



T.C.

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PSORİASİS VULGARİS HASTALARINDA RENAL
FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SUBKLİNİK
RENAL HASARIN İNCELENMESİ**

Dr. Belgin KÜÇÜKYANGÖZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

2021

BOLU

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PSORİASİS VULGARİS HASTALARINDA RENAL
FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SUBKLİNİK
RENAL HASARIN İNCELENMESİ

Dr. Belgin KÜÇÜKYANGÖZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mualla POLAT

2021

BOLU

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

BELGİN KÜÇÜKYANGÖZ

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim sürecinde çok kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana her zaman yol gösteren, bilimsel gelişimim için bana her türlü fırsatı sunan, tez danışmanlığımı üstlenen ve yardımlarını benden hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mualla Polat'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, tecrübe ve bilgilerinden her zaman istifade ettiğim ve bana dermatolojik vizyon kazandıran kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ali Haydar Parlak ve Doç. Dr. Betül Şereflican'a; asistanlığımın bir kısmını geçirdiğim Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan Prof. Dr. Şükrü Balevi, Prof. Dr. Arzu Ataseven, Prof.Dr. Recep Dursun, Doç. Dr Munise Daye ve benim için her zaman çok özel ve değerli olan güler yüzlü hocam Doç. Dr. İlkay Özer'e;

Tezimin laboratuvar tetkiklerin hazırlanması ve değerlendirilmesinde emeği geçen Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Güler Buğdaycı'ya ve asistan Dr. Merve Ateş'e, Dr. Mehmet Alp Sert'e, Dr. Utku Görkem Erdoğan'a ve biyokimya teknisyeni Mert Bostancı'ya;

Asistanlığım süresince beraber çalıştığım Uzm. Dr. Selami Aykut Temiz, Uzm. Dr. Onur Karaağaç, Uzm. Dr. Koray Durmaz, Uzm. Dr. Sultan Gamze Sayın, Uzm. Dr. Gülden Konur, Uzm. Dr. Serap Sertkaya, Uzm. Dr. Tekden Karapınar, Uzm. Dr. Merve Dilcan, Uzm. Dr. Ayşenur Şam Sarı, Dr. Hilal Çolak, Dr. Murat Çil, Dr. Betül Kızıllkan, Dr. Zeki Taşdemir'e;

Tezimin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde emeği geçen Dr. Öğr. Üyesi Oya Kalaycıoğlu'na;

Bugünlere gelmemi sağlayan canım anneme ve babama, tüm asistanlık eğitimi sürecimde yardımlarını esirgemeyen ve her zaman yanımda olan canım eşim Dr. Mustafa Küçükyangöz'e ve yaşamımıza sevinç katan biricik oğlum Ömer Talha Küçükyangöz'e teşekkürü borç bilirim.

Dr.Belgin Küçükyangöz

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜRLER	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 PSORİASİS	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Tarihçe	3
2.1.3 Epidemiyoloji	3
2.1.4 Etiyoloji.....	3
2.1.5 Patogenez	7
2.1.6 Klinik	11
2.1.7 Histopatoloji	15
2.1.8 Tanı ve Ayrıcı Tanı.....	15
2.1.9 Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi.....	15
2.1.10 Komorbiditeler	18
2.1.11 Tedavi	23
2.2 RENAL HASAR BELİRTEÇLERİ.....	30
2.2.1 GFR.....	30
2.2.2 Üre-Kreatinin.....	30
2.2.3 Proteinüri (Spot idrarda protein/kreatinin oranı).....	31
2.2.4 Albuminüri (Spot idrarda albumin/kreatinin oranı).....	31
2.2.5 KIM-1	32
2.2.6 NGAL	33
2.2.7 PCX.....	34

3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1	KULLANILAN YÖNTEMLER.....	36
3.1.1	Kan örneklerinin toplanması ve değerlendirilmesi.....	37
3.1.2	İdrar örneklerinin toplanması ve değerlendirilmesi.....	37
3.2	İSTATİSTİKSEL METOD	39
4.	BULGULAR	40
5.	TARTIŞMA	57
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	68
7.	KAYNAKLAR.....	71
8.	EKLER.....	80



KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ABY	: Akut Böbrek yetmezliği
ACE-İ	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ADAMTSL-5	: Trombospondin Tip-1 Motif-Benzeri-5 İçeren Bir Disintegrin-Benzeri ve Metalloproteaz Alanı
ADMA	: Asimetrik Dimetilarjinin
AMP	: Antimikrobiyal Peptid
Anti-TNF	: Tümör Nekroze Edici Faktör İnhibitörü
BUN	: Kan Üre Nitrojeni
CH	: Crohn Hastalığı
CRP	: C Reaktif Protein
DH	: Dentritik Hücre
DİF	: Distal İnterfalengial Eklem
DM	: Diabetes Mellitus
DYKİ	: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FGF-23	: Fibroblast Büyüme Faktörü-23
GBM	: Glomerüler Bazal Membran
GFR	: Glomeruler Filtrasyon hızı
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HİV	: İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HPA	: Hipotalamo Pituitar Aks
HT	: Hipertansiyon
İBH	: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
IDF	: Uluslararası Diabet Federasyonu
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KIM-1	: Böbrek Hasar Molekülü-1
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık

L-FABP	: Karaciğer Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
M.Ö	: Milattan Önce
mDH	: Miyeloid Dentritik Hücre
MHC	: Major Doku Uyumluluk Kompleksi
MS	: Metabolik Sendrom
MTX	: Metotreksat
NAG	: N-Asetil Beta Glukozaminidaz
NAPŞİ	: Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi
NAYKH	: Non- Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NGAL	: Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin
PAŞİ	: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi
PCX	: Podokaliksin
pDH	: Plazmatoid Dentritik Hücre
PİF	: Proksimal İnterfarengial Eklem
PPP	: Palmopantar Püstüler Psoriasis
PsA	: Psoriatik Artrit
PSORS	: Psoriasis Duyarlılık Geni
PV	: Psoriasis Vulgaris
RBP	: Retinol Bağlayıcı Protein
SAM	: Sempatik Adrenomeduller Aks
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TGF-β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü- beta
TİT	: Tam İdrar Mikroskopisi
TLR	: Toll Like Reseptör
TNF-α	: Tümör Nekroze Edici Faktör alfa
Treg	: T Regulatuar Hücre
ÜK	: Ülseratif Kolit
UV	: Ultraviyole
UVA	: Ultraviyole A
UVB	: Ultraviyole B
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VYA	: Vücut Yüzey Alanı

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1.9.1. PAŞİ kriterleri.....	16
Tablo 2.1.9.2. PAŞİ hesaplaması.....	16
Tablo 2.1.9.3. Dermatoloji yaşam kalite indeksi (DYKİ) anketi	17
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik veriler	40
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunda kan basıncı, VKİ ve bel çevresine ait bulgular	42
Tablo 4.3. Hasta grubunda hastalık öyküsü ile ilgili veriler... ..	43
Tablo 4.4. Psoriasis vulgaris tutulum bölgeleri... ..	44
Tablo 4.5. Psoriasis hastalık şiddetine ait veriler	45
Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grubunda idrar analiz sonuçları... ..	47
Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunda renal fonksiyonlara ait laboratuvar bulguları... ..	49
Tablo 4.8. CRP, sedimentasyon, beyaz küre sayısı ve açlık glukoz değerlerine ait veriler	50
Tablo 4.9. Hastalık süresi, hastalık şiddeti, albuminüri ve proteinüri arasındaki ilişki... ..	51
Tablo 4.10. Üriner KIM-1, NGAL, PCX düzeyleri ve üriner KIM-1/kreatinin, NGAL/kreatinin ve PCX/kreatinin oranlarının karşılaştırılması... ..	55
Tablo 4.11. Psoriasisli hastalarda üriner KIM-1/kreatinin, NGAL/kreatinin, PCX/kreatinin, proteinüri ve albuminüri arasındaki korelasyon analizleri... ..	56

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1.4.2.5. Psoriasis ve stress ilişkisi	7
Şekil 2.1.5.1. Psoriasis etiyopatogenezi	7
Şekil 2.1.5.2. Psoriasis patogenezi... ..	11
Şekil 2.1.10.1. Psoriasisde ateroskleroz patogenezi.....	19
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı	41



ÖZET

Psoriasis Vulgaris Hastalarında Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi ve Subklinik Renal Hasarın İncelenmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Bolu, 2021

Psoriasis toplumun yaklaşık %2'sini etkileyen, hiperproliferatif papüloskuamöz bir hastalıktır. Doğal ve edinsel bağışıklık sisteminde disregulasyona bağlı olarak ortaya çıkan T hücre aracılı inflamatuvar bir hastalık olduğu bilinmektedir. Son yıllarda psoriasisin yalnızca deriyi tutan bir hastalık olmadığı, sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmesi gerektiği bildirilmektedir. Çalışmalarda psoriasis hastalarında başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere metabolik sendrom ve komponentleri gibi pek çok komorbid hastalığa yatkınlık olduğu ve bu komorbiditelerin temelinde inflamatuvar sürecin etkili olduğu gösterilmiştir. Literatürde psoriasisin renal tutulumu konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Mevcut çalışmalar daha çok kronik renal hasarı göstermeye yöneliktir. Subklinik renal hasarın incelendiği çalışma ise az sayıdadır. Bu çalışmada amacımız psoriasis vulgarisli hastalarda klinik ve subklinik renal hasar varlığını renal fonksiyon parametreleri ve spesifik erken dönem renal hasar biyobelirteçleri ile incelemektir.

Çalışmamıza psoriasis vulgaris tanılı 44 hasta ve sağlıklı 44 kontrol dahil edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Her iki grup arasında renal fonksiyonları değerlendirmek üzere serum üre, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), tam idrar tetkiki, idrar mikroskopisi, spot idrarda albuminüri, proteinüri düzeyleri, üriner böbrek hasar molekülü-1 (KIM-1), üriner nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ve üriner podokaliksin (PCX) düzeyleri karşılaştırıldı.

Hasta ve kontrol grubunda serum üre, kreatinin ve GFR düzeyleri normal sınırlardaydı. Her iki grup arasında serum üre ($p=0.246$), serum kreatinin ($p=0.067$) düzeyleri, GFR ($p=0.069$), tam idrar tetkiki, idrar mikroskopisi ve albuminüri ($p=0.149$) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Proteinüri düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda daha yüksek olmak üzere iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.021$). Her iki grup arasında üriner KIM-1 ($p=0.786$), NGAL ($p=0.170$), PCX ($p=0.356$) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Üriner KIM-1/kreatinin ($p=0.246$), üriner NGAL/kreatinin ($p=0.301$) ve üriner PCX/kreatinin düzeyleri ($p=0.611$) açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda üre, kreatinin, GFR, albuminüri, proteinüri, bazal üriner KIM-1,

NGAL, PCX düzeyleri, üriner KIM-1/kreatinin, NGAL/kreatinin ve üriner PCX/kreatinin oranları ile hastalık süresi ve hastalık şiddeti arasında herhangi bir kolerasyon tespit edilmedi.

Sonuç olarak çalışmamızdan elde edilen veriler psoriasis vulgarisin klinik renal hasara yol açmadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda psoriasisli hasta grubunda subklinik bir renal hasar belirteci olan proteinüri düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir. Bu nedenle psoriasisli hastalarda belirli aralıklarla ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile proteinüri takibi yapılmasının ve proteinüri düzeyleri ile kolerasyon gösteren üriner KIM-1/kreatinin, NGAL/kreatinin düzeylerinin ve albuminüri düzeylerinin tekrarlayan ölçümlerinin oluşabilecek renal hasarın erken tespitine olanak sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Psoriasisli hastalarda renal tutulum varlığını değerlendirmek için daha geniş hasta gruplarında yapılan ve uzun süreli gözlem içeren, geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: Psoriasis vulgaris, Renal hasar, KIM-1, NGAL, PCX

ABSTRACT

Evaluation of renal functions and investigation of subclinical renal damage in patients with psoriasis vulgaris, Medical Speciality Thesis, Bolu, 2021

Psoriasis is a hyperproliferative papulosquamous disease affecting approximately 2% of the population. It is known that psoriasis is a T cell-mediated inflammatory disease that occurs due to dysregulation in the innate and adaptive immune system. In recent years, it has been reported that psoriasis is not only a skin disease but also it is a systemic inflammatory disease. Studies have shown that patients with psoriasis are predisposed to many comorbid diseases such as metabolic syndrome and its components, especially cardiovascular diseases, and the inflammatory process is effective on the basis of these comorbidities. In the literature, there are conflicting results about the renal involvement of psoriasis vulgaris. Existing studies are generally aimed at demonstrating chronic renal damage. The number of studies examining subclinical renal damage is limited. In this study, we aimed to examine the presence of clinical and subclinical renal damage in patients with psoriasis vulgaris, with renal function parameters and specific early renal damage biomarkers.

In our study, 44 patients with psoriasis vulgaris and 44 healthy controls were included. There was no statistically significant difference between the patient and control groups in terms of age and gender distribution. Serum urea, creatinine, glomerular filtration rate (GFR), complete urinalysis, urine microscopy, albuminuria and proteinuria levels in spot urine, urinary kidney injury molecule-1 (KIM-1), urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and urinary podocalyxin (PCX) levels were compared between the two groups to evaluate renal functions.

Serum urea, creatinine and GFR levels were within normal limits in the patient and control groups. There was no significant difference between the two groups in terms of serum urea ($p=0.246$), serum creatinine ($p=0.067$) levels, GFR ($p=0.069$), complete urinalysis, urine microscopy and albuminuria levels ($p=0.149$). When proteinuria levels were compared, a statistically significant difference was found between the two groups, but higher in the patient group ($p=0.021$). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of urinary KIM-1 ($p=0.786$), NGAL ($p=0.170$), podocalyxin ($p=0.356$) levels. Statistically significant difference between both groups in terms of urinary KIM-1/creatinine ($p=0.246$), urinary NGAL/creatinine ($p=0.301$) and urinary PCX/creatinine levels ($p=0.611$)

was not detected. No correlation was found between serum urea, creatinine, GFR, albuminuria, proteinuria, urinary KIM-1, NGAL, PCX levels, urinary KIM-1/creatinine, urinary NGAL/creatinine, urinary PCX/creatinine ratio and disease duration and disease severity in the patient group.

In conclusion, the results of our study suggest that psoriasis vulgaris does not cause clinical renal damage. In our study, proteinuria levels which is a subclinical renal damage marker were found to be higher in the patient group with psoriasis. Therefore, we think that monitoring proteinuria with a detailed anamnesis and physical examination at regular intervals in patients with psoriasis and repeated measurements of urinary KIM-1/creatinine, NGAL/creatinine levels and albuminuria levels that correlate with proteinuria levels may allow early detection of renal damage that may occur. In order to evaluate the presence of renal involvement in patients with psoriasis, large-scale studies with larger patient groups and long-term observation are needed.

KEYWORDS: Psoriasis vulgaris, Renal damage, KIM-1, NGAL, PCX

1. GİRİŞ

Psoriasis yaygın görülen, kronik, hiperproliferatif, inflamatuvar papüloskuamöz bir hastalıktır (1). En sık görülen alt tipi psoriasis vulgaris (PV) olup hastaların yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. PV prevelansı yaklaşık %2'dir (2). PV genetik yatkınlık, stres, enfeksiyonlar, ilaçlar, aşılamlar, hava kirliliği, ultraviyole maruziyeti, sigara, alkol, travma gibi ekstresek faktörlerin etyolojide önemli rol oynadığı immun aracılı bir dermatozdur (3). Hastalık patogeneğinde inflamatuvar sitokinler ve keratinosit hiperproliferasyonu önemli rol oynamaktadır. PV'in doğal ve edinsel bağışıklık sisteminde disregulasyona bağlı olarak ortaya çıkan T hücre aracılı inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmektedir (4). Son çalışmalar PV'in yalnızca deriyi tutan bir hastalık olmadığını, pek çok hastalığa yatkınlık oluşturması nedeniyle sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğunu göstermektedir (5,6). PV'li hastalarda insülin rezistansı, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), dislipidemi, obezite, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), metabolik sendrom (MS), kardiyovasküler hastalık (KVH) gibi pek çok komorbid hastalığa yatkınlık olduğu ve bu komorbiditelerin temelinde inflamatuvar sürecin etkili olduğu belirtilmektedir (6,7).

Literatürde PV'in renal tutulumu konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Psoriasisde sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında renal tutulum açısından anlamlı fark olmadığını bildiren çalışmaların yanında, psoriasis şiddeti arttıkça renal tutulum riskinin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (8,9). Ayrıca orta ve şiddetli PV'in kronik böbrek hasarı ve böbrek yetmezliği için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (10). Az sayıda çalışmada ise psoriasisli hastalarda kronik böbrek hasarı ve böbrek yetmezliği insidansının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (11,12). Mevcut çalışmalar daha çok kronik renal hasarı göstermeye yöneliktir. Subklinik renal hasarın incelendiği çalışma ise az sayıdadır (13,14).

Günümüzde renal hasarı değerlendirmek için sık kullanılmakta olan glomeruler filtrasyon hızı (GFR), kan üre nitrojen (BUN), serum kreatinin seviyesi, albuminüri, proteinüri gibi parametreler erken dönem renal hasarı göstermekte yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle erken evrede renal hasarın tespitine olanak sağlayan yeni biyobelirteçlerin kullanımı gündeme gelmiştir (15-17). KIM-1, NGAL ve PCX akut ve/veya kronik böbrek hasarını erken dönemde tespit etme olanağı sağlayan önemli yeni biyomoleküllerdir (16-19).

KIM-1; akut renal yetmezlik ve kronik renal hastalıklarda tübüler doku hasarından sonra renal proksimal tübül hücrelerinden salgılanan transmembranöz bir glikoproteindir. Üriner KIM-1 düzeyi hasarlı böbrekte tübüler hasarın derecesi, intersitisyel fibrozis ve inflamasyonun derecesi ile ilişki olarak artış göstermektedir. Serum kreatinin düzeylerinden önce artış gösteren önemli bir erken dönem renal hasar belirtecidir (20).

NGAL; renal distal tübüllerin epitel hücrelerinden sentezlenen, iskemi gibi doku hasarına yol açan durumlarda erken dönemde idrarda düzeyi artan, demir taşıyıcı bir proteindir. Çalışmalarda akut böbrek yetmezliğinde önemli bir erken biyobelirteç olduğu bildirilmekle birlikte, erken dönem kronik böbrek hasarı olan hastalarda tübülointersitisyel hasarın ve renal fonksiyonlarda bozulmanın erken göstergesi olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (21,22).

PCX; glomerüler bazal membranın dış yüzeyinde bulunan, yüksek derecede farklılaşmış epitel hücreleri olan podositlerin hasarı ile idrarda ve serumda düzeyi artış gösteren siyaloglikoprotein yapısında önemli bir biyobelirteçtir (23). Üriner/serum PCX düzeylerinin DM, obezite, preeklampsi ve pek çok glomeruler hasar yapan hastalıkta erken dönemde artış gösterdiği belirtilmektedir (18,24-26).

PV'de hiperproliferasyon ve artmış turnover sebebiyle oluşan metabolik atıklar, inflamatuvar patogenezin varlığı ve kullanılan sistemik tedavilerin nefrotoksik etkileri nedeniyle böbrek tutulumunun olabileceği hipotezinden yola çıkarak, PV hastalarında olası klinik ve subklinik böbrek hasarını araştırmayı amaçladık.

Çalışma sonucunda elde edilecek veriler bu hastalığın böbrek hasarı oluşturabileceği yönünde olur ise renal hasarın erken tespitinin sağlanması için renal fonksiyonların daha detaylı incelenmesi ve nefrotoksik ilaçlardan kaçınılması sağlanabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PSORİASİS

2.1.1 Tanım

Psoriasis kronik, hiperproliferatif, inflamatuvar, papüloskuamöz bir hastalıktır. En sık görülen tipi PV olup olguların yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır (1,2).

2.1.2 Tarihçe

Psoriasis insanlık tarihi kadar eski bir hastalık olmakla birlikte son 2 yüzyıla kadar ayrı bir hastalık olarak tanımlanamamıştır. Psoriasis ile ilgili ilk tanımlama Hipokrat (M.Ö. 460-377) tarafından göz kapağı ve genital bölgenin kaşıntılı lezyonlarını tariflemek için kullanılan ve Yunanca'da 'kaşıntı' anlamına gelen 'psora' terimidir. Viyana'lı bir dermatolog olan Ferdinand von Hebra 1841'de psoriasis ayrı bir hastalık olarak sınıflandırmıştır (27). Koebner 1871 yılında kendi ismiyle anılan fenomeni tanımlamıştır. Kaposi tarafından 1890 yılında hastalığa ait diğer fenomenler ve diğer tanımlar yapılmıştır (28).

2.1.3 Epidemiyoloji

Dünya popülasyonunda psoriasis prevelansı ortalama olarak %2 olup, coğrafi ve etnik farklılıklar göstermektedir. Beyaz ırk ve İskandinav ülkelerinde %11'e varan yüksek prevelans oranları görülmekle birlikte, Asya ülkeleri ve bazı Afrika ülkelerinde daha düşük oranlar bildirilmektedir (1). Dünya genelinde Avrupa ve Amerika'daki pek çok ülkede yapılmış çalışmalarda erişkinlerdeki psoriasis prevalansının %0,51-11,43, çocuklardaki prevalansının ise %0-1,37 arasında olduğu bildirilmiştir (29). İskandinavya ülkelerinden olan Norveç %11,3 ile en yüksek prevelans oranına sahip ülkedir. Asya (Çin, Taiwan, Sri Lanka), Afrika (Mısır, Tanzanya) gibi ekvatora yakın coğrafyalarda genellikle %0,5'ten daha düşük prevelans oranları rapor edilmiştir (30,31). Hastalık başlangıcı en sık 20-30 ve 40-50 yaşlarında olmak üzere iki dönemde pik yapmaktadır (28,32). Olguların yaklaşık %75'i 40 yaş öncesinde başlangıç gösterir ve ilk bulgular sıklıkla 3. dekatta başlamaktadır. PV kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta izlenmektedir (33). Başlangıç yaşı kadınlarda daha erken olmasına rağmen hastalık seyri erkeklerle benzer şekildedir (32).

2.1.4 Etiyoloji

Psoriasis genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan, immun disregulasyona neden olan, multifaktöriyel bir hastalıktır. Patogenezinde son yıllarda

keşfedilen yeni sitokinelere ve yollara rağmen psoriasisin etiyolojisi halen tam olarak anlaşılamamıştır (34).

2.1.4.1. Genetik

Psoriasisli hastalarda yaklaşık %35-90 oranında pozitif aile öyküsü mevcuttur. Çocuklarda psoriasis gelişme riski ebeveynlerinde psoriasis yoksa %1-2 iken, tek ebeveynde psoriasis mevcut ise %10, her iki ebeveynde varsa %41, kardeşte mevcut ise %6 olarak bildirilmiştir (32). Monozigot ve dizigot ikizler üzerinde yapılan çalışmalarda monozigot ikizlerde %65-72, dizigot ikizlerde %15-30 oranında psoriasis gözlenmesi hastalığın genetik zeminine işaret etmektedir (35).

Psoriasis ile ilgili yapılmış genetik çalışmalarda pek çok gen bölgesi tanımlanmıştır. Psoriasis ile en çok ilişkisi bildirilen genler 'psoriasis duyarlılık genleri (PSORS 1-9) olarak adlandırılan 9 adet gen bölgesidir (36). Psoriasis ile en sık ilişkisi bildirilen gen 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan Major doku uyumluluk kompleksi (MHC) Class 1 gen lokusu olan PSORS 1 genidir. Bu bölgedeki İnsan lökosit antijen (HLA)-Cw6 gen lokusu hastalığındaki en önemli gen olarak kabul edilmektedir (32). HLA-Cw6 aleli genel popülasyonda %15, psoriasis hastalarında %60 oranında görülmektedir. Bu aleli taşıyan kişilerde hastalık gelişme riski bu aleli taşımayanlara kıyasla 10-20 kat yüksektir (37). HLA-Cw6 pozitifliği 40 yaşından önce başlayan psoriasisde %85 iken, 40 yaşından sonra psoriasis görülen hastaların yalnızca %15 oranındadır (36). HLA keşfi ile psoriasisin genetik zemininin tanımlanmasında önemli bir yol katedilmiştir. Son çalışmalarda psoriasisin HLA tipleri ile ilişkisine göre hastalık başlangıç yaşı ve seyri açısından 2 farklı tipi tanımlanmıştır (28). Genellikle ikinci dekada başlayan, güçlü aile öyküsü ilişkisi olan ve daha ağır seyreden Tip I psoriasis (erken başlangıçlı, <40 yaş) HLA-Cw*0602, HLA-DR4, HLA-B13 ve HLA-B17 ile ilişkilidir. Geç başlayan (>40 yaş), daha hafif seyreden ve tedavilere yanıtı daha iyi olan Tip II psoriasisin ise genetik ilişkisinin zayıf olduğu, MHC grupları ile ilişkisinin olmadığı bildirilmektedir (36).

2.1.4.2. Çevresel tetikleyici faktörler

Travma, stres, enfeksiyonlar, ilaçlar, sigara, alkol, hipokalsemi ve obezite gibi pek çok faktör psoriasisin etyolojinde önemli rol oynamaktadır (38).

2.1.4.2.1. Travma

Psoriasisli hastalarda kaşıntı, güneş yanığı, ultraviyole (UV) B maruziyeti, radyasyon, cerrahi operasyonlar, böcek ısırıkları, tatuaj gibi çeşitli fiziksel ve kimyasal travmalar ile lezyonlarda alevlenme ve travma yerinde veya travmadan uzak bir bölgede yeni psoriasis lezyonları ortaya çıkabilmektedir (3,38). ‘Koebner fenomeni’ veya ‘isomorfik yanıt’ olarak bilinen bu fenomen olguların yaklaşık %25’inde gözlenmektedir. Yeni lezyonlar travmadan sonra 2-6 hafta içinde ortaya çıkmaktadır (32).

2.1.4.2.2. Enfeksiyonlar

Psoriasis etyolojisinde bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonların rolü iyi bilinmektedir. Özellikle streptokok enfeksiyonları akut başlayan guttat psoriasis ve kronik plak psoriasis alevlenmesi ile ilişkilidir. İnsan immun yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonları da psoriasis etyolojinde önemli bir yer tutmaktadır (39).

2.1.4.2.3. İlaçlar

İlaçlar psoriasisin ortaya çıkmasında ve/veya alevlenmesinde önemli rol oynamaktadır. İlaç ilişkili psoriasis klinik ve histopatolojik özellikler açısından genellikle psoriasis ile benzerdir (3). Antimalaryal ilaçlar, lityum, beta blokerler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-İ), tetrasiklin, terbinafin, imikimod, interferon ve fibrat türevi lipid düşürücü ilaçların kullanımı ile psoriasis ortaya çıkabilir ve/veya mevcut psoriasis lezyonlarında alevlenme olabilir (3,39). Son yıllarda Crohn hastalığı, ankilozan spondilit, romatoid artrit ve psoriasis gibi pek çok hastalıkta kullanılmakta olan tümör nekroze edici faktör inhibitörlerinin (anti-TNF) mevcut psoriasis lezyonlarında artışa veya yeni başlangıçlı psoriasise neden olabileceği de bildirilmiştir (40). Ayrıca onkolojide kullanılmakta olan nivolumab ve pembrolizumab gibi immun kontrol noktasına etki eden ilaçların, sarefenitib gibi vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) antagonistlerinin, sigara bırakma tedavisinde kullanılan buprapionun ve rituksimabın psoriasisin ortaya çıkışını tetiklediği ve/veya mevcut lezyonlarda alevlenmeye sebep olduğu bildirilmiştir (41).

2.1.4.2.4. Alışkanlıklar

Alkol ve sigara kullanımı psoriasisin başlangıcı ve prognozu açısından önemli tetikleyici faktörlerdir (3). Psoriatik hastalarda alkol kullanımı sağlıklı kontrollere göre 3 kat,

sigara kullanımı ise 2 kat fazla görülmektedir (38). Sigara kullanımı özellikle püstüler psoriasis etyolojisinde önemli rol oynamaktadır (3). Diyet alışkanlıklarına bakıldığında yüksek kalorili gıda alımının, sık beslenmenin ve gluten enteropatisinin psoriasis tetikleyebileceği bildirilmektedir (38). Ancak psoriasis ile diyet arasındaki ilişki hakkında halen çelişkili sonuçlar mevcuttur (3).

2.1.4.2.5. Emosyonel stres

Psoriasisın ortaya çıkışında ve alevlenmesinde emosyonel stres önemlidir. Psoriasisli hastaların %31-88'i hastalık öncesi özellikle de son bir yıl içinde önemli stres faktörleri olduğunu bildirmişlerdir (42). Çalışmalarda psoriasisli hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla emosyonel stres durumunda daha az kortizol seviyeleri ve daha fazla adrenalin ve noradrenalin seviyeleri olduğu gözlenmiştir. Psoriasisli hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada psoriasis hastalarında stresle birlikte kanda dolaşan CD4+ T lenfosit ve monosit miktarının arttığı gözlenmiştir. Psoriasis patogenezinde CD4+ T lenfositlerin aktif rol oynadığı düşünüldüğünde, stresin psoriasis alevlendirebileceği belirtilmiştir (Şekil 2.1.4.2.5) (43).

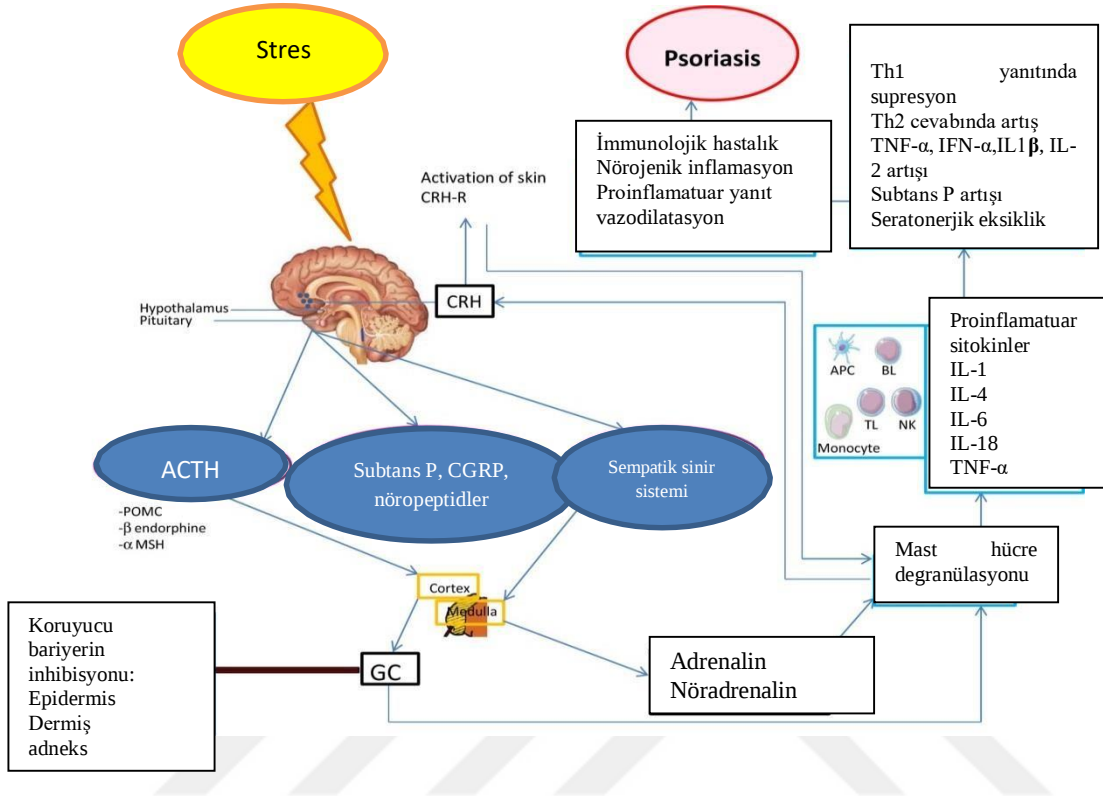
2.1.4.2.6. Ultraviyole maruziyeti

Psoriasisli hastalar UV tedavisinden genellikle fayda görürler. Ancak plak psoriasisli hastaların yaklaşık %5-20'sinde UV maruziyeti ile önceden var olan lezyonlarda kötüleşme veya güneşe maruz kaldıktan sonra yeni lezyonların ortaya çıktığı görülmüştür. UV maruziyeti ile tetiklenme genellikle fitzpatrick tip 1 deri tipine sahip, açık tenli ve ileri yaş hastalarda görülmektedir (44).

2.1.4.2.7. Endokrinolojik faktörler

Obezite psoriasisın ortaya çıkışında ve alevlenmesinde önemli bir risk faktörüdür. Psoriasis ve obezite arasındaki ilişki çift yönlüdür. Psoriasisli hastalarda obezite daha fazla izlenirken, obez hastalarda psoriasis yatkinlık daha sık gözlemlenmektedir (45,46) Obezite, kronik düşük dereceli inflamatuvar bir durum olarak kabul edilir. Yağ dokusu, lipid-glukoz metabolizması, inflamasyon, pıhtılaşma ve insülin aracılı süreçlerde anahtar role sahip aktif bir endokrin organdır (3,47) . Yağ dokusundan TNF- α , interlökin (IL)-6, adiponektin ve leptin gibi pek çok proinflamatuvar sitokin ve mediatörler salgılanmaktadır. Bu mediatörlerin psoriasis patogenezindeki yolları aktive etmesiyle lezyonlarda alevlenme ve/veya yeni lezyon çıkışı gözlemlenebilmektedir (47). Hamilelik hastalık aktivitesini değiştirebilir.

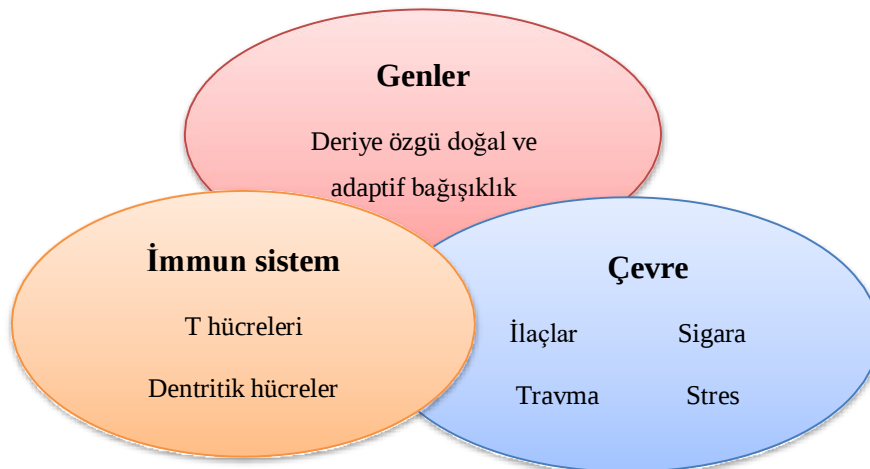
Hamilelikte hastaların bir kısmında düzelme izlenirken, ‘impetigo herpetiformis’ olarak isimlendirilen püstüler psoriasis de gelişebilir. Hipokalseminin generalize püstüler psoriasis için tetikleyici bir faktör olduğu bildirilmiştir (32).



Şekil 2.1.4.2.5 Psoriasis ve stress ilişkisi (42)

2.1.5 Patogenez

Psoriasis genetik yatkınlığı olan bireylerde, tetikleyici faktörlerin etkisiyle immun sistemde disregulasyon sonucu ortaya çıkan inflamatuvar bir hastalıktır (48).



Şekil 2.1.5.1. Psoriasis Etiyopatogenezi (48)

1980'lerin başına kadar psoriasisin histopatolojik olarak epidermal keratinosit hiperplazisi, parakeratoz, lökosit infiltrasyonu ve neoanjiyogenez ile karakterize, epidermal keratinosit proliferasyonu sonucu ortaya çıkan bir hastalık olduğu ve kutanöz inflamasyonun, epidermal keratinosit proliferasyonuna ikincil olay olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise lökosit infiltrasyonlarda ağırlıklı olarak CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin mevcut olduğu, lökosit infiltrasyonunun epidermal hiperplaziye öncülük ettiği ortaya konmuştur. T hücrelerinin hastalığın başlangıcı ve devamında çok önemli olduğu saptanmıştır. Ayrıca endotel hücreleri, dendritik hücreler, monositik hücreler, nötrofiller ve keratinositler gibi farklı hücrelerin yanı sıra kemokinlerin ve sitokinlerin de hastalık patogenezinin farklı aşamalarında önemli roller üstlendikleri gösterilmiştir (49,50). Psoriasis patogenezinde doğal ve adaptif immün sistemin anormal yanıtı psoriasisde inflamasyonun gelişmesinden ve sürdürülmesinden sorumludur (3,48). Psoriasisin klinik ve immünolojik bulguları birlikte değerlendirildiğinde, immün sistemin bu iki kolundan birinin zaman zaman öne çıktığı görülmektedir. Kazanılmış immün yanıtta rol oynayan T lenfositlerin baskınlığı ile kronik plak psoriasis; UV yanıkları, enfeksiyonlar, irritasyon gibi etkenlerle ise doğal immün yanıtta görev alan nötrofillerin baskınlığı ile generalize püstüler psoriasis veya guttat psoriasis görülebilmektedir (36,48).

2.1.5.1. Epidermal keratinositlerin rolü

Epidermal keratinositler; otoantijenite, inflamatuvar mediatör üretimi ve anjiyogenezisi uyarıcı mediatör salınımı gibi farklı mekanizmalarla psoriasisdeki inflamatuvar yanıtın başlamasına ve devamına aracılık eden önemli bir hücre grubudur. Travma, enfeksiyon gibi nedenlerle hasarlanan epidermal keratinositlerden açığa çıkan “self” DNA ve RNA otoantijen kaynağı olabilmektedir. Keratinositlerin hasar/uyarı sonrasında açığa çıkardıkları moleküller arasında LL37 ve S100 gibi antimikrobiyal peptidler (AMP) yer alır. LL-37 hem bakteri DNA'sına, hem de hasarlı keratinositlerin açığa çıkardığı DNA ve RNA'ya bağlanarak bir antijen-peptid kompleksi oluşturur ve inflamasyonu başlatır (51). Epidermis kaynaklı olan ve psoriasisli hastaların epidermal hücrelerinden IL-17 üretimini tetiklediği gösterilen ‘trombospondin tip-1 motif benzeri-5 içeren disintegrin benzeri bir metalloproteaz alanı’ (ADAMTSL-5) yeni tanımlanan potansiyel diğer bir otoantijendir (51,52). Keratinositler ayrıca anjiyogenezisi uyarıcı VEGF, TNF- α , IL-17 gibi mediatörler üretir (36,51). Keratinositler; nötrofil, Th-1 hücreleri ve dendritik hücreleri (DH) bölgeye çeken CXCL8, CCL2, CCL5, CXCL10, CXCR3 ligandları, CCL20 ve IL-18 gibi sitokin ve kemokinleri salgılar. Keratinositlerin ürettiği IL-6 ve IL-1 β gibi sitokinler miyeloid DH'leri (mDH) aktive

ederek TNF- α , IL-12 ve IL-23'ü üretmelerine neden olur. Bu sitokinler ise hastalık patogenezinde önemli rol oynayan Th1 ve Th17 hücrelerini aktifleştirir (53-55). Aktifleşen T hücreleri vasküler ve epidermal değişikliklere katkıda bulunan IL-20 ve IL-22 gibi önemli mediatörler üreterek psoriasis patogenezinde rol oynar (36,56,57). IL-22 üretimi keratinosit proliferasyonunun yanı sıra önemli antimikrobial peptitlerden β -defensinlerin yapımını da uyarır (36).

2.1.5.2. Doğal immun sistem hücrelerinin rolü

2.1.5.2.1. Nötrofiller

Doğal immun sistemin önemli bir hücre grubu olan nötrofiller, keratinositler tarafından üretilen IL-18 ile epidermise göç eder. Erken dönem psoriatik plaklarda nötrofil birikintileri olan munro ve kogoj mikro abseleri olarak kendini gösterirler. Nötrofiller, IL-17 ve AMP üreterek inflamatuvar sürece katkıda bulunur (51,58).

2.1.5.2.2. Dendritik hücreler

Dendritik hücreler (DH), antijen sunan hücreler olarak hareket ederek, dermis ve epidermiste bulunan T hücrelerini aktive edebilirler. Epidermal langerhans hücreleri ve dermal DH'ler derideki ana dendritik hücre tipleri olarak kabul edilmektedir. CD11+ miyeloid ve plazmositoid DH'ler ise psoriatik lezyonlardaki DH tipleri olarak son zamanlarda tanımlanmıştır (49,59).

Psoriasis hastalığı ile en sık çalışılan AMP'ler; LL37, β -defensinler ve S100 proteinleridir. LL37 veya katelisidin psoriasisde hasar görmüş keratinositler tarafından salınır ve daha sonra diğer hasarlı hücrelerden salgılanan self genetik materyaller ile kompleksler oluşturur (1). DNA'ya bağlanan LL37, plazmasitoid dendritik hücrelerde (pDH'ler) bulunan toll like reseptörü (TLR) 9'u uyarır. RNA-LL37 kompleksi ise TLR7'yi uyarır. pDH'nin aktivasyonu, psoriatik plak gelişiminin başlamasında anahtardır ve tip I interferon (IFN- α ve IFN- β) üretimi ile karakterize edilir. Tip I IFN sinyali, miyeloid dendritik hücrelerin (mDH) fenotipik olgunlaşmasını teşvik eder ve sırasıyla IFN- γ ve IL-17 üretimi dahil olmak üzere Th1 ve Th17 farklılaşması ve fonksiyonunda rol oynar (1,55,60). mDH'ler ayrıca TNF- α , IL-6, IL-20, IL-23 üreterek epidermal hiperplazi, inflamatuvar yanıt ve Treg farklılaşmasına yol açarlar (51).

2.1.5.2.3. Makrofajlar

Makrofajlar en erken evrelerde görülen antijen sunma kapasitesine sahip hücrelerdir. Makrofaj infiltrasyonun epidermal sinyaller ve DH'lerden salgılanan sitokinler aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Monosit ve makrofajlar IL-12 ve TNF- α üreterek psoriasis patogeneze katkıda bulunmaktadır. Makrofajlar ayrıca ürettikleri IL-6 ve IL-8 aracılığıyla keratinositleri uyarırlar (36,61).

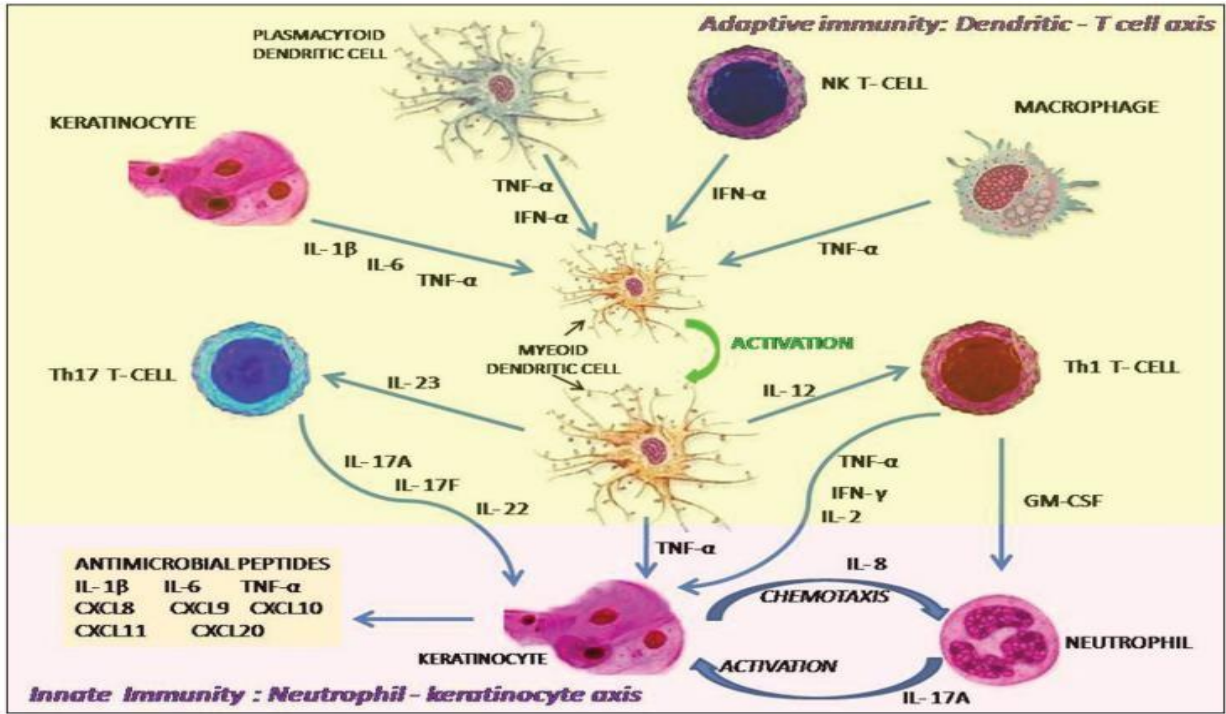
2.1.5.2.4. Mast hücreleri

Mast hücreleri erken dönem lezyonlarda IL-8, IL-22 ve IL-17 gibi sitokinler salarak hastalık patogeneze katkıda bulunur (51).

2.1.5.3. Edinsel immün sistem hücrelerinin rolü

T lenfositler

Psoriasis patogenezinde ana hücre T lenfositlerdir (1,51,62,63). mDH ve pDH'ler; epidermal otoantijenleri lenf bezlerinde bulunan naiv Treg hücrelere sunarak T lenfositlerde farklılaşmaya ve sitokin salınımına yol açar. Epidermal keratinositler, makrofajlar ve diğer hücrelerce salgılanan sitokinlerin etkisiyle DH'ler naiv Treg'leri çeşitli alt tiplere farklılaştırır (36). Keratinositlerden salınan IL-1, IL-6 ve TGF- β 'nın ortamda bulunmasıyla DH'ler IL-17'yi üreten Th17 alt tipine farklılaşmaya aracılık ederler (49). Th17 hücreler IL-17, TNF- α ve IL-22 üreterek inflamasyon ve keratinosit hiperplazisine neden olur. IL-17, keratinositlerin, proinflamatuvar sitokin ve AMP üretimini ve dokuya inflamatuvar hücre göçünü sağlar. IL-17 keratinositlerden ADAMSTL-5 ve LL37 gibi AMP'lerin salınımına sebep olarak otoantijen üretimine neden olur (51,52,60). Ayrıca IL-8, IL-2, IL-3, IL-9, IL-10, IL-11, IL-20 gibi kemokinlerin ve IL-6, IL-1b, TNF-a gibi inflamatuvar moleküllerin üretilmesine neden olarak bölgeye inflamatuvar hücre göçüne sebep olur (51). Makrofajlar ve DH'ler tarafından salgılanan IL-23 ise Th17 hücrelerinin aktivasyonlarının devamında önemlidir (Şekil 2.1.5) (34).



Şekil 2.1.5.2 Psoriasis patogenezi (34)

2.1.6 Klinik

2.1.6.1. Psoriasis vulgaris (PV)

Psoriasin en sık görülen klasik alt tipi 'PV'dir. Olguların yaklaşık %90'nını oluşturmaktadır. Keskin sınırlı, üzeri gümüş rengi sedefi skuamlarla kaplı eritemli plaklarla karakterizedir (50). Lezyonlar en sık diz ve dirsek gibi ekstansör yüzlerde, saçlı deride ve lumbosakral bölgede görülmekle birlikte vücudun her yerinde ortaya çıkabilir (48).

Psoriasis vulgaris plaklarında mum lekesi fenomeni, autspitz fenomeni, son tabaka/zar fenomeni ve koebner fenomeni olarak adlandırılan ve hastalık tanısında yardımcı fenomenler izlenir.

Mum lekesi fenomeni: Psoriatik plağın künt bir bistüriyle kazınması sonucu beyaz sedefi skuamların belirgin hale gelmesi ve stratum korneum tabakasının mum gibi tabakalar halinde kaldırılabilmesidir.

Auspitz fenomeni: Psoriasis plakları kazındığında stratum spinosuma karşılık gelen nemli bir tabaka ortaya çıkar. Kazıma işlemine devam edildiğinde psoriasisdeki papillamatoz uzanım gösteren kapiller yapılarda noktasal kanamalar izlenmesidir.

Son tabaka/zar fenomeni: Psoriasis plağı üzerindeki skuamların kaldırılmasıyla en altta yapışık bir skuam ortaya çıkar. Bu belirtiyeye son tabaka veya son zar fenomeni denir. Dermal

papillalar üzerindeki epiderminin en alt tabakasını gösteren ve psoriasis için tipik olan bir bulgudur (64).

Koebner fenomeni/isomorfik yanıt: Psoriasisli hastalarda özellikle epidermal hasara yol açan fiziksel, kimyasal ve/veya termal travmalar ortalama iki hafta içinde lezyonsuz deride yeni psoriatik lezyonların oluşmasına neden olur. ‘Koebner fenomeni’ adı verilen bu durum olguların yaklaşık %20’sinde izlenir. Travmadan sonra psoriatik lezyonların kaybolmasına ise ‘ters koebner fenomeni’ adı verilmektedir (64,65) .

İyileşen psoriatik lezyonların periferinde izlenebilen beyaz halkaya ise ‘Woronoff halkası’ adı verilmektedir (66).

2.1.6.2. Guttat psoriasis

Akut başlangıçlı, eritemli, hafif skuamli, multiple, damla şeklinde papül ve plaklarla karakterize olan ve plak psoriasisin bir alt tipi olarak kabul edilen psoriasis formudur. A grubu beta hemolitik streptokokların neden olduğu üst solunum yolu enfeksiyonlarının tetikleyici olduğu bilinmektedir. Genellikle çocuklarda, adolesanlarda ve genç erişkinlerde üst solunum yolu enfeksiyonlarından yaklaşık 2-4 hafta sonra ortaya çıkar. İyi seyirli olup spontan ve/veya topikal tedavilerle iyileşme gösterir. Daha az oranda kronikleşerek plak psoriasis formuna geçiş görülebilir. Guttat psoriasis olgularının yaklaşık 1/3’ünde erişkin dönemde plak psoriasis görülmektedir (1,48).

2.1.6.3. Eritrodermik psoriasis

Vücudun %90’ından fazlasının generalize eritem ve skuamla kaplı olduğu nadir görülen ancak ciddi bir psoriasis formudur. Tüm psoriasis olgularının yaklaşık %1-2’sinde ortaya çıkar (1,67,68). Plak psoriasisin progresyon göstermesiyle, enfeksiyonlarla, sistemik ilaçlarla, lenfoma, lösemi gibi hastalıklarla, psoriasis tedavisinde kullanılan topikal ve sistemik ilaçların uygunsuz kullanımı/ani kesilmesi ile, termal/fiziksel travmalarla, alkolizm ve stres gibi tetikleyici faktörlerin etkisiyle ortaya çıkabilmektedir (66,69). Termoregulasyon kaybına bağlı hipotermi veya hipertermi, ateş, üşüme, titreme, taşikardi, artralji, dehidratasyon, yüksek debili kalp yetmezliği gibi sistemik bulgular, anemi, hipoalbuminemi ve sıvı elektrolit dengesizliği sıklıkla gözlemlenir. Hastaların takip ve tedavisinde bu bulgular önemlidir (48,66,68,69).

2.1.6.4. Püstüler psoriasis

Psoriasisın püstüler varyantları steril püstüllerle karakterize heterojen bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Püstüler psoriasisde, plak psoriasisden farklı olarak IL36RN, CARD14 ve AP1S3 genlerinde mutasyon tespit edilmiştir. Generalize püstüler psoriasis, palmoplantar püstüler psoriasis ve akrodermatitis continua Hallopeau olmak üzere üç alt başlıkta incelenebilir (70).

2.1.6.4.1. Generalize püstüler psoriasis

Hassas eritemli zeminde steril püstüllerle karakterize, histopatolojik olarak nötrofil dominansinin izlendiği nadir görülen immün aracılı bir psoriasis varyantıdır. Püstüler psoriasis tek başına ortaya çıkabileceği gibi diğer psoriasis subtipleri zemininde de ortaya çıkabilir. Püstüler psoriasis tetikleyici faktörleri; hipokalsemi, gebelik, psoriasisli hastalarda kortikosteroidlerin ve sistemik tedavilerin ani kesilmesi, ilaçlar, enfeksiyonlar ve fototerapi olarak sıralanabilir (32,70). Farklı klinik varyantları mevcuttur. Bunlar; Von Zumbusch tipi, anuler tip, egzantematöz tip, lokalize tip ve impetigo herpetiformis olarak isimlendirilen klinik alt tipleridir (32,71).

2.1.6.4.2. Palmoplantar püstüler psoriasis (PPP)

Püstüler psoriasisın en sık görülen subtipidir. Tüm psoriasis hastalarının %3-4'ünü oluşturan lokalize bir psoriasis formudur. El ve ayaklarda yerleşim gösteren, steril püstüller ve sarı-kahverenkli maküllerle karakterize, eritemli skuamlı plakların da eşlik edebildiği kronik seyirli bir psoriasis varyantıdır (32,70,72). Fokal enfeksiyonların, stresin ve sigaranın hastalığı tetikleyici olduğu bilinmektedir. SAPHO (sinovit, akne, palmoplantar püstüloz, hiperosteoze ve osteit) sendromunun bir komponenti olabilmektedir (32).

2.1.6.4.3. Akrodermatitis continua Hallopeau

El ve ayak parmaklarında eritem ve püstüllerle seyreden, tırnak yatağı ve plağında destruksiyona yol açabilen nadir görülen bir lokalize püstüler psoriasis varyantıdır (70).

2.1.6.5. İnvers psoriasis

Koltuk altı, kasık, meme altı, retroaurikular bölge, göbek, göbek altı kıvrımı, intergluteal bölge gibi kıvrım bölgelerinde ortaya çıkan psoriasis kliniğidir. Nemli, masere ve

sürtünmeye eğilimli bölgeler olduğundan genellikle psoriasisın kalın skuamli plaklarına pek rastlanmaz. Eritemli zeminde minimal skuam izlenebilir (73).

2.1.6.6. Saçlı deri psoriasis

Saçlı deri, psoriasisli olguların yaklaşık %80’inde görülen, en sık tutulum alanlarından biridir. Retroaurikular bölge ve oksipital bölge tutulumu sık izlenir. Keskin sınırlı, genellikle saçlı deri sınırını aşma eğiliminde eritemli skuamli plaklarla karakterizedir (32,74,75).

2.1.6.7. Tırnak tutulumu

Psoriasisli hastaların %10-80’inde, psoriatik artriti (PsA) olan hastalarda ise %80’in üzerinde tırnak tutulumu mevcuttur. Tırnak psoriasisli yaşam boyu tahmini prevalansının %80-90 olduğu bildirilmektedir (32,76). Klinik olarak tırnak yatağı tutulumuna bağlı sarımsı yağ damlası (salmon lekesi), splinter hemoraji, subungal hiperkeratoz, onikoliz gözlemlenebilir. Tırnak matriks tutulumunda ise pitting, lökonişi, lunulada kırmızı lekeler, tırnak plağı ufalanması ve transvers oluklanmalar (Beau çizgileri) ortaya çıkabilmektedir (76).

2.1.6.8. PsA

Eklemlerde erozyon ve destrüksiyona yol açabilen seronegatif inflamatuvar bir artrit tablosudur. Hastaların %20-30’unda izlenir. Hastalık şiddeti ve süresi arttıkça PsA görülme riski artmaktadır. Ayrıca saçlı deri, intergluteal, perianal bölge ve tırnak tutulumu olan psoriasisli hastalarda PsA görülme sıklığı artmaktadır (10,48,77,78). Olguların yaklaşık %80’inde psoriasis lezyonlarından sonra PsA izlenir. PsA; genellikle proksimal interfalangeal eklem (PIF) ve distal interfalangeal eklem (DIF) gibi küçük eklem tutulumlarına büyük eklem tutulumlarının eşlik edebildiği asimetrik mono-oligoartiküler eklem tutulumu (en sık), DIF tutulumu, simetrik poliartiküler tutulum, artrit mutilans (nadir), spondilit ve sakroileit ile karakterize aksiyal tutulum (PsA li hastaların %40’ında) olmak üzere beş klinik form şeklinde gözlemlenebilir (32,48,56). PsA’in bir diğer özelliği tendon, ligament ve eklem kapsüllerindeki inflamasyon sonucu ortaya çıkan entezit tablosudur. En sık etkilenen tendon ise aşıl tendonudur. PsA patogeneğinde TNF- α , IL-17, IL-22, IL-23 gibi sitokinler önemli rol oynamaktadır. Bu sitokinleri hedef alan tedaviler ile eklem harabiyetinin ve fonksiyon kaybının önlenmesi ve hastanın yaşam kalitesinin yükseltilmesi sağlanabilmektedir (48,79).

2.1.7 Histopatoloji

Prematür keratinosit maturasyonu ile oluşan hiperproliferatif epidermis, stratum korneumda çekirdekli hücrelerin izlenmesiyle karakterize parakeratoz, bazal keratinositlerde mitoz hızının artması sonucu kalınlaşmış epidermis (epidermal akantoz) gözlenir. Epidermal retelerde uzama ve düzenli bir akantoz mevcuttur. Granüler tabaka incelmış veya kaybolmuştur. Dermiste genişlemiş kapillerler, üst papiller dermisde dendritik hücreler ve CD4+ Th hücrelerinden oluşan hücre infiltrasyonu, epidermiste ise nötrofil ve CD8+ Th hücre infiltrasyonu izlenir. Epidermiste subkorneal nötrofillerin oluşturduğu abselere 'Munro mikroabseleri', stratum spinosumdaki nötrofiller tarafından oluşturulan püstüllere ise 'Kogoj'un spongiform püstülleri' adı verilir (2,32,50).

2.1.8 Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tanısı genellikle anamnez ve fizik muayene ile konulmaktadır. Keskin sınırlı, kısmen simetrik, eritemli, üzeri beyaz skuamli plakların olması, tırnak tutulumunun eşlik edebilmesi, isomorfik yanıtın izlenmesi, diz, dirsek, saçlı deri gibi predileksiyon yerlerinin tutulumu gibi bulgularla PV tanısı genellikle konulabilmektedir. Psoriasisın daha nadir görülen invers, genital, anüler, eritrodermik, püstüler psoriasis gibi varyantları tipik psoriasis plak morfolojisi göstermeyebilir ve ayırıcı tanıya giren diğer hastalıklarla karışabilmektedir. Klinik şüphenin devam ettiği, atipik lezyonlarda histopatolojik inceleme ile tanı konur (78). PV ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar; liken simpleks kronikus, seboroik dermatit, kontakt dermatit, atopik dermatit, pitriasis rubra pilaris, bowen hastalığı, mikozis fungoides, liken planus, tinea korporis, pitriasis rosea, sifiliz ikinci dönem lezyonları gibi diğer papüloskümoz hastalıklardır (2,32,78).

2.1.9 Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi

Plak psoriasisde hastalık şiddetinin belirlenmesi tedavinin planlanması açısından önemlidir. Günümüzde hastalık şiddetini belirlemek için en sık kullanılan ve güvenilir kabul edilen ölçekler psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ), vücut yüzey alanı (VYA) ve dermatoloji yaşam kalite indeksidir (DYKİ). Bu skorlamalardan herhangi birinden 10 üzeri puan almak orta-şiddetli psoriasis olarak adlandırılır (80).

PAŞİ Hesaplanması

PAŞİ skoru hesaplanırken vücut baş, üst ekstremiteler, gövde ve alt ekstremiteler olmak üzere dört alana ayrılır ve total vücut yüzey alanları sırasıyla %10, %20, %30 ve %40 olarak kabul edilir. Her dört alandaki psoriasis plaklarının kapladığı alana (A) göre 1= $\leq$ %10, 2=%10-30, 3=%30-50, 4=%50-70, 5=%70-90 ve 6= 90–100% tutulum olmak üzere puan verilir. Psoriatik plakların şiddeti ise eritem (E), indurasyon (İ), deskuamasyon (D) olmak üzere üç parametre ile ve her birine 0–4 arası puan verilerek hesaplanır. PAŞİ skoru 0-72 puan arasında değişkenlik gösterebilir. PAŞİ skoru $\leq$ 10 olan hastalar hafif şiddetli psoriasis, PAŞİ skoru 10 üzeri olanlar orta-şiddetli psoriasis kabul edilir (81,82). PAŞİ hesaplanması tablo 2.1.9.1 ve tablo 2.1.9.2’de verilmiştir.

Tablo 2.1.9.1. PAŞİ kriterleri (82)

Skor	0	1	2	3	4	5	6
Eritem=E	yok	hafif	orta	şiddetli	çok şiddetli		
İnfiltrasyon=İ	yok	hafif	orta	şiddetli	çok şiddetli		
Deskuamasyon=D	yok	hafif	orta	şiddetli	çok şiddetli		
Tutulan alan=A	%0	%0-10	%10-30	%30-50	%50-70	%70-90	%90-100

Tablo 2.1.9.2. PAŞİ hesaplaması (82)

	Baş	Üst ekstremiteler	Gövde	Alt ekstremiteler
PAŞİ=	$0,1X(E+İ+D)A$	$0,2X(E+İ+D)A$	$0,3X(E+İ+D)A$	$0,4X(E+İ+D)A$

VYA Hesaplaması

Hastalık şiddetini belirlemede kullanılan bir diğer ölçek tutulan VYA’dır. Tek bir el alanının yaklaşık %1’lik VYA olduğu kabul edilir ve bu alana göre tutulan toplam alan hesaplanır. VYA tutulumu $\leq$ 10 ise hafif-orta şiddetli psoriasis, VYA >10 ise şiddetli psoriasis olarak tanımlanır (78).

DYKİ Hesaplaması

DYKİ dermatolojide çok sık kullanılan, uygulanması kolay, dermatolojik hastalıklara özgü önemli bir ölçektir. Hastalığın son hafta içinde günlük fiziksel aktivitelere ve sosyal hayata olan etkisini incelemeyi amaçlayan 10 soruluk bir anket formundan oluşur. DYKİ 0-30 puan arasında değişir (81,83). DYKİ ≤ 10 olan hastalar hafif şiddetli psoriasis, DYKİ 10 üzeri olan hastalar orta- şiddetli psoriasis kabul edilir (84). (Tablo 2.1.9.3)

Tablo 2.1.9.3. DYKİ anketi soruları (83)

Adı:
Soyadı:
Yaş:
Cinsiyet:
Tanı:
Giriş Tarihi:
Çıkış Tarihi:
Kontrol Tarihi:
Son 1 haftadır, cildinizde kaşıntı, ağrı, acı ve yanma hissettiniz mi?
Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Son bir haftadır cildiniz yüzünden kendinizi güvensiz hissettiniz mi veya utanç duygusuna kapıldınız mı?
Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Son bir haftadır cildiniz alışverişe gitmenize, ev işleriyle ya da bahçe işleriyle uğraşmanıza engel oldu mu?
Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Geçtiğimiz hafta içinde cildiniz giyim şeklinizi etkiledi mi?
Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Geçtiğimiz hafta içinde, cildiniz yapacağınız sosyal aktiviteleri ya da boş zamanlarınızı değerlendirme şeklinizi etkiledi mi?
Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Geçtiğimiz hafta içerisinde, cilt problemlerinizi herhangi bir spor faaliyeti yapmanızı engelledi mi?
Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Geçtiğimiz hafta cildinizdeki durum iş hayatınızı ya da çalışmanızı etkiledi mi?
Evet Hayır
Eğer hayır ise, cildiniz iş hayatınızı veya çalışmanızda ne kadar problem olur?
Çok Biraz Hiç olmaz
Geçtiğimiz hafta içerisinde, cildiniz; partneriniz, yakın arkadaşlarınız ve akrabalarınızla aranızda ne kadar problem olur?
Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Son bir haftada, cildinizdeki durum cinsel zorluklar çekmenize neden oldu mu?
Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Son 1 haftada yapılan tedavilerden nasıl etkilendiniz? (zaman kaybı olması, evde karışıklık yaratması gibi)
Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok

Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi (NAPSI)

Tırnak tutulumunun şiddetini belirlemede en sık kullanılan ölçek NAPSI skorlamasıdır. Her tırnağa matriks ve tırnak yatağı tutulum bulgularının olup olmamasına göre ayrı ayrı 0-4 puan arası puan verilir. NAPSI skorlamasında her bir tırnak 4 kadrana ayrılır. Tırnağın her bir kadranı matris ve yatak bulguların varlığına göre değerlendirilir. Her bir kadrana matris ve yatak tutulumu mevcut ise maksimum 2 puan alır. Her bir tırnak 0-8 arası puan alabilir. El ve ayak tırnaklarının aldığı puanlar toplanarak total skor hesaplanır. NAPSI skoru 0-160 puan arası değişir (82,85).

Özetle hastalık şiddeti aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir (84);

- ✓ Hafif plak Psoriasis VYA ≤ 10 / PAŞİ ≤ 10 / DYKİ ≤ 10
- ✓ Orta-şiddetli Plak Psoriasis VYA ≤ 10 / PAŞİ ≤ 10 / DGD > 2 ve DYKİ > 10
- ✓ Şiddetli Plak Psoriasis VYA > 10 / PAŞİ > 10 / DGD > 2 ve DYKİ > 10

Orta şiddetli psoriasise genellikle şu bulguların varlığı eşlik eder; görünür alanların tutulumu, saçlı deride şiddetli tutulum, genital tutulum, avuç içi/ayak tabanı tutulumu, en az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi, kaşıntı, ağrı, yanma gibi şikayetlerin varlığı, rekalsitran plakların varlığı ve artrit varlığıdır.

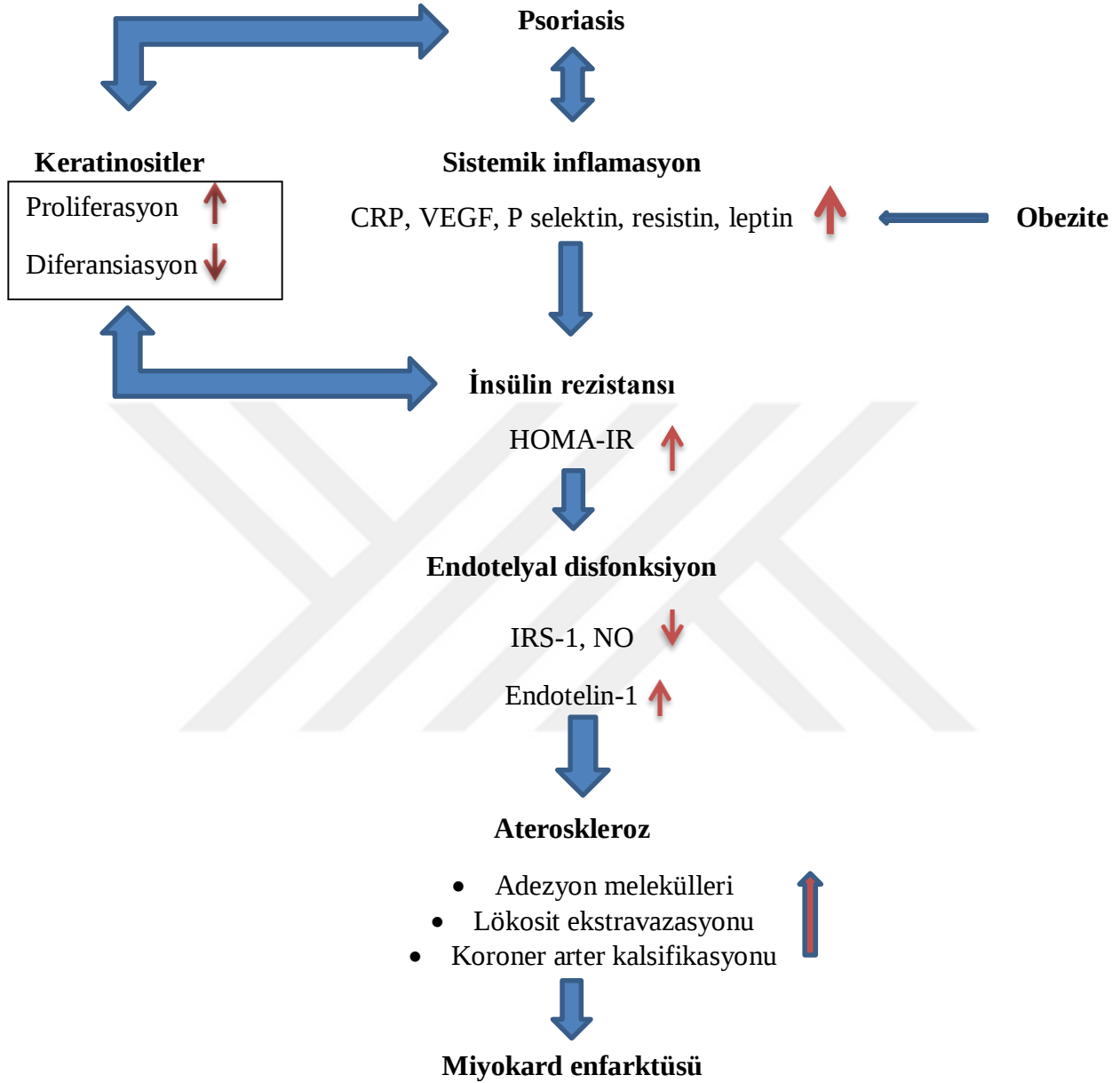
2.1.10 Komorbiditeler

Psoriasis yaygın görülen, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Son çalışmalarda TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 ve IL-18 gibi pek çok proinflamatuvar sitokin psoriasisli hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu ve bu durumun sistemik inflamasyona yol açtığı sonucuna varılmıştır. Bu nedenle artık psoriasis sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmeye başlanmıştır (10,79)

2.1.10.1. Kardiyovasküler hastalıklar (KVH)

Psoriasisli hastalarda DM, HT, obezite, dislipidemi ve MS gibi kardiyovasküler risk faktörleri daha sık görüldüğünden psoriasisli hastalarda KVH riskinin arttığı düşünülmektedir. Psoriasisli hastalarda sigara ve alkol kullanımının sık olması, depresyon, stres gibi problemlerin izlenmesi KVH riskini artırmaktadır. Son çalışmalarda psoriasisli hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak da miyokard infarktüsü, inme, ateroskleroz, koroner arter hastalığı, endotelial disfonksiyon gibi pek çok KVH riskinin arttığı bildirilmiştir (10,86-88). KVH riski özellikle orta ve şiddetli psoriasis hastalarında daha fazladır. Şiddetli psoriasis hastalarında ayrıca kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite de artmış oranda tespit edilmiştir. KVH riski erken başlangıçlı psoriasis hastalarında daha yüksek olup bu durumun progresif ateroskleroz ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (89,90). Psoriasis hastalığında Th1 ve Th17 aracılı ortak inflamatuvar yolların varlığı, anjiyogenez ve endotelial disfonksiyonun ateroskleroza ve KVH'lara yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (10,90). Ayrıca bazı çalışmalarda psoriasisli hastalarda hiperproliferasyon nedeniyle oluşan folat düşüklüğünün hiperhomosisteinemiye neden olduğu ve bu durumun KVH hastalık riskini artırdığı bildirilmiştir (86,87).

Şekil 2.1.10.1. Psoriasisde ateroskleroz patogenezi (88)



2.1.10.2. Diabetes mellitus (DM)

Amstrong ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde psoriasisli hastalarda DM prevalansı ve insidansının psoriasis olmayanlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Özellikle hastalık şiddeti arttıkça DM görülme sıklığı ve şiddeti artmaktadır (91,92). Psoriasisde artan TNF- α , IL-6, IL-8, IL-17 ve IL-18 gibi sitokinlerin insülin rezistansı oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (79). Psoriasis patogenezinde rol oynayan

kronik inflamasyon kanda ve deride insülin benzeri büyüme faktörü-II miktarının artmasına yol açar. İnsülin benzeri büyüme faktörü-II ise epidermal proliferasyonu uyarır ve lipid metabolizmasını, vücut yağ kitlesini etkileyerek ateroskleroza yatkınlık oluşturur. Psoriasisli derideki keratinositler tarafından salgılanan VEGF anjiogeneze ve endotelial hücre aktivasyonuna yol açar. VEGF metabolik sendrom ve obezite gibi hiperinsülinemik durumlarda da salgılanır. Hiperinsülinemik durumlar psoriasis artışına ve alevlenmesine yol açabilir. Bu durumun yalnızca inflamasyon yolağı ile değil ayrıca VEGF artışı ile de ilişkili olduğu belirtilmektedir (5).

2.1.10.3. Obezite

Obezite özellikle de abdominal obezite, yağ dokudan proinflamatuvar adipokinlerin ve sitokinlerin salgılanması yoluyla metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde aktif rol oynayan kronik düşük dereceli inflamatuvar durum olarak kabul edilmektedir (93). Psoriasis ve obezite arasında çift yönlü bir ilişki mevcuttur. Psoriasisli hastalarda obezite daha sık izlenirken, obezitenin de psoriasis'e yatkınlık oluşturduğu ve/veya mevcut psoriasis'i alevlendirdiği gösterilmiştir (93,94). Yağ dokudaki adipositler tarafından salgılanan leptin proinflamatuvar bir adipokin olup obezlerde yüksek miktarlarda salgılanır ve psoriasis gelişimine öncülük eder. Adipositler tarafından salgılanan adiponektin ise TNF- α üretiminde inhibisyon yaparak etki gösterir. Obezlerdeki düşük adiponektin seviyelerinin TNF- α aktivasyonuna yol açarak inflamasyonu tetiklediği düşünülmektedir (5).

2.1.10.4. Hipertansiyon (HT)

HT; erişkinlerde hekim tarafından yapılan, tekrarlanan klinik ölçümler ile sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması olarak tanımlanır (95). Kim ve ark. tarafından yapılan çalışmada psoriasis hastalarında hipertansiyon prevalansının herhangi bir risk faktörü olmaksızın sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek olduğu ve hipertansiyon prevalansının hastalık şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiği izlenmiştir (86,96). Psoriasisde kronik inflamatuvar süreç, yağ dokusundan üretilen anjiyotensin-II, oksidatif stres, endotelin-1, renin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim düzeylerindeki yükseklik hipertansiyonun nedeni olarak gösterilmektedir (97).

2.1.10.5. Dislipidemi

Kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olarak bilinen dislipidemisinin psoriasisli hastalarda daha sık izlendiği ve hastalık şiddeti arttıkça dislipidemi prevalansının

da arttığı yapılan meta-analizlerde gösterilmiştir (98). Psoriasis patogenezinde rol oynayan TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın adipositlerde lipolize, karaciğerde denova yağ asidi sentezine yol açarak dislipidemiye neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca psoriasis tedavisinde kullanılan retinoik asit ve siklosporin gibi ilaçların yan etkisi olarak hiperlipidemiye rastlanabilmekte ve lipid panelinin yakın takibi gerekmektedir (32,97).

2.1.10.6. Metabolik Sendrom (MS)

İnsülin direnci, HT, aterojenik dislipidemi ve abdominal obezite gibi çeşitli metabolik bozuklukların kombinasyonunu içeren ve koroner arter hastalığına (KAH) yatkınlık oluşturan endokrinopatidir (99). Metabolik sendrom için pek çok tanı kriteri mevcut olup en son 2009 yılında Uluslararası Diabet Fedarasyonu (IDF) tarafından yeni tanı kriterleri tanımlanmış ve herhangi üç kriterin olması durumunda MS tanısının konulacağı bildirilmiştir (100).

Kriterler:

- ✓ Erkeklerde bel çevresinin ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm olması (popülasyon spesifik kriter, Avrupa)
- ✓ Trigliserid düzeyinin >150 mg/dl olması veya hipertrigliseridemiye yönelik tedavi alıyor olmak
- ✓ Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinin erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl altında olması veya düşük HDL'ye yönelik tedavi alıyor olmak
- ✓ Hipertansiyon (sistolik kan basıncının ≥ 130 mmHg, diastolik kan basıncının ≥ 85 mmHg olması veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak)
- ✓ DM tanısı veya açlık plazma glukozunun ≥ 100 mg/dl'nin üzerinde olması veya antidiabetik ilaç kullanıyor olmak

Psoriasisli hastalarda MS görülme sıklığı psoriasisli olmayan sağlıklı kontrole göre yaklaşık 2 kat daha fazladır. Psoriasisli hastalarda MS görülme oranı %20-50 arasında bildirilmektedir. MS prevelansı şiddetli psoriasisli olan hastalarda daha yüksektir (86,100).

2.1.10.7. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH)

Sanayileşmiş ülkelerde yaygın görülen bir kronik karaciğer hastalığıdır. Alkol kullanımı olmaksızın karaciğerde hepatositlerde trigliserid birikimi sonucu ortaya çıkmakta ve hafif hepatik steatozdan steatohepatite kadar bir dizi karaciğer bozukluğunu kapsamaktadır (10,97). Yapılan bir meta-analizde psoriasisli hastalarda NAYKH prevelansı psoriasis

olmayan gruba göre daha yüksek saptanmıştır (10). Psoriasisli hastaların yaklaşık %17-60' ında NAYKH izlenmektedir (7). NAYKH prevelansı şiddetli psoriasis hastalarında daha yüksek, hastalık prognozu ise psoriasisde daha kötüdür. Psoriasis ve NAYKH arasındaki patogenetik bağlantı ise kronik inflamasyon ve periferik insülin direnci ile açıklanmaktadır (101).

2.1.10.8. İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH)

Psoriasisli hastalarda ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) görülme sıklığı artmıştır (97). Psoriasisde genel popülasyona kıyasla 2.9 kat daha fazla CH'na rastlanırken, CH olanlarda psoriasis görülme sıklığı ise yaklaşık 7 kat artmıştır (7). Psoriasis ve İBH ortak genetik ve inflamatuvar yollara sahiptir (10). Psoriasis, CH ve ÜK için 6p21 gen lokusunda yakınlık geni bulunur. Bu alanda İBH gen lokusu IBD3 ve psoriasis ile ilgili PSORS1 lokusu yer alır. Th17 hücreleri, IL-23 ve IL-12B reseptör genleri de psoriasis, ÜK ve CH ile bağlantılı olarak saptanmıştır (97).

2.1.10.9. Maligniteler

Psoriasisli hastalarda özellikle şiddetli psoriasisde malignite riski artmış olarak bildirilmiştir (10). Bozulmuş immün yanıt, immünsupresif ve immün modulator tedaviler, kronik inflamasyon, sigara, alkol kullanımı ve obezite gibi komorbid durumların maligniteye yakınlık oluşturduğu düşünülmektedir (102). Psoriasisli hastalarda lenfoma, lösemi ve non melanoma deri kanserleri başta olmak üzere pek çok solid organ tümörü riskinde artış bildirilmiştir. Mesane kanseri, orofarenks/larinks, karaciğer/safra kesesi ve kolon/rektum kanserleri dahil olmak üzere antipsoriatik tedaviden bağımsız solid organ tümörlerindeki artışın alkol ve sigarayla bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Psoriasis hastalarında akciğer kanseri ve melanom dışı deri kanseri riski de artmaktadır. Non melanoma deri kanseri riski, yaş ve hastalığının şiddeti ile bağlantılı olarak artmaktadır. PUVA ve/veya siklosporine maruz kalan hastalarda skuamöz hücreli karsinoma daha sık rastlanmakta ve özellikle erkeklerde daha yüksek oranda ortaya çıkmaktadır (10,86,102).

2.1.10.10. Psikososyal komorbiditeler

Psoriasisli hastalarda anksiyete/depresyon, stress, özgüven eksikliği, kendini suçlu ve değersiz hissetme, utanma/damgalanma hissi, sosyal izolasyon, erektil disfonksiyon, cinsel isteksizlik ve intihar düşüncesinin arttığı bildirilmektedir (97). Ayrıca sigara ve alkol kullanımı gibi alışkanlıklar bu hastalarda daha yüksektir (38).

2.1.10.11. Kronik böbrek hastalığı (KBH)

Psoriasisin renal tutulumu hakkında çelişkili sonuçlar mevcuttur. Psoriasisde sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında renal tutulum açısından anlamlı fark olmadığını bildiren çalışmaların yanında psoriasis şiddeti arttıkça renal tutulum riskinin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (8,9). Orta ve özellikle şiddetli psoriasis vulgarisin kronik böbrek hasarı ve böbrek yetmezliği için bağımsız bir risk faktörü olabileceği sonucuna varılmış bildirimler de mevcuttur (10,103). Bazı çalışmalarda ise psoriasisli hastalarda kronik böbrek hasarı ve böbrek yetmezliği insidansının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (11,12). İngilterede yapılmış bir çalışmada psoriasisli hastalarda, psoriasis olmayan gruba kıyasla yaklaşık 4 kat, İsveç'te yapılan bir çalışmada ise yaklaşık 2 kat fazla böbrek hasarı nedeniyle ölüm tespit edilmiştir (10,104). Ancak halen psoriasis ve renal hasar arasındaki sonuçlar çelişkili olup geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.10.12. Tedavi ilişkili komorbiditeler

Psoriasis hastalarında özellikle şiddetli olgularda başlanılan sistemik tedaviler, nefrotoksisite, hepatotoksisite, dislipidemi, hipertansiyon ve cilt kanseri gibi istenmeyen yan etkilere yol açabilmektedir (97). Asitretin ve siklosporinin dislipidemiye, siklosporinin nefrotoksisiteye, metotreksatın hepatotoksisiteye, PUVA, metotreksat ve siklosporin tedavilerinin non melanoma deri kanserlerine yatkınlık oluşturduğu akılda tutulmalıdır. Yan etkiler yakın takip edilmelidir (86).

2.1.11 Tedavi

Psoriasisli hastalarda tedavi seçiminde; PAŞİ skoru, VYA, DYKİ ve doktorun global değerlendirmesi (DGD) skoru göz önünde bulundurulur. Hafif plak psoriasisde, topikal tedaviler ve dirençli durumlarda fototerapi uygulamaları; orta-şiddetli plak psoriasisde fototerapi, sistemik konvansiyonel tedaviler veya kombinasyon tedavileri; şiddetli psoriasisde ise sistemik konvansiyonel tedaviler, kombinasyon tedavileri veya biyolojik tedaviler önerilmektedir (84).

2.1.11.1. Topikal tedaviler

2.1.11.1.1. Kortikosteroidler

Hafif ve orta şiddetli psoriasiste ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Anti inflamatuvar etki gösterirler (78). Topikal kortikosteroidler topikal ve sistemik yan etkilere yol açabilir. Lokal yan etkileri; stria, telenjektazi, atrofi, hipertrikoz, akneiform erüpsiyon, rozasea, perioral dermatit, taşıflaksi ve hiperpigmentasyondur. Sistemik yan etkileri ise süperpotens kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı, geniş yüzeylere uygulanması, oklüzyon ile uygulama ve pediatrik hastalarda kullanımı ile deriden emilerek sistemik dolaşıma geçmesi sonucu oluşabilen hipotalamohipofizer aksın (HHA) baskılanmasıdır. Yan etkilerden korunmak için topikal kortikosteroidlerin uzun süreli (>6 hafta) ve aralıksız kullanımından kaçınmak gerekir (56,84,105).

2.1.11.1.2. D vitamin analogları

Epidermis hiperproliferasyonunu inhibe eder, kornifiye zarf oluşumunu artırarak ve transglutaminazı aktive ederek normal farklılaşmayı indükler. Terapötik etkinlikleri yüksek ve toksisiteleri sınırlıdır. Bu nedenle kalsipotriol ve diğer D3 vitamini analogları psoriasis hastalığı için birinci basamak tedavi ajanı olarak kullanılmaktadır. Psoriasis tedavisinde topikal kortikosteroidlerle vitamin D3 analoglarının kombinasyonu tedavi etkinliğini arttırırken steroidlere bağlı yan etki riskini azaltmaktadır (32).

2.1.11.1.3. Topikal kalsinörin inhibitörleri

Pimekrolimus ve takrolimus T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu baskılayarak etki gösterir. Psoriasisde onayı olmamasına rağmen yüz, fleksural bölge ve genital bölge gibi kortikosteroidlerin yan etki riskinin yüksek olduğu bölgelerde önemli bir tedavi seçeneği olarak yer alır. Bölgesel kaşıntı ve yanma hissi en sık karşılaşılan yan etkisidir (106).

2.1.11.1.4. Tazaroten

Psoriasis tedavisinde kullanılan topikal A vitamini derivativesidir. Tazarotenin aktif metaboliti tazarotenik asit, epidermisteki retinoik asit reseptörlerine seçici olarak bağlanarak etki gösterir. Epidermal proliferasyonu azaltır, transglutaminaz, kreatin 16 ekspresyonunu inhibe eder. Epidermal hiperproliferasyonu düzenleyici ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir.

Kontakt irritasyon en önemli ve kullanımı sınırlayan yan etkisidir. Bu nedenle genellikle kortikosteroidlerle kombinasyonu tercih edilir. Gebelik kategorisi X'tir ve gebelikte kullanımı mutlak kontraendikasyondur (32,80).

2.1.11.1.5. Keratolitikler

Salisilik asit gibi keratolitikler %5-10 konsantrasyonda olmak üzere, psoriasis tedavisinde adjuvan tedavi olarak önerilmektedir (32). Hiperkeratotik derinin inceltilmesi, stratum korneumun yumuşatılması ve hidrasyonu, diğer anti psoriatik topikal tedavilerin penetrasyonunun artırılması ve bariyer onarımı gibi etkileri mevcuttur (107).

2.1.11.1.6. Nemlendiriciler

Cildin daha derin kısımlarından suyun buharlaşmasını sınırlayan ve stratum korneumun nemlendirilmesini sağlayan tıkaçıcı bir film oluşturur. Stratum korneumun nem tutma kapasitesini artırır. Düzenli nemlendirici kullanılması psoriasisli hastalarda kepeklenme ve fissürleri azaltır. Plak ve saçlı deri psoriasisinde kaşıntının azalmasında fayda sağlar (107).

2.1.11.2. Fototerapi

Topikal tedavilere yanıt vermeyen orta ve şiddetli psoriasis hastarında ilk tercihtir. PUVA, UVB ve dar bant UVB uygulanabilmektedir. Dar bant UVB psoriasis tedavisinde etkili ve güvenilir olduğundan en sık tercih edilen fototerapidir. Çocuklar ve gebelerde kullanılabilmesi önemli bir avantajdır (78). Fototerapi sitokinler aracılığıyla Th2 yolağını aktive ederek, Th1/Th17 yolağını baskılamaktadır, langerhans hücrelerinin, keratinositlerin apoptozu indükler, langerhans hücrelerinde ve diğer anahtar hücrelerde immunsupresyon yaparak psoriasisdeki inflamatuvar süreci baskılamaktadır (108).

2.1.11.3. Sistemik konvansiyonel tedaviler

2.1.11.3.1. Asitretin

Th1 ve Th17 aktivitesini baskılayan ve keratinosit farklılaşmasını düzenleyen retinoid türevidir. Topikal tedavilere, fototerapiye dirençli orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Eritrodermik psoriasis, püstüler psoriasis, palmoplantar psoriasisde monoterapi, plak psoriasisde ise genellikle fototerapi ile kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır. İmmunsupresyona yol açmaması önemli bir avantajdır (80,106). Gebelik,

emzirme, karaciğer ve böbrek yetmezliği, kontrolsüz hiperlipidemi, aşırı alkol kullanımı gibi durumlar asitretin kullanımının mutlak kontraendikasyonlarıdır. Gebelik kategorisi X'dir. Hastaların tedavi sırasında ve tedavi sonrası en az 3 yıl süreyle kontrasepsiyona devam etmesi ve kan bağışında bulunmaması gerekmektedir (32). Keilit, saç dökülmesi, cilt kuruluğu, tırnaklarda kırılabilirlik ve piyogenik granülom gibi mukokutanöz yan etkiler sık görülmektedir. Asitretin kullanımı sırasında hipertrigliseridemi başta olmak üzere hiperlipideminin ve karaciğer toksisitesinin yakın takibi yapılmalıdır (106).

2.1.11.3.2. Metotreksat (MTX)

Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek timidin ve pürin biyosentezini baskılayan, DNA sentezini inhibe eden bir folik asit analogudur. 5-aminoimidazole-4-karboksamid ribonükleotid transformilaz enzimini inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterir (1,109). MTX orta ve şiddetli plak psoriasisde, eritrodermide, püstüler psoriasisde ve PsA tedavisinde etkilidir. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, alopesi, kemik iliği supresyonu, karaciğer enzimlerinde artış, gastrointestinal ülserler, pnömoni, ateş ve enfeksiyonlara eğilimdir. MTX kullanımından en az 24 saat önce veya sonra 5 mg folik asit desteği verilmesi, gastrointestinal yan etkileri, stomatit riskini, karaciğer enzimlerinde anormallik oluşma riskini azaltmaktadır (110). Gebelik katagorisi X olup kullanıldığı süre boyunca ve sonrasında 3 ay kontrasepsiyon sağlanması gerekmektedir. Karaciğer yetmezliği, aşırı alkol alımı, gebelik, aktif tüberküloz ve enfeksiyonlar, aktif peptik ülser kesin kontraendikasyonlarıdır (80,110).

2.1.11.3.3. Siklosporin

İmmünesupresif etkisini IL-2 üretimini baskılayıp T lenfositlerin çoğalmasını önleyerek gösterir (78,111). Orta ve şiddetli plak psoriasis, püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasisde endikedir. Siklosporinin 2-4 haftada hızlı etki göstermesi, daha az miyelosupresyon ve hepatotoksisiteye yol açması önemli avantajlarıdır (112). Nefrotoksisite riskinden dolayı devamlı kullanım süresi 2 yılı aşmamalıdır (111). Siklosporinin nefrotoksik etkisi doz ve süre bağımlıdır. Bu nedenle kısa süreli ve aralıklı tedavi tercih edilir (1). En önemli yan etkisi nefrotoksisite ve hipertansiyondur. Hiperkalemi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları, hiperlipidemi, hipertrikoz ve gingival hiperplazi diğer önemli yan etkileridir. Uzun dönem yan etkileri ise skuamöz hücreli karsinom başta olmak üzere non melanoma deri kanseri riskinde görülen artıştır. Bu nedenle fototerapi ile kombine edilmemesi önerilmektedir (106,112).

Siklosporin kullanımı sırasında renal fonksiyonlarının ve kan basıncının yakın takibi yapılmalıdır (112).

2.1.11.3.4. Apremilast

İmmun hücrelerde hücre içi fosfodiesteraz-4'ü inhibe ederek siklik AMP bozulmasını önleyen küçük bir moleküldür. Fototerapi, MTX, siklosporin, asitretin veya PUVA'nın başarısız olduğu orta-şiddetli plak psoriasisli hastalarda ve hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçların başarısız olduğu psoriatik artrit hastalarında kullanılmaktadır. En sık görülen yan etki diyare ve kusmadır (32,110).

2.1.11.3.5. Fumarik asit esterleri

Orta ve şiddetli erişkin psoriasisde Almanya'da onaylı, geniş immunmodulator etkilere sahip bir ilaçtır (112). Diğer ülkelerde endikasyon dışı olarak kullanılabilir. TNF- α , IL-12 ve IL-23 üretimini azaltarak etki gösterdiği düşünülmektedir (106). En sık görülen yan etkisi ilk haftalarda sıklıkla görülen gastrointestinal intoleranstır. Diğer yan etkileri lökopeni, lenfopeni, eozinofili, flushing, proteinüri, serum kreatinin düzeyinde artış ve karaciğer enzimlerinde yükselmedir (110).

2.1.11.4. Biyolojik tedaviler

2.1.11.4.1. TNF-alfa İnhibitörleri

Geleneksel sistemik ajanlara göre ciddi yan etki riskleri daha azdır. Genellikle gebelikte güvenli kabul edilirler. Enfeksiyonlarda ve bazı malignitelerde, özellikle kutanöz skuamöz hücreli karsinomda artışla ilişkilendirilmiştir. Anti-TNF ile tedavi edilen hastalarda tüberküloz gelişme riski yüksektir. Bu nedenle yıllık tüberküloz taraması önerilmektedir. Ayrıca nadiren paradoksal kötüleşme bildirilmektedir (106).

Etanersept: Orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde 2004 yılında onay almış ilk TNF- α inhibitörüdür. Monomerik yapıdaki reseptörlere göre doğal TNF- α 'ya 500-1000 kat daha fazla afinite gösterir. Dolaşan TNF- α 'ya karşı etkilidir, reseptöre tutunmuş TNF- α üzerine etkisi yoktur (1,113). Fototerapi ve sistemik konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen ve /veya kontraendike olan orta ve şiddetli kronik plak psoriasis ve psoriatik artritte kullanılmaktadır. Uygulama şeması ilk 12 hafta haftada iki kez 50 mg subkutan olarak başlanıp, idame tedavisinde haftada 50 mg olarak devam etmek şeklindedir. Aralıklı tedavide uygun bir ajandır (114).

Adalimumab: Serbest ve membrana bağı bulunan TNF- α 'yı inhibe ederek etki gösteren insan kaynaklı monoklonal bir antikordur. TNF- α ile p55 ve p75 TNF- α hücre-yüzey reseptör ilişkisini bloke ederek etki gösterir. TNF eksprese eden tüm mononükleer hücrelerin apoptozunu indükler. Plak psoriasis ve PsA tedavisinde kullanılır. Pediatrik kronik plak psoriasisde 4 yaş ve üzerinde kullanım onayı mevcuttur. İlk doz 80 mg subkutan, ikinci doz 1 hafta sonra 40 mg olarak uygulanır. İdame tedavisine ise 2 haftada bir 40 mg subkutan uygulama olarak devam edilir (84,111).

İnfliksımab: Kimerik yapıda (fare/insan) monoklonal IgG1 tipi antikordur. TNF- α 'nın solubl ve membranöz formlarını inhibe eder. Tedavi dozu 5 mg/kg olup yavaş infüzyon şeklinde uygulaması yapılır. İndüksiyon fazında 0, 2 ve 6. haftalarda tedavi verilir. İdame tedavi 8 haftada bir olacak şekilde düzenlenir. En sık görülen yan etkisi ise olguların yaklaşık %20'sinde görülebilen infüzyon reaksiyonlarıdır (110).

Sertolizumab pegol: TNF- α 'yı inhibe ederek etki gösteren, rekombinant yapıda, humanize bir monoklonal antikordur. Polietilen glikol ile pegilize edilmiş Fab kısmından oluşur. Fc kısmının olmaması sayesinde kompleman aracılı sitotoksositeye neden olmaz, inflame dokularda daha uzun kalabilir ve gebelikte plasentaya geçişi minimal düzeydedir. Ayrıca Fc kısmının olmaması düşük immunosite potansiyeli sağlar. Pegile edilmiş Fab içermesi ise dolaşımda kalış süresini uzatmaktadır (115). Uygulama şeması 400 mg başlangıç dozunun ardından iki haftada bir 400 mg idame şeklindenir. Hasta 90 kilonun altında ise 0, 2 ve 4. haftada bir 400 mg, sonrasında 2 haftada bir 200 mg dozda subkutan olarak uygulama da yapılabilmektedir (116).

2.1.11.4.2. Anti interlökinler

Psoriasis patogenezinde TNF- α başta olmak üzere IL-12/23, IL-23, IL-17A ve IL-17 reseptörü (IL-17RA) alt biriminin inflamatuvar süreçte kritik rol oynadığı son zamanlarda ortaya konulmuştur. Güncel tedavi şemalarında bu sitokinleri hedef alan tedaviler yerini almıştır (62).

➤ IL-17 İnhibitörleri

Sekukinumab: Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından Ocak 2015'te onaylanmış, rekombinant, yüksek afiniteli, tamamen insan anti-IL17A IgG1k monoklonal antikordur. IL-17'e seçici olarak bağlanır ve IL-17'nin keratinositler üzerindeki proinflamatuvar etkisini engeller (117). Orta ve şiddetli plak psoriasis ve PsA tedavisinde

onaylıdır (106). Psoriasis tedavisinde 0, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda 300 mg ve 4 haftada bir 300 mg dozda idame şeklinde uygulanır (117,118).

İksekizumab: IL-17A'yı nötralize ederek etki gösteren insan kaynaklı, anti-IL-17 immünoglobulin G4 tipi monoklonal bir antikordur (80). Orta ve şiddetli plak psoriasis tedavisinde 2016 yılında ve PsA tedavisinde 2017 yılında onay almıştır. İksekizumabın inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda İBH'de kötüleşmeye sebep olabileceği bildirilmiştir (119). İksekizumab ilk haftadan itibaren hızlı etki göstermektedir (1). Tedavi şeması 160 mg subkutan ilk uygulamayı takiben 2, 4, 6, 8, 10 ve 12. haftada 80 mg, 4 haftada bir 80 mg/subkutan idame şeklindedir (118).

Brodalumab: Diğer IL-17 inhibitörlerinden farklı olarak, keratinosit ve immün hücrelerdeki IL-17A reseptörünü hedef alan insan IgG2k monoklonal antikordur. Orta ve şiddetli plak psoriasis tedavisi için 2017 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Orta ve şiddetli plak psoriasisde brodalumab dozu 0, 1. ve 2. haftalarda 210 mg subkutan, daha sonra idame tedavi ise iki haftada bir 210 mg olmak üzere subkutan yolla uygulama şeklindedir (80,118).

➤ IL 12/23 inhibitörleri

Ustekinumab: IL-12 ve IL-23'ün p40 alt birimine karşı yüksek özgüllük ve afiniteye sahip rekombinant, tamamen insan kaynaklı IgG1κ tipi antikordur. Th1 ve Th17 hücreleri üzerine etki gösterir. Ustekinumab 2009 yılında psoriasis tedavisinde onaylanmıştır. Konvansiyel tedavilere yanıtızsız orta ve şiddetli plak psoriasis ve PsA'de kullanılır. Ustekinumabın 45 mg veya 90 mg'lık 2 formu bulunur. Hasta 100 kg altı ise 45 mg, 100 kg üstü ise 90 mg'lık doz uygulanır. Ustekinumabın 0 ve 4. haftada 45 veya 90 mg subkutan uygulaması yapılır. Her 12 haftada bir 45 mg veya 90 mg subkutan olacak şekilde idame tedaviye devam edilir (1,73,110).

➤ IL-23 İnhibitörleri

IL-23'ün Th17 hücrelerinin "ana düzenleyicisi" olarak keşfedilmesiyle birlikte psoriasis tedavisinde IL-23'ün p19 subunitini hedef alan guselkumab, tildrakizumab ve risankizumab adında antagonistler geliştirilmiştir.

Guselkumab: FDA tarafından 2017 yılında onaylanan ilk IL-23 antagonistidir. IL23'ün p19 subünitine bağlanarak etki gösteren immünoglobulin G1λ (IgG1λ) izotipinde

tamamen insan monoklonal antikorudur. Orta ve şiddetli plak psoriasis tedavisinde onaylı olup henüz PsA tedavisinde kullanımı onaylı değildir. Guselkumab 100 mg dozda, 0 ve 4. haftalarda uygulandıktan sonra 8 haftada bir 100 mg subkutan uygulama şeklinde devam edilir (118,120).

Tildrakizumab: IL-23 p19'u selektif olarak inhibe eden humanize monoklonal bir IgG1 κ antikorudur. Tildrakizumab 2018 yılında orta ve şiddetli plak psoriasis tedavisinde onay almıştır. En sık gözlenen yan etkiler üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit ve baş ağrısı olarak bildirilmiştir. Doz şeması 0 ve 4. haftada 100 mg, daha sonra 12 haftada bir 100 mg subkutan uygulama şeklindedir (118,120).

Risenkizumab: IL-23'ün p19 alt birimine bağlanarak IL-23'ün reseptör etkileşimini önleyen humanize IgG1 monoklonal antikorudur. Doz şeması 0 ve 4. haftada 150 mg ,sonrasında 12 haftada bir 150 mg subkutan uygulama şeklindedir. En sık bildirilen yan etkisi viral üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır (118,121).

2.2 RENAL HASAR BELİRTEÇLERİ

2.2.1 GFR

Glomerülden süzülen plazmadaki maddelerin dakikadaki mililitre cinsinden oranıdır. Yetişkin bir erkek için GFR 90-120 ml/dk/1.73 m²'dir. Glomerüler fonksiyonun genel göstergesidir. GFR, genel olarak fonksiyonel, patolojik, klinik ve prognostik faktörlere dayalı olarak sağlık ve hastalıkta karmaşık fonksiyonlar için en iyi indeks olarak kabul edilir. Herhangi bir sebeple GFR'nin <60 ml/dk/1.73 m² olması ve bu durumun 3 aydan uzun süre devam etmesi kronik KBH olarak tanımlanır. GFR ölçümleri KBH evrelendirilmesi ve tedavi takibinde kullanılmaktadır (122).

2.2.2 Üre-Kreatinin

Glomerüler fonksiyonu değerlendirmenin en kolay ve en basit yöntemi üre ve kreatinin serum konsantrasyonu ölçümüdür. Serum kreatinin seviyeleri glomerüler fonksiyonların değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametrelerdendir. Kreatininin tamamı böbreklerden atılır. Böbrek tarafından azalan klirens, artan serum kreatinini ile sonuçlanır.

Serum kreatininini kas kitlesiyle artar, gebelikte azalır, diyetle özellikle kırmızı et tüketimi ile ciddi değişimler gösterebilir. Serum kreatinin düzeylerindeki artış böbrek yetmezliğinin geç dönem bulgusudur. Böbrek fonksiyonu, serum kreatinininde artış gözlenmeden önce %50 oranında azalmıştır. Bu nedenle serum kreatinin düzeyleri böbrek hasarını erken dönemde belirlemekte kullanılabilecek bir belirteç değildir (123,124). Serum üre düzeyleri yüksek proteinli diyet, dehidratasyon, gastrointestinal kanama, malignensi, katabolik durumlar, kortikosteroid ve tetrasiklin gibi ilaçların kullanılması sırasında artış gösterir. Düşük proteinli diyet, açlık, anabolik süreçler, gebelik, hipotiroidizm, karaciğer hastalıkları, artmış antidiüretik hormon düzeyleri serum üre düzeylerinde azalma ile ilişkilidir (124).

2.2.3 Proteinüri (Spot idrarda protein/kreatinin oranı)

Proteinüri, KBH tanısı ve takibinde kullanılan önemli bir parametredir. İdrarla protein atılımı normalde günlük 150 mg'ın altındadır. Daha yüksek protein atılımı patolojik kabul edilir ve proteinüri olarak tanımlanır. DM, HT gibi sistemik hastalıklar, nefrotik sendrom, multiple myelom, toksik nefropati, nefroskleroz, kronik intersitisyel nefrit, polikistik böbrek hastalığı, renal tübüler hastalık gibi böbrek hastalıkları ve ilaç kullanımı gibi çeşitli sebeplerle proteinüri oluşabilir. Proteinürlü hastalarda genellikle semptomla rastlanmaz (125). Renal hastalık oluşma ihtimali yüksek bireylerde proteinüri taramaları yapılması önerilmektedir. Proteinürinin ortaya çıkarılması için tarama testi olarak TİT kullanılmakta ve 24 saatlik idrarda proteinüri tespiti altın standart olarak kabul edilmektedir. Proteinüri ölçümünde 24 saatlik idrar örneği toplamanın zor olması ve standardizasyonunun sağlanamaması nedeniyle spot idrarda protein/kreatinin oranının incelenmesinin günlük pratikte daha uygun olabileceği düşünülmektedir (126,127).

2.2.4 Albuminüri (Spot idrarda albumin/kreatinin oranı)

Normal şartlarda böbreklerden günlük albumin atılımı 30 mg'ın altındadır. Mikroalbuminüri, günlük 30-300 mg arası albumin atılımı olarak tanımlanır. Mikroalbuminüri diabetik nefropatinin bilinen en erken bulgusudur ve kardiyovasküler hastalık riski artışının habercisidir. Mikroalbuminürinin tespitinde 24 saatlik idrarda albumin ölçümü altın standarttır. Ancak uygulama zorlukları nedeniyle spot idrarda albumin/kreatinin oranlarına bakılmasının tarama testi olarak daha uygun olacağı bildirilmektedir (128).

2.2.5 KIM-1

Proksimal tübül hücrelerinden üretilen tip I transmembran glikoproteinidir. Sağlıklı böbreklerde KIM-1 düşük seviyelerde eksprese edilir. Genellikle yaşla birlikte KIM-1 seviyelerinde lineer bir artış görülür. Erkeklerde biraz daha yüksek tespit edilir (20). Üriner KIM-1 düzeyleri iskemik-reperfüzyon hasarı durumlarında ve ilaç ilişkili tübüler hasarda hızla artış gösterir. İskemi-reperfüzyon hasarı meydana geldikten 48 saat sonra, farklılaşmamış proliferatif proksimal tübül epitel hücrelerinde KIM-1 tanımlanabilir düzeyde tespit edilir. İskemik/toksik böbrek hasarında, hücre dışı alanı bir matriks-metalloproteinaza (MMP) bağlı bir süreçte zardan ayrılır, böylece idrarda KIM-1 seviyesi hızla artar (129). Bu nedenle KIM-1'in tübüler hasarı takiben, tübüler epitel hücre hasarının derecesini izlemek için kullanılabilecek potansiyel bir biyobelirteç olduğu belirtilmektedir. Yüksek KIM-1 seviyeleri, inflamasyon ve fibrozis derecesi ile korelasyon göstermektedir (20,130).

KIM-1'in fosfatidilserin reseptörü olarak hareket ettiği ve böylece hasar görmüş böbrek epitel hücrelerinde apoptotik cisimlerin ve hücre kalıntılarının fagositozuna aracılık ettiği gösterilmiştir (131). Akut böbrek yetmezliği (ABY), böbrek fonksiyonunda hızlı, belirgin ve geri dönüşümlü bir kayıp ile karakterizedir. ABY tanısı genellikle serum kreatinin düzeylerinin değerlendirmesi ile yapılır. Bununla birlikte serum kreatinin seviyeleri ABY'nin erken evresindeki hasarı saptamakta yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle renal hasarı daha erken tespit edilebilen biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. KIM-1, serum kreatinin düzeylerinden daha önce yükselir. Üriner KIM-1, tübüler yaralanmadan birkaç saat sonra artar. Ayrıca, üriner KIM-1, böbrek hasarının ciddiyetini belirleme için de yararlı bir biyobelirteçtir (20). İlaç toksisitesine yönelik yapılan bazı çalışmalarda KIM-1'in üre, kreatinin ve N asetil beta glukozaminidaza (NAG) göre ABY'nin erken tespitinde daha sensitif ve spesifik olduğu bildirilmiştir (130,132). KIM-1'in KBH teşhisinde kullanılması hakkında literatürde pek çok çalışma mevcuttur (20,133,134). Normal böbrek fonksiyonu olan yetişkinlerde yapılan bir çalışmada KIM-1 5 yıl içinde gelişebilecek evre 3 KBH ve/veya hızlı böbrek fonksiyonu düşüşü (albuminüriden bağımsız olarak) ile ilişkili bulunmuştur (135). DM hastalarında yapılan, yaklaşık 6 yıllık izlem içeren bir çalışmada ise KIM-1 düzeylerinin GFR düşüşü (>30), kardiyovasküler risk ve mortalite artışının öncüsü olabileceği sonucuna varılmıştır (136). Tübüler biyobelirteçlerden özellikle üriner KIM-1'in, diabetik böbrek hasarı, kronik böbrek hastalığının teşhisi ve prognozunun tayini için kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğu bildirilmektedir (20).

2.2.6 NGAL

Lipokalin ailesinden 25 kDa'lık bir proteindir. İnsan NGAL'i bir monomer ve 45-kDa homodimer olarak bulunur. Ayrıca nötrofillere özgü 135-kDa ağırlığında bir heterodimer formu da mevcuttur (131). NGAL başlangıçta nötrofillerde tanımlanmıştır, ancak böbreklerde ve diğer organlarda da doku hasarına sekonder olarak hızlı bir şekilde eksprese edilir. NGAL bakterilerin hücre dışı demiri almak için kullandığı sideroforlara bağlanıp demiri temizleyerek antibakteriyel savunmaya katkıda bulunur. NGAL-Fe-siderofor kompleksi, tübüler hücreler tarafından işlenir, sitoplazmik demir konsantrasyonunu artırır ve demire bağlı süreçleri aktive eder. Serbest NGAL hücre içi demiri hücre dışına taşır. NGAL böbrek dahil olmak üzere çeşitli organlarda epitelyal büyümeyi demirden bağımsız mekanizma ile teşvik eder (16). Farklı hücre tiplerinde çok düşük miktarlarda eksprese edilir. Henle halkasının kalın çıkan kolu ve toplama kanalının interkalasyonlu hücreleri böbrekte NGAL üretiminin yapıldığı bölgelerdir. NGAL, glomerül tarafından filtrasyona uğrar ve proksimal tübül tarafından yeniden emilir. ABY sonrası tübüler yeniden emilimdeki azalma, idrar NGAL konsantrasyonunda artışa neden olabilir. NGAL, iskemik veya toksik böbrek hasarından hemen sonra yüksek miktarlarda üretilir ve tübüler hasarı gösterir (131). Seviyesindeki artış tübüler yaralanmadan 3 saat sonra tespit edilebilir ve yaralanmanın ciddiyetine bağlı olarak yaralanmadan yaklaşık 6-12 saat sonra zirve yapar. Yaralanma şiddetli olduğunda özellikle yaralanmadan sonra 5 güne kadar NGAL yüksekliği devam eder (137). NGAL, renal hasar sonucu oluşan ABY'nin erken teşhisinde sıkça araştırılan bir biyomarkerdir. NGAL, pediatrik ve yetişkin hastalarda kardiyak cerrahiden sonra ABY'nin erken tahmini, siplatin ve aminoglikozid gibi ilaçlara bağlı erken dönem nefrotoksisitenin değerlendirilmesi amacıyla pek çok klinik çalışmada kullanılmış bir biyobelirteçtir (130,131).

Üriner NGAL'in GFR'de saptanabilir değişiklikler gelişmeden önce böbrek hasarının iyi bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir. Evre 2-4 KBH olan çocuklarda yapılan bir çalışmada, plazma NGAL düzeylerinin GFR ile ters orantılı olduğu ve böbrek fonksiyonu 30 ml/dk'nın altında olanlarda NGAL'in böbrek fonksiyonunu değerlendirmede bir biyobelirteç olarak sistatin C'den daha iyi performans gösterdiği saptanmıştır. Plazma ve üriner NGAL'in, GFR düzeltildikten sonra dahi KBH progresyonu için öngörücü güce sahip olduğu ve böbrek hastalığının şiddetini yansıttığı bildirilmektedir (138). Çalışmalarda NGAL'in kronik böbrek hastalığının erken teşhisinde kullanılabilecek sensitivitesi yüksek bir biyobelirteç olduğu sonucuna varıldığı belirtilmektedir (139).

2.2.7 PCX

Podositler, glomerüler kapiller ağın yüzeyini kaplayan oldukça özelleşmiş epitel hücreleridir. Kılcal damar endotel hücreleri ve glomerüler kılcal duvarın seçici geçirgenliğini sağlayan glomerüler bazal membran (GBM) ile birlikte filtrasyon bariyerinin bir parçasıdır. Podositlerin kaybının, glomerüler hastalığın ilerlemesinde ve glomerülosklozusun gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Podositler sağlıklı bireylerde idrarda tespit edilmez veya inaktif böbrek hastalığı olanların idrarında az sayıda görülür (25). Üriner podositlerin, devam eden glomerüler hasarın proteinüriden daha spesifik bir belirteci olabileceği bildirilmektedir. PCX, podositlerin yüzeyinde bulunan major bir sialoglikoproteindir. PCX podositlerin şeklini ve yarık diyaframını korumada önemli bir role sahiptir. İdrarda artan PCX seviyeleri, böbrek hastalıkları için hastalık aktivitesinin ve podosit hasarının belirteci olarak kabul edilmektedir (23). Üriner PCX miktarı glomerüler hastalıklarda hasarın derecesi ile ilişkilidir. PCX podosit spesifik olmamasına rağmen podositüri tanısında en sık kullanılan belirteçtir (25). Proteinüri aktif veya persistan renal hasar ayırımı yapamazken, podositüri aktif glomerüler hastalığı göstermede daha değerlidir (26). Üriner PCX ile renal hasarın araştırıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur (18,24-26). PCX, diabetik hastalarda nefropatinin tespitinde kullanılabilecek bir erken dönem renal hasar biyobelirteci olarak bildirilmiştir (24). Sonuç olarak üriner PCX, glomerüler hasarın ve hastalık aktivitesinin tespitinde kullanılabilecek noninvaziv, kolay uygulanabilen erken dönem renal hasar biyomarkeri olarak önerilmektedir (18,26).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran psoriasis vulgaris tanısı olan ve/veya psoriasis vulgaris tanısı yeni konulan 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran, dışlama kriterlerini taşımayan ve psoriasis hastalığı olmayan 18 yaş ve üzeri sağlıklı gönüllülerden seçildi. Araştırma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na 02.02.2021 tarih ve 2021/03 sayılı kararı ile onaylandı. Hasta ve kontrol grubuna çalışma ve yapılacak işlemler hakkında bilgi verildi ve yazılı onam alındı. Veriler gizlilik ve evrensellik etik ilkeleri göz önünde bulundurularak saklandı.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Gebelik ve laktasyon döneminde olmak,
- Bilinen glomerülonefrit, tübülointerstisyel nefrit, persistan proteinüri, persistan hematüri gibi kronik renal hastalık öyküsü olmak,
- Akut / kronik böbrek yetmezliğine sahip olmak,
- Nefrektomi ve renal transplantasyon öyküsü olmak,
- Polikistik böbrek hastalığı, soliter böbrek gibi konjenital üriner sistem anomalisi olması ve/veya mesane çıkış obstrüksiyonu, nörojenik mesane, nefrolitiazis gibi obstrüktif nefropatiye yolaçabilen hastalıklara sahip olmak,
- Hidronefrotik böbrek varlığı,
- Son 1 ay içinde piyelonefrit başta olmak üzere üriner sistem enfeksiyonu geçirmiş olmak,
- Bilinen DM, HT, metabolik sendrom gibi kronik metabolik ve endokrinolojik hastalık öyküsü olmak,
- İBH, romatoid artrit, ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi inflamatuvar romatolojik hastalık öyküsü olmak,
- Son 3 ay içerisinde düzenli nefrotoksik (siklosporin, aminoglikozid, kemoterapi ilaçları vs) ilaç kullanım öyküsü varlığı,
- Son 3 ay içinde immunsupresif tedavi almış olmak,
- Son 3 ay içerisinde geçirilmiş majör cerrahi operasyon veya yanık öyküsü varlığı,
- Son 3 ay içerisinde ağır tempolu, düzenli egzersiz yapmak

- Son 3 hafta içerisinde herhangi bir sebeple nefrotoksik ilaç (analjezik, miyorelaksan, antidepresan, anihistaminik, antikolinergik, antiviral ajanlar, antibiyoterapi, kontrast madde, bitkisel ilaç, ağır metaller, proton pompa inhibitörleri, diüretik ilaçlar, ACE-İ, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) vs. kullanmış olmak,
- Son 3 hafta içerisinde hipovolemiye neden olabilecek kusma, ishal, oral sıvı alım güçlüğü, kanama, sepsis vs. öyküsü olmak,
- Renal hipoperfüzyona yol açabilecek KAH öyküsü olmak, perikardiyal kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve aterosklerotik vasküler hastalık öyküsüne sahip olmak,
- Bilinen vaskülit öyküsü olmak.

3.1 KULLANILAN YÖNTEMLER

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), hastalık süresi, artalji varlığı, artrit öyküsü, ailede psoriasis öyküsü ve tutulum yerleri ile ilgili bilgileri ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile değerlendirildi ve kaydedildi. Hasta ve kontrol grubunun bel çevresi ve tansiyon değerleri ölçülerek not edildi. Psoriasis hastalık şiddetini değerlendirmek üzere tüm hasta grubunda VYA tutulumu ve PAŞİ skoru hesaplandı, DYKİ anketi yapıldı ve skorlar kaydedildi. Hastalar ve kontrol grubu majör üriner sistem patolojilerinin/anomalilerinin ekartasyonu amacıyla üroloji anabilim dalı ile konsulte edildi. Hasta ve kontrol grubuna alınacak bireylere üriner sistem ultrasonografisi yapıldı. Anamnez, fizik muayene ve ultrasonografisinde majör üriner anomalisi/patolojisi tespit edilmeyen hastalar çalışmaya dahil edildi ve tetkik aşamasına geçildi. Psoriasisli hasta grubunda rutinde takip amaçlı yapılan tam kan sayımı, serum üre, kreatinin düzeyi, GFR, açlık glukoz seviyeleri, sedimentasyon, C reaktif protein (CRP), tam idrar tetkiki ve idrar mikroskopisi tetkikleri istendi. Hasta ve kontrol grubunda rutin tetkiklere ek olarak spot idrarda albümin, spot idrarda protein, spot idrarda kreatinin düzeyleri istendi ve üriner KIM-1, NGAL ve PCX düzeylerinin ölçülmesi planlandı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan ve kontrol grubundan 5 ml venöz kan örneği ve 2 adet 10 ml idrar örneği alındı. Kadın hastalarda idrar örnekleri menstruasyon döneminde ve menstruasyondan hemen sonra olmayacak şekilde foliküler fazda alındı.

3.1.1 Kan örneklerinin toplanması ve değerlendirilmesi

Kan örneğinin alınması: Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubundan 12 saatlik gece açlığını takiben, saat 9:00'da oturur vaziyette venöz kan örnekleri alındı. Serum eldesi için pıhtı aktivatörü içeren 5mL BD Vacutainer SST Advance Plus Blood Collection Tubes jel seperatörlü kuru tüp (lot 1117689; Becton Dickinson, Plymouth, İngiltere), hemogram için bir adet 3 mL BD Vacutainer™ Blood Collection K2EDTA tüp (lot 1085044; Becton Dickinson, Plymouth, İngiltere) kullanılarak kan alındı. Alınan kan örneklerinden serum eldesi için alınan jel seperatörlü tüp 30 dakika bekletildi. Kan örnekleri, 1250 g'de 15 dakika santrifüj edildi. Testler aynı gün çalışıldı.

- **Serumda glukoz, üre, kreatinin, GFR, CRP ve sedimentasyon testleri:** Serum glukoz düzeyi, heksokinaz- G6PDH; serum üre düzeyi, üreaz; serum kreatinin düzeyi kinetik alkalın pikrat; serum CRP düzeyi, turbidimetrik yöntemi kullanan Abbott Ticari Kitleri ile Abbott Architect C8000 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, ABD) Biyokimya otoanalizöründe ölçüldü. eGFR, CKD EPI formülü ile laboratuvar bilgi sistemi aracılığı ile hesaplandı. Sedimentasyon, Alaris ALS-1200S (%3.2–4N sodyum sitrat, Lot no: 12026) tüpü kullanılarak, Alaris (Alaris, ALS-100, auto ESR, Türkiye) sedimentasyon analiz cihazında ölçüldü.
- **Tam kan sayımı testi:** Hemogram, iki açıdan lazer ışığı saçılımı ve floresan sinyaller kullanarak hücreleri üç boyutlu incelemeye alan Sysmex XN-1000 (Sysmex Corp., Kobe, Japonya) hematoloji analizörü kullanılarak ölçüldü.

3.1.2 İdrar örneklerinin toplanması ve değerlendirilmesi

İdrar örneğinin toplanması: Hasta ve kontrol grubundan bir adet steril ve bir adet steril olmayan idrar numune kabına olmak üzere iki adet sabah ilk idrar örneği, orta akım idrarı olarak alındı. İdrar örnekleri üç saat içinde, ışık almayacak şekilde laboratuvara getirildi. Steril olmayan örnekte tam idrar tetkiki ve idrar mikroskopisi, spot idrarda albumin, protein ve kreatinin düzeyleri çalışıldı. Steril idrar numune kabındaki örnek ise NGAL, KIM-1 ve PCX ölçümleri için hazırlandı. Steril idrar numune kabından 10 ml idrar örneği tüplere alınarak 10 dakika 1000 g de santrifüj edildi. Örneğin süpernatant kısmı deney

günü aşamalı olarak çözülmek üzere -80 °C'de saklandı. Hazırlanan idrar örnekleri deney günü aşamalı olarak çözülerek toplu olarak çalışıldı. Tekrarlanan dondurma ve çözme işleminden kaçınıldı.

- **Tam idrar tetkiki ve idrar mikroskopisi:** İdrar analizi için örnekler aynı gün çalışıldı. Sysmex UC-3500 (Sysmex Corp., Kobe, Japonya) otomatik idrar analiz cihazında Sysmex UC 9-A (LOT No:AC1014) kiti kullanıldı. İdrar sediment ve mikroskopik incelemesi için Sysmex UD-10 Automated Urine Particles, Digital Imaging Device ve Sysmex UF-5000 Automated Flow Sitometre kullanıldı.
- **Spot idrarda protein, albumin ve kreatinin ölçümü:** Spot idrarda protein düzeyi, benzethonium klorid; spot idrarda albumin düzeyi immunoturbidimetrik; spot idrarda kreatinin düzeyi kinetik alkalın pikrat yöntemi kullanan Abbott Ticari Kitleri ile Abbott Architect C8000 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, ABD) Biyokimya otoanalizöründe ölçüldü.
- **Spot idrarda KIM-1:** Spot idrarda KIM-1 düzeyi, USCN marka KIM-1 ELISA ticari kiti (Katalog No: SEA785Hu, USCN Life Science Inc., Wuhan, Çin) üreticinin talimatlara uygun olarak çalışıldı. Kalibrasyon eğrisi 5000 pg/ml, 2500 pg/ml, 1250 pg/ml, 625 pg/ml, 312 pg/ml, 156 pg/ml, 78 pg/ml standartlar kullanılarak çizildi. Örneklerin 3 farklı kontrol seviyesi için; intra-assay % CVsi sırasıyla < %10 ve inter-assay %CV ise %12 altında, saptama limit 78–5000 pg/ml olarak bildirilmiştir. Sonuçlar pg/ml olarak bildirildi.
- **Spot idrarda NGAL:** Spot idrarda NGAL düzeyi, USCN marka Human NGAL ELISA ticari kiti (Katalog No: SEB388Hu, USCN Life Science Inc., Wuhan, Çin) üreticinin talimatlara uygun olarak çalışıldı. Kalibrasyon eğrisi 10 ng/ml, 5 ng/ml, 2.5 ng/ml, 1.25 ng/ml, 0.625 ng/ml, 0.312 ng/ml, 0.156 ng/ml standartlar kullanılarak çizildi. Örneklerin 3 farklı kontrol seviyesi için, intra-assay %CVsi sırasıyla %10 ve inter-assay %CV'ise %12 altında, saptama limit 0.156 -10 ng/ml olarak bildirilmiştir. Sonuçlar ng/ml olarak bildirildi.
- **Spot idrarda PCX:** Spot idrarda PCX düzeyi, USCN marka Human PCX ELISA ticari kiti (Katalog No: SEA768Hu, USCN Life Science Inc., Wuhan, Çin) üreticinin talimatlara uygun olarak çalışıldı. Kalibrasyon eğrisi 10 ng/ml, 5 ng/ml, 2.5 ng/ml, 1.25 ng/ml, 0.625 ng/ml, 0.312 ng/ml, 0.156 ng/ml standartlar kullanılarak çizildi. Örneklerin 3 farklı kontrol seviyesi için; intra-assay %CVsi %10 ve inter-assay %CV

ise %12 altında, saptama limit 0.156–10 ng/ml olarak bildirilmiştir. Sonuçlar ng/ml olarak bildirildi.

KIM-1, NGAL ve PCX idrar düzeyleri, ticari ELISA kitleri kullanılarak BIORAD Benchmark Plus Microplate Spectrophotometer (BİORAD, Benchmark Plus, Hercules, CA, ABD) ELISA okuyucusu kullanılarak ölçüldü.

3.2 İSTATİSTİKSEL METOD

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20 programı kullanıldı. Kantitatif verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov Simirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler ve normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde nonparametrik yöntemler kullanıldı. İki bağımsız grup karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için t testi veya Mann Whitney U testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher'in exact testleri kullanıldı. Kantitatif veriler tablolarda ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan (1. çeyrek-3. çeyrek) değerleri ile özetlendi. Kategorik veriler n (frekans) ve yüzdelerle (%) ifade edildi. Veriler % 95 güven düzeyinde incelenmiş olup, p değeri 0.05' ten küçük ise anlamlı olarak kabul edildi. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi yapılarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 44 kronik plak psoriasis hastası ve 44 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 88 kişi dahil edildi.

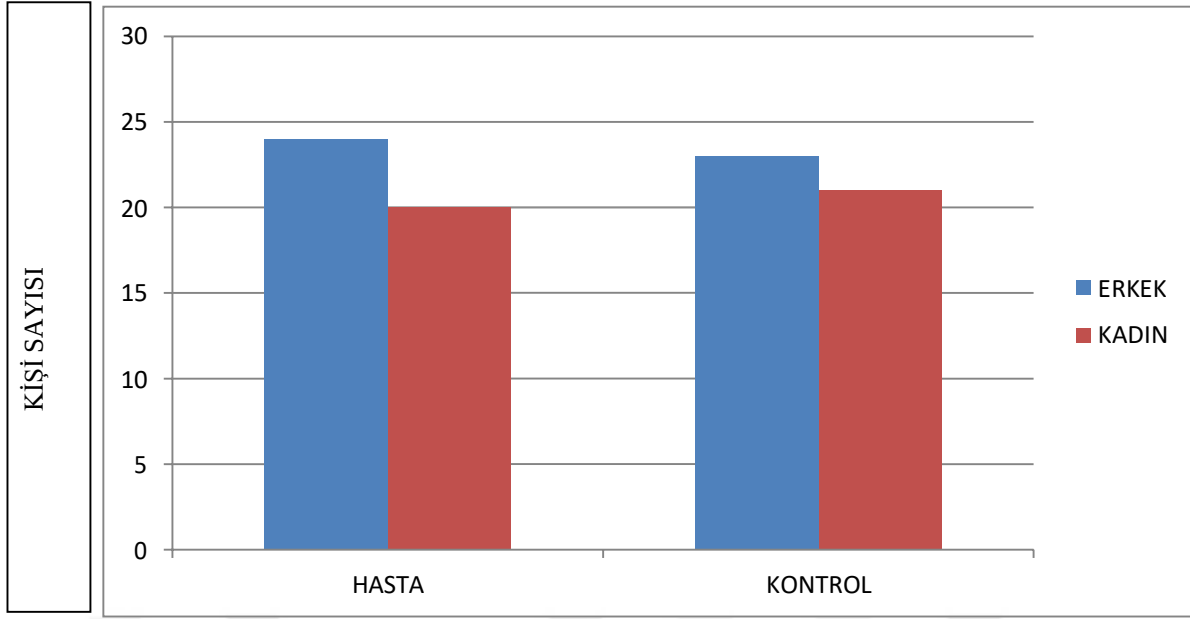
Hastaların % 45.5'i (n=20) kadın, %54.5'i (n= 24) erkek, sağlıklı kontrol grubunun ise % 47.7'si (n=21) kadın, %52.3'ü (n= 23) erkek idi.

Hastaların yaşları 19-70 yıl arasında değişmekteydi ve hastaların yaş ortalaması 37.9 ± 11.3 yıl idi. Hasta grubunda kadınların yaş ortalaması 39.1 ± 11.1 yıl, erkeklerin yaş ortalaması ise 36.9 ± 11.7 yıl olarak tespit edildi. Sağlıklı kontrol grubunda yaş aralığı 21-53 yıl arasında değişmekteydi. Kontrol grubunda yaş ortalaması 37.7 ± 9 yıl olarak tespit edildi. Kontrol grubunda kadınlarda yaş ortalaması 37.8 ± 9.5 yıl, erkeklerde ise 37.7 ± 8.7 yıl olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastalara ve kontrol grubuna ait yaş ve cinsiyet ile ilgili veriler tablo 4.1'de verilmektedir. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı şekil 4.1'deki gibidir.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik veriler

Yaş ve cinsiyet ile ilgili özellikler		Hasta grubu		Kontrol grubu		P değeri
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet	Toplam	44	100	44	100	0.831 ^a
	Kadın	20	45.5	21	47.7	
	Erkek	24	54.5	23	52.3	
Yaş ortalaması (yıl) ±standart sapma	Toplam	37.9±11.3		37.7±9		0.942 ^b
	Kadın	39.1±11.1		37.8±9.5		
	Erkek	36.9± 11.7		37.7±8.7		
Yaş aralığı (yıl) Min-max	Toplam	19-70		21-53		
	Kadın	19-63		21-50		
	Erkek	19-70		22-53		

^aKi-kare testi ^b Bağımsız gruplar için t-testi



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubundaki cinsiyet dağılımı

Kronik plak psoriasisli olan hastaların VKİ ortalaması 27 ± 5.9 iken kontrol grubunda VKİ ortalaması ise 25.6 ± 3.9 olarak saptandı. Her iki grup arasında VKİ açısından istatistiksel fark tespit edilmedi ($p = 0.181$).

Hasta grubunda bel çevresi 65-117 cm arasında idi ve bel çevresi ortalamasının 92.3 ± 14.2 cm olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda ise bel çevresi 69-113 cm arasında değişmekteydi ve kontrol grubunda bel çevresi ortalaması 90.3 ± 11.1 cm idi. Bel çevresi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0.470$).

Hasta grubunda sistolik kan basıncı ortalaması 120.7 ± 10.7 mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması 76.3 ± 8.3 mmHg olarak tespit edildi. Kontrol grubunda sistolik kan basıncı ortalaması 112 ± 9.8 mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması 71.8 ± 7.6 mmHg olarak tespit edildi. Her iki grupta sistolik ve diastolik kan basıncı normal sınırlarda olmasına rağmen sistolik kan basıncı ortalaması ($p < 0.001$) ve diastolik kan basıncı ortalaması ($p = 0.009$) hasta olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi.

Hasta ve kontrol grubuna ait VKİ, bel çevresi, kan basıncı ile ilgili veriler tablo 4.2’ de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunda kan basıncı, VKİ ve bel çevresine ait bulgular

	Hasta grubu		Kontrol grubu		p Değeri
	Ortalama	± Standart sapma	Ortalama	± Standart sapma	
VKİ (kg/m²)	27	5.9	25.6	3.9	0.181 ^a
Bel çevresi (cm)	92.3	14.2	90.3	11.1	0.470 ^a
Sistolik kan basıncı (mmHg)	120.7	10.7	112	9.8	<0.001 ^a
Diastolik kan basıncı (mmHg)	76.3	8.3	71.8	7.6	0.009 ^a

^a Bağımsız gruplar için t-testi, p<0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı

Hasta grubunda plak psoriasis hastalık süresi 1-40 yıl arasında değişirken ortalama hastalık süresi medyan değeri 11.5 (5.3-20) yıl olarak tespit edildi. Kadın hastalarda hastalık süresi medyan değeri 14 (5.8-20.8) yıl, erkeklerde ise hastalık süresi medyanı 10 (5.3-19) yıl olarak saptandı.

Ailede psoriasis öyküsü sorgulandığında hastaların %47.7'sinde (n=21) aile öyküsü mevcuttu. Aile öyküsü pozitif olanların %23.8'inde (n=5) birinci derece akrabalarında , %19.1'inde (n=4) ikinci derece akrabalarında ve %57.1'inde (n=12) hem birinci hem ikinci derece akrabalarında psoriasis öyküsü olduğu tespit edildi.

Ailesinde psoriasis öyküsü olan hastalarda PAŞİ medyan değeri 6.8 (5.6-8.5) iken, aile öyküsü olmayan hastalarda PAŞİ medyan değeri 7.5 (4.5-8.8) idi. Aile öyküsü olan hastalarda VYA medyan değeri 9 (7.5-13.5), aile öyküsü olmayanlarda ise VYA medyanı 9 (4-20) olarak tespit edildi. Psoriasisli hasta grubunda aile öyküsü pozitif olanlarda DYKİ medyan değeri 7 (5-11) iken aile öyküsü olmayanlarda medyan değeri 9 (5-13) idi. Ailesinde psoriasis öyküsü olan hastalar PAŞİ, VYA, DYKİ skorları açısından aile öyküsü olmayan hastalarla kıyaslandığında her iki grupta arasında PAŞİ (p=0.991), VYA (p=0.981), DYKİ (p=0.768) puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Hasta grubunda artralji öyküsü sorgulandığında; hastaların %29,6'sı (n=13) artralji tariflemekteydi. Kadın hastaların %40'ında (n=8), erkek hastaların %20,8'inde (n=5) artralji

mevcuttu. Kadınlarda erkeklere göre daha sık artralji öyküsü olduğu görüldü. Artralji tarifleyen altı hastada dirsek ekleminde, altı hastada diz ekleminde, dört hastada ayak metotarsofalangeal ekleminde, bir hastada el metokarpofalangeal ekleminde, üç hastada lumbosakral eklem üzerinde, iki hasta el distal interfalangeal ekleminde ve bir hastada el proksimal interfalangeal ekleminde ağrı öyküsü mevcuttu.

Artrit öyküsü hasta grubunun %6.8'inde (n=3) tespit edildi. Erkek hastaların %4.2'sinde (n=1), kadın hastaların %10'unda (n=2) artrit öyküsü mevcuttu.

Hastalık süresi, aile öyküsü, artralji ve artrit öyküsü ile ilgili veriler tablo 4.3' te verilmiştir.

Tablo 4.3. Hasta grubunda hastalık öyküsü ile ilgili veriler

	Toplam			Kadın			Erkek		
	medyan	min	max	medyan	min	max	medyan	min	max
Hastalık süresi (yıl)	11.5 (5.3-20)	1	40	14 (5.8-20.8)	1	40	10 (5.3-19)	1	35
Aile öyküsü (n) (%)	21 (%47.7)			10 (%50)			11 (%45.8)		
Artralji öyküsü (n) (%)	13 (%29.5)			8 (%40)			5 (%20.8)		
Artrit öyküsü (n) (%)	3 (%6.8)			2 (%10)			1 (%4.2)		

Psoriasisın tuttuğu vücut bölgeleri incelendiğinde; hastaların %84.1'inde (n=37) saçlı deri tutulumu, %90.9'unda (n=40) üst ekstremité, %90.9'unda (n=40) alt ekstremité, %59.1'inde (n=26) gövde ön yüz, hastaların %61.4'ünde (n=27) gövde arka yüz tutulumu izlendi. Psoriasisli hastaların %25'inde (n=11) invers bölge, %27.3'ünde (n=12) yüz tutulumu, %25'inde (n=11) genital bölge tutulumu ve olguların %70.5'inde (n=31) tırnak tutulumu saptandı. Kadınlarda en sık tutulum yerleri sırasıyla üst ekstremité (olguların %95'i), alt ekstremité (olguların %95'i) ve saçlı deri (%80'inde) idi. Erkek hastalarda ise en sık tutulum yerlerinin saçlı deri (%87.5'inde), üst ekstremité (%87.5'inde) ve alt ekstremité (%87.5'inde) olduğu görüldü.(Tablo 4.4)

Tablo 4.4. Psoriasis vulgaris tutulum bölgeleri

Tutulum yerleri	Toplam		Kadın		Erkek	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Saçlı deri	37	84.1	16	80	21	87.5
Üst ekstremité	40	90.9	19	95	21	87.5
Alt ekstremité	40	90.9	19	95	21	87.5
Gövde ön yüz	26	59.1	9	45	17	70.8
Gövde arka yüz	27	61.4	11	55	16	66.7
Genital	11	25	4	20	7	29.2
İnvers	11	25	2	10	9	37.5
Yüz	12	27.3	4	20	8	33.3
Tırnak	31	70.5	12	60	19	79.2

Hasta grubunda PAŞİ skoru 2.4-29 arasında değişkenlik göstermekteydi. PAŞİ skoru medyan değerinin 7.3 (4.9-8.7) olduğu tespit edildi. Kadın hastalarda PAŞİ skoru 2.4-12 arasında değişmekteyken kadınlarda PAŞİ skoru medyanı 6.5 (4.8-8) idi. Erkek hastalarda PAŞİ skoru 2.4-29 arasında iken erkeklerde PAŞİ medyan değeri 7.7 (5.8-9) olarak saptandı. PAŞİ skoru 10'nun üzeri olan beş erkek ve iki kadın olmak üzere toplam yedi hasta mevcuttu. Hasta grubunda 37 hastada PAŞİ 10' un altındaydı.

Hasta grubunda VYA tutulumu 1-85 arasında değişmekteydi ve VYA medyan değeri 9 (7-15) olarak saptandı. Kadın hastalarda VYA tutulumu medyan değeri 8.5 (4.3-10) iken erkeklerde VYA tutulum medyan değeri 10 (8-19) olarak tespit edildi.

Hasta grubunda DYKİ 1-29 puan arasında değişmekteydi ve DYKİ medyan değeri 8.5 (5-11) olarak tespit edildi. Erkek hastalarda DYKİ 1-29 arasında değişmekteydi ve DYKİ medyan değeri 9 (5-11.8) idi. Kadın hastalarda DYKİ puanı 2-19 arasındaydı ve kadın hastalarda DYKİ medyanı 7 (5.3-10.8) idi.

Tırnak tutulum şiddeti hastalarda NAPSİ skoru ile hesaplandı. NAPSİ skoru 0-104 puan arasında değişmekteydi ve NAPSİ medyan değeri 13 (3-37.5) idi. Hasta grubunun %70.5'inde (n=31) tırnak tutulumu mevcuttu. Kadın hastaların %60'ında (n=12) tırnak tutulumu gözlemlendi ve kadınlarda NAPSİ medyan değeri 10.5 (0.8-28.8) idi. Erkek hastaların %79.2'sinde (n=19) tırnak tutulumu izlendi. Erkek hastalarda NAPSİ medyan değeri ise 19 (3-44.8) olarak tespit edildi. Tırnak tutulumu olan hastaların %3.2'sinde (n=1) el distal interfarengial eklem hassasiyeti eşlik etmekteydi.

Hasta grubuna ait hastalık şiddeti değerlendirme ölçeklerine (PAŞİ, VYA tutulumu ve DYKİ, NAPSİ) ait veriler tablo 4.5 te verilmiştir.

Tablo 4.5. Psoriasis hastalık şiddetine ait veriler

Hastalık şiddet ölçekleri	Medyan değeri (1. Çeyrek-3. Çeyrek)			Min-max değerleri	
	Toplam	Kadın	Erkek	Minimum değer	Maksimum değer
PAŞİ skoru	7.3 (4.9-8.7)	6.5 (4.8-8)	7.7 (5.8-9)	2.4	29
VYA tutulumu	9 (7-15)	8.5 (4.3-10)	10 (8-19)	1	85
DYKİ	8.5 (5-11)	7 (5.3-10.8)	9 (5-11.8)	1	29
NAPSİ skoru	13 (3-37.5)	10.5 (0.8-28.8)	19 (3-44.8)	0	104

- ✓ $VYA \leq 10$ / $PA\dot{S}\dot{I} \leq 10$ / $DYK\dot{I} \leq 10$ olanlar hafif plak psoriasis
- ✓ $VYA \leq 10$ / $PA\dot{S}\dot{I} \leq 10$ / $DGD > 2$ ve $DYK\dot{I} > 10$ olanlar orta-şiddetli plak psoriasis kabul edildi.
- ✓ $PA\dot{S}\dot{I} > 10$, $DYK\dot{I} > 10$ ve/veya VYA tutulumu > 10 olan hastalar şiddetli psoriasis olarak değerlendirildi.

$PA\dot{S}\dot{I}$ skoru, VYA ve $DYK\dot{I}$ birlikte değerlendirildiğinde yukarıdaki kriterlere göre hasta grubunun % 52.3'ü (n=23) hafif şiddetli psoriasis, % 9.1'i (n=4) orta şiddetli psoriasis, % 38.6'sı (n=17) şiddetli psoriasis olarak değerlendirildi. Erkek hastaların %50'si (n=12), kadın hastaların %25'i (n=5) şiddetli psoriasis olarak değerlendirildi.

Hasta grubunda serum üre değerleri 13-43 mg/dl arasındaydı ve üre değeri ortalamasının 26.7 ± 6.4 mg/dl olduğu saptandı. Kontrol grubunda serum üre değerleri 14-47 mg/dl arasında iken serum üre ortalamasının 28.4 ± 7.5 mg/dl olduğu tespit edildi. Serum üre değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.246).

Hasta grubunda kreatinin değerlerinin 0.55-1.10 mg/dl arasında değiştiği ve ortalamasının 0.78 ± 0.12 mg/dl olduğu tespit edildi. Erkek hastalarda kreatinin ortalaması 0.86 ± 0.11 mg/dl iken kadın hastalarda 0.69 ± 0.06 mg/dl idi. Kontrol grubunda serum kreatinin düzeyleri 0.63-1.12 mg/dl arasındaydı ve ortalaması ise 0.83 ± 0.13 mg/dl olarak saptandı. Kontrol grubundaki erkeklerin serum kreatinin değeri ortalaması 0.91 ± 0.11 mg/dl iken kontrol grubundaki kadınlarda kreatinin ortalaması 0.74 ± 0.07 mg/dl olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında serum kreatinin değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.067).

Hasta grubunda GFR'nin 76.3 ile 125.1 ml/dk/1.73 m² arasında değişkenlik gösterdiği ve GFR ortalamasının 108.1 ± 11.4 ml/dk/1.73 m² olduğu saptandı. Erkek hastalarda GFR 76.3-123.1 ml/dk/1.73 m² arasında değişirken GFR ortalaması 108.3 ± 11.8 ml/dk/1.73 m² olarak tespit edildi. Kadın hastalarda ise GFR 83.8-125.1 ml/dk/1.73 m² aralığındaydı ve ortalaması 107.9 ± 11.3 ml/dk/1.73 m² idi. Kontrol grubunda GFR 77 ile 130.9 ml/dk/1.73 m² aralığında değişkenlik göstermekteydi ve kontrol grubunda GFR ortalaması 103.3 ± 11.1 olarak tespit edildi. Kontrol grubundaki kadınlarda GFR 77-122.2 ml/dk/1.73 m² arasında ve ortalaması 103.3 ± 10.9 ml/dk/1.73 m² iken, erkeklerde 87.1-130.9 ml/dk/1.73 m² aralığında ve ortalaması 104.1 ± 11.5 ml/dk/1.73 m² olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu GFR değerleri

açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.069$).

Tam idrar tetkiki ve idrar mikroskopileri incelendiğinde; hasta grubunda idrar pH'sı medyan değeri 5.5 (5.5-6.0) idi. Tam idrar tetkikinde hastaların %6.8'inde ($n=3$) +1 lökositüri tespit edildi. İdrar mikroskopileri incelendiğinde lökositüri tespit edilen hastalarda lökositlerin normal sınırlarda olduğu saptandı. Hasta grubunda hiçbir hastada eritrositüri, proteinüri, nitrit pozitifliği veya diğer idrar anormalliklerine rastlanmadı. Kontrol grubunun idrar pH medyanı 5.5 (5.0-6.0) iken tam idrar tetkikinde kontrol grubunun %9.1'inde ($n=4$) +1 lökositüri, %4.5'inde ($n=2$) eritrositüri mevcuttu. Kontrol grubunda idrar mikroskopisi incelendiğinde lökositüri ve eritrositüri izlenen hastalarda lökosit ve eritrosit değerlerinin normal aralıkta olduğu saptandı. Kontrol grubunda tam idrar tetkikinde hiçbir hastada proteinüri, nitrit pozitifliği ve diğer anormal idrar bulguları gözlenmedi. Hasta ve kontrol grubu tam idrar tetkikinde pH ($p=0.808$), lökositüri ($p=1$), eritrositüri ($p=0.494$), proteinüri ve nitrit pozitifliği açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grubunda idrar analiz sonuçları

Tam idrar analizi			
	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
+1 lökositüri (n)	3	4	1 ^a
Eritrositüri (n)	-	2	0.494 ^a
Proteinüri (n)	-	-	-
Nitritüri (n)	-	-	-

^aFisher's exact testi

Spot idrarda albumin/kreatinin oranına bakıldığında; hasta grubunda albumin /kreatinin oranı 2.16-270.95 mg/g arasında değişmekteyken albuminüri medyan değeri 7.8 (5.1-15.9) mg/g olarak saptandı. Kadın hastalarda albumin/kreatinin oranı 3.04-270.95 mg/g aralığındaydı ve medyan değeri 9.4 (5.6-18) mg/g idi. Erkek hastalarda ise albumin/kreatinin oranı 2.16-43.3 mg/g arasında ve medyan değeri 6.4 (4.2-12.8) mg/g olarak tespit edildi. Hasta grubunun %6.8'inde ($n=3$) mikroalbuminüri tespit edildi. Makroalbuminüri saptanmadı. Kontrol grubunda spot idrarda albumin/kreatinin oranı 1.67-54.95 mg/g arasında

değişmekteydi ve medyan değeri 5.8 (4.2-10.9) mg/g olarak tespit edildi. Kontrol grubundaki kadınlarda spot idrarda albumin/kreatinin oranı 2.36-54.95 mg/g aralığında ve medyan değeri 6.6 (4.9-17.7) mg/g olarak saptandı. Kontrol grubundaki erkek hastalarda ise albumin/kreatinin oranı 1.67-34.25 mg/g aralığındaydı ve medyan değeri 4.4 (3.6-7.8) mg/g olarak tespit edildi. Kontrol grubunun %11.4'ünde (n=5) mikroalbuminüri mevcuttu. Kontrol grubunda makroalbuminüri saptanmadı. Hasta ve kontrol grubu albuminüri düzeyleri açısından kıyasladığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.149).

Hasta grubunda spot idrarda protein/kreatinin oranı 22.3-554.8 mg/g arasında değişmekteydi ve medyan değerinin 88.2 (60.2-129.3) mg/g olduğu tespit edildi. Erkek hastalarda spot idrarda protein/kreatinin oranı 22.3-327.6 mg/g aralığındaydı ve medyan değeri 84.1 (57.8-96.7) mg/g idi. Kadın hastalarda proteinüri 23.2-554.8 mg/g aralığında iken medyan değeri 90.7 (61.2-141.4) mg/g olarak saptandı. Hasta grubunun %15.9'unda (n=7) hafif proteinüri mevcuttu. Kontrol grubunda ise proteinüri 9.6-301 mg/g aralığındaydı ve medyan değeri 63.7 (52.4-90.5) mg/g olarak tespit edildi. Kontrol grubundaki kadınlarda spot idrarda protein/kreatinin oranı 9.6-301 mg/g aralığında, medyan değeri 75.8 (60.1-142.2) mg/g idi. Kontrol grubundaki erkeklerde proteinüri minimum 36.6 mg/g ve maksimum 97.3 mg/g olarak tespit edildi ve medyan değeri 54.6 (47.9-77.8) mg/g olarak saptandı. Kontrol grubunun %11.4'ünde (n=5) hafif proteinüri tespit edildi. Kontrol grubunda ağır proteinüriye rastlanmadı. Her iki grup arasında proteinüri açısından hasta grubunda daha yüksek olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p=0.021).

Serum üre, kreatinin, GFR, TİT, albuminüri ve proteinüri değerlerine ait veriler tablo 4.7' de verilmektedir.

Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunda renal fonksiyonlara ait laboratuvar bulguları

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
Üre (mg/dl)	26.7±6.4	28.4±7.5	0.246 ^a
Kreatinin (mg/dl)	0.78±0.12	0.83±0.13	0.067 ^a
GFR (ml/dk/1.73 m ²)	108.1±11.4	103.3±11.1	0.069 ^a
TİT pH	5.5 (5.5-6.0)	5.5(5.0-6.0)	0.808 ^b
Albuminüri (mg/g)	7.8 (5.1-15.9)	5.8 (4.2-10.9)	0.149 ^b
Proteinüri (mg/g)	88.2 (60.2-129.3)	63.7 (52.4-90.5)	0.021^b

p<0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı. ^a bağımsız gruplarda t testi, ^b Mann Whitney U testi

Sedimentasyon ve CRP değerleri incelendiğinde; hasta grubunda sedimentasyon median değeri 12.5 (7.0-16.8) iken, CRP medianı 1.4 (0.1-3.3) mg/l idi. Kontrol grubunda ise sedimentasyon median değeri 9 (6.0-15.8), CRP median değeri 0.5 (0.1-1.2) mg/l olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubunda sedimentasyon ve CRP değerleri normal sınırlardaydı. Her iki grup arasında sedimentasyon değerleri açısından anlamlı fark saptanmazken (p=0.380), CRP değerleri açısından hasta grubunda daha yüksek olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0.036).

Hasta grubunda tam kan sayımında beyaz küre sayısı 4.2-14.4 Ku/L arasında değişmekteydi ve ortalaması 7.9±2.4 Ku/L olarak tespit edildi. Kontrol grubunda beyaz küre sayısı 4.4-11.7 Ku/L aralığındaydı ve ortalaması 7±1.6 Ku/ L olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında lökosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (p=0.042).

Hastaların açlık glukoz seviyelerinin 75-109 mg/dl arasında değişkenlik gösterdiği ve açlık glukoz seviyesi ortalamasının 91.6±9.1 mg/dl olduğu saptandı. Kontrol grubunda ise açlık glukoz seviyesinin 58-103 mg/dl aralığında değişkenlik gösterdiği ve ortalamasının

87.6±9 mg/dl olduğu tespit edildi. Her iki grup arasında açlık glukoz seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0.043).

Sedimentasyon, CRP, lökosit değerleri ve açlık glukoz seviyelerine ait değerler tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8. CRP, sedimentasyon, beyaz küre sayısı ve açlık glukoz değerlerine ait veriler

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
CRP (mg/l)	1.4 (0.1-3.3)	0.5 (0.1-1.2)	0.036 ^b
Sedimentasyon	12.5 (7-16.8)	9 (6.0-15.8)	0.380 ^b
Beyaz küre sayısı (Ku/l)	7.9±2.4	7±1.6	0.042 ^a
Glukoz (mg/dl)	91.6±9.1	87.6±9	0.043 ^a

p<0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı. ^a bağımsız gruplarda t testi, ^b Mann Whitney U testi

PAŞİ skorları ile DYKİ arasında pozitif korelasyon saptandı (r=0.657, p<0.001). PAŞİ skoru ve VYA tutulumu arasında pozitif korelasyon tespit edildi (r=0.872, p<0.001). VYA tutulumu ile DYKİ arasında pozitif korelasyon mevcuttu (r=0.648, p<0.001). Hasta grubunda albuminüri ve proteinüri düzeyleriyle hastalık süresi, PAŞİ skoru, DYKİ ve VYA tutulumu arasında korelasyon saptanmadı. Ancak proteinüri ile albuminüri değerleri arasında ise pozitif korelasyon tespit edildi (r=0.358, p=0.017).

Albuminüri, proteinüri düzeyleri, hastalık süresi ve hastalık şiddet ölçekleri arasındaki ilişki tablo 4.9’da gösterilmektedir.

Tablo 4.9. Hastalık süresi, hastalık şiddeti, albuminüri ve proteinüri arasındaki ilişki

		Albuminüri	Proteinüri	Hastalık süresi	PAŞİ skoru	DYKİ	VYA tutulumu
Albuminüri	rho	1	0.358*	0.103	0.127	-0.052	0.083
	p	-	0.017	0.504	0.410	0.740	0.592
Proteinüri	rho	0.358*	1	-0.181	0.133	0.293	0.176
	p	0.017	-	0.239	0.388	0.054	0.252
Hastalık süresi	rho	0.103	-0.181	1	0.038	-0.174	0.000
	p	0.504	0.239	-	0.808	0.258	0.998
PAŞİ skoru	rho	0.127	0.133	0.038	1	0.657**	0.872**
	p	0.410	0.388	0.808	-	<0.001	<0.001
DYKİ	rho	-0.052	0.293	-0.174	0.657**	1	0.648**
	p	0.740	0.054	0.258	<0.001	-	<0.001
VYA tutulumu	rho	0.083	0.176	0.000	0.872**	0.648**	1
	p	0.592	0.252	0.998	<0.001	<0.001	-

rho: Spearman'ın korelasyon katsayısı, * zayıf- orta düzeyde ilişki, ** güçlü düzeyde ilişki

Hasta grubunda üriner KIM-1 düzeyleri 18-2040 pg/ml arasında değişkenlik gösterdi ve medyan değeri 423 (216-660) pg/ml olarak saptandı. Kadın hastalarda KIM-1 düzeyi 43-662 pg/ml aralığında olup medyanı 413 (270-511.8) iken, erkek hastalarda 18-2040 pg/ml aralığındaydı ve medyan değerinin 525 (205.8-1099.8) pg/ml olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda üriner KIM -1 düzeyleri 45-1212 pg/ml aralığında değişmekteydi ve medyan değeri 401 (198-778) pg/ml olarak saptandı. Kontrol grubundaki kadınlarda üriner KIM-1 seviyesi 70-1045 pg/ml aralığında ve medyanı 267 (127.5-581) pg/ml iken erkeklerde 45-1242 pg/ml arasındaydı ve medyanı 475 (248-942) pg/ml olarak tespit edildi. Her iki grup arasında üriner KIM-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.786$). (Tablo 4.10)

Hasta grubunda üriner KIM-1 düzeyleri ile yaş, kan basıncı, VKİ ve açlık glukoz düzeyleri arasında herhangi bir kolerasyona rastlanmadı. Üriner KIM-1 düzeyi ile renal fonksiyon parametreleri olan üre, kreatinin, GFR, albuminüri, proteinüri, üriner NGAL ve üriner PCX düzeyleri arasında da istatistiksel bir ilişki saptanmadı. Bazal üriner KIM-1 düzeyleri ile hastalık süresi ve şiddeti arasında kolerasyon tespit edilmedi.

Hasta grubunda üriner KIM-1/kreatinin düzeyleri 27.3-2596.3 ng/g arasında değişmekteydi ve medyan değeri 425.6 (257.1-789.5) ng/g olarak tespit edildi. Kadın hastalarda üriner KIM-1/kreatinin düzeyi 29.2-2596.2 ng/g aralığındaydı ve medyan değeri 454.9 (281.3-977.4) ng/g idi. Erkek hastalarda 27.7-1994.8 ng/g arasında değişkenlik gösterdi ve medyan değeri 407.9 (252.9-655.2) ng/g olarak saptandı. Kontrol grubunda üriner KIM-1/kreatinin seviyeleri 19.1-10.773 ng/g arasındaydı ve medyan değeri 341.8 (192.7-593.5) ng/g idi. Kontrol grubundaki kadınlarda üriner KIM-1/kreatinin düzeyi 46.4-10.773 ng/g aralığındaydı ve medyanı 317.5 (216.6-695.5) ng/g iken kontrol grubundaki erkeklerde 19.1-1349.3 aralığında ve medyan 350.9 (175.1-562.4) ng/g olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında üriner KIM-1/kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.246$).

Psoriasisli hasta grubunda üriner KIM-1/kreatinin düzeyleri ile yaş, VKİ, kan basıncı, açlık glukoz seviyeleri, üre, kreatinin, GFR, albuminüri düzeyleri arasında herhangi bir kolerasyona rastlanmadı. Üriner KIM-1/kreatinin düzeyleri ile hastalık süresi ve hastalık şiddeti arasında da kolerasyon saptanmadı. Üriner KIM-1/kreatinin düzeyleri ile üriner NGAL/kreatinin ($r=0.383$, $p=0.010$) ve proteinüri ($r=0.373$, $p=0.013$) düzeyleri arasında pozitif yönde kolerasyon tespit edildi.

Hasta grubunda üriner NGAL düzeyleri 2.2-5.8 ng/ml aralığında ve medyan değeri 4.1 (2.4-5.6) ng/ml olarak saptandı. Kadın hastalarda üriner NGAL 0.3-5.7 ng/ml arasında değişkenlik göstermekteyken erkek hastalarda ise 0.2-5.8 ng/ml aralığında izlendi. Kadın hastalarda üriner NGAL düzeyi medyan değeri 5.5 (4.1-5.6) ng/ml iken, erkek hastalarda üriner NGAL düzeyi medyanı 3.4 (1.6-5.1) ng/ml olarak tespit edildi. Kontrol grubunda üriner NGAL düzeylerinin 0.3-5.4 ng/ml aralığındaydı ve medyan değeri 4.2 (2.4-4.9) ng/ml olduğu saptandı. Kontrol grubundaki kadınlarda NGAL düzeyleri 0.3-5.4 ng/ml aralığında değişmekteydi ve medyan değeri 4.5 (2.9-4.9) ng/ml idi. Kontrol grubundaki erkeklerde üriner NGAL seviyeleri 0.7-5.4 ng/ml aralığındaydı ve medyan değeri 3.9 (2.2-5) ng/ml olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında üriner NGAL seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.170$).

Hasta grubunda üriner NGAL düzeyleri ile yaş, kan basıncı, serum üre, kreatinin seviyeleri, GFR, albuminüri, proteinüri, üriner KIM-1 ve üriner PCX düzeyleri arasında herhangi bir kolerasyon tespit edilmedi. Hasta grubunda hastalık süresi ve hastalık şiddeti ile üriner NGAL düzeyleri arasında da ilişki saptanmadı. Psoriasisli hastalarda üriner NGAL düzeyleri ile VKİ arasında pozitif yönde kolerasyon tespit edildi ($r=0.385$, $p=0.010$).

Hasta grubunda üriner NGAL/kreatinin düzeyleri 0.2-35.2 ng/mg arasında değişmekteydi ve medyan değeri 3.7 (2.1-6.5) ng/mg olarak tespit edildi. Kadın hastalarda üriner NGAL/kreatinin düzeyi 0.2-35.2 ng/mg aralığındaydı ve medyan değeri 6 (3.4-12.8) ng/mg idi. Erkek hastalarda üriner NGAL/kreatinin düzeyi 0.4-11.6 ng/mg arasında idi ve medyan değeri 2.7 (1-4.7) ng/mg olarak saptandı. Kontrol grubunda üriner NGAL/kreatinin seviyeleri 0.3-47.4 ng/mg arasındaydı ve medyan değeri 3.1 (1.7-4.6) ng/mg idi. Kontrol grubundaki kadınlarda üriner NGAL/kreatinin düzeyi 0.3-47.4 ng/mg aralığındaydı ve medyanı 4.5 (2.8-11) ng/mg iken kontrol grubundaki erkeklerde 0.4-5.1 ng/mg aralığında ve medyanı 2 (1.3-3.2) ng/mg olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında üriner NGAL/kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.301$).

Hasta grubunda üriner NGAL/kreatinin oranları ile yaş, kan basıncı, açlık glukoz düzeyleri, üre, kreatinin ve GFR arasında pozitif bir kolerasyon izlenmedi. Üriner NGAL/kreatinin düzeyleri ile hastalık süresi ve şiddeti arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi. Hasta grubunda üriner NGAL/kreatinin ile KIM-1/kreatinin düzeyleri ($r=0.383$,

p=0.010), PCX/kreatinin (r=0.530, p<0.001), albuminüri (r=0.585, p<0.001), proteinüri (r=0.358, p=0.017) ve VKİ (r=0.427, p=0.004) arasında pozitif yönde kolerasyon saptandı.

Hasta grubunda PCX düzeyleri 0.43-8.82 ng/ml aralığında ölçüldü ve üriner PCX düzeyleri medyan değerinin 1.39 (1.1-2.24) ng/ml olduğu saptandı. Kontrol grubunda ise üriner PCX seviyelerinin 0.15-3.79 ng/ml arasında değişkenlik gösterdiği ve medyan değerinin 1.66 (1.3-2.18) ng/ml olduğu tespit edildi. Hasta grubundaki kadınlarda PCX medyan değeri 1.39 (1.08-1.67) iken erkek hastalarda medyan 1.41 (1.09-2.45) ng/ml olarak saptandı. Kontrol grubundaki kadınlarda üriner PCX düzeyi medyanı 1.8 (1.42-2.23) ng/ml iken erkeklerde PCX medyan değeri 1.51 (1.08-1.95) olarak tespit edildi. Üriner PCX düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.356).

Hasta grubunda üriner PCX düzeyleri ile yaş, kan basıncı, VKİ, açlık glukoz düzeyleri, GFR, kreatinin, albuminüri, proteinüri, üriner KIM-1 ve üriner NGAL düzeyleri arasında herhangi bir kolerasyon tespit edilmedi. Hastalık şiddeti ve hastalık süresi ile üriner PCX düzeyleri arasında kolerasyon saptanmadı.

Psoriasisli hastalarda üriner KIM-1, NGAL, PCX düzeyleri, albuminüri ve proteinüri arasında kolerasyon tespit edilmedi.

Üriner PCX/kreatinin düzeyleri incelendiğinde; hasta grubunda üriner PCX/kreatinin düzeyleri 0.4-10.4 ng/mg arasında değişmekteydi ve medyan değeri 1.6 (0.8-3.2) ng/mg olarak tespit edildi. Kadın hastalarda üriner PCX/kreatinin düzeyi 0.5-10.4 ng/mg aralığındaydı ve medyan değeri 2.1 (0.9-3.5) ng/mg idi. Erkek hastalarda PCX/kreatinin düzeyleri 0.4-5.2 ng/mg arasında değişkenlik gösterdi ve medyan değeri 1.4 (0.8-2.4) ng/mg olarak saptandı. Kontrol grubunda üriner PCX/kreatinin seviyeleri 0.1-15.3 ng/mg arasındaydı ve medyan değeri 1.5 (1-2.5) ng/mg idi. Kontrol grubundaki kadınlarda üriner PCX/kreatinin düzeyi 1-15.3 ng/mg aralığındaydı ve medyanı 1.9 (1.6-5.8) ng/mg idi. Kontrol grubundaki erkeklerde 0.1-10.4 ng/mg aralığında ve medyan değer 1.0 (0.6-1.3) ng/mg olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında üriner PCX/kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.611).

Hasta grubunda üriner PCX/kreatinin oranları ile yaş, kan basıncı, VKİ, açlık glukoz düzeyleri, üre, kreatinin, GFR ve proteinüri düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Psoriasisli hastalarda üriner PCX/kreatinin düzeyleri ile hastalık şiddeti ve hastalık süresi

arasında kolerasyon tespit edilmedi. Üriner PCX/kreatinin ile NGAL/kreatinin ($r=0.530$, $p<0.001$) ve albuminüri ($r=0.590$, $p<0.001$) düzeyleri arasında pozitif yönde kolerasyon tespit edildi.

Üriner KIM-1, NGAL, PCX düzeyleri ve KIM-1/kreatinin, NGAL/kreatinin ve PCX/kreatinin oranları ile ilgili veriler tablo 4.10'da verilmektedir.

Tablo 4.10. Üriner KIM-1, NGAL, PCX düzeyleri ve üriner KIM-1/kreatinin, NGAL/kreatinin ve PCX/kreatinin oranlarının karşılaştırılması

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
	Medyan değeri (1.çeyrek-3.çeyrek)	Medyan değeri (1.çeyrek-3.çeyrek)	
uKIM-1 (pg/ml)	423 (216-778)	401 (198-778)	0.786 ^a
uNGAL (ng/ml)	4.1 (2.4-5.6)	4.2 (2.4-4.9)	0.170 ^a
uPCX (ng/ml)	1.4 (1.1-2.2)	1.7 (1.3-2.2)	0.356 ^a
uKIM-1/kreatinin (ng/g)	425.6 (257.1-789.5)	341.8 (192.7-593.5)	0.246 ^a
uNGAL/kreatinin (ng/mg)	3.7 (2.1-6.5)	3.1 (1.7-4.6)	0.301 ^a
uPCX/kreatinin (ng/mg)	1.6 (0.8-3.2)	1.5 (1-2.5)	0.611 ^a

$p<0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı, ^aMann Whitney U testi

Hasta grubunda üriner KIM-1/kreatinin, NGAL/kreatinin, PCX/kreatinin oranı ve proteinüri, albuminüri arasındaki kolerasyon analizleri tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11. Psoriasisli hastalarda üriner KIM-1/kreatinin, NGAL/kreatinin, PCX/kreatinin, proteinüri ve albuminüri arasındaki kolerasyon analizleri

		uKIM-1/kr (ng/g)	uNGAL/kr (ng/mg)	uPCX/kr (ng/mg)	Albuminüri (mg/g)	Proteinüri (mg/g)
uKIM-1/kr (ng/g)	rho	1	0.383*	0.186	0.215	0.373*
	p	-	0.010	0.226	0.161	0.013
uNGAL/kr (ng/mg)	rho	0383*	1	0.530**	0.585**	0.358*
	p	0.010	-	<0.001	<0.001	0.017
uPCX/kr (ng/mg)	rho	0.186	0.530**	1	0.590**	0.228
	p	0.226	<0.001	-	<0.001	0.136
Albuminüri (mg/g)	rho	0.215	0.585**	0.590**	1	0.358*
	p	0.161	<0.001	<0.001	-	0.017
Proteinüri (mg/g)	rho	0.373*	0.358*	0.228	0.358*	1
	p	0.013	0.017	0.136	0.017	-

rho: Spearman'ın kolerasyon katsayısı, *zayıf- orta düzeyde ilişki, ** güçlü düzeyde ilişki

5. TARTIŞMA

Psoriasis toplumda sık görülen, kronik seyirli, hiperproliferatif, papüloskuamöz inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1,2,84).

Psoriasis prevelansı genel popülasyonda %1-3 arasında değişmektedir. Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte genellikle hastalık başlangıç yaşı bimodal dağılım göstermektedir. En sık 30-39 yaşları arasında ve 60 yaş civarı olmak üzere iki yaş döneminde daha sık görülür (48,80,140). Çalışmamıza dahil edilen 44 hastanın yaşları 19-70 yaşları arasında değişmekteydi. Hasta grubumuzun yaş ortalaması ise 37.9 ± 11.3 yıl idi. Hastalık süresi median değeri 11.5 (5.3-20) yıl olup sonuçlarımız literatür ile uyumluydu.

Literatürde Psoriasisli hastaların %35-90'nında aile öyküsü pozitifliği bildirilmiştir (32). Çalışmamızda psoriasisli hastaların %47.7'sinde aile öyküsü mevcuttu ve literatür ile uyumluluk göstermekteydi.

PV'li hastalarda en sık tutulum alanları diz, dirsek, saçlı deri ve lumbosakral bölgedir. Ancak vücudun herhangi bir bölgesi de tutulabilir (48). Çalışmamıza dahil edilen hastaların %84'inde saçlı deri tutulumu, %90.9'unda dirsekleri içeren üst ekstremitte tutulumu, %90.9'unda ise dizleri içeren alt ekstremitte tutulumu izlendi. Saçlı deri, diz ve dirsekler en sık tutulum alanları idi ve bulgularımız literatür ile benzerlik göstermektedir. Literatürde psoriasisli hastalarda tırnak tutulumunun olguların %10-80'inde gözlemlendiği ve tırnak psoriasis prevelansının yaşam boyu %80-90 olduğu bildirilmiştir (32,76). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda tırnak psoriasisli olguların %70.5'inde mevcut olup, bulgularımız literatür ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızdaki hastaların %52.3'ü (n=23) hafif şiddetli, %9.1'i (n=4) orta şiddetli, %38.6'sı (n=17) şiddetli psoriasis olarak sınıflandırılmıştır. Şiddetli psoriasis erkek hastalarda daha fazla saptandı (Erkekler %50 (n=12), kadınlar %25 (n=5)). Çalışmamızda şiddetli psoriasis olgularının oranı fazladır. Bu duruma topikal ve konvansiyonel tedavilere dirençli hastaların üçüncü basamak sağlık kuruluşlarına daha sık başvurmasının neden olduğunu düşünmekteyiz.

Son çalışmalarda psoriasisin yalnızca deriyi ve eklemleri tutan bir hastalık olmadığı, sistemik kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu bildirilmektedir. Psoriasis patogenezindeki

inflatuar yolağın ve sitokinlerin sistemik inflamasyona yol açarak pek çok komorbid hastalığa yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir (10,78,79,140). Psoriasisli hastalarda KVB, ateroskleroz, MS ve komponentlerine yatkınlık, NAYKH, İBH, lenfoma ve sigara kullanımı, alkolizm, anksiyete, erektil disfonksiyon gibi psikososyal problemler normal popölasyona kıyasla daha sık görölmektedir. Psoriasis tedavisi sırasında kullanılan ilaçlara bağılı olarak dislipidemi, hipertansiyon, nefrotoksisite, hepatotoksisite riski ve deri kanseri riskinde artış tedavi ilişkili olabilecek diğerkomorbiditeleridir (5,7,87). Çalışmamıza dahil edilen hasta ve kontrol grubunda bilinen kronik hastalık öyküsü yoktu. Kan basınçları ve açlık glukoz düzeyleri her iki grupta da normal sınırlardaydı ancak hasta grubunda sistolik ve diastolik kan basıncında, açlık glukoz seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edildi. Bu durum psoriasisli hastalarda HT'e ve DM'e yatkınlığı destekleyici bir bulgu olarak değerkendirilebilir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında bel çevresi ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Psoriasisin renal tutulumu konusunda literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur (8,11-14, 103,141,142). Ungprasert ve ark. tarafından yapılan, 199.808 psoriasis hastasının dahil edildiğı bir metaanalizde KBH ve son dönem böbrek yetmezliğı (SDBY) riskinin psoriasisli hastalarda normal popölasyona kıyasla önemli ölçüde arttığını bildirilmiştir (12). Wan ve ark. 136.529 hafif psoriasis ve 7354 şiddetli psoriasis hastasını dahil ettikleri çalışmalarında orta-şiddetli psoriasisin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak KBH riskini arttırdığını göstermişlerdir (141). Chi Chi ve ark. tarafından 4633 psoriasis hastası ve 922.534 kişiden oluşan kontrol grubunun dahil edildiğı Taiwan'da yapılmış çalışmada şiddetli psoriasisin KBH riskini yaklaşık 2 kat, SDBY riskini ise 3 kat arttırdığını saptamışlardır. Şiddetli psoriasisin KBH ve SDBY için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve psoriatik artrit varlığının KBH ve SDBY gelişiminde önemli bir etken olduğu sonucuna varmışlardır (103). Abuabara ve ark. İngiltere'de şiddetli psoriasis hastalarında sebebe yönelik ölüm oranlarını araştırdıkları çalışmalarında böbrek hastalığına bağılı ölüm riskinin kontrol grubuna kıyasla yaklaşık olarak 4 kat daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (104). İsviçre'de Svedbom ve ark. tarafından yapılan, psoriasisli hastalarda ölüm nedenlerinin incelendiğı çalışmada Abuabara ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde psoriasisli hastalarda böbrek hastalığına bağılı ölüm riski yaklaşık 2 kat daha fazla tespit edilmiştir. Abuabara ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak hafif-orta şiddetli psoriasis hastalarında da risk artışı saptamışlardır (143). Yu ve ark. tarafından Taiwan'da 3502 psoriasis hastası ve 10.506 kişiden oluşan kontrol grubu üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada psoriasisli hastalarda KBH riskinin 3 kat, SDBY riskinin ise 2 kat

arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada psoriasisın KBH ve SDBY için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve siklosporin kullanımının psoriasisli hastalarda renal hasar riskini arttırmadığı sonucuna varılmıştır (144). Lee ve ark. Kore’de yaptıkları çalışmalarında psoriasisli hastalarda SDBY riskinin normal popülasyona kıyasla arttığını tespit etmişlerdir. Psoriatik artriti olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla SDBY riskinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca sistemik antipsoriatik tedavi alanlarda sistemik tedavi almayan hastalara göre SDBY riskinde artış olmadığını bildirmişlerdir (145). Çalışmalar psoriasisin renal hasara yatkınlık oluşturan bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (12,103,104,141,143-145).

Psoriasisli hastalarda renal hasarın immün aracılı renal hasar, ilaç ilişkili renal hasar ve kronik renal hasar şeklinde olabileceği düşünülmektedir; İmmün ilişkili renal hasar konusunda psoriasisde ‘psoriatik nefropati’ olarak adlandırılan nefropati insidansında artış olduğu bildirilmektedir. Ancak nefropati ile psoriasis arasında ilişki halen çelişkilidir. Psoriasis ile eş zamanlı ortaya çıkan koinsidental bir durum mu yoksa psoriasisin bir sonucu olarak mı ortaya çıktığı henüz bilinmemektedir (9). İlaç ilişkili renal hasarda, şiddetli psoriasis olgularında kullanılan sistemik tedavi seçeneklerinden özellikle metotreksat ve siklosporinin nefrotoksositeye sebep olabileceği bilinmektedir (106,111). Kronik renal hasara ise psoriasis patogenezindeki artmış sitokin üretiminin böbrekler dahil olmak tüm organları etkileyen kronik inflamatuvar bir sürecin neden olduğu düşünülmektedir (9). Aterosklerotik hasar kronik renal hasarın en sık nedenlerinden biridir. Psoriasis hastalarında ateroskleroza yatkınlık mevcuttur. Psoriasisde kronik inflamasyona bağlı oluşan böbrek endotelial hücrelerindeki kronik hasar ateroskleroza eğilim yaratmaktadır. Bu nedenle hızlanmış aterosklerozun psoriasis hastalarındaki artmış kronik renal hasarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (12). Psoriasisli hastalarda ortaya çıkan kronik inflamasyonun doğrudan renal hasara yol açabileceği bildirilmektedir. Psoriasis patogenezinde önemli bir rol oynayan Th17 lenfositlerin böbreklerdeki tübüler epitel hücrelere, mezangial hücrelere ve makrofajlara aracılık ederek böbreklerde inflamasyonu indükleyebileceği çalışmalarda gösterilmiştir (12,146). Ayrıca literatürde psoriasis ile IgA nefropatisinin birlikte bulunabileceğini bildiren vaka bildirimleri mevcuttur (147,148). Bu durumun psoriasisdeki artmış kronik renal hasar riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (12).

Çalışmamızda psoriasisli hastalarda klinik ve/veya subklinik renal hasarın varlığını değerlendirmeyi amaçladık. Renal fonksiyonların incelenmesinde klinik pratikte en sık kullanılan serum üre, kreatinin, GFR, TİT, proteinüri ve albuminüri düzeylerini

değerlendirdik. Hasta ve kontrol grubunun serum üre, kreatinin, GFR düzeyleri, TİT değerlendirmesi normal sınırlardaydı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Proteinüri renal hastalık başlangıcının saptanmasında tanı koydurucu değere sahip önemli bir parametredir. Albuminüri ile birlikte proteinüri düzeylerinin takibi KBH etyolojisinin tespit edilmesi, renal hastalık sürecinin ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla önerilmektedir (149). Proteinüri patolojik (glomerüler, tübüler) ve nonpatolojik (postür, egzersiz, ateş) sebeplere bağlı oluşabilmektedir. Glomerüler proteinüri böbrek hastalıklarının erken bulgusudur ve progresif glomerüler hasarın habercisidir (150). Spot idrarda albuminürinin özellikle diabetik hastalarda, spot idrarda proteinürinin ise diabetik olmayan hastalarda renal, vasküler hasarın tespitinde kullanılabileceği bildirilmektedir (151).

Mikroalbuminüri renal hasarın ve progresif KVH riskinin erken bulgusudur. Mikroalbuminüri özellikle tip 1 ve tip 2 DM hastalarında tanı konmamış KBH'nı tespit etmek için progresif böbrek hasarının erken bir belirteci olarak kullanılmaktadır. Artmış albumin atılımının DM olmayan bireylerde de renal fonksiyonlardaki kötüleşmenin habercisi olduğu bildirilmektedir (152). Mikroalbuminürinin diabetik ve non diabetik bireylerde değişen vasküler permabilitenin ve endotelial hasarın subklinik bir belirteci olduğu düşünülmektedir (153).

Literatürde psoriasisli hastalarda renal hasar varlığının araştırıldığı sınırlı sayıda klinik çalışma mevcuttur ve farklı sonuçlar bildirilmiştir. Madeddu ve ark. DM ve HT tanılarını da olan 39 şiddetli psoriasis hastasını dahil ettikleri çalışmalarında psoriasisli hastalarda mikroalbuminüri prevalansını yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada Mikroalbuminürinin DM veya HT'e sekonder mi yoksa psoriasis renal tutulum bulgusu olarak mı ortaya çıktığı çelişkilidir. Madeddu ve ark. çalışmalarında diastolik kan basıncı ile albuminüri arasında pozitif korelasyon gözlemişlerdir. Normotansif psoriasisli hastalarda artmış albumin atılımı olduğunu bildirmişlerdir (154). Cecchi ve ark. 32 hasta ve 36 sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmalarında diabetik olmayan, normotansif psoriasisli hastalarda mikroalbuminüri seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu ve albuminürinin PAŞİ ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (155). Ren ve ark. tarafından yapılan 97 psoriasis hastasının dahil edildiği bir çalışmada 24 saatlik idrarda proteinüri, albuminüri, retinol bağlayıcı protein (RBP) ve N-asetil glukozaminidaz (NAG) düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Üriner NAG ve RBP düzeyleri arasında iki grup arasında istatistiksel olarak

anlamli fark bulunmazken, proteinüri ve albuminüri düzeyleri psoriasisli hastalarda istatistiksel olarak anlamli yüksek tespit edilmiştir. Mikroalbuminüri ve proteinüri ile PAŞİ skorları arasında ise pozitif kolerasyon bildirilmiştir (11). Çalışmamızda psoriasisli hastalarda daha yüksek albuminüri ve proteinüri düzeyleri gözlenmiştir. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında albuminüri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamli fark saptanmazken, hasta grubunda proteinüri düzeyleri istatistiksel olarak anlamli yüksek tespit edilmiştir. Çalışmamızda literatürdeki bazı çalışmaların aksine albuminüri ve proteinüri düzeyleri ile PAŞİ skoru ve hastalık süresi arasında ise herhangi bir kolerasyon saptanmamıştır. Kaftan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada psoriasisli hastalarda serum üre, kreatinin, kreatinin klirensi, 24 saatlik idrarda albuminüri ve β 2-mikroglobulin düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslanmıştır. Serum üre, kreatinin, kreatinin klirensi ve albuminüri seviyeleri arasında iki grup arasında fark bulunmazken, β 2 mikroglobulin seviyeleri psoriasisli grupta yüksek bulunmuştur. Hastalık süresinin β 2 mikroglobulin ve albuminüri düzeyi üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir. Mikroalbuminüri ile hastalık şiddeti arasında kolerasyon olduğu bildirilmiştir (142). Çalışmamızda da serum üre, kreatinin, GFR ve albuminüri düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamli fark tespit edilmedi. Hastalık süresi ile albuminüri, serum kreatinin, GFR düzeyleri arasında herhangi bir kolerasyon saptanmadı. Mevcut sonuçlarımız Kaftan ve ark.'larının yaptığı çalışma ile benzerlik göstermektedir. Ancak çalışmamızda Kaftan ve ark. çalışmasından farklı olarak hastalık şiddeti ile albuminüri arasında kolerasyon tespit edilmemiştir. Dervişoğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmada psoriasisli hastalarda 24 saatlik idrarda proteinüri, albuminüri seviyeleri, TİT ve idrar mikroskopisi değerlendirilmiştir. Her iki grup arasında TİT, idrar mikroskopisi, proteinüri ve albuminüri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamli fark gözlenmemiştir. Psoriasisli hastalarda mikroalbuminüri prevalansı yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada PAŞİ skorlarıyla mikroalbuminüri arasında kolerasyon görüldüğü ve mikroalbuminürinin subklinik glomerüler disfonksiyonun bir belirtici olabileceği bildirilmiştir (13). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde TİT, idrar mikroskopisi ve albuminüri değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark izlenmedi. Ancak Dervişoğlu ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak hasta grubunda proteinüri düzeyleri istatistiksel olarak anlamli düzeyde yüksek saptamıştır. Patolojik albuminüri prevalansı ise hasta grubunun %6.8'inde (n=3), kontrol grubunun %11.4'ünde (n=5) mevcuttu. Hastalık şiddeti ve hastalık süresi ile albuminüri ve proteinüri arasında ise kolerasyon tespit edilmedi.

Szepietowski ve ark. serum üre, kreatinin ve kreatinin klirensi normal sınırlarda olan psoriasis hastalarında mikroalbuminüri ve üriner β 2-mikroglobulin düzeylerini kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Psoriasisli hastalarda mikroalbuminüri değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Mikroalbuminüri görülme prevalansı psoriasis hastalarında daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada PAŞİ, hastalık süresi ve yaş ile mikroalbuminüri arasında kolerasyon gözlenmediği bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda ise her iki grup arasında albuminüri düzeyleri açısından anlamlı fark gözlenmezken Szepietowski ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde albuminüri ile hastalık süresi, hastalık şiddeti ve yaş arasında herhangi bir kolerasyon izlenmemiştir. Tehranchinia ve ark. plak psoriasisli 40 hastayı dahil ettikleri bir vaka kontrol çalışmasında serum üre, kreatinin , kreatinin klirensi, sodyum , potasyum , idrar mikroskopisi, TİT, 24 saatlik idrarda proteinüri, albuminüri düzeylerini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. İdrar analizleri, albuminüri ve proteinüri düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Literatürdeki pek çok çalışmasının aksine bu çalışmada komorbid hastalığı olmayan psoriasis hastalarında renal hastalık riskinin artmadığı sonucuna varılmıştır (8). Bizim çalışmamızda ise idrar analizleri ve albuminüri değerleri arasında her iki grup arasında fark gözlenmezken, proteinüri düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda albuminüri median değerleri hasta grubunda daha yüksek tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik saptanmamıştır. Proteinüri düzeyleri ise psoriasisli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi. Proteinüri ile albuminüri arasında kolerasyon mevcuttu. Bu nedenle psoriasisli hastalarda subklinik renal hasarın tespiti açısından belirli aralıklarla proteinüri ve albuminüri düzeylerinin ölçümünün faydalı olacağını düşülmektedir.

Günümüzde renal hasarı değerlendirmek için sıklıkla GFR, kan üre nitrojen (BUN), serum kreatinin seviyesi, albuminüri, proteinüri gibi parametreler kullanılmaktadır. Ancak bu parametreler bazı kısıtlılıklara sahiptir ve erken dönem renal hasarı göstermekte yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle son yıllarda ABY ve KBY'nin erken evrede tespitine olanak sağlayan yeni biyobelirteçlerin kullanımı gündeme gelmiştir (15-17). NGAL, IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, glutatyon-S transferaz, α 1 mikroglobulin, β 2 mikroglobulin, karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein (L-FABP), asimetrik dimetil arjinin (ADMA), fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23), PCX , nefrin gibi moleküller ve NAG, γ -glutamiltransferaz, KIM-1 gibi tübüler enzimler umut verici, erken dönem renal hasar biyobelirteçleri olarak pek çok çalışmada bildirilmektedir (17,20,130,138).

Üriner KIM-1, tübüler yaralanmanın derecesi, interstisyel fibrosis ve hasarlı böbrekteki inflamasyonun derecesi ile doğrudan ilişkili bir renal hasar biyobelirtecidir. Literatürde üriner KIM-1 düzeyleri renal hasarı değerlendirmek için ABY, KBY, IgA nefropatisi, kalp yetmezliği, DM gibi çeşitli hastalıklarda araştırılmıştır (20). Ahmed ve ark. yaptıkları bir çalışmada akut renal hasarı olan hastalar, DM hastaları ve diabetik nefropatisi olan hastalar olmak üzere üç grupta üriner KIM-1 düzeylerini karşılaştırmıştır. En yüksek KIM-1 düzeyleri diabetik nefropatisi olan grupta gözlenmiştir. Tedavi sonrası tüm gruplarda KIM-1 düzeylerinde anlamlı düşüş izlenmiştir. Ayrıca KIM-1 düzeyleri ve hastalık şiddeti arasında kolerasyon olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar KIM-1'in diabetik nefropatili hastalarda renal inflamasyonun erken tespitinde kullanılabilecek sensitif bir marker olabileceği sonucuna varmışlardır (156). Xu ve ark. 202 IgA nefropatili hastada üriner KIM-1 düzeylerini incelemişlerdir. Kontrol grubuna ve non IgA nefropatili hastalara kıyasla üriner KIM-1 seviyeleri IgA nefropatili hastalarda daha yüksek tespit edilmiştir. IgA nefropatili hastalarda üriner KIM-1 düzeyleri ile serum kreatinin ve proteinüri düzeyleri arasında pozitif kolerasyon ve kreatinin klirensi ile negatif kolerasyon tespit edildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada üriner KIM-1'in IgA nefropatisinde renal hasarın değerlendirilmesinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (157). Carlsson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise yaşlı erkek hastalar ortalama sekiz yıl boyunca kardiyovasküler mortalite riski açısından takip edilmiştir. Yüksek üriner KIM-1/kreatinin düzeylerine sahip bireylerde artmış kardiyovasküler mortalite riski tespit edilmiştir. Yüksek KIM-1/kreatinin, albuminüri ve düşük GFR düzeylerine sahip hastalarda kardiyovasküler mortalite riskinin 8 kat arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada yüksek üriner KIM-1 düzeylerinin kardiyovasküler risk faktörleri, GFR ve albuminüriden bağımsız olarak kardiyovasküler mortalite riskinde artışla ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (158). Panduru ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise tip 1 DM tanılı hastalar 6 yıl boyunca diabetik nefropati progresyonunu gözlemlemek için üriner KIM-1 düzeyleri ölçülerek takip edilmiştir. GFR ile üriner KIM-1 arasında ters kolerasyon olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada üriner KIM-1 düzeylerinin albuminüriden bağımsız olarak SDBY'ne ilerleme riskini ön görmediği ve GFR ve albuminüriye ek olarak prognostik fayda sağlamadığı bildirilmiştir (159).

Literatürde PV'li hastalarda üriner KIM-1 düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda PV hastaları sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında üriner KIM-1 ve üriner KIM-1/kreatinin düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Ancak KIM-1/kreatinin düzeyleri medyanı kontrol grubuna

kıyasla psoriasis hastalarında yüksek idi. Proteinüri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiş olup hasta grubunda üriner KIM-1/kreatinin ile proteinüri arasında pozitif kolerasyon saptanmıştır. Üriner KIM-1/kreatinin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiş olmasının hasta sayımızın az olması ve tek bir ölçümün yapılmış olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

NGAL doku hasarına yanıt olarak başta böbrekler olmak üzere diğer organlarda da eksprese edilen ve düzeyi hasarla birlikte hızlı artan bir moleküldür. Pek çok çalışmada üriner NGAL düzeylerinin ABY teşhisinde önemli bir erken dönem biyobelirteci olduğu gösterilmiştir. NGAL düzeylerinin KBH'nin erken döneminde tübülointersitisyel hasarın ve renal fonksiyonlarda bozulmanın erken göstergesi olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (16,21,22,139). Guo ve ark. tarafından yapılan 28 çalışmayı içeren bir meta-analizde, KBH hastalarında NGAL düzeyleri değerlendirilmiştir. NGAL seviyeleri ile GFR arasında özellikle evre 3-5 KBH'de güçlü bir negatif kolerasyon olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar NGAL düzeylerinin KBH'de renal hasarı değerlendirmede kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğunu belirtmişlerdir (21). Moriya ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada KBH tanısı olan hastalarda serum kreatinin, GFR ve NGAL düzeyleri incelenmiştir. Başlangıçta yüksek NGAL değerlerine sahip olan hastalarda, düşük NGAL değerlerine sahip hastalara kıyasla KBH evre 1 ve evre 2'de GFR'lerde anlamlı düşüş olduğu, KBH evre 3-5 te ise GFR'de istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmediği bildirilmiştir. Bu çalışmada NGAL seviyelerinin erken evre KBH tanısında kullanılabilecek bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (22). Ding ve ark. yaptıkları bir çalışmada IgA nefropatisi olan hastalar ve kontrol grubu arasında NGAL, NAG ve serum kreatinin düzeylerini karşılaştırmıştır. Üriner NGAL seviyeleri ve NGAL/kreatinin değerlerinin ilerleyici glomerüler mezangial proliferasyon ve tübülointerstisyel yaralanma ile ilişkili olarak yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. NAG seviyelerinin normal seviyelerde izlendiği evre 2 IgA nefropatide bile NGAL düzeylerinin yüksek ve kolay tespit edilebilir düzeyde olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada üriner NGAL düzeylerinin özellikle IgA nefropatisinde tübülointerstisyel hasarın erken bir biyobelirteci olabileceği sonucuna varılmıştır (160). Torres salido ve ark. sistemik lupus eritematozus (SLE) tanılı hastalarda lupus nefritini değerlendirmek için yaptıkları bir çalışmada serum ve üriner NGAL düzeylerini, NGAL atılımının protein atılımına oranını incelemişlerdir. Üriner NGAL düzeylerinin SLE hastalarında böbrek hastalığının aktivitesini ve şiddetini yansıttığı sonucuna varılmıştır (161). Bolignano ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tip 2 DM'li hastalar normoalbuminürik,

mikroalbuminürik ve diabetik nefropatisi olan diabet hastaları olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. DM tanılı hastalarda serum ve üriner NGAL düzeylerini incelenmiştir. Normoalbuminürik hastalarda glomerüler hasarın erken bulgusu olarak artmış NGAL düzeyleri izlendiği bildirilmiştir. Serum ve idrar NGAL düzeylerinin diabetik nefropatili hastalarda hastalık şiddeti ile paralel olarak artış gösterdiği belirtilmiştir. NGAL ölçümünün diabetik hastalarda böbrek tutulumunun değerlendirilmesi ve yeni başlayan nefropatinin erken teşhisi için yararlı ve invaziv olmayan bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (162). Siddiqi ve ark. tip 2 DM tanılı hastalarda serum ve üriner NGAL, sistatin C düzeylerini incelemişlerdir. Mikroalbuminürik DM hastalarında normoalbuminürik hastalara kıyasla daha yüksek NGAL ve sistatin C seviyeleri gözlemlendiği belirtilmiştir. Üriner NGAL düzeyleri kontrol grubuna kıyasla normoalbuminürik DM hastalarında yüksek tespit edilmiştir. Serum ve üriner NGAL seviyelerinin albuminüri ile pozitif kolerasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Üriner NGAL düzeylerinin hastalık süresi ile kolerasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada üriner NGAL düzeylerinin mikroalbuminüri gelişmeden önce erken aşamada nefropati belirteci olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (163).

Literatürde üriner KIM-1 ve NGAL düzeylerinin birlikte değerlendirildiği çok sayıda çalışma mevcuttur (133-135,164-166). Jungbauer ve ark. kalp yetmezliği olan hastalarda KIM-1, NGAL ve NAG düzeylerini incelemişlerdir. Uzun süreli izlem içeren bu çalışmada KIM-1 ve NAG düzeylerindeki artışın kalp yetmezliği olan hastalarda kronik renal hastalığa progresyon için yeni prediktör markerler olabileceğini göstermişlerdir (134). Peralta ve ark. tarafından yapılan ateroskleroz çalışmasında hastalarda KIM-1 ve NGAL düzeyleri ölçülmüş ve albuminüriden bağımsız olarak artmış KIM-1 düzeylerinin gelecekteki kronik renal hastalık için bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. NGAL ile gelecekteki renal hastalık riski arasında ise ilişki tespit edilmemiştir. Ancak bu çalışmada NGAL seviyelerinin ABY için bir öngörücü olduğu ve KBH'si olan hastalarda böbrek hasarındaki progresyon ile kolerasyon gösterdiği saptanmıştır (135). Satirapoj ve ark. tarafından yapılan 257 tip 2 DM hastasının dahil edildiği bir çalışmada tüm hastalarda bazal albuminüri, sistatin C, anjiotensinojen, KIM-1, NGAL ve GFR ölçümleri yapılmış ve hastalar 3 yıl boyunca takip edilmiştir. Başlangıçta yüksek sistatin C, anjiotensinojen, KIM-1, NGAL seviyeleri gözlenen hastalarda takiplerde daha fazla SDBY görüldüğü ve daha hızlı GFR düşüşleri olduğu bildirilmiştir (164). Nielsen ve ark. 177 tip 2 DM hastasını yıllık GFR, albuminüri ölçümleriyle ortalama 3.5 yıl boyunca takip etmişlerdir. Hastaların bazal NGAL, KIM-1 ve FGF-23 düzeyleri çalışmanın başlangıcında ölçülmüştür. Bazal üriner KIM-1 ve NGAL

seviyeleri yüksek olan hastalarda GFR düşüşünün daha hızlı ve yüksek olduğunu, FGF-23 seviyeleri ile GFR düşüşü arasında ise ilişki tespit etmediklerini bildirmişlerdir (165).

Literatürde PV'li hastalarda üriner NGAL düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında üriner NGAL ve üriner NGAL/kreatinin seviyeleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Hastalık süresi ve hastalık şiddeti ile NGAL ve NGAL/kreatinin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Üriner NGAL/kreatinin düzeyleri median değeri kontrol grubuna kıyasla psoriasis hastalarında yüksek idi ancak istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturacak düzeyde değildi. Proteinüri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiş olup hasta grubunda üriner NGAL/kreatinin ile proteinüri arasında pozitif kolerasyon saptanmıştır. Psoriasisli hastalarda üriner NGAL/kreatinin ile üriner KİM-1/kreatinin, üriner PCX/kreatinin, albuminüri, proteinüri ve VKİ arasında pozitif kolerasyon tespit edildi. Üriner NGAL/kreatinin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiş olmasının hasta sayımızın az olması ve tek bir ölçümün yapılmış olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

PCX; podositlerde, glomerüler endotelyal ve pariyetal epitelyal hücrelerde eksprese edilen, podosit kaybının tespitinde kullanılan önemli bir parametredir (18). Hara ve ark. glomerüler hastalığı olanlar, tip 2 DM tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere üç grupta üriner PCX düzeylerini inceledikleri çalışmalarında üriner PCX düzeylerini glomerüler hastalığı olanlarda ve DM hastalarında daha yüksek tespit etmişlerdir. Bu çalışmada normoalbuminürik DM tanılı hastaların %53.8'inde, mikroalbuminürik hastaların %64.7'sinde, makroalbuminürik hastaların %66.7'sinde PCX düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Üriner PCX düzeyleri ile Hemogloblin A1C, β 2 mikroglobulin, α 1 mikroglobulin ve üriner NAG düzeyleri arasında pozitif kolerasyon olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar üriner PCX düzeylerinin diabetik hastalarda podosit hasarını göstermede kullanılabilecek erken bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varmışlardır (24). Nakamura ve ark. yaptıkları bir çalışmada DM'li hastalarda plazma MMP düzeylerini ölçmüş ve üriner podosit düzeylerini PCX'e karşı monoklonal antikolar kullanarak immunfloresan ile incelemiştir. Albuminüri ile podosit atılımı arasında ilişki saptanmadığı, MMP ile podosit atılımının kolerasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada diabetik nefropatisi olan hastalarda hastalık aktivitesi için üriner podosit atılımının takibinin faydalı bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (167). Kanno ve ark. tarafından glomerülonefritli çocuk hastalarda üriner PCX düzeyleri araştırılmıştır. Bu çalışmada glomerüler hastalıklar inflamatuvar ve

noninflamatuvar glomerüler hastalık olmak üzere ikiye ayrılmış ve sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslanmıştır. Glomerüler hastalığı olanlarda üriner PCX düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur. İnflamatuvar glomerüler hastalığı olan grupta noninflamatuvar glomerüler hastalığı olan gruba göre daha yüksek üriner PCX düzeyleri gözlenmiştir. İnflamatuvar glomerüler hastalığı olanlarda proteinüri düzeyleri ile üriner PCX düzeyleri arasında pozitif kolerasyon olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmada üriner PCX düzeylerinin aktif glomerüler hasarın şiddeti ve akut ekstrakapiller değişikliklerin tahmininde güvenilir ve faydalı bir laboratuvar belirteci olabileceği sonucuna varmışlardır (168). Palacios de Franco ve ark. preeklampsili/eklampsili gebeler ve normal gebeler olmak üzere iki grupta 24 saatlik idrarda proteinüri, üriner protein/kreatinin oranı ve üriner PCX düzeylerini incelemişlerdir. Preeklampsili/eklampsili gebelerde daha yüksek üriner PCX seviyeleri izlenmiş ve yüksek düzeylerin artmış hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. PCX düzeyleri ile spot idrarda proteinüri arasında zayıf-orta şiddette kolerasyon saptanmış, 24 saatlik idrarda proteinüri ile PCX arasında ise kolerasyon izlenmemiştir. Eklampsili hastalarda preeklampsili hastalara kıyasla daha fazla podositüri ve proteinüri eğilimi olduğu gösterilmiştir (25). Suwanpen ve ark. obezite ilişkili glomerülopatiyi araştırdıkları çalışmalarında obez hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda üriner PCX, VEGF, alfa-düz kas aktin (α -SMA), GFR ve üriner protein/kreatinin oranını kıyaslamışlardır. Obez hastalarda daha yüksek PCX düzeyleri izlenmiştir. Her iki grup arasında GFR ve üriner protein/kreatinin oranı arasında fark saptanmamıştır. VKİ arttıkça üriner PCX atılımının ve VEGF atılımının arttığını bildirmişlerdir (26).

Literatürde PV hastalarında üriner PCX düzeylerinin incelendiği bir çalışmaya mevcut değildir. Bizim çalışmamızda psoriasisli hastalar kontrol grubuyla kıyaslandığında üriner PCX düzeyleri ve üriner PCX/kreatinin düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Üriner PCX/kreatinin düzeyi median değeri hasta grubunda daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik saptanmadı. Hasta grubunda hastalık süresiyle ve hastalık şiddeti ile üriner PCX ve PCX/kreatinin düzeyleri arasında herhangi bir kolerasyon saptanmadı. Hasta grubunda üriner PCX/kreatinin düzeyleri ile üriner NGAL/kreatinin ve albuminüri seviyeleri arasında pozitif kolerasyon tespit edildi. Sonuçlarımızda üriner PCX düzeylerinde istatistiksel olarak fark tespit edilememiş olmasının hasta sayımızın az olması ve takiplerde tekrarlayan ölçümlerin yapılmaması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri 44 plak psoriasis hastası ve 44 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 88 kişi dahil edildi.

Psoriasis vulgarisli hastaların %45.5'i (n=20) kadın, %54.5'si (n=24) erkek, sağlıklı kontrol grubunun ise %47.7'si (n=21) kadın, %52.3'ü (n=23) erkeklerden oluşmaktaydı. Hasta ve kontrol grubu renal fonksiyon parametreleri açısından karşılaştırıldı.

- I. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- II. Her iki grup arasında bel çevresi ve VKİ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- III. Her iki grupta sistolik ve diastolik kan basınçları normal aralıktaydı. Ancak hasta grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.
- IV. Ailesinde psoriasis öyküsü olan hastalar ile aile öyküsü olmayan hastalar kıyaslandığında hastalık şiddeti açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.
- V. Hasta grubunda PAŞİ skoru, VYA ve DYKİ puanları arasında pozitif kolerasyon tespit edildi.
- VI. Her iki grup arasında sedimentasyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.
- VII. Her iki grupta CRP değerleri normal aralıkta olmasına rağmen CRP değerleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi.
- VIII. Her iki grupta açlık glukoz düzeyi ortalaması normal aralıkta idi. Hasta grubunda açlık glukoz düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı.
- IX. Hasta ve kontrol grubunda serum üre, kreatinin, GFR düzeyleri ve TİT normal sınırlardaydı. Her iki grup arasında serum üre, kreatinin değerleri, GFR düzeyleri ve TİT değerlendirmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

- X. Hasta grubunda albuminüri düzeyleri daha yüksek olmasına rağmen her iki grup arasında albuminüri düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.
- XI. Hasta grubunda albuminüri değerleriyle hastalık süresi ve hastalık şiddeti arasında kolerasyon saptanmadı.
- XII. Hasta grubunda proteinüri düzeyleri daha yüksek tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu proteinüri düzeyleri açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda proteinüri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi.
- XIII. Hasta grubunda proteinüri değerleriyle hastalık şiddeti ve hastalık süresi arasında kolerasyon tespit edilmedi.
- XIV. Hasta ve kontrol grubu arasında üriner KIM-1 ve üriner KIM-1/kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.
- XV. Hasta grubunda üriner KIM-1 ve üriner KIM-1/kreatinin düzeyleri ile hastalık süresi ve hastalık şiddeti arasında kolerasyon saptanmadı.
- XVI. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında üriner NGAL seviyeleri ve NGAL/kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.
- XVII. Hasta grubunda üriner NGAL ve NGAL/kreatinin düzeyleri ile hastalık süresi ve hastalık şiddeti arasında kolerasyon saptanmadı.
- XVIII. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında Üriner PCX ve PCX/kreatinin düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
- XIX. Hasta grubunda üriner PCX ve PCX/kreatinin düzeyleri ile hastalık süresi ve hastalık şiddeti arasında kolerasyon tespit edilmedi.
- XX. Psoriasisli hastalarda bazal üriner KIM-1, NGAL, PCX düzeyleri, albuminüri ve proteinüri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi.
- XXI. Hasta grubunda bazal üriner KIM-1 düzeyleri ile yaş, kan basıncı, VKİ ve açlık glukoz düzeyleri, üre, kreatinin, GFR, albuminüri, proteinüri, üriner NGAL ve üriner PCX düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.
- XXII. Hasta grubunda üriner KIM-1/kreatinin düzeyleri ile yaş, VKİ, kan basıncı, açlık glukoz seviyeleri, üre, kreatinin, GFR, albuminüri düzeyleri arasında herhangi bir kolerasyon tespit edilmedi.
- XXIII. Hasta grubunda üriner KIM-1/kreatinin düzeyleri ile üriner NGAL/kreatinin ve proteinüri düzeyleri arasında pozitif yönde kolerasyon tespit edildi.

- XXIV. Hasta grubunda bazal üriner NGAL düzeyleri ile yaş, kan basıncı, serum üre, kreatinin seviyeleri, GFR, albuminüri, proteinüri, üriner KIM-1 ve üriner PCX düzeyleri arasında herhangi bir kolerasyon tespit edilmedi. Psoriasisli hastalarda üriner NGAL düzeyleri ile VKİ arasında pozitif yönde kolerasyon tespit edildi.
- XXV. Hasta grubunda üriner NGAL/kreatinin düzeyi ile yaş, kan basıncı, açlık glukoz düzeyleri, üre, kreatinin ve GFR arasında kolerasyon izlenmedi.
- XXVI. Hasta grubunda üriner NGAL/kreatinin ile KIM-1/kreatinin, PCX/kreatinin düzeyleri, albuminüri, proteinüri ve VKİ arasında pozitif yönde kolerasyon saptandı.
- XXVII. Hasta grubunda üriner PCX düzeyleri ile yaş, kan basıncı, VKİ, açlık glukoz düzeyleri, GFR, kreatinin, albuminüri, proteinüri, üriner KIM-1 ve üriner NGAL düzeyleri arasında herhangi bir kolerasyon tespit edilmedi.
- XXVIII. Hasta grubunda üriner PCX/kreatinin düzeyleri ile yaş, kan basıncı, VKİ, açlık glukoz düzeyleri, üre, kreatinin, GFR ve proteinüri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.
- XXIX. Hasta grubunda üriner PCX/kreatinin ile NGAL/kreatinin ve albuminüri düzeyleri arasında pozitif yönde kolerasyon tespit edildi.

Sonuç olarak; çalışmamızdan elde edilen veriler PV'nin klinik renal hastalığa yol açmadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda psoriasisli hastalarda subklinik bir renal hasar belirteci olan proteinüri düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir. Psoriasisli hastalarda belirli aralıklarla ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile proteinüri takibi yapılmasının ve proteinüri düzeyleri ile kolerasyon gösteren üriner KIM-1/kreatinin, NGAL/kreatinin düzeylerinin ve albuminüri düzeylerinin tekrarlayan ölçümlerinin oluşabilecek renal hasarın erken tespitine olanak sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Psoriasisli hastalarda renal tutulum varlığını değerlendirmek için daha geniş hasta gruplarında yapılan ve uzun süreli gözlem içeren geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması ve tek merkezde yürütülmüş olması, klinik ve subklinik renal hasarın progresyonunun tekrarlayan taramalarla değerlendirilmiş olmaması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6).
2. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386(9997):983-94.
3. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18).
4. Özden M, Tekin N. Psoriasis patogenezinde yenilikler. *T Klin J Dermatol.* 2007;17:112-9.
5. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol.* 2014;32(3):343-50.
6. Ryan C, Kirby B. Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities. *Dermatol Clin.* 2015;33(1):41-55.
7. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2015;90(1):9-20.
8. Tehranchinia Z, Ghanei E, Mohammadi N, Partovi-Kia M, Rahimi H, Mozafari N. No Relation between Psoriasis and Renal Abnormalities: A Case-Control Study. *ScientificWorldJournal.* 2018;2018:5301631.
9. Visconti L, Leonardi G, Buemi M, Santoro D, Cernaro V, Ricciardi CA, et al. Kidney disease and psoriasis: novel evidences beyond old concepts. *Clin Rheumatol.* 2016;35(2):297-302.
10. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):377-90.
11. Ren F, Zhang M, Hao L, Sang H. Kidney involvement in psoriasis: a case-control study from China. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(11):1999-2003.
12. Ungprasert P, Raksasuk S. Psoriasis and risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(7):1277-83.
13. Dervisoglu E, Akturk AS, Yildiz K, Kiran R, Yilmaz A. The spectrum of renal abnormalities in patients with psoriasis. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(2):509-14.
14. Szepietowski JC, Bielicka E, Wasik F, Kopec W, Szepietowski T. Microalbuminuria as a subclinical marker of renal impairment in subjects with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14(6):513-4.
15. Krstic D, Tomic N, Radosavljevic B, Avramovic N, Dragutinovic V, Skodric SR, et al. Biochemical Markers of Renal Function. *Curr Med Chem.* 2016;23(19):2018-40.
16. Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Martin-Cleary C, Pizarro-Sánchez MS, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, et al. Kidney Injury Marker 1 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Chronic Kidney Disease. *Nephron.* 2017;136(4):263-7.
17. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta.* 2015;438:350-7.
18. Sun D, Zhao X, Meng L. Relationship between urinary podocytes and kidney diseases. *Ren Fail.* 2012;34(3):403-7.
19. Seibert FS, Sitz M, Passfall J, Haesner M, Laschinski P, Buhl M, et al. Prognostic Value of Urinary Calprotectin, NGAL and KIM-1 in Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(4):1255-62.
20. Moresco RN, Bochi GV, Stein CS, De Carvalho JAM, Cembranel BM, Bollick YS. Urinary kidney injury molecule-1 in renal disease. *Clin Chim Acta.* 2018;487:15-21.

21. Guo L, Zhao Y, Yong Z, Zhao W. Evaluation value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the renal dysfunction of patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *Aging Med (Milton)*. 2018;1(2):185-96.
22. Moriya H, Mochida Y, Ishioka K, Oka M, Maesato K, Hidaka S, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an indicator of interstitial damage and a predictor of kidney function worsening of chronic kidney disease in the early stage: a pilot study. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(6):1053-9.
23. Hayashi T, Tokuriki S, Okuno T, Ohta G, Igarashi A, Ohshima Y. Urinary podocalyxin as a possible novel marker of intrauterine nephrogenesis and extrauterine podocyte injury. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(10):1891-6.
24. Hara M, Yamagata K, Tomino Y, Saito A, Hirayama Y, Ogasawara S, et al. Urinary podocalyxin is an early marker for podocyte injury in patients with diabetes: establishment of a highly sensitive ELISA to detect urinary podocalyxin. *Diabetologia*. 2012;55(11):2913-9.
25. Palacios de Franco Y, Velazquez K, Segovia N, Acosta C, Yanosky D, Franco Palacios YV, et al. Urinary podocalyxin as a marker of preeclampsia in a Hispanic population. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2014;6(2):115-24.
26. Suwanpen C, Nouanthong P, Jaruvongvanich V, Pongpirul K, Pongpirul WA, Leelahavanichkul A, et al. Urinary podocalyxin, the novel biomarker for detecting early renal change in obesity. *J Nephrol*. 2016;29(1):37-44.
27. Şendur N. Hastalığın Tarihsel Süreci ve Tanımlanması In: Alpsoy E, Ergun T, Şendur N, editors. *Tüm Yönleriyle Psoriasis*. İstanbul: Galenos yayınevi; 2020. p. 3-6.
28. Gürer MA, Adışen E. Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerology*. 2008;42(2):15-17.
29. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):205-12.
30. Enamandram M, Kimball AB. Psoriasis epidemiology: the interplay of genes and the environment. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):287-9.
31. Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, Furberg AS. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br J Dermatol*. 2013;168(6):1303-10.
32. Nestlé FO, Kerkhof PCM.. *Psoriasis*. Dermatology. 1. 4 ed. China: Elsevier; 2018. p. 138-60.
33. Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(4):321-5.
34. Ghosh A, Panda S. Recent understanding of the etiopathogenesis of psoriasis. *Indian J Paediatric Dermatology*. 2017;18(1):1.
35. Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Mol Immunol*. 2015;64(2):313-23.
36. Ergun T. Psoriasisın Etiyopatogenezi. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerology*. 2008;42(2):18-22.
37. Mak RK, Hundhausen C, Nestle FO. Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100 Suppl 2(Suppl 2):2-13.
38. Türsen Ü. Psoriasis etyolojisi. *Dermatoz*. 2010;1(2):91-108.
39. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. *Br J Dermatol*. 2004;151(1):3-15.
40. Brown G, Wang E, Leon A, Huynh M, Wehner M, Matro R, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):334-41.

41. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2017;7:87-94.
42. Rousset L, Halioua B. Stress and psoriasis. *Int J Dermatol*. 2018;57(10):1165-72.
43. Yang H, Zheng J. Influence of stress on the development of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45(3):284-8.
44. Nalluri R, Arun B, Rhodes LE. Photoaggravated hand and foot psoriasis. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2010;26(5):261-2.
45. Barrea L, Nappi F, Di Somma C, Savanelli MC, Falco A, Balato A, et al. Environmental Risk Factors in Psoriasis: The Point of View of the Nutritionist. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(5).
46. Bremmer S, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, et al. Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(6):1058-69.
47. Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol*. 2014;222(3):R113-27.
48. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(8).
49. Coimbra S, Figueiredo A, Castro E, Rocha- Pereira P, Santos- Silva A. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Dermatol*. 2012;51(4):389-98.
50. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263-71.
51. Ergun T. Psoriasis Etiyopatogenesinde Güncel Bilgiler. In: Alpsoy E, Ergun T, Şendur N, editors. . Tüm Yönleriyle Psoriasis. İstanbul: Galenos yaynevi; 2020. p. 19-29.
52. Arakawa A, Siewert K, Stöhr J, Besgen P, Kim SM, Rühl G, et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med*. 2015;212(13):2203-12.
53. Piskin G, Sylva-Steenland RM, Bos JD, Teunissen MB. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *J Immunol*. 2006;176(3):1908-15.
54. Sukhov A, Adamopoulos IE, Maverakis E. Interactions of the Immune System with Skin and Bone Tissue in Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(1):87-99.
55. Kim J, Krueger JG. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015;33(1):13-23.
56. Mrowietz U, Reich K. Psoriasis--new insights into pathogenesis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(1-2):11-8, quiz 9.
57. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):568-73.
58. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol*. 2011;187(1):490-500.
59. Deng Y, Chang C, Lu Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(3):377-89.
60. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun*. 2014;5:5621.
61. Saraç UDG, Kapıcıoğlu Y. Psoriasisin Etiyopatogenezi. *Dermatoz*. 2015;6:1-4.
62. Furue K, Ito T, Tsuji G, Kadono T, Furue M. Psoriasis and the TNF/IL23/IL17 axis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019;154(4):418-24.

63. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227-55.
64. Alpaysoy E. Plak Tipi Psoriasis (Psoriasis Vulgaris). In: Alpaysoy E, Ergun T, Şendur N, editors. *Tüm Yönleriyle Psoriasis*. İstanbul: Galenos yayınevi; 2020. p. 39-46.
65. Ji YZ, Liu SR. Koebner phenomenon leading to the formation of new psoriatic lesions: evidences and mechanisms. *Biosci Rep.* 2019;39(12).
66. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 (2):18-25.
67. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, Brodsky M, Atanelov Z, Farahnik B, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl).* 2016;6:93-104.
68. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo BF, Jr., et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(4):655-62.
69. Gündüz K. Eritrodermik psoriasis. In: Alpaysoy E, Ergun T, Şendur N, editors. *Tüm Yönleriyle Psoriasis*. İstanbul: Galenos yayınevi; 2020. p. 52-7.
70. Bachelez H. Pustular Psoriasis: The Dawn of a New Era. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(3):adv00034.
71. Shah M, Al Aboud DM, Crane JS, Kumar S. Pustular Psoriasis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
72. Engin B, Aşkın Ö, Tüzün Y. Palmoplantar psoriasis. *Clin Dermatol.* 2017;35(1):19-27.
73. Ladizinski B, Lee KC, Wilmer E, Alavi A, Mistry N, Sibbald RG. A Review of the Clinical Variants and the Management of Psoriasis. *Advances in Skin & Wound Care.* 2013;26(6):271-84.
74. Wang TS, Tsai TF. Managing Scalp Psoriasis: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(1):17-43.
75. Sticherling M. [Psoriasis capitis and seborrheic eczema of scalp diseases]. *Hautarzt.* 2017;68(6):457-65.
76. Pasch MC. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. *Drugs.* 2016;76(6):675-705.
77. Ocampo DV, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res.* 2019;8.
78. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician.* 2017;63(4):278-85.
79. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol.* 2020;182(4):840-8.
80. Brandon A, Mufti A, Gary Sibbald R. Diagnosis and Management of Cutaneous Psoriasis: A Review. *Adv Skin Wound Care.* 2019;32(2):58-69.
81. Oji V, Luger TA. The skin in psoriasis: assessment and challenges. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl 93):S14-9.
82. Çelik Ş, Onsun N, Küçük ÖS. Psoriasis Hastalarında Klinik Şiddet, Saçlı Deri Tutulum Şiddeti ve Tırnak Tutulum Şiddetinin Değerlendirilmesi. *Anka Tıp Dergisi.* 2(2):98-101.
83. Acıöz E, Gökdemir G, Köşlü A. Quality of life in dermatology. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol.* 2003;37(1):16-23.
84. Akyol M, Alper S, Atakan N, Baskan EB, Gürer MA, Koç E, et al. *Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016*. *Turkderm.* 2016;50:2.
85. Manhart R, Rich P. Nail psoriasis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl 93):S7-13.

86. Polat M, Şahin A. Psoriasis Eşlik Edebilen Hastalıklar ve Yönetimi. In: Alpsoy E, Ergun T, Şendur N, editors. Tüm Yönleriyle Psoriasis. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2020. p. 143-61.
87. Gülekon A, Adışen E. Psoriasis ve Komorbiditeler. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerology*. 2008;42.
88. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*. 2011;20(4):303-7.
89. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *Jama*. 2006;296(14):1735-41.
90. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000062.
91. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2013;149(1):84-91.
92. Holm JG, Thomsen SF. Type 2 diabetes and psoriasis: links and risks. *Psoriasis (Auckl)*. 2019;9:1-6.
93. Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, Jimenez-Puya R, Moreno JC, Coll-Puigserver N, et al. Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(1):31-44.
94. Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology*. 2016;232(6):633-9.
95. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A, et al. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2019. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(6):535-46.
96. Kim HN, Han K, Song SW, Lee JH. Hypertension and risk of psoriasis incidence: An 11-year nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202854.
97. Kalkan G. Psoriazisde komorbiditeler: Psoriazisin sistemik hastalık olarak kabul edilmesi ve güncel yaklaşım. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerology*. 2017;51(3).
98. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):486-95.
99. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, et al. Metabolik sendrom klavuzu. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği. 2009.
100. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):21-8.
101. Carrascosa JM, Bonanad C, Dauden E, Botella R, Oliveira-Martín A. Psoriasis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(6):506-14.
102. Rademaker M, Rubel DM, Agnew K, Andrews M, Armour KS, Baker C, et al. Psoriasis and cancer. An Australian/New Zealand narrative. *Australas J Dermatol*. 2019;60(1):12-8.
103. Chi CC, Wang J, Chen YF, Wang SH, Chen FL, Tung TH. Risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in patients with psoriasis: A nationwide population-based cohort study. *J Dermatol Sci*. 2015;78(3):232-8.
104. Abuabara K, Azfar R, Shin D, Neimann A, Troxel A, Gelfand J. Cause- specific mortality in patients with severe psoriasis: a population- based cohort study in the UK. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):586-92.
105. Wood Heckman LK, Davallow Ghajar L, Conaway M, Rogol AD. Evaluation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Suppression following Cutaneous Use of Topical Corticosteroids in Children: A Meta-Analysis. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(6):389-96.
106. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ, et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16082.

107. Jacobi A, Mayer A, Augustin M. Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015;5(1):1-18.
108. Wong T, Hsu L, Liao W. Phototherapy in psoriasis: a review of mechanisms of action. *J Cutan Med Surg*. 2013;17(1):6-12.
109. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(3):301-7.
110. Kolios AG, Yawalkar N, Anliker M, Boehncke WH, Borradori L, Conrad C, et al. Swiss S1 Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris. *Dermatology*. 2016;232(4):385-406.
111. Kutlubay Z, Karakuş Ö, Engin B, Serdaroğlu S. Psoriasis: klinik tiplere göre tedavi yaklaşımı. *Oncologist*. 2011;16:1582-8.
112. Bronckers IM, Paller AS, van Geel MJ, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities. *Paediatr Drugs*. 2015;17(5):373-84.
113. Bülbül Başkan E. Psoriasis biyolojik ajanlar. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerology*. 2008;42(Supp: 2):42-50.
114. Alper S, Atakan N, Gurer MA, Onsun N, Ozarmagan G. Güncellenmiş Türkiye psoriasis biyolojik ajan kullanım kılavuzu. 2010.
115. Keser G. Sertolizumab pegolün moleküler yapısı ve etki mekanizması. *RAED Journal*. 2015;7:8-13.
116. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Węglowska J, Piguat V, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(2):266-76.e5.
117. Jinna S, Strober B. Anti-interleukin-17 treatment of psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(4):311-5.
118. Bektaş B, Adışen E, Gürer MA. Psoriasis Tedavisinde Gelişmeler. *Dermatoz* 2018; 9(3).
119. Puig L. The safety of ixekizumab in psoriasis drug therapy. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(2):117-30.
120. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol*. 2018;201(6):1605-13.
121. Yeung J, Gooderham MJ, Grewal P, Hong CH, Lansang P, Papp KA, et al. Management of Plaque Psoriasis With Biologic Therapies in Women of Child-Bearing Potential Consensus Paper. *J Cutan Med Surg*. 2020;24(1_suppl):3s-14s.
122. Prigent A, editor Monitoring renal function and limitations of renal function tests. *Seminars in nuclear medicine*; 2008: Elsevier.
123. Gounden V, Bhatt H, Jialal I. Renal Function Tests. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
124. Mouton R, Holder K. Laboratory tests of renal function. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2006;7(7):240-3.
125. Kocabaş RN, Başol G. Proteinüri ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2006;4(3):133-45.
126. Alkan O, Ozkok A, Ozportakal H, Bulut AS, Isman F, Odabas AR. Spot urine protein/creatinine ratio is associated with 24-hour proteinuria and serum albumin. *Medeniyet Med Journal*. 2016;31(4):241-4.
127. Kamińska J, Dymicka-Piekarska V, Tomaszewska J, Matowicka-Karna J, Koper-Lenkiewicz OM. Diagnostic utility of protein to creatinine ratio (P/C ratio) in spot urine sample within routine clinical practice. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(5):345-64.

128. Kocatürk E, Canik A, Alataş Ö. Mikroalbuminüri Tespitinde Spot İdrar Kullanımının Araştırılması. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2014;12(3):115-9.
129. Tanase DM, Gosav EM, Radu S, Costea CF, Ciocoiu M, Carauleanu A, et al. The Predictive Role of the Biomarker Kidney Molecule-1 (KIM-1) in Acute Kidney Injury (AKI) Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20).
130. Griffin BR, Faubel S, Edelstein CL. Biomarkers of Drug-Induced Kidney Toxicity. *Ther Drug Monit.* 2019;41(2):213-26.
131. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf).* 2017;219(3):554-72.
132. Zhou Y, Vaidya VS, Brown RP, Zhang J, Rosenzweig BA, Thompson KL, et al. Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium. *Toxicol Sci.* 2008;101(1):159-70.
133. Lobato GR, Lobato MR, Thomé FS, Veronese FV. Performance of urinary kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and N-acetyl- β -D-glucosaminidase to predict chronic kidney disease progression and adverse outcomes. *Braz J Med Biol Res.* 2017;50(5):e6106.
134. Jungbauer CG, Uecer E, Stadler S, Birner C, Buchner S, Maier LS, et al. N-acteyl- β -D-glucosaminidase and kidney injury molecule-1: New predictors for long-term progression of chronic kidney disease in patients with heart failure. *Nephrology (Carlton).* 2016;21(6):490-8.
135. Peralta CA, Katz R, Bonventre JV, Sabbisetti V, Siscovick D, Sarnak M, et al. Associations of urinary levels of kidney injury molecule 1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) with kidney function decline in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis.* 2012;60(6):904-11.
136. Rotbain Curovic V, Hansen TW, Eickhoff MK, von Scholten BJ, Reinhard H, Jacobsen PK, et al. Urinary tubular biomarkers as predictors of kidney function decline, cardiovascular events and mortality in microalbuminuric type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol.* 2018;55(11):1143-50.
137. Kashani K, Cheungpasitporn W, Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(8):1074-89.
138. Rysz J, Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Jabłonowski Z, Ciałkowska-Rysz A. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8).
139. Masaebi F, Azizmohammad Loooha M, Wang Z, Zarean E, Nasiri M, Kazerouni F, et al. Evaluation of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Cystatin C in Early Diagnosis of Chronic Kidney Disease in the Absence of the Gold Standard. *Galen Med J.* 2020;9:e1698.
140. Rajguru JP, Maya D, Kumar D, Suri P, Bhardwaj S, Patel ND. Update on psoriasis: A review. *J Family Med Prim Care.* 2020;9(1):20-4.
141. Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ.* 2013;347:f5961.
142. Kaftan O, Kaftan B, Toppare MF, Ekşioğlu M. Renal involvement in psoriasis. *Dermatology.* 1996;192(2):189-90.
143. Svedbom A, Dalén J, Mamolo C, Cappelleri JC, Mallbris L, Petersson IF, et al. Increased cause-specific mortality in patients with mild and severe psoriasis: a population-based Swedish register study. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(7):809-15.
144. Yu S, Tu H-P, Yu C-L, Lee C-H, Hong C-H. Is psoriasis an independent risk factor of renal disease? A nationwide retrospective cohort study from 1996 to 2010. *Dermatologica Sinica.* 2017;35(2):78-84.
145. Lee E, Han JH, Bang CH, Yoo SA, Do Han K, Kim H-N, et al. Risk of end-Stage Renal Disease in psoriatic patients: Real-World Data from a nationwide population-Based cohort Study. *Scientific reports.* 2019;9(1):1-6.

146. Dolff S, Witzke O, Wilde B. Th17 cells in renal inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2019;18(2):129-36.
147. Zadrazil J, Tichý T, Horák P, Nikorjaková I, Zíma P, Krejčí K, et al. IgA nephropathy associated with psoriasis vulgaris: a contribution to the entity of 'psoriatic nephropathy'. *J Nephrol.* 2006;19(3):382-6.
148. Kluger N, Du-Thanh A, Bessis D, Serval MF, Mourad G. Psoriasis-associated IgA nephropathy under infliximab therapy. *Int J Dermatol.* 2015;54(3):e79-80.
149. Şentürk BA, Üstüner F, Akgöl E, İnce DA, Cirit M. Böbrek Hastalarında Proteinüri Göstergesi Olarak Spot İdrar Örneklerinde Protein/Kreatinin Oranı. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2008;6(2):59-63.
150. Bergstein JM. A practical approach to proteinuria. *Pediatric Nephrology.* 1999;13(8):697-700.
151. Guh JY. Proteinuria versus albuminuria in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2010;15 Suppl 2:53-6.
152. de Jong PE, Curhan GC. Screening, monitoring, and treatment of albuminuria: Public health perspectives. *JASN.* 2006;17(8):2120-6.
153. Szepietowski JC, Szepietowski T. Is renal function altered in patients with psoriasis vulgaris?--A short review. *J Dermatol.* 2000;27(9):569-72.
154. Madeddu P, Ena P, Glorioso N, Cerimele D, Rappelli A. High prevalence of microproteinuria, an early index of renal impairment, in patients with diffuse psoriasis. *Nephron.* 1988;48(3):222-5.
155. Cecchi R, Seghieri G, Gironi A, Tuci F, Giomi A. Relation between urinary albumin excretion and skin involvement in patients with psoriasis. *Dermatology.* 1992;185(2):93-5.
156. Ahmed SA, Hamed MA. Kidney injury molecule-1 as a predicting factor for inflamed kidney, diabetic and diabetic nephropathy Egyptian patients. *J Diabetes Metab Disord.* 2015;14:6.
157. Xu PC, Zhang JJ, Chen M, Lv JC, Liu G, Zou WZ, et al. Urinary kidney injury molecule-1 in patients with IgA nephropathy is closely associated with disease severity. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(10):3229-36.
158. Carlsson AC, Larsson A, Helmersson-Karlqvist J, Lind L, Ingelsson E, Larsson TE, et al. Urinary kidney injury molecule-1 and the risk of cardiovascular mortality in elderly men. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(8):1393-401.
159. Panduru NM, Sandholm N, Forsblom C, Saraheimo M, Dahlström EH, Thorn LM, et al. Kidney injury molecule-1 and the loss of kidney function in diabetic nephropathy: a likely causal link in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(6):1130-7.
160. Ding H, He Y, Li K, Yang J, Li X, Lu R, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Clin Immunol.* 2007;123(2):227-34.
161. Torres-Salido MT, Cortés-Hernández J, Vidal X, Pedrosa A, Vilardell-Tarrés M, Ordi-Ros J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(9):1740-9.
162. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Fazio MR, Nicocia G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients. *Kidney Blood Press Res.* 2009;32(2):91-8.
163. Siddiqi Z, Karoli R, Kaul A, Fatima J, Varshney S, Beg MS. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C as early markers of diabetic nephropathy. *Ann Afr Med.* 2017;16(3):101-6.
164. Satirapoj B, Pooluea P, Nata N, Supasyndh O. Urinary biomarkers of tubular injury to predict renal progression and end stage renal disease in type 2 diabetes mellitus with advanced nephropathy: A prospective cohort study. *J Diabetes Complications.* 2019;33(9):675-81.

165. Nielsen SE, Reinhard H, Zdunek D, Hess G, Gutiérrez OM, Wolf M, et al. Tubular markers are associated with decline in kidney function in proteinuric type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;97(1):71-6.
166. Peters HP, Waanders F, Meijer E, van den Brand J, Steenbergen EJ, van Goor H, et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of end-stage renal disease in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(11):3581-8.
167. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Hara M, Shimada N, Ebihara I, et al. Urinary excretion of podocytes in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(9):1379-83.
168. Kanno K, Kawachi H, Uchida Y, Hara M, Shimizu F, Uchiyama M. Urinary sediment podocalyxin in children with glomerular diseases. *Nephron Clin Pract.* 2003;95(3):c91-9.



8. EKLER

Ek-1. Hasta veri formu

PSORİASİS VULGARİS HASTALARINDA RENAL FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SUBKLİNİK RENAL HASARIN İNCELENMESİ

HASTA ADI SOYADI:

TARİH:

CİNSİYET:

TELEFON:

YAŞ:

ADRES:

TC. NO:

KİLO:

BOY:

BMI:

TANSİYON:

BEL ÇEVRESİ:

SON ADET

TARİHİ:

PSORİASİS AREA SEVERİTY INDEX (PASI SKORU) :

DERMATOLOJİ YAŞAM KALİTE İNDEKSİ (DYKI):

TUTULAN VÜCUT YÜZEY ALANI:

HASTALIK SÜRESİ:

EKLEM AĞRISI(ARTRALJİ): YOK:

VAR:

VAR İSE TUTULUM YERİ:

ARTRİT ÖYKÜSÜ: YOK:

VAR:

VAR İSE TUTULUM YERİ:

AİLE ÖYKÜSÜ: YOK:

VAR:

VARSA KİMDE:

TUTULUM YERLERİ: SAÇLI DERİ:

KOL:

GÖVDE ÖN YÜZ:

GENİTAL:

YÜZ:

TIRNAK:

BACAK:

GÖVDE ARKA YÜZ:

İNVERS:

TIRNAK TUTULUMU VARSA NAPSİ SKORU:

HASTA LABORATUAR BULGULARI:

1. ÜRE:

2. KREATİNİN:

3. GFR:

4. TİT: PH:

LÖKOSİT:

ERİTROSİT:

PROTEİN:

NİTRİT:

DİĞER:

5. TAM İDRAR MİKROSKOPİSİ:

6. SPOT İDRARDA PROTEİN:

7. SPOT İDRARDA KREATİNİN:

8. SPOT İDRARDA ALBUMİN:

9. ÜRİNER KİM-1:

10. NGAL:

11. PODOCALYXİN:

12. CRP:

SEDİMENTASYON:

WBC:

GLUKOZ:

NAPSİ SKORU:

(MİN: 0 VE MAX: 160 PUAN)

HER BİR TIRNAK İÇİN;

(TIRNAK 4 KADRANA AYRILIR; MATRİKS VE YATAĞA AYRI AYRI PUANLAR VERİLİP TOPLANIR, HER TIRNAK İÇİN VERİLEN PUANLAR TOPLANIP TOTAL SKOR HESAPLANIR)

LEZYON YOK:0 1/4 TUTULUM: 1 2/4 TUTULUM: 2 3/4 TUTULUM:3 4/4 TUTULUM: 4

TIRNAK MATRİKS PSÖRIAZİS: PİTTİNG:

LÖKONİŞİ:

LUNULADA KIRMIZI LEKELER:

TIRNAK PLAK UFALANMASI:

TIRNAK YATAĞI PSORİAZİS: ONİKOLİZ:

SPLİNTER HEMORAJİ:

YAĞ DAMLASI DİSKOLARASYONU:

HİPERKERATOZ:

Tablo 1: Dermatolojide Yaşam Kalite İndeksi (DYKI)
Adı:
Soyadı:
Yaş:
Cinsiyet:
Tanı:
Giriş Tarihi:
Çıkış Tarihi:
Kontrol Tarihi:
Son 1 haftadır, cildinizde kaşıntı, ağrı, acı ve yanma hissettiniz mi?
Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Son bir haftadır cildiniz yüzünden kendinizi güvensiz hissettiniz mi veya utanç duygusuna kapıldınız mı?
Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Son bir haftadır cildiniz alışverişe gitmenize, ev işleriyle ya da bahçe işleriyle uğraşmanıza engel oldu mu?
Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Geçtiğimiz hafta içinde cildiniz giyim şeklinizi etkiledi mi?
Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Geçtiğimiz hafta içinde, cildiniz yapacağınız sosyal aktiviteleri ya da boş zamanlarınızı değerlendirme şeklinizi etkiledi mi?
Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Geçtiğimiz hafta içerisinde, cilt problemlerinizi herhangi bir spor faaliyeti yapmanızı engelledi mi?
Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Geçtiğimiz hafta cildinizdeki durum iş hayatınızı ya da çalışmanızı etkiledi mi?
Evet Hayır
Eğer hayır ise, cildiniz iş hayatınızı veya çalışmanızda ne kadar problem olur?
Çok Biraz Hiç olmaz
Geçtiğimiz hafta içerisinde, cildiniz; partneriniz, yakın arkadaşlarınız ve akrabalarınızla aranızda ne kadar problem olur?
Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Son bir haftada, cildinizdeki durum cinsel zorluklar çekmenize neden oldu mu?
Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Son 1 haftada yapılan tedavilerden nasıl etkilendiniz? (zaman kaybı olması, evde kanışıklık yaratması gibi)
Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok

DYKI SKORLAMASI: OLDUKÇA FAZLA: 3 PUAN ÇOK: 2 PUAN HAFİF: 1 PUAN HİÇ YOK/İLGİSİ YOK: 0 PUAN

7. SORU: EVET: 3

TOTAL SKORLAMA: (MİN :0 VE MAX: 30 PUAN)

0-1 : ETKİ YOK 2-5:HAFİF ETKİ 6-10:ORTA DÜZEY ETKİ 11-20 ARASI: GENİŞ ÇAPLI ETKİ 21-30: AŞIRI DÜZEYDE ETKİ

Ek-2. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı '**Psoriasis Vulgaris Hastalarında Renal Fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve Subklinik Renal Hasarın İncelenmesi**' dir. Bu araştırmanın amacı, psoriasis vulgaris tanılı hastalarda böbrek fonksiyonlarının yapılacak laboratuvar tetkikleri ile incelenmesi ve erken böbrek hasarının değerlendirilmesidir. Majör tıkalı üriner sistem hastalıklarının ve doğumsal üriner sistem anomalilerinin dışlanması için Üroloji Anabilim Dalı görüşü alınması planlanmaktadır. Bu çalışmada size idrar, kan alınması ve üroloji konsültasyonu (bilimsel görüş alınması) istenmesi (varsa invaziv girişimler belirtilerek) yöntemleri uygulanacaktır (hastanın anlayabileceği şekilde). Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 1 yıl olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 90 'dır. Bu araştırma ile ilgili olarak kan ve idrar verip ultrasonografi yaptırmak sizin sorumluluklarınızdır. Bu çalışmada sizin için kan alınırken ağrı duymak gibi rahatsızlık söz konusu olabilir; ancak sizin için beklenen yararlar hastalığınızın böbrekler üzerine muhtemel olumsuz etkilerin erken tanınması ve erken tedavi olanağı sağlamasıdır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Prof. Dr. Mualla Polat ve Dr. Belgin Küçükyağöz tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 03742534656 no.lu telefondan Dr. Mualla Polat'a ve Dr. Belgin Küçükyağöz'e başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma BAP (kurum/kuruluş) tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Mualla Polat Görevi: Profesör doktor Adresi: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Dermatoloji Kliniği/BOLU Adresi: Tel.-Faks:0505 3478952 Tarih ve İmza:
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Olur alma işlemine başından sonuna kadar tamıkm eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının, Adı-Soyadı: Belgin Küçükyağöz Görevi: Araştırma görevlisi doktor Adresi: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Dermatoloji Kliniği/BOLU Tel.-Faks:05536577742 Tarih ve İmza: