

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**BİYOLOJİK AJAN KULLANAN PSORİASİS HASTALARINDA
TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN PSORİASİS ALAN ŞİDDET İNDEKSİ
VE YAŞAM KALİTE İNDEKSLERİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa GÜNDOĞDU

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Nihal KUNDAKCI**

Ankara-2016

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı :	Dr. Mustafa GÜNDOĞDU	Sınav tarihi: ..03/ 01 / 2017...
Anabilim/Bilim Dalı :	Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı :	Prof.Dr. Nihal KUNDAKCI	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: “Biyolojik ajan kullanan psoriasis hastalarında tedavi etkinliğinin psoriasis alan şiddet indeksi ve yaşam kalite indeksleri ile değerlendirilmesi.”

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği

☐ Oy çokluğu

ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr. Nihal KUNDAKCI

Jüri Başkanı / (Tez Danışmanı)

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Başkanı.

Prof.Dr. Seher BOSTANCI

Jüri Üyesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Öğretim Üyesi

Prof.Dr. Ercan ARCA

Jüri Üyesi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Gülhane

Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları

Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın başlangıcından son aşamasına kadar ilgi ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, sadece bilimsel yönüyle değil insani yönüyle de örnek aldığım tez danışmanım sayın Prof. Dr. Nihal Kundakcı'ya,

Doktorluğun bilimsel yönü kadar insani yönünün de ne kadar önemli olduğunu öğrendiğim, birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalının saygı değer tüm öğretim üyelerine,

Asistanlık süresince birlikte çalıştığım, iyi ki de tanıdığım dediğim uzman doktorumuz Seçil Saral ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin çalışkan ve güler yüzlü hemşirelerine, sekreterlerine ve personeline,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili annem, babam, kardeşlerim ve en büyük mutluluk kaynağım olan eşim ve kızlarıma

Tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa GÜNDOĞDU

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TARİHÇE	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.3. ETYOLOJİ	3
2.3.1. Genetik Faktörler	3
2.3.2. Tetikleyici Faktörler	4
2.3.2.1.Enfeksiyonlar	4
2.3.2.2. İlaçlar	5
2.3.2.3. Endokrin faktörler.....	5
2.3.2.4. Fiziksel travma.....	5
2.3.2.5. Sigara ve alkol kullanımı.....	5
2.3.2.6. Psikolojik stres	5
2.4. PATOGENEZ	6
2.4.1. Psoriasiste doğal immün sistemin rolü	6
2.4.1.1. Keratinositler	6
2.4.1.2. Nötrofiller	7
2.4.1.3. Dentritik hücreler	7
2.4.1.4. Antimikrobial peptitler	7
2.4.1.5. Sitokinler.....	7
2.4.2. Psoriasiste kazanılmış immün sistemin rolü	7

2.5. KLİNİK	9
2.5.1. Kronik plak psoriasis	9
2.5.2. Guttat psoriasis.....	9
2.5.3. Eritrodermik psoriasis	10
2.5.4. Seboreik psoriasis (sebopsoriasis).....	10
2.5.5. Tırnak psoriasis	10
2.5.6. Fleksural psoriasis (intertriginöz / invers psoriasis)	11
2.5.7. Psoriatik artrit	11
2.5.8. Püstüler psoriasis.....	11
2.5.8.1. Generalize püstüler psoriasis	11
2.5.8.2. Palmoplantar püstüloz	12
2.5.8.3. Akrodermatitis continua Hallopeau	12
2.6. PATOLOJİ	12
2.7. HASTALIK ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİ	12
2.8. TEDAVİ SEÇENEKLERİ	14
2.8.1. Topikal Tedaviler	15
2.8.2. Fototerapi.....	15
2.8.3. Konvansiyonel sistemik tedaviler	15
2.8.3.1. Metotreksat.....	15
2.8.3.2. Siklosporin.....	18
2.8.3.3. Retinoidler	19
2.8.4. Biyolojik tedaviler	21
2.8.4.1. Etanersept.....	22
2.8.4.2. İnfliksımab.....	23
2.8.4.3. Adalimumab	23
2.8.4.4. Ustekinumab.....	24
2.8.4.5. Sekukinumab.....	24

2.9. BİYOLOJİK TEDAVİ PLANLANAN HASTALARDA YAPILMASI GEREKENLER.....	24
2.10. PSORİASİSTE KOMORBİDİTELER	26
2.10.1. İmmün aracılı inflamatuvar hastalıklar	26
2.10.2. Enfeksiyonlar	26
2.10.3. Malignite	27
2.10.4. Metabolik sendrom	27
2.10.5. Kardiyovasküler hastalıklar.....	27
2.10.6. Hepatobilier hastalıklar	27
2.10.7. Psikolojik rahatsızlıklar.....	28
2.11. PSORİASİSTE YAŞAM KALİTESİ.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	30
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	30
3.1.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri	30
3.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	30
3.2. ÇALIŞMA PLANI.....	31
3.3. TEDAVİ TAKİBİNDE KULLANILAN PARAMETRELER	31
3.3.1. Psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ)	31
3.3.2. Vücut yüzey alanı tululumu (VYA)	32
3.3.3. Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ)	32
3.3.4. Psoriasis İşlev Kaybı İndeksi (PİKİ)	34
3.4. BİYOLOJİK AJANLARIN UYGULAMA ŞEKLİ VE DOZLARI	37
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZİ	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, EŞLİK EDEN HASTALIKLAR VE DAHA ÖNCE KULLANILAN TEDAVİLER	38

4.2. KOZMETİK ÖNEME SAHİP ALANLARIN (YÜZ, SAÇLI DERİ, GENİTAL ALAN, EL, AYAK, EL TIRNAK VE AYAK TIRNAK) DEĞERLENDİRİLMESİ.....	39
4.3. PSORİASİS ALAN ŞİDDET İNDEKSİ.....	44
4.3.1. Daha Önce Biyolojik Ajan Kullanan (Biyolojik Dirençli) ve Biyolojik Ajan Kullanmayanlarda (Biyolojik Naif) Paşi 50, 75, 90, 100 Yanıtlarının Karşılaştırılması	46
4.3.2. Psoriatik Artrit Olan ve Olmayanlarda Tedavi Yanıtlarının Karşılaştırılması	48
4.3.3. Kadın ve Erkeklerde Tedavi Yanıtlarının Karşılaştırılması.....	50
4.3.4. Vücut Kitle İndeksine (VKİ) göre tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi	53
4.4. VÜCUT YÜZEY ALANI TUTULUMU.....	56
4.5. DERMATOLOJİK YAŞAM KALİTE İNDEKSİ.....	57
4.4.1. Tedavi öncesi DYKİ’de etkilenme 10 puanın altı (1.grup) ve 10 puan ve üstü (2.grup) olan hastalarda tedavi ile DYKİ’de düzelme oranlarının karşılaştırılması.....	60
4.4.2. PAŞİ 50, 75, 90, 100 yanıtına göre DYKİ’de düzelme oranlarının karşılaştırılması.....	62
4.5. PSORİASİS İŞLEV KAYBI İNDEKSİ.....	65
4.6. PAŞİ, VYA, DYKİ VE PİKİ ARASINDAKİ KORELASYON	71
4.7. YAN ETKİ	75
4.8. BİYOLOJİK AJANLARIN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	76
4.8.1. Etanersept, adalimumab ve ustekinumab tedavi etkinliklerinin karşılaştırılması.....	76
5. TARTIŞMA	84
5.1. PAŞİ DEĞERLENDİRMESİ.....	86
5.2. DAHA ÖNCE BİYOLOJİK AJAN KULLANAN VE BİYOLOJİK AJAN KULLANMAYANLARDA PAŞİ 50- 75- 90- 100 YANITLARININ DEĞERLENDİRMESİ.....	87

5.3.	PSORİATİK ARTRİT OLAN VE OLMAYANLARDA TEDAVİ YANITLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	89
5.4.	CİNSİYETİN HASTALIK ŞİDDETİ VE TEDAVİ CEVABINA ETKİSİ	90
5.5.	VÜCUT KİTLE İNDEKSİNE GÖRE TEDAVİ YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	91
5.6.	VÜCUT YÜZEY ALANI DEĞERLENDİRMESİ.....	92
5.7.	DERMATOLOJİK YAŞAM KALİTE İNDEKSİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	92
5.8.	TEDAVİ ÖNCESİ DYKİ'DE ETKİLENME 10 PUANIN ALTI (1.GRUP) VE 10 PUAN VE ÜSTÜ (2.GRUP) OLAN HASTALARDA TEDAVİ İLE DYKİ'DE DÜZELME ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	97
5.9.	PAŞI 50-75-90-100 YANITINA GÖRE DYKİ'DE DÜZELME ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	98
5.10.	PSORİASİS İŞLEV KAYBI İNDEKSİ.....	101
5.11.	KOZMETİK ÖNEME SAHİP ALANLARIN (YÜZ, SAÇLI DERİ, GENİTAL BÖLGE, EL, AYAK, EL TIRNAK VE AYAK TIRNAK) DEĞERLENDİRMESİ.....	102
5.12.	ÖLÇEKLER ARASI KORELASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	103
5.13.	ETANERSEPT, ADALİMUMAB VE USTEKİNUMAB TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	104
6.	SONUÇLAR	108
7.	ÖZET.....	113
8.	ABSTRACT	115
9.	KAYNAKLAR	118

KISALTMALAR

Ark.	:	Arkadaşları
Db – UVB	:	Darbant Ultraviyole B
DYKİ	:	Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi
FDA	:	Food and Drug Administration
HBV	:	Hepatit B Virus
HCV	:	Hepatit C Virus
HIV	:	Human Immunodeficiency Virus
HLA	:	Human Leukocyte Antigen
IL	:	İnterlökin
M.Ö.	:	Milattan önce
Max.	:	Maksimum
MHC	:	Major Histocompatibility Complex
Min.	:	Minimum
PAŞİ	:	Psoriasis Alan Şiddet İndeksi
PİKİ	:	Psoriasis İşlev Kaybı İndeksi
PUVA	:	Psoralen+Ultraviyole A
ROR gamma t	:	Retinoic acid-related orphan receptor t-gamma
ss	:	standart sapma
TLR	:	Toll Like Reseptörler
TNF- alfa	:	Tumor Necrosis Factor-alfa
VKİ	:	Vücut kitle indeksi
VYA	:	Vücut Yüzey Alanı tutulumu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Th1 ve Th17 hücrelerinin diferansiasyon, proliferasyon ve efektör fonksiyonlarını gerçekleştiren sitokin ve transkripsiyon faktörleri	8
Şekil 2.	Psoriasisın Th17 hastalığı olduğunu gösteren olaylar dizisi	9
Şekil 3.	Orta-şiddetli psoriasiste tedavi hedeflerinin tanımı.....	15
Şekil 4.	12. ve 24.hafta PAŞİ yanıtları	45
Şekil 5.	12. ve 24.hafta PAŞİ yanıtları	46
Şekil 6.	Daha önce biyolojik ajan kullanmayan (biyolojik naif) ve kullanan (biyolojik dirençli) hastalarda 12.hafta PAŞİ yanıtları.....	47
Şekil 7.	Daha önce biyolojik ajan kullanmayan (biyolojik naif) ve daha önce biyolojik ajan kullanan (biyolojik dirençli) hastalarda 24.hafta PAŞİ yanıtları	48
Şekil 8.	Tedavi öncesi DYKİ <10 ve DYKİ ≥10 olan hasta gruplarında 12. ve 24.haftada DYKİ de bazale göre 5 puan ve üstü azalma sağlanan hasta yüzdeleri	61
Şekil 9.	12.hafta PAŞİ yanıtına göre DYKİ’de düzelme oranları	62
Şekil 10.	24.hafta PAŞİ yanıtına göre DYKİ’de düzelme oranları	63
Şekil 11.	PAŞİ 90 yanıtına göre 12.ve 24.haftada DYKİ’de düzelme değerleri.....	64
Şekil 12.	PAŞİ 75 yanıtına göre DYKİ’de düzelme değerleri.....	65
Şekil 13.	12.haftada PAŞİ yanıtına göre PİKİ’de ortalama düzelme oranları	69
Şekil 14.	24.haftada PAŞİ yanıtına göre PİKİ’de ortalama düzelme oranları	70
Şekil 15.	PAŞİ 75 yanıtı elde edilen ve edilemeyenlerde 12. ve 24.haftada PİKİ düzelme değerleri.....	71
Şekil 16.	Tedavi öncesi PAŞİ ve VYA tutulumu arasında korelasyon	72
Şekil 17.	Tedavi öncesi PAŞİ ve DYKİ arasında korelasyon	72
Şekil 18.	Tedavi öncesi PAŞİ ve PİKİ arasındaki korelasyon	73
Şekil 19.	Tedavi öncesi VYA ve DYKİ arasındaki korelasyon	73

Şekil 20. Tedavi öncesi VYA ve PİKİ arasındaki korelasyon.....74

Şekil 21. Tedavi öncesi DYKİ ve PİKİ arasındaki korelasyon 74



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Psoriasis tedavi seçenekleri	14
Tablo 2.	Metotreksat mutlak ve relatif kontrendikasyonları	16
Tablo 3.	Metotreksat tedavisi alan hasta izleminde yapılması gerekenler	17
Tablo 4.	Metotreksat yan etkileri	17
Tablo 5.	Siklosporin mutlak ve relatif kontrendikasyonları.....	18
Tablo 6.	Siklosporin tedavisi alan hasta izleminde yapılması gerekenler	19
Tablo 7.	Siklosporin yan etkileri.....	19
Tablo 8.	Mutlak ve relatif kontrendikasyonları.....	20
Tablo 9.	Asitretin tedavisi alan hasta izleminde yapılması gerekenler).....	21
Tablo 10.	Asitretinin yan etkileri	21
Tablo 11.	Etanersept yan etkileri	22
Tablo 12.	İnfliksımab yan etkileri.....	23
Tablo 13.	Adalimumab yan etkileri	23
Tablo 14.	Biyolojik ajan kontrendikasyonları.....	25
Tablo 15.	Biyolojik tedavi öncesinde ve tedavi süresince yapılması gerekenler.....	25
Tablo 16.	DYKİ’de alınan puana göre yaşam kalitesinin etkilenme derecesi	32
Tablo 17.	Dermatolojik yaşam kalite ölçeği testi.....	33
Tablo 18.	Psoriasis işlev kaybı indeksi’de alınan puana göre işlev kaybı derecesi	34
Tablo 19.	Psoriasis işlev kaybı indeksi testi	35
Tablo 20.	Eşlik eden hastalıklar	38
Tablo 21.	Kozmetik olarak önemi olan alanların tedavi yanıtları.....	40
Tablo 22.	Kozmetik öneme sahip alanlarda tutulumu olan ve olmayan hastaların tedavi öncesi PAŞİ, VYA, DYKİ, PİKİ değerlerinin karşılaştırması	43

Tablo 23. Psoriatik artrit olan ve olmayanlarda tedavi yanıtlarının karşılaştırılması.....	50
Tablo 24. Kadın ve erkeklerde tedavi öncesine göre 12.hafta PAŞİ, VYA, DYKİ, PİKİ düzelme oranları.....	52
Tablo 25. Kadın ve erkeklerde tedavi öncesine göre 24.hafta PAŞİ, VYA, DYKİ, PİKİ düzelme oranları.....	53
Tablo 26. VKİ değerlerine göre tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.haftada PAŞİ, VYA, DYKİ ve PİKİ değerlerinin karşılaştırması.....	56
Tablo 27. Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.hafta DYKİ alt kategori tedavi cevaplarının karşılaştırılması	59
Tablo 28. Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.haftada DYKİ etkilenme dereceleri	60
Tablo 29. Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.hafta PİKİ alt kategorileri tedavi cevaplarının değerlendirilmesi.....	67
Tablo 30. Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.haftada PİKİ etkilenme dereceleri	68
Tablo 31. Biyolojik tedavi başlanmadan önce tedavi gruplarındaki hasta özellikleri	77
Tablo 32. Biyolojik ajanların 12. ve 24.hafta PAŞİ yanıtlarının karşılaştırması	82
Tablo 33. Biyolojik tedavi ile DYKİ'deki değişimlerin karşılaştırılması.....	96

1. GİRİŞ

Psoriasis, keskin sınırlı eritemli, skuamlı plaklarla karakterize, ataklar ve remisyon dönemleri ile seyreden, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Kadın ve erkekleri eşit sıklıkta etkileyen hastalık, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen, başlangıç yaşı olarak 20-30 yaş ve 50-60 yaşları arasında artış görülmektedir. Hastaların %75'inde başlangıç 40 yaşından önce olup, kadınlarda erkeklere göre daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır (1).

Hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinmemekte birlikte genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir (2). Araştırmalarda anne veya babadan birinde psoriasis olan çocukta hastalık gelişme riski %14 iken, her ikisinde de hastalık var ise bu oran %41 olarak bulunmuştur (3). Psoriasis ile ilişkili çeşitli genler tanımlanmakla birlikte kromozom 6p lokusunda yerleşen PSORS 1 geni hastalıkla en çok ilişkili olanıdır (4).

Hastalığın en sık görülen tipi psoriasis vulgarisdir (5). Psoriasiste kür sağlayan herhangi bir tedavi yöntemi bulunmamakta olup, tedavide amaç hastalarda tam iyileşme veya hastanın yaşam kalitesini en az düzeyde etkileyecek iyilik halinin sağlanmasıdır (6). Hastalık görünür bölgeleri etkilemesi ve kronik seyir göstermesi sebebi ile hastalarda sosyal izolasyon, depresyon, utanma, çekinme gibi psikolojik sorunlara yol açabilir. Öyle ki psoriasis yaşam kalitesini kronik sistemik hastalıklar kadar etkileyebilir (7). Bundan dolayı hastalığın şiddetinin belirlenmesinde sadece fizyolojik değil, aynı zamanda psikolojik değerlendirilmelerin de yapılması gerekir (8).

Psoriasis tedavisinde topikal tedaviler, fotokemoterapi, konvansiyonel sistemik tedaviler ve biyolojik tedaviler kullanılmaktadır. Psoriasis tedavisinde topikal ajanların başlıca avantajları sistemik yan etkilerinin bulunmamasıdır. Topikal tedavilerin zaman alıcı ve oyalayıcı olmaları ise yaşam kalitesine olumlu etkilerini sınırlamaktadır (5).

Konvansiyonel sistemik tedaviler (metotreksat, siklosporin, asitretin) ve fototerapi/fotokemoterapi (db-UVB, PUVA) ise organa yönelik yan etkileri nedeni ile sık monitörizasyon gerektirmekte ve iş gücü kaybına yol açmaktadır. Bu yüzden bakıldığında uygulama kolaylığı, uygulama sıklığı ve monitörizasyon gerektirme

azlığı biyolojik tedavilerin konforlu ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olabileceği öngörüsünü getirmektedir. Yapılan çalışmalarda da hem klinik olarak düzelme hem de yaşam kalitesindeki düzelme diğer tedavilerle karşılaştırıldığında biyolojik ajanlarda daha fazla bulunmuştur (9, 10).

Biz de çalışmamızda biyolojik tedavi ajanlarının etkinliğini ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini değerlendirmeyi planladık. Bu amaçla tedavi etkinliğini değerlendirme kriteri olarak takip süresince hastalara hastalığın klinik şiddetini değerlendirmek için psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ), vücut yüzey alanı tutulumu (VYA), yaşam kalitesini değerlendirmek için de dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKİ) ve psoriasis işlev kaybı indeksi (PİKİ) uygulanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Psoriasis ile ilgili ilk bilgiler Hipocrates'e (M.Ö.460-377) aittir. Psora kelimesi deskuamatif durumu tanımlamak için kullanılmakta olup ilk defa Galen tarafından M.Ö. 129-99 tarihleri arasında kullanılmıştır. Yıllarca lepra ve psoriasis aynı hastalık grubu olarak düşünülmüştür. Ferdinand von Hebra 1841 yılında psoriasisin lepradan ayrı bir hastalık olduğunu bildiren klinik özelliklerini tanımlamıştır (1, 11).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Avrupa ve Kuzey Amerikada psoriasis sıklığı yaklaşık olarak %2'dir (12). Ülkemizde ise Kundakçı ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada psoriasis sıklığı %1.3 olarak bulunmuşken (13) Serdaroğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise %0.5 olarak bulunmuştur (14). Psoriasis beyaz ırkta daha fazla görülür. Kadın ve erkekleri eşit sıklıkta etkilemekle birlikte kadınlarda daha erken yaşlarda ortaya çıkar (2). Genetik yatkınlığı fazla olanlarda hastalık genelde 40 yaşından önce başlayıp tip 1 psoriasis olarak tanımlanır. Genetik yatkınlığı zayıf olanlarda ise hastalık daha geç yaşlarda görülmekte olup tip 2 psoriasis olarak tanımlanır. Tip 1 psoriasis tanılı hastalarda hastalık daha şiddetli seyretmektedir. Ayrıca tip 1 psoriasis tanılı hastaların yakınlarında hastalık gelişme riski 10 kat fazla iken tip 2 psoriasis tanılı hastalarda hastalık gelişme riski 1-2 kat artmıştır (12, 15, 16).

2.3. ETYOLOJİ

2.3.1. Genetik Faktörler

Psoriasis tanılı hastaların ailelerinde hastalığın görülme sıklığının arttığı uzun süredir bilinmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda monozigotik ikizlerde psoriasis görülme sıklığı %65-72 oranında bulunurken dizigotik ikizlerde %15-30 olarak bulunmuştur (17). Yine başka bir çalışmada psoriasis gelişme riski anne ve babadan

birinde hastalık varsa %14, ikisinde hastalık varsa %41, eğer bir kardeşte hastalık varsa %6 olarak bildirilmiştir (3).

Psoriasis hastalarında birçok kromozom üzerinde hastalığa yatkınlık oluşturan genler tanımlanmıştır. Bu genlerden PSORS1: 6p21.33, PSORS2: 17q25.3, PSORS3: 4q, PSORS4: 1q21, PSORS5: 3q21, PSORS6: 19p13-q13, PSORS7: 1p, PSORS8: 16q, PSORS9: 4q31, PSORS10: 18p11.23, PSORS12:20q13, PSORS13: 6q21 lokalizasyonlarda bulunmaktadır (17). Psoriasis ile MHC (Major Histocompatibility Complex) arasındaki bağlantıyı araştıran çalışmalarda MHC klas 1 antijenlerinden HLA B13, B17, Bw16, Bw17, Bw6, Bw37, Bw57, A30 ile MHC klas 2 antijenlerinden HLA-DR7 arasındaki ilişki gösterilmiştir. Etnik gruptan bağımsız olarak psoriasis ile en kuvvetli ilişki HLA Cw6 arasında saptanmıştır (16). Birinci derece akrabalarında psoriasis saptanan tip 1 psoriasis tanılı hastalarda HLA-Cw6 sıklığı %85.3 oranında saptanırken tip 2 psoriasis hastalarında bu oran %14.7 oranında bulunmuştur (15).

2.3.2. Tetikleyici Faktörler

Genetik yatkınlığı olan kişilerde bazı çevresel ve sistemik faktörler hastalığın ortaya çıkmasına veya alevlenmesine sebep olabilir.

2.3.2.1.Enfeksiyonlar

Psoriatik hastaların %45'inde tetikleyici olarak enfeksiyonlar gösterilmiştir (18). Tekrarlayan streptokok enfeksiyonlarının özellikle guttat tip psoriasis olmak üzere kronik plak tip psoriasis ile de ilişkili bulunmaktadır ve kronik tekrarlayan streptokok enfeksiyonu nedeni ile tonsillektomi yapılan hastalarda psoriasis lezyonlarında iyileşme gözlenmiştir (19-21).

Sinüzit, solunum yolu, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem enfeksiyonlarında psoriasis alevlenmelerine sebep olabilecek diğer enfeksiyöz odaklardır. HIV enfeksiyonu ise psoriasis sıklığını arttırmamakla birlikte hastalığın şiddetlenmesine sebep olur (1).

2.3.2.2. İlaçlar

Beta blokerler, lityum, antimalaryeller ve interferon ile psoriasisın şiddetlenmesi arasında kuvvetli ilişki bulunmakla birlikte anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar ve tümör nekrozis faktör- alfa (TNF- alfa) inhibitörleri ile psoriasis arasında da ilişki bulunmaktadır (22). Kortikosteroidlerin hızlı kesilmesi püstüler psoriasise sebep olabileceği gibi plak tip psoriasisı de alevlendirebilir (23).

2.3.2.3. Endokrin faktörler

Hipokalsemi ile generalize püstüler psoriasis ve impetigo herpetiformis arasında bağlantı bulunmaktadır. Aktif vitamin D3 analogları hastalıkta iyileşme sağlamıştır (1).

2.3.2.4. Fiziksel travma

Psoriasis hastalarında travma ile sağlam deride hastalık oluşması köbner fenomeni olarak adlandırılır. Hastaların ortalama %25'inde görülmekte olup ilk olarak 1877 yılında Heinrich Koebner tarafından tanımlanmıştır (2).

2.3.2.5. Sigara ve alkol kullanımı

Psoriasis hastalarında sigara ve alkol tüketimi artmıştır (24). Öyle ki orta ve şiddetli psoriasis hastalarının %30'unda alkol kullanımı bulunmakta olup %7'sinde ise alkol bağımlılığı bulunmaktadır (2).

2.3.2.6. Psikolojik stres

Psoriasis hastalarının %80'i hastalık aktivasyonu sırasında psikolojik sorun yaşamaktadır. Orta ve şiddetli psoriasis hastalarında anksiyete ve depresyon sıklığı normal popülasyona göre artmıştır. Hastaların yaklaşık olarak %20 'sinde antidepresan kullanımı mevcuttur (2).

2.4. PATOGENEZ

Psoriasis keratinositlerin anormal farklılaşması ve çoğalması ile karakterize bir hastalıktır. Epidermis ve dermiste baskın olarak T lenfositlerinden oluşan hücre infiltrasyonu, dermal yeni damar oluşumu ve vasküler dilatasyon bulunur (25). Siklosporin gibi T hücre baskılayıcılarının psoriasisde iyileşme sağladığı gösterilene kadar hastalığın patogenezinde siklik AMP, eikozanoidler, protein kinaz C, fosfolipaz C, poliaminler ve transforme edici büyüme faktörü (TGF)-A' yı içeren birtakım mediatörler suçlanmıştır (1, 26). Son yıllarda ise travma veya spontan gelişen lezyonlarda deriye ilk olarak T hücrelerinin göç etmesi, T hücre baskılayıcıların tedavide kullanılması, psoriasisli hastadan yapılan kemik iliği nakli sonrası alıcıda lezyonların ortaya çıkması gibi gözlemler nedeni ile psoriasis T hücre aracılı hastalık olarak kabul edilmektedir (25, 27, 28).

Hastalığın başlamasında ve sürmesinde başlıca sorumlu tutulan hücreler keratinositler, CD4+/CD8+ T hücreler, doğal öldürücü T hücreleri (NK), Langerhans hücreleri ve dentritik hücrelerdir. Bu hücrelerden salınan kemokin ve sitokinler de hastalığın patogenezinde önemli yer tutarlar (1).

2.4.1. Psoriasisde doğal immün sistemin rolü

Keratinositler, NK T hücreleri, dentritik hücreler, nötrofiller, sitokinler, antimikrobial peptitler, Toll Like Reseptörler (TLR) patogeneizde rol oynayan doğal immün sistem elemanlarındandır.

2.4.1.1. Keratinositler

Psoriasisde epidermal hiperplazinin doğal bağışıklık sisteminin abartılı yanıtı sonucu olduğu düşünülmektedir (29). Keratinositlerden TNF-a, IL-1, IL-6, IL-8, TGF- β 1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınır. Ayrıca IL-8 nötrofiller için kuvvetli kemoatraktandır (30). TNF-a, IL-1 β , TGF- β 1 ve IL-6 psoriasis patogenezinde kritik rolü olan Th 17 hücrelerinin oluşumunda önemli role sahiptir (31).

2.4.1.2. Nötrofiller

Lezyonlu deride epidermal alanda nötrofillerin birikmesi ile mikroapse alanları oluşur. Nötrofillerden salınan lökosit esteraz enziminin epidermal hiperproliferasyona sebep olabileceği gösterilmiştir (32).

2.4.1.3. Dentritik hücreler

Dentritik hücreler antijenik uyarıyı T hücrelerine sunarak spesifik T hücre yanıtının oluşmasını sağlar. Psoriasiste lezyonel bölgede bol miktarda dentritik hücre bulunmakta olup, spesifik T hücre yanıtının Th1 ve Th 17 tarafına kaymasını sağlar (33).

2.4.1.4. Antimikrobiyal peptitler

Travma veya enfeksiyonlar deride β -defensin-2, katherisin (LL-37) gibi antimikrobiyal peptitlerin salınmasına sebep olur. Bu peptitler dentritik hücreler ve T hücreleri için kemotaktik etki gösterir (30).

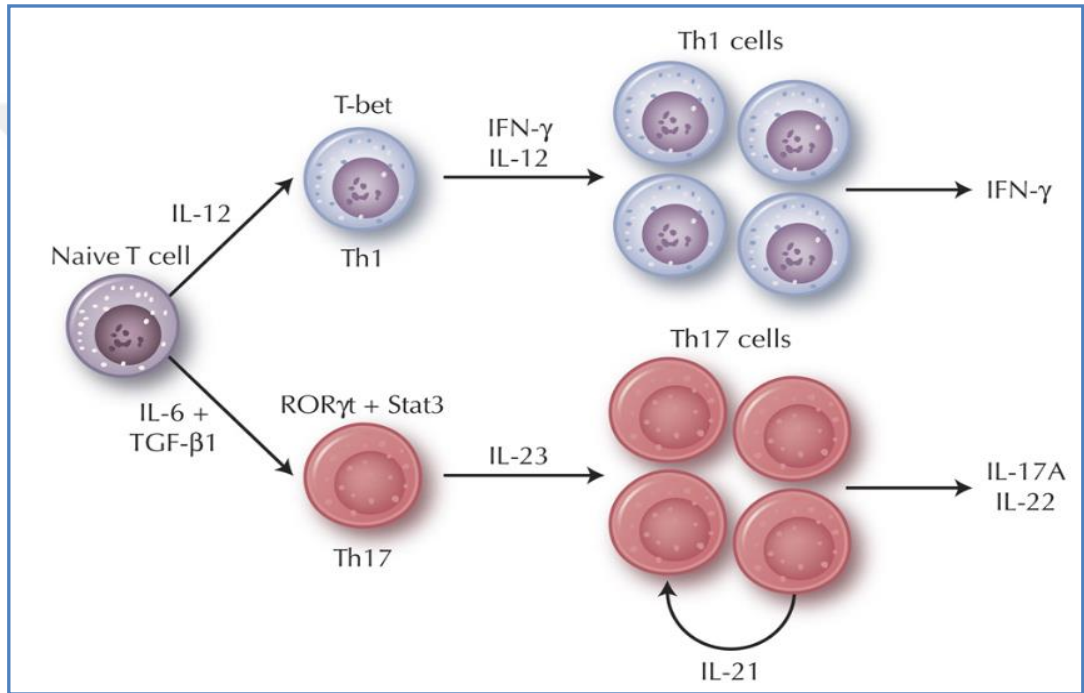
2.4.1.5. Sitokinler

Psoriasiste Th1 sitokinlerinden olan IL-2, IL-8, IFN-gamma, TNF-alfa, IL-15, IL-17, IL-22, IL-23 seviyelerinde artış olmasına karşı Th2 sitokinlerden olan IL-10 seviyelerinde azalma gözlenir. Hastalık şiddeti ile kandaki IL-22 düzeyi korelasyon gösterir. Th1 sitokinlerinden TNF-alfa, IL-12/23, IL-17'ye karşı geliştirilen antikorlar ile psoriasiste önemli derecede iyileşme sağlanması bu sitokinlerin patogenezdaki rolünü destekleyen kanıtlardandır (1, 25).

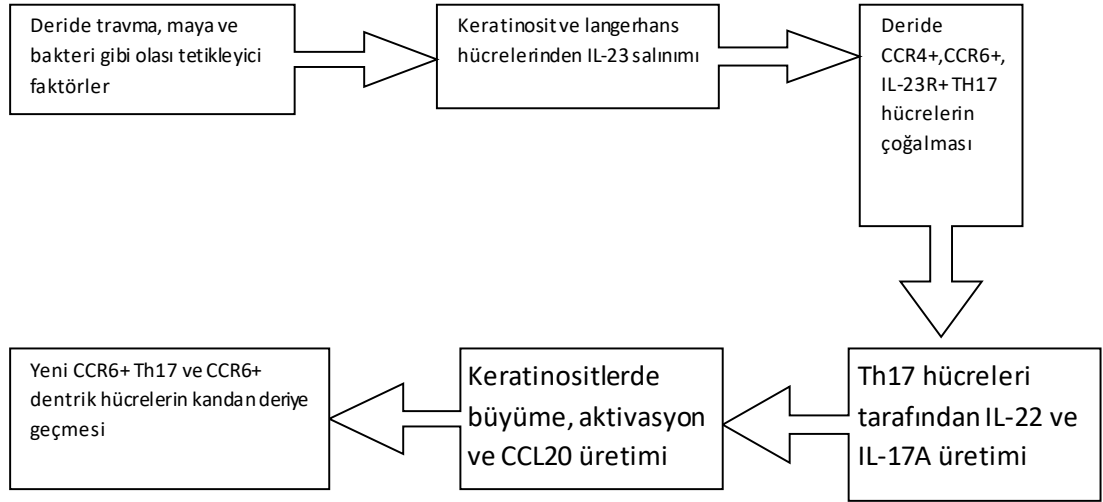
2.4.2. Psoriasiste kazanılmış immün sistemin rolü

T lenfositleri ürettikleri sitokin profiline göre Th1, Th2, Th17 ve Treg olmak üzere dört alt gruba ayrılır. Antijenik uyarı sonrası dentritik hücrelerden salınan sitokinler psoriasiste hangi tip T lenfositlerin aktive olacağını belirler. Dentritik hücrelerden salınan IFN-gamma ve IL-12 Th1 gelişimini uyarır ve bu sayede Th1

lenfositlerden başlıca IL-2 ve IFN-gamma salınımı olur. Ortamda IL-6, TGF- β 1, ROR gamma t ve stat3 varlığında ise Th17 gelişimi olur. Keratinosit ve langerhans hücrelerinden salınan IL-23, Th17 hücreleri tarafından IL-17 ve IL-22 salınımını uyarır. IL-17 ve IL-22 hastalık şiddetli ile paralel seyir göstermekte olup, IL-17 sitokininini hedefleyen tedaviler psoriasisde anlamlı iyileşme sağlamıştır. Th17/ IL-23 aksı son zamanlarda psoriasis patogenezinde önemli bir yer tutmaktadır (31). Şekil 1 ve 2 de psoriasis patogenezinde T lenfositlerin rolü ve ilişkili sitokinler gösterilmiştir.



Şekil 1. Th1 ve Th17 hücrelerinin diferansiasyon, proliferasyon ve efektör fonksiyonlarını gerçekleştiren sitokin ve transkripsiyon faktörleri (31)



Şekil 2. Psoriasisın Th17 hastalığı olduğunu gösteren olaylar dizisi (31).

2.5. KLİNİK

Psoriasis keskin sınırlı, eritemli, sedef renginde beyaz lameller skuamlı plaklarla karakterizedir. Psoriatik lezyonlar genellikle kaşıntılı olup lezyon etrafında küçük papüllerin olması hastalığın yayılma evresinde olduğunu gösterir. Psoriasis tanısı genellikle klinik olarak konulmaktadır. Yaşam boyu bir kişide hastalığın değişik şekilleri bir arada olabilir. En sık görülen form kronik plak tip psoriasis olup bunu guttat ve eritrodermik tip psoriasis takip eder (1).

2.5.1. Kronik plak psoriasis

Hastaların %80-90'ını etkilemektedir (34). Klasik tutulum yerleri diz, dirsek, saçlı deri ve presakral alandır. El içi ve ayak tabanı tutulumu da eşlik edebilir. Hastalık genelde kronik seyirlidir ve hastaların sadece %5'inde 5 yıldan daha uzun remisyonlar bildirilmiştir (1).

2.5.2. Guttat psoriasis

Erişkinlerde %2 oranında görülmekle birlikte çocuklarda daha sık rastlanan formdur. Lezyon boyutu 2-3 mm ile 1 cm arasında değişmekte olup hastalık genelde

gövde ve proksimal ekstremiteleri tutar. Hastaların yarısından fazlasında üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardır (1, 2).

2.5.3. Eritrodermik psoriasis

Psoriasisin neredeyse tüm vücut alanlarını tuttuğu ve yaklaşık olarak %1-2 oranında görülen sık rastlanmayan bir formudur. Psoriatik eritroderma akut ve kronik form olarak iki alt kategoride incelenebilir. Kronik formda kronik plak psoriasis tüm vücut alanlarını kaplayacak şekilde genişlemiştir. Arada sağlam deri alanlarının bulunması önemli bir ipucudur. Genelde prognozu iyidir. Akut form ise sistemik hastalık, alkolizm, antimalaryel ve topikal iritan kullanımı, sistemik kortikosteroid, metotreksat ve siklosporinin ani kesilmesi sonrasında ortaya çıkar. Sistemik komplikasyonları nedeni ile genel durumu bozan labil bir hastalık tablosudur (2).

2.5.4. Seboreik psoriasis (sebopsoriasis)

Bazen psoriasis; vücudun diğer alanlarında psoriasise ait bulgu olmadan, saçlı deri, glabellar alan, nazolabial sulkuslar, retroaurikular bölge, kaşlar, presternal ve interskapular alanlar gibi seboreik bölgeleri tutabilir. Bu gibi durumlarda psoriasis seboreik dermatit'ten ayırt edilemez ve bu tablo sebopsoriasis olarak da adlandırılmaktadır (2).

2.5.5. Tırnak psoriasis

Psoriasis hastalarının %10-80'inde tırnak tutulumu bildirilmiştir. El tırnakları ayak tırnaklarından daha fazla etkilenir. Psoriasis tırnak matriksi, tırnak yatağı veya hiponişyumu etkileyebilir (1). Tırnak matriks tutulumu kliniğe yüksük tırnak olarak yansır. Tırnak yatağı tutulumunda ise yağ lekeleri, subungal hiperkeratoz, splinter hemoraji ve distal onikolizis görülür. Ayrıca tırnak tutulumu şiddetli hastalık, uzun hastalık süresi, ailede psoriasis olması ve psoriatik artrit ile ilişkili olabilir (2).

2.5.6. Fleksural psoriasis (intertriginöz / invers psoriasis)

Psoriasisin aksilla, inguinal, intergluteal alan ve meme altları gibi kıvrım yerlerini etkilemesidir. Keskin sınırlı, skuamın az olduğu pembe-kırmızı plaklarla karakterizedir. Lokal kutanöz enfeksiyonlar tetikleyici olabilir (1).

2.5.7. Psoriatik artrit

Psoriatik artrit, psoriasis hastalarının yaklaşık %40'ında görülen seronegatif inflamatuvar bir artritir. Hastaların %70'inde hastalığın başlangıcı ilk önce kutanöz tutulum ile olurken %20'sinde eklem şikayetleri ilk başvuru nedeni olabilir. Tırnak ve saçlı deri tutulumu olan hastalarda eklem tutulum riski artmıştır. Psoriatik artrit tanıli hastaların %30'unda üveit ve konjunktivit gibi oküler hastalıklar eşlik edebilir (2).

Klinik olarak mono ve asimetric oligoartrit, distal interfalangial, romatoid artrit benzeri, mutilan artrit ve spondilit/sakroileit benzeri formları, daktilit ve entezit şeklinde bulgular vardır. Mono ve asimetric oligoartiküler tip en sık görülen form olup spondilit/sakroileit grubunda HLA-B27 pozitifliği sıktır (1).

2.5.8. Püstüler psoriasis

Generalize, palmoplantar püstüloz ve akrodermatitis continua olmak üzere 3 alt tipi vardır.

2.5.8.1. Generalize püstüler psoriasis

Eritem ve steril püstüllerle karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Gebelik, kortikosteroid veya diğer sistemik tedavilerin hızlı kesilmesi, hipokalsemi, enfeksiyonlar, topikal iritanlar tetikleyici faktörler olarak bulunmaktadır. Gebelikte görülen özel formu impetigo herpetiformis olarak adlandırılır. Von Zumbusch, anüler patern, ekzantematik patern, lokalize patern olmak üzere dört klinik alt tipi bulunmaktadır (1).

2.5.8.2. Palmoplantar püstüloz

Avuç içi ve ayak tabanlarında steril püstüllerin bulunduğu klinik alt tiptir. Az sayıda hastada ek olarak vücudun diğer bölgelerinde kronik plaklar bulunabilir. Lokal enfeksiyonlar ve stres tetikleyici faktörler arasında olup sigara kullanımı kliniği kötüleştirebilir. Palmoplantar püstülozis SAPHO sendromuna eşlik edebilir (1).

2.5.8.3. Akrodermatitis continua Hallopeau

El parmaklarının distal kısmı ve bazen ayak parmaklarında püstül görülebilen, takip eden evrede skuamın eşlik edebildiği nadir görülen bir hastalıktır. Tırnak yatağının tutulmasına bağlı olarak tırnak plağında düşme olabilir (1).

2.6. PATOLOJİ

Epidermiste fokal lenfosit ve nötrofil birikimi ile akantoz ve spongioz gelişir. Fokal akantotik ve spongiotik alanların üzerinde granüler tabaka kaybolmuştur ve parakeratotik hücreler izlenir. Spongiotik bir püstül içerisinde nötrofillerin toplanmasına kogo'yun spongiiform püstülü denir. Munro mikroapseleri ise stratum korneumda nötrofil artıklarının parakeratoz ile çevrilmesidir. Dermiste kapillerler artmıştır. Perivasküler lenfosit, makrofaj ve nötrofil infiltrasyonu görülebilir (1).

Püstüler psoriasis: Keratinositler arasında çok sayıda nötrofil birikimi vardır. Stratum korneumda parakeratozla çevrili nötrofil kümeleri gözlenir (1).

2.7. HASTALIK ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİ

Hastalık şiddetinin belirlenmesi tedavi seçimi ve takibinde önemli bir yere sahiptir. Psoriasis uzun yıllardır üzerinde çalışılan bir hastalık olmasına rağmen henüz hastalık şiddetini belirleyen laboratuvar parametresi yoktur (2). PAŞİ ve VYA hastalık şiddetinin doktor tarafından belirlenmesinde kullanılan parametrelerdendir (35). PAŞİ 1978 yılından beri hastalık şiddetinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Psoriasis plağındaki eritem, kepeklenme ve infiltrasyon derecesi değişik vücut alanlarında hastalığın yaygınlığına göre derecelendirilerek hesaplanır (2). Bununla birlikte

psoriasis ile ilgili yapılan çalışmalarda psoriasisin sadece cildi etkileyen bir hastalık olmadığı psoriasise eşlik eden bazı hastalıkların olduğu gösterilmiştir (36). Psoriasisin görünür bölgeleri etkilemesi ve uzun süreli bir hastalık olması nedeni ile anksiyete, depresyon, sosyal izolasyon gibi psikolojik etkilerinin olabileceği ve hastaların yaşam kalitelerinin önemli derecede etkilendiği gösterilmiştir (37, 38). PAŞİ ile yaşam kalitesindeki bozulmanın her zaman korele olmadığı düşünülmektedir. Bu da sınırlı hastalığı olanlarda el, yüz, saçlı deri, genital ve tırnak tutulumu mevcut ise PAŞİ hafif hastalığı gösterse bile yaşam kalitesindeki bozulmanın fazla olması ile açıklanmaktadır (6). Bunun üzerine PAŞİ ve VYA ile birlikte yaşam kalitesini değerlendiren ölçekler kullanılmaya başlanmıştır. Psoriasisin yaşam kalitesi üzerine olan etkisini ölçen psoriasise ve dermatolojik hastalıklara özgü yaşam kalite ölçekleri bulunmaktadır. Dermatolojik hastalıklara özgü ölçeklerden olan DYKİ ve psoriasise özgü yaşam kalite ölçeklerinden olan PİKİ hastalık şiddetini belirlemede yaygın olarak kullanılmaktadır (39).

Yayınlanan tedavi kılavuzlarında PAŞİ, VYA ve DYKİ'nin hastalık şiddetini belirlemede ve tedavi takibinde kullanılması önerilmektedir. PAŞİ, VYA ve DYKİ kullanılarak hastalık şiddeti hafif ve orta-şiddetli olarak tanımlanabilir.

Hafif plak psoriasis: Hastalık şiddetini belirleme ölçeklerinden $VYA \leq 10$ ve $PAŞİ \leq 10$ ve $DYKİ \leq 10$ ise hafif plak psoriasis olarak tanımlanır. Bir hastada $VYA \leq 10$ ve $PAŞİ \leq 10$ iken $DYKİ$ 'i 10'dan büyük ise VYA ve PAŞİ değerlerine göre hafif hastalık kategorisinde olmasına rağmen hastanın yaşam kalitesinin önemli derecede etkilendiğini düşünülerek orta-şiddetli hastalık olarak değerlendirilmelidir. VYA ve PAŞİ değerlerinin düşük olmasına rağmen DYKİ değerinin yüksek olması görünür alanların tutulumu, saçlı deri tutulumu, genital alan tutulumu, avuç içi ve ayak tabanı tutulumu, en az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi, kaşıntı şikayeti varlığı ve dirençli plakların varlığı ile açıklanabilir. Eğer bir hastada yukarıda bahsedilen belirti ve bulgular var ise VYA ve PAŞİ değerleri hafif hastalığı gösterse bile yaşam kalitesi etkilendiği için hastalık orta-şiddetli olarak değerlendirilebilir (6, 40).

Orta - şiddetli plak psoriasis: Hastalık şiddetini belirleme ölçeklerinden $VYA > 10$ veya $PAŞİ > 10$ ve $DYKİ > 10$ ise orta- şiddetli plak psoriasis olarak değerlendirilir. Eğer bir hastada $VYA > 10$, $PAŞİ > 10$ iken $DYKİ \leq 10$ ise psoriasis'in

yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemediği düşünülür ve hafif hastalık olarak değerlendirilebilir (6, 40).

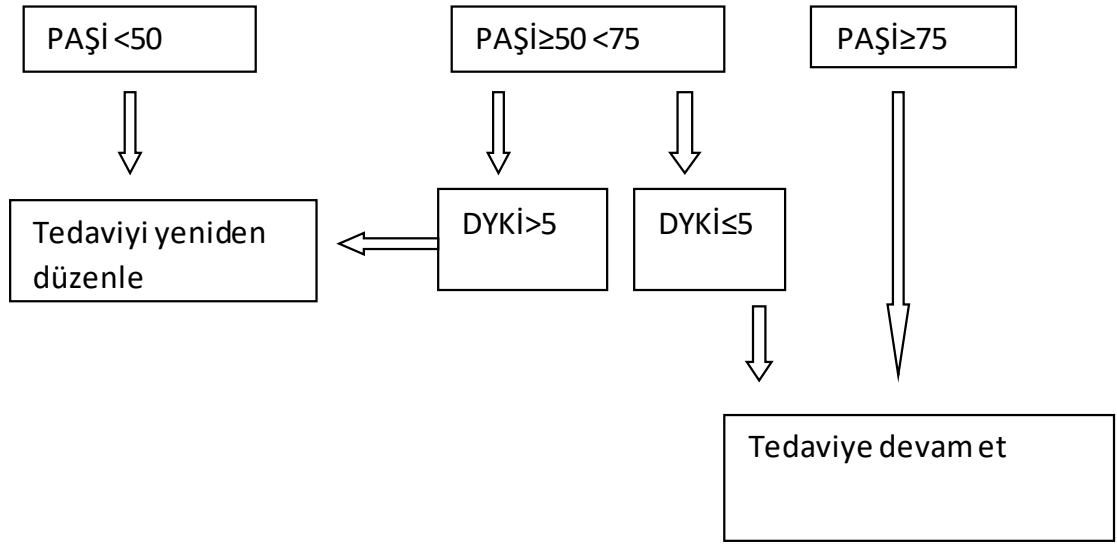
2.8. TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Psoriasis tedavisi topikal tedaviler, fototerapi, konvansiyonel sistemik tedaviler ve biyolojik tedaviler olmak üzere dört başlık altında incelenebilir (1). Biyolojik tedaviler tedavi memnuniyeti ve yaşam kalitesindeki düzelme açısından diğer tedavi alternatiflerinden daha etkilidir (9, 41). Tedavi seçenekleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Psoriasis tedavi seçenekleri

Topikal tedaviler	Fotokemoterapi	Konvansiyonel sistemik tedaviler	Biyolojik tedaviler
Kortikosteroidler	Geniş bant UVB	Metotreksat	Etanersept
D vitamini analogları	Darband UVB	Siklosporin	Adalimumab
Kortikosteroid / D vitamini kombinasyonu	UVA	Asitretin	İnfliksımab
Tazaroten	Psoralen+ UVA		Ustekinumab
Kalsinörin inhibitörleri			
Antralin			
Salisilik asit ve nemlendiriciler			

Psoriasis tedavisi indüksiyon ve idame olmak üzere iki basamaktan oluşmaktadır. İndüksiyon fazı genelde tedavinin ilk 16 haftasını kapsamaktadır. İndüksiyon fazı sırasında PAŞİ skorunda %75 ve üzeri düzelme sağlanmışsa veya %50-75 arası düzelme sağlanmışken DYKİ <5 ise veya başlangıca göre 5 puan gerilemişse tedavi başarılı olarak kabul edilir ve devamı önerilir. İdame fazı ise indüksiyon fazı esnasında elde edilen tedavi başarısının devam ettirilmesidir. Psoriasis tedavisinde ana hedef hastalarda başlangıç PAŞİ skorunda en az %50 düzelme sağlanmasıdır. PAŞİ skorunda %50 azalma gözlenmemiş ise yaşam kalitesine bakılmaksızın tedavinin yeniden düzenlenmesi önerilir (6, 40).



Şekil 3. Orta-şiddetli psoriasisde tedavi hedeflerinin tanımı (6)

2.8.1. Topikal Tedaviler

Psoriasis topikal tedavisinde birinci basamak tedavi seçenekleri kortikosteroidler, D vitamini analogları, kortikosteroid / D vitamini kombinasyonu, tazaroten, takrolimus ve pimekrolimustur (40, 42). VYA tutulumu %5'in altında olan hastalarda genelde topikal tedavi tercih edilmelidir (43). Uygulamanın zaman alıcı ve zahmetli oluşu, kısmi tedavi yanıtı, tedavi etkinliğine duyulan güvensizlik, yan etki korkusu topikal tedavinin uygulanmasını sınırlandıran faktörlerdir (42).

2.8.2. Fototerapi

Orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde geniş ve darbant UVB, Oral ya da topikal psoralen uygulaması sonrası UVA kullanılabilir (2).

2.8.3. Konvansiyonel sistemik tedaviler

2.8.3.1. Metotreksat

Psoriasisde metotreksat tedavisi, Food and Drug Administration (FDA) tarafından 1971 yılında onaylanmış olup kronik plak tip psoriasisde birinci basamak sistemik tedavi ajanı olarak kullanılmaktadır. Özellikle psoriatik artrit eşlik ediyorsa

tercih edilmektedir (2, 44). Metotreksat, haftalık oral ya da parenteral olarak 7,5-25 mg/ hafta doz aralığında uygulanmakta olup önerilen tedavi şekli hematolojik yan etkilerinin kontrol edilebilmesi için 7,5 mg/hafta test dozunda başlanıp 1 hafta sonra hematolojik parametreler kontrol edilerek doz artırılmasıdır (45). Metotreksat kullanımının mutlak ve relatif kontrendikasyonları Tablo 2’de gösterilmiştir.

Metotreksat başlanacak hastalarda alkol tüketimi, anormal karaciğer fonksiyon testleri, karaciğer hastalığı öyküsü (hepatit B, hepatit C), diyabet, obezite, hepatotoksik ilaç maruziyeti, folat desteğinin olmaması ve hiperlipidemi gibi risk faktörlerinin varlığında hepatotoksisite riski arttığı için tedavi öncesi ve kümülatif doz 1-1,5 gr olunca karaciğer biyopsisi önerilmektedir (40, 44, 46).

Metotreksat tedavisi planlanan hastalarda tedavi öncesi ve takiplerinde bakılması gereken parametreler Tablo 3’te gösterilmiştir. En sık saç dökülmesi, bulantı, kusma, karın ağrısı, bitkinlik, baş ağrısı gibi yan etkiler görülmekte olup gelişebilecek diğer yan etkiler Tablo 4’te gösterilmiştir. Metotreksat toksisitesi gelişirse hastaya acilen folinik asit verilmelidir (44).

Tablo 2. Metotreksat mutlak ve relatif kontrendikasyonları (44)

Mutlak kontrendikasyonlar	Relatif kontrendikasyonlar
Çocuk planı olan hasta (kadın ve erkek)	Böbrek fonksiyon bozukluğu
Gebelik ve laktasyon	Karaciğer fonksiyon bozukluğu
Yetersiz kontrasepsiyon	Kronik konjestif kardiyomiyopati
Metotreksata karşı hipersensitivite	Diyabet
Ciddi karaciğer hastalığı	Hepatit öyküsü
Renal yetmezlik	Uyumsuz hasta
Tüberküloz veya diğer ciddi enfeksiyon öyküsü	Ülseratif kolit
Aktif peptik ülser	Diare
Hematolojik değişiklikler (lökeni, trombositopeni, anemi)	Gastrit

Tablo 3. Metotreksat tedavisi alan hasta izleminde yapılması gerekenler (47)

	Tedavi öncesi	Bir hafta sonra	İlk iki ay 2 haftada 1	Daha sonra her 2-3 ayda bir
Tam kan sayımı*	X	X	X	X
Karaciğer fonksiyon testleri*	X		X	X
Kreatinin	X		X	X
İdrar tahlili	X		X	X
Gebelik testi	X			
HBV/HCV/HIV	X			
Serum albümin	X		X	X
Akciğer grafisi	X			
PIIINP	X			Her 3 ayda bir

*Eğer lökosit < 3, nötrofil < 1, trombosit <100 veya karaciğer enzimleri >2x bazal değer ise doz azaltılır veya kesilir.

Tablo 4. Metotreksat yan etkileri (44)

Çok sık	Saç dökülmesi
Sık	Bulantı, yorgunluk, kusma, karaciğer fonksiyonlarında yükselme
Bazen	Ateş, baş ağrısı, depresyon, enfeksiyonlar
Nadir	Kemik iliği süpresyonu, karaciğer fibrosisi ve siroz, gastrointestinal ülasyon, nefrotoksisite
Çok nadir	İnterstisyel pnömoni, alveolit

Metotreksatın gebelik kategorisi X olup tedavi sırasında ve tedavi kesildikten üç ay sonrasına kadar hem erkek hem de kadınlarda kontrasepsiyon önerilmelidir (40, 44, 47).

2.8.3.2. Siklosporin

Siklosporinin psoriasis tedavisindeki etkinliği 1979 yılından bu yana bilinmektedir. 1990'lı yıllarda psoriasis tedavisinde kullanımı onaylanmıştır (44). Psoriasisde önerilen doz 2,5-5 mg/kg/gün aralığında olup 12-16 haftalık tedavi ile hastalığın kontrol altına alındığı gösterilmiştir (40, 44, 48). 2,5 mg/kg/gün gibi düşük dozlarda başlanıp klinik yanıtı göre doz arttırılabileceği gibi hızlı yanıt alınması düşünülen hastalarda 5 mg/kg/gün gibi yüksek dozlarda başlanıp yanıt alındıktan sonra doz azaltımı yapılabilir. Üç aylık 5 mg/kg/gün dozda siklosporin uygulanmasına rağmen yanıt alınamamışsa tedavi sonlandırılmalıdır (44, 48). Kısa süreli intermittant tedavi, kurtarma tedavisi, uzun süreli tedavi ve kombinasyon tedavisi şeklinde uygulanabilir ancak nefrotoksisite gelişebilmesi sebebi ile uzun süreli tedavide tedavi süresi 2 yılı geçmemelidir. Gebelik kategorisi C'dir (40, 44, 48). Siklosporin mutlak ve relatif kontrendikasyonları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Siklosporin mutlak ve relatif kontrendikasyonları (44)

Mutlak kontrendikasyonlar	Relatif kontrendikasyonlar
Böbrek fonksiyon bozukluğu	Daha önce karsinogenez potansiyeli olan tedavi kullanımı (arsenik ve PUVA maruziyeti)
Kontrolsüz kan basıncı	Enfeksiyon veya ilaçla ilişkili psoriasis
Geçirilmiş veya şu an olan malignite (yeterli tedavi olmuş bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinoma in situ'da kullanılabilir)	Karaciğer hastalığı
Ciddi enfeksiyon	Hiperürisemi
	Hiperkalemi
	Eş zamanlı nefrotoksik ilaç kullanımı
	İmmünsüpresif tedavi, ışık tedavisi ve retinoidlerle birlikte kullanımı
	Alkol veya ilaç kötüye kullanımı
	Daha önce uzun süre metotreksat kullanımı
	Gebelik ve emzirme
	Canlı aşı uygulaması

Siklosporin kullanımı sırasında doz bağımlı olarak özellikle renal, karaciğer, gastrointestinal sistem ve diğer organ sistemlerinde yan etki gelişebilir. Siklosporin tedavi takibinde kullanılan parametreler Tablo 6'da, siklosporin kullanımı sırasında görülen yan etkiler de Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Siklosporin tedavisi alan hasta izleminde yapılması gerekenler (47)

	Tedavi öncesi	2.hafta	4.hafta	8.hafta	12.hafta	16.hafta
Tam kan sayımı	X	X	X	X	X	X
Karaciğer değerleri	X	X	X	X	X	X
Elektrolitler	X	X	X	X	X	X
Serum kreatinin	X	X	X	X	X	X
İdrar tahlili	X		X			X
Ürik asit	X		X	X	X	X
Gebelik testi	X					
Kolesterol, trigliserit	X			X		X
Magnesium	X			X		X
HBV/ HCV/HIV	X					

Tablo 7. Siklosporin yan etkileri (44)

Yaygın	Doz bağımlı böbrek hasarı, hipertansiyon, gingival hiperplazi, doz bağımlı hepatogastrik şikayetler, tremor, yorgunluk, baş ağrısı, el ve ayaklarda yanma hissi, reversibl lipit yüksekliği, hipertrikozis
Bazen	Mide ülseri, konvülsiyon, kilo alımı, hiperglisemi, hiperürisemi, hiperkalemi, hipomagnezemi akne, anemi
Nadir	İskemik kalp hastalığı, pankreatit, motor polinöropati, görme ve işitme bozukluğu, santral motor bozukluk, miyopati, kızarıklık, kaşıntı, lökopeni, trombositopeni
Çok nadir	Mikroanjiyopatik hemolitik anemi, hemolitik üremik sendrom
Ara sıra	Kolit, papiller ödem, pseudotümör serebri

2.8.3.3. Retinoidler

Retinoidler 1970’li yıllardan bu yana psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Etretnat psoriasisde ilk kullanılan retinoid olup lipofiliktir ve yağ dokusunda birikerek uzun sürede elimine olmaktadır. Asitretin etretinatın aktif metabolitidir ve daha az

lipofiliktir. Etil alkol varlığında asitretin yeniden etretinata döner (44, 49). İzotretinoin diğer bir retinoid türevi olup etretinat ve asitretine göre daha az etkili olması sebebi ile psoriasis tedavisinde kullanılmamaktadır. Günümüzde asitretin etretinata göre daha az yan etki potansiyeline sahip olması sebebi ile psoriasis tedavisinde tercih edilmektedir (44).

Asitretinin 0,3-1 mg/kg/gün dozlarda kullanımı önerilmektedir (44). Tek başına kullanılabileceği gibi kombine tedavi ajanı olarakta kullanılabilir. Özellikle PUVA ile birlikte kullanımında iyileşme süresini kısaltıp uygulanan PUVA seans sayısını azaltmaktadır (49).

Asitretinin mutlak ve relatif kontrendikasyonları Tablo 8’de, tedavisi sırasında yapılması gerekenler Tablo 9’da gösterilmiştir. En sık görülen yan etki keilit olup diğer yan etkileri Tablo 10’da gösterilmiştir (44, 49). Asitretin teratojeniktir ve gebelik kategorisi X’tir. Çocuk doğurma çağındaki kadınlarda kullanıldığı zaman 2/3 yıl kontrasepsiyon sağlanması gerekmektedir. Bundan dolayı erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda psoriasis tedavisinde kullanımı önerilmektedir (50).

Tablo 8. Mutlak ve relatif kontrendikasyonları (44)

Mutlak kontrendikasyonlar	Relatif kontrendikasyonlar
Şiddetli böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu	Alkol kullanımı
Gebelik ve laktasyon	Diyabetes mellitus
Tedavi sonrası 2 yıl kontrasepsiyon sağlayamayacak üreme çağındaki kadın hasta	Kontakt lens kullanımı
	Çocuklar
	Pankreatit öyküsü olması
	Hiperlipidemi tedavisi için ilaç kullanımı
	Ateroskleroz
	Eş zamanlı metotreksat ve tetrasiklin kullanımı

Tablo 9. Asitretin tedavisi alan hasta izleminde yapılması gerekenler (47)

	Tedavi öncesi	1.hafta	2.hafta	4.hafta	8.hafta	12.hafta	16.hafta
Tam kan sayımı	X				X		X
Karaciğer enzimleri	X			X	X		X
Serum kreatinin	X						
Açlık kan şekeri	X						
Gebelik testi	X			X	X	X	X
Trigliserit, kolesterol, HDL	X			X	X		X

Tablo 10. Asitretinin yan etkileri (44)

Çok yaygın	Keilit, kserozis
Yaygın	Konjuktivit, saç dökülmesi, fotosensitivite
Bazen	Kas, kemik ve eklem ağrısı
Nadir	Gastrointestinal şikayetler, hepatit, sarılık, uzun süreli kullanımda kemik değişiklikleri
Çok nadir	Pseudotümör serebri

2.8.4. Biyolojik tedaviler

Psoriasis patogeneğinde TNF-alfa, IL-2, IL-12, IL-17, IL-22 ve IL-23 gibi sitokinlerin önemli olabileceği gösterilmiştir. Patogenezde etkili olan bazı sitokinleri hedef alan ajanlar psoriasis tedavisinde oldukça etkili olmuş ve psoriasis tedavisindeki yerini almıştır. Bu ajanlar TNF-alfayı hedef alan: etanersept, infliksimab, adalimumab, IL12/23'ü hedef alan ustekinumab'dır. Sistemik tedavilere yanıtız veya sistemik ajanların kontrendike olduğu/ yan etki geliştiği orta-şiddetli psoriasis tedavisinde endikedirler (44).

2.8.4.1. Etanersept

İnsan TNF-alfa reseptörünün p75 subüniti ile insan IgG1 Fc bölümünün birleşmesinden oluşan füzyon proteinidir. Enjeksiyon alanından yavaşça emilir. Muhtemelen proteolitik süreçlerle metabolize olmaktadır (51). Psoriasis tedavisinde 2004 yılından bu yana kullanılmakta olup subkutan olarak ilk üç ay haftada iki kez 50 mg veya haftada iki kez 25 mg uygulanır. PAŞİ 75 yanıtı alınan hastalarda daha sonrasında haftada bir kez 50 mg veya haftada iki kez 25 mg dozda subkutan olarak devamı önerilir (44, 51). Eğer PAŞİ 50 yanıtı alınamamışsa 24.haftaya kadar haftada iki kez 50 mg dozda devamı önerilir. 12 haftalık tedavi ile PAŞİ 75'e ulaşma oranları 2x25 mg/hafta etanersept uygulaması ile %33 iken 2x50 mg etanersept uygulaması ile %49'dur (44, 51). Bazı yayınlarda aralıklı etanersept uygulaması ile etki kaybının yaşanmayacağı belirtilmektedir. Ayrıca aralıklı tedavi ile immünsüpresyon riski ve tedavi maliyetinin daha az olacağı da belirtilerek kesintisiz tedaviye göre aralıklı tedavinin tercih edilmesi önerilmektedir (51). Ancak bazı yayınlarda ise aralıklı tedaviye göre devamlı tedavinin daha iyi hastalık kontrolü sağlayacağı düşünülerek devamlı tedavinin uygulanması önerilmektedir (52).

Etanersept uygulaması sonrası görülebilecek yan etkiler Tablo 11'de belirtilmiştir.

Tablo 11. Etanersept yan etkileri (51)

Çok sık	Enjeksiyon yeri reaksiyonu, enfeksiyonlar (üst solunum yolu, bronşit, deri enfeksiyonları)
Yaygın	Kaşıntı
Bazen	Trombositopeni, ürtiker, anjiyoödem, şiddetli enfeksiyonlar (sepsis, pnömoni)
Nadiren	Anemi, lökopeni, nötropeni, pansitopeni, vaskülit, subakut lupus eritematoz, diskoid lupus eritematoz, tüberküloz, demiyelinizan hastalık
Çok nadiren	Aplastik sendrom

2.8.4.2. İnfliksimab

TNF-alfa'ya karşı şimerik monoklonal antikor olan infliksimab, psoriasis tedavisinde 2005 yılında onay almıştır. 5 mg/ kg dozunda intravenöz olarak 0.hafta, 2.hafta, 6.haftada ve sonrasında her 8 haftada bir uygulanır. Hastaların yaklaşık %80'inde 10 haftalık tedavi ile PAŞİ 75 yanıtı elde edilir (44, 51). İnfliksimab kullanımı sırasında görülen yan etkiler Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. İnfliksimab yan etkileri (51)

Çok sık	İnfüzyon reaksiyonları
Sık	Enfeksiyonlar, baş ağrısı, kızarıklık, kaşıntı, ürtiker, ateş, karaciğer enzimlerinde yükselme
Bazen	Serum hastalığı benzeri reaksiyon, kutanöz lupus eritematoz, şiddetli enfeksiyonlar, tüberküloz, anafilaktoid reaksiyon
Nadiren	Fırsatçı enfeksiyonlar, pansitopeni, vaskülit, demiyelinizan hastalık

2.8.4.3. Adalimumab

TNF-alfa'ya karşı insan monoklonal antikorudur (51). Psoriasis tedavisinde 2007 yılında onay almıştır. 0.hafta 80 mg, 1.hafta 40 mg ve sonrasında 2 haftada bir 40 mg subkutan olarak uygulanır. Hastaların %71-80'inde 16 haftalık tedavi ile PAŞİ 75 yanıtı elde edilir (44).

Adalimumab uygulaması sonrası görülebilecek yan etkiler Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Adalimumab yan etkileri (51)

Çok sık	Enjeksiyon yeri reaksiyonu
Sık	Üst solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit, baş ağrısı, döküntü
Bazen	Tüberküloz
Nadiren	-
Çok nadiren	İlaçla indüklenen lupus, lenfoma

2.8.4.4. Ustekinumab

Ustekinumab IL-12 ve IL-23'ün p40 alt birimi üzerinden etki eden insan monoklonal antikorudur. Psoriasis tedavisinde 2009 yılından bu yana kullanılmaktadır. Uygulanacak doz vücut ağırlığına göre ayarlanmaktadır. 100 kg'ın üzeri hastalarda 90 mg uygulanırken 100 kg altındaki hastalarda 45 mg uygulanır. Tedavi şeması 0.hafta, 4.hafta ve sonrasında her 12 haftada bir subkutan olarak uygulanır. 12 haftalık tedavi sonrası PAŞİ 75' e ulaşma oranları 45 mg'lık uygulama ile %73-74 iken 90 mg'lık uygulama ile %68-71 arasındadır. Ustekinumab kullanımı sırasında üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofaranjit, baş ağrısı, artralji sık olarak görülmektedir (44).

2.8.4.5. Sekukinumab

Sekukinumab IL-17 üzerinden etki gösteren insan monoklonal antikorudur. 2015 yılında psoriasis tedavisi için onaylanmıştır. Subkutan olarak uygulanmaktadır. Uygulama şeması 0.hafta, 1.hafta, 2.hafta, 3.hafta, 4.haftada ve sonrasında ayda bir 300 mg şeklindedir. Bazı hastalarda 150 mg dozda da uygulanabilmektedir (53).

2.9. BİYOLOJİK TEDAVİ PLANLANAN HASTALARDA YAPILMASI GEREKENLER

Biyolojik ajanların olası enfeksiyöz, kardiyovasküler, nörolojik, hematolojik ve malignite gelişimi yan etkilerinden dolayı tedavi öncesi ve tedavi sırasında öykü, fizik muayene, laboratuvar değerlendirilmesi, radyolojik değerlendirme gibi bazı parametrelerin takip edilmesi gerekmektedir. Öykü ve muayenede daha önce kullanılan tedaviler, malignite, enfeksiyonlar, kalp yetmezliği, nörolojik bulgular sorgulanmalıdır. Deri kanseri ve lenfadenopati varlığı açısından muayene edilmelidir. Tüm hastalar tüberküloz açısından değerlendirilmeli ve riskli bulunan hastalara uygun koruyucu tedavi verilmelidir. Biyolojik ajan planlanan kadın hastalarda kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Tedavi sırasında ise malignite, ciddi enfeksiyonlar, kalp yetmezliği ve nörolojik bozukluklar, deri kanseri, lenfadenopati varlığı açısından hastalar takip edilmeli ve kadın hastalarda kontrasepsiyon devam ettirilmelidir (47).

Biyolojik tedavilerin mutlak ve relatif kontrendikasyonları Tablo 14’te, tedavi öncesinde ve takipte yapılması gereken laboratuvar değerlendirmeleri de Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 14. Biyolojik ajan kontrendikasyonları (40)

Mutlak kontrendikasyonlar	Relatif kontrendikasyonlar
Aktif enfeksiyon	Rekürren enfeksiyon öyküsü
Aktif tüberküloz	HIV pozitif veya AIDS’li hasta
İmmünsüpressif tedavi	Eş zamanlı sistemik lupus eritematozus veya multiple skleroz bulunması
Konjestif kalp yetmezliği (derece 3 ve 4)	Canlı aşılar
Gebelik ve emzirme	350 seanstan fazla UVB ve 200 seanstan fazla PUVA kullanımı (özellikle siklosporin kullanım öyküsünde olan hasta)
Demiyelinizan hastalık	Konjestif kalp yetmezliği derece 1 ve 2)
Malignite varlığı (tedavi edilmiş melanom dışı deri kanseri ve 5 yıl önce tedavi almış malignite hariç)	
İlaça karşı hipersensitivite	

Tablo 15. Biyolojik tedavi öncesinde ve tedavi süresince yapılması gerekenler (40)

	Tedavi öncesi	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay
Tam kan sayımı	X	X	X	X	X
Tam idrar testi	X	X	X	X	X
Sedimentasyon ve CRP	X	X	X	X	X
PPD	X	-	-	-	-
Akciğer grafisi	X	-	-	-	X
Quantiferon TBC gold testi	X	-	-	-	-
ALT, AST	X	X	X	X	X
Serum kreatinin	X	X	X	X	X
Gebelik testi	X	-	-	-	-
Hepatit B ve C	X	-	-	-	X
Anti-HIV	X	-	-	-	-

2.10. PSORİASİSTE KOMORBİDİTELER

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan psoriasis deri ve eklemleri etkilemektedir. Önceki yıllarda psoriasisin sadece deriyi etkilediği düşünülerek deri lezyonlarını hedef alan tedaviler kullanılmaktaydı. Ancak son zamanlarda psoriasis multisistem bir hastalık olarak kabul edilmektedir (36, 54, 55). Psoriasis tanılı hastaların %73'ünde en az bir komorbidite bulunmaktadır. Bunlar inflamatuvar barsak hastalığı, üveit, psikiyatrik bozukluklar, metabolik sendrom, diyabet, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obstrüktif uyku apne sendromu, osteoporoz ve osteopeniyi kapsamaktadır (54, 56). Psoriasis ile bu hastalıklar arasındaki ilişki kronik inflamasyona bağlanmaktadır (57).

2.10.1. İmmün aracılı inflamatuvar hastalıklar

Psoriatik artrit, psoriasise eşlik eden inflamatuvar hastalıkların başında gelir. (2). İnflamatuvar barsak hastalıkları ile psoriasis arasında da anlamlı ilişki bulunmaktadır. Normal popülasyona göre Crohn hastaları psoriasis gelişimi açısından 7 kat daha riskli bulunurken psoriasis hastaları Crohn hastalığı gelişimi açısından 2,9 kat daha risklidir (58). Ayrıca inflamatuvar barsak hastalığı ve psoriasis tanısı olan hastalarda sadece psoriasis tanısı olan hastalara göre otoimmün tiroid hastalığı ve tip 1 diyabet riski artmıştır. Alopesi areata, vitiligo ve ürtiker psoriasis ile ilişkili olabilecek diğer otoimmün hastalıklardır (2).

2.10.2. Enfeksiyonlar

Psoriasis hastalarında enfeksiyonlar nadir olarak görülmekle birlikte özellikle fleksural psoriasiste enfeksiyon sıklığında artış olabilir. Ayrıca streptokokal enfeksiyonlar psoriasiste tetikleyici faktörler arasındadır (2).

2.10.3. Malignite

Psoriasis hastalarında melanom dışı deri kanseri riskinde artış bulunmaktadır. Bu durumun psoriasis hastalarında fototerapi ve immünsüpresif tedavi kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (2). Ayrıca sistemik lenfoma, renal, mesane, pankreas, kolon, farinks, akciğer, melanom ve karaciğer kanseri riskinde de artış bulunmaktadır (59).

2.10.4. Metabolik sendrom

Metabolik sendrom; abdominal obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon ve insülin direncini kapsamaktadır. Psoriasis hastalarında metabolik sendrom komponentlerinin sıklığında artış bulunmaktadır. Obezite psoriasis gelişimi için bir risk faktörüdür. Obez hastalarda (VKİ> 30) zayıf hastalara göre psoriasis daha şiddetli olup tedaviye direnç gözlenmektedir. Zayıflama ile yaşam kalitesinde düzelme ve hastalık şiddetinde azalma olabileceği düşünülmektedir (2, 60).

2.10.5. Kardiyovasküler hastalıklar

Şiddetli psoriasis bulunan genç hastalarda psoriasis bulunmayan kişilere göre mortalite oranı daha yüksektir. Kardiyovasküler hastalıklar mortalitenin önemli sebeplerindendir. Psoriasiste inme, kalp krizi, periferik damar hastalıkları, atrial fibrilasyon ve venöz tromboz riski artmıştır. Metotreksat ve anti-TNF-alfa tedavilerinin psoriasiste kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı gösterilmiştir (2).

2.10.6. Hepatobilier hastalıklar

Psoriasis hastalarında metabolik sendrom, obezite ve şiddetli hastalıkla ilişkili olarak non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı riski artmıştır. Generalize püstüler psoriasis hastalarında karaciğer fonksiyon bozukluğuna sebep olan nötrofilik kolanjit tanımlanmıştır (2).

2.10.7. Psikolojik rahatsızlıklar

Psoriasis hastalarında psikiyatrik rahatsızlıklar oldukça sık görülmektedir. Kumar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada psoriasis hastalarının %84'ünde psikiyatrik komorbidite saptanmıştır (61). Depresyon ve anksiyete sık görülen psikiyatrik komorbiditelerdendir. Yine Kumar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %90'ında depresyon saptanmıştır (61). Ülkemizden Özgüven-Devrimci ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise psoriasis hastalarının %51'inde depresyon saptanmıştır (62). Yeme bozuklukları, bipolar bozukluk, kişilik bozuklukları, şizofreni, seksual disfonksiyon, uyku bozuklukları, somatoform bozukluklar, madde bağımlılığı/ kötüye kullanımı psoriasis ile ilişkisi olabilecek diğer psikiyatrik hastalıklardır (63). Psoriasis hastalarında normal popülasyona göre sigara ve alkol kullanım oranları daha fazladır (2).

2.11. PSORİASİSTE YAŞAM KALİTESİ

Psoriasis k r sağlayan bir tedavi  e eneęi bulunmamakta ve hastalık hayat boyu remisyon ve alevlenmelerle seyretmektedir (64). Psoriasis kardiyovasküler ve psikiyatrik komorbiditeler dışında hayatı tehdit etmemektedir (39). Ancak saçlı deri, yüz, tırnak, genital alan ve eklem tutulumu yapabilmesi nedeni ile hastaların yaşam kalitesini önemli derecede etkilemektedir (9).

Psoriasisin ruhsal iyilik hali, psikolojik stres, kişinin kendisine olan saygısı, kişisel ilişkiler, çalışma, sosyal aktivite, ekonomik durum ve psoriatik artrit eşlik edenlerde fiziksel fonksiyonlar üzerine önemli derecede olumsuz etkileri vardır (39). Öyle ki yapılan bir çalışmada psoriasis hastalarında yaşam kalitesinin kalp hastalığı, kanser ve depresyon gibi diğer sistemik hastalıklar kadar etkilendiği gösterilmiştir (65).

Psoriasis sadece hastaların değil ailelerin ve partnerlerin de yaşam kalitesini olumsuz etkilenmektedir (66). Ayrıca kişilerin çalışma verimliliğinde azalma ve tedavi masrafları nedeni ile ekonomik kayba da yol açmaktadır (67, 68).

Psoriasis ile depresyon ve anksiyete arasında karşılıklı bir ilişki bulunmaktadır. Anksiyete ve depresyon psoriasis gelişimine sebep olabileceği gibi psoriasis hastalarında hastalığı  iddetlendirebilir. Buna karşı psoriasis benlik duygusunda

azalma, emosyonel stres ve depresyon gibi psikolojik rahatsızlıklara neden olabilir (37). Yapılan bir çalışmada psoriasis hastalarında %50 oranında depresyon ve %30 oranında anksiyete saptanmıştır (69). Gupta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise psoriasis hastalarının %9,7'sinin ölmeyi istediği ve %5,5'inin ise aktif intihar fikrine sahip oldukları gösterilmiştir (70).

Klinik araştırmalarda hastalık şiddetinin belirlenmesinde sıklıkla PAŞİ ve VYA gibi fiziksel değerlendirme yöntemleri kullanılmaktadır (39). Psoriasisın yaşam kalitesini büyük oranda etkilediği gösterilmiş olması nedeni ile PAŞİ ve VYA gibi parametreler hastaların yaşam kalitesindeki etkilenmeyi yansıtmadıkları için son zamanlarda hastalık şiddetinin belirlenmesi, tedavi seçimi ve takibinde PAŞİ ve VYA'na ek olarak yaşam kalite indekslerinin kullanılması önerilmektedir (6, 8).

Yaşam kalite ölçümleri genel sağlığa özgü, dermatolojiye özgü ve dermatolojik hastalıklara özgü testler olmak üzere üç kategoride incelenebilir. Dermatolojik yaşam kalite indeksi deri hastalıklarına özgü kullanılan ilk yaşam kalite ölçeği olup psoriasis ve diğer deri hastalıklarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ölçek; hastanın hissettikleri, günlük aktivite, boş zamanı değerlendirme, iş ve okul hayatı, kişisel ilişkiler ve tedavi alt gruplarını içeren toplam 10 sorudan oluşmaktadır. Toplam skor 0-30 arasındadır (71). Günümüzde psoriasiste yaşam kalitesini değerlendirmede kullanılan en iyi ölçeklerinden birisidir (39). DYKİ'nin Öztürkcan ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerliliği ve güvenirliliği sağlanmıştır (72). PİKİ, psoriasis spesifik ilk ölçek olup Finlay ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (73). PİKİ, günlük aktiviteler, iş ya da okul, kişisel ilişkiler, boş vakit ve tedavi ile ilişkili 15 sorudan oluşmaktadır. Toplam skor 0-45 arasındadır (74). PİKİ'nin Türkçe geçerliliği ve güvenirliliği Fişek ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (75).

Biz de çalışmamızda orta-şiddetli psoriasis tanılı hastalarda sistemik tedavilerden olan biyolojik ajanların tedavi etkinliklerini fiziksel değerlendirme yöntemlerinden olan PAŞİ ve VYA ile yaşam kalitesini ölçen yöntemler olan DYKİ ve PİKİ'ni kullanarak değerlendirmeyi planladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya Haziran 2014 - Nisan 2016 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD'na başvuran orta-şiddetli kronik plak tip psoriasis tanısı ile izlenmekte olan ve biyolojik ajan kullanım endikasyonu bulunan 18-65 yaş arası, 11 kadın, 40 erkek olmak üzere 51 hasta dahil edilmiştir. Çalışma öncesinde Ankara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alınmıştır (Etik kurul karar no:11-468-14).

3.1.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

- 18-65 yaş arasında olması.
- Kronik plak tip psoriasis hastası olması (Orta ve şiddetli kronik plak tip psoriasis olup, sistemik tedavi ihtiyacı olan ancak konvansiyonel tedavilere cevap vermeyen, bunları tolere edemeyen ya da bu ajanlara yan etki gelişen hastalar).
- Yazılı onam formu alınmış olması.

3.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- 18 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük hastalar
- Hamile veya emziren kadınlar
- Aktif enfeksiyon varlığı
- Aktif tüberküloz varlığı
- Malignite varlığı
- Demiyelinizan hastalık varlığı
- İlaça hipersensitivite bulunması
- Kalp yetmezliğinin olması
- Püstüler psoriasis formları

3.2. ÇALIŞMA PLANI

Biyolojik ajan kullanılan hastalarda tedavi öncesi ve her 3 ayda bir iç hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları onayları alındı. Biyolojik ajan kullanan hastalardan tedavi öncesi, tedavinin 12.haftası ve tedavinin 24. haftasında PAŞİ, VYA, DYKİ, PİKİ hesaplandı. Tedavi öncesi hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, kullanılan ilaçlar, psoriasis başlama yaşı ve süresi, ailede psoriasis varlığı, çalışma durumu, medeni durum, eğitim düzeyi, daha önce psoriasis için kullandığı ilaçlar kaydedildi. Ayrıca hastalarda eklem, saçlı deri, yüz, el, ayak, genital alan ve tırnaklarda tutulum olup olmadığı kaydedildi.

3.3. TEDAVİ TAKİBİNDE KULLANILAN PARAMETRELER

3.3.1. Psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ)

PAŞİ 1978 yılından bu yana hastalık şiddetinin belirlenmesinde kullanılan bir parametredir. PAŞİ hesaplanırken baş, gövde, üst ekstremité, alt ekstremité ayrı ayrı değerlendirilir. Bu bölgelerdeki psoriasis plağındaki eritem, infiltrasyon ve deskuamasyon derecesine 0-4 arasında bir puan verilir. Her bir bölge için tutulan alanın %'si belirlenir ve 0 ile 6 arasında bir puan verilir. Ayrıca baş bölgesi için 0.1, üst ekstremité için 0.2, gövde için 0.3 ve alt ekstremité için 0.4 katsayısı kullanılır. Toplam puan 0-72 arasında değişmekte olup sadece plak tip psoriasis hastalarında kullanılabilir (2). Çalışmalarda daha çok PAŞİ 75 yanıtı kullanılmaktadır. Bazal değerine göre tedavi sonrası PAŞİ değerinde %75 azalma görülmesi verilen tedavinin başarılı olduğunu göstermektedir (35).

PAŞİ yanıtları ve anlamları

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

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

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

PAŞİ 100 yanıtı: tedavi sonrası PAŞİ değerinde tam düzelme

3.3.2. Vücut yüzey alanı tutulumu (VYA)

VYA tutulumu PAŞİ uygulanamadığı durumlarda kullanılabilecek daha basit bir değerlendirme yöntemidir. Avuç içi ve parmaklar yaklaşık olarak vücut yüzey alanının %1'ine karşılık gelmektedir (35).

3.3.3. Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ)

Dermatolojik hastalıklara özgü ölçeklerden olan DYKİ en sık kullanılan yaşam kalite indeksidir. DYKİ psoriasisın yaşam kalitesine olan etkilerini beş alt grupta incelemektedir. Bunlar: semptom ve duygular, günlük yaşam, iş/okul hayatı, boş zamanı değerlendirme ve kişiler arası ilişkilerdir. Toplam skor 0-30 arasındadır (76). Alınan puana göre yaşam kalitesinin etkilenme derecesi Tablo 16'da gösterirmiştir. DYKİ testi ise Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 16. DYKİ'de alınan puana göre yaşam kalitesinin etkilenme derecesi (77)

Alınan puan	Hastalığın yaşam kalitesine etkisi
0-1	Hiç etkilenmemiş
2-5	Az etkilenmiş
6-10	Orta derecede etkilenmiş
11-20	Çok etkilenmiş
21-30	Çok fazla etkilenmiş

Tablo 17. Dermatolojik yaşam kalite ölçeği testi (76)

1. Son 1 haftadır cildinizde kaşıntı, ağrı, acı ve yanma hissettiniz mi? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
2. Son bir haftadır cildiniz yüzünden kendinizi güvensiz hissettiniz mi veya utanç duygusuna kapıldınız mı? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
3. Son bir haftadır cildiniz alışverişe gitmenize, ev işleriyle ya da bahçe işleriyle uğraşmanıza engel oldu mu? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
4. Geçtiğimiz hafta içinde cildiniz giyim şeklinizi etkiledi mi? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
5. Geçtiğimiz hafta içinde cildiniz yapacağınız sosyal aktiviteleri ya da boş zamanlarınızı değerlendirme şeklinizi etkiledi mi? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
6. Geçtiğimiz hafta içerisinde cilt problemlerinizi herhangi bir spor faaliyeti yapmanızı engelledi mi? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
7. Geçtiğimiz hafta cildinizdeki durum iş hayatınızı ya da çalışmanızı etkiledi mi? Evet Hayır Eğer hayır ise cildiniz iş hayatınızı veya çalışmanızda ne kadar problem oldu? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
8. Geçtiğimiz hafta içerisinde cildiniz; partneriniz yakın arkadaşlarınız ve akrabalarınızla aranızda ne kadar problem oldu? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
9. Son bir haftada cildinizdeki durum cinsel zorluklar çekmenize neden oldu mu? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
10. Son bir haftada yapılan tedavilerden nasıl etkilendiniz? (Zaman kaybı olması, evde karışıklık yaratması gibi) Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok

3.3.4. Psoriasis İşlev Kaybı İndeksi (PİKİ)

Psoriasis işlev kaybı indeksi psoriasise özgü kullanılan ilk yaşam kalite indeksidir. 1987 yılında Finlay ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Bu indekste hastalara son 4 hafta içerisinde günlük aktivite, iş veya okul, kişisel ilişkiler, boş zaman aktiviteleri ve tedavi ile ilgili 15 soru sorulmaktadır. Alınan toplam puan 0-45 arasındadır (78, 79). Alınan puanlara göre işlev kaybı derecesi Tablo 18’de gösterilmiştir. Tablo 19’da ise psoriasis işlev kaybı indeksi soruları gösterilmiştir.

Tablo 18. Psoriasis işlev kaybı indeksi’de alınan puana göre işlev kaybı derecesi (80)

Alınan puan	İşlev kaybı derecesi
0	Hiç yok
1-4	Hafif
5-9	Orta
10-18	Şiddetli
>18	Çok şiddetli

Tablo 19. Psoriasis işlev kaybı indeksi testi (78, 79)

- Anketteki sorulara cevap vererek yardımcı olduğunuz için teşekkürler
- Lütfen her soruda bir seçeneği işaretleyiniz
- Her soru SADECE SON DÖRT HAFTA ile ilgilidir.
- Tüm soruları SADECE SON DÖRT HAFTAYI düşünerek cevaplayınız

GÜNLÜK AKTİVİTELER

1. Sedef hastalığınız, ev ya da bahçe işlerini sürdürmenizi ne kadar etkiliyor?
Çok fazla ☐ **Fazla** ☐ **Biraz** ☐ **Hiç** ☐
2. Sedef hastalığınız nedeni ile ne sıklıkta farklı tip veya renkte giysiler giyorsunuz?
Çok fazla ☐ **Fazla** ☐ **Biraz** ☐ **Hiç** ☐
3. Giysilerinizi ne kadar daha fazla yıkamak veya değiştirmek zorunda kalıyorsunuz
Çok fazla ☐ **Fazla** ☐ **Biraz** ☐ **Hiç** ☐
4. Sedef hastalığınız, kuaför ya da berberde ne kadar sorun oluyor?
Çok fazla ☐ **Fazla** ☐ **Biraz** ☐ **Hiç** ☐
5. Sedef hastalığınız, normalden ne kadar daha sık banyo yapmanıza neden oluyor?
Çok fazla ☐ **Fazla** ☐ **Biraz** ☐ **Hiç** ☐

34

- 6., 7. ve 8. soruların iki farklı şekli mevcuttur.
- Eğer düzenli bir işiniz var ya da öğrenci iseniz, lütfen ilk sıradaki 6.-7.-8.soruları cevaplayınız.
- Eğer çalışmıyor ya da öğrenci de değilseniz, lütfen ikinci sıradaki 6.-7.-8.soruları cevaplayınız.

Tüm soruları sadece SON DÖRT HAFTAYI düşünerek cevaplayınız

İŞ YA DA OKUL (SİZİN İÇİN UYGUNSA)

6. Son dört hafta boyunca sedef hastalığınız, iş ya da okulda ne kadar zaman kaybetmenize sebep oldu?
Çok fazla ☐ **Fazla** ☐ **Biraz** ☐ **Hiç** ☐
7. Son dört hafta boyunca sedef hastalığınız, işyerinde ya da okulda birşeyler yapmanıza ne kadar engel oldu?
Çok fazla ☐ **Fazla** ☐ **Biraz** ☐ **Hiç** ☐
8. Meslek yaşamınız, sedef hastalığınızdan etkilendi mi? (örn: terfinin reddedilmesi, işinizi kaybetme, iş değiştirme gibi)
Çok fazla ☐ **Fazla** ☐ **Biraz** ☐ **Hiç** ☐

ÇALIŞMIYOR YA DA ÖĞRENCİ DEĞİLSENİZ (ALTERNATİF SORULAR)

6. Son dört hafta boyunca sedef hastalığınız, normal günlük aktivitelerinizi yapmaktan ne kadar alıkoydu?

Çok fazla ☐ **Fazla** ☐ **Biraz** ☐ **Hiç** ☐

35

7. Son dört hafta boyunca sedef hastalığınız, normal günlük aktivitelerinizi sürdürme biçiminizi ne kadar değiştirdi?

Çok fazla ☐ **Fazla** ☐ **Biraz** ☐ **Hiç** ☐

8. Meslek yaşamınız, sedef hastalığınızdan etkilendi mi? (örn: terfinin reddedilmesi, işinizi kaybetme, iş değiştirme gibi)

Çok fazla ☐ **Fazla** ☐ **Biraz** ☐ **Hiç** ☐

Tüm soruları sadece SON DÖRT HAFTAYI düşünerek cevaplayınız

KİŞİSEL İLİŞKİLER

9. Son dört hafta boyunca, sedef hastalığınız cinsel sorunlara yol açtı mı?

Çok fazla ☐ **Fazla** ☐ **Biraz** ☐ **Hiç** ☐

10. Sedef hastalığınız, eşiniz, yakın arkadaşlarınız ya da akrabalarınızla sorun yaratıyor mu?

Çok fazla ☐ **Fazla** ☐ **Biraz** ☐ **Hiç** ☐

BOŞ VAKİT

11. Sedef hastalığınız, sosyal hayatınız ya da özel bir işiniz dolayısıyla dışarı çıkmanıza ne kadar engel oluyor?

Çok fazla ☐ **Fazla** ☐ **Biraz** ☐ **Hiç** ☐

12. Sedef hastalığınız, herhangi bir spor yapmanızı zorlaştırıyor mu?

Çok fazla ☐ **Fazla** ☐ **Biraz** ☐ **Hiç** ☐

36

13. Sedef hastalığınız nedeni ile kaplıca/hamam gibi umumi banyo veya soyunma alanlarını kullanmanız engelleniyor veya eleştiriliyor mu?

Çok fazla ☐ **Fazla** ☐ **Biraz** ☐ **Hiç** ☐

14. Sedef hastalığınız, normalden daha fazla sigara içmenize ya da alkol almanıza sebep oluyor mu?

Çok fazla ☐ **Fazla** ☐ **Biraz** ☐ **Hiç** ☐

TEDAVİ

15. Sedef hastalığınız ya da tedavisi, evinizi ne kadar kirli ya da düzensiz hale getiriyor?

Çok fazla ☐ **Fazla** ☐ **Biraz** ☐ **Hiç** ☐

Lütfen tüm sorulara verdiğiniz cevapları kontrol ediniz.

Yardıminız için teşekkür ederiz.

3.4. BİYOLOJİK AJANLARIN UYGULAMA ŞEKLİ VE DOZLARI

Etanersept; subkutan olarak ilk 3 ay haftada iki kez 50 mg veya haftada iki kez 25 mg takip eden aylarda ise haftada bir kez 50 mg veya haftada iki kez 25 mg uygulanmıştır.

Adalimumab; subkutan olarak 0.hafta 80 mg, 1.hafta 40 mg ve sonrasında her 2 haftada bir 40 mg uygulanmıştır.

İnfliksimab; intravenöz olarak 0, 2 ve 6. haftada 5 mg/kg, daha sonra her 8 haftada bir 5mg/kg uygulanmıştır.

Ustekinumab; subkutan olarak hastanın vücut ağırlığı 100 kg altında ise 0 ve 4.haftada 45 mg ve sonrasında her 12 haftada bir 45 mg, hastanın vücut ağırlığı 100 kg üzeri ise 0 ve 4.haftada 90 mg ve sonrasında her 12 haftada bir 90 mg uygulanmıştır.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama, Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise yüzde değerleri verilmiştir.

Nominal değişkenlerin tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki farklılığın incelenmesinde Nominal değişkenlerin McNemar Test kullanılmıştır.

Biyolojik ajanlara göre karşılaştırmalarda ölçümle elde edilmiş verilerde Tek yönlü Varyans Analizi/Kruskal Wallis Varyans Analizi, Nominal verilerde ise Ki Kare test kullanılmıştır.

Tedavi öncesi, tedavi sonrası 12 hafta ve tedavi sonrası 24 haftada yapılan ölçümlerin (PAŞİ, VYA, DYKİ, PİKİ) karşılaştırılması Friedman testiyle yapılmıştır.

İki grubun (cinsiyet, VKİ, psoriatik artrit eşlik edip etmemesi, daha önce biyolojik ajan kullanıp kullanmaması) karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve T test kullanılmıştır.

Değerlendirmelerde SPSS 11.5 programı kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, EŞLİK EDEN HASTALIKLAR VE DAHA ÖNCE KULLANILAN TEDAVİLER

Çalışmaya 11 kadın (%21.6) 40 erkek olmak üzere (%78.4) 51 hasta dahil edildi. Ortalama yaş 44.76 ± 11.14 (24-64), ortalama hastalık süresi 20.74 ± 7.94 (9-40) ve ortalama hastalık başlama yaşı 24.01 ± 10.75 (4-49) yıl olarak bulundu. Hastaların 46'sında (%90.2) hastalık başlama yaşı 40 yaşından önceydi. Hastaların 19'unda (%37.3) ise ailede psoriasis öyküsü mevcuttu. Ailede psoriasis öyküsü olan hastaların hepsinde hastalık 40 yaşından önce başlamıştı. Hastaların 27'sinde (%52.9) sigara kullanımı mevcutken alkol kullanan hasta sayısı 8'di (%15.7). Çalışmaya dahil edilen hastaların 30'u (%58.8) halen aktif olarak bir işte çalışmaktaydı. Ayrıca evli olan hasta sayısı 40 (%78.4) olup hastaların eğitim durumu incelemesinde ise 9'u (%17.6) ilkokul mezunuydu.

Hastaların 23'ünde (%45.1) eşzamanlı olarak dislipidemi bulunurken, 11'inde (%21.6) psoriatik artrit, 11'inde (%21.6) hipertansiyon, 7'sinde (%13.7) diyabetes mellitus, 3'ünde (%5,9) geçirilmiş miyokard enfarktüsü bulunmaktaydı. Eşlik eden hastalıklar Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20. Eşlik eden hastalıklar

Eşlik eden hastalık	n	%
Dislipidemi	23	45,1
Psoriatik artrit	11	21,6
Hipertansiyon	11	21,6
Diyabetes mellitus	7	13,7
Geçirilmiş miyokard enfarktüsü	3	5,9

Daha önce kullandığı ilaçların incelemesinde ise hastaların tamamında en az bir konvansiyonel sistemik tedavi ajanı veya fotokemoterapi kullanımı mevcuttu. Ayrıca hastaların 28'i (%54.9) daha önce bir veya daha fazla biyolojik ajan kullanmıştı.

4.2. KOZMETİK ÖNEME SAHİP ALANLARIN (YÜZ, SAÇLI DERİ, GENİTAL ALAN, EL, AYAK, EL TIRNAK VE AYAK TIRNAK) DEĞERLENDİRİLMESİ

Tedavi öncesi hastaların 43'ünde (%84.3) el tırnak ve ayak tırnak tutulumu bulunurken, 34'ünde (%66.7) el ve ayak tutulumu, 42'sinde (%82.4) saçlı deri tutulumu, 17'sinde (%33.3) yüz tutulumu ve 23'ünde (%45.1) genital alan tutulumu bulunmaktaydı.

12. haftada hastaların 39'unda (%81.3) el tırnak tutulumu devam ederken, 40'ında (%83.3) ayak tırnak tutulumu, 12'sinde (%25) el tutulumu, 7'sinde (%14.6) ayak tutulumu, 12'sinde (%25) saçlı deri tutulumu, 3'ünde (%6.3) yüz tutulumu, 1'inde (%2.1) genital alan tutulum devam etmekteydi.

24. haftada ise hastaların 31'inde (%81.6) el tırnak ve ayak tırnak tutulumu devam ederken, 10'unda (%26.3) el tutulumu, 7'sinde (%18.4) ayak tutulumu, 4'ünde (%10.5) saçlı deri tutulumu, 2'sinde (%5.3) yüz ve genital bölge tutulumu devam etmekteydi.

Tedavi öncesi, 12. ve 24. haftalar karşılaştırıldığında el tırnak ve ayak tırnak tutulumundaki düzelmede istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Tedavi öncesi ile 12.hafta ve tedavi öncesi ile 24.hafta karşılaştırıldığında el, ayak, saçlı deri ve genital alan tutulum ($p < 0.001$) ile yüz tutulumundaki ($p < 0.01$) düzelmede istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. 12.hafta ile 24. hafta karşılaştırıldığında ise el, ayak, saçlı deri, yüz ve genital alan tutulumdaki düzelme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$). Kozmetik olarak önemi olan alanların tedavi yanıtları Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Kozmetik olarak önemi olan alanların tedavi yanıtları

	Tedavi öncesi	12.hafta	24.hafta	0.-12.hafta karşılaştırması	0.-24.hafta karşılaştırması	12.-24.hafta karşılaştırması
n	51	48	38	p*	p*	p*
El tırnak tutulumu olan hastalar	43 (%84.3)	39 (%81.3)	31 (%81.6)	p= 1.000	p= 1.000	p= 1.000
Ayak tırnak tutulumu olan hastalar	43 (%84.3)	40 (%83.3)	31 (81.6)	p= 1.000	p= 1.000	p= 1.000
El tutulumu olan hastalar	34 (%66.7)	12 (%25)	10 (%26.3)	p= 0.000	p= 0.000	p= 0.219
Ayak tutulumu olan hastalar	34 (%66.7)	7 (%14.6)	7 (%18.4)	p= 0.000	p= 0.000	p= 0.375
Saçlı deri tutulumu olan hastalar	42 (%82.4)	12 (%25)	4 (%10.5)	p= 0.000	p= 0.000	p= 0.625
Yüz tutulumu olan hastalar	17 (%33.3)	3 (%6.3)	2 (%5.3)	p= 0.001	p= 0.001	p= 1.000
Genital tutulumu olan hastalar	23 (%45.1)	1 (%2.1)	2 (%5.3)	p= 0.000	p= 0.000	p= 1.000

*McNemar

4.2.1. Kozmetik öneme sahip alanlarda tutulumu olan ve olmayan hastaların tedavi öncesi PAŞİ, VYA, DYKİ, PİKİ etkilenme dereceleri karşılaştırması

El tırnak tutulumu olmayanlarda tedavi öncesi PAŞİ ortalama değeri 14.31±3.26, VYA ortalama değeri 31.12±5.98, DYKİ ortalama değeri 13.62±8.17 ve PİKİ ortalama değeri 20.5±12.63 olarak bulunmuştur. El tırnak tutulumu olanlarda PAŞİ ortalama değeri 17.82±7.94, VYA ortalama değeri 34.41±14.88, DYKİ ortalama değeri 15.37±7.42 ve PİKİ ortalama değeri 24.16±9.75 olarak bulunmuştur. El tırnak tutulumu olan ve olmayanlarda tedavi öncesi PAŞİ (p=0.407), VYA (p=0.790), DYKİ

($p=0.602$) ve PİKİ ($p=0.484$) etkilenme dereceleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Ayak tırnak tutulumu olmayanlarda tedavi öncesi PAŞİ ortalama değeri 15.55 ± 5.23 , VYA ortalama değeri 35.75 ± 15.28 , DYKİ ortalama değeri 16.12 ± 7.49 ve PİKİ ortalama değeri 23.87 ± 9.76 olarak bulunmuştur. Ayak tırnak tutulumu olanlarda PAŞİ ortalama değeri 17.59 ± 7.84 , VYA ortalama değeri 33.55 ± 13.76 , DYKİ ortalama değeri 14.90 ± 7.55 ve PİKİ ortalama değeri 23.53 ± 10.39 olarak bulunmuştur. Ayak tırnak tutulumu olan ve olmayanlarda tedavi öncesi PAŞİ ($p=0.533$), VYA ($p=0.751$), DYKİ ($p=0.638$) ve PİKİ ($p=0.990$) etkilenme dereceleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p >0.05$).

El tutulumu olmayanlarda tedavi öncesi PAŞİ ortalama değeri 17.22 ± 6.86 , VYA ortalama değeri 36.47 ± 16.27 , DYKİ ortalama değeri 15.17 ± 8.47 ve PİKİ ortalama değeri 22.11 ± 10.97 olarak bulunmuştur. El tutulumu olanlarda PAŞİ ortalama değeri 17.29 ± 7.88 , VYA ortalama değeri 32.61 ± 12.57 , DYKİ ortalama değeri 15.05 ± 7.07 ve PİKİ ortalama değeri 24.32 ± 9.88 olarak bulunmuştur. El tutulumu olan ve olmayanlarda tedavi öncesi PAŞİ ($p=0.857$), VYA ($p=0.355$), DYKİ ($p=0.958$) ve PİKİ ($p=0.472$) etkilenme dereceleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p >0.05$).

Ayak tutulumu olmayanlarda tedavi öncesi PAŞİ ortalama değeri 16.54 ± 6.47 , VYA ortalama değeri 36 ± 16.46 , DYKİ ortalama değeri 12.52 ± 8.03 ve PİKİ ortalama değeri 20.64 ± 11.67 olarak bulunmuştur. Ayak tutulumu olanlarda PAŞİ ortalama değeri 17.63 ± 8.01 , VYA ortalama değeri 32.85 ± 12.52 , DYKİ ortalama değeri 16.38 ± 6.96 ve PİKİ ortalama değeri 25.05 ± 9.21 olarak bulunmuştur. Ayak tutulumu olan ve olmayanlarda tedavi öncesi PAŞİ ($p=0.857$), VYA ($p=0.451$), DYKİ ($p=0.083$) ve PİKİ ($p=0.147$) etkilenme dereceleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p >0.05$).

Saçlı deri tutulumu olmayanlarda tedavi öncesi PAŞİ ortalama değeri 16.15 ± 5.97 , VYA ortalama değeri 29.88 ± 10.37 , DYKİ ortalama değeri 12.66 ± 7.08 ve PİKİ ortalama değeri 24.33 ± 12.51 olarak bulunmuştur. Saçlı deri tutulumu olanlarda PAŞİ ortalama değeri 17.50 ± 7.81 , VYA ortalama değeri 34.76 ± 14.47 , DYKİ ortalama değeri 15.61 ± 7.54 ve PİKİ ortalama değeri 23.42 ± 9.81 olarak bulunmuştur. Saçlı deri

tutulumu olan ve olmayanlarda tedavi öncesi PAŞİ ($p=0.836$), VYA ($p=0.414$), DYKİ ($p=0.245$) ve PİKİ ($p=0.836$) etkilenme dereceleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Yüz tutulumu olmayanlarda tedavi öncesi PAŞİ ortalama değeri 16.97 ± 6.31 , VYA ortalama değeri 32.23 ± 12.70 , DYKİ ortalama değeri 14.76 ± 6.73 ve PİKİ ortalama değeri 23.79 ± 8.68 olarak bulunmuştur. Yüz tutulumu olanlarda PAŞİ ortalama değeri 17.85 ± 9.62 , VYA ortalama değeri 37.23 ± 15.84 , DYKİ ortalama değeri 15.76 ± 8.99 ve PİKİ ortalama değeri 23.17 ± 13.01 olarak bulunmuştur. Yüz tutulumu olan ve olmayanlarda tedavi öncesi PAŞİ ($p=0.787$), VYA ($p=0.303$), DYKİ ($p=0.689$) ve PİKİ ($p=0.861$) etkilenme dereceleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Genital alan tutulumu olmayanlarda tedavi öncesi PAŞİ ortalama değeri 17.54 ± 6.52 , VYA ortalama değeri 35.17 ± 13.08 , DYKİ ortalama değeri 15.78 ± 7.30 ve PİKİ ortalama değeri 25.57 ± 9.91 olarak bulunmuştur. Genital alan tutulumu olanlarda PAŞİ ortalama değeri 16.93 ± 8.66 , VYA ortalama değeri 32.34 ± 14.92 , DYKİ ortalama değeri 14.26 ± 7.78 ve PİKİ ortalama değeri 21.17 ± 10.23 olarak bulunmuştur. Genital tutulumu olan ve olmayanlarda tedavi öncesi PAŞİ ($p=0.225$), VYA ($p=0.306$), DYKİ ($p=0.475$) ve PİKİ ($p=0.127$) etkilenme dereceleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 22’de Kozmetik öneme sahip alanlarda tutulumu olan ve olmayan hastaların tedavi öncesi PAŞİ, VYA, DYKİ, PİKİ değerlerinin etkilenme dereceleri karşılaştırması gösterilmiştir.

Tablo 22. Kozmetik öneme sahip alanlarda tutulumu olan ve olmayan hastaların tedavi öncesi PAŞİ, VYA, DYKİ, PİKİ değerlerinin karşılaştırması

		PAŞİ (Ortalama±ss)	VYA (Ortalama±ss)	DYKİ (Ortalama±ss)	PİKİ (Ortalama±ss)
El tırnak tutulumu	Yok=8 (%15.7)	14.31±3.26	31.12±5.98	13.62±8.17	20.50±12.63
	Var =43 (%84.3)	17.82±7.94	34.41±14.88	15.37±7.42	24.16±9.75
p*		0.407	0.790	0.602	0.484
Ayak tırnak tutulumu	Yok =8 (%15.7)	15.55±5.23	35.75±15.28	16.12±7.49	23.87±9.76
	Var =43 (%84.3)	17.59±7.84	33.55±13.76	14.90±7.55	23.53±10.39
p*		0.533	0.751	0.638	0.990
El tutulumu	Yok =17 (%33.3)	17.22±6.86	36.47±16.27	15.17±8.47	22.11±10.97
	Var =34 (%66.7)	17.29±7.88	32.61±12.57	15.05±7.07	24.32±9.88
p*		0.857	0.355	0.958	0.472
Ayak tutulumu	Yok=17 (%33.3)	16.54±6.47	36,00±16.46	12.52±8.03	20.64±11.67
	Var=34 (%66.7)	17.63±8.01	32.85±12.52	16.38±6.96	25.05±9.21
p*		0.857	0.451	0.083	0.147
Saçlı deri tutulumu	Yok=9 (%17.6)	16.15±5.97	29.88±10.37	12.66±7.08	24.33±12.51
	Var=42 (%82.4)	17.50±7.81	34.76±14.47	15.61±7.54	23.42±9.81
p*		0.836	0.414	0.245	0.836
Yüz tutulumu	Yok=34 (%66.7)	16.97±6.31	32.23±12.70	14.76±6.73	23.79±8.68
	Var=17 (%33.3)	17.85±9.62	37.23±15.84	15.76±8.99	23.17±13.01
p*		0.787	0.303	0.689	0.861
Genital tutulum	Yok=28 (%54.9)	17.54±6.52	35.17±13.08	15.78±7.30	25.57±9.91
	Var=23 (%45.1)	16.93±8.66	32.34±14.92	14.26±7.78	21.17±10.23
p*		0.225	0.306	0.475	0.127

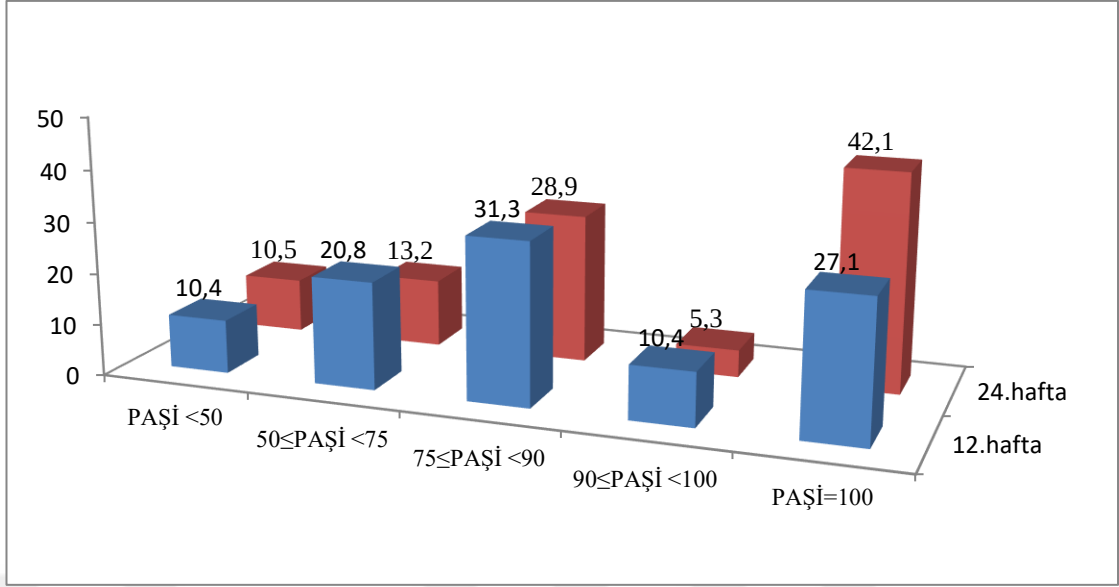
*Mann-Whitney U ve T test kullanılmıştır.

4.3. PSORİASİS ALAN ŞİDDET İNDEKSİ

Tedavi öncesi PAŞİ değeri ortalaması 17.27 ± 7.49 (10.2-43.90), 12.hafta PAŞİ değeri ortalaması 3.69 ± 4.60 (0-24) ve 24.hafta PAŞİ değeri ortalaması 4.01 ± 7.89 (0-43.90) olarak bulundu.

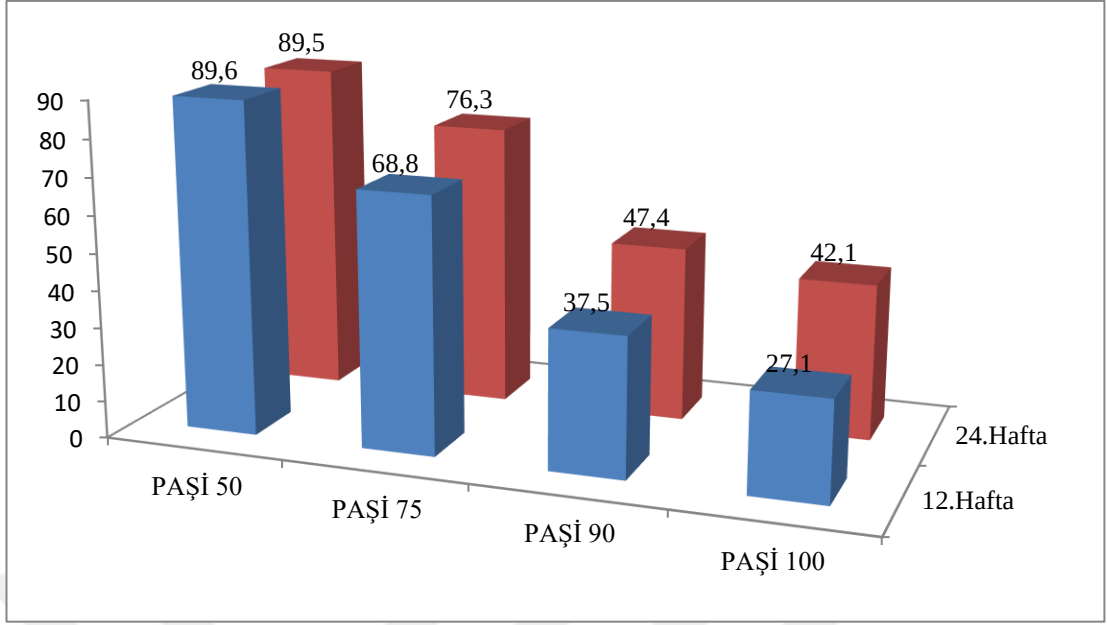
Tedavi öncesi, 12. hafta ve 24. hafta PAŞİ değeri farklı bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda tedavi öncesi ile 12.hafta arasında anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ($p^*=0.000$). 12. hafta PAŞİ değeri tedavi öncesine göre anlamlı oranda düşmüştür. Tedavi öncesi ve 24.hafta arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($p^*=0.000$). 24.hafta PAŞİ değeri tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşmüştür. Ancak 12.hafta ile 24.hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p^*=1.000$). 24.hafta PAŞİ değeri ile 12.hafta PAŞİ değerleri benzerdir. (*Friedman testi)

Hastaların 12.hafta PAŞİ yanıtı değerlendirmesinde PAŞİ < 50 olan hasta sayısı 5 (%10.4), $50 \leq \text{PAŞİ} < 75$ olan hasta sayısı 10 (%20.8), $75 \leq \text{PAŞİ} < 90$ olan hasta sayısı 15 (%31.3), $90 \leq \text{PAŞİ} < 100$ olan hasta sayısı 5 (%10.4) ve PAŞİ=100 yanıtı olan hasta sayısı 13 (%27.1) olarak bulunmuştur. 24.hafta PAŞİ yanıtı değerlendirmesinde ise PAŞİ < 50 olan hasta sayısı 4 (%10.5), $50 \leq \text{PAŞİ} < 75$ olan hasta sayısı 5 (%13.2), $75 \leq \text{PAŞİ} < 90$ olan hasta sayısı 11 (%28.9), $90 \leq \text{PAŞİ} < 100$ olan hasta sayısı 2 (%5.3) ve PAŞİ=100 yanıtı olan hasta sayısı 16 (%42.1) olarak bulunmuştur. PAŞİ <50, $50 \leq \text{PAŞİ} < 75$, $75 \leq \text{PAŞİ} < 90$, $90 \leq \text{PAŞİ} < 100$ ve PAŞİ=100 yanı elde edilen hasta oranları Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. 12. ve 24.hafta PAŞİ yanıtları

Hastaların 12. haftada ve 24.haftada PAŞİ 50, PAŞİ 75, PAŞİ 90 ve PAŞİ 100 yanıtı elde etme başarısı değerlendirildiğinde ise 12.haftada PAŞİ 50 elde edilen hasta sayısı 43 (%89.6), PAŞİ 75 elde edilen hasta sayısı 33 (%68.8), PAŞİ 90 yanıtı elde edilen hasta sayısı 18 (%37.5) ve PAŞİ 100 yanıtı elde edilen hasta sayısı 13 (%27.1) olarak bulunmuştur. 24.haftada ise PAŞİ 50 elde edilen hasta sayısı 34 (%89.5), PAŞİ 75 elde edilen hasta sayısı 29 (%76.3), PAŞİ 90 yanıtı elde edilen hasta sayısı 18 (%47.4) ve PAŞİ 100 yanıtı elde edilen hasta sayısı 16 (%42.1) olarak bulunmuştur. PAŞİ 50, PAŞİ 75, PAŞİ 90 ve PAŞİ 100 yanıtı elde edilen hasta oranları Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. 12. ve 24.hafta PAŞİ yanıtları

4.3.1. Daha Önce Biyolojik Ajan Kullanan (Biyolojik Dirençli) ve Biyolojik Ajan Kullanmayanlarda (Biyolojik Naif) Paşı 50, 75, 90, 100 Yanıtlarının Karşılaştırılması

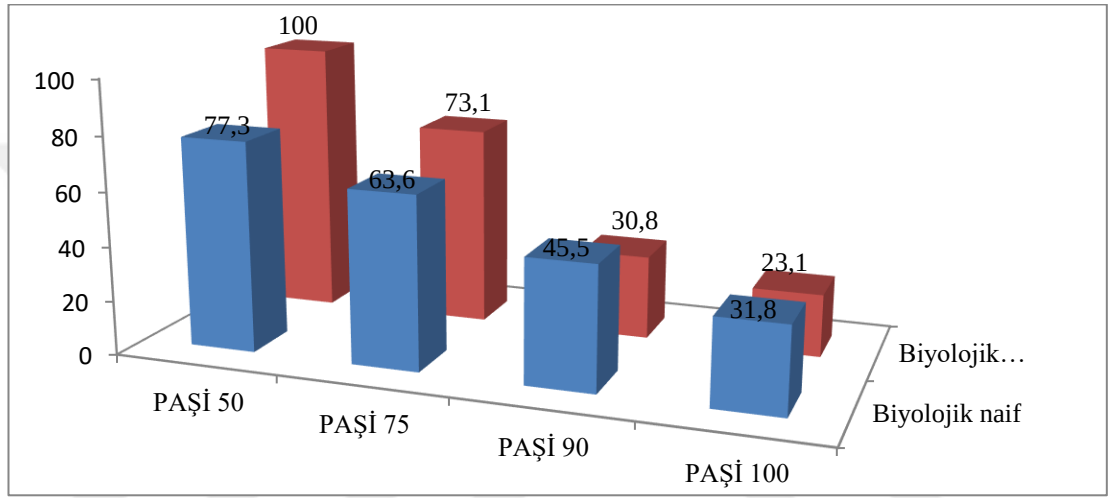
Hastalar daha önce biyolojik ajan kullanan ve kullanmayan iki gruba ayrılıp 12.hafta ve 24.hafta PAŞİ yanıtları karşılaştırılmıştır.

12.hafta değerlendirmesinde daha önce biyolojik ajan kullanmayan 22 hasta bulunurken daha önce biyolojik ajan kullanan 26 hasta bulunmaktaydı.

Daha önce biyolojik ajan kullanmayanlarda PAŞİ 50 yanıtı 17 (%77.3) hastada sağlanmışken daha önce biyolojik ajan kullananlarda 26 (%100) hastada sağlanmıştır. Daha önce biyolojik ajan kullananların PAŞİ 50 yanıtı elde etme oranları daha başarılı olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.015$). Biyolojik ajan kullanmayanlarda PAŞİ 75 yanıtı 14 (%63.6) hastada sağlanmışken daha önce biyolojik ajan kullananlarda 19 (%73.1) hastada sağlanmıştır. İki grup arasında PAŞİ 75 yanıtı elde etme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.482$). Biyolojik ajan kullanmayanlarda PAŞİ 90 yanıtı 10 (%45.5) hastada sağlanmışken daha önce biyolojik ajan kullananlarda 8 (%30.8) hastada sağlanmıştır. PAŞİ 90 yanıtı elde etme oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak

anlamli fark bulunmamıştır ($p=0.295$). Biyolojik ajan kullanmayanlarda PAŞİ 100 yanıtı 7 (%31.8) hastada sağlanmışken daha önce biyolojik ajan kullananlarda 6 (%23.1) hastada sağlanmıştır. PAŞİ 100 yanıtı elde etme oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamli fark bulunmamıştır ($p=0.497$).

Biyolojik naif ve dirençli hastalarda 12.hafta PAŞİ yanıtları Şekil 6'da gösterilmiştir.



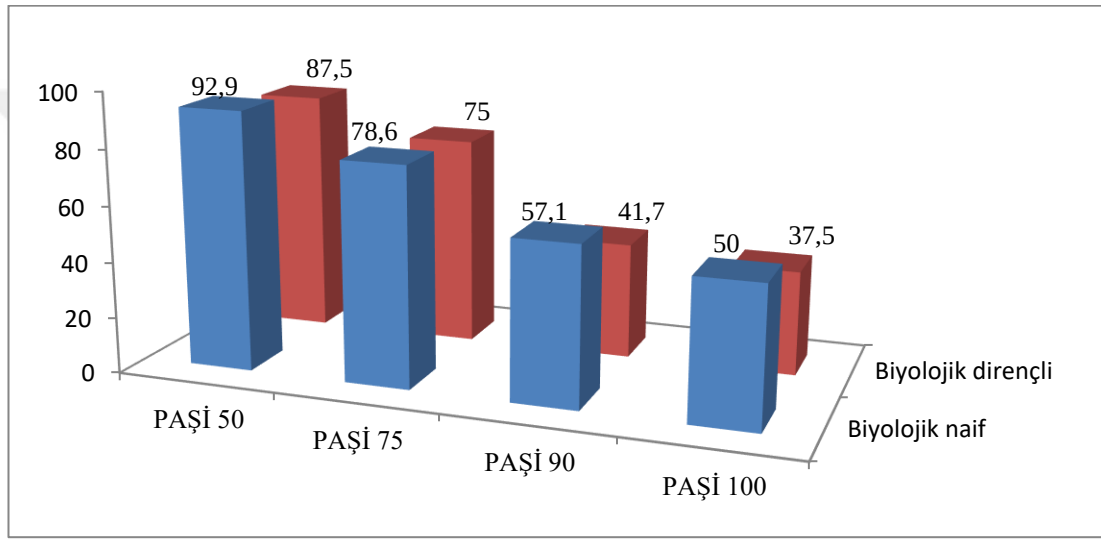
Şekil 6. Daha önce biyolojik ajan kullanmayan (biyolojik naif) ve kullanan (biyolojik dirençli) hastalarda 12.hafta PAŞİ yanıtları

24.hafta değerlendirmesinde ise daha önce biyolojik ajan kullanmayan 14 hasta bulunurken daha önce biyolojik ajan kullanan 24 hasta bulunmaktaydı.

Biyolojik ajan kullanmayanlarda PAŞİ 50 yanıtı 13 (%92.9) hastada sağlanmışken daha önce biyolojik ajan kullananlarda 21 (%87.5) hastada sağlanmıştır. İki grup arasında PAŞİ 50 yanıtı elde etme başarısı açısından istatistiksel olarak anlamli fark saptanmamıştır ($p=1.000$) Biyolojik ajan kullanmayanlarda PAŞİ 75 yanıtı 11 (%78.6) hastada sağlanmışken daha önce biyolojik ajan kullananlarda 18 (%75) hastada sağlanmıştır. PAŞİ 75 yanıtı elde etme oranları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamli fark bulunmamıştır ($p=1.000$). Biyolojik ajan kullanmayanlarda PAŞİ 90 yanıtı 8 (%57.1) hastada sağlanmışken daha önce biyolojik ajan kullananlarda 10 (%41.7) hastada sağlanmıştır. PAŞİ 90 yanıtı elde etme oranları

karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.357$). Biyolojik ajan kullanmayanlarda PAŞİ 100 yanıtı 7 (%50) hastada sağlanmışken daha önce biyolojik ajan kullananlarda 9 (%37.5) hastada sağlanmıştır. PAŞİ 100 yanıtı elde etme oranları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.452$).

Biyolojik naif ve dirençli hastalarda 24.hafta PAŞİ yanıtları Şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7. Daha önce biyolojik ajan kullanmayan (biyolojik naif) ve daha önce biyolojik ajan kullanan (biyolojik dirençli) hastalarda 24.hafta PAŞİ yanıtları

4.3.2. Psoriatik Artrit Olan ve Olmayanlarda Tedavi Yanıtlarının Karşılaştırılması

Hastaların psoriatik artrit olan ve olmayan şeklinde iki grup halinde incelenmesinde tedavi öncesi 11 (%21.6) hastada psoriatik artrit bulunurken 40 (%78.4) hastada psoriatik artrit öyküsü bulunmamaktaydı. Bu hastalardan psoriatik artrit öyküsü olan 9, psoriatik artrit öyküsü olmayan 39 hasta 12.hafta değerlendirmesine dahil edilmiştir. 24.hafta değerlendirmesine ise psoriatik artrit öyküsü olan 7, psoriatik artrit öyküsü olmayan 31 hasta dahil edilmiştir.

Tedavi öncesi psoriatik artrit olmayanlarda ortalama PAŞİ 17.29 ± 7.53 , ortalama DYKİ 14.52 ± 7.33 , ortalama PİKİ 23.52 ± 9.99 olarak bulundu. Psoriatik artrit olanlarda ise ortalama PAŞİ 17.17 ± 7.69 , ortalama DYKİ 17.18 ± 8.02 , ortalama PİKİ 23.81 ± 11.43 olarak bulundu. Yapılan istatistiksel incelemede tedavi öncesi iki grup arasında ortalama PAŞİ, DYKİ ve PİKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Bu iki grupta 12.hafta ve 24.hafta PAŞİ değerlerindeki azalma karşılaştırıldı. Psoriatik artrit olmayanlarda 12.haftada PAŞİ değerindeki ortalama azalma -14.11 ± 8.25 iken psoriatik artrit olanlarda -12.28 ± 7.84 olarak bulundu. 12.haftada bu iki grup arasında bazale göre PAŞİ değerlerindeki azalma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.272$). 24.haftadaki değerlendirmede ise bazale göre PAŞİ değerlerindeki azalma psoriatik artrit olmayanlarda -13.14 ± 7.30 iken psoriatik artrit olanlarda -14.65 ± 8.56 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel değerlendirmede 24.haftada PAŞİ'deki azalma açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.854$).

DYKİ karşılaştırmasında ise 12.haftada DYKİ'de azalma psoriatik artrit olmayanlarda -10.15 ± 8.03 iken psoriatik artrit olanlarda -8.00 ± 5.31 olarak bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmede iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.435$) 24.haftada ise DYKİ'deki azalma bazale göre psoriatik artrit olmayanlarda -9.70 ± 6.17 iken psoriatik artrit olanlarda -9.57 ± 9.05 olarak bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmede iki grup arasında fark bulunamadı ($p=1.000$).

PİKİ karşılaştırmasında ise 12.haftada PİKİ'de azalma psoriatik artrit olmayanlarda -14.38 ± 10.17 iken psoriatik artrit olanlarda -7.88 ± 9.03 olarak bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmede iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.114$) 24.haftada ise PİKİ'deki azalma bazale göre psoriatik artrit olmayanlarda -14.58 ± 9.37 iken psoriatik artrit olanlarda -8.28 ± 9.55 olarak bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmede iki grup arasında fark bulunmadı ($p=0.167$). Psoriatik artrit olan ve olmayanlarda tedavi yanıtlarının karşılaştırılması Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23. Psoriatik artrit olan ve olmayanlarda tedavi yanıtlarının karşılaştırılması

	Psoriatik artrit olmayan	Psoriatik artrit olan	p*
Tedavi öncesi PAŞİ	17.29±7.53	17.27±7.69	0.801
12.haftada PAŞİ'deki azalma (ortalama±ss)	-14.11±8.25	-12.28±7.84	0.272
24.haftada PAŞİ'deki azalma (ortalama±ss)	-13.14±7.30	-14.65±8.56	0.854
Tedavi öncesi DYKİ	14.52±7.33	17.18±8.02	0.256
12.haftada DYKİ'deki azalma (ortalama±ss)	-10.15±8.03	-8.00±5.31	0.435
24.haftada DYKİ'deki azalma (ortalama±ss)	-9.70±6.17	-9.57±9.05	1.000
Tedavi öncesi PİKİ	23.52±9.99	23.81±11.43	0.982
12.haftada PİKİ'deki azalma (ortalama±ss)	-14.38±10.17	-7.88±9.03	0.114
24.haftada PİKİ'deki azalma (ortalama±ss)	-14.58±9.37	-8.28±9.55	0.167

*Mann-Whitney U testi

4.3.3. Kadın ve Erkeklerde Tedavi Yanıtlarının Karşılaştırılması

Hastaların kadın ve erkek olarak iki grup halinde incelenmesinde tedavi öncesi hastaların 40'ının erkek 11'inin kadın olduğu görüldü. 12.haftada değerlendirmeye 38 erkek 10 kadın toplam 48 hasta dahil edilmişken 24.haftada 32 erkek 6 kadın toplam 38 hasta dahil edilmiştir.

Tedavi öncesi erkeklerde PAŞİ değeri ortalaması 17.99±7.90 iken kadınlarda 14.63±5.20 olarak bulundu. Tedavi öncesi iki grup arasında PAŞİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0.117). 12.hafta değerlendirmede erkeklerdeki PAŞİ değerindeki azalma ortalama -13.92±8.63 iken kadınlarda -13.18±6.13 olarak bulundu. 12.hafta PAŞİ değerlerindeki azalma açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0.970). 24.hafta

değerlendirmede ise PAŞİ değerindeki azalma erkeklerde ortalama -13.93 ± 7.70 iken kadınlarda -10.70 ± 5.70 olarak bulundu. 24.hafta PAŞİ değerlerindeki azalma açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.445$).

VYA değerlendirmesinde tedavi öncesi erkeklerde VYA ortalama değeri 34.80 ± 13.03 iken kadınlarda 30.63 ± 16.88 olarak bulundu. Tedavi öncesi iki grup arasında VYA karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.158$). 12. hafta VYA değerlendirmesinde erkeklerde bazale göre -24.47 ± 16.83 azalma görülürken kadınlarda -29.00 ± 17.44 oranında azalma görüldü. 12.haftada bazale göre VYA değerlerindeki azalma oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.832$). 24.hafta VYA değerlendirmesinde ise erkeklerde bazale göre -26.25 ± 15.73 oranında azalma görülürken kadınlarda -21.66 ± 15.70 oranında azalma görüldü. 24.hafta VYA değerlerindeki azalma oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.544$).

DYKİ değerlendirmesinde tedavi öncesi erkeklerde DYKİ ortalama 15.62 ± 7.59 iken kadınlarda 13.18 ± 7.08 olarak bulundu. Tedavi öncesi DYKİ karşılaştırmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.343$). 12.haftada bazale göre DYKİ'deki azalma miktarı erkeklerde ortalama -9.97 ± 7.84 iken kadınlarda -8.9 ± 6.90 olarak bulundu. 12.hafta DYKİ azalma oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.401$). 24.hafta DYKİ değerlendirmesinde ise erkeklerde bazale göre -10.53 ± 6.45 oranında azalma görülürken kadınlarda -5.16 ± 6.30 oranında azalma görüldü. 24.hafta DYKİ azalma oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.106$).

PİKİ değerlendirmesinde tedavi öncesi PİKİ erkeklerde ortalama 24.05 ± 10.46 iken kadınlarda 21.90 ± 9.45 olarak bulundu. Tedavi öncesi PİKİ karşılaştırmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.543$). 12.haftada bazale göre PİKİ'deki azalma miktarı erkeklerde ortalama -13.81 ± 9.99 iken kadınlarda -10.70 ± 11.14 olarak bulundu. 12.hafta PİKİ azalma oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.445$). 24.hafta PİKİ değerlendirmesinde ise erkeklerde bazale göre -13.96 ± 9.07 oranında azalma

görülürken kadınlarda -10.5 ± 12.62 oranında azalma görüldü. 24.hafta PİKİ azalma oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.571$). Kadın ve erkeklerde 12.haftada tedavi yanıtlarının karşılaştırılması Tablo 24, 24.hafta tedavi yanıtlarının karşılaştırılması Tablo 25’te gösterilmiştir.

Tablo 24. Kadın ve erkeklerde tedavi öncesine göre 12.hafta PAŞİ, VYA, DYKİ, PİKİ düzelme oranları

	Tedavi öncesi				12.haftada azalma oranları			
	PAŞİ	VYA	DYKİ	PİKİ	PAŞİ	VYA	DYKİ	PİKİ
	Ort. ss Ortanca Min- mak.	Ort. ss ortanca min.- mak.	Ort. ss ortanca min.- mak.	Ort. ss ortanca min.- mak.	Ort. ss ortanca min.-mak.	Ort. ss ortanca min.- mak.	Ort. ss ortanca min.- mak.	Ort. ss ortanca min.- mak.
Erkek	17.99 7.90 14.95 10.2- 43.90	34.80 13.03 30 10-70	15.62 7.59 16.50 1-30	24.05 10.46 26.50 2-43	-13.92 8,63 -11.60 (-38.3)- (+3)	-24.47 16.83 -28.50 (-55)- (+40)	-9.97 7.84 -11.50 (-23)- (+7)	-13.81 9.99 -14 (-36)- (+4)
Kadın	14.63 5.20 12 10.2-25.1	30.63 16.88 24 15-60	13.18 7.08 12 3-27	21.90 9.45 24 3-39	-13.18 6.13 -12.10 (-25.1)- (- 3.6)	-29 17.44 -22 (-60)- (-8)	-8.90 6.90 -7.5 (-27)- (- 2)	-10.70 11.14 -11 (-26)- (+7)
p*	0.117	0.158	0.343	0.543	0.970	0.832	0.401	0.445

*Mann-Whitney U testi

Tablo 25. Kadın ve erkeklerde tedavi öncesine göre 24.hafta PAŞİ, VYA, DYKİ, PİKİ düzelme oranları

	Tedavi öncesi				24.haftada azalma oranları			
	PAŞİ	VYA	DYKİ	PİKİ	PAŞİ	VYA	DYKİ	PİKİ
	Ort. ss Ortanca Min- mak.	Ort. ss ortanca min.- mak.	Ort. ss ortanca min.- mak.	Ort. ss ortanca min.- mak.	Ort. ss ortanca min.-mak	ort ss ortanca min.-mak	Ort ss ortanca min.-mak	ort ss ortanca min.-mak
Erkek	17.99	34.80	15.62	24.05	-13.93	-26.25	-10.53	-13.96
	7.90	13.03	7.59	10.46	7.70	15.73	6.45	9.07
	14.95	30	16.50	26.50	-12.80	-30	-9.50	-13.50
	10.2- 43.90	10-70	1-30	2-43	(-27.7)- (+10,9)	(-70)- (+15)	(-25)- (+1)	(-35)- (- 1)
Kadın	14.63	30.63	13.18	21.90	-10.70	-21.66	-5.16	-10.50
	5.20	16.88	7.08	9.45	5.70	15.70	6.30	12.62
	12	24	12	24	-12.10	-20	-5.50	-9.50
	10.2- 25.1	15-60	3-27	3-39	(-18.3)- (- 3.50)	(-40)- (-5)	(-13)- (+2)	(-25)- (+4)
*	0.117	0.158	0.343	0.543	0.445	0.544	0.106	0.571

*Mann-Whitney U testi

4.3.4. Vücut Kitle İndeksine (VKİ) göre tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi

Hastalar VKİ <25, 25≤VKİ <30 ve 30 ≤VKİ olarak gruplanmış ve tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.haftada PAŞİ, VYA, DYKİ ve PİKİ değerleri karşılaştırılmıştır. VKİ <25 olan 12 hasta, 25≤VKİ <30 olan 22 hasta ve 30 ≤VKİ olan 17 hasta bulunmaktaydı.

Tedavi öncesi ortalama PAŞİ değeri VKİ <25 olan grupta 13.64±4.18, 25≤VKİ <30 olan grupta 17.85±8.62 ve 30 ≤VKİ olan grupta 19.08±7.20 olarak bulunmuştur.

VKİ arttıkça ortalama PAŞİ değeri artsa da yapılan çoklu karşılaştırmada tedavi öncesi PAŞİ değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.06$).

Tedavi öncesi ortalama VYA değeri VKİ <25 olan grupta 28.25 ± 9.64 , $25 \leq VKİ < 30$ olan grupta 35.04 ± 15.90 ve $30 \leq VKİ$ olan grupta 36.41 ± 13.15 olarak bulunmuştur. VKİ arttıkça ortalama VYA değeri artsa da yapılan çoklu karşılaştırmada tedavi öncesi VYA değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.264$).

Tedavi öncesi ortalama DYKİ değeri VKİ <25 olan grupta 13.91 ± 7.06 , $25 \leq VKİ < 30$ olan grupta 16.18 ± 7.68 ve $30 \leq VKİ$ olan grupta 14.52 ± 7.77 olarak bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırmada tedavi öncesi DYKİ değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.660$).

Tedavi öncesi ortalama PİKİ değeri VKİ <25 olan grupta 20.58 ± 10.02 , $25 \leq VKİ < 30$ olan grupta 24.68 ± 9.91 ve $30 \leq VKİ$ olan grupta 24.29 ± 10.87 olarak bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırmada tedavi öncesi PİKİ değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.512$).

12.hafta ortalama PAŞİ değeri VKİ <25 olan grupta 2.90 ± 3.48 , $25 \leq VKİ < 30$ olan grupta 3.82 ± 4.28 ve $30 \leq VKİ$ olan grupta 4.13 ± 5.78 olarak bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırmada 12.hafta PAŞİ değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.761$).

12.hafta ortalama VYA değeri VKİ <25 olan grupta 7.08 ± 9.44 , $25 \leq VKİ < 30$ olan grupta 9.8 ± 13.74 ve $30 \leq VKİ$ olan grupta 7.68 ± 9.77 olarak bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırmada 12.hafta VYA değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.797$).

12.hafta ortalama DYKİ değeri VKİ <25 olan grupta 4.00 ± 6.66 , $25 \leq VKİ < 30$ olan grupta 4.5 ± 4.78 ve $30 \leq VKİ$ olan grupta 6.75 ± 6.55 olarak bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırmada 12.hafta DYKİ değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.348$).

12.hafta ortalama PİKİ değeri VKİ <25 olan grupta 7.08 ± 9.60 , $25 \leq VKİ < 30$ olan grupta 10.15 ± 9.64 ve $30 \leq VKİ$ olan grupta 13.25 ± 11.86 olarak bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırmada 12.hafta PİKİ değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.322$).

24.hafta ortalama PAŞİ değeri VKİ <25 olan grupta 2.2 ± 2.54 , $25 \leq \text{VKİ} < 30$ olan grupta 5.83 ± 11.41 ve $30 \leq \text{VKİ}$ olan grupta 2.78 ± 2.49 olarak bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırmada 24.hafta PAŞİ değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.829$).

24.hafta ortalama VYA değeri VKİ <25 olan grupta 4.33 ± 5.45 , $25 \leq \text{VKİ} < 30$ olan grupta 10.05 ± 19.48 ve $30 \leq \text{VKİ}$ olan grupta 5.58 ± 6.37 olarak bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırmada 24.hafta VYA değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.792$).

24.hafta ortalama DYKİ değeri VKİ <25 olan grupta 1.88 ± 1.83 , $25 \leq \text{VKİ} < 30$ olan grupta 5.17 ± 5.89 ve $30 \leq \text{VKİ}$ olan grupta 2.91 ± 2.90 olarak bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırmada 24.hafta DYKİ değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.498$).

24.hafta ortalama PİKİ değeri VKİ <25 olan grupta 4.55 ± 4.21 , $25 \leq \text{VKİ} < 30$ olan grupta 10 ± 9.46 ve $30 \leq \text{VKİ}$ olan grupta 8.25 ± 9.41 olarak bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırmada 24.hafta PİKİ değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.554$).

VKİ'ne göre ölçeklerin karşılaştırılması Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26. VKİ değerlerine göre tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.haftada PAŞİ, VYA, DYKİ ve PİKİ değerlerinin karşılaştırması

	VKİ <25	25≤VKİ <30	30 ≤VKİ	p*
Tedavi öncesi hasta sayısı	12	22	17	
Tedavi öncesi PAŞİ (ortalama±ss)	13.64±4.18	17.85±8.62	19.08±7.20	0.06
Tedavi öncesi VYA (ortalama±ss)	28.25±9.64	35.04±15.90	36.41±13.15	0.264
Tedavi öncesi DYKİ (ortalama±ss)	13.91±7.06	16.18±7.68	14.52±7.77	0.660
Tedavi öncesi PİKİ (ortalama±ss)	20.58±10.02	24.68±9.91	24.29±10.87	0.512
12.hafta hasta sayısı	12	20	16	
12.hafta PAŞİ (ortalama±ss)	2.9±3.48	3.82±4.28	4.13±5.78	0.761
12.hafta VYA (ortalama±ss)	7.08±9.44	9.8±13.74	7.68±9.77	0.797
12.hafta DYKİ (ortalama±ss)	4±6.66	4.5±4.78	6.75±6.55	0.348
12.hafta PİKİ (ortalama±ss)	7.08±9.60	10.15±9.64	13.25±11.86	0.322
24.hafta hasta sayısı	9	17	12	
24.hafta PAŞİ (ortalama±ss)	2.2±2.54	5.83±11.41	2.78±2.49	0.829
24.hafta VYA (ortalama±ss)	4.33±5.45	10.05±19.48	5.58±6.37	0.792
24.hafta DYKİ (ortalama±ss)	1.88±1.83	5.17±5.89	2.91±2.90	0.498
24.hafta PİKİ (ortalama±ss)	4.55±4.21	10±9.46	8.25±9.41	0.554

*Kruskal-Wallis testi

4.4. VÜCUT YÜZEY ALANI TUTULUMU

Vücut yüzey alanı tutulumu %olarak değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ortalama vücut yüzey alanı tutulumu 33.90±13.87 (10-70), 12. hafta ortalama vücut yüzey alanı tutulumu 8.41±11.36 (0-60) ve 24. hafta ortalama vücut yüzey alanı tutulumu 7.28±13.75 (0-65) olarak bulundu.

Tedavi öncesi, 12. hafta ve 24. hafta vücut yüzey alanı tutulumu farklı bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda tedavi öncesi ile 12.hafta

arasında anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ($p^*=0,000$). 12. hafta VYA ortalama değeri tedavi öncesine göre anlamlı oranda düşmüştür. Tedavi öncesi ve 24.hafta arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($p^*=0,000$). 24.hafta VYA ortalama değeri tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşmüştür. Ancak 12.hafta ile 24.hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p^*=1,000$). 24.hafta VYA ortalama değeri ile 12.hafta VYA ortalama değerleri benzerdir. (*Friedman testi).

4.5. DERMATOLOJİK YAŞAM KALİTE İNDEKSİ

Tedavi öncesi DYKİ ortalama 15.09 ± 7.48 (1-30), 12.hafta DYKİ ortalama 5.12 ± 5.89 (0-23) ve 24.hafta DYKİ ortalama 3.68 ± 4.50 (0-19) olarak bulunmuştur.

Tedavi öncesi, 12. hafta ve 24. hafta DYKİ ölçümü arasında fark bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda tedavi öncesi ile 12.hafta arasında anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ($p^*=0,000$). 12. hafta DYKİ ortalama değeri tedavi öncesine göre anlamlı oranda düşmüştür. Tedavi öncesi ve 24.hafta arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($p^*=0,000$). 24.hafta DYKİ ortalama değeri tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşmüştür. Ancak 12.hafta ile 24.hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p^*=1,000$). 24.hafta DYKİ ortalama değeri ile 12.hafta DYKİ ortalama değerleri benzerdir.

Ayrıca tedavi ile dermatolojik yaşam kalite indeksinin alt kategorileri olan **hastanın semptom ve hissettikleri, günlük aktivite, boş zamanı değerlendirme, okul/ iş hayatı, kişisel ilişkiler ve tedavi** alt kategorileri yanıtları da ayrı ayrı incelenmiştir.

Semptom ve hissettikleri: Tedavi öncesi, 12. hafta ve 24. hafta ölçümü arasında fark bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda tedavi öncesi ile 12.hafta arasında anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ($p^*=0,000$). 12. hafta ortalama değeri tedavi öncesine göre anlamlı oranda düşmüştür. Tedavi öncesi ve 24.hafta arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($p^*=0,000$). 24.hafta ortalama değeri tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşmüştür. Ancak 12.hafta ile 24.hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p^*=1,000$). 24.hafta ortalama değeri ile 12.hafta ortalama değerleri benzerdir.

Günlük aktivite: Tedavi öncesi, 12. hafta ve 24. hafta ölçümü arasında fark bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda tedavi öncesi ile 12.hafta arasında anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ($p^*=0.000$). 12. hafta ortalama değeri tedavi öncesine göre anlamlı oranda düşmüştür. Tedavi öncesi ve 24.hafta arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($p^*=0.000$). 24.hafta ortalama değeri tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşmüştür. Ancak 12.hafta ile 24.hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p^*=1.000$). 24.hafta ortalama değeri ile 12.hafta ortalama değerleri benzerdir.

Boş zamanı değerlendirme: Tedavi öncesi, 12. hafta ve 24. hafta ölçümü arasında fark bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda tedavi öncesi ile 12.hafta arasında anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ($p^*=0.002$). 12. hafta ortalama değeri tedavi öncesine göre anlamlı oranda düşmüştür. Tedavi öncesi ve 24.hafta arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($p^*=0.003$). 24.hafta ortalama değeri tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşmüştür. Ancak 12.hafta ile 24.hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p^*=1.000$). 24.hafta ortalama değeri ile 12.hafta ortalama değerleri benzerdir.

Okul/ iş hayatı: Tedavi öncesi, 12. hafta ve 24. hafta ölçümü arasında fark bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda tedavi öncesi ile 12.hafta arasında anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ($p^*=0.021$). 12. hafta ortalama değeri tedavi öncesine göre anlamlı oranda düşmüştür. Tedavi öncesi ve 24.hafta arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($p^*=0.000$). 24.hafta ortalama değeri tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşmüştür. Ancak 12.hafta ile 24.hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p^*=0.408$). 24.hafta ortalama değeri ile 12.hafta ortalama değerleri benzerdir.

Kişisel ilişkiler: Tedavi öncesi, 12. hafta ve 24. hafta ölçümü arasında fark bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda tedavi öncesi ile 12.hafta arasında anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ($p^*=0.005$). 12. hafta ortalama değeri tedavi öncesine göre anlamlı oranda düşmüştür. Tedavi öncesi ve 24.hafta arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($p^*=0.000$). 24.hafta ortalama değeri tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşmüştür. Ancak 12.hafta ile 24.hafta arasında istatistiksel olarak

anlamli fark bulunmamıştır ($p^*=1.000$). 24.hafta ortalama değeri ile 12.hafta ortalama değeri benzerdir.

Tedavi: Tedavi öncesi, 12. hafta ve 24. hafta ölçümü arasında fark bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda tedavi öncesi ile 12.hafta arasında anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ($p^*=0.001$). 12. hafta ortalama değeri tedavi öncesine göre anlamlı oranda düşmüştür. Tedavi öncesi ve 24.hafta arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($p^*=0.004$). 24.hafta ortalama değeri tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşmüştür. Ancak 12.hafta ile 24.hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p^*=1.000$). 24.hafta ortalama değeri ile 12.hafta ortalama değeri benzerdir.

Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.haftada ki DYKİ alt kategorilerinin tedavi yanıtları Tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 27. Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.hafta DYKİ alt kategori tedavi cevaplarının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi n=51		12.hafta n=48		24.hafta n=38		p*
	ortalama±ss	Ortanca (Min.-mak.)	ortalama±ss	Ortanca (Min.-mak.)	ortalama±ss	Ortanca (Min.-mak.)	
Hastanın semptom ve hissettikleri	3.98±1.82	5 (0-6)	1,33±1,53	1 (0-6)	1.10±1.50	0.5 (0-6)	0.000
Günlük aktivite	3.05±1.84	3 (0-6)	1.0±1.39	0 (0-5)	0.55±1.08	0 (0-5)	0.000
Boş zamanı değerlendirme	2.45±2.10	2 (0-6)	0.77±1.37	0 (0-6)	0.52±1.05	0 (0-4)	0.000
Okul/ iş hayatı	1.98±1.20	3 (0-3)	1±1.12	1 (0-3)	0.57±0.75	0 (0-3)	0.000
Kişisel ilişkiler	2.25±1.98	2 (0-6)	0.66±1.19	0 (0-5)	0.5±1.20	0 (0-5)	0.000
Tedavi	1.37±1.09	1 (0-3)	0.35±0.69	0 (0-3)	0.42±0.85	0 (0-3)	0.000

*Friedman

Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.hafta DYKİ etkilenme dereceleri değerlendirildiğinde tedavi öncesi hastalığın yaşam kalitesini etkilemediği bir (%1.96)

hasta varken 12.haftada 17 (%35.41) hasta ve 24.haftada 17 (%44.73) hasta bulunmaktaydı. Haftalara göre DYKİ etkilenme dereceleri Tablo 28’de gösterilmiştir.

Tablo 28. Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.haftada DYKİ etkilenme dereceleri

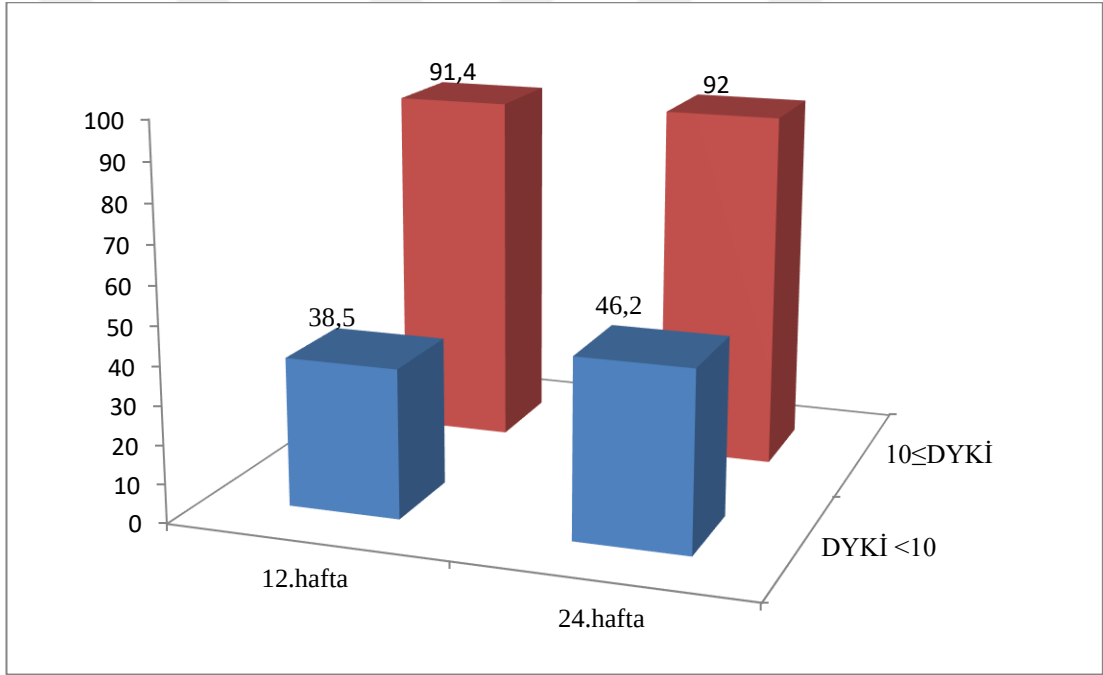
Puan	Tedavi öncesi		12.hafta		24.hafta	
	n	%	n	%	n	%
0-1	1	1.96	17	35.41	17	44.73
2-5	5	9.8	14	29.16	13	34.21
6-10	7	13.72	8	16.66	4	10.52
11-20	24	47.05	7	14.58	4	10.52
21-30	14	27.45	2	4.16	-	-
Toplam	51	100	48	100	38	100

4.4.1. Tedavi öncesi DYKİ’de etkilenme 10 puanın altı (1.grup) ve 10 puan ve üstü (2.grup) olan hastalarda tedavi ile DYKİ’de düzelme oranlarının karşılaştırılması

Hastalar tedavi öncesi DYKİ’de etkilenme 10 puanın altı (1.grup) ve 10 puan ve üstü (2.grup) olarak iki grup halinde incelenmiştir. Birinci grupta tedavi öncesi 13 hasta varken 2.grupta 38 hasta bulunmaktaydı. 12.hafta ve 24.haftada bu iki grup arasında DYKİ’de 5 puan ve üzeri azalma oranları karşılaştırılmıştır. Ayrıca bu iki grup arasında tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.hafta PAŞİ değerleri de karşılaştırılmıştır.

Başlangıçta 1.grupta tedavi öncesi PAŞİ ortalama değeri 14.07 ± 4.14 iken 2.grupta tedavi öncesi ortalama PAŞİ değeri 18.36 ± 8.09 olarak bulunmuş ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0.110$). 12.haftada 1.grupta ortalama PAŞİ değeri 2.16 ± 1.99 iken 2.grupta 4.26 ± 5.15 olarak bulunmuştur. 12.haftada iki grup arasında PAŞİ değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0.223$). 24.haftada 1.grupta ortalama PAŞİ değeri 2.23 ± 2.85 iken 2.grupta 4.94 ± 9.45 olarak bulunmuştur. 24.haftada iki grup arasında PAŞİ değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0.523$)

İki grup arasında 12.haftada DYKİ 'de azalma değerlendirildiğinde 1.grupta DYKİ 5 puan ve üstü azalan 5 (%38.5) hasta varken 2.grupta 32 (%91.4) hasta bulunmaktaydı. 12.haftada DYKİ 5 puan ve üstü azalan hasta sayısı 2.grupta daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.000$). 24.hafta değerlendirmesinde ise 1.grupta 6 (%46.2) hastada DYKİ 5 puan ve üstü azalmışken 2.grupta 23 (%92) hastada 5 puan ve üstü azalma gözlenmiştir. 24.haftada iki grup karşılaştırıldığında DYKİ'de 5 puan ve üstü azalan hasta sayısı 2.grupta daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.003$). Tedavi öncesi DYKİ <10 ve DYKİ ≥ 10 olan hasta gruplarında 12. ve 24.haftada DYKİ'de bazale göre 5 puan ve üstü azalma sağlanan hasta yüzdeleri Şekil 8'de gösterilmiştir.

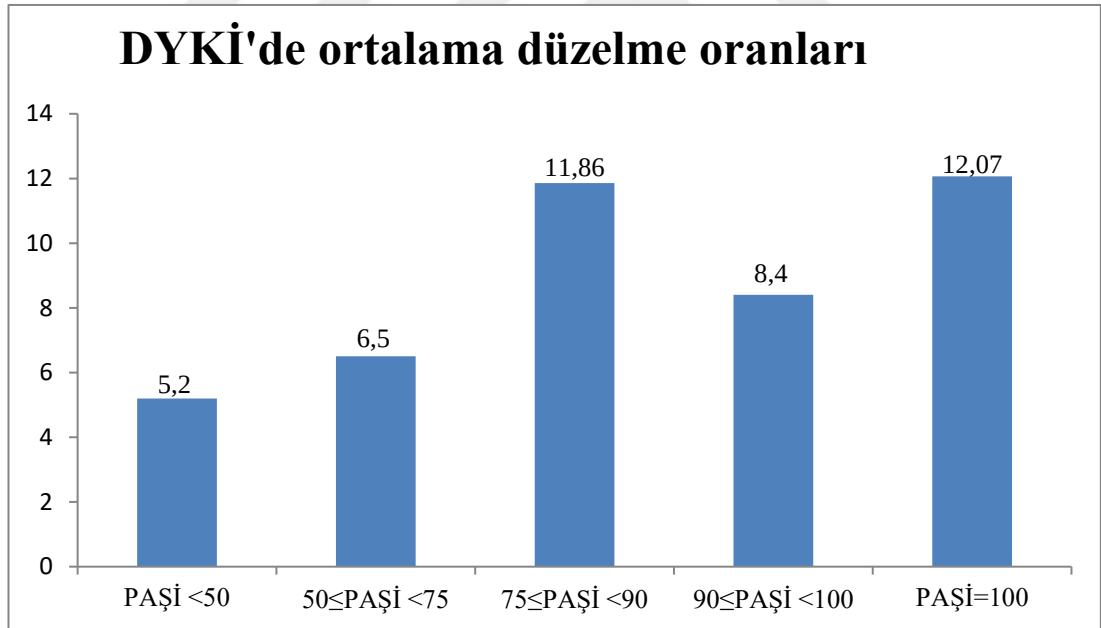


Şekil 8. Tedavi öncesi DYKİ <10 ve DYKİ ≥ 10 olan hasta gruplarında 12. ve 24.haftada DYKİ de bazale göre 5 puan ve üstü azalma sağlanan hasta yüzdeleri

4.4.2. PAŞİ 50, 75, 90, 100 yanıtına göre DYKİ’de düzelme oranlarının karşılaştırılması

Hastalar PAŞİ <50, 50≤PAŞİ <75, 75≤PAŞİ <90, 90≤PAŞİ <100 ve PAŞİ=100 olacak şekilde 5 grup halinde incelenmiş ve 12.hafta ile 24.haftada DYKİ’de düzelme oranları karşılaştırılmıştır.

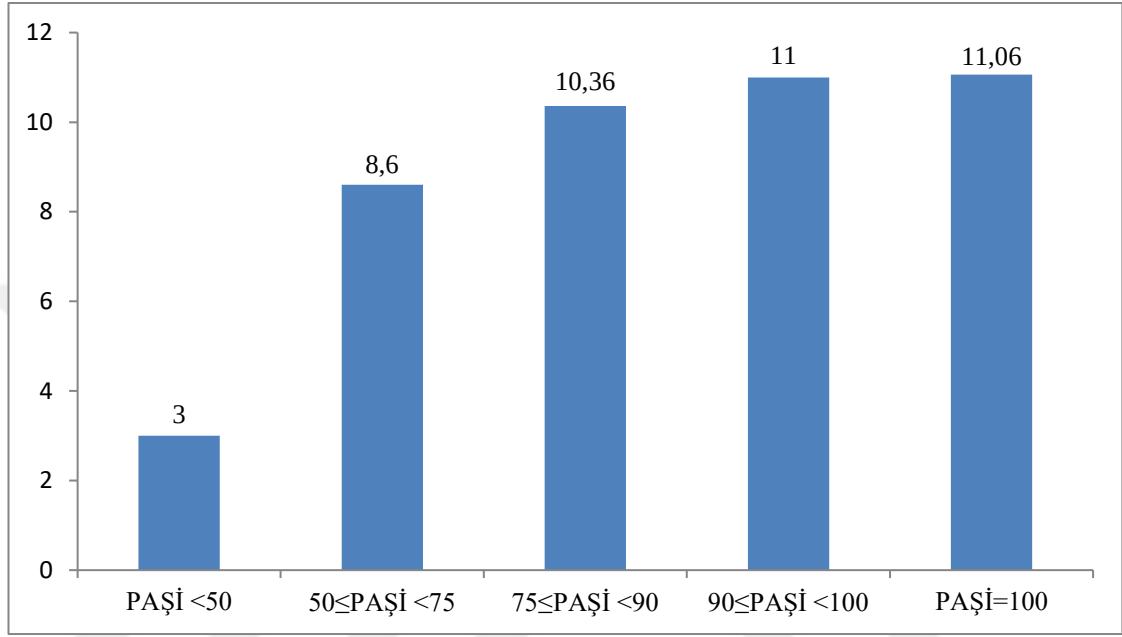
12.haftada PAŞİ <50 olan 5 hasta bulunmakta olup DYKİ’de azalma ortalama -5.20 ± 5.67 , 50 ≤ PAŞİ <75 olan 10 hasta olup DYKİ’de azalma ortalama -6.5 ± 7.77 , 75 ≤ PAŞİ <90 olan 15 hasta olup DYKİ’de azalma ortalama -11.86 ± 6.99 , 90 ≤ PAŞİ <100 olan 5 hasta olup DYKİ’de azalma ortalama -8.40 ± 6.18 ve PAŞİ=100 olan 13 hasta olup DYKİ’de azalma ortalama -12.07 ± 8.40 olarak saptanmıştır. Yapılan çoklu karşılaştırmada gruplar arasında 12.haftada DYKİ’de azalma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,257$). 12.hafta PAŞİ yanıtına göre DYKİ’de düzelme oranları Şekil 9’da gösterilmiştir.



Şekil 9. 12.hafta PAŞİ yanıtına göre DYKİ’de düzelme oranları

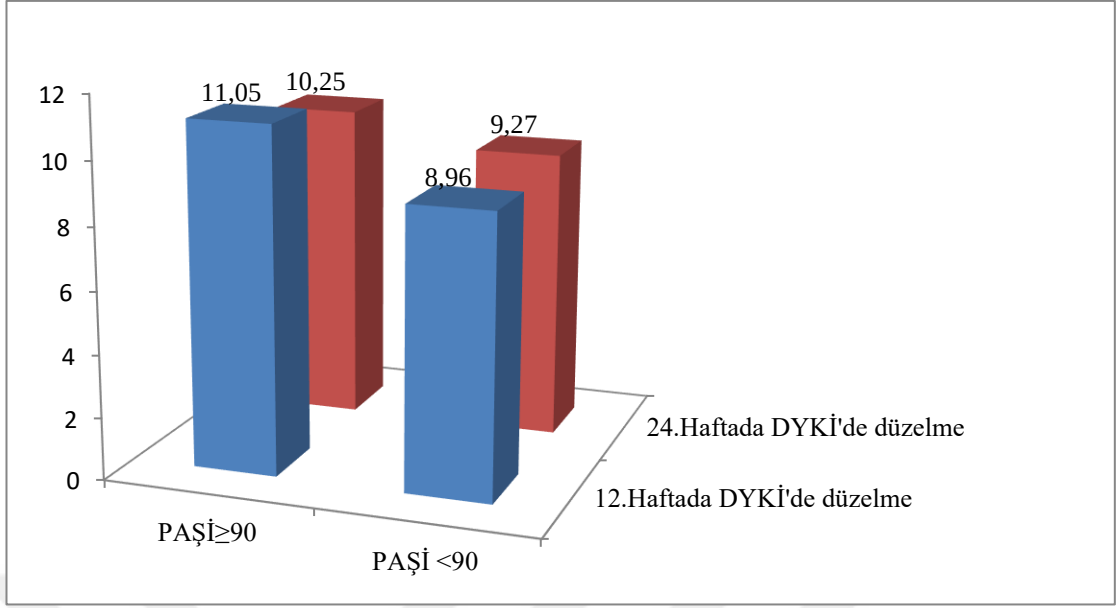
24.haftada PAŞİ <50 olan 4 hasta bulunmakta olup DYKİ’de azalma ortalama -3 ± 3.74 , 50 ≤ PAŞİ <75 olan 5 hasta olup DYKİ’de azalma ortalama -8.6 ± 5.07 , 75 ≤ PAŞİ <90 olan 11 hasta olup DYKİ’de azalma ortalama -10.36 ± 7.85 , 90 ≤ PAŞİ

<100 olan 2 hasta olup DYKİ’de azalma ortalama -11 ± 2.82 ve PAŞİ=100 olan 16 hasta olup DYKİ’de azalma ortalama -11.06 ± 6.54 olarak saptanmıştır. Yapılan çoklu karşılaştırmada gruplar arasında 24.haftada DYKİ’de azalma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0.269$). 24.hafta PAŞİ yanıtına göre DYKİ’deki düzelme oranları Şekil 10’da gösterilmiştir.



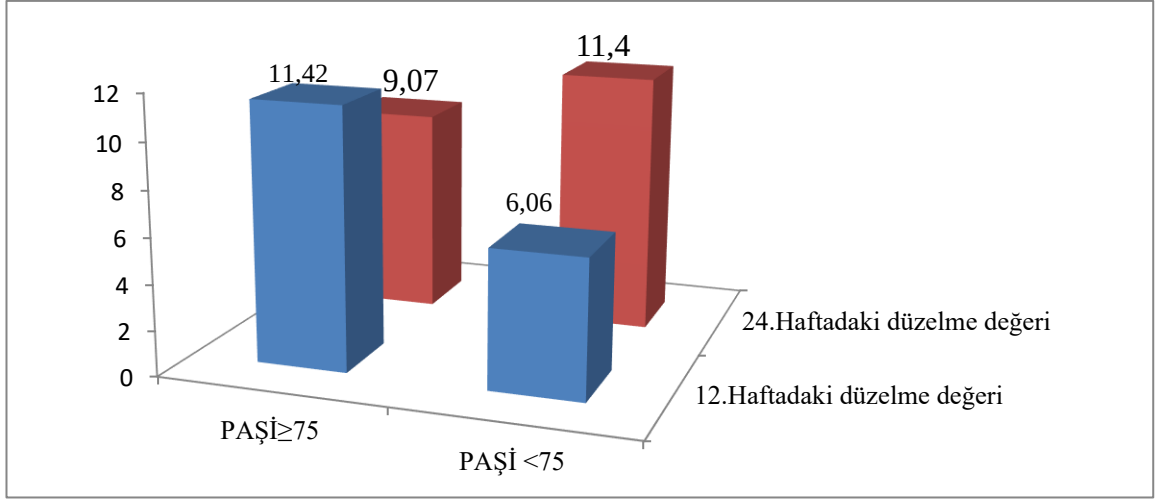
Şekil 10. 24.hafta PAŞİ yanıtına göre DYKİ’de düzelme oranları

Hastalar PAŞİ 90 yanıtı elde edilen ve edilemeyen iki grup şeklinde incelenip DYKİ’de azalma oranları karşılaştırıldığında ise 12.haftada PAŞİ 90 yanıtı elde edilenlerde DYKİ’de azalma -11.05 ± 7.85 iken PAŞİ 90 yanıtı elde edilemeyenlerde -8.96 ± 7.46 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel değerlendirilmede iki grup arasında fark saptanmamıştır ($p=0.475$). 24.hafta değerlendirmesinde ise PAŞİ 90 yanıtı elde edilen grupta DYKİ’de azalma ortalama -10.25 ± 6.55 iken PAŞİ 90 yanıtı elde edilemeyenlerde -9.27 ± 6.83 olarak saptanmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmede 24.haftada DYKİ’de azalma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0.693$). PAŞİ 90 yanıtına göre 12.ve 24.haftada DYKİ’de düzelme değerleri Şekil 11’de gösterilmiştir.



Şekil 11. PAŞİ 90 yanıtına göre 12.ve 24.haftada DYKİ’de düzelme değerleri

Hastalar PAŞİ 75 yanıtı elde edilen ve edilemeyen iki grup şeklinde incelenip DYKİ’de azalma oranları karşılaştırıldığında ise 12.haftada PAŞİ 75 yanıtı elde edilenlerde DYKİ’de azalma -11.42 ± 7.37 iken PAŞİ 75 yanıtı elde edilemeyenlerde -6.06 ± 6.96 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel değerlendirilmede iki grup arasında fark saptanmış olup PAŞİ 75 yanıtı elde edilenlerde DYKİ’de daha fazla düzelme saptanmıştır ($p=0.043$). 24.hafta değerlendirmesinde ise PAŞİ 75 yanıtı elde edilen grupta DYKİ’de azalma ortalama -9.07 ± 6.74 iken PAŞİ 75 yanıtı elde edilemeyenlerde -11.4 ± 6.38 olarak saptanmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmede 24.haftada DYKİ’de azalma oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0.386$). Yani PAŞİ 75 yanıtı ilk 12.haftada DYKİ’de daha fazla düzelme sağlarken 24.haftada PAŞİ 75 yanıtı elde edilen ve edilemeyenler arasında DYKİ’de düzelme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. PAŞİ 75 yanıtına göre DYKİ’de düzelme değerleri Şekil 12’de gösterilmiştir.



Şekil 12. PAŞİ 75 yanıtına göre DYKİ’de düzeltme değerleri

4.5. PSORİASİS İŞLEV KAYBI İNDEKSİ

Tedavi öncesi PİKİ ortalama 23.58 ± 10.20 (2-43), 12.hafta PİKİ ortalama 10.41 ± 10.47 (0-34) ve 24.hafta PİKİ ortalama 8.15 ± 8.58 (0-30) olarak bulunmuştur.

Tedavi öncesi, 12. hafta ve 24. hafta PİKİ ölçümü arasında fark bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda tedavi öncesi ile 12.hafta arasında anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ($p^*=0.000$). 12. hafta PİKİ ortalaması tedavi öncesine göre anlamlı oranda düşmüştür. Tedavi öncesi ve 24.hafta arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($p^*=0.000$). 24.hafta PİKİ ortalaması tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşmüştür. Ancak 12.hafta ile 24.hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p^*=1.000$). 24.hafta PİKİ ortalaması ile 12.hafta PİKİ ortalaması benzerdir. (*Friedman testi)

Ayrıca tedavi ile psoriasis işlev kaybı indeksinin alt kategorileri olan **günlük aktivite, iş/okul, kişisel ilişki, boş vakit ve tedavi** alt kategorileri değerleri ayrı ayrı incelenmiştir.

Günlük aktivite: Tedavi öncesi, 12. hafta ve 24. hafta ölçümü arasında fark bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda tedavi öncesi ile 12.hafta arasında anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ($p^*=0.000$). 12. hafta ortalaması tedavi öncesine göre anlamlı oranda düşmüştür. Tedavi öncesi ve 24.hafta arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($p^*=0.000$). 24.hafta ortalaması tedavi öncesine göre anlamlı

düzeyde düşmüştür. Ancak 12.hafta ile 24.hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p^*=1.000$). 24.hafta ortalama değeri ile 12.hafta ortalama değerleri benzerdir.

İş/okul: Tedavi öncesi, 12. hafta ve 24. hafta ölçümü arasında fark bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda tedavi öncesi ile 12.hafta arasında anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ($p^*=0.000$). 12. hafta ortalaması tedavi öncesine göre anlamlı oranda düşmüştür. Tedavi öncesi ve 24.hafta arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($p^*=0.000$). 24.hafta ortalaması tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşmüştür. Ancak 12.hafta ile 24.hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p^*=1.000$). 24.hafta ortalama değeri ile 12.hafta ortalama değerleri benzerdir.

Kişisel ilişki: Tedavi öncesi, 12. hafta ve 24. hafta ölçümü arasında fark bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda tedavi öncesi ile 12.hafta arasında anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ($p^*=0.009$). 12. hafta ortalama değeri tedavi öncesine göre anlamlı oranda düşmüştür. Tedavi öncesi ve 24.hafta arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($p^*=0.002$). 24.hafta ortalama değeri tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşmüştür. Ancak 12.hafta ile 24.hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p^*=1.000$). 24.hafta ortalama değeri ile 12.hafta ortalama değerleri benzerdir.

Boş vakit: Tedavi öncesi, 12. hafta ve 24. hafta ölçümü arasında fark bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda tedavi öncesi ile 12.hafta arasında anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ($p^*=0.000$). 12. hafta ortalama değeri tedavi öncesine göre anlamlı oranda düşmüştür. Tedavi öncesi ve 24.hafta arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($p^*=0.000$). 24.hafta ortalama değeri tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşmüştür. Ancak 12.hafta ile 24.hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p^*=1.000$). 24.hafta ortalama değeri ile 12.hafta ortalama değerleri benzerdir.

Tedavi: Tedavi öncesi, 12. hafta ve 24. hafta ölçümü arasında fark bulunmuştur. Yapılan çoklu karşılaştırma sonucunda tedavi öncesi ile 12.hafta arasında anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ($p^*=0.001$). 12. hafta ortalama değeri tedavi öncesine göre anlamlı oranda düşmüştür. Tedavi öncesi ve 24.hafta arasında da

anlamlı fark bulunmuştur ($p^*=0.000$). 24.hafta ortalama değeri tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düşmüştür. Ancak 12.hafta ile 24.hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p^*=1.000$). 24.hafta ortalama değeri ile 12.hafta ortalama değerleri benzerdir. Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.hafta PİKİ alt kategorileri tedavi cevaplarının değerlendirilmesi Tablo 29’da gösterilmiştir.

Tablo 29. Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.hafta PİKİ alt kategorileri tedavi cevaplarının değerlendirilmesi

	Tedavi öncesi n=51		12.hafta n=48		24.hafta n=38		p*
	Ortalama.±ss	Ortanca (min.- mak.)	Ortalama±ss	Ortanca (min.- mak.)	Ortalama.±ss	Ortanca (min.- mak.)	
Günlük aktivite	9.60±3.72	11 (2-14)	4.64±3.92	3 (0-13)	3.71±3.36	2 (0-11)	0.000
İş/okul	4.56±2.83	5 (0-9)	1.85±2.71	0.5 (0-9)	1.23±2.17	0 (0-8)	0.000
Kişisel ilişki	2.17±2.08	2 (0-6)	0.68±1.24	0 (0-5)	0.63±1.38	0 (0-6)	0.000
Boş vakit	5.58±3.01	5 (0-12)	2.50±3.09	1 (0-11)	2.05±2.62	1 (0-10)	0.000
Tedavi	1.68±1.28	2 (0-6)	0.72±0.98	0 (0-3)	0.55±0.82	0 (0-3)	0.000

*Friedman testi

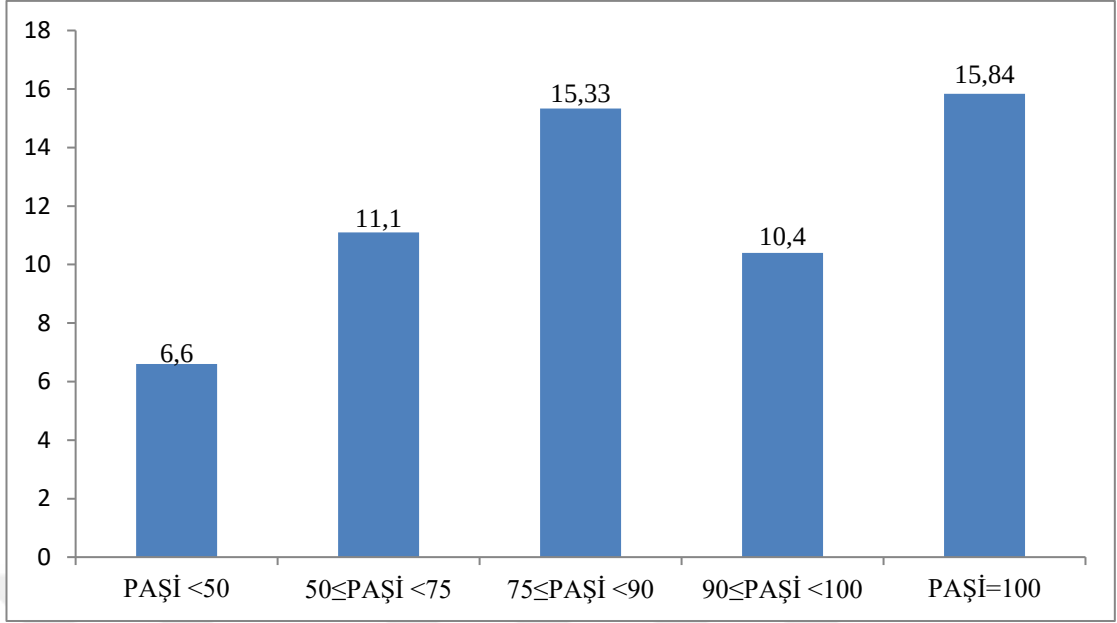
Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.hafta değerlendirmesinde tedavi öncesi işlev kaybı olmayan (puan=0) hasta yokken 12.haftada işlev kaybı olmayan hasta sayısı 8 (%16.66) ve 24.haftada işlev kaybı olmayan hasta sayısı 6 (%15.78) olarak bulunmuştur. İşlev kaybı derecesine göre tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.haftadaki hasta sayıları Tablo 30’da gösterilmiştir.

Tablo 30. Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.haftada PİKİ etkilenme dereceleri

	Tedavi öncesi		12.hafta		24.hafta	
Puan	n	%	n	%	n	%
0	-	-	8	16.66	6	15.78
1-4	2	3.92	13	27.08	13	34.21
5-9	4	7.84	6	12.5	7	18.42
10-18	12	23.52	10	20.83	6	15.78
>18	33	64.70	11	22.91	6	15.78
Toplam	51	100	48	100	38	100

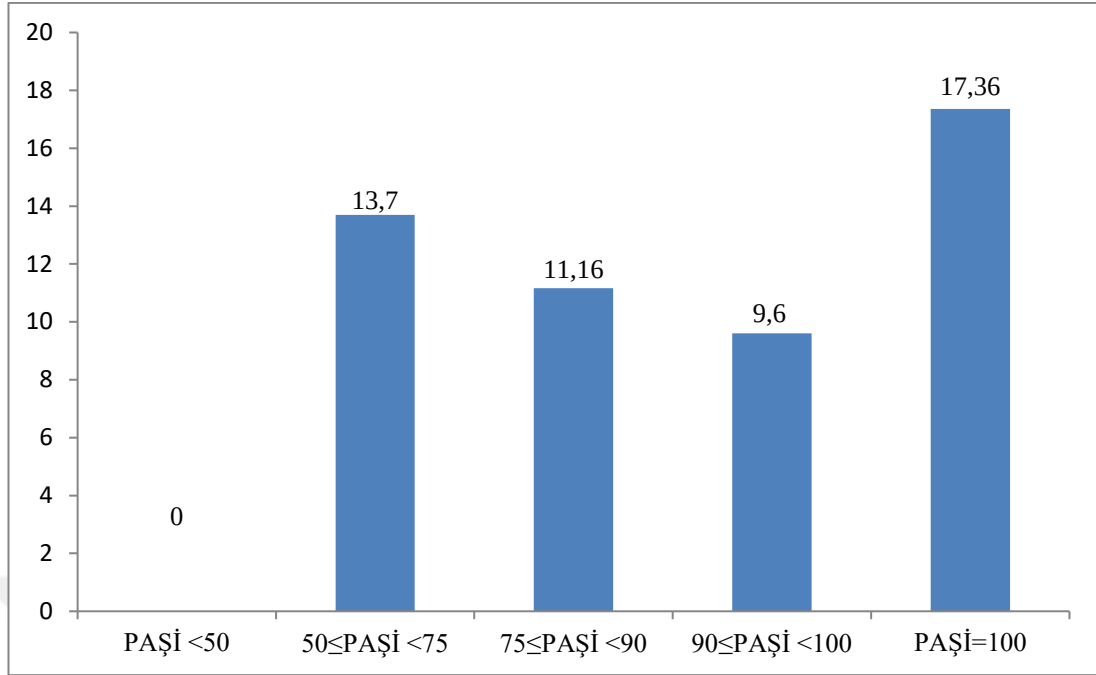
Hastalar PAŞİ <50, 50≤PAŞİ <75, 75≤PAŞİ <90, 90≤PAŞİ <100 ve PAŞİ=100 olacak şekilde 5 grup halinde incelenmiş ve 12.hafta ile 24.haftada PİKİ’de düzelme oranları karşılaştırılmıştır.

12.haftada PAŞİ <50 olan 5 hasta bulunmakta olup PİKİ’de azalma ortalama -6.60±7.73, 50 ≤PAŞİ <75 olan 10 hasta olup PİKİ’de azalma ortalama-11.10±6.50, 75≤PAŞİ <90 olan 15 hasta olup PİKİ’de azalma ortalama -15.33±11.89, 90≤PAŞİ <100 olan 5 hasta olup PİKİ’de azalma ortalama -10.40±5.72 ve PAŞİ=100 olan 13 hasta olup PİKİ’de azalma ortalama -15.84±11.91 olarak saptanmıştır. Yapılan çoklu karşılaştırmada gruplar arasında 12.haftada PİKİ’de azalma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0.291). 12.haftada PAŞİ yanıtına göre PİKİ’de ortalama düzelme oranları Şekil 13’te gösterilmiştir.



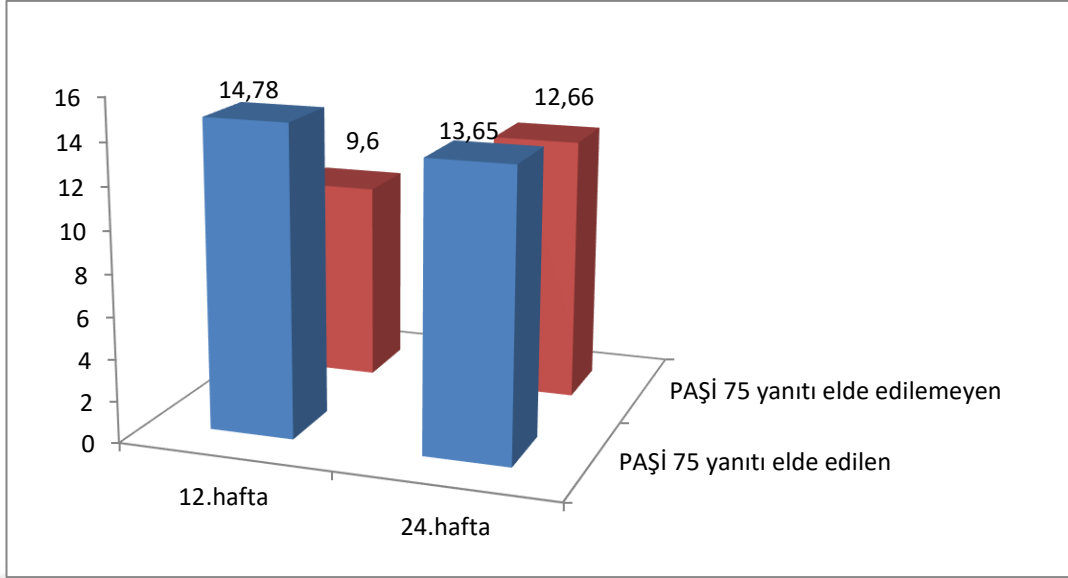
Şekil 13. 12.haftada PAŞİ yanıtına göre PİKİ'de ortalama düzelme oranları

24.haftada PAŞİ <50 olan hasta bulunmamaktadır. Diğer gruplardan $50 \leq \text{PAŞİ} < 75$ olan 10 hasta olup PİKİ'de azalma ortalama -13.7 ± 8.31 , $75 \leq \text{PAŞİ} < 90$ olan 12 hasta olup PİKİ'de azalma ortalama -11.16 ± 11.23 , $90 \leq \text{PAŞİ} < 100$ olan 5 hasta olup PİKİ'de azalma ortalama -9.6 ± 5.63 ve PAŞİ=100 olan 11 hasta olup PİKİ'de azalma ortalama -17.36 ± 9.83 olarak saptanmıştır. Yapılan çoklu karşılaştırmada gruplar arasında 24.haftada PİKİ'de azalma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0.3$). 24.haftada PAŞİ yanıtına göre PİKİ'de ortalama düzelme oranları Şekil 14'te gösterilmiştir.



Şekil 14. 24.haftada PAŞİ yanıtına göre PİKİ’de ortalama düzelme oranları

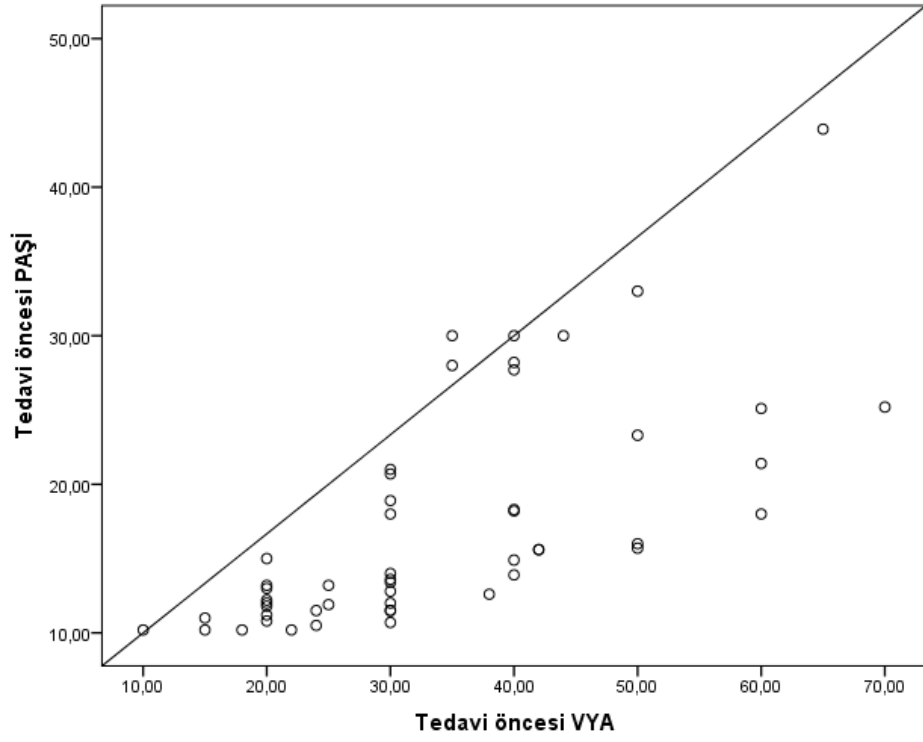
Hastalar PAŞİ 75 yanıtı elde edilen ve edilemeyen iki gruba ayrılarak PİKİ’de azalma oranları karşılaştırıldığında ise 12.haftada PAŞİ 75 yanıtı elde edilenlerde PİKİ’de azalma -14.78 ± 11.08 iken PAŞİ 75 yanıtı elde edilemeyenlerde -9.6 ± 7.00 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel değerlendirilmede iki grup arasında fark saptanmamıştır ($p=0.066$). 24.haftada ise PAŞİ 75 yanıtı elde edilenlerde PİKİ’de azalma -13.65 ± 9.88 iken PAŞİ 75 yanıtı elde edilemeyen grupta -12.66 ± 9.11 olarak saptanmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmede iki grup arasında fark saptanmamıştır ($p=0.893$). PAŞİ 75 yanıtı elde edilen ve edilemeyenlerde 12. ve 24.haftada PİKİ’de düzelme değerleri Şekil 15’te gösterilmiştir.



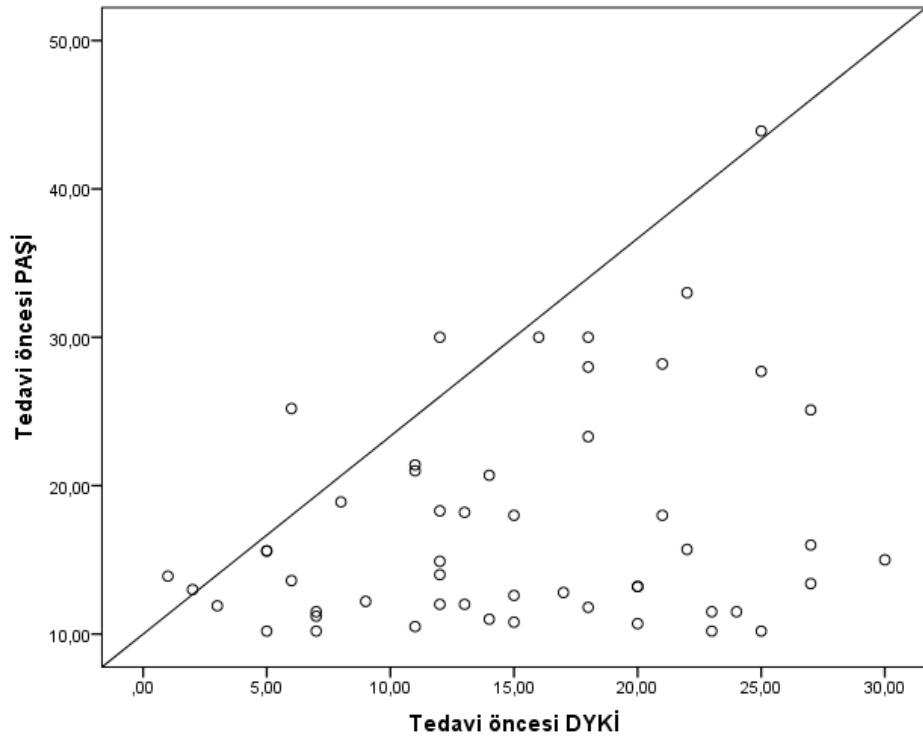
Şekil 15. PAŞİ 75 yanıtı elde edilen ve edilemeyenlerde 12. ve 24.haftada PİKİ düzelme değerleri

4.6. PAŞİ, VYA, DYKİ VE PİKİ ARASINDAKİ KORELASYON

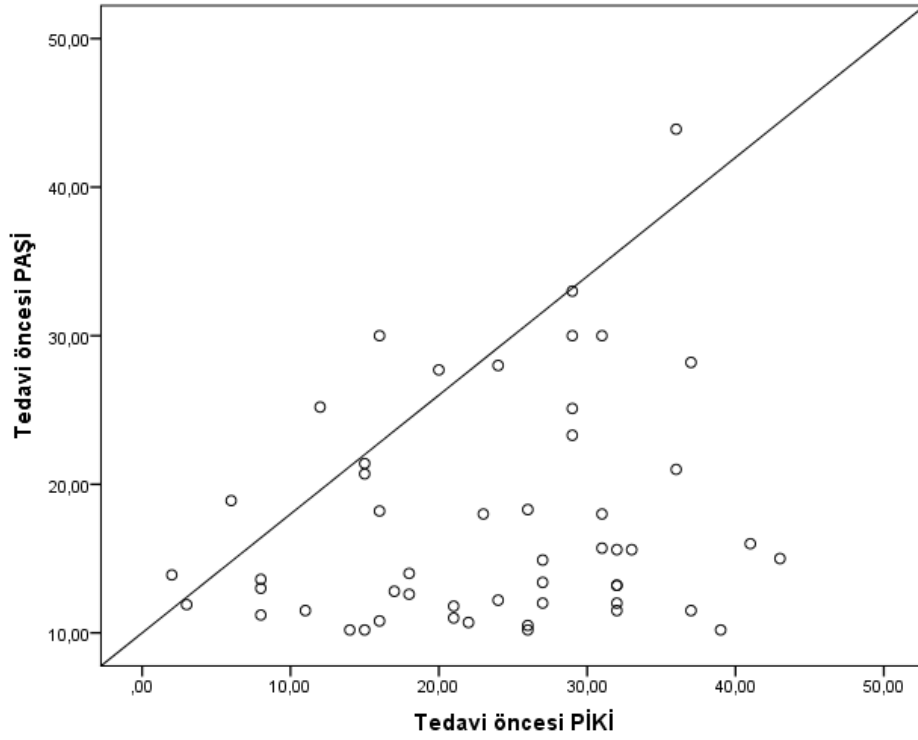
Hastalık şiddetini belirlemede kullanılan parametrelerin tedavi öncesi korelasyonu Spearman testi kullanılarak değerlendirilmiştir. PAŞİ, VYA tutulumu ile koreleyken ($r=0.780$ $p=0.000$) DYKİ ($r=0.172$ $p=0.227$) ve PİKİ ($r=0.179$ $p=0.208$) ile korele bulunmamıştır. VYA tutulumu DYKİ ($r=0.144$ $p=0.312$) ve PİKİ ($r=0.172$ $p=0.228$) ile korele değildir. Buna karşın DYKİ ve PİKİ arasında korelasyon bulunmuştur ($r=0.641$ $p=0.000$). Tedavi öncesi PAŞİ ve VYA tutulumu arasındaki korelasyon Şekil 16, PAŞİ ve DYKİ arasındaki korelasyon Şekil 17, PAŞİ ve PİKİ arasındaki korelasyon Şekil 18, VYA ve DYKİ arasındaki korelasyon Şekil 19, VYA ve PİKİ arasındaki korelasyon Şekil 20, DYKİ ve PİKİ arasındaki korelasyon Şekil 21’de gösterilmiştir.



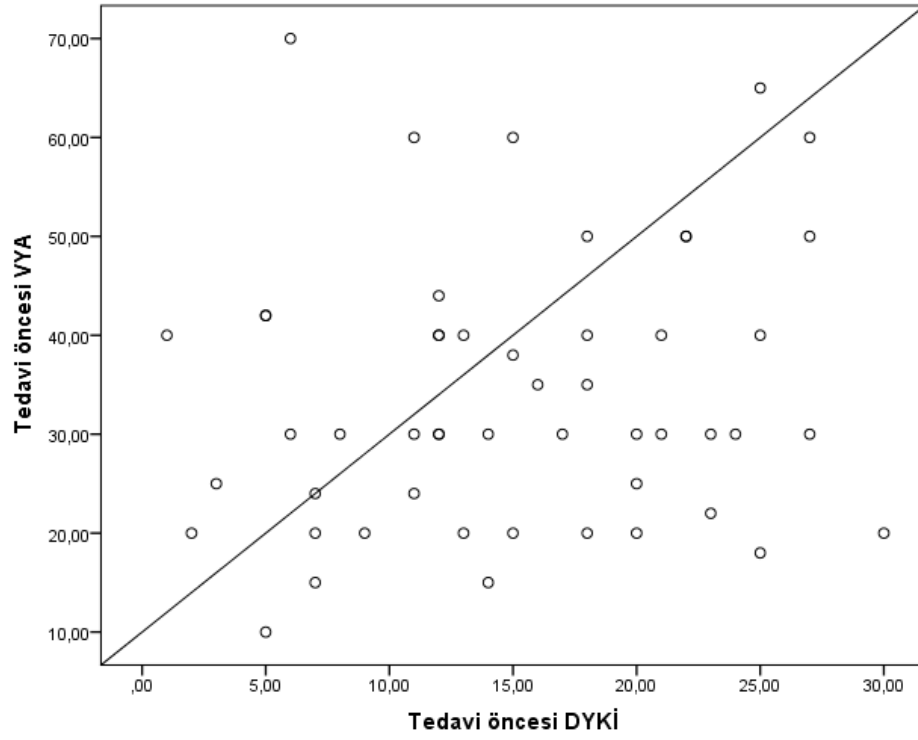
Şekil 16. Tedavi öncesi PAŞİ ve VYA tutulumu arasında korelasyon ($r=0.780$ $p=0.000$)



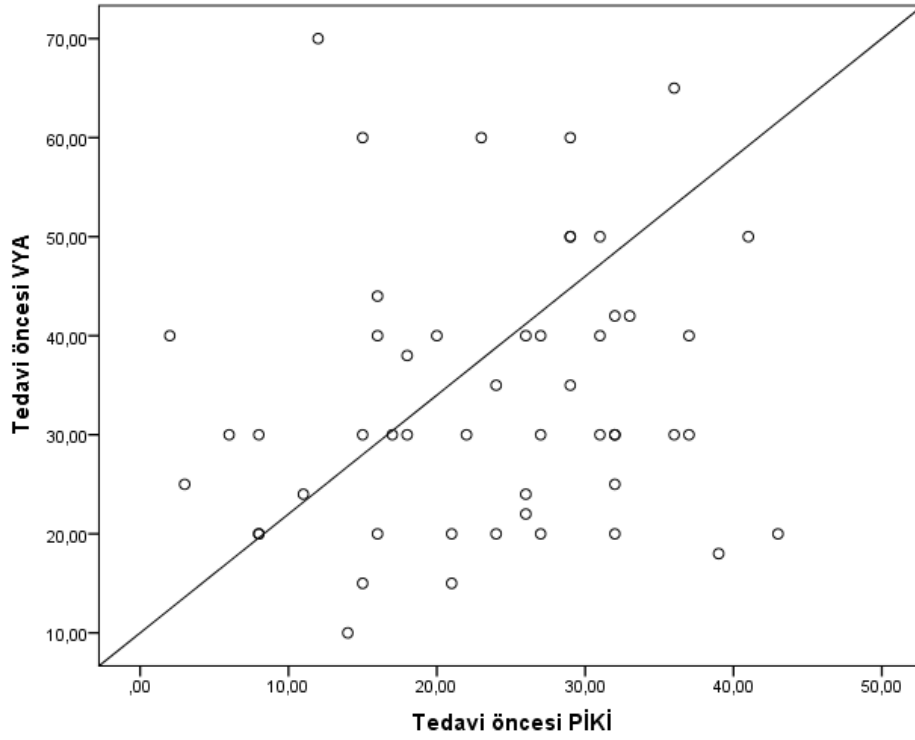
Şekil 17. Tedavi öncesi PAŞİ ve DYKİ arasında korelasyon ($r=0.172$ $p=0.227$)



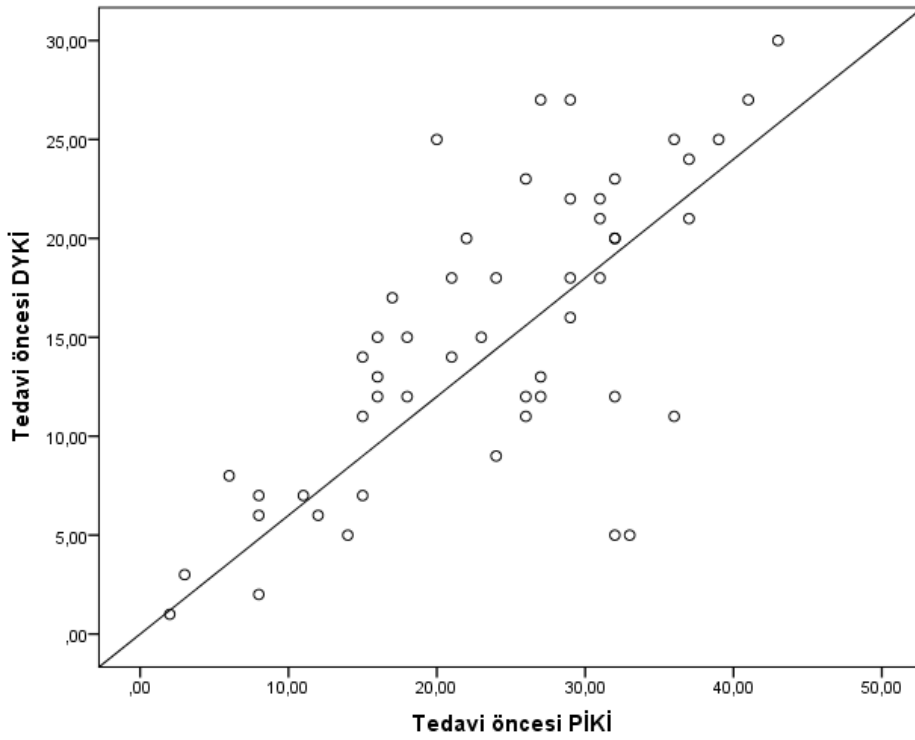
Şekil 18. Tedavi öncesi PAŞİ ve PİKİ arasındaki korelasyon ($r=0.179$ $p=0.208$)



Şekil 19. Tedavi öncesi VYA ve DYKİ arasındaki korelasyon ($r=0.144$ $p=0.312$)



Şekil 20. Tedavi öncesi VYA ve PİKİ arasındaki korelasyon ($r=0.172$ $p=0.228$)



Şekil 21. Tedavi öncesi DYKİ ve PİKİ arasındaki korelasyon ($r=0.641$ $p=0.000$)

4.7. YAN ETKİ

Hastalara latent tüberküloz değerlendirmesi amacı ile Tüberkülin Deri Testi (TDT) veya İnterferon Gamma Salınım Testi uygulandı. Sonuçlar ile 39 hastaya (%76,5) izoniazid profilaksisi başlandı. Takiplerde hiçbir hastada tüberküloz gelişimi gözlenmedi.

Etanersept: 12.ve 24.haftada en sık görülen yan etki yorgunluk ve enjeksiyon yeri reaksiyonu olup 2 hastada (%15.4) gözlenmiştir. Hastaların birinde (%7.7) nazofarenjit, birinde ise tedavi başlangıcından 1,5 ay sonra şiddetli pnömoni atağı saptanmış ve pnömoni gelişen hastada tedavi kesilmiştir. Bir hastada (%7.7) sınırda ALT (ALT:50 (üst sınır:45)) yüksekliği gelişmiş ve bu yükseklik 24.haftada da devam etmiştir. Hastaların tam kan sayımında ve böbrek fonksiyon değerlerinde patoloji gözlenmemiştir.

Adalimumab: 12.haftada en sık görülen yan etki enjeksiyon yeri reaksiyonu olup hastaların 6'sında (%31.6) görülmüştür. Beş hastada (%27.8) ise yorgunluk gözlenmiştir. Görülen diğer yan etkiler ise ishal (%5.3) ve baş ağrısıdır (%5.3). Hastaların birinde 12. haftada yüzde sellülit gelişmiştir. Tedaviye ara verilerek antibiyoterapisi düzenlenmiştir. Daha sonrasında hasta takibimizden ayrılmıştır. 24.haftada en sık görülen yan etki enjeksiyon yeri reaksiyonu ve yorgunluk olup hastaların 4'ünde (%30.8) gözlenmiştir. Laboratuvar değerlendirmelerinde ise 12.haftada 2 hastada (%10.5), 24.haftada 1 hastada (%7.7) ALT yüksekliği gözlenmiştir (ilk hasta ALT:51 2.hasta ALT:90 (üst sınır:45)). 24.haftada ilk hastada gözlenen ALT yüksekliği normal sınırlara gerilemiştir. İkinci hastada ise yükseklik devam etmiştir. Yapılan hepatobilier USG de hepatosteatoz saptanmıştır. Hastaların tam kan sayımında ve böbrek fonksiyon değerlerinde patoloji gözlenmemiştir.

Ustekinumab: 12. haftada en sık görülen yan etki baş ağrısı olup hastaların 3'ünde (%23.1) görülmüştür. Bunu 4 hastada (%15.4) nazofarenjit ve yorgunluk takip etmiştir. Enjeksiyon yeri reaksiyonu ve ishal ise hastaların birinde (%7.7) gözlenmiştir. Baş ağrısı 24.haftada en sık görülen yan etki olup 3 hastada (%27.3) görüldü. İki hastada (%18.2) nazofarenjit, enjeksiyon yeri reaksiyonu ve yorgunluk, bir hastada (%9.1) ishal gözlemlendi. Bir hastada ise tedavi başlangıcından 1 ay sonra büllöz lezyon gelişimi saptanmış ve alınan biyopsiyle büllöz pemfigoid tanısı

konulmuştur. Tedavi sonlandırıldıktan sonra takiplerde hastada büllöz pemfigoid nüksü gözlenmemiştir. Laboratuvar değerlendirmelerinde ise 12. haftada 2 hastada karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme gözlendi. İlk hastada AST değeri 41 (üst sınır:35) olarak saptandı. Takiplerinde 24.haftada AST değeri normal sınırlardaydı. Diğer hastada ise ALT: 243, GGT: 180, AST: 240 ve ALP: 187 olarak saptandı. Hepatotoksisite etyolojisine yönelik yapılan viral değerler ve otoimmün değerler normal olarak bulundu. Yapılan hepatobilier USG’de safra kesesi taşı gözlenen hastada tedavi sonlandırıldı ve hasta takibimizden ayrıldı. Hastaların tam kan sayımı ve böbrek fonksiyon değerlerinde patoloji gözlenmemiştir.

İnfliksimab: İnfliksimab kullanan 3 hastada yan etki gözlenmemiştir.

4.8. BİYOLOJİK AJANLARIN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Biyolojik ajanların etkinliklerinin karşılaştırılması infliksimab hasta sayısının yetersiz olması sebebi ile etanersept, adalimumab ve ustekinumab arasında yapılmıştır.

4.8.1. Etanersept, adalimumab ve ustekinumab tedavi etkinliklerinin karşılaştırılması

Değerlendirmeye 37 erkek (%77.1) 11 kadın toplam 48 hasta dahil edildi. Ortalama yaş 44.54 ± 11.06 (24-64), ortalama hastalık başlama yaşı 23.62 ± 10.38 , ortalama hastalık süresi 20.91 ± 8.13 (9-40) olarak bulundu. Ortalama yaş, ortalama hastalık başlama yaşı, ortalama hastalık süresi ve cinsiyet açısından gruplar arasında fark yoktu ($p > 0.05$). Etanersept kullanan 6 hasta (%40) ve adalimumab kullanan 4 hastada (%21.1) eş zamanlı psoriatik artrit bulunurken ustekinumab kullanan hastalarda psoriatik artrit bulunmamaktaydı. Eşlik eden psoriatik artrit açısından etanersept ile ustekinumab arasında fark varken ($p = 0.017$) adalimumab ve ustekinumab ($p = 0.119$) ile etanersept ve adalimumab ($p = 0.229$) arasında fark yoktu. Önceki kullandıkları tedaviler değerlendirildiğinde hastaların 47’sinde (%97.9) metotreksat, 39’unda (%81.2) siklosporin, 38’inde (%79.2) asitretin kullanımı mevcuttu ve gruplar arasında fark yoktu ($p > 0.05$). Daha önce fotokemoterapi kullanımı açısından adalimumab ve ustekinumab ($p = 0.653$) ile etanersept ve

ustekinumab (p=0.05) arasında fark yokken etanersept ve adalimumab (p=0.008) arasında fark bulundu. Önceki biyolojik ajan kullanımı değerlendirmesinde ise hastaların 25'inde (%52.1) biyolojik ajan kullanımı mevcut olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p>0.05). Değerlendirmeye dahil edilen hastalar hakkındaki genel bilgiler Tablo 31'de gösterilmiştir.

Tablo 31. Biyolojik tedavi başlanmadan önce tedavi gruplarındaki hasta özellikleri

	Etanersept	Adalimumab	Ustekinumab	Toplam	p*
n	15	19	14	48	
Yaş					
Ortalama±ss	41.13±9.44	46.21±11.60	45.92±11.84	44.54±11.06	0.362
Ortanca (min.-mak.)	41 (28-59)	52 (29-64)	47.5 (24-61)	45 (24-64)	
Hastalık başlama yaşı					
ortalama±ss	20.73±7.16	24.47±12.83	25.57±9.58	23.62±10.38	0.419
Ortanca (min.-mak.)	19 (6-34)	24 (4-49)	25.5 (10-46)	22 (4-49)	
Hastalık süresi					
ortalama±ss	20.4±8.18	21.73±8.35	20.35±8.29	20.91±8.13	0.858
Ortanca (min.-mak.)	20 (10-40)	20 (9-40)	21 (10-38)	20 (9-40)	
Kadın cinsiyet (%)	5 (%33)	3 (%15.8)	3 (%21.4)	11 (%22.9)	0.476
Vücut kitle indeksi					
ortalama±ss	27.75±5.02	28.78±4.86	29.04±4.51	28.53±4.74	0.742
ortanca (min.-maks.)	27.91 (19.38-39.06)	27.77 (20.76-36.73)	29.38 (23.88-41.02)	28.6 (19.38-41.02)	
PAŞİ					
ortalama±ss	15.84 ±5.55	16.68±8.73	16.78±5.75	16.45±6.91	0.701
ortanca (min.-maks)	13.90 (10.20-27.70)	13.20 (10.27-43.90)	14.85 (10.25-30)	13.75 (10.20-43.90)	
VYA					
ortalama±ss	33.80±15.40	33.31±12.54	33.14±15.58	33.41±14.08	0.983
ortanca (min.-maks.)	30 (15-70)	30 (18-65)	30 (10-60)	30 (10-70)	
DYKİ					
ortalama±ss	13.46±8.52	16.52±7.69	13.92±6.42	14.81±7.60	0.476
ortanca (min.-maks.)	12 (1-27)	18 (5-30)	12.5 (2-27)	14 (1-30)	
PİKİ					
ortalama±ss	17.73±10.52	27.05±9.91	23.42±8.32	23.08±10.26	0.035^w
ortanca (min.-maks.)	16 (2-37)	29 (8-43)	24.5 (8-36)	24 (2-43)	
Psoriatik artrit (%)	6 (%40)	4 (%21.1)	0	10 (%20.8)	0.024[†]
Önceki tedaviler					
Metotreksat	14 (%93.3)	19 (%100)	14 (%100)	47 (%97.9)	0.604
Siklosporin	11 (%73.3)	16 (%84.2)	12 (%85.7)	39 (%81.2)	0.720
Asitretin	12 (%80)	17 (%89.5)	9 (%64.3)	38 (%79.2)	0.196
Fotokemoterapi	13 (%86.7)	8 (%42.1)	7 (%50)	28 (%58.3)	0.025[†]
Biyolojik ajan	9 (%60)	6 (%31.6)	10 (%71.4)	25 (%52.1)	0.059

*Ki-kare veya Anova testi

† Etanersept ile adalimumab ve adalimumab ile ustekinumab arasında fark yokken ($p>0.05$) etanersept ile ustekinumab arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$).

‡ Etanersept ile ustekinumab ve adalimumab ile ustekinumab arasında fark yokken ($p>0.05$) etanersept ile adalimumab arasında fark saptanmıştır ($p<0.05$).

§ Etanersept ve ustekinumab ile adalimumab ve ustekinumab arasında fark yokken ($p>0.05$) etanersept ve adalimumab arasında tedavi öncesi PİKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.035$). Adalimumab kullanan grupta PİKİ değeri etanersept kullanan gruba göre daha yüksektir.

Etanersept kullanan hastalarda tedavi öncesi PAŞİ ortalama değeri 15.84 ± 5.55 , 12.hafta PAŞİ ortalama değeri 3.68 ± 2.94 ve 24.hafta PAŞİ değeri ortalama 2.66 ± 3.01 olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.hafta ortalama PAŞİ değerleri farklı olup yapılan çoklu karşılaştırmada tedavi öncesi ile 12.hafta PAŞİ değerleri ($p=0.003$) ve tedavi öncesi ile 24.hafta PAŞİ değerleri ($p=0.001$) arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur. 12.hafta PAŞİ değerleri ile 24.hafta PAŞİ değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.000$). VYA değerlendirmesinde tedavi öncesi VYA ortalama değeri 33.80 ± 15.40 , 12.hafta VYA ortalama değeri 8.3 ± 8.28 ve 24.hafta VYA değeri ortalama 4.09 ± 6.54 olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.hafta ortalama VYA değerleri farklı olup yapılan çoklu karşılaştırmada tedavi öncesi ile 12.hafta VYA değerleri ($p=0.004$) ve tedavi öncesi ile 24.hafta VYA değerleri ($p=0.000$) arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur. 12.hafta VYA değerleri ile 24.hafta VYA değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.000$). DYKİ değerlendirmesinde tedavi öncesi DYKİ ortalama değeri 13.46 ± 8.52 , 12.hafta DYKİ ortalama değeri 5.07 ± 6.29 ve 24.hafta DYKİ değeri ortalama 3.63 ± 4.27 olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.hafta ortalama DYKİ değerleri farklı olup yapılan çoklu karşılaştırmada tedavi öncesi ile 12.hafta DYKİ değerleri ($p=0.017$) ve tedavi öncesi ile 24.hafta DYKİ değerleri ($p=0.009$) arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur. 12.hafta DYKİ değerleri ile 24.hafta DYKİ değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.000$). PİKİ değerlendirmesinde tedavi öncesi PİKİ ortalama değeri 17.73 ± 10.52 , 12.hafta PİKİ ortalama değeri 8.46 ± 10.24 ve 24.hafta PİKİ değeri

ortalama 8 ± 9.07 olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.hafta ortalama PİKİ değerleri farklı olup yapılan çoklu karşılaştırmada tedavi öncesi ile 12.hafta PİKİ değerleri ($p=0.023$) ve tedavi öncesi ile 24.hafta PİKİ değerleri ($p=0.043$) arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur. 12.hafta PİKİ değerleri ile 24.hafta PİKİ değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.000$).

Adalimumab kullanan hastalarda tedavi öncesi PAŞİ ortalama değeri 16.68 ± 8.73 , 12.hafta PAŞİ ortalama değeri 5.15 ± 6.32 ve 24.hafta PAŞİ değeri ortalama 3.07 ± 5.69 olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.hafta ortalama PAŞİ değerleri farklı olup yapılan çoklu karşılaştırmada tedavi öncesi ile 12.hafta PAŞİ değerleri ($p=0.005$) ve tedavi öncesi ile 24.hafta PAŞİ değerleri ($p=0.000$) arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur. 12.hafta PAŞİ değerleri ile 24.hafta PAŞİ değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.509$). VYA değerlendirmesinde tedavi öncesi VYA ortalama değeri 33.31 ± 12.54 , 12.hafta VYA ortalama değeri 10.63 ± 15.29 ve 24.hafta VYA değeri ortalama 4.92 ± 8.22 olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.hafta ortalama VYA değerleri farklı olup yapılan çoklu karşılaştırmada tedavi öncesi ile 12.hafta VYA değerleri ($p=0.005$) ve tedavi öncesi ile 24.hafta VYA değerleri ($p=0.000$) arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur. 12.hafta VYA değerleri ile 24.hafta VYA değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.509$). DYKİ değerlendirmesinde tedavi öncesi DYKİ ortalama değeri 16.52 ± 7.69 , 12.hafta DYKİ ortalama değeri 6.57 ± 7.12 ve 24.hafta DYKİ değeri ortalama 2.61 ± 3.45 olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.hafta ortalama DYKİ değerleri farklı olup yapılan çoklu karşılaştırmada tedavi öncesi ile 12.hafta DYKİ değerleri ($p=0.043$) ve tedavi öncesi ile 24.hafta DYKİ değerleri ($p=0.002$) arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur. 12.hafta DYKİ değerleri ile 24.hafta DYKİ değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.980$). PİKİ değerlendirmesinde tedavi öncesi PİKİ ortalama değeri 27.05 ± 9.91 , 12.hafta PİKİ ortalama değeri 12.47 ± 12.13 ve 24.hafta PİKİ değeri ortalama 8.07 ± 8.77 olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.hafta ortalama PİKİ değerleri farklı olup yapılan çoklu karşılaştırmada tedavi öncesi ile 12.hafta PİKİ değerleri ($p=0.010$) ve tedavi öncesi ile 24.hafta PİKİ değerleri ($p=0.000$) arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur. 12.hafta PİKİ değerleri ile

24.hafta PİKİ değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.718).

Ustekinumab kullanan hastalarda tedavi öncesi PAŞİ ortalama değeri 16.78 ± 5.75 , 12.hafta PAŞİ ortalama değeri 1.7 ± 2.06 ve 24.hafta PAŞİ değeri ortalama 1.97 ± 2.10 olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.hafta ortalama PAŞİ değerleri farklı olup yapılan çoklu karşılaştırmada tedavi öncesi ile 12.hafta PAŞİ değerleri (p=0.001) ve tedavi öncesi ile 24.hafta PAŞİ değerleri (p=0.002) arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur. 12.hafta PAŞİ değerleri ile 24.hafta PAŞİ değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=1.000). VYA değerlendirmesinde tedavi öncesi VYA ortalama değeri 33.14 ± 15.58 , 12.hafta VYA ortalama değeri 5.84 ± 7.72 ve 24.hafta VYA değeri ortalama 4.54 ± 5.68 olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.hafta ortalama VYA değerleri farklı olup yapılan çoklu karşılaştırmada tedavi öncesi ile 12.hafta VYA değerleri (p=0.004) ve tedavi öncesi ile 24.hafta VYA değerleri (p=0.001) arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur. 12.hafta VYA değerleri ile 24.hafta VYA değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=1.000). DYKİ değerlendirmesinde tedavi öncesi DYKİ ortalama değeri 13.92 ± 6.42 12.hafta DYKİ ortalama değeri 3.61 ± 3.57 ve 24.hafta DYKİ değeri ortalama 2.45 ± 2.46 olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.hafta ortalama DYKİ değerleri farklı olup yapılan çoklu karşılaştırmada tedavi öncesi ile 12.hafta DYKİ değerleri (p=0.023) ve tedavi öncesi ile 24.hafta DYKİ değerleri (p=0.006) arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur. 12.hafta DYKİ değerleri ile 24.hafta DYKİ değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=1.000). PİKİ değerlendirmesinde tedavi öncesi PİKİ ortalama değeri 23.42 ± 8.32 , 12.hafta PİKİ ortalama değeri 9.23 ± 9.31 ve 24.hafta PİKİ değeri ortalama 4.54 ± 4.48 olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.hafta ortalama PİKİ değerleri farklı olup yapılan çoklu karşılaştırmada tedavi öncesi ile 12.hafta PİKİ değerleri (p=0.017) ve tedavi öncesi ile 24.hafta PİKİ değerleri (p=0.000) arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur. 12.hafta PİKİ değerleri ile 24.hafta PİKİ değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.723).

Biyolojik ajanların 12.haftada PAŞİ değerleri karşılaştırıldığında PAŞİ 50, 75, 90, 100 yanıtları etanersept kullanan hastalarda sırası ile %92.3, %61.5, %15.4 ve

%15.4, adalimumab kullanan grupta %78.9, %57.9, %31.6 ve %21.1, ustekinumab kullanan grupta %100, %84.6, %61.5 ve %46.2 olarak bulunmuştur. 24.hafta PAŞİ değerleri karşılaştırıldığında PAŞİ 50, 75, 90, 100 yanıtları etanersept kullanan hastalarda sırası ile %81.8, %72.7, %45.5 ve %45.5, adalimumab kullanan grupta %100, %76.9, %53.8 ve %46.2, ustekinumab kullanan grupta %100, %90.9, %45.5 ve %45.5 olarak bulunmuştur. Biyolojik ajanların 12. haftadaki PAŞİ yanıtları karşılaştırıldığında ustekinumab kullanan hastalarda PAŞİ 50, 75, 90, 100 yanıtı elde etme oranı daha yüksek olmasına rağmen etanersept ve adalimumab ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). 24. haftada ise adalimumab (%100) ve ustekinumab (%100) daha iyi PAŞİ 50 yanıtı elde etme oranı gösterebilir de üç ajan karşılaştırıldığında PAŞİ 50 yanıt oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). PAŞİ 75 yanıtı karşılaştırılmasında ise ustekinumab (%90.9) daha iyi PAŞİ 75 elde etme oranına sahipse de üç ajan karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). 24.haftada etanersept, adalimumab ve ustekinumab'ın PAŞİ 90 ve PAŞİ 100 yanıt oranları benzer olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Biyolojik ajanların 12. ve 24.haftada ki PAŞİ yanıtları Tablo 32'de gösterilmiştir.

Tablo 32. Biyolojik ajanların 12. ve 24.hafta PAŞİ yanıtlarının karşılaştırması

	12.hafta n=45								24.hafta n=35							
	PAŞİ 50 yanıtı elde edilen hasta sayısı		PAŞİ 75 yanıtı elde edilen hasta sayısı		PAŞİ 90 yanıtı elde edilen hasta sayısı		PAŞİ 100 yanıtı elde edilen hasta sayısı		PAŞİ 50 yanıtı elde edilen hasta sayısı		PAŞİ 75 yanıtı elde edilen hasta sayısı		PAŞİ 90 yanıtı elde edilen hasta sayısı		PAŞİ 100 yanıtı elde edilen hasta sayısı	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Etanersept	12 (13)	92.3	8 (13)	61.5	2 (13)	15.4	2 (13)	15.4	9 (11)	81.8	8 (11)	72.7	5 (11)	45.5	5 (11)	45.5
Adalimumab	15 (19)	78.9	11 (19)	57.9	6 (19)	31.6	4 (19)	21.1	13 (13)	100	10 (13)	76.9	7 (13)	53.8	6 (13)	46.2
Ustekinumab	13 (13)	100	11 (13)	84.6	8 (13)	61.5	6 (13)	46.2	11 (11)	100	10 (11)	90.9	5 (11)	45.5	5 (11)	45.5
*	0.248		0.318		0.053		0.263		0.185		0.661		1.000		1.000	

*Ki-kare testi

Etanersept, adalimumab ve ustekinumab hastalarında tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.haftada $DYK\dot{I} \leq 1$ olan hasta sayıları karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi $DYK\dot{I} \leq 1$ olan hasta sayısı etanersept kullanan grupta bir hastada (%6.7) mevcutken adalimumab ve ustekinumab kullanan gruplarda $DYK\dot{I} \leq 1$ olan hasta bulunmamaktaydı. Gruplar arasında tedavi öncesi $DYK\dot{I} \leq 1$ olan hasta sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.604$). 12.hafta değerlendirmesinde etanersept kullanan 4 (%30.8) hasta, adalimumab kullanan 8 (%42.1) hasta ve ustekinumab kullanan 5 (%38.5) hastada $DYK\dot{I} \leq 1$ değeri sağlanabilmiştir. 12.haftada $DYK\dot{I} \leq 1$ sağlanan hasta sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.924$). 24.hafta değerlendirmesinde ise etanersept kullanan 4 (%36.4) hasta, adalimumab kullanan 8 (%61.5) hasta ve ustekinumab kullanan 5 (%45.5) hastada $DYK\dot{I} \leq 1$ değeri sağlanabilmiştir. 24.haftada $DYK\dot{I} \leq 1$ sağlanan hasta sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.455$).

5. TARTIŞMA

Psoriasis remisyon ve ataklarla seyreden kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Kür sağlayan tedavi seçeneği bulunmamakla birlikte tedavide topikal tedaviler, fotokemoterapi, konvansiyonel sistemik tedaviler ve biyolojik tedaviler kullanılmaktadır (2). Uzun yıllardır üzerinde çalışılan bir hastalık olmasına rağmen hastalık şiddetini belirleyen laboratuvar parametresi bulunmamaktadır. Hastalık şiddetinin belirlenmesinde psoriasis plağındaki eritem, infiltrasyon, deskuamasyon derecesi ve hastalığın vücuttaki yaygınlığı kullanılarak hesaplanan PAŞİ kullanılmaktadır. PAŞİ’de bazale göre en az %75 azalma sağlanması verilen tedavinin başarısını değerlendirmede ana faktördür. Bununla birlikte PAŞİ sadece ciltteki hastalığın derecesini göstermektedir. Oysa psoriasisin sadece cildi etkileyen bir hastalık olmadığı metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, malignite, otoimmün hastalıklar ve psikiyatrik hastalıklar gibi hastalıkların psoriasise eşlik edebileceği gösterilmiştir (36). Psoriasisin görünür alanları etkilemesi sebebi ile hastalarda utanma, çekinme, sosyal izolasyon, anksiyete ve depresyon görülebilir, yaşam kaliteleri önemli derecede etkilenebilir (37). Bunun üzerine hastalık şiddeti, tedavi seçeneği ve tedavi takibinde sadece PAŞİ’nin kullanılmasının doğru olmadığı düşünülmüştür ve tedavi kılavuzlarında yaşam kalite ölçekleri yerini almıştır (6, 40).

Psoriasis tedavisinde son yıllarda çok önemli bir gelişme olarak kullanılmaya başlanan biyolojik tedavilerin etkinlikleri yapılan faz çalışmalarında gösterilmiştir. Ancak biyolojik tedavilerin etkinliğini karşılaştıran prospektif çalışma sayısı sınırlıdır. Yapılan randomize kontrollü faz çalışmaların meta-analizi yapılarak PAŞİ 75 yanıtına göre tedavi etkinlikleri karşılaştırılmıştır (81). Biyolojik tedavilerin başarısını değerlendirmede genelde PAŞİ kullanılmış olsa da son zamanlarda yaşam kalite ölçeklerinin popülaritesi artmıştır. Bundan dolayı PAŞİ ve yaşam kalite ölçekleri arasında bağlantı olup olmadığı araştırılmıştır. Kimi çalışmalarda PAŞİ’de düzelme ile yaşam kalitesinde iyileşme arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilse de (82, 83) kimi çalışmada hastalardaki psikososyal etkilenmenin değerlendirilmesinde PAŞİ’nin yaşam kalite ölçeklerinin yerini alamayacağı vurgulanmıştır (9, 84).

Biz de bu prospektif gözlemsel çalışmamızda biyolojik tedavilerin etkinliğini PAŞİ, VYA, DYKİ, PİKİ kullanarak değerlendirdik.

Hastaların demografik özelliklerinin değerlendirilmesinde çalışmamızda hastaların %78.4'ünün erkek hasta olduğu, ortalama yaşın 44.76 ± 11.14 , ortalama hastalık süresinin 20.74 ± 7.94 ve ortalama hastalık başlama yaşının 24.01 ± 10.75 yıl olduğu görüldü. Strober ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada erkek hasta yüzdesi %57.4, ortalama yaş 46.5 ± 13.58 , ortalama hastalık süresi 17.5 ± 12.86 ve ortalama hastalık başlama yaşı 29.6 ± 15.59 olarak bulunmuştu (85). Çalışmamızda erkek hasta yüzdesi ve ortalama hastalık süresi daha yüksekken ortalama yaş benzer olarak bulundu. Ortalama hastalık başlama yaşı ise çalışmamızda daha düşük olarak bulundu. Zweegers ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da erkek hasta oranı %63.3 ve hastalık başlama yaşı 24.8 ± 13 olarak bulunmuş olup çalışmamızla benzerdi (86).

Literatürde hastaların %75'inde hastalığın 40 yaşından önce başladığı, %35-90 arasında ailede psoriasis öyküsü olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ise hastaların %90.2'sinde hastalığın 40 yaşından önce başladığı görülmüş ve aile öyküsü %37.3 olarak bulunmuştur. Aile öyküsü literatürle uyumlu iken hastalığı 40 yaşından önce başlayan hasta oranı literatüre göre daha yüksek bulunmuştur (1).

Literatürde orta ve şiddetli psoriasiste alkol kullanım oranı %30 olarak bildirilmiş ve sigara kullanımı ile hastalık başlaması ve şiddeti arasında bağlantı olduğu vurgulanmıştır (2). Çalışmamızda alkol kullanımı %15.7 olarak bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların yarıdan fazlası (%52.9) ise aktif olarak sigara içmekteydi.

Psoriasis ve ko-morbiditelerin değerlendirilmesinde Radtke ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada arteriyel hipertansiyon (%41.68), hiperlipidemi (%31.06), obezite (%14.74) ve diyabetes mellitus (%14.80) en sık görülen ko-morbiditeler olarak bildirilmiştir (87). Çalışmamızda ise Radtke ve arkadaşlarının çalışması ile benzer şekilde en sık görülen ko-morbiditeler sırası ile hiperlipidemi (%45.1), obezite (%33.3), arteriyel hipertansiyon (%21.6) ve diyabetes mellitus (%13.7) olarak gözlemlenmiştir. Ülkemizden Atakan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise obezite (%22.9), arteriyel hipertansiyon (%6.5) ve diyabetes mellitus (%3.8) en sık bildirilen ko-morbiditelerdir (88).

Psoriasis hastalarında %5-30 arasında psoriatik artrit görülebileceği bilinmektedir (1). Bizim çalışmamızda hastaların %21.6'sında eş zamanlı olarak psoriatik artrit bulunmaktaydı.

5.1. PAŞİ DEĞERLENDİRMESİ

Tedavi öncesi PAŞİ değeri ortalaması 17.27 ± 7.49 (10.2-43.90), 12.hafta PAŞİ ortalaması 3.69 ± 4.60 (0-24) ve 24.hafta PAŞİ değeri ortalaması 4.01 ± 7.89 (0-43,90) olarak bulundu. Tedavi öncesi PAŞİ ortalaması orta-şiddetli hastalığı gösterirken 12.hafta ve 24.haftadaki PAŞİ ortalama değeri hafif hastalığı göstermekteydi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede tedavi öncesi ile 12.hafta ve tedavi öncesi ile 24.hafta karşılaştırıldığında PAŞİ'de azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). 12.hafta ve 24.hafta karşılaştırmasında PAŞİ azalması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiş olup 12.haftada ulaşılan PAŞİ yanıtı 24.haftada da korunmuştu ($p > 0.05$). 12. hafta PAŞİ 50- 75- 90- 100 yanıtı elde edilen hasta yüzdeleri sırası ile %89.6- 68.8- 37.5 -27.1 iken 24.hafta PAŞİ 50-75-90-100 yanıtları sırası ile %89.5- 76.3-47.4-42.1 olarak bulunmuştur. PAŞİ yanıtlarının 24.haftada 12.haftaya göre daha iyi olduğu gözlemlenmiştir.

Takahashi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise biyolojik tedavi öncesi ortalama PAŞİ değeri $16.4 \pm 2,3$ iken 16 haftalık tedavi sonrası ortalama PAŞİ değeri 1.2 ± 0.22 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada 24.haftada hastaların %83.2'sinde PAŞİ 75 yanıtı elde edilmiştir (9). Çalışmamızda Takahashi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya göre PAŞİ 75 yanıtı daha düşük bulunmuştur.

Biyolojik ajanların etkinliğinin değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde PAŞİ 50 yanıtı %61.5-92.7 arasında, PAŞİ 75 yanıtı %38-80.5 arasında, PAŞİ 90 yanıtı ise %15.2-55.4 arasında bulunmuştur (81). Çalışmamızda elde edilen PAŞİ 50-75-90 yanıtları randomize kontrollü çalışmaların meta-analizi ile uyumlu bulunmuştur.

5.2. DAHA ÖNCE BİYOLOJİK AJAN KULLANAN VE BİYOLOJİK AJAN KULLANMAYANLARDA PAŞİ 50- 75-90- 100 YANITLARININ DEĞERLENDİRMESİ

Daha önce biyolojik ajan kullanmayan ve biyolojik ajan kullanan hastaların PAŞİ yanıtlarının karşılaştırılmasında 12.haftada PAŞİ 50-75-90-100 yanıtı elde edilen hasta oranları daha önce biyolojik ajan kullanmayan grupta sırası ile %77.3- %63.6- %45.5- %31.8 iken daha önce biyolojik ajan kullanan grupta sırası ile %100- %73.1- %30.8- %23.1 olarak bulunmuştur. İki grup arasında 12.haftada PAŞİ 50 yanıtı elde etme oranları daha önce biyolojik ajan kullanan grupta daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$). PAŞİ 90 ve PAŞİ 100 yanıtı elde etme oranları ise daha önce biyolojik ajan kullanmayan grupta daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). 24.hafta PAŞİ 50-75-90-100 yanıtları ise daha önce biyolojik ajan kullanmayan grupta sırası ile %92.9- %78.6- %57.1- %50 iken daha önce biyolojik ajan kullanan grupta sırası ile %87.5- %75- %41.7- %37.5 olarak bulunmuştur. Tüm PAŞİ yanıtlarında 24.haftada daha önce biyolojik ajan kullanmayan grup daha iyi yanıt oranı gösterse de istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Piaserico ve arkadaşlarının yapmış olduğu biyolojik ajan değişimi olan ve yeni başlanan biyolojik ajanların etkinliğinin değerlendirildiği 105 hastanın dahil edildiği çalışmada 16.haftada hastaların %29'unda, 24.haftada %45.6'sında PAŞİ 75 yanıtı elde edilmiştir (89). Bizim çalışmamızda ise 12.haftada hastaların %73.1'inde, 24.haftada ise %75'inde PAŞİ 75 yanıtı gözlenmiştir. Çalışmamızda Piaserico ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya göre oldukça yüksek PAŞİ 75 oranları bulunmaktadır. Ayrıca daha önce biyolojik ajan kullanmayan grup ile karşılaştırıldığında PAŞİ 75 elde etme oranları benzerdir ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Qiang ve arkadaşlarının yaptığı 155 hastanın dahil edildiği 12 haftalık çalışmada ise hastalar daha önce kullandıkları biyolojik ajan sayısına göre gruplandırılmış ve PAŞİ 75 veya Doktor Global Değerlendirmesi 0-1 yanıtı başarılı olarak değerlendirilmiştir. Daha önce bir biyolojik ajan kullanan hastalar başka bir TNF-alfa antagonisti başlanan ve ustekinumab başlanan şeklinde iki grup halinde

incelenmiştir. Başka bir TNF-alfa antagonisti başlanan grupta başarı oranı %60 iken ustekinumab başlanan hastalarda %84 bulunmuştur. Daha önce iki biyolojik ajan kullanan hastalarda ise başka bir TNF-alfa antagonist başlanan ve ustekinumab başlanan her iki grupta da %50 başarı sağlanmıştır (90). Çalışmamızda biyolojik dirençli olan hastalarda 12.haftada PAŞİ 75'e ulaşma oranları %73.1 olup Qiang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmayla benzerdir.

Armesto ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve adalimumab kullanan 100 hastanın değerlendirildiği retrospektif çalışmada ise 16.haftada daha önce biyolojik kullanan hastalarda adalimumab tedavisi ile PAŞİ 75-90-100 yanıtları sırası ile %92.5- %73.6- %36.4 olarak bulunmuşken daha önce biyolojik kullanmayan grupta PAŞİ 75-90-100 yanıtları sırası ile %95.7- %78.7- %40 olarak bulunmuş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (91). Çalışmamızda 12.hafta PAŞİ 75-90-100 yanıtları daha önce biyolojik ajan kullanan grupta sırası ile %73.1- %30.8- %23.1 iken daha önce biyolojik ajan kullanmayan grupta %63.6- %45.5- %31.8 olarak bulunmuştu. Çalışmamızda biyolojik ayrımı yapılmamakla birlikte Armesto ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya göre her iki grupta da PAŞİ 75-90-100 yanıtları daha düşük bulunmuş ancak Arnesto ve arkadaşlarının çalışması ile benzer olarak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Ortonne ve arkadaşlarının yaptığı ve adalimumab etkinliğinin daha önce biyolojik ajan kullanmış ve daha önce biyolojik ajan kullanmamış hastalarda değerlendirildiği çalışmada ise 12.haftada daha önce biyolojik ajan kullanmış hastaların %60.3'ünde PAŞİ 75 yanıtı elde edilmişken daha önce biyolojik ajan kullanmamış hastaların %69'unda PAŞİ 75 yanıtı elde edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) (92). Çalışmamızda ise biyolojik ayrımı yapılmasa da sonuçlar Ortonne ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmayla benzer olup 12.haftada PAŞİ 75 yanıtı daha önce biyolojik ajan kullanan hastalarda %73.1 iken daha önce biyolojik ajan kullanmayanlarda %63.6 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Mazzotta ve arkadaşlarının yapmış olduğu etanersept kullanan hastaların değerlendirildiği çalışmada ise 24.haftada PAŞİ 75 yanıtı daha önce biyolojik ajan kullanan hastaların %65.2'sinde sağlanmışken daha önce biyolojik ajan kullanmayan

hastaların %75.3'ünde sağlanmıştır (93). Çalışmamızda ise biyolojik ayrımı yapılmasa bile Mazzotta ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadan daha yüksek oranda PAŞİ 75 yanıtı elde edilmiştir. 24.haftada PAŞİ 75 yanıtına daha önce biyolojik ajan kullanan hastaların %75'inde ulaşılırken daha önce biyolojik ajan kullanmayan hastaların %78.6'sında ulaşılmıştır.

Takahashi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise daha önce TNF-alfa antagonisti kullanmış ve kullanmamış hastalarda ustekinumab etkinliği değerlendirilmiştir. 16.haftada PAŞİ 75'e daha önce TNF-alfa antagonist kullanan hastaların %77.8'inde ulaşılmışken daha önce biyolojik ajan kullanmamış hastaların %87.5 inde PAŞİ 75 yanıtı sağlanmıştır. Daha önce biyolojik ajan kullanmayanlarda daha yüksek oranda PAŞİ 75 yanıtı sağlansa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (94). Çalışmamızda ise Takahashi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya göre her iki grupta da daha düşük PAŞİ 75 yanıtına ulaşılmıştır.

5.3. PSORIATİK ARTRİT OLAN VE OLMAYANLARDA TEDAVİ YANITLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Edson-Heredia ve arkadaşlarının yapmış olduğu psoriatik artritin tedavi cevabına etkisinin değerlendirildiği derlemede psoriatik artritin tedavi yanıtını büyük oranda etkilemediği vurgulanmıştır (95).

Bu çalışmalardan Menter ve arkadaşlarının (96) yapmış olduğu ve adalimumabın etkinliğinin değerlendirildiği, Mazzotta ve arkadaşlarının (93) yapmış olduğu ve etanersept etkinliğinin değerlendirildiği, Gordon ve arkadaşlarının (97) yapmış olduğu ve etanersept etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda psoriatik artrit olan ve olmayan hastalarda tedavi etkinliği açısından fark bulunmamıştır.

Papp ve arkadaşlarının (98) yapmış olduğu ve ustekinumab etkinliğinin değerlendirildiği ve Antoniou ve arkadaşlarının (99) yapmış olduğu ve etanerseptin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda ise psoriatik artrit öyküsünün tedavi cevabını etkileyebileceği belirtilmiştir.

Çalışmamızda ise psoriatik artrit olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında tedavi öncesi hastalık şiddeti ile 12. ve 24.haftadaki tedavi yanıtları açısından istatistiksel

olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Psoriatik artrit olmayanlarda PİKİ'nin 12.ve 24.haftadaki tedaviye cevabı daha iyi olsa da bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşmamıştır ($p>0.05$).

5.4. CİNSİYETİN HASTALIK ŞİDDETİ VE TEDAVİ CEVABINA ETKİSİ

Hastalık şiddeti ve biyolojik tedavi yanıtı kadın ve erkeklerde farklı mıdır? Edson-Heredia ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve cinsiyetin tedavi yanıtını etkileyip etkilemediğini değerlendiren derlemede tedavi yanıtının her iki cinste aynı olduğu vurgulanmıştır (95). A.Salah ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yine benzer sonuçlar bildirilmiştir (100). Lesuis ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise erkeklerde PAŞİ skoru daha yüksekken kadınlarda DYKİ skorunun daha yüksek olduğu bildirilmiştir (101). Hagg ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise erkeklerde PAŞİ değerinin daha yüksek olduğu ve buna paralel olarak biyolojik tedavi alan hastaların çoğunluğunun erkek olduğu bildirilmiştir (102).

Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi erkeklerde PAŞİ, VYA, DYKİ ve PİKİ değeri ortalaması sırası ile 17.99 ± 7.90 , 34.80 ± 13.03 , 15.62 ± 7.59 , 24.05 ± 10.46 iken kadınlarda 14.63 ± 5.20 , 30.63 ± 16.88 , 13.18 ± 7.08 , 21.90 ± 9.45 olarak bulundu. Tüm ölçek ortalamaları erkeklerde daha yüksek olsa da tedavi öncesi iki grup arasında PAŞİ, VYA, DYKİ ve PİKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).

12.haftada PAŞİ, VYA, DYKİ, PİKİ değerlerindeki ortalama azalma sırası ile erkeklerde -13.92 ± 8.63 , -24.47 ± 16.83 , -9.97 ± 7.84 , -13.81 ± 9.99 iken kadınlarda -13.18 ± 6.13 , -29 ± 17.44 , -8.9 ± 6.90 , -10.7 ± 11.14 olarak bulundu. İki grup arasında 12.haftada ölçeklerdeki azalma miktarları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

24. haftada PAŞİ, VYA, DYKİ, PİKİ değerlerindeki ortalama azalma sırası ile erkeklerde -13.93 ± 7.70 , -26.25 ± 15.73 , -10.53 ± 6.45 , -13.96 ± 9.07 iken kadınlarda -10.7 ± 5.70 , -21.66 ± 15.70 , -5.16 ± 6.30 , -10.5 ± 12.62 olarak bulundu. İki grup arasında 24.haftada ölçeklerdeki azalma miktarları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak çalışmamızda cinsiyet farklılığının hastalık şiddetini ve biyolojik tedavi yanıtını etkilemediği gözlemlenmiştir.

5.5. VÜCUT KİTLE İNDEKSİNE GÖRE TEDAVİ YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Obezite ile psoriasis arasındaki ilişki ilk olarak Lindegard tarafından gösterilmiştir (103). Daha sonra yapılan çalışmalarda da psoriasis hastalarının diğer hastalara göre kilolu veya obez oldukları bulunmuştur ve artmış VKİ ile hastalık şiddetinin ilişkili olabileceği düşünülmektedir (104). Yüksek VKİ sistemik tedavilerin erken klinik yanıtını etkilemektedir (105).

Biyolojik ajanların tedavi yanıtının vücut ağırlığı ile olan ilişkisinin değerlendirmesinde ise Naldi ve arkadaşlarının (105) yapmış olduğu ve VKİ/obezite sistemik tedavilerin klinik cevabına etkisinin değerlendirildiği, Papp ve arkadaşlarının (98) yapmış olduğu ve ustekinumabın etkinliğinin değerlendirildiği, Bardazzi ve arkadaşlarının (106) yapmış olduğu ve biyolojik tedavilerin etkinliğinin değerlendirildiği, Lebwohl ve arkadaşlarının (107) yapmış olduğu ve ustekinumabın etkinliğinin değerlendirildiği, Menter ve arkadaşlarının (96) yapmış olduğu ve adalimumabın etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda VKİ/vücut ağırlığının tedavi yanıtını etkileyebileceği gösterilmiştir.

Antoniou ve arkadaşlarının (99) yapmış olduğu ve etanerseptin etkinliğinin değerlendirildiği, Driessan ve arkadaşlarının (108) yapmış olduğu ve biyolojik tedavilerin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda ise VKİ/vücut ağırlığı ile tedavi yanıtı arasında bağlantı bulunamamıştır.

Çalışmamızda hastalar VKİ <25, 25≤VKİ <30 ve 30 ≤VKİ olacak şekilde gruplara ayrılmış ve tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.haftada gruplar arasında ortalama PAŞİ, VYA, DYKİ, PİKİ değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

5.6. VÜCUT YÜZEY ALANI DEĞERLENDİRMESİ

VYA değerlendirmesinde tedavi öncesi ortalama vücut yüzey alanı tutulumu 33.90 ± 13.87 , 12. hafta ortalama vücut yüzey alanı tutulumu 8.41 ± 11.36 ve 24. hafta ortalama vücut yüzey alanı tutulumu 7.28 ± 13.75 olarak bulundu. Tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında 12.hafta ve 24.haftada VYA değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Tedavi kılavuzlarına göre tedavi öncesi hastalarımızdaki ortalama VYA değeri orta-şiddetli hastalıkla uyumlu olup tedavi sonrası hedeflenen %10 değerinin altına çekilmiştir (6).

5.7. DERMATOLOJİK YAŞAM KALİTE İNDEKSİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Asahina ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve adalimumabın etkinliğinin değerlendirildiği faz 2/3 randomize kontrollü çalışmada 80 mg yükleme dozu sonrası 2 haftada bir 40 mg uygulanan grupta bazal DYKİ 8.5, tedavinin 16.haftasında ortalama azalma miktarı -5.1 ± 5.73 , tedavinin 24.haftasında ortalama azalma oranı -5.5 ± 6.06 olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$) (109).

Shikar ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve adalimumabın etkinliğinin değerlendirildiği diğer bir faz 2 çalışmada ise tedavi öncesi DYKİ ortalama değeri 13.3, 12.hafta DYKİ ortalama düzelme miktarı -10.8 olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (110).

Leonardi ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve etanerseptin etkinliğinin değerlendirildiği faz 3 çalışmasında haftada 2 kez 25 mg etanersept alan grupta bazal DYKİ 12.7 ± 0.5 , haftada iki kez 50 mg alan grupta bazal DYKİ 11.3 ± 0.5 olarak hesaplanmıştır. 12.haftada DYKİ’de iyileşme 2×25 mg/hafta etanersept alan grupta %50,8 $\pm$ 3,8 iken 2×50 mg/hafta etanersept alan grupta %61 $\pm$ 4,3, 24.haftadaki DYKİ’de iyileşme 2×25 mg/hafta etanersept alan grupta %59.4 $\pm$ 3,6, 2×50 mg/hafta etanersept alan grupta %73.8 $\pm$ 2.8 olarak bulunmuştur (111).

Krueger ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve etanerseptin etkinliğinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise bazal DYKİ 1×50 mg/hafta etanersept alan grupta 11.5 ± 7.2 , 2×50 mg/hafta etanersept alan grupta 11.4 ± 6.5 olarak hesaplanmıştır.

DYKİ'de 5 puan ve üzeri azalma veya sıfır puana ulaşılma klinik olarak anlamlı kabul edilmiştir. 12.haftada 1x50 mg/hafta etanersept alan gruptaki hastaların %72'sinde, 2x50mg/hafta etanersept alan hastaların %77'sinde, 24.haftada 1x50mg/hafta etanersept alan hastaların %77'sinde, 2x50 mg/hafta etanersept alan hastaların %72'sinde DYKİ'de anlamlı iyileşme sağlanmıştır (112).

Reich ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve etanerseptin yaşam kalitesi üzerine etkinliğini değerlendiren diğer bir çalışmada ise bazal DYKİ 13.2 olarak hesaplanmış ve 1x50 mg/hafta etanersept uygulaması ile DYKİ'de azalma 12.haftada -7.4, 24.haftada -9.6 olarak hesaplanmıştır. DYKİ 0/1 olan hasta sayısı tedavi öncesi %1, 12.haftada %29.2, 24.haftada %54.4 olarak bulunmuştur. DYKİ'de 5 puan ve üzeri azalma gösteren hasta yüzdesi 12.haftada %74.7 iken 24.haftada %83.5 olarak bulunmuştur (113).

Reich ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve infliksimabın etkinliğinin değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmada ise infliksimab 5 mg/kg dozda uygulanmıştır. Bazal DYKİ 12.7 ± 7 olarak bulunmuş ve DYKİ'de düzelme 10.haftada 10.3 ± 7.1 , 24.haftada 10.00 ± 7.3 olarak bulunmuştur. Ayrıca DYKİ sıfır puan olan hasta yüzdesi 10.haftada %47.1, 24.haftada %46 olarak bulunmuştur. DYKİ'de 5 puan ve üstü azalma sağlanan hasta yüzdesi ise 10.haftada %77.9 olarak bulunmuştur (114).

Langley ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve ustekinumabın yaşam kalitesi üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmada bazal DYKİ 45 mg ustekinumab alan grupta 12.2 ± 7.1 , 90 mg ustekinumab alan grupta 12.6 ± 7.3 olarak bulunmuştur. 12.haftada DYKİ'de azalma miktarı 45 mg alan grupta -9.3 ± 7.1 , 90 mg alan grupta -10 ± 6.67 olarak bulunmuştur. 24.haftadaki azalma oranları ise 45 mg alan grupta -9.5 ± 7.3 , 90 mg alan grupta -10.3 ± 7 olarak bulunmuştur. Ayrıca 12.haftada DYKİ puanı 0 veya 1 olan hasta yüzdesi %55.9 olarak bulunmuştur (115).

Lebwohl ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve ustekinumabın yaşam kalitesine etkisini gösteren başka bir çalışmada ise bazal DYKİ 45 mg ustekinumab alan grupta 11.1 ± 7.1 iken 90 mg alan grupta 11.6 ± 6.9 olarak bulunmuştur. Ayrıca bazal DYKİ 0 veya 1 puan olan hasta yüzdesi 45 mg alan grupta %3.1 iken 90 mg alan grupta %1.2 olarak bulunmuştur. Bazale göre DYKİ'deki değişim 12.haftada 45 mg ustekinumab alan grupta -8 ± 6.87 , 90 mg alan grupta -8.7 ± 6.47 iken 28.haftada 45 mg ustekinumab

alan grupta -8.1 ± 7.2 , 90 mg alan grupta -9.6 ± 7.2 olarak bulunmuştur. DYKİ puanı 0 veya 1 olan hasta yüzdesi 12.haftada 45 mg ustekinumab alan grupta %53.2, 90 mg alan grupta %52.4 iken 28.haftada ise 45 mg ustekinumab alan grupta %58.6, 90 mg alan grupta %69 olarak bulunmuştur (116).

Nakagawa ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve ustekinumabın yaşam kalitesine etkisinin değerlendirildiği randomize kontrollü faz 2/3 çalışmada ise bazal DYKİ değeri 45 mg ustekinumab alan grupta 11.4 ± 6.5 , 90 mg alan grupta 10.7 ± 6.4 olarak bulunmuştur. DYKİ’de düzelme 12.haftada 45 mg ustekinumab alan grupta 8 ± 6.5 , 90 mg alan grupta 7.4 ± 6.5 olarak bulunmuştur. DYKİ’de 5 puan ve üstü azalma 12.haftada 45 mg ustekinumab alan grupta hastaların %58.1’inde sağlanırken 90 mg alan grupta %54.1’inde sağlanmıştır. Ayrıca 12.haftada DYKİ puanı 0 veya 1 sağlanan hasta yüzdesi 45 mg ustekinumab alan grupta %30.6 iken 90 mg alan grupta %32.8 olarak saptanmıştır (117).

Tsai ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve ustekinumabın yaşam kalitesine etkisinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise bazal DYKİ ortalama 15.7 iken 45 mg ustekinumab uygulaması ile 12.hafta ortalama 11.2 değerinde iyileşme sağlanmıştır. 12.haftada hastaların %32.2’sinde DYKİ 0 veya 1 değeri sağlanmıştır. Ayrıca 12.haftada DYKİ’de 5 puan ve üstü azalma hastaların %81.4’ünde sağlanmıştır (118).

Takahashi ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve psoriasisde sistemik tedavilerin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada ise biyolojik tedavi başlanan hastalarda bazal DYKİ 11.3 ± 1.2 iken 16.haftadaki değerlendirmede ortalama değeri 0.4 ± 0.52 olarak hesaplanmış ve bazale göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı oranda iyileşme sağlanmıştır ($p < 0.01$) (9).

Strober ve arkadaşlarının yapmış olduğu ustekinumab, infliksimab, adalimumab ve etanerseptin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada ise tedavi öncesi DYKİ ortalama değeri sırası ile 10.3 ± 7.00 , 12.1 ± 8.08 , 8.6 ± 6.77 ve 10.4 ± 7.33 iken 24.haftada DYKİ’de iyileşme değerleri sırası ile 6.9 ± 7.33 , 6.5 ± 8.1 , 4.5 ± 6.65 ve 6.2 ± 7.21 olarak bulunmuştur. Ayrıca DYKİ puanı 0 veya 1 olan hasta yüzdeleri sırası ile bazal değerlendirmede %6.1, %7.8, %10.6 ve %6.9 iken 24.haftada sırası ile %47.6, %35.6, %43.5 ve %34 olarak bulunmuştur (85).

Çalışmamızda ise biyolojik ayrımı yapılmadan değerlendirme yapılmıştır. Tedavi öncesi DYKİ ortalama 15.09 ± 7.48 , 12.hafta DYKİ ortalama 5.12 ± 5.89 ve 24.hafta DYKİ ortalama 3.68 ± 4.50 olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi değerlerine göre 12. ve 24.haftada DYKİ’de düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). 12.haftada tedavi öncesine göre DYKİ’de 5 puan ve üstü azalma hastaların %77.08’inde sağlanmışken 24.haftada %76.31 hastada sağlanmıştır. Ayrıca DYKİ 0 veya 1 olan hasta oranı tedavi öncesi %2, 12.haftada %35.4 ve 24.haftada %44.7 oranında bulunmuştur.

DYKİ’nin tüm alt kategorilerinde tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında 12. ve 24.haftada istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülmüştür ($p < 0.05$). DYKİ değişimlerinin yapılan çalışmalarla karşılaştırılması Tablo 33’te gösterilmiştir.

Tablo 33. Biyolojik tedavi ile DYKİ'deki değişimlerin karşılaştırılması

Çalışmanın adı (biyolojik ajan adı) Yıl	Doz	Bazal DYKİ	10-16.hafta DYKİ'de 5 puan ve üzeri azalma sağlanan hasta yüzdesi	24.haftad DYKİ'de 5 puan ve üzeri azalma sağlanan hasta yüzdesi	Tedavi öncesi DYKİ 0 veya 1 olan hasta yüzdesi	10-16.hafta DYKİ 0 veya 1 olan hasta yüzdesi	24.hafta DYKİ 0 veya 1 olan hasta yüzdesi
Krueger ve ark. (Etanersept) 2005	1*50mg	11,5±7,2	72*	77*	-	-	-
	2*50mg	11,4±6,5	77*	72*			
Reich ve ark. (Etanersept) 2009	1*50mg	13,2	74,7	83,5	1	29,2	54,4
Reich ve ark. (İnfliksımab) 2006	5mg/kg	12,7±7	77,9	-	-	47,1	46
Strober ve ark (Ustekinumab İnfliksımab Adalimumab Etanersept) 2016	-	10,3±7	-	-	6,1	-	47,6
	-	12,1±8,08			7,8		35,6
	-	8,6±6,77			10,6		43,5
	-	10,4±7,33			6,9		34
Tsai ve ark. (Ustekinumab) 2012	45 mg	15,7	81,4			32,2	
Nakagawa ve ark. (Ustekinumab) 2012	45 mg	11,4±6,5	58,1			30,6	-
	90 mg	10,7±6,4	54,1			32,8	
Lebwohl ve ark (Ustekinumab) 2010	45 mg	11,1±7,1			3,1	53,2	58,6
	90 mg	11,6±6,9			1,2	52,4	69
Langley ve ark. (Ustekinumab) 2009	45 mg	12,2±7,1				55,9	
	90 mg	12,6±7,3					
Çalışmamızda Biyolojik ayırımı yapılmadı	Standart dozlarında uygulandı	15,09±7,48	77,08	76,31	2	35,4	44,7

*Krueger ve arkadaşlarının etanersept etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarda DYKİ'deki düzelme oranları verilmiş ancak hangi değerin baz alındığı belirtilmemiş.

Çalışmalar karşılaştırıldığında bazal DYKİ değeri 8.6 ± 6.77 -15.7 arasında olup çalışmamızda 15.09 ± 7.48 olarak bulunmuştur.

DYKİ’de tedavinin 10-16.hafta arasında 5 puan ve üstü azalma sağlanan hasta yüzdesi %54.1-81.4 arasında bulunmakta olup en yüksek değer Tsai ve arkadaşlarının ustekinumabın etkinliğini değerlendirdiği çalışmada sağlanmışken en düşük değer Nakagawa ve arkadaşlarının ustekinumab etkinliğini değerlendirdiği çalışmada bulunmuştur. Çalışmamızda da 12.haftada hastaların yaklaşık olarak %80’inde DYKİ’de 5 puan ve üzeri azalma sağlanmıştır.

24.haftada ise DYKİ’de 5 puan ve üzeri azalma sağlanan en yüksek hasta yüzdesi Reich ve arkadaşlarının etanerseptin etkinliğini değerlendirdiği çalışmada sağlanmıştır. Yine çalışmamızda 24.haftada hastaların yaklaşık olarak %80’inde DYKİ’de 5 puan ve üzeri azalma sağlanmıştır.

Tedavi öncesi DYKİ değeri 0 veya 1 olan hasta yüzdesi %1-10.6 arasında değişirken 10-16.haftada %29.2-55.9, 24.haftada ise %34-69 arasında değişmektedir. 12.haftada en yüksek değer Langley ve arkadaşlarının ustekinumabın etkinliğini değerlendirdiği çalışmada bulunmuşken en düşük değer Reich ve arkadaşlarının etanerseptin etkinliğini değerlendirdiği çalışmada bulunmuştur. 24.haftada ise en yüksek değer Lebwohl ve arkadaşlarının ustekinumabın etkinliğini değerlendirdiği çalışmada bulunmuşken en düşük değer Stober ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve biyolojik ajan etkinliğinin değerlendirildiği çalışmanın etanersept grubunda bulunmuştur. Çalışmamızdaki 10-16.hafta ve 24.haftadaki DYKİ puanı 0 veya 1 olan hasta yüzdeleri literatür ile uyumludur.

5.8. TEDAVİ ÖNCESİ DYKİ’DE ETKİLENME 10 PUANIN ALTI (1.GRUP) VE 10 PUAN VE ÜSTÜ (2.GRUP) OLAN HASTALARDA TEDAVİ İLE DYKİ’DE DÜZELME ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Strober ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve biyolojik ajanların etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada hastalar bazal DYKİ puanı 10 puan altı ve 10 puan ve üstü olarak iki gruba ayrılmıştır. 6.ay ve 12.ay değerlendirmesinde bazal DYKİ 10 puan altı olan ve 10 puan ve üstü olanlarda DYKİ’de 5 puan ve üzeri azalma sağlanan hasta yüzdeleri karşılaştırılmıştır. Tedavinin 6.ayında tüm biyolojik ajanlar dahil edildiği

bazal DYKİ 10 puanın altında olan grupta DYKİ’de 5 puan ve üstü azalma sağlanan hasta oranı %41.5- 54.7 arasındayken bazal DYKİ 10 puan ve üstü olan grupta %76.1- 86.7 arasında bulunmuştur. 12.ayda ise bazal DYKİ 10 puanın altında olan grupta DYKİ’de 5 puan ve üzeri azalma oranları %37.5- 58.7 iken bazal DYKİ 10 puan ve üstü olan grupta %72.1- 91.8 arasında bulunmuştur (85).

Çalışmamızda ise tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.haftada bazal DYKİ 10 puan altı ve 10 puan ve üstü olan hastalarda ortalama PAŞİ değerleri arasında fark bulunmazken ($p>0.05$) 12.haftada bazal DYKİ 10 puanın altında olan grupta DYKİ’de 5 puan ve üstü azalma oranı %35.8 iken bazal DYKİ 10 puan ve üstü olan grupta %91.4 olarak bulunmuştur. 24.haftada ise bazal DYKİ 10 puanın altında olan grupta DYKİ’de 5 puan ve üstü azalma oranı %46.2 iken bazal DYKİ 10 puan ve üstü olan grupta %92 olarak gözlenmiştir. 12. ve 24.haftada DYKİ deki 5 puan ve üstü azalma oranları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$).

Bu sonuçlar ortalama PAŞİ değerleri farklı olmasa da Strober ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada belirtildiği gibi bazal DYKİ değeri ne kadar yüksekse tedavi ile yaşam kalitesindeki düzelmenin daha iyi olacağı anlamını gösterebilir.

5.9. PAŞİ 50-75-90-100 YANITINA GÖRE DYKİ’DE DÜZELME ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

DYKİ’de en iyi düzelme hangi PAŞİ değerinde elde edilebilir? PAŞİ 75 yanıtı DYKİ’de yeterli miktarda düzelme sağlamak mıdır? DYKİ’de yeterli miktarda düzelme için yeni hedef PAŞİ 90 yanıtı mıdır?

Mevcut tedavi kılavuzlarında tedavi ile PAŞİ 50 yanıtı elde edilememişse tedavinin yeniden düzenlenmesi PAŞİ 75 yanıtı elde edilmişse tedaviye devam edilmesi $50 \leq \text{PAŞİ} < 75$ ise o zaman DYKİ değerine bakılması eğer $\text{DYKİ} \leq 5$ ise tedaviye devam edilmesi $\text{DYKİ} > 5$ ise tedavinin yeniden düzenlenmesi önerilmektedir (6). Yani kılavuzlara göre PAŞİ 75 yanıtı elde edilenlerde DYKİ’ nin değerlendirilmesine gerek duyulmamaktadır.

Mattei ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve randomize kontrolü çalışmaların derlemesinde PAŞİ ve DYKİ bağlantısı araştırılmış ve PAŞİ 75 yanıtı elde edilen hastalarda DYKİ’de azalma ortalama 9.36, $50 \leq \text{PAŞİ} < 75$ yanıtı elde edilenlerde 6.12 ve PAŞİ < 50 yanıtı elde edilenlerde 5.17 olarak bulunmuş ve DYKİ’de azalma karşılaştırıldığında PAŞİ 75 yanıtı diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. PAŞİ 75 yanıtının DYKİ’nin doğru bir şekilde değerlendirilmesinde baz alınabilecek bir değer olduğu vurgulanmış, PAŞİ 90 yanıtı ile daha iyi yaşam kalite değerlerine ulaşılacağı belirtilmiş (119).

Revicki ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve adalimumab kullanan hastaların dahil edildiği çalışmada da PAŞİ yanıtları ile DYKİ’de iyileşme oranları karşılaştırılmıştır. Hastalar PAŞİ < 25 , $25 \leq \text{PAŞİ} < 50$, $50 \leq \text{PAŞİ} < 75$, $75 \leq \text{PAŞİ} < 90$, $90 \leq \text{PAŞİ} < 100$ ve PAŞİ=100 olarak gruplandırılarak 16. haftada PAŞİ’deki azalma oranları karşılaştırılmıştır. Bazal DYKİ değeri ortalama 11.3 ± 6.7 iken tedavi sonrası DYKİ’deki azalma PAŞİ < 25 olan grupta -0.5 ± 4.8 , $25 \leq \text{PAŞİ} < 50$ olan grupta -3.5 ± 5.5 , $50 \leq \text{PAŞİ} < 75$ olan grupta -6.1 ± 5.5 , $75 \leq \text{PAŞİ} < 90$ olan grupta -8.5 ± 6.3 , $90 \leq \text{PAŞİ} < 100$ olan grupta -10.7 ± 6.1 ve PAŞİ=100 olan grupta -10.2 ± 5.7 olarak saptanmıştır. PAŞİ=100 ve $90 \leq \text{PAŞİ} < 100$ olan grupta DYKİ 10 puan ve üzeri azalma sağlanmış olup $75 \leq \text{PAŞİ} < 90$ grubu da dahil olmak üzere diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.001$) (120).

Nakagawa ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve ustekinumabın yaşam kalitesi üzerine etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada ise 12.haftada DYKİ’de düzelme PAŞİ 75 olan grupta -9.3 ± 6.3 , $50 \leq \text{PAŞİ} < 75$ olan grupta -5.6 ± 4.8 ve PAŞİ < 50 olan grupta -1 ± 5.5 olarak bulunmuştur. DYKİ’de düzelme oranları karşılaştırıldığında PAŞİ 75 yanıtı sağlanan grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.001$) (117).

McLeod ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve sekukinumabın etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada da 12.haftada hastaların %48.3’ünde PAŞİ 90 yanıt alınmışken %25.5’inde PAŞİ 75-89 yanıtı alınmıştır. PAŞİ 90 yanıtı alınan grupta DYKİ 0 veya 1 olan hasta oranı %70 iken PAŞİ 75-89 olan grupta %48.1 olarak bulunmuştur. PAŞİ 90 yanıtının PAŞİ 75-89 yanıtına göre DYKİ puanını 0 veya 1

yapma oranı açısından daha etkili olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (121).

Edson-Heredia ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve iksekizumabın yaşam kalitesine etkisinin değerlendirildiği çalışmada ise 16 haftalık tedavi ile DYKİ 0 veya 1 puan olan hasta oranları PAŞİ <75 olan grupta %12.7, $75 \leq \text{PAŞİ} < 90$ olan grupta %33.3, $90 \leq \text{PAŞİ} < 100$ olan grupta %79.3 ve PAŞİ=100 olan grupta %84.4 olarak saptanmıştır (122).

Çalışmamızda ise biyolojik ayrımı yapılmamakla birlikte 12.haftada DYKİ’de azalma PAŞİ <50 olan grupta -5.20 ± 5.67 , $50 \leq \text{PAŞİ} < 75$ olan grupta -6.5 ± 7.77 , $75 \leq \text{PAŞİ} < 90$ olan grupta -11.86 ± 6.99 , $90 \leq \text{PAŞİ} < 100$ olan grupta -8.40 ± 6.18 , PAŞİ=100 olan grupta -12.07 ± 8.40 olarak bulunmuştur. 24.haftada DYKİ’de azalma PAŞİ <50 olan grupta -3 ± 3.74 , $50 \leq \text{PAŞİ} < 75$ olan grupta -8.6 ± 5.07 , $75 \leq \text{PAŞİ} < 90$ olan grupta -10.36 ± 7.85 , $90 \leq \text{PAŞİ} < 100$ olan grupta -11 ± 2.82 , PAŞİ=100 olan grupta -11.06 ± 6.54 olarak bulunmuştur. 12. ve 24.haftada gruplar arasında DYKİ’de ortalama azalma miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Hastalar PAŞİ 90 yanıtı elde edilen ve edilemeyen iki grup şeklinde incelendiğinde ise bu gruplar arasında DYKİ’de iyileşme oranları açısından 12.ve 24.haftada fark bulunmamıştır. Ayrıca hastalar PAŞİ 75 yanıtı elde edilen ve edilemeyen iki grup şeklinde incelendiğinde ise PAŞİ 75 yanıtı elde edilenler 12.haftada DYKİ’de istatistiksel olarak da anlamlı iyileşme sağlamışken ($p < 0.05$) 24.haftada iki grup arasında DYKİ’de iyileşme oranları açısından anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Revicki ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada PAŞİ 90 yanıtının DYKİ değerini PAŞİ 75-90 yanıtından daha iyi oranda düzelttiği gösterilmiş, Mattei ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve randomize kontrolü çalışmaların derlemesinde PAŞİ 75 yanıtının DYKİ’de düzelme için yeterli olduğu söylenmekle birlikte PAŞİ 90 yanıtının daha etkili olabileceği belirtilmiştir. IL-17’yi hedef alan tedavi ajanlarının kullanılmaya başlanması ile DYKİ’de 0 veya 1 puan değerine ulaşma oranları oldukça yükselmiş ve yeni tedavi hedefi olması gerektiği söylenmeye başlanmıştır (123). Çalışmamızda ise PAŞİ 75 yanıtı DYKİ’ni iyileştirme açısından 12.haftada daha etkili bulunmuş ancak bu etki 24.haftada görülebilmiştir.

5.10. PSORİASİS İŞLEV KAYBI İNDEKSİ

Nakagawa ve arkadaşları tarafından yapılan ve ustekinumabın yaşam kalitesine etkilerinin değerlendirildiği çalışmada tedavi öncesi ortalama PİKİ değeri 45 mg ustekinumab alan grupta 15.2 ± 9.6 iken 90 mg alan grupta 17 ± 10.4 olarak bulunmuştur. 12.haftalık tedavi sonrası PİKİ’de iyileşme 45 mg alan grupta 8.6 ± 9.6 iken 90 mg alan grupta 12 ± 11.8 olarak bulunmuştur. PAŞİ 75 yanıtı ile PİKİ’de azalma -12.8 ± 11.3 , $50 \leq \text{PAŞİ} < 75$ olan grupta -7.3 ± 7.6 ve $\text{PAŞİ} < 50$ olan grupta -0.9 ± 5.8 olarak bulunmuştur (117).

Çalışmamızda ise tedavi öncesi PİKİ ortalama 23.58 ± 10.20 , 12.hafta PİKİ ortalama 10.41 ± 10.47 , 24.hafta PİKİ ortalama 8.15 ± 8.58 olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında 12.ve 24.haftada PİKİ’de istatistiksel olarak anlamlı bir düşme sağlanmıştır ($p < 0.001$). Ayrıca tedavi ile PİKİ’nin tüm alt kategorilerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağlanmıştır ($p < 0.001$). Ancak tedavi öncesine göre her ne kadar 12.hafta ve 24.haftada PİKİ’de istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağlansa da PİKİ ortalama değerleri oldukça yüksek bulunmuştur. Öyle ki tedavi öncesi işlev kaybı bulunmayan hasta olmasa da 12.ve 24.haftada işlev kaybı bulunmayan hasta oranları %16.66 ve %15.78 gibi oldukça düşük değerlerde kalmıştır. Buna karşın işlev kaybının şiddetli ve çok şiddetli olduğu hasta oranı tedavi öncesi yaklaşık olarak %90 olsa da tedavinin 12.haftasında hastaların yaklaşık %50’sinde, 24.haftasında ise %30’unda işlev kaybı derecesi halen daha şiddetli ve çok şiddetli olarak değerlendirilmekteydi. Bir diğer yaşam kalite ölçeği olan DYKİ’de ise 12.haftada yaklaşık olarak hastaların %35’inde, 24.haftada yaklaşık olarak %45’inde yaşam kalitesinde tam düzelme sağlanmıştı. Bir başka değerlendirmede tedavi öncesi DYKİ’nin fazla ve oldukça fazla etkilendiği hasta oranı yaklaşık olarak %70 iken 12.haftada bu oran yaklaşık olarak %20, 24.haftada %10’lu değerlere gerilemişti. Yani biyolojik tedavinin DYKİ’ni düzeltmedeki başarısı PİKİ ‘de görülememektedir. Oysa ki tedavi öncesi yapılan değerlendirmede DYKİ puanındaki artışa paralel olarak PİKİ puanı da artmaktaydı.

5.11. KOZMETİK ÖNEME SAHİP ALANLARIN (YÜZ, SAÇLI DERİ, GENİTAL BÖLGE, EL, AYAK, EL TIRNAK VE AYAK TIRNAK) DEĞERLENDİRMESİ

Yüz, saçlı deri, genital alan, el, ayak, el tırnak ve ayak tırnak lezyonu olan ve olmayan psoriasis hastalarında PAŞİ ve VYA değerlerinde farklılık var mıdır? Lezyonu olan hastalarda tedaviye direnç var mıdır?

Psoriasiste PAŞİ skoru düşük olsa ve hafif hastalık kategorisinde olsa bile görünür alanlarda, saçlı deride, genital bölgede, palmoplantar bölgede ve tırnaklarda tutulum olmasının hastanın yaşam kalitesini önemli derecede etkileyebilmesi nedeni ile orta -şiddetli hastalık olarak değerlendirilmesi ve sistemik tedavi verilmesi gerektiği tedavi kılavuzlarında yerini almıştır (6).

Takahashi ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve biyolojik ajanlarla diğer tedavi ajanlarının etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada DYKİ ve PAŞİ arasında korelasyon olmamasının nedeni olarak saçlı deri, tırnak, genital bölge gibi spesifik alanların tutulumunun PAŞİ değerine doğru yansımadağı belirtilmiş ve biyolojik tedavilerin dirençli saçlı deri ve tırnak lezyonları tedavisinde daha başarılı olması sebebi ile yaşam kalite ölçeklerinde daha anlamlı düzelmeler sağladığını vurgulamıştır (9).

Çakmur ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise saçlı deri ve tırnak tutulumu olan hastalarda PAŞİ ve VYA değerlerinin daha yüksek saptandığı vurgulanmıştır (124).

Bardazzi ve arkadaşlarının yapmış olduğu biyolojik tedavilerin tırnak lezyonlarına etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada ise NAPSİ 75 yanıtları 12.haftada %27.78, 24.haftada %81.48, 36.haftada %88.89 olarak bulunmuştur. Biyolojik ajanlar arasında farklılık olmadığı belirtilmiştir (125).

Crowley ve arkadaşları tarafından tırnak psoriasis tedavisinin değerlendirildiği çalışmada ise klinik çalışma verilerinin sınırlı, sonuçların tutarsız olduğu bundan dolayı tedavi seçenekleri arasında karşılaştırma yapmanın zor olduğu vurgulanmıştır (126).

Biz de çalışmamızda tedaviye cevabın dirençli olduğu ve yaşam kalitesine etkisinin önemli olabileceği el ve ayak tırnak, saçlı deri, genital, el ve ayak lezyonu

olan ve olmayan gruplarda tedavi öncesi PAŞİ, VYA, DYKİ ve PİKİ değerlerini karşılaştırdık ve daha sonrasında hasta ayrımı yapmadan tedavi yanıtlarını değerlendirdik.

Tedavi öncesi el tırnak, ayak tırnak, saçlı deri, genital alan, el ve ayak lezyonu olan ve olmayan gruplarda ortalama PAŞİ, VYA, DYKİ ve PİKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tedavi öncesine göre 12.hafta ve 24.haftadaki tedavi yanıtları karşılaştırıldığında ise el tırnak ve ayak tırnak tutulumu olan hastalarda tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlanmadığı ve biyolojik ajanlara dirençli olduğu görüldü ($p>0.05$).

Tedavi öncesine göre 12.ve 24.haftada el, ayak, saçlı deri ve genital tutulum ($p<0.001$) ile yüz tutulumunda ($p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlandı. Bu alanlarda tutulumu olan hastalarda biyolojik tedavilere direnç saptanmadı.

Çalışmamızda tırnak lezyonlarının takibinde NAPSİ kullanılmaması nedeni ile biyolojik tedavilerin tırnak lezyonlarına etkinliğini objektif olarak değerlendiremediğimizi düşünmekteyiz. Buna karşın çalışmamızda spesifik alan tutulumunun tedavi öncesi değerlendirme ölçeklerini etkilemediği gibi tırnak lezyonları dışında bu alanlarda tedaviye direnç de saptanmamıştır.

5.12. ÖLÇEKLER ARASI KORELASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Psoriasis hastalar üzerinde sosyal izolasyon, depresyon, anksiyete gibi psikolojik etkilerinin belirlenmesi ile psoriasis şiddetinin sadece PAŞİ ile değerlendirilemeyeceği hipotezi oluşmuş ve yaşam kalite ölçekleri geliştirilmiştir. Psoriasiste yaşam kalitesini değerlendirmede çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bunlardan DYKİ ve PİKİ oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır (39).

PAŞİ ile yaşam kalitesini ölçen yöntemlerin birlikte kullanılması ile ölçekler arasında korelasyon olup olmadığı araştırılmaya başlanmıştır.

Heredia ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada PAŞİ ile DYKİ arasında kuvvetli bir bağlantı olduğu bulunmuştur ($r=0.81$) (82).

Moradi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise PAŞİ ile DYKİ arasında orta derecede bir bağlantının olduğu bulunmuştur ($r=0.58$) (83).

Cozzani ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise PAŞİ ile DYKİ arasında korelasyon bulunamamıştır (84).

Çakmur ve arkadaşları çalışmalarında DYKİ ve VYA tutulumu arasında pozitif bir bağlantı bulunmuşken PAŞİ ve DYKİ arasında bağlantı bulunamamıştır (124).

Fernandez-Torres ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada PAŞİ ve VYA tutulumunun yaşam kalitesindeki bozulmayla ilişkili olmadığı belirtilmiştir (127).

Milcic ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada PAŞİ ve PİKİ ilişkisine bakılmış ve aralarında zayıf bir bağlantının olduğu bulunmuştur (128).

Takahashi ve arkadaşlarının yapmış olduğu psoriasiste sistemik tedavilerin karşılaştırıldığı çalışmada ise PAŞİ ve DYKİ arasında bağlantının olmadığı belirtilmiştir (9).

Çalışmamızda ise hastalık şiddetini ölçen ölçeklerden PAŞİ ve VYA ($r=0.780$) tutulumu arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuşken PAŞİ- DYKİ ($r=0.172$) ile PAŞİ- PİKİ ($r=0.179$) arasında zayıf bir bağlantı bulunmuştur. Buna karşı yaşam kalitesini değerlendiren DYKİ ve PİKİ ($r=0.641$) arasında orta dereceli bir bağlantı bulunmaktadır.

Sonuç olarak çalışmaların geneli değerlendirildiğinde hastalık şiddetini belirleyen fiziksel değerlendirme yöntemleri (PAŞİ - VYA) arasında anlamlı bir ilişki bulunurken yaşam kalite ölçeklerinin de aralarında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Bu da tedavi kılavuzlarında da belirtildiği gibi hastalık şiddetini belirlemede fiziksel değerlendirme yöntemleri ve yaşam kalite ölçeklerinin birlikte kullanılması gerekliliğinin önemini göstermektedir (6).

5.13. ETANERSEPT, ADALİMUMAB VE USTEKİNUMAB TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Biyolojik tedavi ajanlarının tedavi etkinliklerinin karşılaştırmasında birebir karşılaştırma yapılan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bunun yerine randomize

kontrollü çalışmaların meta-analizi yapılarak ajanlar indirekt olarak tedavi etkinliği bakımından karşılaştırılmaktadır.

Signorovitch ve arkadaşları tarafından yapılan ve biyolojik ajanların etkisinin karşılaştırıldığı plasebo kontrollü çalışmaların meta-analizinde çalışmaya adalimumab etkinliğinin değerlendirildiği 3 çalışma (129-131), etanersept etkinliğinin değerlendirildiği 5 çalışma (111, 132-135), infliksimab etkinliğinin değerlendirildiği 4 çalışma (136-139) ve ustekinumabın etkinliğinin değerlendirildiği 3 çalışma (98, 140, 141) dahil edilmiş ve 8-16 hafta arasındaki PAŞİ yanıtları karşılaştırılmıştır. Yapılan değerlendirmede elde edilen PAŞİ 75 yanıtları infliksimab 5 mg/kg için %74.8- 85.7, ustekinumab 90 mg için %66.1- 78.3, ustekinumab 45 mg için %60.7- 73.3, adalimumab için %57.3- 73.3, etanersept 50 mg için %45.7- 58.4 ve etanersept 25 mg için %31.6- 45.1 olarak bulunmuştur. PAŞİ 75 yanıtı açısından infliksimab en etkili ajan olup en zayıf etkili ajan etanersepttir. Ustekinumab ve adalimumab arasında ise fark saptanmamıştır (81).

Takahashi ve arkadaşları tarafından yapılan ustekinumab ve adalimumab etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmada ise 16.hafta ortalama PAŞİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.19$). 16.haftada ustekinumab kullanan hastaların %87.5'inde PAŞİ 50 yanıtına ulaşılmışken adalimumab kullanan hastaların %94.4'ünde PAŞİ 50 yanıtına ulaşılmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmede iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.53$). PAŞİ 75 yanıtı değerlendirildiğinde ise ustekinumab kullanan hastaların %87.5'inde adalimumab kullanan hastaların %83.3'ünde PAŞİ 75 yanıtına ulaşılmıştır ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.79$). PAŞİ 90 yanıt değerlendirmesinde ise ustekinumab kullanan hastaların %87.5'inde adalimumab kullanan hastaların %38.9'unda PAŞİ 90 yanıtı elde edilmiş olup PAŞİ 90 yanıtına ulaşma başarısı ustekinumab kullanan hastalarda daha yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir ($p=0.02$). 28.haftada ise ortalama PAŞİ değerleri, PAŞİ 50, PAŞİ 75 ve PAŞİ 90 yanıtları ustekinumab kullanan grup için sırası ile 0.89 ± 2.07 , %87.5, %87.5 ve %87.5 olarak bulunmuşken adalimumab grubu için sırası ile 1.7 ± 2.10 , %94.4, %88.9 ve %50 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel değerlendirmede iki grup arasında 28.haftada ortalama PAŞİ, PAŞİ 50, 75 ve 90 yanıtları arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (94). Yani ustekinumabın 16.haftada

istatistiksel olarak da anlamlı olan PAŞİ 90 yanıtı üstünlüğü 28.haftada gözlenmemiştir.

Strober ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve biyolojik ajanların etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışmada ise PAŞİ değerlendirilmemiştir. Hastalar VYA, PGA ve DYKİ kullanılarak karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi ortalama VYA değeri ustekinumab, infliksimab, adalimumab ve etanersept kullanan hastalarda sırası ile 19.9 ± 19.92 , 25.8 ± 22.99 , 17 ± 20.41 ve 18.6 ± 20.26 olarak bulunmuştur. 24.haftada VYA'ndaki azalma sırası -14.7 ± 19.65 , -17.4 ± 21.50 , -10.6 ± 18.74 ve -11.4 ± 18.29 olarak bulunmuştur. Yapılan değerlendirmede 24.haftadaki VYA'nda düzelme karşılaştırıldığında ustekinumab, adalimumab ve etanerseptte göre istatistiksel olarak daha başarılı bulunmuşken ($p < 0.0001$) infliksimab ile aralarında fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). DYKİ değerlendirmesinde tedavi öncesi ortalama DYKİ değeri ustekinumab, infliksimab, adalimumab ve etanersept kullanan hastalarda sırası ile 10.3 ± 7 , 12.1 ± 8.08 , 8.6 ± 6.77 ve 10.4 ± 7.33 olarak bulunmuştur. 24.haftada DYKİ sırası ile 6.9 ± 7.33 , 6.5 ± 8.10 , 4.5 ± 6.65 ve 6.2 ± 7.21 puan düzelme gözlemlenmiştir. Ayrıca tedavi öncesi DYKİ puanı 0 veya 1 olan hasta yüzdeleri sırası ile %6.1, %7.8, %10.6 ve %6.9 olarak bulunmuştur. 24.haftada ise DYKİ puanı 0 veya 1 olan hasta yüzdeleri sırası ile %47.6, %35.6, %43.5 ve %34 olarak saptanmıştır. Ustekinumab 24.haftada diğer gruplara göre yaşam kalitesinde daha iyi düzelme sağlamıştır (85).

Çalışmamızda ise ajanların tedavi öncesi PAŞİ, VYA, DYKİ ortalamaları arasında fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). PİKİ değerlendirmesinde ise tedavi öncesi PİKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup ($p = 0.035$) yapılan çoklu karşılaştırmada etanersept ve ustekinumab ile adalimumab ve ustekinumab arasında fark bulunmazken ($p > 0.05$) etanersept ile adalimumab arasında fark bulunmuştur ($p = 0.029$). Adalimumab kullanan grupta tedavi öncesi PİKİ değeri etanersept kullanan gruba göre daha yüksektir.

Biyolojik ajanlarda DYKİ'de 0 veya 1 puan değeri etanersept, adalimumab ve ustekinumab alan hastalarda sırası ile tedavi öncesi %6.7, %0, %0 iken 12.haftada %30.8, %42.1, %38.5, 24.haftada %36.4, %61.5, %45.5 olarak bulundu. Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.hafta karşılaştırıldığında ajanlar arasında DYKİ'de puan 0 veya 1 olan hasta oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Etanersept, adalimumab ve ustekinumabın PAŞİ 50 yanıtları sırası ile 12.haftada %92.3, %78.9, %100, 24.haftada %81.8, %100, %100; PAŞİ 75 yanıtları sırası ile 12.haftada %61.5, %57.9, %84.6, 24.haftada %72.7, %76.9, %90.9; PAŞİ 90 yanıtları sırası ile 12.haftada %15.4, %31.6, %61.5, 24.haftada %45.5, %53.8, %45.5; PAŞİ 100 yanıtları sırası ile 12.haftada %15.4, %21.1, %46.2, 24.haftada %45.5, %46.2, %45.5 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analizde 12.ve 24.haftada ajanlar arasında PAŞİ 50, 75, 90, 100 yanıtları arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$).



6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya 18-65 yaş arası orta- şiddetli kronik plak tip psoriasis tanılı 11 kadın, 40 erkek, 51 hasta dahil edildi.
2. Ortalama yaş 44.76 ± 11.14 , ortalama hastalık süresi 20.74 ± 7.94 yıl, ortalama hastalık başlama yaşı 24.01 ± 10.75 olarak bulundu.
3. Hastaların 46'sında (%90.2) hastalık 40 yaşından önce başlamış olup 19'unda (%37.3) ailede psoriasis öyküsü mevcuttu.
4. Dislipidemi (%45.1) ve psoriatik artrit (%21.6) en sık eşlik eden hastalıklardı.
5. Hastaların tamamında biyolojik tedavi öncesi en az bir konvansiyonel sistemik tedavi kullanımı mevcuttu.
6. Kozmetik olarak öneme sahip alanlardan el ve ayak tırnak tutulumunun biyolojik tedaviye dirençli olduğu görüldü.
7. Hastalar kozmetik olarak öneme sahip alanlardan olan el tırnak, ayak tırnak, el, ayak, saçlı deri, yüz, genital alan tutulumu olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrılıp tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.hafta PAŞİ, VYA, DYKİ ve PİKİ değerleri karşılaştırıldığında aralarında fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$).
8. Ortalama PAŞİ tedavi öncesi 17.27 ± 7.49 , 12.haftada 3.69 ± 4.60 , 24.haftada 4.01 ± 7.89 olarak hesaplandı. Tedavi öncesine göre 12. ve 24.haftada PAŞİ'de istatistiksel olarak anlamlı düzelme görüldü ($p < 0.001$). İlk 12 haftada elde edilen tedavi başarısı 24.haftada da devam etmekteydi. Ancak 12. ve 24.haftalar arasında tedavi başarısı açısından farklılık yoktu ($p > 0.05$).
9. 12. ve 24.haftada elde edilen PAŞİ 50 yanıtları benzer olup yaklaşık olarak hastaların %90'ında sağlanmıştır. PAŞİ 75- 90- 100 yanıtları 12.haftada

sırası ile %68.8- %37.5- %27.1, 24.haftada ise %76.3- %47.4- %42.1 olarak saptanmıştır. 12. ve 24.haftada ortalama PAŞİ değerleri farklı olmasa da 12.haftayla karşılaştırıldığında 24.haftada PAŞİ 75- 90- 100 yanıtlarının daha yüksek olduğu görüldü.

10. Daha önce biyolojik ajan kullanan hastalarda biyolojik tedavilere direnç olabileceği düşünülmektedir. Ancak çalışmamızda PAŞİ 75- 90 -100 yanıtları açısından 12. ve 24.haftada iki grup arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$).
11. Psoriatik artritin hastalık şiddeti ve biyolojik tedavi yanıtına etkisinin değerlendirilmesinde ise psoriatik artrit olan ve olmayanlarda tedavi öncesi hastalık şiddeti ve biyolojik tedavi yanıtları arasında fark saptanmadı ($p >0.05$).
12. Cinsiyetin hastalık şiddeti ve biyolojik tedavi yanıtına etkisinin değerlendirilmesinde ise kadın ve erkeklerde tedavi öncesi hastalık şiddeti ve biyolojik tedavi yanıtları arasında fark saptanmadı ($p >0.05$).
13. Vücut kitle indeksinin hastalık şiddeti ve biyolojik tedavi yanıtına etkisinin değerlendirilmesinde hastalar VKİ <25 , $25 \leq$ VKİ <30 ve $30 \leq$ VKİ olarak üç gruba ayrılmıştır. Tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.haftada ortalama PAŞİ, VYA, DYKİ ve PİKİ değerleri VKİ 25' in üstünde olan hastalarda daha yüksek olsada istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p >0.05$).
14. DYKİ değerlendirmesinde tedavi öncesi hastaların DYKİ ortalama değerleri yaşam kalitesinde şiddetli etkilenmeyi (DYKİ puanı 11- 20 arası) gösterirken biyolojik tedavi sonrası 12. ve 24.haftada DYKİ ortalama değerleri yaşam kalitesinde hafif etkilenmeyi (DYKİ puanı 2- 5 arası) göstermekteydi.
15. DYKİ'ne göre tedavi öncesi yaşam kalitesinin etkilenmediği (DYKİ puanı 0 veya 1) bir hasta (%1.96) bulunurken biyolojik tedavi sonrası 12.haftada

17 hastada (%35.41), 24.haftada ise 17 hastada (%44.73) yaşam kalitesinin etkilenmediği görüldü.

16. Biyolojik tedavi öncesi DYKİ puanı 10'un üstünde olan hastalarda biyolojik tedavi sonrası yaşam kalitesinde 5 puan ve üzeri iyileşme oranı daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01$). Yani yaşam kalitesi daha çok etkilenenlerde tedavi ile yaşam kalitesindeki düzelme daha fazla olmaktadır.

17. PAŞİ 50- 75- 90- 100 yanıtlarına göre DYKİ'deki düzelme oranlarının değerlendirilmesinde hastalar PAŞİ < 50 , $50 \leq \text{PAŞİ} < 75$, $75 \leq \text{PAŞİ} < 90$, $90 \leq \text{PAŞİ} < 100$ ve PAŞİ=100 şeklinde gruplara ayrılıp DYKİ'de düzelme oranları karşılaştırılmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirilmede biyolojik tedavi ile 12. ve 24.haftada gruplar arasında DYKİ'de düzelme oranları açısından fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Hastalar PAŞİ 90 yanıtı elde edilen ve edilemeyen şeklinde iki gruba ayrılıp DYKİ'de düzelme oranları karşılaştırıldığında ise PAŞİ 90 yanıtı elde edilenlerde DYKİ'de daha fazla düzelme olsa da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Hastalar PAŞİ 75 yanıtı elde edilen ve edilemeyen iki grup halinde incelendiğinde ise 12.haftada PAŞİ 75 yanıtı olanlarda DYKİ'de istatistiksel olarak daha fazla düzelme sağlanmış ($p < 0.05$) ancak 24.haftada DYKİ'de düzelme oranları açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

18. PİKİ değerlendirmesinde tedavi öncesi hastaların PİKİ ortalama değerleri işlev kaybında çok şiddetli etkilenmeyi (PİKİ puanı 18'in üstü) gösterirken biyolojik tedavi sonrası 12.haftada şiddetli (PİKİ puanı 10- 18 arası) ve 24.haftada orta şiddetli (PİKİ puanı 5- 9 arası) etkilenmeyi göstermekteydi.

19. PİKİ'ne göre tedavi öncesi işlev kaybı olmayan hasta yokken 12.haftada 8 (%16.66), 24.haftada ise 6 (%15.78) hastada işlev kaybı bulunmamaktaydı.

20. PAŞİ 50- 75- 90- 100 yanıtlarına göre PİKİ’de düzelme oranlarının değerlendirilmesinde hastalar PAŞİ <50, $50 \leq \text{PAŞİ} < 75$, $75 \leq \text{PAŞİ} < 90$, $90 \leq \text{PAŞİ} < 100$ ve PAŞİ=100 şeklinde gruplara ayrılıp PİKİ’de düzelme oranları karşılaştırılmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirilmede biyolojik tedavi ile 12. ve 24.haftada gruplar arasında PİKİ’de düzelme oranları açısından fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Hastaların PAŞİ 75 yanıtı elde edilen ve edilemeyen iki grup halinde incelenmesinde ise yine 12. ve 24.haftada iki grup arasında PİKİ’de düzelme oranları açısından fark saptanmadı ($p > 0.05$).
21. Tedavi öncesi hastalık şiddetini ölçen yöntemler arasında bağlantı olup olmadığının incelenmesinde fiziksel değerlendirme yöntemleri olan PAŞİ ve VYA arasında korelasyon bulunurken PAŞİ ile DYKİ, PİKİ arasında ve VYA ile DYKİ, PİKİ arasında korelasyon bulunamamıştır. Buna karşın yaşam kalite ölçekleri olan DYKİ ile PİKİ arasında korelasyon bulunmaktaydı.
22. Yan etki değerlendirmesinde en sık görülen yan etki etanersept kullanan hastalarda 12. ve 24.haftada yorgunluk ve enjeksiyon yeri reaksiyonu (%15.4), adalimumab kullanan hastalarda 12.haftada enjeksiyon yeri reaksiyonu (%31.6) 24.haftada yorgunluk ve enjeksiyon yeri reaksiyonu (%30.8), ustekinumab kullanan hastalarda 12. ve 24.haftada baş ağrısı (%23.1) olarak görülmüştür. İnfliksımab kullanan 3 hastada yan etki gözlenmemiştir.
23. Ajanlar arasında tedavi başarısının değerlendirmesinde ise infliksımab kullanan hasta sayısının yetersiz olması sebebi ile değerlendirme etanersept, adalimumab ve ustekinumab arasında yapılmıştır. Tedavi öncesi etanersept, adalimumab, ustekinumab kullanan hastalar arasında ortalama yaş, hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, VKİ, PAŞİ, VYA, DYKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. PİKİ değerlendirmesinde etanersept ile ustekinumab ve adalimumab ile ustekinumab arasında fark yokken adalimumab ve etanersept arasında fark

bulunmuştur. Adalimumab kullanan hastalarda tedavi öncesi ortalama PİKİ değeri etanersept kullanan hastalara göre daha yüksektir.

24. Etanersept, adalimumab ve ustekinumab kullanan hastalarda 12.haftada PAŞİ 50 yanıtları sırası ile %92.3, %78.9, %100, PAŞİ 75 yanıtları sırası ile %61.5, %57.9, %84.6, PAŞİ 90 yanıtları sırası ile %15.4, %31.6, %61.5, PAŞİ 100 yanıtları sırası ile %15.4, %21.1, %46.2 olarak bulunmuştur. 24.haftada PAŞİ 50 yanıtları sırası ile %81.8, %100, %100, PAŞİ 75 yanıtları sırası ile %72.7, %76.9, %90.9, PAŞİ 90 yanıtları sırası ile %45.5, %53.8, %45.5, PAŞİ 100 yanıtları sırası ile %45.5, %46.2, %45.5 olarak bulunmuştur. İstatistiksel değerlendirmede 12. ve 24.haftada ajanlar arasında PAŞİ 50- 75- 90- 100 yanıtları arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$).
25. Ajanların DYKİ üzerine etkilerinin değerlendirmesinde ise gruplar arasında tedavi öncesi, 12.hafta ve 24.haftada yaşam kalitesi etkilenmemiş (DYKİ puanı 0 veya 1) hasta sayıları benzer olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

7. ÖZET

Biyolojik Ajan Kullanan Psoriasis Hastalarında Tedavi Etkinliğinin Psoriasis Alan Şiddet İndeksi ve Yaşam Kalite İndeksleri ile Değerlendirilmesi

Amaç: Biyolojik ajanlar yaklaşık 10 yıldır psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Biyolojik ajanların tedavi etkinliği genellikle yapılan faz çalışmalarına veya retrospektif çalışmalara dayanılarak değerlendirilmektedir. Faz çalışmaları dışında tedavi etkinliğini değerlendiren prospektif çalışma sayısı sınırlıdır. Faz çalışmalarında ise yaşam kalite indeksleri sıklıkla kullanılmamakta ve genellikle PAŞİ kullanılarak tedavi etkinliği değerlendirilmektedir. Bu araştırmanın amacı biyolojik ajanların etkinliğini PAŞİ, VYA ve yaşam kalite indeksleri ile değerlendirmek ve psoriasis hastalarının biyolojik tedavi cevaplarını belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Araştırmaya klinik olarak orta- şiddetli kronik plak tip psoriasis tanısı olan, fotokemoterapi ve konvansiyonel sistemik tedavilere dirençli 11 kadın, 40 erkek toplam 51 hasta dahil edilmiştir. Hastalar prospektif olarak 6 ay boyunca izlenmiş ve tedavi öncesi, tedavinin 12. ve 24.haftasında PAŞİ, VYA, DYKİ, PİKİ değerleri kaydedilmiştir.

Bulgular: Ortalama PAŞİ değeri, tedavi öncesi 17.27 ± 7.49 , 12.haftada 3.69 ± 4.60 ve 24.haftada 4.01 ± 7.89 olarak bulunmuştur. Tedavi öncesine göre 12. ve 24.haftada PAŞİ’de azalma istatistiksel olarak anlamlıdır. PAŞİ 75 yanıtına 12.haftada hastaların %68.8’inde 24.haftada ise %76.3’ünde ulaşılmıştır. PAŞİ 100 yanıtına ise 12.haftada hastaların %27.1’inde 24.haftada ise %42.1’inde ulaşılmıştır. Hastalar biyolojik naif/ dirençli, psoriatik artrit olan/ olmayan, kadın/ erkek, VKİ $<25/ 25 \leq VKİ <30/ 30 \leq VKİ$ şeklinde gruplara ayrılarak tedavi yanıtları değerlendirilmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ortalama DYKİ değeri tedavi öncesi 15.09 ± 7.48 , 12.haftada 5.12 ± 5.89 ve 24.haftada 3.68 ± 4.50 olarak bulunmuştur. Tedavi öncesine göre 12. ve 24.haftada DYKİ’de azalma istatistiksel olarak anlamlıdır. Tedavi öncesi DYKİ’de etkilenme 10 puan altı ve üstü olanlarda tedavi ile DYKİ’de 5 puan ve üstü iyileşme sağlanan hasta oranları karşılaştırılmıştır. 12.haftada tedavi öncesi DYKİ 10 puanın altında olan hastaların %38.5’inde, tedavi öncesi DYKİ 10 puanın üstünde olan hastaların %91.4’ünde DYKİ’de 5 puan ve üzeri iyileşme

sağlanmıştır. 24.haftada da iki grup arasındaki sonuçlar benzer olup istatistiksel değerlendirmede anlamlı fark bulunmuştur. Tedavi öncesi DYKİ 10'un üzerinde olan hastalarda biyolojik tedavi ile DYKİ'de daha fazla iyileşme olmuştur. PAŞİ yanıtlarına göre DYKİ'de iyileşme oranları karşılaştırılmasında hastalar $PAŞİ < 50$, $50 \leq PAŞİ < 75$, $75 \leq PAŞİ < 90$, $90 \leq PAŞİ < 100$ ve $PAŞİ = 100$ yanıtlarına göre gruplara ayrılmış ve 12. ve 24.haftada DYKİ düzelme oranları açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. PAŞİ 75 yanıtı elde edilen ve edilemeyen hastalardaki DYKİ düzelme değerleri karşılaştırılmasında ise 12. haftada DYKİ'de düzelme PAŞİ 75 yanıtı elde edilenlerde 11.42 puan, PAŞİ 75 yanıtı elde edilemeyenlerde 6.06 puan olarak kaydedilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede iki grup arasında anlamlı fark saptanmış olup PAŞİ 75 yanıtı elde edilenler DYKİ'de daha fazla iyileşme sağlamıştır. Ancak 24.haftada DYKİ'de düzelme PAŞİ 75 yanıtı elde edilenlerde 9.07 puan, PAŞİ 75 yanıtı elde edilemeyenlerde 11.04 puan olarak kaydedilmiştir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ortalama PİKİ değeri tedavi öncesi 23.58 ± 10.20 , 12.haftada 10.41 ± 10.47 ve 24.haftada 8.15 ± 8.58 olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi hastalık şiddetini değerlendiren yöntemler arasındaki bağlantının araştırılmasında PAŞİ ve VYA'nın kendi arasında ($r = 0.780$), DYKİ ve PİKİ'nin de kendi arasında ($r = 0.641$) korele olduğu görülmüştür. Etanersept, adalimumab ve ustekinumab'ın tedavi yanıtlarının karşılaştırılmasında 12.haftada PAŞİ 75 yanıtları sırası ile %61.5- %57.9- %84.6, 24.haftada PAŞİ 75 yanıtları sırası ile %72.7- %76.9- %90.9 olarak bulunmuş, yapılan istatistiksel değerlendirmede 12. ve 24.haftada ajanlar arasında PAŞİ 75 yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuçlar: Çalışmamızda biyolojik tedavilerin etkinliği literatürle uyumlu bulunmuştur. Tedavi öncesi PAŞİ ve VYA ile DYKİ ve PİKİ arasında korelasyonun olmaması buna karşın PAŞİ ile VYA ve DYKİ ile PİKİ arasında korelasyonun olması hastalık şiddetini belirlemede yaşam kalite ölçeklerinin önemini göstermektedir. PAŞİ 90 yanıtında daha iyi yaşam kalite değerlerine ulaşmakla birlikte kısa dönemde PAŞİ 75 yanıtının yaşam kalitesini düzeltmede yeterli olduğu görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Kronik plak tip psoriasis, biyolojik tedavi, PAŞİ, VYA, yaşam kalitesi, DYKİ, PİKİ

8. ABSTRACT

Evaluation of Treatment Effectiveness by the Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Life Quality Indexes in Psoriasis Patients Treated with Biological Agent

Objectives: Biological agents have been used for the treatment of psoriasis for about 10 years. The treatment efficacy of biological agents is usually evaluated on the basis of phase studies or retrospective studies. The number of prospective studies evaluating treatment efficacy is limited except for phase studies. The life quality indexes are not used frequently in phase studies and also treatment efficacy is usually evaluated by the PASI. The purpose of this study is to evaluate the treatment efficacy of biological agents with the PASI, BSA, and LQIs and to determine the response of psoriasis patients to biological treatment.

Materials and Methods: Fiftyone patients (11 women and 40 men) who were diagnosed clinically as moderate to severe chronic plaque psoriasis and were resistant to photo-chemotherapy and conventional systemic treatments were included in the study. The patients were followed up prospectively for 6 months, and also the PASI, BSA, DLQI, and PDI values were recorded before treatment and at the 12th and 24th weeks of treatment.

Results: The mean PASI scores before treatment, at the 12th and 24th weeks of treatment were 17.27 ± 7.49 , 3.69 ± 4.60 , 4.01 ± 7.89 respectively. The decrease in the mean PASI scores at the 12th and 24th weeks of treatment was statistically significant compared to before treatment. PASI-75 was achieved in 68.8% of the patients at the 12th week and 76.3% of the patients at the 24th week. PASI-100 was achieved 27.1% of the patients at the 12th week and 42.1% of the patients at the 24th week. The patients were divided into groups as biological naive/resistant, with/without psoriatic arthritis, female/male and $BMI < 25 / 25 \leq BMI < 30 / 30 \leq BMI$. The treatment responses of the patients were evaluated and there was no statistically significant difference between the groups. The mean DLQI scores before treatment, at the 12th, 24th weeks of the treatment were 15.09 ± 7.48 , 5.12 ± 5.89 , 3.68 ± 4.50 respectively. The decrease in the mean DLQI scores at the 12th and 24th weeks of treatment was statistically significant

compared to the baseline scores. The patients with the DLQI score of <10 and the DLQI score of >10 before treatment were compared with the patients with an increase of 5 or more points in the DLQI score after treatment. At the 12th week of treatment, there was an increase of 5 or more points in DLQI score in 38.5% of the patients with the DLQI score of <10 before treatment and in 91.4% of the patients with the DLQI score of >10 before treatment. At the 24th week of treatment, the results were similar between the two groups and also there was a statistically significant difference. It has been shown that DLQI improved significantly in the patients with the DLQI score of >10 before treatment. In the comparison of the improvement in the DLQI score according to the PASI responses, the patients were divided into groups as $\text{PASI}<50$, $50\leq\text{PASI}<75$, $75\leq\text{PASI}<90$, $90\leq\text{PASI}<100$ and $\text{PASI}=100$. There was no significant difference between the groups at the 12th and 24th weeks in terms of the improvement in the DLQI score. In the comparison of the improvement in the DLQI score in the patients who reached PASI-75 and did not reach PASI-75, the improvement in the DLQI score was recorded as 11.42 in those with a PASI-75 response and as 6.06 in those without a PASI-75 response at the 12th week. There was a statistically significant difference between the two groups and also those with a PASI-75 response had more improvement in the DLQI score. However, the improvement in the DLQI score was recorded as 9.07 in those with a PASI-75 response and as 11.04 in those without a PASI-75 response at the 24th week and also there was no statistically significant difference between the two groups. The mean PDI scores before treatment and at the 12th and 24th weeks of the treatment were 23.58 ± 10.20 , 10.41 ± 10.47 , 8.15 ± 8.58 respectively. To investigate the link between the methods that assess the disease severity before treatment, there was a correlation between the PASI and BSA ($r=0.780$) and between the DLQI and PDI ($r=0.641$). In comparing treatment responses of etanercept, adalimumab, and ustekinumab, the PASI-75 response was 61.5%, 57.9% and 84.6% at the 12th week and 72.7%, 76.9% and 90.9% at the 24th week, respectively. There was no statistically significant difference between the agents at the 12th and 24th weeks in terms of the PASI-75 response.

Conclusions: In our study, the effectiveness of biological agents was consistent with the current literature. The PASI was correlated with the BSA but was not correlated with the DLQI and PDI before treatment. Moreover, the DLQI was

correlated with the PDI but was not correlated with the PASI and BSA before treatment. This suggests that the physical assessment methods (PASI, BSA) and the quality of life indexes should be evaluated separately. Although a better quality of life was achieved in the PASI-90 response, the PASI-75 response was sufficient to improve the quality of life in the short term.

Keywords: Chronic plaque psoriasis, biological treatment, PASI, BSA, quality of life, DLQI, PDI



9. KAYNAKLAR

1. Van de Kerkhof PC, Schalkwijk J. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorrizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. Second ed 2008. p. 115-35.
2. Burden AD, Kirby B. Psoriasis and Related Disorders. In: Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. Ninth ed 2016. p. 35.1-46.
3. Andressen C, Henseler T. [Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 1982;33(4):214-7.
4. Oka A, Mabuchi T, Ozawa A, Inoko H. Current understanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. *The Journal of Dermatology*. 2012;39(3):231-41.
5. Boehncke WH, Schon MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983-94.
6. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):1-10.
7. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41(3 Pt 1):401-7.
8. Kirby B, Richards HL, Woo P, Hindle E, Main CJ, Griffiths CE. Physical and psychologic measures are necessary to assess overall psoriasis severity. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(1):72-6.
9. Takahashi H, Iinuma S, Tsuji H, Honma M, Iizuka H. Biologics are more potent than other treatment modalities for improvement of quality of life in psoriasis patients. *J Dermatol*. 2014;41(8):686-9.
10. Au SC, Madani A, Alhaddad M, Alkofide M, Gottlieb AB. Comparison of the efficacy of biologics versus conventional systemic therapies in the treatment of psoriasis at a comprehensive psoriasis care center. *Journal of Drugs in Dermatology : JDD*. 2013;12(8):861-6.

11. Holubar K. Psoriasis--100 years ago. *Dermatologica*. 1990;180(1):1-4.
12. Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(4):314-20.
13. Kundakci N, Tursen U, Babiker MO, Gurgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *International journal of Dermatology*. 2002;41(4):220-4.
14. Serdaroğlu S, Parlak A, Engin B, Bahçetepe N, Keskin S, Antonova M, Küçüktaş M, İbrahimbaş Y, Kılıç B, Özbostancı B, Şenocak M, Tüzün Y. The Prevalence of Psoriasis and Vitiligo in a Rural Area in Turkey. *J Turk Acad Dermatol*. 2012.
15. 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.
16. Gürer MA, Adışen E. Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. *TURKDERM*. 2008.
17. Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Molecular Immunology*. 2015;64(2):313-23.
18. Skov L, Baadsgaard O. Bacterial superantigens and inflammatory skin diseases. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2000;25(1):57-61.
19. Hone SW, Donnelly MJ, Powell F, Blayney AW. Clearance of recalcitrant psoriasis after tonsillectomy. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1996;21(6):546-7.
20. Gudjonsson JE, Thorarinsson AM, Sigurgeirsson B, Kristinsson KG, Valdimarsson H. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol*. 2003;149(3):530-4.
21. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):606-15.
22. Armstrong AW. Psoriasis provoked or exacerbated by medications: identifying culprit drugs. *JAMA Dermatology*. 2014;150(9):963.
23. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2000;1(3):159-65.

24. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2000;25(2):107-10.
25. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis--recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(1 Suppl 1):S94-100.
26. Voorhees JJ. Pathophysiology of psoriasis. *Annual Review of Medicine*. 1977;28:467-73.
27. Snowden JA, Heaton DC. Development of psoriasis after syngeneic bone marrow transplant from psoriatic donor: further evidence for adoptive autoimmunity. *Br J Dermatol*. 1997;137(1):130-2.
28. Strange P, Cooper KD, Hansen ER, Fisher G, Larsen JK, Fox D, et al. T-lymphocyte clones initiated from lesional psoriatic skin release growth factors that induce keratinocyte proliferation. *J Invest Dermatol*. 1993;101(5):695-700.
29. Nickoloff BJ, Schroder JM, von den Driesch P, Raychaudhuri SP, Farber EM, Boehncke WH, et al. Is psoriasis a T-cell disease? *Experimental Dermatology*. 2000;9(5):359-75.
30. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *The British journal of Dermatology*. 2005;152(6):1098-107.
31. Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz SE, Blauvelt A. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9(6):461-7.
32. Rogalski C, Meyer-Hoffert U, Proksch E, Wiedow O. Human leukocyte elastase induces keratinocyte proliferation in vitro and in vivo. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2002;118(1):49-54.
33. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, Abello MV, Novitskaya I, Pierson KC, et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2009;129(1):79-88.
34. Crow JM. Psoriasis uncovered. *Nature*. 2012;492(7429):S50-1.
35. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *The British journal of Dermatology*. 2005;152(5):861-7.

36. Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in psoriasis patients. *Semin Cutan Med Surg*. 2010;29(1):10-5.
37. Ferreira BI, Abreu JL, Reis JP, Figueiredo AM. Psoriasis and Associated Psychiatric Disorders: A Systematic Review on Etiopathogenesis and Clinical Correlation. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(6):36-43.
38. Obradors M, Blanch C, Comellas M, Figueras M, Lizan L. Health-related quality of life in patients with psoriasis: a systematic review of the European literature. *Qual Life Res*. 2016.
39. Tan X, Feldman S, Balkrishnan R. Quality of life issues and measurement in patients with psoriasis. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2012;2(1):13-23.
40. Alper S, Akyol M, Atakan N, Baskan EB, Gürer MA, Koç E, et al. Türkiye Psoriasis Tedavi Kilavuzu-2012/Turkish Guideline for the Treatment of Psoriasis-2012. *Turkderm*. 2012;46:1.
41. Schaarschmidt ML, Kromer C, Herr R, Schmieder A, Goerdts S, Peitsch WK. Treatment satisfaction of patients with psoriasis. *Acta Dermato-Venereologica*. 2015;95(5):572-8.
42. Work G, Menter A, Korman NJ, Elmets 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(1):137-74.
43. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Archives of Dermatology*. 2007;143(2):239-42.
44. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10 Suppl 2:S1-95.
45. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(5):824-37.

46. Barker J, Horn EJ, Lebwohl M, Warren RB, Nast A, Rosenberg W, et al. Assessment and management of methotrexate hepatotoxicity in psoriasis patients: report from a consensus conference to evaluate current practice and identify key questions toward optimizing methotrexate use in the clinic. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2011;25(7):758-64.
47. 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. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2015;29(12):2277-94.
48. Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;63(6):925-46; quiz 47-8.
49. Warren RB, Griffiths CE. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clinics in Dermatology*. 2008;26(5):438-47.
50. Bangsgaard N, Rorbye C, Skov L. Treating Psoriasis During Pregnancy: Safety and Efficacy of Treatments. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2015;16(5):389-98.
51. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2009;23 Suppl 2:1-70.
52. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *The British Journal of Dermatology*. 2009;161(5):987-1019.
53. AbuHilal M, Walsh S, Shear N. The Role of IL-17 in the Pathogenesis of Psoriasis and Update on IL-17 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2016.
54. Machado-Pinto J, Diniz Mdos S, Bavoso NC. Psoriasis: new comorbidities. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2016;91(1):8-14.

55. Lotti T, Hercogova J, Prignano F. The concept of psoriatic disease: can cutaneous psoriasis any longer be separated by the systemic comorbidities? *Dermatologic Therapy*. 2010;23(2):119-22.
56. Puig-Sanz L. [Psoriasis, a systemic disease?]. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. 2007;98(6):396-402.
57. Nijsten T, Wakkee M. Complexity of the association between psoriasis and comorbidities. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2009;129(7):1601-3.
58. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2015;90(1):9-20.
59. Naldi L, Mercuri SR. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatologic Therapy*. 2010;23(2):114-8.
60. 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.
61. Kumar S, Kachhawha D, Das Koolwal G, Gehlot S, Awasthi A. Psychiatric morbidity in psoriasis patients: a pilot study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2011;77(5):625.
62. Devrimci-Ozguven H, Kundakci N, Kumbasar H, Boyvat A. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2000;14(4):267-71.
63. Ferreira BIRC, Abreu JLPDC, Dos Reis JPG, Figueiredo AMDC. Psoriasis and Associated Psychiatric Disorders: A Systematic Review on Etiopathogenesis and Clinical Correlation. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2016;9(6):36.
64. Obradors M, Blanch C, Comellas M, Figueras M, Lizan L. Health-related quality of life in patients with psoriasis: a systematic review of the European literature. *Quality of Life Research*. 2016:1-16.

65. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41(3):401-7.
66. Eghlileb A, Davies E, Finlay AY. Psoriasis has a major secondary impact on the lives of family members and partners. *British Journal of Dermatology*. 2007;156(6):1245-50.
67. Pearce DJ, Singh S, Balkrishnan R, Kulkarni A, Fleischer Jr AB, Feldman SR. The negative impact of psoriasis on the workplace. *Journal of Dermatological Treatment*. 2006;17(1):24-8.
68. Feldman SR, Fleischer AB, Reboussin DM, Rapp SR, Bradham DD, Exum ML, et al. The economic impact of psoriasis increases with psoriasis severity. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997;37(4):564-9.
69. Evers A, Lu Y, Duller P, Van Der Valk P, Kraaimaat F, Van De Kerkhof P. Common burden of chronic skin diseases? Contributors to psychological distress in adults with psoriasis and atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*. 2005;152(6):1275-81.
70. Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Kirkby S, Ellis CN. Suicidal ideation in psoriasis. *Int J Dermatol*. 1993;32(3):188-90.
71. Acıöz E, Gökdemir G, Köşlü A. Dermatolojide yaşam kalitesi. *TÜRKDERM* 2003; 37: 16-23
72. Öztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Turhan Şahin M. Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. *International Journal of Dermatology*. 2006;45(11):1300-7.
73. Finlay AY, Kelly SE. Psoriasis--an index of disability. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1987;12(1):8-11.
74. Lewis VJ, Finlay AY. Two decades experience of the Psoriasis Disability Index. *Dermatology*. 2005;210(4):261-8.
75. Fisek N, Gökdemir G, Köşlü A, Can G. Psoriasis Hastalarında Psoriasis İslrev Kaybi İndeksinin Türkçe Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması/The Turkish

Version of the Psoriasis Disability Index: A Validation and Reliability Study. *Turkderm*. 2011;45(1):24.

76. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-6.
77. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol*. 2005;125(4):659-64.
78. Finlay A, Kelly S. Psoriasis-an index of disability. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1987;12(1):8-11.
79. Finlay AY, Khan GK, Luscombe DK, Salek MS. Validation of Sickness Impact Profile and Psoriasis Disability Index in Psoriasis. *The British journal of Dermatology*. 1990;123(6):751-6.
80. Nijsten T, Whalley D, Gelfand J, Margolis D, McKenna SP, Stern RS. The psychometric properties of the psoriasis disability index in United States patients. *J Invest Dermatol*. 2005;125(4):665-72.
81. Signorovitch JE, Betts KA, Yan YS, LeReun C, Sundaram M, Wu EQ, et al. Comparative efficacy of biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. *Br J Dermatol*. 2015;172(2):504-12.
82. Heredi E, Rencz F, Balogh O, Gulacsi L, Herszenyi K, Hollo P, et al. Exploring the relationship between EQ-5D, DLQI and PASI, and mapping EQ-5D utilities: a cross-sectional study in psoriasis from Hungary. *Eur J Health Econ*. 2014;15 Suppl 1:S111-9.
83. Moradi M, Rencz F, Brodsky V, Moradi A, Balogh O, Gulacsi L. Health status and quality of life in patients with psoriasis: an Iranian cross-sectional survey. *Arch Iran Med*. 2015;18(3):153-9.
84. Cozzani E, Borrini V, Pennella A, Burlando M, Cardo P, Rebora A, et al. The quality of life in Italian psoriatic patients treated with biological drugs. *G Ital Dermatol Venereol*. 2010;145(6):709-12.

85. Strober BE, Bissonnette R, Fiorentino D, Kimball AB, Naldi L, Shear NH, et al. Comparative effectiveness of biologic agents for the treatment of psoriasis in a real-world setting: Results from a large, prospective, observational study (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry [PSOLAR]). *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):851-61 e4.
86. Zweegers J, van den Reek JM, van de Kerkhof PC, Otero ME, Ossenkoppele PM, Njoo MD, et al. Comparing treatment goals for psoriasis with treatment decisions in daily practice: results from a prospective cohort of patients with psoriasis treated with biologics: BioCAPTURE. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1091-8.
87. Radtke MA, Schafer I, Glaeske G, Jacobi A, Augustin M. Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016.
88. Atakan N, Yazici AC, Ozarmagan G, InalOz HS, Gurer MA, Sabuncu I, et al. TUR-PSO: A cross-sectional, study investigating quality of life and treatment status of psoriasis patients in Turkey. *J Dermatol*. 2016;43(3):298-304.
89. Piaserico S, Cazzaniga S, Chimenti S, Giannetti A, Maccarone M, Picardo M, et al. Efficacy of switching between tumor necrosis factor-alfa inhibitors in psoriasis: results from the Italian Psocare registry. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):257-62 e3.
90. Qiang JK, Shahbaz A, Kim W, Marinas J, Greaves S, Yeung J. Effectiveness of sequential use of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis in real world Canadian academic clinical practice: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(1):176-7.
91. Armesto S, Coto-Segura P, Mayorga J, Illaro A, Santos-Juanes J. Efficacy of adalimumab in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A retrospective study of 100 patients in daily practice. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(1):49-53.
92. Ortonne JP, Chimenti S, Reich K, Gniadecki R, Sprögel P, Unnebrink K, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with psoriasis previously treated with anti-tumour necrosis factor agents: subanalysis of BELIEVE. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(9):1012-20.

93. Mazzotta A, Esposito M, Costanzo A, Chimenti S. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis after switching from other treatments: an observational study. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(5):319-24.
94. Takahashi N, Noda S, Taniguchi T, Adachi M. Efficacy comparison of ustekinumab between anti-tumor necrosis factor-alpha drug-naïve and anti-tumor necrosis factor-alpha drug-resistant Japanese psoriasis cases. *Int J Dermatol*. 2015;54(10):1194-8.
95. Edson-Heredia E, Sterling KL, Alatorre CI, Cuyun Carter G, Paczkowski R, Zarotsky V, et al. Heterogeneity of response to biologic treatment: perspective for psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(1):18-23.
96. Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, Gu Y, Goldblum OM. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(3):448-56.
97. Gordon K, Korman N, Frankel E, Wang H, Jahreis A, Zitnik R, et al. Efficacy of etanercept in an integrated multistudy database of patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(3 Suppl 2):S101-11.
98. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;371(9625):1675-84.
99. Antoniou C, Dessinioti C, Stratigos A, Avgerinou G, Stavropoulos P, Katsambas A. Etanercept in severe, recalcitrant psoriasis: clinical response, safety profile and predictors of response based on a single institution's experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(8):979-82.
100. Salah LA, Gillstedt M, Osmancevic A. A Retrospective Study of Patients with Psoriasis Treated with Biologics: Relation to Body Mass Index and Gender. *Acta Derm Venereol*. 2016.
101. Lesuis N, Befrits R, Nyberg F, van Vollenhoven RF. Gender and the treatment of immune-mediated chronic inflammatory diseases: rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease and psoriasis: an observational study. *BMC Med*. 2012;10:82.

- 102.Hagg D, Eriksson M, Sundstrom A, Schmitt-Egenolf M. The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. *PLoS One*. 2013;8(5):e63619.
- 103.Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica*. 1986;172(6):298-304.
- 104.Puig L. Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(9):1007-11.
- 105.Naldi L, Addis A, Chimenti S, Giannetti A, Picardo M, Tomino C, et al. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. Evidence from the Psocare project. *Dermatology*. 2008;217(4):365-73.
- 106.Bardazzi F, Balestri R, Baldi E, Antonucci A, De Tommaso S, Patrizi A. Correlation between BMI and PASI in patients affected by moderate to severe psoriasis undergoing biological therapy. *Dermatol Ther*. 2010;23 Suppl 1:S14-9.
- 107.Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P, Wang Y, Li S, Zhu Y, et al. Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):571-9.
- 108.Driessen RJ, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome. *Br J Dermatol*. 2009;160(3):670-5.
- 109.Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M, Adalimumab MSG. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol*. 2010;37(4):299-310.
- 110.Shikier R, Heffernan M, Langley RG, Willian MK, Okun MM, Revicki DA. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a phase II randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2007;18(1):25-31.

111. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2003;349(21):2014-22.
112. Krueger GG, Langley RG, Finlay AY, Griffiths CE, Woolley JM, Lalla D, et al. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *Br J Dermatol*. 2005;153(6):1192-9.
113. Reich K, Segaert S, Van de Kerkhof P, Durian C, Boussuge MP, Paolozzi L, et al. Once-weekly administration of etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Dermatology*. 2009;219(3):239-49.
114. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Wu Y, Bala M, et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006;154(6):1161-8.
115. Langley RG, Feldman SR, Han C, Schenkel B, Szapary P, Hsu MC, et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(3):457-65.
116. Lebwohl M, Papp K, Han C, Schenkel B, Yeilding N, Wang Y, et al. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. *Br J Dermatol*. 2010;162(1):137-46.
117. Nakagawa H, Schenkel B, Kato M, Kato T, Igarashi A, Japanese Ustekinumab Study G. Impact of ustekinumab on health-related quality of life in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 / 3 trial. *J Dermatol*. 2012;39(9):761-9.
118. Tsai TF, Song M, Shen YK, Schenkel B, Choe YB, Kim NI, et al. Ustekinumab improves health-related quality of life in Korean and Taiwanese patients with moderate to severe psoriasis: results from the PEARL trial. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(8):943-9.

119. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):333-7.
120. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology*. 2008;216(3):260-70.
121. McLeod L, Mallya UG, Fox T, Zhao Y, Mordin M, Strober B. Psoriasis Patients With PASI 90 Response Achieve Greater Health-Related Quality of Life Improvements Than Those With PASI 75-89 Response. 2014.
122. Edson-Heredia E, Banerjee S, Zhu B, Maeda-Chubachi T, Cameron GS, Shen W, et al. A high level of clinical response is associated with improved patient-reported outcomes in psoriasis: analyses from a phase 2 study in patients treated with ixekizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(5):864-5.
123. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):645-8.
124. Cakmur H, Dervis E. The relationship between quality of life and the severity of psoriasis in Turkey. *Eur J Dermatol*. 2015;25(2):169-76.
125. Bardazzi F, Antonucci VA, Tengattini V, Odorici G, Balestri R, Patrizi A. A 36-week retrospective open trial comparing the efficacy of biological therapies in nail psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11(11):1065-70.
126. Crowley JJ, Weinberg JM, Wu JJ, Robertson AD, Van Voorhees AS, National Psoriasis F. Treatment of nail psoriasis: best practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol*. 2015;151(1):87-94.
127. Fernandez-Torres RM, Pita-Fernandez S, Fonseca E. Quality of life and related factors in a cohort of plaque-type psoriasis patients in La Coruna, Spain. *Int J Dermatol*. 2014;53(11):e507-11.

128. Milcic D, Jankovic S, Vesic S, Milinkovic M, Jankovic J. Assessment of quality of life in patients with psoriasis: a study from Serbia. *Int J Dermatol*. 2015;54(5):523-8.
129. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(4):598-606.
130. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):106-15.
131. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008;158(3):558-66.
132. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003;139(12):1627-32; discussion 32.
133. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005;152(6):1304-12.
134. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007;143(6):719-26.
135. van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol*. 2008;159(5):1177-85.
136. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9271):1842-7.

137. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(4):534-42.
138. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005;366(9494):1367-74.
139. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(1):31 e1-15.
140. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362(2):118-28.
141. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371(9625):1665-74.