



T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PSORİASİS HASTALARINDA FEKAL
KALPROTEKTİN İLE BARSAK
İNFLAMASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. BÜŞRA DEMİRBAĞ GÜL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2023



T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PSORİASİS HASTALARINDA FEKAL
KALPROTEKTİN İLE BARSAK
İNFLAMASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Büşra DEMİRBAĞ GÜL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nilgün ŞENTÜRK

SAMSUN-2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecim boyunca bilgisi ve deneyimi ile bana çok şey katan, tez sürecimde desteğini esirgemeyen, öğrencisi olmaktan onur duyduğum, tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Nilgün ŞENTÜRK'e,

Deneyim ve bilgilerini paylaşan, çekinmeden her hastayı, her konuyu danışabildiğim, asistanları olarak bizlerin iyi birer dermatoloji hekimi olabilmesi için emek veren başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fatma AYDIN hocam olmak üzere Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Müge GÜLER ÖZDEN, Prof. Dr. Esra PANCAR YÜKSEL ve Dr. Öğr. Üyesi Gökhan ŞAHİN hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, bölüm sekreterlerimize, servis hemşirelerimiz ve personellerimize,

Tez çalışmamın fekal kalprotektin düzeylerinin çalışılması aşamasında yardımcı olan Prof. Dr. Asuman BİRİNCİ, Dr. Öğr. Üyesi Demet GÜR VURAL ve Arş. Gör. Büşra USTA'ya,

Tüm hayatım boyunca manen ve maddeten desteklerini hep hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime,

Her daim kendilerinden güç aldığım kıymetli eşim Uzm. Dr. Sefa GÜL'e ve kızım Zeynep Mina GÜL'e teşekkür ederim.

Büşra DEMİRBAĞ GÜL

Eylül-2023

BEYAN

“Psoriasis Hastalarında Fekal Kalprotektin ile Barsak İnflamasyonunun Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim. Bu çalışma Türk Dermatoloji Derneğinden “Uzmanlık Öğrencileri Araştırma Projesi” desteği kapsamında 31.03.2022 tarihli Yönetim Kurulu Kararı ile bütçe desteği almıştır. Benzerlik raporu EKLER bölümünde sunulmuştur (Ek-1).

Dr. Büşra DEMİRBAĞ GÜL

ÖZET

PSORİASİS HASTALARINDA FEKAL KALPROTEKTİN İLE BARSAK İNFLAMASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: Psoriasis, oldukça sık görülen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriasisin yalnızca deriye sınırlı bir hastalık olmadığı, psoriatik artrit, metabolik sendrom, kardiyovasküler olaylar, inflamatuvar barsak hastalığı, duygudurum bozuklukları gibi komorbiditelerle birlikte seyredebildiği bilinmektedir. Bu komorbiditelerden biri olan inflamatuvar barsak hastalığı gastrointestinal sistemin tekrarlayan, kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Psoriasis ile örtüşen genetik temelleri ve patogeneze mekanizmaları bulunmaktadır. Fekal kalprotektin, nötrofillerden üretilen, barsakta mukozal inflamasyonu gösteren, son yıllarda inflamatuvar barsak hastalığının teşhisinde, hastalık seyrinin takip edilmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde oldukça sık kullanılan bir proteindir. Bu çalışmada, inflamatuvar barsak hastalığı tanısı bulunmayan psoriasis hastalarında fekal kalprotektin düzeyi ile barsak inflamasyonunu değerlendirmeyi, inflamatuvar barsak hastalığı riski taşıyabilecek olan psoriasis hastalarını belirlemeyi ve fekal kalprotektin ile psoriasis ile ait hastalık özellikleri arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Araştırmamıza Haziran 2022 ile Şubat 2023 arasında kliniğimize başvuran 18 yaş üzeri 80 psoriasis hastası; kontrol grubu olarak da yaş ve cinsiyet uyumlu 80 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Dahil edilen kişilerin tamamı 18 yaşından büyük, 65 yaşından küçük, son 6 aydır immünsupresif tedavi kullanmayan, gebelik, aktif enfeksiyon veya malignite bulunmayan kişilerdi. Tüm katılımcıların demografik verileri, sigara kullanımları, geçmiş tıbbi öyküleri, aile öyküleri veri formuna kaydedildi. Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği kullanılarak tüm katılımcıların gastrointestinal semptomları değerlendirildi. Bu ölçek karın ağrısı, ishal, kabızlık, hazımsızlık, reflü olmak üzere 5 ana semptomu değerlendiren sorulardan oluşmaktaydı. Tüm katılımcıların boy ve kiloları ölçüldü, vücut kitle indeksleri hesaplandı. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C reaktif protein değerleri ölçüldü. Fekal kalprotektin, Euroimmun Calprotectine ELISA (Lübeck, Germany)

kullanılarak çalışıldı. Hasta grubunun ek olarak psoriasis hastalık özellikleri incelendi. Elde edilen tüm bulgular kaydedildi. IBM SPSS V23 istatistik paket programı kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular: Gruplar yaş ve cinsiyet açısından benzerdi. Hasta grubunun fekal kalprotektin düzeyi ortancası 235,0 (11,2- 2100,0) $\mu\text{g/g}$ iken kontrol grubunun 44,6 (6,7- 711,6) $\mu\text{g/g}$ idi. Her iki grubun fekal kalprotektin ortancaları karşılaştırıldığında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi. Önerilen eşik değeri 50 $\mu\text{g/g}$ olarak belirlendiğinde, hasta grubunun %95'inin, kontrol grubunun ise %48,8'inin fekal kalprotektin değeri yüksek olarak tespit edildi. 250 $\mu\text{g/g}$ eşik değeri olarak belirlendiğinde ise hasta grubunun %47,5'inin, kontrol grubunun ise %5'inin fekal kalprotektin değeri yüksek olarak tespit edildi. Her iki grubun bu eşik değerlere göre dağılımları karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla eşik değeri aşmış kişi saptandı. Fekal kalprotektin düzeyinin maksimum ve güncel PAŞİ, maksimum ve güncel VYA değerleri ile korele olduğu saptandı. Hasta grubunun ortalama Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği skoru kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksekti. Hasta grubunda fekal kalprotektin düzeyi ile Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği skoru arasında bir korelasyon tespit edilmedi.

Tartışma ve Sonuç: Fekal kalprotektin ölçümüne göre psoriasis hastalarında kontrol grubuna kıyasla belirgin intestinal inflamasyon vardır. Psoriasis hastalarında tespit ettiğimiz fekal kalprotektin yüksekliğinin kesin olarak inflamatuvar barsak hastalığı riskini gösterdiği bilinmemektedir. Fakat inflamatuvar barsak hastalığı olan bireylerin birinci derece akrabalarında yapılan araştırmalarda fekal kalprotektin düzeyi yüksekliği inflamatuvar barsak hastalığı gelişimi için risk faktörü olarak tespit edildiğinden, inflamatuvar barsak hastalığı ile ortak patogenetik mekanizmalara sahip psoriasis hastalarında da benzer riskin olabileceği düşünülmüştür. Fekal kalprotektin düzeyi psoriasis şiddetiyle ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle özellikle yaygın ve şiddetli psoriasise sahip hastalarda fekal kalprotektin düzeyi ölçümü önem kazanmaktadır. Psoriasis hastalarında gastrointestinal şikayetlerden bağımsız olarak fekal kalprotektin yüksekliği olabilmektedir. Fekal kalprotektin ölçümü ile yükseklik

tespit edilen hastalara hem psoriasis hem de inflamatuvar barsak hastalığında kullanılabilen ortak sistemik ajanların başlanması faydalı olabilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER, fekal kalprotektin, psoriasis, barsak inflamasyonu



ABSTRACT

EVALUATION OF INTESTINAL INFLAMMATION WITH FECAL CALPROTECTIN IN PSORIASIS PATIENTS

Introduction and Aim: Psoriasis is a common chronic inflammatory disease. It is known that psoriasis is not only a disease limited to the skin, but can occur with comorbidities such as psoriatic arthritis, metabolic syndrome, cardiovascular events, inflammatory bowel disease, and mood disorders. Inflammatory bowel disease, one of these comorbidities, is a recurrent, chronic inflammatory disease of the gastrointestinal system. It has genetic bases and pathogenesis mechanisms that overlap with psoriasis. Fecal calprotectin is a protein produced from neutrophils, which shows mucosal inflammation in the intestine, directly. Recently, it has been used quite frequently in the diagnosis of inflammatory bowel disease, monitoring the course of the disease and evaluating the treatment response. In this study, we aimed to evaluate the intestinal inflammation with fecal calprotectin level in psoriasis patients without a diagnosis of inflammatory bowel disease, to identify psoriasis patients who may be at risk of inflammatory bowel disease, and to determine whether there is a relationship between fecal calprotectin and disease characteristics of psoriasis.

Patients and Methods: Eighty psoriasis patients over the age of 18 who admitted to our clinic between June 2022 and February 2023; eighty age/sex-matched healthy volunteers were included as the control group. All of the included people were older than 18 years old, younger than 65 years old, not using any immunosuppressive therapy in the last 6 months, without pregnancy, active infection or malignancy. Demographic data, smoking habits, medical histories and family histories of all participants were recorded in the data form. The gastrointestinal symptoms of all participants were evaluated using the Turkish version of the Gastrointestinal Symptoms Rating Scale. This scale consists of questions evaluating 5 main symptoms: abdominal pain, diarrhea, constipation, indigestion, and reflux. Height and weight of all participants were measured, and body mass indexes were calculated. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values were measured. Fecal calprotectin was studied using Euroimmun Calprotectine ELISA

(Lübeck, Germany). In addition, psoriasis disease characteristics of the patient group were examined. All obtained results were recorded. Statistical analysis was performed using the IBM SPSS V23 statistical package program.

Results: The groups was similar in terms of age and gender. The median fecal calprotectin level of the patient group was 235.0 (11.2-2100.0) $\mu\text{g/g}$, while the median of the control group was 44.6 (6.7-711.6) $\mu\text{g/g}$. When the median fecal calprotectin levels of both groups were compared, it was found to be statistically significantly higher in the patient group. When the cut-off value was determined as 50 $\mu\text{g/g}$ recommended by the kit company, fecal calprotectin values were found to be high in 95% of the patient group and 48.8% of the control group. When 250 $\mu\text{g/g}$ was determined as the cut-off value, fecal calprotectin values were found to be high in 47.5% of the patient group and 5% of the control group. When the distribution of both groups according to these threshold values was compared, more people who exceeded the threshold values were found in the patient group, significantly. It was determined that the fecal calprotectin level was correlated with the maximum and current PASI, maximum and current BSA values. The mean of Gastrointestinal Symptoms Rating Scale scores was significantly higher in patient group. No correlation was found between fecal calprotectin level and Gastrointestinal Symptoms Rating Scale score in the patient group.

Discussion and Conclusion: According to fecal calprotectin measurement, there is significant intestinal inflammation in psoriasis patients compared to the control group. It is not known that the elevation of fecal calprotectin that we detected in psoriasis patients clearly indicates the risk of inflammatory bowel disease. However, since high fecal calprotectin levels were found to be a risk factor for the development of inflammatory bowel disease in the studies conducted in first-degree relatives of individuals with inflammatory bowel disease, it was thought that a similar risk may be present in psoriasis patients who have common pathogenetic mechanisms with inflammatory bowel disease. Fecal calprotectin level was found to be associated with psoriasis severity. For this reason, fecal calprotectin level measurement comes into prominence especially in patients with severe psoriasis. In patients with psoriasis, fecal calprotectin may be elevated independently of gastrointestinal complaints. It

may be beneficial to initiate systemic agents used in both psoriasis and inflammatory bowel disease in patients with elevations detected by fecal calprotectin.

KEYWORDS, fecal calprotectin, psoriasis, intestinal inflammation



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
BEYAN.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
TABLolar DİZİNİ.....	xv
EKLER DİZİNİ.....	xvii
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Psoriasis.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Etyoloji.....	4
2.1.5. PatogeneZ.....	8
2.1.6. Klinik.....	13
2.1.7. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi.....	16
2.1.8. Psoriasise eşlik eden komorbiditeler.....	16
2.1.9. Tedavi.....	20
2.2. İnflamatuvar Barsak Hastalığı.....	22
2.2.1.Tanım, epidemiyoloji, etyoloji, patogeneZ.....	22
2.2.2. Klinik ve tanı.....	24
2.2.3. Tedavi.....	26
2.3. İnflamatuvar Barsak Hastalığı ve Psoriasis İlişkisi.....	27
2.4. Fekal Kalprotektin.....	31
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	34
3.1. Araştırmanın Tipi, Etik Onay ve Bütçe.....	34
3.2. Örneklem Seçimi.....	34
3.2.1. Hasta grubunda dışlama kriterleri.....	34
3.2.2. Kontrol grubunda dışlama kriterleri.....	34

3.3. Değerlendirilen Parametreler.....	35
3.4. Fekal Örneklerin Toplanması, Saklanması ve Kalprotektin Çalışılması	35
3.5. İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	38
4.1 Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet, Yaş, Sigara Kullanımı ve VKİ Verilerinin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması.....	38
4.2. Yalnızca Hasta Grubuna Ait Değişkenlerin İncelenmesi.....	39
4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Diğer Değişkenlerinin Karşılaştırılması.....	43
4.4 Yalnızca Hasta Grubuna Ait Değişkenlerin Karşılaştırılması.....	46
4.5 Fekal Kalprotektin 250 µg/g Eşik Değeri Belirlenerek Hasta Grubunun Değişkenlerinin Karşılaştırılması.....	49
4.6. Fekal kalprotektin ile Hasta ve Kontrol Grubundaki Ortak Değişkenler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	53
4.7. Fekal Kalprotektin ile Sadece Hasta Grubuna Ait Değişkenler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	55
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇLAR.....	77
7. KAYNAKLAR.....	79
8. EKLER.....	104
Ek-1: Benzerlik Raporu.....	104
Ek-2: Etik Kurul Onayı.....	105
Ek-3: Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği.....	106
Ek-4: Hasta takip formu.....	108

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABOYKH	: Alkole bağılı olmayan yağlı karaciğer hastalığı
AD	: Atopik dermatit
AMP	: Antimikrobiyal peptidler
AS	: Ankilozan spondilit
cDH	: Konvansiyonel dendritik hücre
CH	: Crohn hastalığı
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
CRP	: C reaktif protein
dDH	: Dermal dendritik hücre
DYKİ	: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi
ELISA	: Enzim bağılı immünosorbent testi
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
F/B	: Firmicutes/Bacteriodes
GSDÖ	: Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği
GWAS	: Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
HGD	: Hekimin Global Değerlendirmesi
HIV	: Human immunodeficiency virüs
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HPA	: Hipotalamik-pitutar- adrenal
HT	: Hipertansiyon
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
İBH	: İnflamatuar barsak hastalığı
İBS	: İrritabl barsak sendromu
iDH	: İnflamatuar dendritik hücre
JAK-STAT	: Janus kinaz-sinyal transduseri-transkripsiyon aktivatörü

KS	: Kortikosteroid
KVO	: Kardiyovasküler olaylar
LL-37	: Katelisidin
LPS	: Lipopolisakkarid
Maks	: Maksimum
MetS	: Metabolik sendrom
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
MI	: Miyokard enfaktüsü
Min	: Minimum
NET	: Nötrofil ekstrasellüler tuzak
NFκB	: Nükleer faktör kappa B
NK	: Doğal öldürücü
NO	: Nitrik oksit
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar
OD	: Optik yoğunluk
PAŞİ	: Psoriasis Alan Şiddeti İndeksi
pDH	: Plazmasitoid dendritik hücre
PMR	: Polimyaljia romatika
PPI	: Proton pompa inhibitörü
PPPP	: Palmopantar püstüler psoriasis
PRR	: Patern tanımlayıcı reseptörler
PsA	: Psoriatik artrit
PSORS	: Psoriasis duyarlılık genleri
RA	: Romatoid artrit
SNP	: Single nükleotid polimorfizmi
SpA	: Spondiloartrit
SS	: Standart sapma
T2DM	: Tip 2 diyabetes mellitus
TGF- β	: Dönüştürücü büyüme faktörü-β

Th	: T helper
TLR	: Toll like reseptör
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör- α
Treg	: T regülatuar
UV	: Ultraviyole
ÜK	: Ülseratif kolit
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VYA	: Vücut yüzey alanı
YPP	: Yaygın püstüler psoriasis

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kalprotektin eğrisi.....	37
Şekil 2. Hasta grubunun psoriasis morfolojik tiplerinin dağılımı.....	39
Şekil 3. Hasta grubunun psoriasis tutulum bölgelerinin dağılımı.....	40
Şekil 4. Hasta grubunun ailede psoriasis öyküsünün dağılımı.....	40
Şekil 5. Hasta grubunun psoriasis geçmiş tedavi deneyimi dağılımı. K, konvansiyonel ajan deneyimi olanlar; B, biyolojik ajan deneyimi olanlar.....	42
Şekil 6. Biyolojik ajan deneyimi olan hastaların bir veya birden çok ajan deneyimi dağılımı.....	43



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Her iki grubun cinsiyet, yaş, sigara kullanımı ve VKİ değişkenleri ve karşılaştırılması.....	38
Tablo 2. Hasta grubunun psoriasis hastalık süresi, başlangıç yaşı, PAŞİ skorları ve VYA değerleri.....	39
Tablo 3. Hasta grubunun PsA ve eklem şikayetleri dağılımı.....	41
Tablo 4. Fekal kalprotektin 50 µg/g ve 250 µg/g eşik değerlerine göre grupların dağılımı ve karşılaştırması.....	43
Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun CRP ve ESH karşılaştırılması.....	44
Tablo 7. Her iki grubun GSDÖ total skorlarının karşılaştırılması.....	45
Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun ailede psoriasis öyküsü durumuna göre fekal kalprotektin değerlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 9. Cinsiyete göre fekal kalprotektinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 10. Sigara kullanımına göre fekal kalprotektinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 11. Biyolojik ajan deneyimine göre fekal kalprotektin değerlerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 12. Psoriasis morfolojik tiplerine göre fekal kalprotektin karşılaştırması.....	47
Tablo 13. Özel bölge tutulumlarına göre fekal kalprotektin karşılaştırılması.....	48
Tablo 14. PsA ve eklem şikayetleri varlığına göre fekal kalprotektinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 15. Hasta grubunun parametrik değişkenlerinin fekal kalprotektin 250 µg/g eşik değerine göre karşılaştırılması.....	50
Tablo 16. Hasta grubunun GSDÖ skorlarının fekal kalprotektin 250 µg/g eşik değerine göre karşılaştırılması.....	51
Tablo 17. Hasta grubunun kategorik değişkenlerinin fekal kalprotektin 250 µg/g eşik değerine göre karşılaştırılması.....	52
Tablo 18. Fekal kalprotektin ile cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, VKİ arasındaki ilişki	53
Tablo 19. Hasta ve kontrol grubunda fekal kalprotektin ile ESH ve CRP arasındaki ilişki.....	53

Tablo 20. Fekal kalprotektin ile GSDÖ total ve alt skorları arasındaki ilişki.....	54
Tablo 21. Fekal kalprotektin ile hasta grubunun hastalık özellikleri arasındaki ilişki	
55	
Tablo 22. CRP ve ESH ile PAŞİ ve VYA arasındaki ilişki.....	55
Tablo 23. Fekal kalprotektin ile PsA tanısı ve eklem şikayetleri arasındaki ilişki....	56



EKLER DİZİNİ

Ek-1. Benzerlik raporu.....	114
Ek-2. Türk Dermatoloji Derneği Burs Destek Yazısı.....	115
Ek-3. Etik Kurul Onayı.....	116
Ek-4. Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği.....	117
Ek-5. Hasta Takip Formu.....	119



PSORİASİS HASTALARINDA FEKAL KALPROTEKTİN İLE BARSAK İNFLAMASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Psoriasis, sık görülen, kronik, immün aracılı inflamatuvar bir hastalıktır. Genetik olarak eğilimli kişilerde, çevresel faktörlerin etkisiyle hastalık oluşmaktadır. Patogenezinde doğal ve adaptif immünite mekanizmaları birlikte rol oynar. Keratinosit hasarı sonucu aktive olan dentritik hücrelerden salgılanan sitokinler, T hücrelerinin, T helper (Th) 1 ve Th17 hücrelerine farklılaşmasını tetikler. Özellikle interlökin (IL)-23 aracılı Th17 farklılaşmasının uyarılması ve devamında Th17 sitokinleri IL-17, IL-21 ve IL-22'nin keratinosit proliferasyonunu uyarması, psoriasisin temel mekanizması olarak bilinmektedir (1).

Psoriasis yalnızca deriye sınırlı bir hastalık değildir. Psoriatik artrit (PsA), kardiyometabolik sendrom, diyabet, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) ve depresyon psoriasise eşlik edebilen komorbiditelerdir (2).

Fekal kalprotektin, barsakta nötrofillerden üretilen bir proteindir. Doğrudan mukozal inflamasyonu gösterir. Son yıllarda İBH'nin teşhisinde, hastalık seyrinin takip edilmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Özellikle 200-250 µg/g seviyesi üzerindeki değerler İBH tanısı açısından anlamlıdır. Bressler ve ark. (3), İBH için 50 µg/g altındaki fekal kalprotektin düzeyini sağlıklı, 50-100 µg/g arası değerleri sessiz hastalık, 100-250 µg/g arası değerleri belirsiz inflamasyon, 250 µg/g üzeri değerleri belirgin inflamasyon olarak tanımlamışlardır. İBH'nin "sessiz İBH" veya "preklinik İBH" olarak tanımlanan henüz şiddetli belirtilerin olmadığı fakat intestinal inflamasyonun bulunduğu bir dönemi tanımlanmıştır. Fekal kalprotektinin özellikle bu dönemdeki hastaları tespit etmede faydalı olacağı düşünülmektedir (4).

Psoriasise eşlik edebilen komorbiditelerden biri olan İBH, gastrointestinal sistemin (GİS) kronik, tekrarlayan, inflamasyonla karakterize bir grup hastalığıdır. Crohn

hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki ana tipi vardır. Etiyolojisi multifaktöriyeldir. Genetik yatkınlık, kişinin immün yanıtı ve çevresel faktörler hastalığın başlamasında rol oynar. Patogenezinde bozulmuş intestinal bariyer, bozulmuş doğal ve adaptif immün yanıt mekanizmaları rol oynamaktadır. Artmış mukozal geçirgenlik sonucunda luminal antijenlerle daha çok karşılaşan ve aktive olan dendritik hücreler ve makrofajlar salgıladıkları proinflamatuvar sitokinlerle T hücrelerini aktive ederler. CH’de, IL-12 ve IL-23 aracılı Th1 ve Th17 hücre farklılaşması belirgindir. Bu hücrelerden salgılanan interferon (IFN)- γ , IL-17 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) sitokinleri hastalığın oluşmasında önemli role sahiptir (5). ÜK’de ise aktive dentritik hücre ve makrofajlar tarafından başlatılan süreç, IL-4 aracılığıyla Th2 farklılaşması yönüne kayar. Sonuçta IL-5 ve IL-13 sitokin yanıtı hastalıkta aktif rol oynar (6).

Psoriasis ile CH arasında ÜK’ye kıyasla daha iyi tanımlanmış bir ilişki mevcuttur. Fu ve ark. (7), psoriasis ve İBH ilişkisini inceledikleri metaanalizde, psoriasis hastalarında CH için 2.53 kat, ÜK için de 1.71 kat artmış risk tespit etmişlerdir. İBH’ye sahip kişilerde de psoriasis için artmış risk tespit edilmiştir (8). Aralarındaki ilişkinin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Mevcut kanıtlar her iki hastalıkta da benzer genetik lokuslar, immün mekanizmalar ve çevresel faktörlerin rol oynadığını göstermektedir. Her iki hastalığın patogenezinde baskın olması, IL-23, IL-17, TNF- α , IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin hastalık sürecinde rol oynaması benzerdir. Ayrıca her iki hastalık grubunda da metotreksat, TNF- α inhibitörleri ve IL-12/23 inhibitörü gibi ilaçların kullanılabilmesi patogenezinin benzer oluşuna işaret etmektedir.

Bu araştırmada fekal kalprotektin testini kullanarak İBH tanısı bulunmayan psoriasis hastaları ve kontrol grubunun barsak inflamasyonunu kıyaslamayı, İBH riskine sahip olabilecek psoriasis hastalarını belirlemeyi ve fekal kalprotektin düzeyleri ile psoriasise ait özellikler arasındaki ilişkileri tespit etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

2.1.1. Tanım

Psoriasis, sık görülen, kronik, immün aracılı inflamatuvar bir hastalıktır. Halk arasında beyaz renkli skuamları sebebiyle sedef hastalığı olarak bilinmektedir.

2.1.2. Tarihçe

Psoriasis hastalığını ilk kez Celsus (M.Ö.25-M.S.45) tanımlamıştır. De Re Medica kitabında bu hastalığı impetigo başlığı altında, geniş ve farklı figürler oluşturabilen, kırmızı ve pürüzlü, üzerinden kepekler dökülen, bazen iyileşip tekrar edebilen bir hastalık olarak yazmıştır (9). İlk kez hastalığı “psoriasis” terimiyle 1841 yılında Ferdinand von Hebra tanımlamıştır. 1871 yılında Koebner kendi isminin kullanıldığı Koebner fenomenini tespit etmiş, Kaposi ise 1890 yılında psoriasise ait diğer fenomenlerin tanımını yapmıştır (10).

2.1.3. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü, 2016 yılında yayınladığı global rapor ile psoriasisi, bulaşıcı olmayan, hastaların yaşam kalitesi üzerinde ciddi olumsuz etkiye sahip olan ve küratif tedavisi bulunmayan bir hastalık olarak tanımlamıştır (11). Psoriasis, dünya çapında görülen bir hastalık olup hem çocukları hem de yetişkinleri etkilemektedir. Görülme sıklığının ortalama %2 olduğu düşünülmektedir (12). 2020 yılında Parisi ve ark.(13), yayınladıkları sistematik incelemede 35 ülkenin verileri değerlendirilmiştir. Bu incelemede erişkin psoriasis prevalansının en düşük olduğu bölge %0,14 ile Asya ülkeleri, en yüksek olduğu bölge ise %1,99 ile Avustralasya ülkeleri olarak bildirilmiştir. En yüksek prevalansa sahip ülke %1,8 ile Avutralya’dır. Bu incelemede ülkemiz ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Ülkemizde henüz psoriasis ile ilgili yapılmış geniş çaplı prevalans ve insidans çalışması bulunmamaktadır. Trabzon ilinde yapılan araştırmada erişkin psoriasis prevalansı %1,1; Bolu’nun Mudurnu ilçesinde gerçekleştirilen araştırmada, psoriasis prevalansı %0,5 olarak saptanmıştır (14, 15).

Psoriasis, hastaların dörtte üçünde 40 yaşından önce başlamaktadır (16). Başlangıç yaşı, 30-39 yaş ve 60-69 yaş aralığında pik yapmaktadır. Psoriasisin her iki cinsiyeti benzer oranda etkilediği düşünülmektedir. Iskandar ve ark.'nın (17) sistematik incelemelerinde psoriasis prevalans ve insidans oranı erkeklerde bir miktar daha yüksektir.

Ülkemizde yapılan TURPSO çalışmasında erkek oranı %52,3, kadın oranı %47,7 bulunmuş, hastalığın başlangıç yaş ortalaması 30 olarak saptanmıştır (18).

2.1.4. Etiyoloji

2.1.4.1 Genetik faktörler

Genetik zemin, psoriasis için temel faktördür. Farber ve ark. (19) olgu serilerinde tek yumurta ikizlerinin her ikisinin de psoriasis olma oranını %73, çift yumurta ikizlerinin ise %20 olarak bulmuşlar, tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine kıyasla, hastalık başlangıç yaşı, hastalık şiddeti ve seyri açısından daha yüksek oranda benzerlik saptamışlardır. Duffy ve ark. (20) ise kendi olgularında bu oranları sırasıyla %35 ve %12 olarak saptamışlardır. Psoriasisli kişilerde pozitif aile öyküsü %30-40 arasında bildirilmektedir (21). Birinci derece yakınlarında psoriasis bulunmasının hastalık riskini 5,5 kat, ikinci derece yakınlarında psoriasis bulunmasının ise 2,5 kat arttırdığı bildirilmektedir (22). İkizler üzerinde yapılmış bir araştırmada genetik faktörlerin psoriasise duyarlılığın %68'ini açıklayabildiği gösterilmiş, açıklanamayan yüzdenin çevresel faktörlerden kaynaklandığı belirtilmiştir (23). Bu bilgiler psoriasisin etyolojisinde genetiğin önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Psoriasisin genetik temelini inceleyen ilk araştırmalarda psoriasis duyarlılık genleri (PSORS) olarak isimlendirilen PSORS1 bulunmuş, devamında 12 ek lokus tanımlanmıştır (PSORS 1-13). PSORS 1 bölgesinin, psoriasisin tüm genetik faktörleri içerisindeki etkisinin %35-50 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Kromozom 6p21.3 bölgesinde insana özgü majör histokompatibilite kompleksi (MHC) olarak tanımlanan, antijen sunumu ile ilgili bilgiler taşıyan HLA bölgesi bulunur. HLA klas 1 bölümünde tanımlanan PSORS1'in içerisinde *HLA-C*, *HCR*, *CDSN* gibi psoriasis duyarlılık genleri bulunur. Bu genlerin spesifik allelleri ile (sırasıyla *HLA-C*06:02*, *HCR*WWCC* ve *CDSN*5*) ailesel psoriasis arasında önemli ilişkiler bulunmuştur (24). Özellikle

HLA-C*06:02 alleli psoriasis için en önemli duyarlılık alleli olarak bilinmektedir. Bu allel, daha şiddetli ve erken başlangıçlı psoriasis ile ilişkili bulunmuştur (25). Son yıllarda yoğunlaşan genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ve metaanalizler sayesinde plak psoriasis için 65 adet gen tespit edilmiştir. Bunlar arasında deri bariyer fonksiyonunda (*LCE3B/3D*, *GJB2*, *DEFB4*), tip I IFN sinyalizasyonunda (*RNF114*, *IFIH1*), nükleer faktör kappa B (NFκB) sinyalizasyonunda, antijen sunumunda (*HLA-C*, *ERAP1*), Th17 hücre aktivasyonunda (*IL23R*, *IL23A*, *IL12B*, *TRAF3IP2*) ve Th1 hücre aktivasyonunda (*IL12B*, *STAT 5A/B*) rol oynayan genler bulunur (26, 27). Gelişmelere rağmen psoriasis kalıtımının dörtte birinden daha azının bilindiği tahmin edilmektedir (26).

2.1.4.2. Çevresel faktörler

Çevresel bazı etkenlerin psoriasis tetiklediği veya kötüleştirebildiği bilinmektedir. Bu etkenler enfeksiyonlar, ilaçlar, aşılar, fiziksel travma, emosyonel stres, alkol ve sigara kullanımı, obezite, beslenme ve mikrobiyotadaki değişiklikler olabilir.

Enfeksiyonlar ile psoriasis arasındaki ilişki ilk olarak guttat psoriasis gözlenmiştir. Akut guttat psoriasis ile başvuran kişilerin büyük çoğunluğunda birkaç hafta önce geçirilmiş tonsillit gözlemlenmiş ve bu serolojik olarak kanıtlanmıştır (28). *Streptococcus pyogenes* enfeksiyonları ile guttat psoriasis arasındaki ilişki daha iyi tanımlanmış olsa da bu enfeksiyonların plak psoriasis alevlendirebileceği de bilinmektedir (29). Bakterilerden *Staphylococcus aureus*; mantarlardan *Malassezia* ve *Candida* da psoriasis alevlendirebilmektedir. Human papilloma virüs türlerinden bazıları psoriatic lezyonlarda saptanmıştır, psoriasis ile ilişkisi net olarak bilinmemektedir. Human immunodeficiency virüs (HIV) enfeksiyonu sırasında psoriasis tetiklenebilir veya kötüleşebilir (30).

İlacın tetiklediği veya kötüleştirdiği psoriasis ile ilgili verilerin çoğunluğu vaka raporlarından oluşmaktadır. Kesin olarak neden-sonuç ilişkisi kurulmuş ilaçlar az sayıdadır. Psoriasis ile ilişkisi en iyi tanımlanmış ilaçlar lityum, beta blokörler, antimalaryal ilaçlar, IFN'ler, imiquimod ve terbinafındır. Sistemik kortikosteroid (KS), kullanım sırasında psoriasis tedavi edici etki göstermesine rağmen ani kesildiğinde psoriasis alevlenmesine neden olabilmektedir. TNF-α inhibitörleri,

psoriasisin tedavisinde kullanılabilmelerine rağmen farklı endikasyonlarda kullanımları sırasında paradoksal olarak psoriasis gelişebilmektedir (33). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), tetrasiklinler, benzodiyazepinler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve son yıllarda kullanımı artan immün kontrol noktası inhibitörleri (nivolumab, pembrolizumab), rituksimab, vedolizumab, sorafenib gibi hedefe yönelik tedavilerle ilişkili psoriasis bildirilmiştir (31-33).

Psoriasis hastalarının tedavisinde immünsupresif ilaçlar kullanılabildiğinden enfeksiyonları önlemek için aşılama önerilmektedir (34). Aşıların nadiren de olsa psoriasis tetikleyebildiği bildirilmiştir. Mekanizması net olarak bilinmese de aşılarla bağlı Th1 ve Th17 hücrelerinin aktivasyonu sonucu gerçekleştiği düşünülmektedir (35). İnfluenza, Bacillus Calmette-Guérin, tetanoz-difteri ve pnömokok aşılara bağlı alevlenen veya tetiklenen psoriasis olguları bildirilmiştir (36-40). Covid-19 aşılardan sonra psoriasis tetiklenebildiği veya alevlenebildiği bildirilmiştir. Özellikle mRNA aşılardan sonra daha sık bildirilmektedir (41). Genel olarak aşı ile ilişkili psoriasis oldukça nadir görülmektedir. Bu nedenle gerekli durumlarda aşı uygulamasına devam edilip aşılarla bağlı alevlenmeler olabileceği akılda tutulmalıdır.

Psoriasis hastalarında fiziksel travmalar sonucunda lezyon olmayan bir bölgede psoriasis lezyonu gelişebilir, bu durum Koebner fenomeni olarak isimlendirilir. Deriyi kaşıma, ovma, deriye basınç uygulama, insizyon, tatuaj, böcek ısırması, yanık, donma, ultraviyole (UV) ışınları gibi fiziksel travmalar Koebner yanıtı oluşturabilir. Genellikle travma sonrası 10-14 gün içerisinde lezyon oluşur. Bu fenomen hastalığın aktif olduğunu gösterir (42). Yanıtın oluşabilmesi için epidermal hasar oluşması gereklidir, derminin de hasarlanması yanıtın şiddetini artırır (43).

Hastaların çoğunluğu emosyonel stresin psoriasis için güçlü bir etken olduğuna inanmaktadır. Strese verilen biyolojik yanıt hipotalamik-pitutar-adrenal (HPA) aksı, otonom sinir sistemi ve immün sistem tarafından düzenlenmektedir (44). Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), hipotalamus dışında deride ve immün hücrelerde de sentezlenir (45). Psoriasiste CRH ve katekolaminlerin arttığı, glukokortikoid seviyesinin azaldığı saptanmıştır. Ayrıca psoriasis plaklarında artmış CRH reseptörü-1 tespit edilmiştir (46). Artan CRH mast hücre degranülasyonunu tetikler, proinflamatuvar sitokinler salınır ve vasküler geçirgenlik artar (47). Psoriasis

hastalarının sağlıklı kişilere göre HPA aksında değişiklikler olduğu ve stresör etkene daha düşük kortizol yanıtı verdikleri gösterilmiştir (48, 49). Ayrıca stres durumunda katekolaminler aracılığıyla dendritik hücrelerin aktive olduğu görülmüştür (50).

Psoriasis hastalarında alkol kullanımının genel popülasyona göre artmış olduğu saptanmıştır (51). Etanol ve metabolitleri olan asetaldehit ve aseton, psoriasis başlatan veya kötüleştiren bazı mekanizmaları tetikleyebilir. Etanol ve aseton proliferasyon ilişkili bazı genlerin ekspresyonunu artırır, sonuçta keratinosit proliferasyonu uyarılır (52). Metabolizasyonu sırasında oluşan serbest radikaller, oksidatif strese neden olur. Bu ortamda keratinositlerden IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin salgılanması uyarılır (53). Makrofajlardan IL-1 β , lenfositlerden IFN- γ , dolaşan monosit ve makrofajlardan artmış miktarda TNF- α salgılanmasına neden olur (54).

Sigara kullanımı oksidatif, inflamatuvar ve epigenetik mekanizmalar yoluyla psoriasis tetikleyebilir veya kötüleştirebilir. Sigara dumanında bulunan serbest radikaller psoriasis patogenezinde de rol oynayan NF κ B, mitojenle etkinleşen protein kinaz, janus kinaz-sinyal transduseri-transkripsiyon aktivatörü (JAK-STAT) inflamatuvar yollarını uyarır. Nikotin, psoriasis patogenezinde yer alan dendritik hücre, makrofaj ve keratinositleri uyarır. Sigara ayrıca antioksidan moleküllerin gen ekspresyonunu baskımlarken *HLA-C*06*, *HLA-DQA1*0201* ve *CYP1A1* gibi psoriasis ile ilişkili genlerin ekspresyonlarını artırır (55).

Obezite, kronik, düşük derecede inflamatuvar bir durumdur ve psoriasis için bir risk faktörüdür. Obezite psoriasis alevlendirebilirken, kilo verilmesi ise lezyonlarda iyileşme sağlayabilir (56). TNF- α , leptin ve visfatin gibi obezitede artan visseral yağ doku kaynaklı adipokinler, psoriasis patogenezinde rol oynayan antimikrobiyal peptidlerin (AMP) ve kemokinlerin salınımını uyarır (57). Sonuçta dendritik hücre, Th1 ve Th17 hücrelerinin aktivasyonu ile psoriasis patogenezinde katkıda bulunur.

Beslenmenin psoriasis ile ilişkisi net olarak bilinmemektedir. Bazı besinlerin psoriasis kötüleştirebildiği, bazılarının ise iyileşmeye katkıda bulunduğu belirtilmektedir. Psoriasis hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek oranda basit karbonhidrat, yağ, omega-6 yağ asidi; daha düşük miktarda protein,

kompleks karbonhidrat, tekli doymamış yağ asidi, omega-3 çoklu doymamış yağ asidi ve lif tükettikleri görülmüştür (58). Doymuş yağlar, basit şekerler, kırmızı et, margarin ve alkol gibi besinlerin psoriasis şiddetlendirdiği; D vitamini, B12 vitamini, omega-3 çoklu doymamış yağ asidi (balık yağı), lifli diyet, genistein, selenyum, kısa zincirli yağ asitleri ve probiyotiklerin psoriasisin iyileşmesine katkı sağladığı düşünülmektedir (57).

Psoriasis hastalarının barsak mikrobiyotasında sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında bazı farklılıklar olduğu görülmüştür. Bunların psoriasis patogenezi net katkısı bilinmemekle birlikte proinflatuar yolları tetikleyebilecekleri belirtilmektedir. Psoriasis hastalarında normalde barsak mikrobiyotasının %90'ını oluşturan *Firmicutes* ve *Bacteroides* türleri arasında dengesizlik saptanmıştır. *Firmicutes*'te artışa, *Bacteroides*'te azalmaya bağlı olarak *Firmicutes/Bacteriodes* (F/B) oranının arttığı tespit edilmiştir (59). Ayrıca *Lachnospira*, *Akkermansia muciniphila* ve *Faecalibacterium* türlerinin azaldığı; *Escherichia coli*, *Ruminococcus torques* ve *Ruminococcus gnavus*'un arttığı tespit edilmiştir (60).

2.1.5. Patogenez

Psoriasis patogenezinin temelinde, deri immün homeostazisinin bozulması vardır. Bir tetikleyici sonrasında çok sayıda hücre tipinin ve sitokinlerin karşılıklı etkileşimi, inflammatuar bir ortam sağlar. Bu inflamasyon, geri besleme döngüleri ile kronikleşerek devam eder. İnflamatuar ortam, keratinositlerin yaşam döngüsünü değiştirir, proliferasyonlarını uyarır, farklılaşmalarını bozar ve deride anjiyogenezi tetikler. Sonuçta psoriasisin histopatolojisinde gördüğümüz epidermal akantoz (epidermin kalınlaşması), parakeratoz (stratum korneum'da çekirdeklerini kaybetmemiş keratinositlerin bulunması), dermiste ve epidermiste çok sayıda immün hücre bulunması (nötrofillerin stratum korneum'da oluşturduğu Munro mikroabsesi, dermiste mikst tipte hücre infiltrasyonu) ve dermiste artmış vasküler ağ bulguları oluşur (61).

Fiziksel travma, geçirilmiş enfeksiyonlar ve bazı ilaçlar gibi etkenlerle keratinosit hasarı meydana gelir ve sonucunda keratinositlerden AMP olan katelisidin (LL-37) salınımı olur. LL-37 de immün sistemin kendi hücrelerine karşı toleransının bozulmasına aracılık eder (62). LL-37, patojenlere veya keratinositlere ait

DNA/RNA yapılarıyla kompleks oluşturarak plazmasitoid dendritik hücreleri (pDH) üzerindeki Toll benzeri reseptör (TLR)-9 aracılığıyla uyarır. pDH'ler, IFN- α , IFN- β , TNF- α , IL-6 ve IL-1 β salgılar. Bu sitokinlerle dermal dendritik hücrelerin (dDH) matürasyonu ve aktivasyonu sağlanır. Aktive dDH'ler salgıladıkları sitokinlerle naif T hücrelerinin farklılaşmasını uyarırlar. IL-23, TNF- α ve IL-6 aracılığıyla Th 1; IL-23, IL-1 β , IL-6, dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β), ve IL-21 aracılığıyla Th17; IL-12 ve IL-18 aracılığıyla Th22 hücre farklılaşmasını sağlarlar. T hücreleri aktive olunca dolaşıma geçerek adezyon molekülleri aracılığıyla inflame deriye ulaşırlar. Burada Th1 hücreleri IFN- γ ve TNF- α ; Th17 hücreleri IL-17, TNF- α ve IL-22; Th22 hücreleri de IL-22 ve TNF- α salgılayarak keratinositlerdeki psoriatik değişikliklere katkıda bulunur ve inflamasyonun devamını sağlarlar. Psoriasis başlattığı düşünülen keratinositler ise aynı zamanda çeşitli proinflamatuvar sitokinler ve kemoatraktanlar salgılayarak kendi kendini besleyen inflamasyon döngüsüne katkı sağlarlar. Bu şekilde kronik bir hastalık olarak gördüğümüz psoriasis meydana gelir (63).

2.1.5.1. Keratinositler

Keratinositler fiziksel bariyer görevlerinin yanı sıra immün yanıtı başlatma ve devam ettirmede aktif rol oynamaktadır. Çeşitli uyarılarla hasarlanan keratinositlerden açığa çıkan bazıları AMP olarak da bilinen moleküller, otoantijen görevi görerek inflamatuvar yolları uyarabilir. Psoriasisde tespit edilen otoantijenler LL-37, β -defensinler, disintegrin benzeri metalloproteinaz domain (ADAMTSL-5) ve fosfolipaz A-2'dir (64). LL-37 ve β -defensinler AMP'lerdendir. Bunlar self nükleik asitlerle kompleks oluşturarak pDH'leri aktive ederler. AMP'lerin direkt antimikrobiyal etkileri olduğu gibi aynı zamanda keratinositlerden IL-6, IL-10 proinflamatuvar sitokinlerinin ve çeşitli kemokinlerin salgılanmasını uyarırlar (63). Aktive keratinositler salgılanan kemokinlerden CXCL8 nötrofilleri; CCL2, CCL5, CXCL10 ve CXCR3 Th1 hücreleri; CCL20 ve IL-18, T regülatuar (Treg), Langerhans ve dendritik hücreleri inflame deriye çekmektedir (65). IL-1 β ve IL-18, hasarlı keratinositlerden salgılanan diğer sitokinlerdir. IL-1 β , komşu keratinositleri etkileyerek TNF- α salgılamalarını uyarır, Th17 farklılaşmasına katkı sağlar. IL-18 ise Th1 farklılaşmasına katkıda bulunur (66, 67). Th17 hücrelerinden salgılanan IL-17 uyarısıyla da keratinositlerin yine AMP, IL-1, IL-6, IL-8, IL-23 ve keratinosit

hiperplazisinde görevli IL-19 üretmelerini tetiklenir (63). Ayrıca keratinositler vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), anjiyopoietin, TNF- α , IL-8, IL-17 gibi anjiyogenezi uyaran büyüme faktörü ve sitokinleri salgılayabilir. Özellikle VEGF sayesinde dilate olmuş, geçirgenliği ve yoğunluğu artmış vasküler yapılar keratinosit hiperproliferasyonunu, immün hücrelerin bölgeye migrasyonunu kolaylaştırır (68).

2.1.5.2. Dendritik hücreler

Dendritik hücreler profesyonel olarak antijen sunan hücrelerdir. Dolaşımda normal şartlarda pDH ve 2 tip konvansiyonel dendritik hücre (cDH) bulunurken deride yalnızca 2 tip cDH bulunur. Derideki cDH'ler (diğer ismiyle myeloid dendritik hücreler), dDH olarak da bilinir. Psoriasis gibi inflamatuvar durumlarda pDH'ler ve monositlerin inflamasyonun etkisiyle farklılaşarak oluşturduğu inflamatuvar dendritik hücreler (iDH) deriye göç ederler. Psoriasisın başlangıç fazında önemli rol oynayan pDH'lerin psoriasis hastalarının hem lezyonlu hem lezyonsuz ciltlerinde sayılarının arttığı gösterilmiştir (69). AMP'ler hasarlı keratinositlerden salınan DNA/RNA fragmanlarıyla birleşerek pDH'leri TLR7 ve 9 aracılığıyla uyarak IFN- α salgılanmasını uyarırlar (62, 70). pDH'lerden IFN- α üretilmesi psoriasisın en erken basamaklarından. IFN- α , dDH'leri, doğal öldürücü hücreleri, T ve B hücrelerini aktive eder, dolaşan monositlerin iDH'lere, CD4⁺ T lenfositlerin Th1 ve Th17 hücrelerine farklılaşmasını uyarır (71). dDH'ler, IL-23 kaynağıdır. IL-23 yoluyla Th1 ve Th17 farklılaşmasını uyarırlar. T hücrelerini IFN- γ ve IL-17 salgılamaları için güçlü bir şekilde aktive ederler. IL-23'ün yanı sıra TNF- α , IL-6 ve IL-20 üretirler (72). Psoriasis plaklarında sağlıklı kişilere kıyasla 30 kat daha fazla dDH olduğu ve tedavi sonrası sayılarının azaldığı tespit edilmiştir. Monositlerden deride olan iDH'ler, TNF- α , çözünebilir nitrik oksit (NO) ve yüksek miktarda IL-23 üretebilir. TNF- α ile keratinositlerin adhezyon molekülleri eksprese etmeleri, IL-1 β ve IL-6 üretmeleri uyarılır. NO ile damarların vazodilatasyonu sağlanır. iDH'ler, psoriasisın devam etmesi için önemli bir rol oynamaktadır (71).

2.1.5.3. Makrofajlar

Makrofajların psoriasis patogenezinde katkı sağladığı bilinmektedir. CD68⁺ iNOS⁺ M1 makrofajların psoriatik ciltte sayılarının arttığı; CD68⁺ CD163⁺ M2

makrofajların ise azaldığı gösterilmiştir (73). M1 makrofajların TNF- α üretimi ile psoriasisın erken dönemlerine katkı sağladığı bilinmektedir. TNF- α dışında çeşitli tipteki makrofajların IL-23, IL-12/23, IL-17, IL-22 ve IFN- γ üretebildiği ile ilgili veriler bulunmaktadır (71). Makrofajlar oldukça yüksek plastisite yeteneği olan hücrelerdir ve psoriasis patogenezindeki tüm rolleri henüz bilinmemektedir.

2.1.5.4. Nötrofiller

Keratinositlerden ve T lenfositlerden salgılanan kemokinler aracılığıyla nötrofiller psoriatik lezyonlara çekilir. Munro mikroabsesi olarak tanımlanan stratum korneum tabakasında biriken nötrofillerden oluşan lezyon, psoriasis histopatolojisi için patognomonik olarak bilinmektedir (74). Nötrofiller, T hücre imbalansını, keratinosit proliferasyonunu, anjiyogenezi ve otoantijen oluşumunu indükleyerek psoriasis patogenezinde katkıda bulunurlar. Nötrofil granüllerinin içeriklerinden olan nötrofil elastaz, proteinaz 3 ve katepsin G, IL-36'yı aktive eder. Nötrofil ekstrasellüler tuzak (NET) formasyonu nötrofillerin önemli bir bileşenidir. Antimikrobiyal komponentlerle süslenmiş kromatinden oluşur, mikroorganizmaları tanıyıp yok etmede görev alır. Psoriasis hastalarında lezyonlu deri ve kan örneklerinde, NET sayısının arttığı ve psoriasis şiddetiyle korele olduğu gösterilmiştir. NET formasyonları immünojenik bir çevre yaratarak epidermisi IL-36 ve TLR-4 aracılığıyla uyarmakta, inflamatuvar sitokin salınımına neden olmaktadır. Ayrıca NET'ler IL-17 üretimi için güçlü bir tetikleyicidir (75).

2.1.5.5. Doğal öldürücü hücreler

Doğal öldürücü (NK) hücreler, viral immünitede ve kanser hücrelerinin yok edilmesinde görevlidir. Psoriasis patogenezindeki rolü açık değildir. Sayılarının psoriasis hastalarının periferik dolaşımında, cilt lezyonlarında artışı veya azalışı ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Psoriasis hastalarının lezyonal derisindeki NK hücrelerinin, lezyonsuz derilerine ve sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek miktarlarda IFN- γ ürettiği ve granüllerinin daha yüksek miktarda perforin içerdiği tespit edilmiştir (76, 77). NKG2C, NK hücrelerinin aktive edici bir reseptörüdür, ligandı HLA-E'dir. NKG2C delesyonu ve HLA-E polimorfizmi, psoriasis ile ilişkili bulunmuştur (78, 79).

2.1.5.6. T hücreleri

Psoriasisde ilk olarak Th1 sitokinlerinin arttığı tespit edilmiş, buna bağlı olarak Th1 baskın bir hastalık olduğu tanımlanmıştır (80). Th1 hücreleri, IFN- γ ve TNF- α salgırlar. IFN- γ 'nın monoklonal antikor ile bloke edilmesinin psoriasis tedavisinde yeterli etkiyi göstermemesi bu yolağın psoriasisin kronik fazında etkili olmadığını düşündürmüştür (81). Devam eden araştırmalarda IL-23 ile aktive olan ve IL-17 üreten, CD4+ T hücre alt tipi Th17 hücreleri tespit edilmiştir (82). IL-23, Th17 hücrelerinin devamlılığı ve aktivasyonu için gereklidir (83). Th17 hücrelerinin IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-21 ve IL-26 salgılayarak psoriasis patogeneğinde yer aldığı gösterilmiştir (84). IL-17A-F, proinflatuar bir sitokin ailesidir. Bu aileden psoriasis patogeneğinde oldukça etkili olduğu bilinen IL-17A'nın psoriasis hastalarının hem lezyonlarında hem de serumlarında arttığı tespit edilmiştir. IL-17A, Th17 hücreleri, nötrofiller, mast hücreleri, NK hücreleri ve lokal olarak keratinositler tarafından üretilir. Keratinositler, IL-17 reseptörlerini taşır. IL-17A, epidermal hiperplazi gelişmesinde ve kutanöz inflamatuvar yanıtın sürdürülmesi için pozitif geri besleme döngüleri oluşturulmasında çok önemlidir (63).

Psoriasisde Th1, Th17 hücrelerinin yanı sıra Th22 hücrelerinin de arttığı keşfedilmiştir (85). Th22 sitokini IL-22, IL-23 aracılı dermal inflamasyona katkı sağlar, keratinositlerin proliferasyonunu tetikler, keratinositlerden AMP ve proinflatuar sitokinlerin salınmasını uyarır (86, 87). IL-23/Th17 yolağıyla Th22/IL-22 yolağı birbiriyle ilişki içerisindedir. IL-17, IL-22'den daha proinflatuar etki gösterirken IL-22 de keratinosit diferansiyasyonunu bozmaktadır (88). IL-22'nin terapötik olarak bloke edilmesinin yeterli etkinlik göstermemesi bu yolağın hastalık patogeneğinde kritik olmadığını düşündürmektedir (89).

Treg hücreler, çoğu CD4+ CD25+ olan ve Foxp3 transkripsiyon faktörü eksprese eden bir T hücre alt popülasyonudur. İmmün yanıtların süpresyonu, self tolerans ve immün homeostazi koruma görevleri vardır. Foxp3 ekspresyonu bozulan veya azalan Treg'ler ciddi otoimmünite gelişimine yol açar (90). Diğer efektör immün hücrelerin aktivitesini doğrudan hücre-hücre bağlantıları yoluyla veya IL-10, TGF- β gibi inhibitör sitokinlerle veya sitotoksik hasar yoluyla baskılayarak periferal toleransı düzenlerler (91). Periferal CD4+ T hücrelerinin yaklaşık %5'i, ciltteki CD4+ T

hücrelerinin ise %20'si Treg hücrelerdir. Ciltteki T reg hücrelerin %95'inden fazlası hafıza T hücre belirteci olan CD45RO taşır (92). Yani bu hücreler aynı zamanda hafıza T hücreleridir. Psoriasis hastalarında Treg hücre sayılarının değişimi ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Bazı araştırmacılar psoriasis hastalarının lezyonlarında T reg hücrelerinin sayısını arttığını, bazıları ise azaldığını saptamıştır (93). Yapılan araştırmalarda psoriasis hastalarında Treg hücrelerinin diğer T hücrelerini suprese etme fonksiyonlarının azaldığı gösterilmiştir (94, 95). Psoriasiste Treg hücrelerinin fonksiyonlarındaki bozulmanın proinflatuar sitokin ortamına bağlı gelişebileceği öne sürülmüştür (96). Bazı araştırmalar, psoriasiste Th17/Treg oranında dengesizlik saptamıştır (97). Ayrıca Treg hücrelerinin proinflatuar özellikteki IL-17A üretme yeteneği kazanabildikleri gösterilmiştir (98).

2.1.6. Klinik

Psoriasisin farklı özelliklerine dayanarak birçok sınıflandırılma yöntemi bulunmaktadır. Hastalığın yaygınlığına göre vücut yüzey alanının %10'undan az ise hafif şiddette, %10'undan fazla ise orta/şiddetli hastalık olarak sınıflandırılmaktadır. Morfolojisine göre plak tipi, guttat, püstüler ve eritrodermik psoriasis olarak kategorize edilmektedir. Tutulum bölgesine göre saçlı deri, tırnak psoriasis, palmoplantar, genital ve invers (ters) psoriasis şeklinde alt tiplerde sınıflandırılmaktadır (99).

2.1.6.1. Morfolojisine göre psoriasis alt tipleri

Plak tipi psoriasis, diğer ismiyle psoriasis vulgaris en sık görülen psoriasis tipidir. Vakaların %90'ını oluşturmaktadır. Kronik plak psoriasis, yuvarlak, oval şekilli, eritemli bir zemin üzerinde beyaz gri renkli skuamlarla karakterize, simetrik yerleşimli, keskin sınırlı plaklar şeklinde karşımıza çıkar (100). En sık saçlı deri, dizler, dirsekler, sakral bölge, kalçalar, genital bölge, periumbilikal bölge ve intergluteal alana yerleşmektedir. Saçlı deri hastalığın en sık başlangıç bölgesidir (101). Var olan bir plak çevresindeki noktasal ve papüler lezyonlar hastalık aktivitesini gösterir (102). Tanı klinik ile konulabilir.

Psoriasis lezyonlarında bazı işaret ve fenomenler tanımlanmıştır. Mum lekesi fenomeni, plak bir bistüri veya lam ile kazınırsa beyaz, sedef renkli skuamların

görünür hale gelerek dökülmesi olarak tanımlanır ve psoriasise özgüdür. Psoriasiste ve dermal papillaların uzadığı diğer hastalıklarda lezyonların kazınması ile papillalardaki damarların kesilmesi sonucu noktasal kanama odaklarının görülmesi Auspitz fenomeni olarak tanımlanmıştır. Psoriasis plağı üzerindeki skuamaların kaldırılmasıyla en altta yapışık bir skuam ortaya çıkar. Dermal papilla üzerindeki epiderminin en alt tabakasını gösteren bu belirti son zar fenomeni olarak isimlendirilir ve psoriasis için tipiktir. Bu fenomenler tanıya yardımcı olmaktadır. Daha önce tanımlanan Koebner fenomeninin pozitif olması ise hastalığın aktif olduğunu gösterir (42).

Guttat psoriasis, gövde ve ekstremitelerde, çok sayıda, damla şeklinde, 1 cm'den küçük papül ve plaklarla karşımıza çıkar (99). Çoğunlukla çocuk, adolesan ve genç erişkinleri etkilemektedir. Ülkemizde psoriasis tipleri arasında sıklığı %10 olarak tespit edilmiştir (103). Klasik olarak geçirilmiş streptokok enfeksiyonlarından birkaç hafta sonra lezyonlar başlamaktadır. Guttat psoriasis kendiliğinden gerileyebilmekte veya kronik plak psoriasise progrese olabilmektedir (104).

Püstüler psoriasis, eritemli zeminde 1-2 mm boyutlu steril püstüllerle karşımıza çıkar. Histopatolojisinde intraepidermal püstüller ve dermiste yaygın nötrofilik infiltrasyon görülür. Yaygın veya lokalize olabilmektedir. Palmoplantar püstüler psoriasis (PPPP) ve Hallopeu'nun akrodermatiti lokalize formlardır. Yaygın püstüler psoriasis (YPP), ani başlangıçlı, gövde ve ekstremitelerin proksimallerinin baskın olarak tutulduğu, sistemik belirtilerin eşlik edebildiği nadir görülen bir tablodur (99). Ülkemizde tüm psoriasis tipleri içerisinde sıklığı %1,2 olarak bulunmuştur (103). YPP, tek başına görülebildiği gibi psoriasis vulgaris tanıli bir hastada akut alevlenme şeklinde de karşımıza çıkabilmektedir. Psoriasis vulgaris hastalarında enfeksiyon, gebelik, ilaç kullanımı, hipokalsemi, sistemik KS ve siklosporinin ani kesilmesi sonrası YPP gelişebilmektedir (43). PPPP, avuç içi ve ayak tabanlarında görülen, eritemli zeminde steril püstüller ile seyreden psoriasis tipidir. Hallopeu'nun akrodermatitinde ise el ve ayak parmaklarının distal bölgelerinde püstüller görülür ve tırnak ünitesi etkilenir (99).

Eritrodermik psoriasis, vücut yüzey alanının en az %80'inin etkilendiği psoriasis tipidir. Hastalarda yaygın eritem yanı sıra yer yer skuam ve eksfoliyasyon

görülebilmektedir. Tüm psoriasis olguları içerisinde sıklığı %1-3 arası bildirilmektedir. Eritrodermik psoriasis hastalarının %80'inde daha önce psoriasis olduğu tespit edilmiştir. Genellikle geçirilmiş enfeksiyon, sistemik tedavilerin ani kesilmesi durumlarında ortaya çıkmaktadır (99).

2.1.6.2. Tutulum bölgelerine göre psoriasis

Saçlı deri, hem hastalığın başlangıcında hem de seyri sırasında en sık etkilenen bölgedir. Psoriasis lezyonlarının kulak arkasına, enseye ve alına yayılabilmesi, saç çizgisini geçebilmesi, keskin sınırlı plaklar şeklinde görülmeleri seboreik dermatitten ayırımında yardımcı olabilmektedir.

Tırnak tutulumunun, psoriasis hastalarının %47-78'inde bulunduğu bildirilmiştir. Olguların %6'sında ise deri lezyonu olmaksızın tek başına tırnak psoriasis görülebilmektedir. Tırnak psoriasis, PsA ile ilişkili bulunmuştur. PsA vakalarında tırnak psoriasis oranı %80-90 olduğu tahmin edilmektedir. Tırnak tutulumu, distal interfalangeal eklem tutulumu ile ilişkilidir. Tırnak ünitesinin etkilenen bölgesine göre farklı klinik bulgular görülmektedir. Tırnak matriksi tutulumunda yüksük tırnak, lökonişi, trakionişi, lunulada kırmızı noktalar, tırnakta ufalanma ve yatay oluklanma; tırnak yatağı tutulumunda splinter hemorajiler, onikoliz, yağ damlası ve subungual hiperkeratoz; hiponişyum tutulumunda onikoreksis; tırnak kıvrımı tutulumunda da paronişi görülebilmektedir. En sık karşımıza çıkan bulgu, tırnak plağında toplu iğne büyüklüğünde çukurcuklar ile karşımıza çıkan yüksük tırnaktır (105).

Palmoplantar plak psoriasis, avuç içeri ve ayak tabanlarında karakterize psoriasis formudur. Tek başına veya vücudun diğer bölgelerindeki psoriatik lezyonlar ile görülebilmektedir. Psoriasis vakaları içerisindeki sıklığı %5 olarak tespit edilmiştir (106). Avuç içi ve ayak tabanlarında keskin sınırlı skuamlı plaklar ile karşımıza çıkar. Hiperkeratoz belirgindir ve sıklıkla ağrılı yarıklar eşlik etmektedir.

Psoriasisin klasik olarak tuttuğu eksternal bölgelerin aksine fleksural bölgelerin tutulduğu psoriasis tipi, invers (ters) veya fleksural psoriasis olarak isimlendirilmektedir. Psoriasis hastalarının %3-7'sini etkilemektedir (107). Kulak arkası, koltuk altı, meme altı, umbilikus, göbek altı kıvrım, kasıklar ve intergluteal

bölgeler tutulabilir. Sürtünme ve maserasyon olan bölgeler olmaları nedeniyle kalın skuamli plaklar yerine parlak kırmızı, skuamlanmanın az olduğu lezyonlar görülür.

Psoriasis genital bölgeyi de tutabilmektedir. Psoriasis hastalarının takipleri süresince genital psoriasise sahip olma oranı %33-68 arası bulunmuştur (108). Genital psoriasis ve invers psoriasis birlikteliği sıkça görülmektedir. Nadiren tek başına genital psoriasis olarak da görülebilmektedir. Kadınlarda genellikle vulva, erkeklerde ise penis tutulumu görülmektedir. Lezyonlar sıklıkla semptomatiktir.

2.1.7. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi

Psoriasis şiddetinin değerlendirilmesi, tedavi seçimi ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için gereklidir. Bunların yanı sıra hastalığın seyri, prognozu ve komorbiditeleri ile ilgili bilgiler vermektedir. Psoriasis Alan Şiddeti İndeksi (PAŞİ), tutulan vücut yüzey alanı (VYA) ve Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) en sık kullanılan ölçeklerdir.

PAŞİ, en sık kullanılan ve en iyi bilinen ölçektir. PAŞİ hesaplanması için baş/boyun, üst ekstremiteler, gövde ve alt ekstremiteler için lezyonlar eritem, deskuamasyon ve endürasyon için 0-4 arasında derecelendirilir, bu puanlar toplanır. Bu değer tutulan alanın genişliğine göre kategorize edilen alan puanı ile çarpılır. Elde edilen skor, o bölgenin ağırlık katsayısı ile çarpılır. Her bir bölge için elde edilen puanlar toplanarak toplam PAŞİ skoru belirlenir. Buna göre skor 0-72 arasında değişir (109).

Objektif ölçeklerden biri de VYA'dır. Lezyonların kapladığı alanın % dağılımını ölçen VYA, PAŞİ'ye göre daha basit bir ölçektir. Hastanın avuç içi, vücut yüzey alanının %1'ini oluşturmaktadır. Buna göre hesaplanabilmektedir.

DYKİ, hastalığın psikososyal ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Psoriasise özgü değildir.

2.1.8. Psoriasise eşlik eden komorbiditeler

2.1.8.1. Psoriatik artrit

Psoriasis ile ilişkili inflamatuvar bir artritir. En sık kronik plak tipi psoriasis hastalarında görülmekle birlikte diğer psoriasis tiplerine sahip hastalarda da

görülebılır. Psoriasis hastalarının %30'unda görölmektedir (110). Yaklaşık %15'inin tanı almadığı tahmin edilmektedir (111). Her yaş grubunu etkileyebilmekle birlikte en sık 30-50 yaş aralığında başlamaktadır. Erkek ve kadınları eşit oranda etkilemektedir. Hastaların büyük çoğunluğunda deri bulguları önce görülürken %10-15'i deri bulguları olmadan eklem şikayetleri ile başvurur. İlerleyici fonksiyon kaybı ve kalıcı eklem hasarına neden olabilmesi nedeniyle PsA'nın erken tanınması ve tedavi edilmesi önemlidir (112). Tırnak psoriasis, PsA hastalarının %67'sinde tespit edilmiştir (113). Saçlı deri, tırnak, intergluteal bölge ve perianal bölge lezyonlarının PsA gelişimi açısından artmış riske sahip olduğu tespit edilmiştir (114).

En sık asimetrik oligoartiküler tip (5'ten az eklem tutulumu) artrit görölmektedir. Artrit dışında periartiküler bulgular olan daktilit ve entezit de eşlik edebilmektedir. Daktilit, el ve ayak parmaklarındaki yumuşak dokuda meydana gelen şişlik ile karakterizedir ve sosis parmak bulgusu olarak bilinir. Kasların kemiğe tutunma bölgelerine entezis; bu bölgelerin inflamasyonu ise entezit olarak isimlendirilir. PsA'daki entezit en sık plantar fasya ve Aşil tendonundadır, bu durum topuk ağrısına neden olabilmektedir. Aksiyel tutulum, PsA hastalarının %25-70'inde görülürken genellikle periferik eklem tutulumları ile gözlenmektedir (115). Gece veya sabahları dinlenmeyle artan, hareket ile azalan sırt, bel ve boyun ağrısı, 30 dakikadan uzun süren sabah tutukluğu semptomlarına neden olabilmektedir.

2.1.8.2. Kardiyovasküler olaylar

Kardiyovasküler olaylar (KVO) miyokard enfaktüsü (MI), inme, pulmoner emboli, koroner arter hastalığı, ateroskleroz, endotelial disfonksiyon, kardiyak arrest gibi mortaliteye neden olabilecek durumlardır. Psoriasis hastaları, kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış kardiyovasküler mortaliteye sahiptir (116). Ozden ve ark. (117) kardiyovasküler risk faktörleri taşımayan psoriasis hastalarında subklinik kardiyak hasar tespit etmiş, psoriasis KVO için bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Hem MI, hem de inme genel topluma kıyasla psoriasis hastalarında daha sık görölmektedir (118). Psoriasis ve KVO arasındaki patogenezi karmaşıktır. Psoriasis patogenezinde görevli T hücre alt tipleri ve proinflamatuvar sitokinler ateroskleroz patogenezinde de yer almaktadır (119, 120). Bu örtüşme nedeniyle psoriasis ve ateroskleroz için 'iki plak, bir sendrom' tanımlaması yapılmıştır (121).

Sistemik bir inflamatuvar durum olan psoriasis ve KVO arasında bir bağlantı olarak “psoriatik yürüyüş” kavramı önerilmiştir. Buna göre, sistemik inflamasyonun neden olduğu insülin direncinin endotel disfonksiyonuna, ateroskleroza ve sonuçta MI veya inmeye neden olabileceği belirtilmektedir (122).

2.1.8.3. Obezite

Psoriasis hastalarının benzer özellikteki sağlıklı popülasyona kıyasla obezite riskinin daha yüksek olduğu, şiddetli psoriasis ile hafif psoriasis hastaları kıyaslandığında ise şiddetli psoriasis hastalarının obezite riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (123). Ayrıca fazla kilolu ve obez kişilerde normal kiloya sahip kişilere kıyasla artmış psoriasis riski bulunmuştur (124). Vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça göreceli psoriasis riskinin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir (125). Obezitede, yağ doku kaynaklı adipokinlerden leptin, visfatin, resistinin arttığı, adiponektinin ise azaldığı bilinmektedir. Leptin, visfatin ve resistin proinflamatuvar etkili iken adiponektin ise antiinflamatuvar etkilidir (56). Leptin ve resistinin psoriasis hastalarında arttığı ve psoriasis tedavisi sonrası resistin seviyesinin azaldığı görülmüştür (126, 127). Leptin ve resistin, TNF- α ve IL-8 sekresyonunu uyarabilir. Adipokinler, psoriasis patogenezindeki AMP'lerin ve kemokinlerin salınımını uyarabilmektedir (57).

2.1.8.4. Tip 2 diyabetes mellitus

Psoriasis hastalarında tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) sıklığının önemli ölçüde arttığı bilinmektedir (128). Uçak ve ark. (129), psoriasis hastalarının oral glukoz tolerans testinin kontrol grubuna göre daha bozuk olduğunu, psoriasis hastalarında insülin direncinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca şiddetli psoriasisli hastalarda hafif psoriasisli hastalara göre artmış T2DM riski tespit edilmiştir (130). Psoriasis ve T2DM tanılı hastalarda psoriasisli olmayan T2DM tanılı hastalara kıyasla makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon sıklığı artmıştır (131).

2.1.8.5. Hipertansiyon

Psoriasis hastalarında hipertansiyon (HT) sıklığı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulunmuştur (132). Şiddetli psoriasis hastalarında hafif psoriasisli hastalara göre HT anlamlı olarak daha yüksek oranda tespit edilmiştir (133).

Psoriasisli HT hastalarında tansiyon kontrolünün daha zor olduğu, psoriasisi olmayan hipertansiyon hastalarına kıyasla 9 kat fazla çoklu tedavi kullandıkları tespit edilmiştir (134). HT ile psoriasis arasındaki ilişkinin mekanizması net değildir. Fakat TNF- α , IL-23, IL-17 sitokinleri ve Th17 hücreleri hem psoriasis, hem de HT patogeneğinde yer almaktadır (135).

2.1.8.6. Dislipidemi

Ma ve ark.'nın (136) metaanalizlerinde psoriasis hastalarında dislipidemi sıklığının anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Ayrıca şiddetli psoriasiste, hafif psoriasise kıyasla dislipidemi sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Bu nedenle psoriasis hastalarının hiperlipidemi açısından taranması faydalı görünmektedir.

2.1.8.7. Metabolik sendrom

Metabolik sendrom (MetS), abdominal obezite, yüksek tansiyon, bozulmuş açlık glikozu, yüksek trigliserit seviyeleri ve düşük HDL kolesterol seviyeleri ile karakterizedir. Psoriasis, MetS ile ve onun komponentleri olan abdominal obezite, HT, dislipidemi ve T2DM ile ilişkilidir. Araştırmalarda psoriasis hastalarındaki MetS sıklığı %20-50 arası bildirilmiştir. Psoriasis hastalarının MetS olma riskinin, normal popülasyonun riskinin en az iki katı kadar olduğu belirtilmektedir (137). Hem MetS, hem de komponentlerinin her biri KVO için ayrı ayrı risk faktörüdür. Bu nedenle psoriasis hastaları MetS varlığı açısından taranmalıdır.

2.1.8.8. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı

Kronik bir karaciğer hastalığı olan alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (ABOYKH), alkol tüketimi gibi açık bir neden olmadan hepatositlerde aşırı lipid birikmesi ile karakterize bir hastalıktır. Hafif hepatosteatozdan steatohepatite kadar geniş bir spektrumu kapsamaktadır (138). Psoriasis hastalarında psoriasis olmayanlara göre ABOYKH sıklığı artmıştır (139). Hem psoriasis hem ABOYKH tanılı bireyler, psoriasisi olmayan ABOYKH tanılı bireylere kıyasla karaciğer fibrozisi açısından daha yüksek risk taşımaktadır (140). ABOYKH tanılı kişilerin bir kısmında karaciğer fonksiyon testlerinin normal aralıkta olabileceği bilindiğinden (141) psoriasis hastalarında ultrasonografi ile tarama uygun görünmektedir.

2.1.8.9. Duygudurum bozuklukları

Dowlatsahi ve ark. (142), psoriasis hastalarında depresif semptomların artmış olduğunu, antidepresan kullanım oranının yüksek olduğunu ve psoriasis hastalarının depresyona yakalanma olasılığının 1,6 kat arttığını bulmuştur. Olivier ve ark. (143), psoriasis hastalarında depresyon, anksiyete ve intihar eğilimi için artmış risk tespit etmiştir. Alpsöy ve ark. (103), yetişkin psoriasis hastalarında içselleştirilmiş damgalanmanın yüksek düzeyde olduğunu, bu durumun psoriasis şiddeti ile paralellik gösterdiğini saptamıştır.

2.1.8.10. İnflamatuvar barsak hastalığı

İBH, CH ve ÜK olmak üzere 2 ana hastalıktan oluşmaktadır. Psoriasis ile CH'nin ilişkisi ÜK'ye göre daha iyi tanımlanmıştır. Psoriasis hastalarında İBH sıklığı topluma kıyasla artmıştır (7). Diğer taraftan İBH'ye sahip kişilerde de daha yüksek oranda psoriasis tespit edilmiştir (8). Psoriasis ve İBH ilişkisi 27.sayfada İnflamatuvar Barsak Hastalığı-Psoriasis İlişkisi başlığı altında ayrıntılı ele alınmıştır.

2.1.9. Tedavi

2.1.9.1. Topikal tedaviler

Psoriasis hastalarının %70-80'i VYA<10 olup hafif şiddette lokalize hastalığa sahiptir ve bu nedenle çoğunlukla topikal tedavi kullanırlar (144). Topikal tedaviler, psoriasis için en sık kullanılan tedavi şeklidir. KS'ler, D vitamini analogları (kalsipotriol), retinoid türevi (tazaroten), topikal kalsinörin inhibitörleri (takrolimus ve pimekrolimus), salisilik asit ve destekleyici olarak nemlendiriciler topikal kullanılan ajanlardır.

2.1.9.2. Fototerapi

Fototerapi, topikal tedavilere yanıtız, bu tedavilerle yan etki gelişen veya lezyonları yaygın olan hastalarda tercih edilebilir. DNA hasarına bağılı apoptoz ve nekrozu indükleyerek, Th1 ve Th17 hücrelerini inhibe ederek, proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak, Treg hücrelerinin fonksiyonlarını düzenleyerek antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünmodülatuar etki gösterir. Psoriasis için günümüzde en sık

dar band UVB kullanılmaktadır. Minimal eritem dozu belirlendikten sonra haftada 2-3 kez ile tedaviye başlanıp, hastalık kontrol altına alındıktan sonra kademeli olarak doz azaltılıp kesilebilir. Sistemik ajanlardan asitretin ile kombine edilmesi kümülatif UV miktarını azaltır, etkinliği artırır (145, 146).

2.1.9.3. Sistemik konvansiyonel ajanlar

Metotreksat, dihidrofolat redüktazı inhibe eden folik asit antagonistidir. DNA sentezini inhibe ederek özellikle hızlı çoğalan hücrelerde antiproliferatif etki gösterir. İmmüsupresif ve immünmodülatuar etkileri vardır (147). Psoriasisın tüm klinik tiplerinde ve PsA'da kullanılabilir. Uzun süreli kullanım için uygun bir ajandır. Psoriasis için en sık subkutan olarak kullanılmaktadır. Tedaviye test dozunda 5-10 mg/hafta başlanıp, bir hafta sonra belirlenen tedavi dozuna (10-25 mg/hafta) çıkılıp yanıtı göre doz ayarı yapılabilir. Remisyon sağlandıktan sonra en düşük etkin doz ile devam edilmelidir (148). Tedaviye folik asit eklenmesi, etkinliği değiştirmeden toksisiteyi azaltmaktadır. Metotreksat uygulanan gün hariç diğer günlerde 1-5 mg/gün folik asit önerilebilir. Gebelikte kullanılması kontraendikedir. Hem kadın hem de erkekler metotreksat kullanımı sırasında ve kesildikten 3 ay sonrasına kadar kontrasepsiyon uygulamalıdır (149).

Asitretin, keratinosit proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu değiştiren, antiinflamatuvar ve immünmodülatuar etkileri bulunan retinoid türevidir. İmmüsupresif değildir. Genellikle 25-35 mg/gün doz aralığında oral olarak kullanılmaktadır. Eritrodermik psoriasis, palmoplantar plak psoriasis, YPPP ve PPPP için önerilmektedir. Kronik plak tipi psoriasisde diğer sistemik ajanlara kıyasla etkinliği daha düşük bildirilmektedir. Monoterapi olarak veya diğer tüm sistemik ve topikal ajanlarla kombine kullanılabilir (149). Fototerapi ile kombinasyonu fototerapinin etkinliğini artırır, karsinogenez potansiyelini azaltır (150). Gebelikte kontraendikedir, tedavi boyunca ve tedavinin kesilmesinden 3 yıl sonrasına kadar gebe kalınmamalıdır. (149).

Siklosporin, kalsinörin inhibisyonuna neden olur. Sonuç olarak, IFN- γ , IL-2 gibi inflamatuvar sitokinler azalır ve bu da T hücrelerinin aktivasyonunun azalmasına yol açar. Güçlü bir immüsupresiftir (151). Potansiyel yan etkileri nedeniyle psoriasisde

uzun süreli kullanılmamaktadır. Eritrodermi, akut alevlenmeler gibi hızlı etki istediğimiz durumlarda kurtarıcı tedavi olarak kısa süreli kullanılıp devamında uzun süre kullanıma uygun bir ajana geçilmesi gerekir. 5 mg/kg/gün dozuna kadar olan dozlarda başlanıp hastalık kontrolüne göre doz kademeli olarak azaltılır. Nefrotoksisite ve HT en sık gelişen yan etkilerdir. Nefrotoksisite için uzun süreli kullanım risk faktörüdür. Tedaviye 2 yıldan daha uzun süre devam edilirse böbreklerde fibrozis ve geri dönüşümsüz hasar riski oldukça artar (149).

Apremilast, psoriasiste onaylı fosfodiesteraz-4 inhibitörüdür. İntresellüler siklik adenosin monofosfatı artırır, buna bağlı olarak Th1, Th17, tip 1 IFN yolakları gibi inflamatuvar yolaklar baskılanır. Oral yolla 10 mg /gün dozunda başlanır, günde 2 kez 30 mg'a kadar kademeli olarak doz artırılır. En sık yan etkileri ishal, mide bulantısı, üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjitir. Diğer ajanlarla kombinasyonu ile ilgili henüz net veri bulunmamaktadır. Monoterapi olarak apremilast, psoriasis ve PsA'da etkilidir. Oral kullanım, laboratuvar takibi gerektirmemesi, ileri böbrek yetmezliği dahil birçok komorbidite durumunda kullanılabilmesi avantajlarıdır (149).

2.1.9.4. Biyolojik ajanlar

Biyolojik ajanlar konvansiyonel sistemik ajanlarla yanıt alınamayan, bunların kullanımında yan etki gelişen veya bunların kontraendike olduğu orta veya şiddetli psoriasis hastalarında kullanılırlar. Ülkemizde psoriasis için onayı bulunan biyolojik ajanlar TNF- α inhibitörlerinden etanersept, infliksimab, adalimumab, ve sertolizumab pegol, IL-12/23 inhibitörü ustekinumab, IL-17 inhibitörleri sekukinumab ve iksekizumab, IL-23 inhibitörleri risankizumab ve guselkumabdır. (152, 153).

2.2. İnflamatuvar Barsak Hastalığı

2.2.1. Tanım, epidemiyoloji, etyoloji, patogenezi

İBH, etyopatogenezi kesin olarak bilinmeyen, kronik inflamatuvar bir hastalık grubudur. ÜK ve CH olmak üzere iki klinik tipi mevcuttur.

İBH'nin prevalansı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde daha sık görülürken Asya ve Orta Doğu ülkelerinde daha düşük sıklıktadır.

Kuzey Amerika’da ÜK prevalansı 37,5-238/100.000, CH prevalansı 44-201/100.000 iken Avrupa’da sırasıyla 44-201/100.000 ve 8-214/100.000’dir (154). Türkiye’de ise yapılan bir araştırmada ÜK insidansı 4,4/100.000 kişi-yıl, CH insidansı 2,2/100.000 kişi-yıl olarak bildirilmiştir (155).

Etyolojisinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörler rol oynamaktadır. Genetik olarak eğilimli kişilerde çevresel bir tetikleyici sonrası barsak mikrobiyotasına karşı inflamatuvar bir reaksiyon geliştiği düşünülmektedir. Monozigot ikizlerde ve İBH hastalarının birinci derece yakınlarında İBH sıklığı artmıştır. CH’de, ÜK’ye göre genetik faktörlerin daha ön planda olduğu düşünülmektedir (156). Yapılan araştırmalarda İBH ile ilişkili birçok gen tespit edilmiştir. Bunlar sitoplazmada mikrobiyal ürünleri tanıyan hücre içi doğuştan gelen bağışıklık yolları ile ilişkili *IBD1* geni; otofaji ile ilişkili *ATG16L1*, *IRGM* ve *LRRK* genleri; kazanılmış bağışıklık ile ilişkili *IL23R*, *IL12B*, *STAT3*, *JAK2*, *TNFSF15* ve *TYK2* genleri; epitelyal fonksiyonları düzenleyen yollarla ilgili *OCTN2*, *ECM1*, *CDH1*, *HNF4A*, *LAMB1*, *GNA12*, *Xbp-1*, *NOD2* ve *ATG16L1* genleridir (157).

İBH gelişiminde rol oynayan çevresel faktörlerden en önemlileri, sigara içilmesi ve apendektomi operasyonu olunmasıdır (158). Yapılan çalışmalarda sigara içmek, CH gelişiminde risk artışına yol açmakta, içmeyenlere göre fistül oluşumu, perianal hastalık ve cerrahi ihtiyacı daha fazla olmaktadır. ÜK’de ise veriler aktif sigara içmenin ÜK gelişimi için bir risk faktörü olmadığını hatta bu riski azaltabileceğini düşündürmektedir (159). NSAİİ, intestinal bariyere zarar vererek İBH gelişimine neden olabilmekte veya hastalarda atak sıklığını artırmaktadır (160). Oral kontraseptifler, hormon replasman tedavisi, uyku süresi, obezite, stres, hava kirliliği, çeşitli enfeksiyonlar ve antibiyotikler İBH gelişiminde suçlanan diğer faktörlerdir.

Birçok araştırmada, CH ve ÜK’de barsak mikrobiyotasında önemli derecede azalmış bir biyoçeşitlilik olduğu saptanmıştır. Sağlıklı mikrobiyotada *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* filumları baskındır ve bunlar epitelyal metabolik substratların üretimine katkıda bulunur. CH’de *Firmicutes* ve *Bacteroidetes*’in azaldığı, *Enterobacteriaceae* ailesinin ise arttığı bildirilmiştir. ÜK’de ise *Clostridium spp.*’de azalma ve *Escherichia*’da artış bildirilmiştir (161).

İBH patogeneziine yönelik yapılan araştırmalarda doğal ve kazanılmış immün sistem disfonksiyonunun katkı sağladığı tespit edilmiştir. Edinilmiş immün yanıtı odaklanıldığında CH’de Th1,  K’de ise Th2 yanıtı baskındır (162). Th17 hücreleri de İBH’de rol oynamaktadır (163). Normal şartlarda barsak mikrobiyotası, barsak epitel hücreleri ve immün hücreler arasında bir denge bulunmaktadır. Bu dengenin bozulmasıyla İBH’nin meydana geldiği düşünülmektedir. Tolerans kaybı, dendritik hücrelerin aktive olmasına ve naif T hücrelerinin Th1, Th2, Th17 ve T reg hücrelerine farklılaşmasına neden olmaktadır. Sonrasında farklılaşan bu hücrelerden proinflatuar sitokin ve kemokinlerin salınımı ile süreç devam eder. CH’de özellikle Th1 ilişkili sitokinler olan IFN-γ, TNF-α ve Th17 sitokinleri olan IL-17, IL-21, IL-22, IL-23 düzeyleri artmaktadır.  K’de ise Th2 ilişkili IL-4, IL-5 ve IL-13 yanı sıra TNF-α, IL-6, IL-1β, IL-33 sitokinlerinin de arttığı saptanmıştır (164).

2.2.2. Klinik ve tanı

CH’nin tipik belirtileri karın ağrısı, sulu ishal ve kilo kaybıdır. Karın ağrısı, genelde tanı konulmasına kadar yıllarca devam eder. İshal genellikle aralıklıdır ve kanlı değildir. Kolon tutulumu varsa kanlı olabilir. Kolon tutulumu olan olguları  K’den ayırt etmek zordur. Gastroduodenal tutulumun olduğu CH’de önde gelen semptomlar bulantı, kusma ve iştahsızlıktır. Perianal hastalıkta ise perianal fistül, şiddetli perianal ağrı ve pürülan akıntı g r lmektedir (165). Ekstraintestinal bulgular eşlik edebilmektedir. Eritema nodozum, pyoderma gangrenozum, aftöz stomatit, psoriasis kutanöz ekstraintestinal manifestasyonlardır. Eritema nodozum, CH’nin aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur, pyoderma gangrenozum ise hastalık aktivitesinden bağımsızdır.

 K ise kolon mukozasına sınırlı bir hastalık olduğundan semptomları CH’ye göre daha homojendir. Belirtiler başladıktan sonra tanı konulmasına kadar geçen süre CH’ye göre daha kısadır. Tipik semptomları kanlı ishal ve tenesmustur. Tutulum ne kadar proksimale kadar uzanıyorsa hastalık o kadar şiddetlidir, ishal miktarı ve sıklığı da bununla orantılıdır. İshalin kanlı olması tipiktir fakat hafif orta şiddetli hastalıkta kanlı olmayabilir.  K hastalarının %15’inde fulminan kolit gelişebilir. Fulminan kolit gelişen hastalar ateş, genel durum bozukluğu, şiddetli karın ağrısı ve ishalle başvururlar. Bu durumda şiddetli kanama veya kolon perforasyonu gelişebilmektedir ve acil cerrahi girişim gerektirebilmektedir (165). Hem CH hem de

ÜK hastalarında, özellikle remisyon dönemlerinde İBS benzeri belirtiler görülebilmektedir (166, 167).

Kolon kanseri, ÜK ve CH'de kolon tutulumuna bağlı görülen önemli bir komplikasyondur. Yapılan farklı metaanalizlere göre CH'ye bağlı kolon kanseri gelişme riski 10 yılda %2,9, 20 yılda %5,6 ve 30 yılda %8,3 olarak bulunmuştur (168). Bu durum ÜK için hastalığın tanısından itibaren ilk 10 yılda %2, 20 yılda %8 ve 30 yılda %18'dir (169).

Hastalığın tanısı, klinik tablo, endoskopik ve histopatolojik inceleme, laboratuvar ve radyolojik bulgularla konulmaktadır. Laboratuvar bulgularında anemi, trombositoz, hipoalbüminemi ve çeşitli vitamin eksiklikleri saptanabilir. Tanı için birincil yöntem alt GIS endoskopisidir. Deneyimli endoskopistler ÜK ve CH'yi endoskopi sırasında ayırabilmektedir. İşlem sırasında alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesi ile tanı kesin olarak konulmaktadır.

İBH aktivitesini belirlemede çeşitli biyobelirteçler tanımlanmıştır. Serumda bakılan CRP, inflamasyon ile ilişkili en hassas belirteçlerdendir. İnflamasyonun başlangıcından 1-2 saat sonrasında 500-1000 kat yükselebilir. 19 saat olan kısa yarı ömrü, inflamasyonun takibi için de bir avantaj sağlamaktadır. Fakat spesifik değildir. CRP değerinin yüksek olması İBH için prediktiftir. CRP'nin 1,7 mg/dL'den düşük olmasının İBH için %52 prediktif olasılık; CRP'nin 2,7 mg/dL'den büyük olmasının ise İBH için %90'ın üzerinde prediktif olasılık taşıdığı tespit edilmiştir. Ayrıca CRP'nin İBH için negatif prediktif değeri de yüksek olarak tespit edilmiştir. CRP değeri 0,5 mg/dL'den düşük olduğunda aktif İBH olma ihtimalinin %1'den daha düşük olduğu saptanmıştır (170).

Eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) İBH için prediktif özelliği zayıftır. Bu nedenle kullanımı pek önerilmemektedir. ESH'nin 200 mm/h değerinde olduğunda İBH için %1,6 prediktif olasılık taşıdığı saptanmıştır (170).

Fekal kalprotektin, doğrudan intestinal mukozal inflamasyonu gösteren nötrofillerden üretilen bir proteindir. Divertikülit, enfeksiyöz kolit, barsak neoplazmaları, siroz, NSAİİ ve proton pompa inhibitörlerinin (PPI) kullanımı ile

seviyesi artabilir. İBH'nin tanı sürecinde faydalıdır, İBH için bir ön test olarak kullanılabilir (165). Seviyesi yükseldikçe İBH olasılığı artar. 1000 µ/g değerinde %78,7 İBH olasılığı, maksimum (maks) prediktif değeri olarak tespit edilmiştir. Ayrıca negatif prediktif değeri de yüksektir. Fekal kalprotektin 40 µ/g'ın altında olduğunda İBH olasılığının %1'den daha az olduğu tespit edilmiştir (170).

2.2.3. Tedavi

Hem CH hem de ÜK tedavisinde amaç hastalığı kontrol altına almak, bunu devam ettirmek ve olası komplikasyonların gelişmesini önlemektir. İmmün sistemin hastalığın patogeneziindeki rolü nedeniyle immünsupresif ajanlar tedavide önemli rol oynamaktadır. KS'ler hızlı yanıt almak istenilen hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılabilir; ancak yan etki profili nedeniyle remisyon sağlanana kadar kullanılır. Genellikle uzun süreli bir idame tedavisine geçişte köprü görevi görürler.

CH'nin tedavisinde hafif orta şiddetli hastalıkta ilk önerilen sistemik etkisi minimal bir KS olan budezoniddir. Budezonide yanıt vermeyen düşük riskli hastalara prednizon verilebilir. 5-ASA'ların CH için kullanımı tartışmalıdır, kolonik tutulumu olan bazı CH olgularında kullanılabilir. Orta-şiddetli CH'de en etkili tedavi TNF-α inhibitörleri olarak görünmektedir. Bunlar monoterapi olarak veya bir immünmodülatör ile kullanılabilir. CH için onaylı olan TNF-α inhibitörleri infliximab, adalimumab ve sertolizumab pegoldür. Kanıtlar, sertolizumab pegolün diğerlerinden daha düşük etkinliğe sahip olduğu yönündedir. İmmünmodülatörlerden azatiyopürin ve merkaptopürin indüksiyon için kullanılmaz, remisyonun idamesinde kullanılırlar. Metotreksat, azatiyopürin veya merkaptopürini tolere edemeyen olgularda veya CH ile ilişkili artropatisi olanlarda kullanılabilir. Standart tedavilere veya TNF-α inhibitörlerine yanıtız hastalarda ustekinumab kullanılabilir. IL-23 inhibitörü olan risankizumab ise CH için ülkemizde onaylanmıştır; fakat henüz geri ödemede değildir. Vedolizumab, hümanize bir α4β7 integrin monoklonal antikorudur. Genellikle 60 yaşın üzerinde hastalarda, malignite, ciddi enfeksiyon öyküsü olanlarda kullanılır (171-173).

Hafif orta ÜK hastalarında ilk basamak tedavi oral, fitil veya lavman şeklinde kullanılabilen 5-ASA'dır. 5-ASA'ya yanıt vermeyen olgularda tek başına veya 5-ASA ile kombine topikal KS kullanılabilir. Fayda görmeyen hafif ve orta derecede

hastalığı olan olgularda oral KS kullanılabilir. CH'de olduğu gibi yan etki riski nedeniyle uzun süreli kullanılmamalıdır. Yanıt alınamayan daha şiddetli hastalarda azatiyopürin, merkaptopürin veya biyolojik ajanlar ile tedaviye devam edilmelidir. Orta-şiddetli ÜK hastalarında 5-ASA tedavisinin yanında remisyon indüksiyonu için ilk seçenek oral veya İV KS'lerdir. Devamında idame tedavi için başka bir ajan eklenmelidir. Azatiyopürin, merkaptopürin, TNF- α inhibitörleri, anti-integrinler ve JAK-STAT inhibitörleri idamede kullanılabilir. Azatiyopürin ve merkaptopürin indüksiyonda etkili değilken TNF- α inhibitörleri, anti-integrinler ve JAK-STAT inhibitörleri hem indüksiyonda hem de idamede etkilidir (174).

2.3. İnflamatuvar Barsak Hastalığı ve Psoriasis İlişkisi

Psoriasis hastalarında CH gelişme riski 2.49 kat, ÜK gelişme riski 1.64 kat artmıştır (175). Fu ve ark. (7), psoriasis hastalarında kontrollere kıyasla CH gelişme riskinde 2.53 kat, ÜK gelişme riskinde 1.71 kat artış olduğunu tespit etmiştir. Li ve ark. (176), Amerika'da yaptıkları araştırmada psoriasis hastalarında CH gelişme riskinin 4 kat arttığını, ÜK için ise bir risk artışı olmadığı bulmuştur. Alinaghii ve ark. (177), psoriasis hastalarındaki CH prevalansını %0,7; ÜK prevalansını %0,5 olarak saptamıştır. Diğer taraftan CH hastaları, ÜK hastaları ve onların birinci derece akrabalarında psoriasis sıklığının kontrol gruplarına göre anlamlı olarak artmış olduğu görülmüştür (178, 179). Bernstein ve ark.'nın (180), geniş bir İBH popülasyonunda 20 yıllık izlem periyodundaki kayıtları inceleyerek yaptıkları araştırmada, hem ÜK hem de CH hastalarının psoriasis geliştirme ihtimali kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksekti. Günümüzde psoriasis, bazı yazarlar tarafından İBH'nin ekstraintestinal bir bulgusu olarak tanımlanmaktadır. İBH tanılı bireylerde psoriasis, doğal seyrinde gelişebileceği gibi tedavi için TNF- α inhibitörü kullanımında paradoksal olarak da meydana gelebilmektedir. Bu paradoksal gelişim için önerilen mekanizma, TNF- α 'nın inhibe edilmesi ile IFN- α üzerindeki inhibisyonunun azalması ve artan IFN- α ile psoriasis tetiklenebilmesidir (181). Psoriasis ve İBH arasındaki iki yönlü ilişki, bu hastalıkların benzer patogeneze sahip olabileceğini düşündürmüştür. Bu konuda yapılmış araştırmalarda İBH ve psoriasis hastalarının benzer genetik yatkınlıklara sahip olduğu tespit edilmiştir.

GWAS ile psoriasis için 13 adet (PSORS1-13), İBH için ise 32 adet (İBD1-32) genetik duyarlılık lokusu saptanmıştır. Bunlardan 16q üzerinde tanımlanan PSORS8 ve İBD1, 1p31 üzerinde PSORS7 ve İBD17, 5q31 üzerinde PSORS11 ve İBD5, 6p21 üzerinde PSORS1 ve İBD3, 20q13 üzerinde PSORS12 ve İBD22, 19p13 üzerinde PSORS6 ve İBD6 örtüşen lokuslardır. Bu bölgeler üzerindeki nükleotid polimorfizmleri, her iki hastalık için de klinik açıdan anlamlı olup olmadıkları konusunda araştırılmıştır. Duyarlılık lokusları, her iki hastalık için de örtüşse de bu bölgeler üzerindeki tutulan genler genellikle farklıdır. Örneğin 6p21 bölgesinde psoriasis için HLA-C*0602 alleli sorumlu tutulurken, İBH için bu bölgede yer alan TNF- α gen polimorfizmi sorumludur. İki hastalığın en önemli genetik bağlantıları 6p22, 1p31 ve 5q33 kromozomal lokuslarında tespit edilmiştir (182). 6p22 üzerinde bulunan *CDKAL1* genindeki single nükleotid polimorfizmi (SNP) CH, psoriasis ve T2DM ile ilişkili bulunmuştur (183, 184). 1p31 bölgesinde ise *IL23R* geni bulunur ve her iki hastalıkta da temel patogenik rol oynadığı düşünülmektedir. 5q33 üzerinde *IL12B* geni bulunur. İBH ve psoriasis için *IL12B* geninde ortak ve farklı SNP'leri tespit edilmiştir (182). Başka bir GWAS, psoriasis ve CH'de ortak 7 adet HLA bölgesinde olmayan duyarlılık lokusu (9p24 yakınında *JAK2*, 10q22 yakınında *ZMIZ1*, 11q13 yakınında *PRDX5*, 16p13 yakınında *SOCS1*, 17q21'de *STAT3*, 19p13 yakınında *FUT2* ve 22q11'de *YDJC*) saptamış, 4 tane de daha önce saptanmış olan duyarlılık lokusunu (*IL23R*, *IL12B*, *REL* ve *TYK2*) doğrulamıştır (185). Psoriasis ile ilişkilendirilmiş olan *TRAF3IP2* geni ile İBH'nin psoriasis dahil olmak üzere kutanöz manifestasyonları arasında ilişki tespit edilmiştir (186).

Her iki hastalık grubunun patogenezinde de doğal bağışıklık ile adaptif bağışıklığın etkileşimi söz konusudur. İntestinal epitelyal bariyer, İBH hastalarında bozulmuştur ve geçirgenliği artmıştır. Yerleşik mikrobiyota, barsaktaki patern tanımlayıcı reseptörleri (PRR) uyararak proinflamatuvar bir süreci başlatabilir (187). Sıkı bağlantı komponentlerinin sentezini azaltan TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerle ve mukus üretiminin azalmasıyla bariyer daha da bozulur (188, 189). Bozulmuş bariyer sonucu antijenlerle daha çok karşılaşan PRR'ler proinflamatuvar süreçleri uyarır ve bu durum, kısır döngü olarak devam eder. Psoriasiste de bozulmuş epidermal bariyere tespit

edilmiştir (190). Sonuçta dış antijenlerle daha çok karşılaşan immün hücreler, inflamatuvar yolakları daha aktif şekilde uyarabilirler.

DH'ler, barsakta immünitinin ana düzenleyicisi konumundadır. Barsak geçirgenliğinin artmasıyla birlikte yabancı moleküllerle daha çok karşılaşan bu hücreler matüre olur ve sayıları artar. Hem CH hem de ÜK hastalarında submukozal DH sayısının sağlıklı bireylere göre arttığı saptanmıştır (191). İBH alevlenme döneminde DH'lerin IL-6 ve IL-23 salgılayarak Th17 hücrelerinin matürasyonunu sağladıkları düşünülmektedir (192). Psoriasise bakıldığında ise benzer şekilde dDH'lerden salgılanan IL-23 yoluyla Th17 farklılaşması temel patogenetik mekanizma olarak kabul görmektedir. İBH'de proinflamatuvar etki gösterdiği düşünülen CX3CR1^{low}/int fenotipindeki M1 makrofajların arttığı saptanmıştır (193). Psoriasiste de proinflamatuvar etkili M1 makrofajların sayısı arttığı, M2 makrofajların ise azaldığı tespit edilmiştir (73). Mast hücrelerinin CH, ÜK ve psoriasiste arttığı saptanmıştır (194, 195). Bu hücreler normal şartlarda epitelyal bariyer homeostazisini sağlar, barsaktaki epitelyal-nöromusküler etkileşimleri modüle ederler. İnflamasyon durumunda ise salgıladıkları maddelerle intestinal geçirgenliği artırırlar. Deride ise özellikle tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonlarında görevlidirler. Psoriasiste sayılarının artışı patogeneze katkıları olduğunu düşündürmekle birlikte rolü açık değildir. NK hücrelerinin alt tipleri CH hastalarının barsak mukozasında bazı değişiklikler gösterir. IFN- γ üreten NKp46⁺ sayıları artarken mukozal koruyucu etkisi bulunan IL-22 sitokinini üreten NKp44⁺ hücreleri ÜK ve sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde azalmıştır (215). Psoriasis hastalarında NK hücrelerinin lezyonal deride sayılarının arttığı, yüksek miktarlarda IFN- γ ürettikleri ve granüllerinin kontrollere kıyasla daha yüksek miktarda perforin içerdiği tespit edilmiştir (76, 77). Ayrıca psoriasis hastalarının periferik dolaşımında NK hücrelerinin sayılarının azaldığı ve İBH'de ise periferik dolaşımda NK hücre aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir (196). Th17 hücrelerinin Treg ve Th1 hücreleri ile etkileşimi her iki hastalık grubu için de önemli role sahiptir. Th17 hücrelerinin hem ÜK hem de CH'de sayılarının arttığı kanıtlanmıştır. Bu hücreler, IL-17, IL-21 gibi hastalığın patogeneze katkı sağlayan sitokinlerin yanında intestinal mukoza için koruyucu özellikte olan IL-22'nin kaynağıdır. IL-17'nin İBH tedavisinde bloke edilmesinin terapötik etkinliğinin olmaması ve hatta koliti şiddetlendirebilmesi

(197, 198), IL-17'nin intestinal mukoza üzerinde belirgin koruyucu etkisi olduğu ile açıklanmaktadır. Psoriasiste de Th17 hücreleri ve sitokinleri epidermal hiperkeratoz, akantoz ve parakeratoz oluşumuna yol açar, aynı zamanda pozitif geri besleme ile inflamatuvar sürecin devamına katkı sağlar. Treg hücrelerinin İBH'de intestinal mukozada sayılarının arttığı belirlenmiştir (199). Psoriasiste sayılarıyla ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır; ancak supresyon fonksiyonlarının bozulduğu ve hatta proinflamatuvar özellik kazanabildikleri ile ilgili tespitler bulunmaktadır (94).

Lolli ve ark. (200), İBH'de görülen psoriasisın özelliklerini inceledikleri araştırmada, CH ve ÜK hastalarında hafif şiddette psoriasisın daha sık olduğunu, en sık görülen tipin plak tipi psoriasis olduğunu, PsA ve tırnak psoriasisinin daha az oranda görüldüğünü saptamıştır. Ayrıca TNF- α inhibitörü kullanımına bağlı gelişen paradoksal psoriasisın, İBH ile ilişkili psoriasislerin %10'unu oluşturduğu belirtilmiştir.

Komorbiditelerine baktığımızda psoriasise en sık eşlik eden komorbidite %30-40 oranıyla PsA; İBH'nin en sık komorbiditesi %46'ya varan oranla artrittir. İBH'de eklem tutulumu, periferik artrit, daktilit, entezit, aksiyel artropati, izole sakroiliit ve ankilozan spondilit (AS) şeklinde görülebilmektedir. KVO, psoriasis için önemli bir mortalite sebebidir ve KVO için psoriasis, başlı başına bir risk faktörüdür. İBH'de ise önemli bir mortalite sebebi olmasına rağmen genel topluma kıyasla artmış KVO riski tespit edilmemiştir. Obezite, psoriasis hastalarında yüksek oranda görülmektedir. Hem psoriasis gelişmesi hem de hastalık şiddeti için bir risk faktörüdür. Doğası gereği karın ağrısı, ishal, iştahsızlık gibi şikayetlerle seyreden İBH'de ise obezite riskinde artış saptanmamıştır. Fakat son yıllarda İBH'ye sahip kişilerde obezite prevalansının arttığı tespit edilmiştir. Stres, hem psoriasisı hem de İBH'yi alevlendirebilmektedir, anksiyete ve depresyon ikisinde de artmıştır (196).

Her iki hastalığın tedavisinde de ortak ajanlar kullanılabilmektedir. Metotreksat, psoriasis, CH ve ÜK'de; infliksimab ve adalimumab, psoriasis, CH ve ÜK'de; sertolizumab pegol, psoriasis ve CH'de; ustekinumab, psoriasis, CH ve ÜK'de kullanılmaktadır. Risankizumab, psoriasis ve CH için onay almıştır, ülkemizde psoriasis için kullanılmaktadır, CH için henüz geri ödeme kapsamında değildir.

2.4. Fekal Kalprotektin

Kalprotektin, S100 ailesinin bir üyesi olan 36-kDa'lık bir proteindir. S100 ailesi, kalsiyum bağlayıcı proteinlerden oluşur. Nötr pH'ta amonyum sülfat içerisinde %100 çözünebilmeleri nedeniyle bu şekilde isimlendirilmişlerdir (201). Kalprotektin ağırlıklı olarak nötrofillerde daha az oranda ise monosit ve makrofajlarda üretilir. S100A8 ve S100A9 heterodimerlerinden oluşan bir polipeptiddir. Her bir monomeri Ca, Zn, Mn, Ni gibi +2 değerlikli ikişer element bağlama kapasitesine sahiptir (202). Kalprotektin, doğrudan antimikrobiyal etkiye sahiptir. Bunu metal iyonlarını şelatlayarak ve bunların gerekli olduğu enzimatik reaksiyonları engelleyerek gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Ayrıca endojen hasar ilişkili patern molekülü gibi davranarak TLR4 aktivasyonu ile doğal bağışıklık yanıtında görev almaktadır (203, 204). Kalprotektin, inflamasyonun şiddeti ile ilişkili olarak vücut sıvılarında bulunur. Normal şartlarda dışkıda, kandaki seviyenin 6 katı kadar bulunmaktadır (205). Bu da GİS inflamasyonun belirlenmesi için hassas bir parametre olabileceğini düşündürmüştür. Günümüzde İBH'nin irritabl barsak sendromundan (İBS) ayırımında, endoskopi ihtiyacını belirlemede, İBH tanısı konulmuşsa aktivite tayininde ve tedavi yanıtını belirlemede kullanılmaktadır (206).

2.4.1. Fekal kalprotektinin ölçüm yöntemi

Ölçüm için ilk bulunan yöntem enzim bağlı immünosorbent testi (ELISA) yöntemidir. Günümüzde de en sık bu yöntem kullanılmaktadır. Dimerik kalprotektin molekülünü hedefleyen monoklonal veya poliklonal antikorların içinde kalan enzim immünoanalizleri yöntemi ile ölçülmektedir. Ölçüm için kullanılabilecek birçok farklı ticari marka bulunmaktadır. Farklı markalar arasında kalitatif korelasyon bulunsu da kantitatif farklılıklar olabilmektedir. Bu farklılıkların kullanılan antikorların farklılığından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (206).

2.4.2. Sağlıklı bireylerde fekal kalprotektin

Sağlıklı bireyler için belirlenen fekal kalprotektin eşik değeri 50 µg/g'dır. İleri yaşlarda fekal kalprotektinin arttığı tespit edilmiştir bu nedenle de 65 yaş üzerinde eşik değerinin 112 µg/g yapılması önerilmiştir (207). Sağlıklı infantlarda da yetişkinlere göre fekal kalprotektin değeri daha yüksektir. Benzer şekilde çocuklarda

da yetişkinlere kıyasla değerin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yapılan bir araştırmada 4 yaş altı çocuklar için eşik değeri 77µg/g, 4-18 yaş arası için 62 µg/g olması önerilmiştir (208). Bir başka araştırmada ise 1 yaş altı çocuklar için 350µg/g, 4 yaş altı çocuklar için 275µg/g, erişkinlerde de 50 µg/g önerilmiştir (209).

2.4.3. Fekal kalprotektin düzeyini etkileyen durumlar

Kalprotektin dışkı içerisinde homojen olarak dağılmaktadır. Gün içerisinde örnek alınan saate göre ölçüm değişiklik gösterebilmekle birlikte ölçümlerin benzer oranda güvenilir oldukları tespit edilmiştir (210). NSAİİ, fekal kalprotektin seviyesini arttırabilmektedir (211). PPI'nin de arttırabileceği öne sürülmüştür (212). GİS hastalıklarında sık kullanılan azatiyopürin, siklosporin, prednizolon, metronidazol, salazoprin gibi ajanların fekal kalprotektin düzeyini değiştirmedeği saptanmıştır (213). GİS inflamasyonuna neden olan hemen her durumda fekal kalprotektin seviyesi yükselmektedir. Enfeksiyöz kolit, kolorektal kanserler, divertikülit gibi durumlarda seviyesinin yükseldiği tespit edilmiştir (206). Çevresel faktörlerin fekal kalprotektin düzeyi üzerine etkisini inceleyen bir araştırmada yüksek VKİ, sigara kullanımı, düşük lifli beslenme, fiziksel aktivite eksikliği ve obezitede fekal kalprotektinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (214).

2.4.4. İnflamatuvar barsak hastalığında fekal kalprotektin

Yapılan araştırmalarda fekal kalprotektinin İBH tanısı için duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksek bulunmuştur. Bir metaanalizde, fekal kalprotektinin İBH tanısı için duyarlılığı ve özgüllüğü, eşik değeri 50 µg/g olarak belirlendiğinde sırasıyla %83 ve %85; eşik değeri 100 µg/g olarak belirlendiğinde ise sırasıyla %98 ve %97 olarak tespit edilmiştir (215). Çoğu ticari marka ve laboratuvar eşik değeri için 50 µg/g'ı kullanmaktadır. Bununla birlikte 50-100 µg/g, 100-200 µg/g aralığındaki değerlere sahip kişilerde İBH tanısının düşük oranda olduğunu belirten araştırmalar da bulunmaktadır. Bu nedenle 50-200 µg/g aralığındaki kişilerde değeri etkileyebilecek NSAİİ kullanımı, aktif enfeksiyon vb. durumların dışlanarak testin tekrar edilmesi önerilmektedir. 200 µg/g üzeri değerler İBH düşündürmelidir (216).

Fekal kalprotektin, İBH’de hastalık aktivitesinin belirlenmesinde de faydalıdır. Bunu araştıran bir metaanalizde hastalık aktivitesini belirlemek için eşik değeri 50 µg/g olarak belirlendiğinde duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %92 ve %60, 100 µg/g olarak belirlendiğinde duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %84 ve %66, 250 µg/g olarak belirlendiğinde duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %80 ve %82 olarak bulunmuştur. Bu konuda genel kabul 250 µg/g eşik değeri kullanılması olsa da bu değerde kişilerin %18’inin yanlış pozitif, %20’sinin de yanlış negatif tarafta yer almış olabileceğinin göz önünde bulundurulması önerilmektedir (217).

Fekal kalprotektin İBH’de mukozal iyileşmeyi değerlendirmek için de kullanılmaktadır. İBH tedavisinde uzun süreli remisyon hedeflenmektedir. Bunu belirleyen faktörlerden birisi de mukozal iyileşmedir. Endoskopik olarak mukozal iyileşme değerlendirilebilse de invaziv bir yöntem olması dezavantajıdır. Fekal kalprotektinin mukozal iyileşme ile negatif yönde korele olduğu saptanmıştır (206).

Fekal kalprotektin, İBH relapslarını belirlemede kullanılmaktadır. Bu konuda yapılan bir metaanalizde eşik değeri 120-340 µg/g aralığında farklı değerler belirlenen araştırmalar dahil edilmiş, duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %78 ve %73 olarak tespit edilmiştir (218). Ayrıca fekal kalprotektin, İBH komplikasyonları nedeniyle opere edilen hastalarda cerrahi sonrası nüksü belirlemede de faydalıdır.

Fekal kalprotektin, İBH’de tedavi yanıtını belirlemede de kullanılabilir (219, 220). TNF-α inhibitörü kullanan hastalarda yapılan araştırmada fekal kalprotektinin tedavi sonrasında anlamlı olarak gerilediği tespit edilmiştir. Fekal kalprotektinin 168 µg/g’dan küçük olmasının indüksiyon sonrası 1 yıllık remisyonu öngörmedeki duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %83 ve %74 saptanmıştır (220).

Sonuç olarak fekal kalprotektin günümüzde İBH şüphesi taşıyan kişilerin endoskopi ihtiyacını belirlemede, İBH’nin tanısında, İBH tanısı almış olan kişilerde hastalık aktivitesini ve relapsları belirlemede, tedavi yanıtının tayininde, postoperatif nüksleri belirlemede kullanılan faydalı bir biyobelirteçtir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi, Etik Onay ve Bütçe

Araştırmamız vaka-kontrol tipinde bir araştırmadır. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından 20.01.2021 tarihinde 2021/569 karar numarası ile onaylanmıştır (Ek-2). Araştırmamıza için Türk Dermatoloji Derneği'nden "Uzmanlık Öğrencileri Araştırma Projesi" desteği kapsamında 31.03.2022 tarihli Yönetim Kurulu Kararı ile bütçe desteği sağlanmıştır (Ek-3).

3.2. Örneklem Seçimi

Tahmini örneklem genişliği, G Power programı kullanılarak hesaplandı (221). Tip 1 hata (α) 0.05, çalışmanın gücü 0.95 olarak belirlenerek örneklem sayısı, her iki grup için de en az 41 olarak tespit edildi. Araştırmanın örneklemini biraz daha genişletilerek her iki gruba da 80 kişi dahil edilmesi planlandı. Araştırmamıza Haziran 2022 ile Şubat 2023 arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran 18 yaş üzeri 80 psoriasis hastası; kontrol grubu olarak da yaş ve cinsiyet uyumlu 80 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

3.2.1. Hasta grubunda dışlama kriterleri

- 18 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük olmak
- Gebelik
- Psoriasis ve PsA dışında bilinen otoimmün/otoinflamatuar hastalık öyküsü
- Son 6 ay içerisinde immünsupresif veya biyolojik tedavi kullanımı,
- Son 2 hafta içerisinde NSAİİ /PPI kullanımı
- Aktif enfeksiyon
- Malignite
- Bilinen bir barsak hastalığı bulunması

3.2.2. Kontrol grubunda dışlama kriterleri

- 18 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük olmak
- Gebelik
- Bilinen otoimmün/otoinflamatuar hastalık öyküsü
- Son 6 ay içerisinde immünsupresif veya biyolojik bir tedavi kullanımı
- Son 2 hafta içerisinde NSAİİ veya PPI ilaç kullanımı

- Aktif enfeksiyon
- Malignite
- Bilinen bir barsak hastalığı bulunması

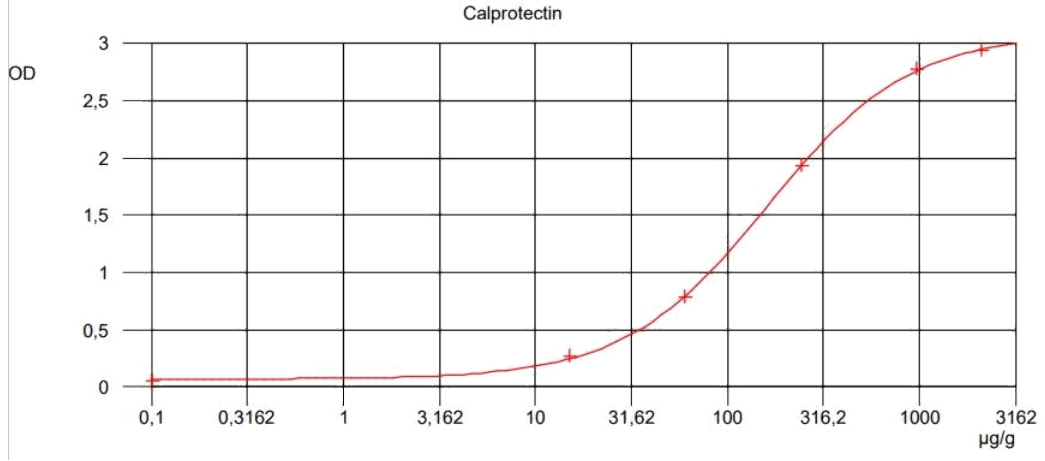
3.3. Değerlendirilen Parametreler

Dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun olan kişilerin onamı alındıktan sonra ad, soyad, protokol numarası, tarih, adres, telefon numarası, yaş, cinsiyet, ailede psoriasis ve İBH öyküsü, geçmiş tıbbi öykü, kullandığı ilaçlar ve GİS semptomları sorgulandı ve kaydedildi. GİS semptomları 15 sorudan oluşan Gastrointestinal Symptoms Rating Scale ölçeğinin (222) geçerlilik ve güvenilirliği test edilmiş olan (223) Türkçe versiyonu Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği (GSDÖ) kullanılarak değerlendirildi (Ek-4). Toplam 15 soru, karın ağrısı, ishal, kabızlık, hazımsızlık ve reflü olmak üzere 5 ana semptomu değerlendirmektedir. Her soru 1-7 arasında puanlanmaktadır. En düşük skor 15, en yüksek skor ise 105'tir. Puanlama tamamlandıktan sonra GSDÖ toplam skoru ve 5 ana semptoma ait GSDÖ alt skorları hesaplandı. Hasta grubundaysa bunlara ek olarak psoriasis tipi, tanı yaşı, hastalık süresi, hastalık tutulum alanları, PsA varlığı, eklem şikayetleri, geçmiş tedavi öyküsü sorgulandı. Hasta grubunun geçmiş tıbbi kayıtlarına bakılarak maks PAŞİ skorları ve maks VYA değerleri kaydedildi; güncel PAŞİ skorları ve güncel VYA değerleri hesaplandı. Tüm katılımcıların boy ve kilosu ölçüldü, VKİ hesaplandı. Sistemik inflamasyon belirteçlerinden olan C Reaktif Protein (CRP) ve ESH değerleri ölçüldü. Fekal kalprotektin düzeyinin kantitatif ölçümü için tüm katılımcılardan değerlendirilme yapıldığı gün gaita örneği alındı. Örnekler Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda ELISA yöntemi ile çalışıldı. Tüm elde edilen bilgiler hasta takip formuna kaydedildi (Ek-5).

3.4. Fekal Örneklerin Toplanması, Saklanması ve Kalprotektin Çalışılması

EUROIMMUN Calprotectine ELISA® (Lübeck, Germany) kiti ve örnek toplama tüpleri kullanıldı. Hastalardan alınan fekal örnekler, Euroimmun dışkı dozaj tüplerine® alındı. Tüpler, içerisindeki solüsyonda örnekler tam homojenize olana kadar vorteks cihazı uygulandı ve devamında 2000 devirde 10 dk santrifüj edildi. Sonrasında üstte kalan homojen süpernatant kısmı Eppendorf tüplerine alınıp numaralandırılarak -20°C'de saklandı. Örnekler çalışılmadan önce süpernatantların

özölüp oda sıcaklığına gelmesi için tüpler 30 dakika kadar oda sıcaklığında bekletildi. Yıkama solüsyonu, 50 ml konsantre yıkama tamponu ve 450 ml distile su ile 500 ml olacak şekilde hazırlandı. ELISA kitindeki ilk 8 kuyucuk, negatif kontrol, pozitif kontrol ve 6 tane kalibratör için ayrıldı. Her birinden sırasıyla kuyucuklara 100 µl olacak şekilde pipetlendi. Devamında özülen süpernatantlardan her bir kuyucuğa sırasıyla 100 µl pipetleme ile aktarıldı. 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. Devamında reaktif kuyucuklar 450 µl kullanıma hazırlanmış yıkama solüsyonu ile 3 kez otomatik olarak yıkandı ve içerik tamamen aspire edildi. Yıkama sonrası, kuyucukların her birine enzim konjugat solüsyonundan 100 µl pipetlendi ve 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon sonrası her bir kuyucuk 450 µl yıkama tamponu ile 3 kez otomatik olarak yıkandı ve içerik tamamen aspire edildi. Sonra 100 µl substrat solüsyonu kuyucuklara pipetlendi ve oda sıcaklığında karanlık alanda 15 dakika inkübe edildi. Devamında her bir kuyucuğa 100 µl durdurma solüsyonu pipetlenerek 30 dakika içerisinde 450 nm dalgaboyunda fotometrik ölçüm yapıldı. Fekal kalprotektin konsantrasyonları bilinen 6 kalibratörden fotometrik ölçüm ile okunan absorbans değerleri ve bunlara karşılık gelen fekal kalprotektin konsantrasyonları ile kalprotektin eğrisi (Şekil 1) çizildi. Eğride x ekseni fekal kalprotektin konsantrasyonunu, y ekseni ise okunan absorbans değerini yani optik yoğunluğu (OD) göstermektedir. Kırmızı eğri üzerindeki artı (+) işaretleri 6 kalibratörü göstermektedir. Bu eğriye göre kişilerin örneklerinden okunan OD değerlerine karşılık gelen kalprotektin konsantrasyonları hesaplandı.



Şekil 1. Kalprotektin eğrisi

3.5. İstatistiksel Analiz

Analizler IBM SPSS V23 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, Yates düzeltmesi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. İkili gruplara göre normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız iki örnek t testi, normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grup varlığında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılmayan veriler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. Nicel ve iki gruplu kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Point Biserial korelasyon katsayısı ile incelendi. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama± standart sapma (SS) ve ortanca (minimum (min) – maks) şeklinde; kategorik veriler ise frekans ve yüzde olarak sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1 Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet, Yaş, Sigara Kullanımı ve VKİ Verilerinin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımları, yaş ortalamaları, sigara kullanım durumları ve VKİ ortalamaları değerleri Tablo 1’de gösterildi. Her iki grup arasında cinsiyet, yaş, sigara kullanımı ve VKİ açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 1. Her iki grubun cinsiyet, yaş, sigara kullanımı ve VKİ değişkenleri ve karşılaştırılması

		Hasta	Kontrol	p değeri
Cinsiyet	Erkek	45 (56,2)	42 (52,5)	0,572*
	Kadın	35 (43,7)	38 (47,5)	
Yaş (ortalama $\pm$ SS)		40,0 $\pm$ 13,4	41,9 $\pm$ 11,6	0,342**
Sigara kullanımı	Var n(%)	39 (48,8)	32 (40)	0,265*
	Yok n(%)	41 (51,2)	48 (60)	
VKİ (ortalama $\pm$ SS)		28,7 $\pm$ 5,6	27,6 $\pm$ 5,2	0,370**

*Ki-kare testi, **Mann Whitney-U testi

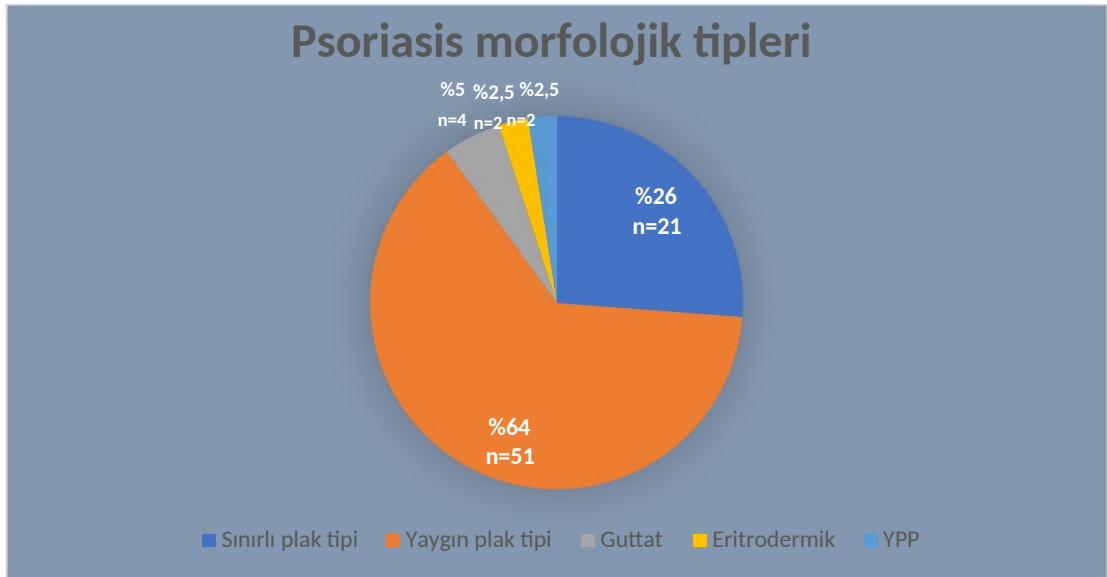
4.2. Yalnızca Hasta Grubuna Ait Değişkenlerin İncelenmesi

Hasta grubunun psoriasis hastalık süresi, psoriasis başlangıç yaşı, maks ve güncel PAŞİ skoru, maks ve güncel VYA değerleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hasta grubunun psoriasis hastalık süresi, başlangıç yaşı, PAŞİ skorları ve VYA değerleri

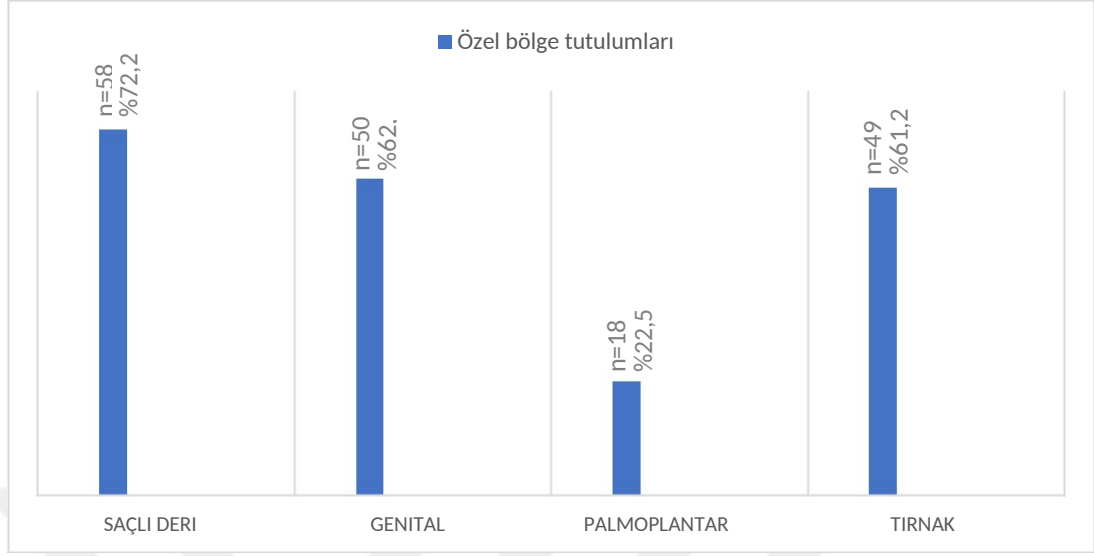
	Ortalama± SS	Ortanca (min-maks)
Hastalık süresi (yıl)	13,8 ± 10,8	12 (1-40)
Başlangıç yaşı	26,8 ± 12,5	25 (2-56)
Maks PAŞİ skoru	16,2 ± 10,5	13,8 (2-44,5)
Güncel PAŞİ skoru	14,2 ± 9,7	12 (2-44,5)
Maks VYA	22,5 ± 19,4	15 (2-80)
Güncel VYA	19 ± 17,9	15 (2-80)

Hastaların psoriasis morfolojik tiplerine göre dağılımı Şekil 2’de gösterilmiştir.



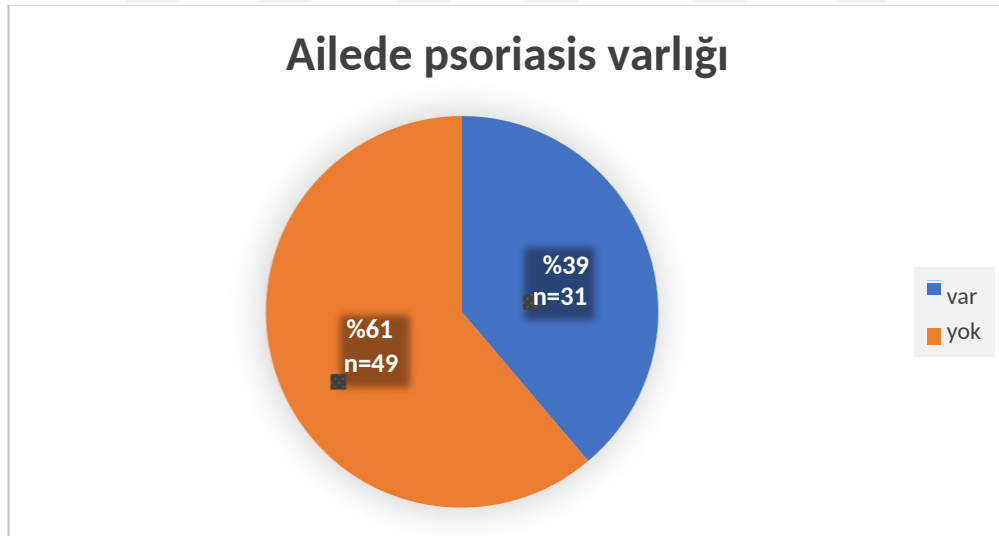
Şekil 2. Hasta grubunun psoriasis morfolojik tiplerinin dağılımı

Özel bölge tutulumlarının dağılımı Şekil 3’te gösterilmiştir.



Şekil 3. Hasta grubunun psoriasis tutulum bölgelerinin dağılımı

Hastaların 31’inde (%38,8) ailede psoriasis öyküsü mevcuttu, 49’unda (%61,2) ailede psoriasis yoktu (Şekil 4).



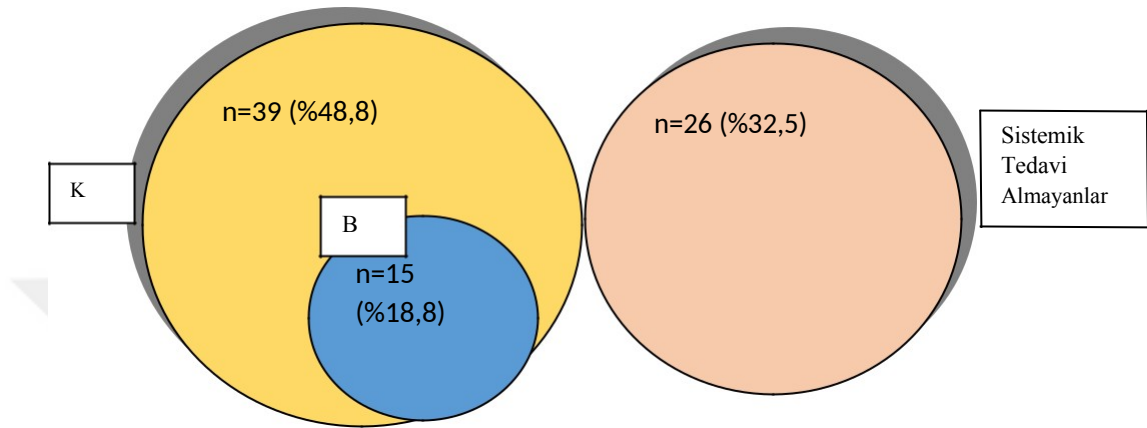
Şekil 4. Hasta grubunun ailede psoriasis öyküsünün dağılımı

Hasta grubunun tanı konulmuş PsA, periferik eklem ağrısı, bel ağrısı, topuk ağrısı, sabah tutukluğu ve eklemlerde şişlik/hassasiyet öyküsü varlığı dağılımları Tablo 3’te gösterildi.

Tablo 3. Hasta grubunun PsA ve eklem şikayetleri dağılımı

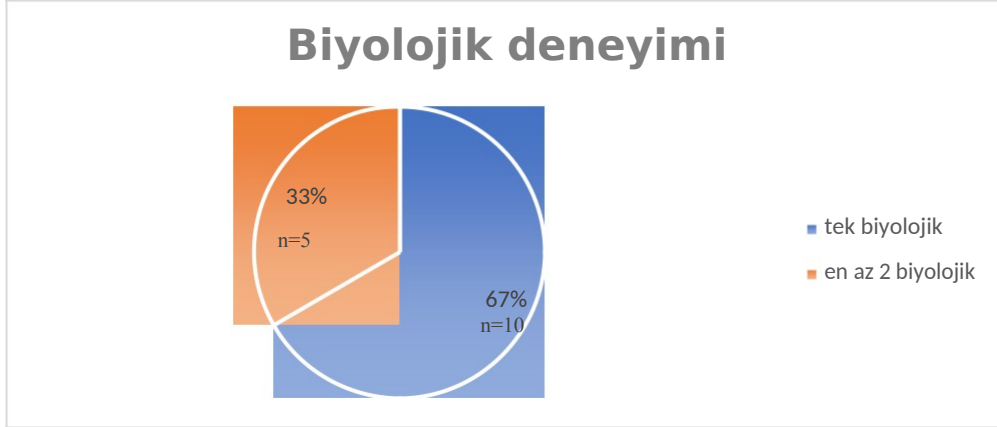
	Sayı (n)	Yüzde (%)
PsA		
var	7	8,8
yok	73	91,2
Periferik eklem ağrısı		
var	16	20,0
yok	64	80,0
Bel ağrısı		
var	10	12,5
yok	70	87,7
Topuk ağrısı		
var	6	7,5
yok	74	92,5
Sabah tutukluğu		
var	19	23,8
yok	61	76,2
Eklemlerde şişlik ve hassasiyet öyküsü		
var	5	6,2
yok	75	93,8

54 kişi (%67,5) geçmişte psoriasis için sistemik ajan kullanmıştı. Sistemik ajan deneyimi olanların tamamının konvansiyonel ajan deneyimi mevcuttu. On beş kişinin (%18,8) geçmişte biyolojik ajan deneyimi vardı. 26 kişi (%32,5) daha önce sistemik tedavi kullanmamıştı (Şekil 5).



Şekil 5. Hasta grubunun psoriasis geçmiş tedavi deneyimi dağılımı. K, konvansiyonel ajan deneyimi olanlar; B, biyolojik ajan deneyimi olanlar

Geçmişte konvansiyonel ajan kullananların (n=54) 49'unun (%90,7) metotreksat, 10'unun (%18,5) asitretin, 4'ünün (%7,4) siklosporin deneyimi mevcuttu. Geçmişte biyolojik ajan kullananların tamamının öncesinde en az 1 konvansiyonel ajan deneyimi mevcuttu. Biyolojik ajan kullanmış olanların (n=15) 1'inin (%6,6) etanersept, 1'inin (%6,6) infliksimab, 1'inin (%6,6) sertolizumab pegol, 9'unun (%60) adalimumab, 4'ünün (%26,6) ustekinumab, 4'ünün (%26,6) sekukinumab, 1'inin (%6,6) iksekizumab, 1'inin (%6,6) risankizumab, 1'inin (%6,6) guselkumab deneyimi mevcuttu. Geçmişte biyolojik tedavi kullananların (n=15) 10'unun (%66,6) 1 biyolojik ajan, 5'inin (%33,3) en az 2 biyolojik ajan deneyimi mevcuttu (Şekil 6).



Şekil 6. Biyolojik ajan deneyimi olan hastaların bir veya birden çok ajan deneyimi dağılımı

4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Diğer Değişkenlerinin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunun 50 µg/g ve 250 µg/g eşik değerlerine göre dağılımları Tablo 4'te gösterilmiştir. Her iki grubun bu eşik değerlere göre dağılımları karşılaştırıldığında hasta grubunda 50 µg/g ve 250 µg/g'ın üzerinde fekal kalprotektin düzeyi olanların kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla olduğu tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo 4).

Tablo 4. Fekal kalprotektin 50 µg/g ve 250 µg/g eşik değerlerine göre grupların dağılımı ve karşılaştırması

Fekal kalprotektin	Hasta (n=80) n (%)	Kontrol (n=80) n (%)	p değeri
<50 µg/g	4 (5)	41 (51,3)	<0,001
>50 µg/g	76 (95)	39 (48,8)	
<250 µg/g	42 (52,5)	76 (95)	<0,001
>250 µg/g	38 (47,5)	4 (5)	

*Ki-kare testi

Hasta grubunun fekal kalprotektin ortalaması $368,8 \pm 376,4$ µg/g ve ortancası 235,0 (11,2- 2100,0) µg/g idi. Kontrol grubunun fekal kalprotektin ortalaması $88,6 \pm 121,6$ µg/g ve ortancası 44,6 (6,7- 711,6) µg/g idi. Her iki grup fekal kalprotektin ortancaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		p
	Ortalama±SS	Ortanca (min - maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min- maks)	
Fekal kalprotektin (µg/g)	368,8±376,4	235 (11-2100)	88,6 ±121,6	44,6 (6-711)	<0,001*

*Mann Whitney-U testi

Hasta ve kontrol grubunun CRP ve ESH değeri ortancaları Tablo 6’da gösterilmiştir. Her iki grubun CRP ve ESH değerleri ortancaları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun CRP ve ESH karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p değeri
	Ortanca (Min - Maks)	Ortanca (Min - Maks)	
CRP (mg/dL)	2,0 (0,1- 33,0)	2,0 (0,1- 21,0)	0,941*
ESH (mm/h)	16,0 (5,0- 64,0)	16,0 (3,0- 57,0)	0,488*

*Mann Whitney-U testi

Hasta ve kontrol grubunun GİS semptomlarını yansıtan GSDÖ total skor ortalamaları ve ortancaları Tablo 7’de gösterildi. Her iki grup arasında GSDÖ total skor ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edildi (**p<0,05**). GSDÖ alt skorları ayrı ayrı karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo 7).

Tablo 7. Her iki grubun GSDÖ total skorlarının karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p değeri
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
GSDÖ total	16,02 ±1,3	15,48 ±0,81	0,024*
Karın ağrısı	3,05±0,31	3,0	0,156
İshal	3,17±0,67	3,02±0,15	0,136
Kabızlık	3,62±1,1	3,36±0,64	0,566
Hazımsızlık	4,07±0,41	4,02±0,15	0,634
Reflü	2,05±0,44	2,07±0,30	0,102

*Mann Whitney U testi

Hasta ve kontrol grubunun ailede psoriasis öyküsüne göre fekal kalprotektin ortanca değerleri Tablo 8’de gösterildi. Bune göre fekal kalprotektin ortanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 8). Hem hasta hem de kontrol grubunda ailede İBH bulunan kimse yoktu.

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun ailede psoriasis öyküsü durumuna göre fekal kalprotektin değerlerinin karşılaştırılması

		Fekal kalprotektin	
		Ortanca (min-maks)	p değeri
Hasta (n=80)	Ailede psoriasis+ (n=31)	230,4 (47-2100)	0,639*
	Ailede psoriasis- (n=49)	244 (11-1205)	
Kontrol (n=80)	Ailede psoriasis+ (n=2)	129 (25-232)	0,608*
	Ailede psoriasis- (n=78)	46 (6-711)	

*Mann Whitney-U testi

Hasta ve kontrol grubunun sigara kullananlar ile kullanmayanlarının, erkek ve kadın cinsiyetlerinin fekal kalprotektin ortanca değerleri Tablo 9 ve 10’da gösterildi. Hasta ve kontrol grubunda, sigara kullanımına ve cinsiyetlere göre fekal kalprotektin ortanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 9 ve 10).

Tablo 9. Cinsiyete göre fekal kalprotektinin karşılaştırılması

		Fekal kalprotektin ($\mu\text{g/g}$)	
		Ortanca (min-maks)	p değeri
Hasta (n=80)	Erkek (n=45)	278 (36-2100)	0,746*
	Kadın (n=35)	190 (11-986)	
Kontrol (n=80)	Erkek (n=42)	33 (6-711)	0,064*
	Kadın (n=38)	63 (7-661)	

*Mann Whitney U testi

Tablo 10. Sigara kullanımına göre fekal kalprotektinin karşılaştırılması

		Fekal kalprotektin ($\mu\text{g/g}$)	
		Ortanca (min-maks)	p değeri
Hasta (n=80)	Sigara+ (n=39)	253 (11-2100)	0,547*
	Sigara- (n=41)	226 (36-1205)	
Kontrol (n=80)	Sigara+ (n=32)	35 (7-711)	0,321*
	Sigara- (n=48)	61 (6-661)	

*Mann Whitney U testi

4.4 Yalnızca Hasta Grubuna Ait Değişkenlerin Karşılaştırılması

Hasta grubunda geçmişte biyolojik tedavi kullanmayanların, bir adet biyolojik tedavi kullanmış olanların ve birden çok biyolojik tedavi kullanmış olanların fekal kalprotektin ortanca değerleri Tablo 11’de gösterildi. Geçmişte biyolojik ajan

kullanmayanlar, geçmişte bir biyolojik ajan kullananlar ve birden fazla biyolojik ajan kullanmış olanlar arasında fekal kalprotektin ortancaları açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Biyolojik ajan deneyimine göre fekal kalprotektin değerlerinin karşılaştırılması

	Fekal kalprotektin ($\mu\text{g/g}$)	
	Ortanca (min-maks)	p değeri
Deneyimi yok (n=65)	244 (11-2100)	0,347*
1 biyolojik deneyimi (n=10)	146 (71-842)	
>1 biyolojik deneyimi (n=5)	307 (111-353)	

*Kruskal-Wallis testi

Psoriasis morfolojik tiplerine göre fekal kalprotektin ortanca değerleri Tablo 12’de gösterildi. Psoriasis tipleri arasında fekal kalprotektin ortanca değeri açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Psoriasis morfolojik tiplerine göre fekal kalprotektin karşılaştırması

	Fekal kalprotektin ($\mu\text{g/g}$)	
	Ortanca (min-maks)	p değeri
Plak tipi (n=72)	232 (11-2100)	0,168*
Guttat (n=4)	160 (36-512)	
Eritrodermik (n=2)	306 (260-352)	
Yaygın püstüler (n=2)	703 (564-842)	

*Kruskal-Wallis testi

Özel bölge tutulumlarına göre fekal kalprotektin ortalanca değerleri Tablo 13'te gösterildi. Genital bölge tutulumu olanlar ile olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$). Diğer özel bölge tutulumlarına göre fekal kalprotektin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Özel bölge tutulumlarına göre fekal kalprotektin karşılaştırılması

	Fekal kalprotektin ($\mu\text{g/g}$)	
	Ortanca (min-maks)	p değeri
Saçlı deri + (n=58)	248 (45-2100)	0,389*
Saçlı deri - (n=22)	228 (11-861)	
Palmoplantar+ (n=18)	224 (11-864)	0,489*
Palmoplantar- (n=62)	248 (36-2100)	
Tırnak+ (n=49)	235 (36-2100)	0,351*
Tırnak- (n=31)	231 (11-986)	
Genital+ (n=50)	286 (36-2100)	0,036*
Genital- (n=30)	211 (11-986)	

*Mann Whitney- U testi

PsA ve eklem şikayetlerine göre fekal kalprotektin ortalanca değerleri Tablo 14'te gösterildi. PsA tanısı olanlarla olmayanlar, eklem şikayetleri bulunanlar ile bulunmayanlar arasında fekal kalprotektin ortalanca değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. PsA ve eklem şikayetleri varlığına göre fekal kalprotektinin karşılaştırılması

	Fekal kalprotektin (µg/g)	
	Ortanca (min-maks)	p değeri
PsA tanısı+ (n=7)	532 (143-2100)	0,106*
PsA tanısı- (n=73)	231 (11-2100)	
Periferik eklem ağrısı+ (n=16)	343 (45-2100)	0,218*
Periferik eklem ağrısı - (n=64)	228 (11-2100)	
Bel ağrısı + (n=10)	311 (71-1205)	0,694*
Bel ağrısı - (n=70)	232 (11-2100)	
Sabah tutukluğu+ (n=19)	270 (71-2100)	0,449*
Sabah tutukluğu - (n=61)	232 (11-2100)	
Topuk Ağrısı+ (n=6)	265 (179-986)	0,362*
Topuk Ağrısı- (n=74)	232 (11-2100)	
Eklemlerde şişlik ve hassasiyet+ (n=5)	795 (143-2100)	0,092*
Eklemlerde şişlik ve hassasiyet- (n=75)	232 (11-2100)	

*Mann Whitney-U testi

4.5 Fekal Kalprotektin 250 µg/g Eşik Değeri Belirlenerek Hasta Grubunun Değişkenlerinin Karşılaştırılması

Fekal kalprotektin değerinin 250 µg/g'ın üzerinde olan kişiler ile fekal kalprotektin değeri 249 µg/g'ın altında olan kişiler arasında maks PAŞİ skoru, güncel PAŞİ skoru, maks VYA ve güncel VYA ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (**p<0,05**). Fekal kalprotektinin 250 µg/g'dan büyük olan

hastalarla 249 µg/g'dan küçük olan hastalar arasında yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, GSDÖ total ve alt skorları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 15 ve 16).

Tablo 15. Hasta grubunun parametrik değişkenlerinin fekal kalprotektin 250 µg/g eşik değerine göre karşılaştırılması

	Fekal kalprotektin değeri		
	0-249 µg/g arası	250 µg/g ve üzeri	p değeri
	Ortanca (min-mak)	Ortanca (min-maks)	
Yaş	41 (18 - 64)	43 (17 - 65)	0,810*
Başlangıç yaşı	27 (5 - 56)	23,5 (2 - 50)	0,191**
Hastalık süresi (yıl)	10 (1 - 39)	14 (1 - 40)	0,366*
Maks PAŞİ	12 (2,7-32,8)	17,4 (2-44,5)	<0,001*
Güncel PAŞİ	10 (2,7 - 32,8)	14,5 (2-44,5)	<0,001*
Maks VYA	10 (2 - 50)	22,5 (2 - 80)	<0,001*
Güncel VYA	10 (2 - 50)	20 (2 - 80)	0,001*

**Mann Whitney U testi, **Bağımsız İki Örnek t testi

Tablo 16. Hasta grubunun GSDÖ skorlarının fekal kalprotektin 250 µg/g eşik değerine göre karşılaştırılması

	Fekal kalprotektin değeri		
	0-249 µg/g arası	250 µg/g ve üzeri	p değeri
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
GSDÖ total skoru	16,09±1,32	15,94±1,35	0,524*
Karın ağrısı	3,09±0,43	-	0,176*
İshal	3,14±0,56	3,21±0,77	0,874*
Kabızlık	3,71±1,15	3,52±1,08	0,365*
Hazımsızlık	4,09±0,48	4,05±0,32	0,619*
Reflü	-	2,10±0,64	0,293*

*Mann Whitney U testi, **Bağımsız İki Örnek t testi

Fekal kalprotektin değerinin 250 µg/g üzerinde olması ile diğer değişkenlerin bağlantılı olup olmadığına bakıldığında genital bölge tutulumu olan hastaların %56,9’unda fekal kalprotektin 250 µg/g üzerinde saptanmış, genital bölge tutulumu olmayanların %69’unda fekal kalprotektin 249 µg/g’ın altında ölçülmüştür ve bu istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir (**p=0,046**). Hasta grubunun diğer özellikleri ile fekal kalprotektinin 250 µg/g’dan büyük veya 249 µg/g’dan küçük olması arasında bir farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 17).

Tablo 17. Hasta grubunun kategorik değişkenlerinin fekal kalprotektin 250 µg/g eşik değerine göre karşılaştırılması

		Fekal Kalprotektin		p değeri
		250 µg/g <	250 µg/g ≥	
Cinsiyet	Erkek	22 (48,9)	23 (51,1)	0,698*
	Kadın	19 (55,9)	15 (44,1)	
Saçlı deri	Yok	13 (59,1)	9 (40,9)	0,634*
	Var	29 (50)	29 (50)	
Genital bölge tutulumu	Yok	20 (69,0)	9 (31,0)	0,046*
	Var	22 (43,1)	29 (56,9)	
Palmoplantar bölge tutulumu	Yok	31 (50)	31 (50)	0,573*
	Var	11 (61,1)	7 (38,9)	
Tırnak tutulumu	Yok	17 (54,8)	14 (45,2)	0,918*
	Var	25 (51)	24 (49)	
PsA tanısı	Yok	40 (54,8)	33 (45,2)	0,248**
	Var	2 (28,6)	5 (71,4)	
Periferik eklem ağrısı	Yok	36 (56,3)	28 (43,8)	0,288*
	Var	6 (37,5)	10 (62,5)	
Bel ağrısı	Yok	38 (54,3)	32 (45,7)	0,505**
	Var	4 (40)	6 (60)	
Topuk ağrısı	Yok	40 (54,1)	34 (45,9)	0,416**
	Var	2 (33,3)	4 (66,7)	
Sabah tutukluğu	Yok	33 (54,1)	28 (45,9)	0,803*
	Var	9 (47,4)	10 (52,6)	
Eklemlerde şişlik/hassasiyet öyküsü	Yok	40 (53,3)	35 (46,7)	0,664**
	Var	2 (40)	3 (60)	

*Yates Düzeltmesi, **Fisher's Exact testi

4.6. Fekal kalprotektin ile Hasta ve Kontrol Grubundaki Ortak Değişkenler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Hasta grubu ve kontrol grubunda fekal kalprotektin ile cinsiyet, yaş, sigara kullanımı ve VKİ arasında bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Fekal kalprotektin ile cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, VKİ arasındaki ilişki

		r	p
Cinsiyet	Hasta	0,019*	0,870
	Kontrol	-0,091*	0,422
Yaş	Hasta	0,06**	0,601
	Kontrol	-0,05**	0,662
Sigara	Hasta	0,068*	0,551
	Kontrol	-0,112*	0,324
VKİ	Hasta	-0,114**	0,315
	Kontrol	0,101**	0,380

*Point biserial korelasyon katsayısı **Spearman korelasyon katsayısı

Fekal kalprotektin ile ESH ve CRP değerleri arasında bir ilişki olup olmadığına bakıldığında hasta ve kontrol grubunda fekal kalprotektin ile CRP ve ESH değeri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 20).

Tablo 19. Hasta ve kontrol grubunda fekal kalprotektin ile ESH ve CRP arasındaki ilişki

		CRP		ESH	
		r	p	r	p
Fekal kalprotektin	Hasta	0,107*	0,347	0,161*	0,157
	Kontrol	0,191*	0,090	0,155*	0,169

*Spearman korelasyon katsayısı

Hasta grubunda fekal kalprotektin ile GSDÖ total skoru arasında bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$). Kontrol grubunda fekal kalprotektin ile GSDÖ total skoru arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0,05$). Fekal kalprotektin ile GSDÖ alt skorları arasındaki ilişki incelendiğinde hasta grubunda anlamlı bir ilişki saptanmazken ($p>0,05$) kontrol grubunda fekal kalprotektin ile kabızlık skoru arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü, anlamlı bir korelasyon saptandı ($p>0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Fekal kalprotektin ile GSDÖ total ve alt skorları arasındaki ilişki

		r	p
GSDÖ total skoru	Hasta	-0,023*	0,842
	Kontrol	0,227*	0,043
Karın ağrısı	Hasta	-0,104*	0,359
	Kontrol	-	-
İshal	Hasta	0,086*	0,446
	Kontrol	0,135*	0,232
Kabızlık	Hasta	-0,061*	0,594
	Kontrol	0,245*	0,029
Hazımsızlık	Hasta	-0,033*	0,769
	Kontrol	0,024*	0,831
Reflü	Hasta	0,071*	0,533
	Kontrol	0,056*	0,623

*Spearman korelasyon katsayısı

4.7. Fekal Kalprotektin ile Sadece Hasta Grubuna Ait Değişkenler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Fekal kalprotektin değeri ile maks ve güncel PAŞİ skoru, maks ve güncel VYA arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde, pozitif yönlü bir ilişki elde edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Fekal kalprotektin ile hasta grubunun hastalık özellikleri arasındaki ilişki

	r	p
Hastalık süresi	0,15*	0,188
Hastalık Başlangıç yaşı	-0,097*	0,395
Maks PAŞİ skoru	0,352*	0,001
Güncel PAŞİ skoru	0,287*	0,010
Maks VYA	0,374*	0,001
Güncel VYA	0,320*	0,004

*Spearman korelasyon katsayısı

CRP ile güncel PAŞİ skoru, maks VYA ve güncel VYA arasında zayıf, pozitif yönlü, anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22. CRP ve ESH ile PAŞİ ve VYA arasındaki ilişki

	CRP		ESH	
	r	p	r	p
Maks PAŞİ skoru	0,209*	0,065	0,204*	0,071
Güncel PAŞİ skoru	0,229*	0,042	0,214*	0,058
Maks VYA	0,258*	0,022	0,155*	0,173
Güncel VYA	0,251*	0,026	0,212*	0,061

* Spearman korelasyon katsayısı

Fekal kalprotektin değeri ile PsA tanısı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü bir ilişki elde edilmiştir (**p=0,028**). Fekal kalprotektin değeri ile eklemlerde şişlik hassasiyet öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü bir ilişki elde edilmiştir (**p=0,003**) (Tablo 23).

Tablo 23. Fekal kalprotektin ile PsA tanısı ve eklem şikayetleri arasındaki ilişki

	r	p
PsA tanısı	0,247*	0,028
Periferik eklem ağrısı	0,178*	0,116
Bel ağrısı	0,014*	0,904
Topuk ağrısı	0,02*	0,863
Sabah tutukluğu	0,124*	0,278
Eklemlerde şişlik/ hassasiyet öyküsü	0,335*	0,003

*Point Biserial korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

Psoriasise eşlik edebilen komorbiditelerden biri olan İBH, psoriasis hastalarında normal popülasyona göre daha yüksek oranda görülmektedir (7, 175, 176). Diğer taraftan İBH hastalarında psoriasis sıklığı ve riski ile ilgili yapılmış araştırmaların daha az olmasına rağmen İBH hastaları ve onların birinci derece akrabalarında psoriasis sıklığının artmış olduğu görülmüştür (178, 224). Geniş bir İBH hasta grubunda 20 yıllık izlem periyodundaki kayıtlar incelenerek yapılan bir araştırmada, hem ÜK hem de CH hastalarının psoriasis geliştirme ihtimali kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (180).

Fekal kalprotektin ise barsakta nötrofillerden üretilen bir protein olup inflamatuvar durumlarda düzeyi yükselmektedir. Son yıllarda İBH'nin tanı, takip sürecinde ve tedavi yanıtını değerlendirmede önem kazanmıştır. İBH'nin tanısı için duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksektir (215). İBH'nin “preklinik İBH” veya “sessiz İBH” olarak tanımlanan dönemlerinde seviyesinin yükselerek risk taşıyan kişilerin tespitinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (4). Aynı zamanda spondiloartrit (SpA), PsA, romatoid artrit (RA), Behçet hastalığı gibi birçok otoinflamatuvar hastalıkta da araştırılmış, seviyesinin bu hasta gruplarında değişen oranlarda yükselerek barsak inflamasyonunu ve hastalık aktivitesini yansıttığı tespit edilmiştir (225).

Bu bilgilerden yola çıkarak İBH tanısı olmayan psoriasis hastalarında fekal kalprotektin düzeyini ölçerek barsak inflamasyonunu tespit etmeyi ve bununla hastalık özellikleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Araştırmamıza 80 psoriasis hastası ve 80 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Araştırmamıza dahil edilen psoriasis hastalarının 45'i (%56,2) erkek, 35'i (%43,7) kadındı. Yaş ortalaması $40,0 \pm 13,4$ idi. Kontrol grubunun ise 42'si (%52,5) erkek, 38'i (%47,5) kadındı, yaş ortalaması $41,9 \pm 11,6$ idi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel bir fark bulunmuyordu ($p>0,05$). Psoriasisin genel olarak iki cinsiyeti benzer oranda etkilediği bilinmekle birlikte Iskandar ve ark. (17) 2021 yılında yayınlamış oldukları sistematik incelemede psoriasis insidans ve prevalans oranları erkek cinsiyette bir miktar daha yüksek saptanmıştır. Bizim araştırmamızda

da hasta grubunda erkek cinsiyet daha yüksek oranda olmakla birlikte dahil etme ve dışlama kriterleri gereğince kliniğimize başvuran tüm psoriasis hastalarını araştırmamıza dahil etmememiz nedeniyle, hasta grubumuzun cinsiyet oranları genel psoriasis popülasyonunu yansıtmamaktadır .

Psoriasis hastalarının 39'u (%48) sigara kullanıyorken, kontrol grubunda 32 kişi (%40) sigara kullanıyordu. Psoriasis hastalarında sigara kullanımıyla ilgili yapılmış geniş bir metaanalizde psoriasisli kişilerde sigara kullanım oranı %30 iken, psoriasis olmayanlarda %22 olarak saptanmıştır (226). Ülkemizde yapılan TURPSO araştırmasında psoriasis hastalarının sigara kullanım oranı %44,1 olarak tespit edilmiştir (18). Bu oran ile araştırmamızın psoriasis grubunun sigara kullanım oranı ile benzerdir. Araştırmamızda sigara kullanımı, hasta grubunda daha yüksek oranda saptanmış iken iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Psoriasis hastalarının VKİ ortalaması $28,7 \pm 5,6 \text{ kg/m}^2$ iken kontrol grubunun $27,6 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$ idi. Ülkemizde yapılan TURPSO araştırmasında psoriasis hastalarının VKİ ortalaması $26,8 \pm 5,1 \text{ kg/m}^2$ saptanmıştır (18). Hasta grubumuzun VKİ verisi bu araştırma ile uyumludur. Literatürde psoriasis ve VKİ verilerine bakıldığında Warnecke ve ark. (227), Almanya'da yaptıkları araştırmada orta ve ileri şiddette psoriasis grubundaki hastaların VKİ ortalamasını $30,1 \pm 7,7 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubundaki kişilerin ise $27,7 \pm 5,6 \text{ kg/m}^2$ saptamıştır (227). Zhang ve ark.'nın (228) Çin'de geniş hasta grubunda yaptıkları araştırmada, psoriasis hastalarının VKİ ortalaması $23,29 \pm 3,25 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunun VKİ ortalaması $22,86 \pm 3,37 \text{ kg/m}^2$ saptanmıştır. VKİ, toplumların genetik özelliklerine, beslenme biçimlerine ve yaşam tarzlarına göre farklılık göstermektedir. Ancak genel olarak psoriasis hastalarında VKİ'nin psoriasis olmayanlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bizim araştırmamızda ise hasta grubunda VKİ ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Yaş, sigara kullanımı, VKİ gibi faktörlerin fekal kalprotektin düzeyini etkileyebildiği ile ilgili veriler bulunmaktadır (214). Bu bağlamda özellikle psoriasisin fekal kalprotektin üzerine etkisini değerlendirdiğimiz araştırmamızda yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve VKİ açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunmamasının araştırmamızın amacına ulaşmasına katkı sağladığını düşünmekteyiz.

Psoriasis, hastaların dörtte üçünde 40 yaşından önce başlamaktadır (16). Ülkemizde yapılan TURPSO araştırmasında ortalama başlangıç yaşı 30 olarak bulunmuştur (18). Araştırmamızdaki psoriasis hastalarının hastalık süresi ortalaması $13,8 \pm 10,8$ yıldır. Hastalık başlangıç yaşı ortalaması $26,8 \pm 12,5$ ve ortanca değeri 25 (min 2-maks 56) idi. Hastalarımızın 65'i (%81,3) 40 yaşından önce başlayan tip 1 psoriasise sahipti. Araştırmamızdaki psoriasis hastalarının hastalık başlangıç yaşı verisi literatür ile uyumlu görünmektedir.

Hastaların maks PAŞİ skoru ortalaması $16,2 \pm 10,5$, güncel PAŞİ skoru ortalaması $14,2 \pm 9,7$ idi. Maks VYA ortalaması $22,5 \pm 19,4$, güncel VYA ortalaması ise $19 \pm 17,9$ idi. Maks PAŞİ skoru ve maks VYA hastaların geçmiş verileri incelendiğinde kaydedilen en yüksek değerdilerdi. Psoriasis hastalarının %80'i sınırlı, lokalize hastalığa sahiptir (229). Araştırmamızdaki psoriasis hastaları bu noktada genel psoriasis popölasyonu ile uyumlu değildi, çoğunluğu orta veya şiddetli hastalığa sahipti. Kliniğimizin üçüncü basamak sağlık kuruluşu olması, psoriasis hastalarımızın büyük çoğunluğunun sistemik tedavi gerektiren hastalar olması ve dahil ettiğimiz hastaların en az 6 aydır sistemik tedavi kullanmayan hastalar olması, bu durumun nedenleri olarak düşünölmüştür.

Hastaların 21'i (%26,3) sınırlı plak tipi, 51'i (%63,8) yaygın plak tipi, 4'ü (%5) guttat psoriasis, 2'si (%2,5) eritrodermik psoriasis, 2'si (%2,5) yaygın püstöler psoriasise sahipti. Ülkemizde yapılan kesitsel bir araştırmada ise %73,6 oranında kronik plak tip psoriasis, %10,1 guttat psoriasis, %6,7 palmoplantar plak psoriasis, %2,7 invers psoriasis, %0,9 eritrodermik psoriasis, %1,2 yaygın püstöler psoriasis saptanmıştır (103). Araştırmamızda hasta grubunda en sık görölen psoriasis tipinin kronik plak tipi psoriasis olması, eritrodermik ve yaygın püstöler psoriasis tiplerinin daha nadir saptanmış olması ölkemizin verileriyle benzer olsa da araştırmamızın guttat psoriasis oranı daha düşöktür. Bunun nedeninin, araştırmamızın dahil etme ve dışlama kriterlerimizi karşılayan psoriasis hastalarını içermesi olduğu düşünölmüştür.

Hasta grubunun özel bölge tutulumlarına bakıldığında 58 kişinin (%72,2) saçlı deri, 50 kişinin (%62,5) genital bölge, 18 kişinin (%22,5) palmoplantar bölge, 49 kişinin (%61,2) tırnak tutulumu mevcuttu. Ülkemizde yapılan TURPSO araştırmasında saçlı deri tutulumu %54, tırnak tutulumu %26, genital bölge tutulumu %15, palmar bölge tutulumu %11 ve plantar bölge tutulumu %8 oranında saptanmıştır (18). Bununla kıyaslandığında araştırmamızın özel bölge tutulum oranları daha yüksek saptanmıştır. Özellikle genital bölge tutulumu oldukça yüksek oranda saptanmıştır. Psoriasis hastaları, rutin poliklinik muayeneleri sırasında genital bölge tutulumunu gizleme eğiliminde olabilmektedirler. Fakat araştırmamız gereği ayrıntılı fizik muayene yapıldığından saptanma oranının buna bağlı olarak yükselmiş olabileceği düşünülmüştür.

Hastaların 31'inin (%38,8) ailede psoriasis öyküsü vardı. Literatüre bakıldığında ise psoriasis hastalarında aile öyküsü %30-40 arasında bildirilmektedir (21). Bu açıdan hasta grubumuzun verisi literatür ile uyumludur.

Hastaların 7'inde (%8,8) romatolog tarafından konulmuş PsA tanısı vardı. Henüz tanı konulmamış fakat PsA olabilecek kişileri belirleyebilmek için eklem şikayetleri sorgulandı. On altı hastada (%20) periferik eklem ağrısı, 10 hastada (%12,5) bel ağrısı, 6 hastada (%7,5) topuk ağrısı, 19 hastada (%23,8) sabah tutukluğu, 5 hastada (%6,2) eklemlerde şişlik/hassasiyet öyküsü mevcuttu. Psoriasis hastalarının %30'unda PsA görülmektedir, %15'inde de henüz tanı almamış PsA olduğu tahmin edilmektedir (110, 111). Literatüre kıyasla hasta grubumuzun PsA oranının düşük olmasının nedeninin kliniğimizde PsA tanısı alan psoriasis hastalarının bir kısmının Romatoloji bölümü tarafından takip ve tedaviye devam etmesi olabileceği düşünülmüştür.

Hastaların 54'ünün (%67,5) geçmişte sistemik ajan deneyimi vardı. Sistemik ajan deneyimi olanların tamamının konvansiyonel ajan deneyimi; 15'inin (%27,7) biyolojik ajan deneyimi vardı. Geçmişte biyolojik ajan kullanmış olanların tamamı daha önce en az bir konvansiyonel ajan kullanmıştı. Geçmişte en sık kullanılan konvansiyonel ajan %91 (n=49) oranıyla metotreksattı. Geçmişte en sık kullanılan biyolojik ajan %60 (n=9) oranıyla adalimumabtı. Geçmişte biyolojik tedavi

kullananların (n=15) 10'unun (%66,6) tek biyolojik ajan, 5'inin (%33,3) birden çok biyolojik ajan deneyimi mevcuttu.

Hasta grubunda 76 kişinin (%95), kontrol grubunda ise 39 kişinin (%48,8) fekal kalprotektin değeri 50 µg/g'dan büyüktü. Hasta grubunda 38 kişinin (%47,5), kontrol grubunda ise 4 kişinin (%5) fekal kalprotektin değeri 250 µg/g'dan büyüktü. Her iki grubun bu eşik değerlere göre dağılımları karşılaştırıldığında hasta grubunda 50 µg/g ve 250 µg/g'ın üzerinde fekal kalprotektin değerine sahip kişi oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı (**p<0,001**). Psoriasis hastalarının fekal kalprotektin düzeyi ortalaması 368,8±376,4 µg/g ve ortancası 235,0 (11,2- 2100,0) µg/g; kontrol grubunun fekal kalprotektin düzeyi ortalaması 88,6 ±121,6 µg/g ve ortancası 44,6 (6,7- 711,6) µg/g tespit edilmiştir. Her iki grubun fekal kalprotektin ortanca değerlerinin karşılaştırılmasında hasta grubunda, kontrol grubuna göre fekal kalprotektin düzeyi anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (**p<0,01**). Literatüre bakıldığında psoriasis hastalarında fekal kalprotektin düzeyi ile ilgili yapılmış az sayıda araştırma bulunmaktadır.

Adarsh ve ark.'nın (230) yaptığı psoriasis, PsA ve İBS hastalarında fekal kalprotektin düzeyi ve kolonik mukoza biyopsisi ile subklinik barsak inflamasyonunu değerlendiren araştırma bulunmaktadır. Prospektif vaka-kontrol çalışması olan bu çalışmada 50 PsA, 100 psoriasis ve 30 İBS tanılı hasta dahil edilmiş, PsA hastalarında fekal kalprotektin düzeyi diğer iki gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Psoriasis hastalarının fekal kalprotektin düzeyi ortalamasının ise 32,9±48,1 µg/g olarak tespit edildiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda psoriasis hastalarımızın ve kontrol grubumuzun fekal kalprotektin düzeyi ortalaması daha yüksek saptanmıştır. Bu farkın, psoriasis hastalarının hastalık şiddetinin farklılığına veya fekal kalprotektin düzeyi ölçümü için kullanılan kitin farklılığına bağlı olabileceği düşünüldü. Çalışmamıza dahil edilen psoriasis hastalarının güncel PAŞİ skoru ortalaması 14,2 ± 9,7 idi. Adarsh ve ark.'nın (230) yaptığı çalışmada psoriasis hastalarının hastalık şiddeti ile ilgili bir bilgi yer almamaktaydı. Ayrıca antiinflamatuvar tedavi alan hastaların dahil edilmediği belirtilen çalışmada hastaların ne kadar süredir tedavisiz oldukları ile ilgili bir bilgi yer almamaktaydı. Yakın zamanda bırakılmış antiinflamatuvar bir tedavinin,

inflamasyon belirtici olan fekal kalprotektinin düzeyini etkileyebileceği düşünülmüştür.

Di Brizzi ve ark.'nın (231) yapmış olduğu biyolojik tedavi altındaki psoriasis hastalarında fekal kalprotektinin rolünü değerlendiren araştırmada hastaların biyolojik tedavi öncesi ve biyolojik tedavinin 24. haftasında fekal kalprotektin düzeyleri ölçülmüştür. 129 psoriasis hastasının dahil edildiği araştırmada tüm psoriasis hastalarının başlangıç ortalama fekal kalprotektin düzeyinin 74 µg/g, İBH komorbiditesi olan psoriasis hastalarının ortalama fekal kalprotektin düzeyi 118 µg/g, PsA komorbiditesi bulunanların ortalama fekal kalprotektin düzeyi 75,7 µg/g olarak tespit edildiği belirtilmiştir. Hastaların PAŞİ skoru ortalamasının 17±4,8 olduğu ve %68'inin geçmişte biyolojik tedavi kullandığı belirtilmiştir. Sonuçta biyolojik tedavi sonrası fekal kalprotektin düzeyi ortalamasının %23 gerilediği saptanmıştır. Bu araştırmadaki hastalara kıyasla bizim araştırmamızdaki hastalarımızın ve kontrol grubumuzun ortalama fekal kalprotektin düzeyi yine daha yüksekti. Hastalık şiddeti benzer olan bu grupla fekal kalprotektin düzeyinin farkı öncelikle kullanılan test kitlerinin farklılığıyla açıklanabilir. Ayrıca bu araştırmada geçmiş biyolojik ajan deneyim oranı (%68) bizim araştırmamızdaki hastalara kıyasla (%18) daha yüksekti. Ve bu ajanların ne kadar süre önce bırakıldığıyla ilgili bilgi yer almamaktaydı. Özellikle TNF-a ve IL-23 inhibitörleri İBH'de kullanılan ve fekal kalprotektin düzeyini düşüren ajanlardır (232, 233). Bu araştırmada hastaların geçmişte kullandıkları biyolojik ajanlar bu gruplardan ise fekal kalprotektin düzeylerini düşürmüş olabilecekleri düşünülmüştür. Ayrıca İBH tanısı olan psoriasis hastalarının dahi fekal kalprotektin düzeyleri ortalamasının 118 µg/g olması (231) hastaların intestinal inflamasyonlarının nispeten kontrol altında olduğunu düşündürmüştür.

Fekal kalprotektin düzeyi ölçümünün farklı kitler arasındaki değişimini değerlendirmek için araştırmalar yapılmıştır. Whitehead ve ark.'nın (234) yapmış olduğu araştırmada fekal kalprotektini ELISA yöntemi ile ölçen 3 farklı kit karşılaştırılmıştır. Bühlmann fCAL® (Schönenbuch, Switzerland)'ın, Immunodiagnostik PhiCal® (Bensheim, Germany) ve Eurospital Calprest® (Trieste, Italy)'den 3,8 kata kadar daha yüksek fekal kalprotektin konsantrasyonları bildirdiği belirtilmiştir. Araştırmamızda kullandığımız Euroimmun Calprotectin® (Lübeck,

Germany)’nin dahil edildiği bir araştırmada, CH tanısı bulunan kişilerde fekal kalprotektin ortanca değeri Inova QUANTA Flash Calprotectin® (San Diego, CA, USA)’de 451 µg/g, Diasorin Calprotectin® (Saluggia, Italy)’de 278 µg/g, Bühlmann fCAL Turbo® (Schönenbuch, Switzerland)’da 799 µg/g, Euroimmun Calprotectin® (Lübeck, Germany)’de 985 µg/g, Orgentec Calprotectin® (Mainz, Germany)’de 1835 µg/g olarak saptanmıştır. Bu kitlerin İBH tanısında duyarlılık ve özgüllüklerinin benzer olduğu, genel olarak hepsinin analitik performansının iyi olduğu belirtilmiştir. Farklı kitlerin birbiri yerine geçmeyeceği, dolayısıyla hastaların takibinin aynı kit ile yapılması önerilmiştir (235). Adarsh ve ark. (230) ve Di Brizzi ve ark.’nın (231) yaptığı, psoriasis hastalarında fekal kalprotektin düzeyinin ölçüldüğü iki araştırmada (230, 231) ölçüm için sırasıyla Epitop diagnostic Calprotectin® (San Diego, CA, U.S.A.) ve CalproLab® (Svar, Lysaker, Norway) kullanılmış olup bu kitlerin kullandığımız Euroimmun Calprotectin® (Lübeck, Germany) ile doğrudan karşılaştırıldığı bir araştırma bulunmamasına rağmen diğer kitlerle yapılan karşılaştırmalar göz önünde bulundurulduğunda ölçülen fekal kalprotektin düzeylerinin farklılığını açıklayabilecek bir etkenin de kitler arası farklılıklar olduğu düşünülmüştür.

Araştırmamızda hasta grubunun CRP ortalaması $4,3 \pm 5,5$ mg/dl ve ortancası 2,0 (0,1-33,0) mg/dl; kontrol grubunun CRP ortalaması $3,8 \pm 4,3$ mg/dl ve ortancası 2,0 (0,1-21,0) mg/dl idi. Hasta grubunun ESH ortalaması $20,6 \pm 14,0$ ve ortancası 16,0 (5,0-64,0); kontrol grubunun ESH ortalaması $17,9 \pm 10,7$ ve ortancası 16,0 (3,0-57,0) idi. Hem hastaların hem de kontrol grubunun CRP ve ESH değerleri ortalama ve ortancaları normal aralıktaydı. Her iki grubun CRP ve ESH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Birçok araştırmada fekal kalprotektin düzeyinin İBH, SpA, PsA gibi hastalıklarda CRP ve ESH ile korelasyonu araştırılmış, hastalık aktivitesini yansıtmaya açısından farklılıkları değerlendirilmiştir. Psoriasis hastalarında bu ilişkiyi inceleyen bir araştırmaya rastlamadık. İBH’yi İBS’den ayırmada testlerin genel doğruluğuna bakıldığında fekal kalprotektin için bu oran %89, CRP için ise %78 olarak tespit edilmiştir (236). İBH tanısında ve takibinde ESH pek faydalı görünmemektedir. CRP takip için ESH’ye göre daha güvenilir olsa da fekal kalprotektin tanı ve takip sürecinde ikisinden de üstün görünmektedir (237). PsA hastalarında yapılmış bir araştırmada fekal

kalprotektin düzeyinin hassas eklem sayısı ile CRP'ye kıyasla daha güçlü korele olduğu ve dolayısıyla hastalık aktivitesini daha iyi yansıttığı belirtilmiştir (238). SpA hastalarında yapılmış bir metanalizde fekal kalprotektin seviyesinin, SpA hastalarında hastalık aktivitesini yansıtan CRP, ESH ve hastalık aktivite skorlamaları ile korele olduğu dolayısıyla SpA aktivitesi için iyi bir biyobelirteç olduğu belirtilmiştir (239). Bizim araştırmamızda her iki grup arasında ESH ve CRP değerleri açısından anlamlı farklılık olmamasına rağmen fekal kalprotektin değerleri açısından anlamlı olarak farklılık bulunuyordu. Bu belirteçler arasındaki korelasyona bakıldığında hasta grubunda ve kontrol grubunda fekal kalprotektin ile CRP ve ESH arasında bir korelasyon saptanmadı.

Psoriasis hastalık aktivitesini yansıtan PAŞİ skoru ve VYA değeri ile fekal kalprotektin ilişkisi incelenmiştir. Fekal kalprotektin ile maks ve güncel PAŞİ skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde, pozitif yönlü bir ilişki elde edilmiştir. Fekal kalprotektin değeri ile maks ve güncel VYA arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde, pozitif yönlü bir ilişki elde edilmiştir. CRP ile maks PAŞİ skoru arasında bir ilişki tespit edilmemesine rağmen CRP ile güncel PAŞİ skoru, maks ve güncel VYA arasında anlamlı, orta düzeyde, pozitif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir. ESH ile maks ve güncel PAŞİ skoru, maks ve güncel VYA arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Beygi ve ark. (240) sistematik incelemelerinde, dahil ettikleri araştırmaların çoğunluğunda psoriasis hastalarının kontrollere kıyasla daha yüksek CRP seviyelerine sahip olduğunu, CRP'nin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu ve tedavi sonrası gerilediğinin belirtmişlerdir. Araştırmamızda fekal kalprotektin ile psoriasis hastalık şiddeti arasında CRP ile kıyaslandığında daha güçlü ve daha anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Hastalık aktivitesini yansıtmada fekal kalprotektin daha başarılı görünmektedir. Fakat fizik muayene ile hastalık şiddetini rahatça değerlendirebildiğimiz bir hastalık olan psoriasisste, bu açıdan CRP kullanılmasının yaygın olmaması gibi fekal kalprotektinin kullanılmasının da pratik olmayacağı düşünülmüştür. Bunun yanında hastalık şiddeti arttıkça fekal kalprotektinin yüksek saptanma ihtimalinin artması özellikle yaygın ve şiddetli hastalığa sahip kişilerde bu ölçümün önemli olabileceğini düşündürmüştür.

Araştırmamızda fekal kalprotektin ile GİS şikayetleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu, karın ağrısı, ishal, kabızlık, hazımsızlık ve reflü belirtilerinin sorgulandığı GSDÖ ölçeği (222) kullanılarak yapılmıştır. GSDÖ'nin Türkçe versiyonu, gastrointestinal semptomları değerlendirmede geçerli ve güvenilir bir araç olarak bulunmuştur (223). İBH'nin tipik belirtileri tekrarlayan karın ağrısı, diyare, kilo kaybı, kanlı diyare, iştahsızlık, tenesmustur. Hasta grubunda ve kontrol grubunda bu belirtileri sorguladığımızda hiçbirinde kanlı diyare, kilo kaybı, iştahsızlık ve tenesmus yoktu. GSDÖ ise özellikle İBS'nin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. İBH'de, özellikle remisyon döneminde İBS benzeri belirtiler olabildiği bilinmektedir (167). İBH'de İBS benzeri semptomları GSDÖ ölçeği ile inceleyen bir araştırmada ÜK hastalarının %33'ünün, CH tanılı hastaların %57'sinin en az orta şiddette İBS benzeri semptomları olduğu belirtilmiştir (166). Sonuçta araştırmamıza dahil edilen kişilerde tipik İBH belirtilerinin olmaması ve İBH'ye sahip kişilerin aktif veya remisyon dönemlerinde İBS benzeri belirtileri olabilmesi nedeniyle GSDÖ ölçeği kullanılmıştır. Hasta grubunun ortalama GSDÖ skoru $16,01 \pm 1,3$; kontrol grubunun ortalama GSDÖ skoru ise $15,5 \pm 0,89$ idi. Her iki grubun GSDÖ skoru ortalaması karşılaştırıldığında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı. Fekal kalprotektin ile GSDÖ total skoru arasındaki hasta grubunda anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi. Kontrol grubunda ise fekal kalprotektin ile GSDÖ total skoru arasında pozitif yönlü, anlamlı, zayıf bir korelasyon saptadı. GSDÖ alt skorları ile fekal kalprotektin düzeyi arasındaki korelasyon incelendiğinde hasta grubunda bir korelasyon saptanmadı. Kontrol grubunda ise kabızlık skoru ile fekal kalprotektin düzeyi arasında anlamlı, zayıf düzeyde, pozitif yönlü bir korelasyon tespit edildi. Psoriasis hastalarında bu ilişkinin değerlendirildiği bir araştırmaya rastlamadık. Araştırmamızda psoriasis hastalarında sağlıklı kişilere göre total GSDÖ skoru daha yüksek tespit edilmesi GİS şikayetlerini bu hastalarda sorgulamamız gerektiğini vurgulamaktadır. Aynı zamanda bu hastalarda GSDÖ skorları ile fekal kalprotektin arasında korelasyon saptanmamış olması GİS semptomlarından bağımsız olarak fekal kalprotektin seviyesinin yüksek olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle fekal kalprotektinin GİS semptomu bulunmayan psoriasis hastalarında dahi ölçülmesinin faydalı bir yaklaşım olabileceğini düşünmekteyiz.

Hasta grubunda 31 kişide (%38,8), kontrol grubunda 2 kişide (%2,5)'inde ailede psoriasis öyküsü mevcuttu. Ülkemizde yapılan araştırmalarda psoriasis aile öyküsü, hastaların %18-30'unda bildirilmiştir (16). Literatürde %30-40 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (21). Hasta grubumuzun ailede psoriasis oranı literatür ile uyumlu görünmektedir. Ailede psoriasis varlığının fekal kalprotektin üzerinde bir etkisi olup olmadığını belirlemek amacıyla hasta ve kontrol grubunun aile öyküsü olanları ile olmayanları fekal kalprotektin ortanca değerleri ağıısından karşılaştırıldı ve aralarında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Ailede İBH öyküsü bulunan kimse olmadığından bu durumun fekal kalprotektin düzeyi üzerine etkisi araştırmamızda değerlendirilememiştir.

Hasta grubunun erkeklerinde fekal kalprotektin değeri ortancası 278 (36-2100) µg/g, kadınlarında 190 (11-986) µg/g; kontrol grubunun erkeklerinde 33 (6-711) µg/g, kadınlarında 63 (7-661) µg/g saptanmıştır. Fekal kalprotektinin cinsiyetler arasında farklılık gösterdiğine dair bir veri bulunmamaktadır. Araştırmamızda da bununla uyumlu olarak hasta grubu ve kontrol grubunda erkekler ve kadınlar arasında fekal kalprotektin değeri ağıısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet ile fekal kalprotektin düzeyi arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Fekal kalprotektin değerinin bazı faktörlerden etkilenebildiğine dair veriler bulunmaktadır. Öncelikle nötrofillerden üretilen bir protein olan kalprotektin, inflamasyon belirtecidir. Bu nedenle her türlü inflamasyon durumunda seviyesi yükselebilir. GİS hastalıklarından, fekal kalprotektin ile ilişkisi en iyi tanımlanmış hastalık grubu İBH'dir. Bunun dışında GİS maligniteleri, enfeksiyöz kolit, divertikülit, İBS, siroz, kistik fibrozis, çölyak, besin alerjisi, NSAİİ ve PPI kullanımı durumlarında da fekal kalprotektin seviyesi yükselmektedir (241). Sağlıklı kişilerde yapılmış araştırmalarda ise artan yaş, VKİ artışı, sigara kullanımı, diyetle düşük lifli beslenme ve egzersiz eksikliğinde fekal kalprotektin düzeyinin yükseldiği tespit edilmiştir (214). Sigaranın bırakılması, VKİ'nin azalması, egzersiz ve diyetle lifin arttırılması ile ise fekal kalprotektin seviyesinde azalma olduğu tespit edilmiştir (214, 242). Bizim araştırmamızda hasta grubu, kontrol grubu ve tüm kişiler incelendiğinde yaş ile fekal kalprotektin arasında pozitif veya negatif anlamlı bir korelasyon tespit

edilmemiştir. Hasta grubunda sigara kullananların fekal kalprotektin değeri ortancası 253 (11-2100) µg/g, kullanmayanların 226 (36-1205) µg/g; kontrol grubunda sigara kullananların fekal kalprotektin değeri ortancası 35 (7-711) µg/g, kullanmayanların 61 (6-661) µg/g idi. Hasta ve kontrol grubunun sigara kullananları ile kullanmayanları arasında fekal kalprotektin düzeyi açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Ayrıca hasta ve kontrol grubunda, sigara kullanımı ve VKİ ile fekal kalprotektin arasında ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Literatür ile bu farkın sebebi seçtiğimiz popülasyona özgü özelliklerden kaynaklanıyor olabilir. İki hafta içerisinde NSAİİ veya PPI kullanmış olan, İBH veya herhangi bir GIS hastalığı bulunan, malignitesi bulunan, PsA dışında otoinflamatuar veya otoimmün hastalığı olan kişiler dahil edilmediğinden araştırmamız bu faktörlerin fekal kalprotektin düzeyine etkisini değerlendirmemiştir. Diyetle lif alımı ve egzersiz durumu da subjektif değişkenler olduğundan araştırmamızda değerlendirilmemiştir. Bunun gibi çevresel faktörlerin, yaşam tarzı değişkenlerinin fekal kalprotektin düzeyine etkisini, bağımlı gruplarda bu faktörler değiştirilerek tasarlanan araştırmalar, daha optimal değerlendirebilecektir.

Yaygın ve şiddetli psoriasiste sistemik tedaviler kullanılmaktadır. Özellikle daha şiddetli ve dirençli hastalarda kullanılan biyolojik ajan sayısı daha fazla olabilmektedir. Bu nedenle geçmişte biyolojik ajan deneyimi olmayanlar, bir biyolojik ajan deneyimi olanlar ve birden fazla biyolojik ajan deneyimi olanlar, fekal kalprotektin değeri açısından karşılaştırıldı. Üç grup arasında fekal kalprotektin ortanca değeri açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. Araştırmamızda daha önce biyolojik deneyimi olmayan hastalarda da şiddetli psoriasis bulunmasının farklılığın oluşmamasının sebebi olabileceği düşünüldü.

Psoriasis morfolojik tipleri olan plak tipi psoriasis, guttat psoriasis, eritrodermik ve püstüler psoriasis gruplarında fekal kalprotektin açısından farklılık olup olmadığı değerlendirildi. Plak tipi psoriasisli hastaların fekal kalprotektin ortancası 232 µg/g, guttat psoriasisli hastaların fekal kalprotektin ortancası 160 µg/g, eritrodermik psoriasisli hastaların fekal kalprotektin ortancası 306 µg/g ve YPP'li hastaların fekal kalprotektin ortancası 703 µg/g idi. Dört grup arasında fekal kalprotektin ortanca değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Hasta

grubunun çoğunluğunun plak tipi psoriasise sahip olması, guttat, püstüler, eritrodermik tiplerin oldukça az sayıda olması bu değerlendirmenin optimal olmamasına neden olabilir. Daha geniş popülasyonda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Özel bölge tutulumlarına göre fekal kalprotektin ortancaları karşılaştırıldığında saçlı deri, palmoplantar bölge ve tırnak tutulumu olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Genital bölge tutulumu olanlar ile olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Genital psoriasise sahip olan hastaların daha yüksek fekal kalprotektin düzeylerine sahip olmasının nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Wilson ve ark. (114), saçlı deri, tırnak, intergluteal bölge, perianal bölge tutulumlarının PsA gelişim riskini arttırdığı tespit etmiştir. Loo ve ark. (245) ise genital bölge psoriasisinin PsA riskini arttırdığını saptamıştır (245). Adarsh ve ark.'nın (230) psoriasis, PsA ve İBS'li hasta gruplarında yaptıkları araştırmada PsA hastalarında fekal kalprotektin düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla genital psoriasisli hastaların daha yüksek PsA riskine sahip olmaları fekal kalprotektin düzeylerinin genital psoriasisli olmayan hastalara göre daha yüksek olmasını sağlamış olabilir. Veya PsA riskinden bağımsız olarak da daha yüksek düzeyde intestinal inflamasyona sahip olabilirler.

PsA tanısı, periferik eklem ağrısı, bel ağrısı, topuk ağrısı, sabah tutukluğu ve eklemlerde şişlik/hassasiyet öyküsü varlığına göre fekal kalprotektin düzeyi karşılaştırması yapılmıştır. PsA tanısı, periferik eklem ağrısı, bel ağrısı, topuk ağrısı, sabah tutukluğu ve eklemlerde şişlik/hassasiyet öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında fekal kalprotektin ortanca değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Korelasyon analizlerinde ise fekal kalprotektin ile PsA tanısı bulunması ve eklemlerde şişlik ve hassasiyet öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde, pozitif yönlü bir ilişki elde edilmiştir. Fekal kalprotektin değeri ile diğer eklem şikayetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Adarsh ve ark. araştırmalarında PsA hastalarında psoriasis hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek fekal kalprotektin düzeyi tespit etmişlerdir (230). Bizim araştırmamızda PsA tanısı olanlar ile olmayanlar, eklemlerde şişlik/hassasiyet öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında fekal kalprotektin

açısından anlamlı farklılık olmasa dahi bu değişkenlerle fekal kalprotektin arasında pozitif yönlü korelasyon tespit edilmiştir. Buna bağlı olarak psoriasis hastalarında PsA'dan bağımsız olarak intestinal inflamasyonun olduğu, PsA varlığı veya eklemlerde şişlik/hassasiyet öyküsü eklendiğinde ise fekal kalprotektinin bununla korele olarak yükseldiği sonucuna varılmıştır. Fakat hasta grubumuzda PsA olan kişilerin sayısı (n=7) olmayanlara (n=73) göre oldukça az olduğundan araştırmamız, psoriasis grubunda PsA'nın fekal kalprotektin düzeyine etkisini incelemek için tam olarak ideal değildir. PsA'nın katkısını doğru değerlendirebilmek için ek araştırmalara ihtiyaç vardır. Psoriasis hastalarında tanı konulmamış PsA adayı hastalar olabileceğinden hastaların eklem şikayetleri sorgulandı ve bunların arasında fekal kalprotektin düzeyi ile eklemlerde şişlik/hassasiyet öyküsü arasında korelasyon tespit edildi. Sorguladığımız belirtilerden en objektif olanının eklemlerde şişlik/hassasiyet öyküsü olmasının bu ilişkiye neden olabileceği düşünülmüştür.

Hasta grubunun diğer özellikleri ile fekal kalprotektin ilişkisi değerlendirildiğinde psoriasis başlangıç yaşı ve psoriasis hastalık süresi ile fekal kalprotektin arasında bir ilişki saptanmamıştır. Psoriasis hastalarında hastalık süresi ile fekal kalprotektin düzeyini inceleyen bir araştırmaya rastlamadık. CH hastalarında yapılan bir araştırmada fekal kalprotektin düzeyinin uzun hastalık süresine sahip olanlarda daha düşük olma eğiliminde olduğu tespit edilmiştir (246). Bu durum yazarlar tarafından hastalık süresinin uzunluğunun ve zamana bağlı değişikliklerin kalprotektin düzeyini etkilemediği, dolayısıyla fekal kalprotektinin tüm CH hastalarında hastalık aktivitesini ölçmede benzer şekilde güvenilir olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Araştırmamızda da hastalık süresi ile fekal kalprotektin arasında ilişkinin saptanmamış olması, fekal kalprotektinin psoriasis süreden bağımsız olarak güncel intestinal inflamasyonu yansıttığını düşündürmüştür.

Bressler ve ark. (3) İBH hastalığı aktivitesi değerlendirmesinde fekal kalprotektin düzeyi için bazı aralıklar tanımlamıştır. Buna göre 50 µg/g altındaki değerlerin sağlıklı kişilerde bulunduğunu, 50-100 µg/g arası değerlerin sessiz hastalık, 100-250 µg/g arasını belirsiz inflamasyon, 250 µg/g üzeri değerleri belirgin inflamasyon olarak tanımlamışlardır. Biz de bu sınıflandırmadan yola çıkarak aktif İBH'ye sahip olma ihtimali bulunan psoriasis hastalarının özelliklerini incelemek için hasta

grubunu fekal kalprotektin düzeyi 249 µg/g ve altı değerlere sahip olanlar ve 250 µg/g ve üzeri değerlere sahip olanlar şeklinde iki gruba ayırdık. Bu iki grup arasında yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Fekal kalprotektin düzeyi 249 µg/g ve altında olanların maks PAŞİ skoru ortancası 12 (2,7-32,8), güncel PAŞİ skoru ortancası 10 (2,7-32,8) iken 250 µg/g ve üzeri fekal kalprotektin düzeyi olanların maks PAŞİ skoru ortancası 17,4 (2-44,5), güncel PAŞİ skoru ortancası 14,5 (2-44,5) idi. Fekal kalprotektin düzeyi 249 µg/g ve altında olanların maks ve güncel VYA ortancası 10 (2-50) iken 250 µg/g ve üzeri fekal kalprotektin düzeyi olanların maks VYA ortancası 22,5 (2 - 80), güncel VYA ortancası 20 (2 - 80) idi. Gruplar arası maks PAŞİ, güncel PAŞİ, maks VYA ve güncel VYA ortancalarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Buna dayanarak şiddetli ve yaygın psoriasisli hastaların, PAŞİ ve VYA skorları yüksek olan hastaların daha yüksek intestinal inflamasyona sahip oldukları sonucu çıkarılmıştır.

Genital psoriasisli hastaların %56,9'unun fekal kalprotektin değeri 250 µg/g'ın üzerindeydi. 249 µg/g ve altı değerlere sahip hastalarla 250 µg/g ve üzeri değerlere sahip hastalar arasında genital psoriasis varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Genital psoriasisli hastaların daha yüksek intestinal inflamasyona sahip olduğu sonucuna varılmaktadır.

250 µg/g ve üzeri değerlere sahip kişilerin İBH adayları olup olmadığı ise belirsizdir. Özellikle bu yüksek değerlerde fekal kalprotektinin İBH tanısı için duyarlılık ve özgüllüğü oldukça yüksek olsa da hastalarımızın hiçbirinin tipik İBH düşündürecek semptomu bulunmuyordu. Bu nedenle psoriasis hastalarında yüksek fekal kalprotektin düzeyinin, İBH'den bağımsız olarak intestinal inflamasyonu yansıtır olabileceği düşünüldü.

Psoriasisli GİS'e yönelik araştırmalarda, intestinal geçirgenlik ve intestinal mikrobiyota konuları ile ilgili de yapılmış araştırmalar bulunmaktadır. Psoriasisli hastalarında, intestinal sıkı bağlantı proteini olan claudin ve enterosit hasarını gösteren intestinal yağlı asit bağlayıcı proteinin serum seviyelerini değerlendiren bir araştırmada bunların psoriasisli hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiş, psoriasisli hastalarında intestinal bariyerin bozulduğu

sonucuna varılmıştır (247). Başka bir araştırmada aynı belirteçler olan claudin ve intestinal yağlı asit bağlayıcı protein seviyesinin yüksek saptandığı psoriasis hastalarında, yüksek olmayan psoriasis hastalarına kıyasla GSDÖ skoru, PAŞİ skoru, CRP ve nötrofil/lenfosit oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (248). Bir başka araştırmada psoriasis hastalarında serumda intestinal sıkı bağlantı proteinlerinden zonulin ve bakteriyel translokasyonu gösteren bir endotoksin olan lipopolisakkarid (LPS) düzeyleri değerlendirilmiş, kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulunmuş, fakat zonulin ve LPS düzeyi ile PAŞİ skoru arasında bir ilişki tespit edilmediği belirtilmiştir (249).

Psoriasiste barsak mikrobiyotasının patogeneizde rol oynayabileceği ile ilgili veriler bulunmaktadır. Psoriasis hastalarında, normalde barsak mikrobiyotasının %90'ını oluşturan Firmicutes ve Bacteroides türleri arasında dengesizlik saptanmıştır. Firmicutes'te artış, Bacteroides'te azalma saptanmış, buna bağlı olarak F/B oranında artış olduğu tespit edilmiştir (250). F/B oranındaki artış başka araştırmalarda da tespit edilmiş (251), Masallat ve ark.'nın (252) araştırmasında aynı zamanda bu oran PAŞİ skoru ile korele bulunmuştur. İBH'de mikrobiyotanın rolü daha net bilinmektedir. Çevresel faktörlerin de etkisiyle değişen mikrobiyotanın, artmış intestinal geçirgenlikle birlikte lokal immün yanıtı tetiklediği ve devam eden basamaklarla hastalığın oluştuğu, sonuçta fekal kalprotektin gibi GİS inflamasyonunu yansıtan belirteçlerin yükseldiği bilinmektedir. Sonuçta intestinal geçirgenlik, değişmiş mikrobiyota, GİS inflamasyon birlikteliği hastalığın patogenezinde ve sonucunda yer almaktadır. İBH ile ortak genetik faktörlere, ortak patogenetik mekanizmalara sahip olan ve bir arada görülebilen psoriasiste de ayrı ayrı yapılmış araştırmaların sonucunda intestinal geçirgenlik, mikrobiyotada değişim ve GİS inflamasyonu tespit edilmiştir. Tüm bu komponentlerin psoriasis hastalarında İBH'ye gidişin basamaklarını oluşturup oluşturmadığı veya İBH'den bağımsız patolojiler olup olmadıkları bilinmemektedir. Araştırmamız da psoriasis hastalarında intestinal inflamasyon olduğu verisini fekal kalprotektin yüksekliğini tespit ederek doğrulamaktadır. Bu inflamasyona intestinal geçirgenliğin veya mikrobiyota değişiminin katkısı olup olmadığı, katkıları varsa hangisinin ne oranda bunu sağladığı ise bilinmemektedir. Bu konularda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

İBH'nin henüz belirtilerin eşlik etmediği dönemi için “sessiz İBH” veya “erken İBH” şeklinde tanımlamalar yapılmıştır. Klinik olarak aktif İBH tanısından aylar veya yıllar öncesinde immün mekanizmalarının başladığı, fakat bu sürede herhangi bir semptoma neden olmadan sürdüğü, bu preklinik dönemde kalprotektin, CRP, IL-6 gibi belirteçlerin değişmeye başladığı belirtilmiştir (4). Araştırmamızda psoriasis hastalarında saptanan fekal kalprotektin yüksekliğinin buna benzer şekilde preklinik İBH'yi yansıtır olabileceği düşünülmüştür. Klinik olarak aktif İBH tanısı konulduğunda fistül, striktür, abse gibi birçok komplikasyonun tanı anında hastaların üçte birine eşlik edebileceği düşünüldüğünde (253) preklinik evrede tanı konulması oldukça kıymetli görünmektedir.

Araştırmamızda 50 µg/g eşik değeri belirlediğimizde hastaların %95'inde fekal kalprotektin düzeyinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. 250 µg/g eşik değeri belirlediğimizde ise hastaların %47,5'inde fekal kalprotektin düzeyinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Psoriasis ile İBH arasındaki ortak genetik faktörler, ortak patogeneze basamakları, birbirlerine eşlik edebilme durumları göz önünde bulundurulduğunda takip ettiğimiz psoriasis hastalarının içerisinde İBH için aday olabilecek bireyler bulunabileceği bir gerçektir. Psoriasis hastalarındaki İBH sıklığına baktığımızda ise CH prevalansının %0,7; ÜK prevalansının %0,5 olduğu saptanmıştır (177). Fekal kalprotektin düzeyinin hasta grubumuzda hatırı sayılır oranda yüksek saptanmasına rağmen psoriasis hastalarında İBH görülme sıklığının nispeten daha az olması, “İBH adayı olan psoriasis hastalarına verdiğimiz tedaviler, İBH gelişimini engelliyor olabilir mi?” sorusunu akla getirmiştir. Psoriasis için kullanılan biyolojik ve konvansiyonel ajanların kullanan hastalarda PsA riskini azalttığı bilinmektedir (254). Buna benzer şekilde psoriasis hastalarında kullandığımız ve aynı zamanda fekal kalprotektin seviyelerini İBH hastalarında düşürdükleri bilinen metotreksat, TNF-α inhibitörleri, IL-12/23 inhibitörü ve IL-23 inhibitörlerinin İBH adayı kişilerde bu riski azalttığı için saptanan İBH oranının nispeten düşük olabileceği düşünülmüştür. Bunun doğrulanması için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Psoriasis tedavisinde kullanılan IL-17 inhibitörlerinin İBH'yi tetikleyebildiği veya alevlendirebildiği ile ilgili veriler bulunmaktadır (255). Fekal kalprotektin, İBH

riskine sahip olan veya intestinal inflamasyonu bulunan psoriasis hastalarını tespit etmemiz açısından faydalı görünmektedir. Araştırmamız sonucunda fekal kalprotektin seviyesi yüksek olan psoriasis hastalarının oldukça yüksek olması da tedavi kararı vermeden önce bu belirtecin hastalarda ölçülmesi gerektiği sonucuna varmamızı sağlamıştır. Yükseklik saptanan hastalarda intestinal inflamasyonu azalttığı bilinen ajanların tedavide kullanılması ve tedavi sonrası fekal kalprotektin düzeyinin takip edilmesi faydalı bir yaklaşım olabilir.

Psoriasis dışında birçok otoinflamatuar hastalıkta oldukça fazla araştırılan bu biyobelirteç, çoğu araştırmada hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiş ve aynı zamanda intestinal inflamasyonun göstergesi kabul edilmiştir. Fekal kalprotektin ile GİS dışı hastalıkların ilişkisini inceleyen araştırmaların büyük çoğunluğu romatoloji araştırmacıları tarafından yapılmıştır. PsA hastalarında probiyotik alımının intestinal geçirgenliğe ve inflamasyona olan etkisini değerlendiren bir araştırmada, intestinal geçirgenlik belirteci olarak zonulin ve $\alpha 1$ -antitripsin; intestinal inflamasyon belirteci olarak da fekal kalprotektin kullanılmıştır. Başlangıçta hastaların %60'ında Fekal kalprotektin düzeyinin yüksek olduğu saptanmış, probiyotik kullanımı sonrası intestinal geçirgenlik belirteci zonulinde anlamlı olarak azalma ve fekal kalprotektin seviyesinde %30 oranında azalma tespit edildiği belirtilmiştir (256). PsA hastalarında yapılan başka bir araştırmada ayıbalığı yağı ve soya yağının terapötik etkisi araştırılmıştır. Başlangıçta inflamasyon belirteçleri arasında fekal kalprotektin de değerlendirilmiş, hastaların %21'inde 50 $\mu\text{g/g}$ 'ın üzerinde tespit edildiği belirtilmiştir. Ayrıca fekal kalprotektin düzeyinin CRP'ye kıyasla etkilenen hassas eklem sayısı ile güçlü şekilde korele olduğu saptanmıştır. Kullanılan yağlardan sonra tekrar fekal kalprotektin düzeyi değerlendirmesi yapılmayan araştırmada, fekal kalprotektinin PsA hastalarında asemptomatik kolit göstergesi olabileceği bildirilmiştir (238). Romatoid artrit (RA), PsA, polimyaljia romatika (PMR) hastalarının dahil edildiği, başlangıç ve tedavi sonrası 1,3, ve 6. aylarda IL-6, serum ve fekal kalprotektin seviyelerinin değerlendirildiği bir araştırmada fekal kalprotektin, tedavi ile düzeyi azaldığından hastalık stabilizasyonunu değerlendirmede faydalı bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada RA, PsA, PMR gruplarının fekal kalprotektin düzeyleri kıyaslanmamıştır (257).

Fekal ölçüm dışında serumda da kalprotektin düzeyi ölçülebilmektedir. PsA, psoriasis, püstüler psoriasis, atopik dermatit (AD) tanılı hastaların ve sağlıklı kontrollerin serum kalprotektin düzeyini değerlendiren bir araştırmada psoriasis grubunda AD ve sağlıklı kişilere göre serum kalprotektin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Psoriasis gruplarına bakıldığında ise PsA tanılı hastalarda diğerlerine kıyasla serum kalprotektin daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca araştırmada serum kalprotektin düzeyi eklem şikayetleriyle ilişkili bulunurken VYA ile ilişkisiz bulunmuştur (258).

Günümüzde fekal kalprotektin düzeyinin hastalık aktivitesi ile yakından ilişkili olduğu tespit edilen ve bu konuda oldukça fazla araştırma yapılan hastalık grubu SpA'dır. SpA, vertebraları tutan, inflamasyon ile karakterize bir grup hastalıktır. Aksiyel veya periferik olabilir. SpA, AS, PsA, reaktif artrit, juvenil idiopatik artrit, anterior üveit, ÜK veya CH ilişkili olabilir. Bunlar, altta yatan hastalığın belli olduğu anlamına gelen farklılaşmış SpA olarak isimlendirilir. Farklılaşmamış SpA ise SpA tanısı konulmasına rağmen altta yatan primer patoloji tespit edilemediği anlamına gelmektedir (259). SpA'da fekal kalprotektin ilişkisinin araştırılması ilk olarak 2003'te Bjarnason ve ark. (260) tarafından yapılmıştır. AS hastalarında ve birinci derece akrabalarında fekal kalprotektin seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Klinberg ve ark.'nın (261) AS hastalarında yaptığı araştırmada hastaların neredeyse tamamı düşük veya normal serum kalprotektin düzeylerine sahipken %68'inde fekal kalprotektin seviyesinin 50 µg/g'ın %30'unda ise 200 µg/g'ın üzerinde bulunmuştur. Ayrıca fekal kalprotektin seviyesi ESH, CRP, hastalık aktivite skoru, hastalık süresi ve etkilenen eklem sayısı ile ilişkili bulunmuştur. Kang ve ark.'nın (262) araştırmasında fekal kalprotektin seviyelerinin aksiyel SpA hastalarında CRP, ESH ve hastalık aktivite skorlarıyla ilişkili olduğu, hastalarda psoriasis ve üveit öyküsünün bulunmasının fekal kalprotektin seviyelerini etkilemediği ve fekal kalprotektin seviyesinin aksiyel tutulumdan ziyade periferik tutulumla daha ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ercal ve ark.'nın (263) araştırmasında AS, RA ve kontrol grubu kıyaslanmış, fekal kalprotektin seviyesi AS hastalarında RA ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ma ve ark.'nın (239) metanalizlerinde fekal kalprotektin seviyesinin SpA hastalarında yüksek olduğu, hastalık aktivitesini yansıtan CRP, ESH ve bazı skorlamalar ile

korele olduğu dolayısıyla SpA için iyi bir biyobelirteç olduğu belirtilmiştir. Campos ve ark. (264) araştırmalarında endoskopi ile alınan kolonik biyopsilerde mikroskopik inflamasyon olan SpA hastalarında fekal kalprotektin seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu, dolayısıyla fekal kalprotektinin SpA hastalarında mikroskopik intestinal inflamasyonun iyi bir göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir. Ostgard ve ark.'nın (265) araştırmasında adalimumab tedavisi başlanan SpA hastalarında başlangıç fekal kalprotektin seviyesi yüksek olanların tedaviye daha iyi yanıt verdikleri belirtilmiştir. Juvenil idiopatik artrit hastalarında fekal kalprotektin seviyesinin yüksek olduğunu bildiren veriler bulunmaktadır (266). RA hastalarında fekal kalprotektinin serum kalprotektine kıyasla daha iyi bir intestinal inflamasyon göstergesi olduğu ve intestinal geçirgenlik ile korele olduğu belirtilmiştir (267).

Behçet hastalığında fekal kalprotektin düzeyi ile ilgili yapılmış bazı araştırmalar bulunmaktadır. Özşeker ve ark. (268), GİS semptomu olmayan Behçet hastalarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek fekal kalprotektin seviyelerine sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca endoskopide kolonda ülser tespit edilen hastalarda edilemeyen hastalara kıyasla fekal kalprotektin seviyesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu, sonuçta Behçet GİS tutulumu için fekal kalprotektinin faydalı bir belirteç olduğu belirtilmiştir. Başka bir araştırmada fekal kalprotektinin GİS tutulumlu Behçet hastalarında hastalık aktivitesini yansıtan iyi bir belirteç olduğu, serum kalprotektinin ise olmadığı belirtilmiştir (269). Kim ve ark.'nın (270) araştırmasında intestinal ülser bulunan hastalarda bulunmayanlara kıyasla ve ülser bulunanlar arasında da tipik ülseri bulunanlarda atipik ülseri bulunanlara kıyasla fekal kalprotektin düzeyi anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca fekal kalprotektin seviyesi Behçet intestinal hastalık aktivitesi ile korele bulunmuştur.

Bazı dermatolojik hastalıklarda da fekal kalprotektin araştırılmıştır. AD hastalarında fekal kalprotektin düzeyi ile ilgili yapılmış bazı araştırmalar bulunmaktadır. Oruvuori ve ark. (271) 2 aylık bebeklerde fekal kalprotektin düzeyi 90 persentilin üzerinde olanlarda 6 yaşında, atopik dermatit riskinin 2 kat, astım-bronşit riskinin 2,4 kat arttığını tespit etmişlerdir. Seo ve ark.'nın (272) araştırmasında fekal kalprotektin düzeyi 50 µg/g'ın üzerinde olanlarda 50 µg/g'dan düşük olanlara kıyasla AD hastalık şiddeti, IgE düzeyi, eozinofili anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Švigir ve

ark. (273), AD’li besin alerjisi olan çocuklarda, AD’li besin alerjisi olmayan çocuklara göre fekal kalprotektin düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğunu, fekal kalprotektinin AD’li çocuklarda besin alerjisini gösteren bir belirteç olabileceğini, ayrıca fekal kalprotektin seviyesini AD hastalık aktivitesi ile korele bulduklarını belirtmişlerdir. Eşer ve ark. (274), hidradenitis süpürativa hastalarında fekal kalprotektin seviyesinin aktif hastalığı olanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ülkemizde yapılan bir araştırmada rozase hastalarında kontrol grubuna kıyasla fekal kalprotektin seviyesinin ve GSDÖ skorunun anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (275).



6. SONUÇLAR

İntestinal inflamasyonun iyi bir belirteci olan fekal kalprotektin düzeyi psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir. 50 µg/g eşik değeri olarak belirlendiğinde hasta grubunun %95'inin, kontrol grubunun %48,8'inin fekal kalprotektin düzeyi yüksek olarak tespit edilmiştir. İBH için, daha üzeri belirgin inflamasyon olarak tanımlanan 250 µg/g eşik değeri olarak belirlendiğinde ise hasta grubunun %47,5'inin, kontrol grubunun ise %5'inin fekal kalprotektin düzeyi yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu eşik değerlerine göre dağılımları karşılaştırıldığında hasta grubunun anlamlı olarak daha fazla eşik değeri aşan kişi sayısına sahip olduğu saptanmıştır. Fekal kalprotektin düzeyi yüksek olan psoriasis hastalarının İBH adayı olup olmadığı kesin olarak bilinmemekle birlikte fekal kalprotektinin prelinik evredeki İBH hastalarında yükseldiği bilindiğinden bu hastaların İBH riski taşıyor olabileceği düşünülmüştür. Bunun kesin olarak tespit edilmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

GİS semptomlarını yansıtan total GSDÖ skoru hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Her iki grup arasında GSDÖ alt skorları açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Buna dayanarak psoriasis hastalarında GİS şikayetlerinin daha fazla görüldüğü sonucu çıkarılmıştır.

Hasta grubunda GSDÖ total skoru ve alt skorları ile fekal kalprotektin arasında bir korelasyon tespit edilmemiştir. Kontrol grubunda ise GSDÖ total skoru ile ve kabızlık alt skoru ile pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bu sonuç psoriasis hastalarında GİS semptomu varlığından bağımsız şekilde fekal kalprotektin düzeyinin yüksek olabileceğini göstermektedir. İBH tanısı konulduğu anda buna bağlı komplikasyonların yüksek oranda görüldüğü bilindiğinden prelinik evredeki İBH'yi tespit etmek önemlidir. Bu nedenle de psoriasis hastalarının fekal kalprotektin ölçümü ile düzenli aralıklarla taranmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz. Komorbiditeleri ile ele almamız ve yönetmemiz gereken psoriasis hastalarında varsa prelinik İBH'yi tespit edebilmek için fekal kalprotektin düzeyi ölçümü kullanılabilir. İntestinal inflamasyon tespit edilen hastalarda hem psoriasis hem de İBH'ye iyi geldiği bilinen metotreksat, TNF-α inhibitörleri, IL-12/23

inhibitörü ve IL-23 inhibitörlerinin tercih edilmesi ve İBH'yi alevlendirebileceği bilinen IL-17 inhibitörlerinden kaçınılması faydalı olabilir.

Psoriasisın şiddetini yansıtan PAŞİ skoru ve VYA ile fekal kalprotektin düzeyi arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Buna göre şiddetli psoriasise sahip hastaların intestinal inflamasyon düzeylerinin daha yüksek olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca fekal kalprotektin düzeyi 250 µg/g'ın üzerinde olan kişilerin PAŞİ ve VYA değerleri anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Bu sonuçlar fekal kalprotektin düzeyi ölçümünün özellikle yaygın psoriasise sahip hastalarda daha önemli olabileceğini düşündürmüştür.

CRP ile güncel PAŞİ skoru, maks ve güncel VYA arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Fekal kalprotektin düzeyinin korelasyonu ile kıyaslandığında daha zayıf olarak yorumlanmıştır. ESH ile PAŞİ skorları ve VYA değerleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Genital bölgede psoriasis bulunanlarla bulunmayanlar fekal kalprotektin düzeyi açısından karşılaştırıldığında lezyon bulunanlarda fekal kalprotektin düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Genital psoriasise sahip hastaların olmayanlara göre yüksek intestinal inflamasyona sahip olması daha muhtemeldir. Bu durumun genital psoriasisın artmış PsA riski taşıyor olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

PsA tanısı olanlarla olmayanlar arasında fekal kalprotektin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmese de PsA tanısı bulunması ve eklemlerde şişlik/hassasiyet öyküsü ile fekal kalprotektin düzeyi arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Gironés Petit R, Cano Fernández A, Ortiz Rodrigo A, et al. Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol 22, num 9, p 4983. 2021.
2. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(3):377-90.
3. Bressler B, Panaccione R, Fedorak RN, Seidman EG. Clinicians' guide to the use of fecal calprotectin to identify and monitor disease activity in inflammatory bowel disease. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2015;29:369-72.
4. Rodríguez-Lago I, Zabana Y, Barreiro-de Acosta M. Diagnosis and natural history of preclinical and early inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2020;33(5):443-52.
5. Torres J, Mehandru S, Colombel J.-F., Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease.
6. Du L, Ha C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis.
7. Fu Y, Lee C-H, Chi C-C. Association of psoriasis with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA dermatology*. 2018;154(12):1417-23.
8. Kim M, Choi KH, Hwang SW, Lee YB, Park HJ, Bae JM. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of inflammatory skin diseases: a population-based cross-sectional study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(1):40-8.
9. Bechet PE. Psoriasis: A brief historical review. *Archives of Dermatology and Syphilology*. 1936;33(2):327-34.
10. Gürer MA, Adışen E. Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2008;42.
11. Michalek IM, Loring B, John SM. Global report on psoriasis: World Health Organization; 2016.

12. Christophers E. Psoriasis— epidemiology and clinical spectrum. *Clinical and experimental dermatology*. 2001;26(4):314-20.
13. Parisi R, Iskandar IY, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CE, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *Bmj*. 2020;369.
14. Yaylı S, Topbaş M, Arıca DA, Tuğcugil S, Çapkın E, Bahadır S. Trabzon ilinde psoriasis prevalansı. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2016;50(4).
15. Serdaroğlu S, Parlak AH, Engin B, et al. The prevalence of psoriasis and vitiligo in a rural area in Turkey. *Journal of the Turkish Academy of Dermatology*. 2012;6(1).
16. Yaylı S BSL. Epidemiyoloji. In: Alpsoy E ET, Şendur N editor. Tüm Yönleriyle Psoriasis. 1 ed. Türkiye: Galenos; 2020. p. 19.
17. Iskandar I, Parisi R, Griffiths C, Ashcroft D, Atlas GP. Systematic review examining changes over time and variation in the incidence and prevalence of psoriasis by age and gender. *British Journal of Dermatology*. 2021;184(2):243-58.
18. Atakan N, Yazici AC, Özarmağan G, et al. TUR-PSO: A cross-sectional, study investigating quality of life and treatment status of psoriasis patients in Turkey. *The Journal of dermatology*. 2016;43(3):298-304.
19. Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1993;29(3):428-34.
20. Duffy D, Spelman L, Martin N. Psoriasis in Australian twins. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1993;29(3):428-34.
21. T E. Psoriasis Etiyopatogenezinde Güncel Bilgiler. In: Alpsoy E ET, Şendur N, editor. Tüm Yönleriyle Psoriasis. 1 ed. Türkiye: Galenos; 2020. p. 19.
22. Huang Y-H, Kuo C-F, Huang L-H, Hsieh M-Y. Familial aggregation of psoriasis and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(1):115.
23. Lønnberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik K, Pedersen O, Thomsen S. Heritability of psoriasis in a large twin sample. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(2):412-6.



24. Allen MH, Ameen H, Veal C, et al. The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late-onset psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005;124(1):103-6.
25. Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2018;178(4):854-62.
26. Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, Simpson MA, Barker JN. Psoriasis and genetics. *Acta dermato-venereologica*. 2020;100(3):54-64.
27. Babaie F, Omraninava M, Gorabi AM, et al. Etiopathogenesis of psoriasis from genetic perspective: an updated review. *Current Genomics*. 2022;23(3):163.
28. Norrlind R. The significance of infections in the origination of psoriasis.
29. Baker B, Laman J, Powles A, et al. Peptidoglycan and peptidoglycan-specific Th1 cells in psoriatic skin lesions. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2006;209(2):174-81.
30. Namazi M. Paradoxical exacerbation of psoriasis in AIDS: proposed explanations including the potential roles of substance P and gram-negative bacteria.
31. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives.
32. GRACE K KIM D. b JAMES Q. DEL ROSSO, DO; Drug-Provoked Psoriasis: Is It Drug Induced or Drug Aggravated? Understanding Pathophysiology and Clinical Relevance. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2010;3(1):32-8.
33. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications.
34. Wine-Lee L, Keller SC, Wilck MB, Gluckman SJ, Van Voorhees AS. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;69(6):1003-13.
35. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk factors for the development of psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(18):4347.

36. Gunes AT, Fetil E, Akarsu S, Ozbagcivan O, Babayeva L. Possible triggering effect of influenza vaccination on psoriasis. *Journal of immunology research*. 2015;2015.
37. Koca R, Altinyazar HC, Numanoglu G, Ünalacak M. Guttate psoriasis-like lesions following BCG vaccination. *Journal of tropical pediatrics*. 2004;50(3):178-9.
38. Takayama K, Satoh T, Hayashi M, Yokozeki H. Psoriatic skin lesions induced by BCG vaccination. *Acta dermato-venereologica*. 2008;88(6):621-2.
39. Macias VC, Cunha D. Psoriasis triggered by tetanus-diphtheria vaccination.
40. Yoneyama S, Kamiya K, Kishimoto M, Komine M, Ohtsuki M. Generalized exacerbation of psoriasis vulgaris induced by pneumococcal polysaccharide vaccine.
41. Wu P-C, Huang I-H, Wang C-W, Tsai C-C, Chung W-H, Chen C-B. New onset and exacerbations of psoriasis following COVID-19 vaccines: a systematic review. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2022;23(6):775-99.
42. Bahadır S. Dermatolojide Tanı Koydurucu Spesifik Klinik Bulgular. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*2003;23(1):81-8. 2003;23(1):81-8.
43. Alpsoy E. Klinik (Tanım, Klinik Özellikler, Ayırıcı Tanı). In: Alpsoy E ET, Şendur N, editor. Tüm Yönleriyle Psoriasis. 1 ed. Türkiye: Galenos; 2020. p. 45-68.
44. Chrousos GP. The hypothalamic–pituitary–adrenal axis and immune-mediated inflammation. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(20):1351-63.
45. Slominski A, Ermak G, Mazurkiewicz JE, Baker J, Wortsman J. Characterization of corticotropin-releasing hormone (CRH) in human skin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(3):1020-4.
46. Cemil BC, Canpolat F, Yilmazer D, Eskioğlu F, Alper M. The association of PASI scores with CRH-R1 expression in patients with psoriasis. *Archives of dermatological research*. 2012;304:127-32.
47. Rousset L, Halioua B. Stress and psoriasis. *International journal of dermatology*. 2018;57(10):1165-72.
48. Richards H, Ray D, Kirby B, et al. Response of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis to psychological stress in patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2005;153(6):1114-20.

49. Schmid-Ott G, Jacobs R, Jäger B, et al. Stress-Induced Endocrine and Immunological Changes in Psoriasis Patients and Healthy Controls A Preliminary Study. *Psychotherapy and psychosomatics*. 1998;67(1):37-42.
50. Saint-Mezard P, Chavagnac C, Bosset S, et al. Psychological stress exerts an adjuvant effect on skin dendritic cell functions in vivo. *The Journal of Immunology*. 2003;171(8):4073-80.
51. Brenaut E, Horreau C, Pouplard C, et al. Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013;27:30-5.
52. Farkas Á, Kemény L, Széll M, Dobozy A, Bata-Csörgő Z. Ethanol and acetone stimulate the proliferation of HaCaT keratinocytes: the possible role of alcohol in exacerbating psoriasis. *Archives of dermatological research*. 2003;295:56-62.
53. Farkas A, Kemeny L. The alcohol metabolite acetaldehyde and psoriasis: another trigger factor? *Clinical and experimental dermatology*. 2010;35(8):923-5.
54. Szentkereszty-Kovács Z, Gáspár K, Szegedi A, Kemény L, Kovács D, Töröcsik D. Alcohol in Psoriasis—from bench to bedside. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(9):4987.
55. Armstrong A, Armstrong E, Fuller E, Sockolov M, Voyles S. Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *British Journal of Dermatology*. 2011;165(6):1162-8.
56. Jensen P, Skov L. Psoriasis and obesity. *Dermatology*. 2017;232(6):633-9.
57. Kanda N, Hoashi T, Saeki H. Nutrition and psoriasis. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(15):5405.
58. Barrea L, Macchia PE, Tarantino G, et al. Nutrition: A key environmental dietary factor in clinical severity and cardio-metabolic risk in psoriatic male patients evaluated by 7-day food-frequency questionnaire. *Journal of Translational Medicine*. 2015;13(1):1-10.
59. Chen YJ, Ho HJ, Tseng CH, Lai ZL, Shieh JJ, Wu CY. Intestinal microbiota profiling and predicted metabolic dysregulation in psoriasis patients. *Experimental dermatology*. 2018;27(12):1336-43.

60. Buhaş MC, Gavrilăş LI, Candrea R, et al. Gut microbiota in psoriasis.
61. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clinics in dermatology*. 2007;25(6):524-8.
62. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*. 2007;449(7162):564-9.
63. Mahil SK, Capon F, Barker JN, editors. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Seminars in immunopathology*; 2016: Springer.
64. Fuentes Duculan J, Bonifacio KM, Hawkes JE, et al. Autoantigens ADAMTSL 5 and LL 37 are significantly upregulated in active Psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells and other leukocytes. *Experimental dermatology*. 2017;26(11):1075-82.
65. Benhadou F, Mintoff D, Del Marmol V. Psoriasis: keratinocytes or immune cells—which is the trigger? *Dermatology*. 2019;235(2):91-100.
66. Chung Y, Chang SH, Martinez GJ, et al. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity*. 2009;30(4):576-87.
67. Dinarello CA. IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;103(1):11-24.
68. Heidenreich R, Röcken M, Ghoreschi K. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. *International journal of experimental pathology*. 2009;90(3):232-48.
69. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *The Journal of experimental medicine*. 2005;202(1):135-43.
70. Morizane S, Yamasaki K, Mühleisen B, et al. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands.
71. Lande R, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells: key players in the initiation and regulation of immune responses. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1183(1):89-103.

72. Kamata M, Tada Y. Dendritic cells and macrophages in the pathogenesis of psoriasis. *Frontiers in immunology*. 2022;13:941071.
73. Kim HJ, Jang J, Lee EH, Jung S, Roh JY, Jung Y. Decreased expression of response gene to complement 32 in psoriasis and its association with reduced M2 macrophage polarization. *The Journal of Dermatology*. 2019;46(2):166-8.
74. Mrowietz U. Neutrophils' sexiness is independent of trendy fashion.
75. Chiang C-C, Cheng W-J, Korinek M, Lin C-Y, Hwang T-L. Neutrophils in psoriasis. *Frontiers in immunology*. 2019;10:2376.
76. Ottaviani C, Nasorri F, Bedini C, de Pità O, Girolomoni G, Cavani A. CD56brightCD16-NK cells accumulate in psoriatic skin in response to CXCL10 and CCL5 and exacerbate skin inflammation. *European journal of immunology*. 2006;36(1):118-28.
77. Yawalkar N, Schmid S, Braathen L, Pichler W. Perforin and granzyme B may contribute to skin inflammation in atopic dermatitis and psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2001;144(6):1133-9.
78. Zeng X, Chen H, Gupta R, Paz-Altschul O, Bowcock AM, Liao W. Deletion of the activating NKG 2C receptor and a functional polymorphism in its ligand HLA-E in psoriasis susceptibility. *Experimental dermatology*. 2013;22(10):679-81.
79. Patel F, Marusina AI, Duong C, Adamopoulos IE, Maverakis E. NKG 2C, HLA-E and their association with psoriasis. *Experimental dermatology*. 2013;22(12):797-9.
80. Schlaak JF, Buslau M, Jochum W, et al. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *Journal of Investigative Dermatology*. 1994;102(2):145-9.
81. Harden JL, Johnson-Huang LM, Chamian MF, et al. Humanized anti-IFN- γ (HuZAF) in the treatment of psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(2):553-6. e3.
82. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie M-H, de Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(3):1910-4.
83. Hu P, Wang M, Gao H, et al. The role of helper T cells in psoriasis. *Frontiers in immunology*. 2021;12:788940.

84. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nature immunology*. 2007;8(9):950-7.
85. Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010;130(5):1373-83.
86. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a TH17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature*. 2007;445(7128):648-51.
87. Wolk K, Witte E, Wallace E, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *European journal of immunology*. 2006;36(5):1309-23.
88. Nograles K, Zaba L, Guttman-Yassky E, et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *British Journal of Dermatology*. 2008;159(5):1092-102.
89. Antoniu SA. Discontinued drugs 2011: pulmonary, allergy, gastrointestinal and arthritis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2012;21(11):1607-18.
90. Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, et al. Foxp3⁺ CD25⁺ CD4⁺ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunological reviews*. 2006;212(1):8-27.
91. Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work.
92. Rodriguez RS, Pauli ML, Neuhaus IM, et al. Memory regulatory T cells reside in human skin. *The Journal of clinical investigation*. 2014;124(3):1027-36.
93. Nussbaum L, Chen Y, Ogg G. Role of regulatory T cells in psoriasis pathogenesis and treatment. *British journal of dermatology*. 2021;184(1):14-24.
94. Li B, Lei J, Yang L, et al. Dysregulation of akt-FOXO1 pathway leads to dysfunction of regulatory T cells in patients with psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2019;139(10):2098-107.
95. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4⁺ CD25^{high} regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained



pathogenic effector T cell proliferation. *The Journal of Immunology*. 2005;174(1):164-73.

96. Goodman WA, Levine AD, Massari JV, Sugiyama H, McCormick TS, Cooper KD. IL-6 signaling in psoriasis prevents immune suppression by regulatory T cells. *The Journal of Immunology*. 2009;183(5):3170-6.

97. Zhang L, Yang X-Q, Cheng J, Hui R-S, Gao T-W. Increased Th17 cells are accompanied by FoxP3+ Treg cell accumulation and correlated with psoriasis disease severity. *Clinical immunology*. 2010;135(1):108-17.

98. Bovenschen HJ, Van De Kerkhof PC, Van Erp PE, Woestenenk R, Joosten I, Koenen HJ. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011;131(9):1853-60.

99. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(4-5):490-5.

100. Boehncke W, Schön M. Psoriasis Lancet, 386 (2015). *View PDF View article View in Scopus*.983-94.

101. Ozkesici-Kurt B, Dönmez L, Nazlim B, et al. Defining the natural course of psoriasis: A single-center cohort study of 100 patients. *TURK DERMATOLOJİ DERGİSİ-TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY*. 2018;12(1).

102. Romiti R. Plaque-type psoriasis—chronic plaque, guttate, and erythrodermic phenotypes. *Psoriasis*: CRC Press; 2017. p. 45-54.

103. Alpsoy E, Polat M, FettahlioGlu-Karaman B, et al. Internalized stigma in

psoriasis: a multicenter study. *The Journal of dermatology*. 2017;44(8):885-91.

104. KO HC, JWA SW, Song M, KIM MB, KWON KS. Clinical course of guttate psoriasis: long-term follow-up study. *The Journal of dermatology*. 2010;37(10):894-9.

105. Canal-García E, Bosch-Amate X, Belinchón I, Puig L. [Translated article] Nail Psoriasis. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2022;113(5):T481-T90.

106. Chung J, Duffin KC, Takeshita J, et al. Palmoplantar psoriasis is associated with greater impairment of health-related quality of life compared with moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(4):623-32.

107. Syed ZU, Khachemoune A. Inverse psoriasis: case presentation and review.
108. Meeuwis KA, Potts Bleakman A, van de Kerkhof PC, et al. Prevalence of genital psoriasis in patients with psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2018;29(8):754-60.
109. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis–oral therapy with a new retinoid. *Dermatology*. 1978;157(4):238-44.
110. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;69(5):729-35.
111. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;73(2):242-8.
112. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(5):851-64.
113. Zenke Y, Ohara Y, Kobayashi D, et al. Nail findings in patients with psoriatic arthritis: A cross-sectional study with special reference to transverse grooves. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(5):863-7.
114. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a **population-based study**. *Arthritis Care & Research*. 2009;61(2):233-9.
115. Gottlieb AB, Merola JF. Axial psoriatic arthritis: an update for dermatologists. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021;84(1):92-101.
116. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *European heart journal*. 2010;31(8):1000-6.

117. Ozden HK, Polat M, Ozturk S, Bugdayci G. Assessment of subclinical cardiac damage in chronic plaque psoriasis patients: a case control study. *Archives of Medical Science-Atherosclerotic Diseases*. 2016;1(1):126-32.
118. Kimball AB, Guerin A, Latremouille-Viau D, et al. Coronary heart disease and stroke risk in patients with psoriasis: retrospective analysis. *The American journal of medicine*. 2010;123(4):350-7.
119. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nature immunology*. 2011;12(3):204-12.
120. Weber B, Merola JF, Husni ME, Di Carli M, Berger JS, Garshick MS. Psoriasis and cardiovascular disease: novel mechanisms and evolving therapeutics.
121. Flammer AJ, Ruschitzka F. Psoriasis and atherosclerosis: two plaques, one syndrome? : Oxford University Press; 2012. p. 1989-91.
122. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Experimental dermatology*. 2011;20(4):303-7.
123. Armstrong A, Harskamp C, Armstrong E. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies.
124. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005;125(1):61-7.
125. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Archives of internal medicine*. 2007;167(15):1670-5.
126. Zhu KJ, Zhang C, Li M, Zhu CY, Shi G, Fan YM. Leptin levels in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2013;38(5):478-83.
127. Takahashi H, Tsuji H, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Increased plasma resistin and decreased omentin levels in Japanese patients with psoriasis. *Archives of dermatological research*. 2013;305:113-6.

128. Holm JG, Thomsen SF. Type 2 diabetes and psoriasis: links and risks.
129. Ucak S, Ekmekci T, Basat O, Koslu A, Altuntas Y. Comparison of various insulin sensitivity indices in psoriatic patients and their relationship with type of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2006;20(5):517-22.
130. Lee M-S, Lin R-Y, Lai M-S. Increased risk of diabetes mellitus in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(4):691-8.
131. Armstrong AW, Guérin A, Sundaram M, et al. Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(6):968-77. e2.
132. Cohen AD, Weitzman D, Dreiherr J. Psoriasis and hypertension: a case-control study. *Acta dermato-venereologica*. 2010;90(1):23-6.
133. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of hypertension*. 2013;31(3):433-43.
134. Armstrong AW, Lin SW, Chambers CJ, Sockolov ME, Chin DL. Psoriasis and hypertension severity: results from a case-control study. *PLoS One*. 2011;6(3):e18227.
135. Hu M, Yang Q, Zheng J. The association of psoriasis and hypertension: focusing on anti-inflammatory therapies and immunological mechanisms. *Clinical and experimental dermatology*. 2020;45(7):836-40.
136. Ma C, Harskamp C, Armstrong E, Armstrong A. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *British Journal of Dermatology*. 2013;168(3):486-95.
137. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clinics in dermatology*. 2018;36(1):21-8.
138. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2019;69(6):2672-82.

139. Ruan Z, Lu T, Chen Y, et al. Association between psoriasis and nonalcoholic fatty liver disease among outpatient US adults. *JAMA dermatology*. 2022;158(7):745-53.
140. Ganzetti G, Campanati A, Offidani A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: So far, so near. *World journal of hepatology*. 2015;7(3):315.
141. Sanyal D, Mukherjee P, Raychaudhuri M, Ghosh S, Mukherjee S, Chowdhury S. Profile of liver enzymes in non-alcoholic fatty liver disease in patients with impaired glucose tolerance and newly detected untreated type 2 diabetes. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2015;19(5):597.
142. Dowlatshahi EA, Wakke M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2014;134(6):1542-51.
143. Olivier C, ROBERT PD, Daihung D, et al. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Archives of dermatology*. 2010;146(8):891-5.
144. Menter A KN, Elmetts CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R; American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. . *J Am Acad Dermatol*. 2009;Apr; 60(4):643-59.
145. Arca E. Psoriasisde Kullanılan Tedavi seçenekleri. In: Alpsoy E ET, Şendur N, editor. Tüm Yönleriyle Psoriasis. 1 ed. Türkiye: Galenos; 2020. p. 211-7.
146. Elmetts CA, Lim HW, Stoff B, et al. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;81(3):775-804.
147. Chan ES, Cronstein BN. Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases. *Arthritis Research & Therapy*. 2002;4(4):1-8.
148. Menting SP, Dekker PM, Limpens J, Hooft L, Spuls PI. Methotrexate dosing regimen for plaque-type psoriasis: a systematic review of the use of test-dose, start-

dose, dosing scheme, dose adjustments, maximum dose and folic acid supplementation. *Acta dermato-venereologica*. 2016;96(1):23-8.

149. Menter A, Gelfand JM, Connor C, et al. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;82(6):1445-86.

150. Lebwohl M, Drake L, Menter A, et al. Consensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(4):544-53.

151. Prens E, van Joost T, Hegmans J, Ysselmuiden O, Benner R. Effects of cyclosporine on cytokines and cytokine receptors in psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;33(6):947-53.

152. Koç E. Psoriasiste Biyolojik Ajan Kullanımı. 2016.

153. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(4):1029-72.

154. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017;390(10114):2769-78.

155. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009;43(1):51-7.

156. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology*. 2001;120(4):816-9.

157. Snapper SB MD. Genetic factors in inflammatory bowel disease. In: SV K, editor. UpToDate2023.

158. Loftus Jr EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-17.

159. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S, editors. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Mayo Clinic Proceedings; 2006: Elsevier.

160. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(2):196-202.
161. Zhang Y-Z, Li Y-Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(1):91.
162. Di Sabatino A, Biancheri P, Rovedatti L, MacDonald TT, Corazza GR. New pathogenic paradigms in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(2):368-71.
163. Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, et al. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2008;57(12):1682-9.
164. Guan Q. A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Journal of immunology research*. 2019;2019.
165. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory bowel disease presentation and diagnosis. *Surgical Clinics*. 2019;99(6):1051-62.
166. Simrén M, Axelsson J, Gillberg R, Abrahamsson H, Svedlund J, Björnsson ES. Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(2):389-96.
167. Teruel C, Garrido E, Mesonero F. Diagnosis and management of functional symptoms in inflammatory bowel disease in remission. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(1):78-90.
168. Canavan C, Abrams K, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;23(8):1097-104.
169. Eaden J, Abrams K, Mayberry J. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48(4):526-35.
170. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS.

Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2015;110(3):444-54.

171. Gade AK, Douthit NT, Townsley E. Medical management of Crohn's disease.

172. Hashash JA RM. Medical management of moderate to severe Crohn disease in adults. In: SV K, editor. UpToDate2023.

173. Regueiro M HJ. Overview of the medical management of mild (low risk) Crohn disease in adults. In: SV K, editor. UpToDate2023.

174. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology*. 2015;148(5):1035-58. e3.

175. Cohen A, Dreiherr J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009;23(5):561-5.

176. Li W-Q, Han J-L, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(7):1200-5.

177. Alinaghi F, Tekin HG, Burisch J, Wu JJ, Thyssen JP, Egeberg A. Global Prevalence and Bidirectional Association Between Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease-A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2020;14(3):351-60.

178. Lee FI, Bellary S, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*. 1990;85(8).

179. M. YATES V, Watkinson G, Kelman A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *British Journal of Dermatology*. 1982;106(3):323-30.

180. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005;129(3):827-36.

181. Palucka AK, Blanck J-P, Bennett L, Pascual V, Banchereau J. Cross-regulation of TNF and IFN- α in autoimmune diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(9):3372-7.
182. Skroza N, Proietti I, Pampena R, et al. Correlations between psoriasis and inflammatory bowel diseases. *BioMed research international*. 2013;2013.
183. Consortium WTCC. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007;447(7145):661-78.
184. Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, et al. Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease.
185. Ellinghaus D, Ellinghaus E, Nair RP, et al. Combined analysis of genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci. *Am J Hum Genet*. 2012;90(4):636-47.
186. Ciccacci C, Biancone L, Di Fusco D, et al. TRAF3IP2 gene is associated with cutaneous extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(1):44-52.
187. Salzman NH. Microbiota-immune system interaction: an uneasy alliance.
188. Mankertz J, Tavalali S, Schmitz H, Mankertz A, Riecken EO, Fromm M, and Schulzke JD. *Expression from the human occludin promoter is affected by tumor necrosis factor alpha and interferon gamma* *J Cell Sci*. 2000;113:2085-90.
189. Buisine M, Desreumaux P, Leteurtre E, et al. Mucin gene expression in intestinal epithelial cells in Crohn's disease. *Gut*. 2001;49(4):544-51.
190. Visconti B, Paolino G, Carotti S, et al. Immunohistochemical expression of VDR is associated with reduced integrity of tight junction complex in psoriatic skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(10):2038-42.
191. Baumgart D, Thomas S, Przesdzing I, et al. Exaggerated inflammatory response of primary human myeloid dendritic cells to lipopolysaccharide in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical & Experimental Immunology*. 2009;157(3):423-36.

192. Leal MC, Däbritz J. Immunoregulatory role of myeloid-derived cells in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(12):2936-47.
193. Bain C, Scott C, Uronen-Hansson H, et al. Resident and pro-inflammatory macrophages in the colon represent alternative context-dependent fates of the same Ly6Chi monocyte precursors. *Mucosal immunology*. 2013;6(3):498-510.
194. Nishida Y, Murase K, Isomoto H, et al. Different distribution of mast cells and macrophages in colonic mucosa of patients with collagenous colitis and inflammatory bowel disease. *Hepato-gastroenterology*. 2002;49(45):678-82.
195. Harvima IT, Nilsson G, Suttle M-M, Naukkarinen A. Is there a role for mast cells in psoriasis? *Archives of dermatological research*. 2008;300:461-78.
196. Vlachos C, Gaitanis G, Katsanos KH, Christodoulou DK, Tsianos E, Bassukas ID. Psoriasis and inflammatory bowel disease: links and risks. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2016:73-92.
197. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012;61(12):1693-700.
198. Targan SR, Feagan B, Vermeire S, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study of Brodalumab in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(11):1599-607.
199. Wang Y, Liu XP, Zhao ZB, Chen JH, Yu CG. Expression of CD4+ forkhead box P3 (FOXP3)+ regulatory T cells in inflammatory bowel disease. *Journal of digestive diseases*. 2011;12(4):286-94.
200. Lolli E, Saraceno R, Calabrese E, et al. Psoriasis phenotype in inflammatory bowel disease: a case-control prospective study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015;9(9):699-707.
201. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochemical and biophysical research communications*. 1965;19(6):739-44.
202. Marenholz I, RC L. Heizmann CW, 2006. An update of the S100 nomenclature. *BBA*; 1763.
203. Kehl-Fie TE, Chitayat S, Hood MI, et al. Nutrient metal sequestration by calprotectin inhibits bacterial superoxide defense, enhancing neutrophil killing of *Staphylococcus aureus*. *Cell host & microbe*. 2011;10(2):158-64.

204. Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nature medicine*. 2007;13(9):1042-9.
205. Røseth A, Fagerhol M, Aadland E, Schjønsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces: a methodologic study.
206. Ayling RM, Kok K. Fecal calprotectin. *Advances in clinical chemistry*. 2018;87:161-90.
207. Joshi S, Lewis SJ, Creanor S, Ayling RM. Age-related faecal calprotectin, lactoferrin and tumour M2-PK concentrations in healthy volunteers. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2010;47(3):259-63.
208. Davidson F, Lock RJ. Paediatric reference ranges for faecal calprotectin: a UK study. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2017;54(2):214-8.
209. Ezri J, Nydegger A. [Pediatrics. Fecal calprotectin in children: use and interpretation]. *Rev Med Suisse*. 2011;7(277):69-70.
210. Kristensen V, Malmstrøm GH, Skar V, Røseth A, Moum B. Clinical importance of faecal calprotectin variability in inflammatory bowel disease: intra-individual variability and standardisation of sampling procedure. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(5):548-55.
211. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut*. 1999;45(3):362-6.
212. Poullis A, Foster R, Mendall MA, Shreeve D, Wiener K. Proton pump inhibitors are associated with elevation of faecal calprotectin and may affect specificity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(5):573-4; author reply 4.
213. Tøn H, Brandsnes, Dale S, et al. Improved assay for fecal calprotectin. *Clin Chim Acta*. 2000;292(1-2):41-54.
214. Poullis A, Foster R, Shetty A, Fagerhol MK, Mendall MA. Bowel inflammation as measured by fecal calprotectin: a link between lifestyle factors and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(2):279-84.
215. von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(4):803-13.

216. Waugh N, Cummins E, Royle P, et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013;17(55):xv-xix, 1-211.
217. Lin JF, Chen JM, Zuo JH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(8):1407-15.
218. Mao R, Xiao YL, Gao X, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(10):1894-9.
219. Molander P, Sipponen T, Kemppainen H, et al. Achievement of deep remission during scheduled maintenance therapy with TNF α -blocking agents in IBD. *J Crohns Colitis*. 2013;7(9):730-5.
220. Guidi L, Marzo M, Andrisani G, et al. Faecal calprotectin assay after induction with anti-Tumour Necrosis Factor α agents in inflammatory bowel disease: Prediction of clinical response and mucosal healing at one year. *Dig Liver Dis*. 2014;46(11):974-9.
221. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods*. 2009;41(4):1149-60.
222. Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G. GSRS--a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci*. 1988;33(2):129-34.
223. Turan N, Aşt TA, Kaya N. Reliability and Validity of the Turkish Version of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale. *Gastroenterol Nurs*. 2017;40(1):47-55.
224. Yates VM, Watkinson G, Kelman A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol*. 1982;106(3):323-30.
225. Saviano A, Candelli M, Zanza C, Piccioni A, Migneco A, Ojetto V. Gastrointestinal Involvement in Extra-Digestive Disease: Which Is the Role of Fecal Calprotectin? *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(10).

226. Richer V, Roubille C, Fleming P, et al. Psoriasis and Smoking: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis With Qualitative Analysis of Effect of Smoking on Psoriasis Severity. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(3):221-7.
227. Warnecke C, Manousaridis I, Herr R, et al. Cardiovascular and metabolic risk profile in German patients with moderate and severe psoriasis: a case control study.
228. Zhang C, Zhu KJ, Zheng HF, et al. The effect of overweight and obesity on psoriasis patients in Chinese Han population: a hospital-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(1):87-91.
229. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):643-59.
230. Adarsh MB, Dogra S, Vaiphei K, Vaishnavi C, Sinha SK, Sharma A. Evaluation of subclinical gut inflammation using faecal calprotectin levels and colonic mucosal biopsy in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol*. 2019;181(2):401-2.
231. Di Brizzi EV, Rocco A, Babino G, Buononato D, Argenziano G, Balato A. Evaluation of the Role of Faecal Calprotectin in the Management of Psoriatic Patients under Treatment with Biologic Drugs. *Biomedicines*. 2022;10(11).
232. Ollech JE, Normatov I, Peleg N, et al. Effectiveness of Ustekinumab Dose Escalation in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(1):104-10.
233. Sipponen T, Savilahti E, Kärkkäinen P, et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(10):1392-8.
234. Whitehead SJ, French J, Brookes MJ, Ford C, Gama R. Between-assay variability of faecal calprotectin enzyme-linked immunosorbent assay kits. *Ann Clin Biochem*. 2013;50(Pt 1):53-61.
235. Oyaert M, Boel A, Jacobs J, et al. Analytical performance and diagnostic accuracy of six different faecal calprotectin assays in inflammatory bowel disease. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(10):1564-73.

236. Schoepfer AM, Trummel M, Seeholzer P, Seibold-Schmid B, Seibold F. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(1):32-9.
237. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(3):444-54.
238. Madland TM, Björkkjaer T, Brunborg LA, Frøyland L, Berstad A, Brun JG. Subjective improvement in patients with psoriatic arthritis after short-term oral treatment with seal oil. A pilot study with double blind comparison to soy oil. *J Rheumatol*. 2006;33(2):307-10.
239. Ma Y, Fan D, Xu S, et al. Calprotectin in spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2020;88:106948.
240. Beygi S, Lajevardi V, Abedini R. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(6):700-11.
241. van Rhee PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis.
242. Mendall MA, Chan D, Patel R, Kumar D. Faecal calprotectin: factors affecting levels and its potential role as a surrogate marker for risk of development of Crohn's Disease. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):126.
243. Christophers E, Henseler T, editors. Psoriasis type I and II as subtypes of nonpustular psoriasis. *Seminars in Dermatology*; 1992.
244. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1985;13(3):450-6.
245. Loo YP, Loo CH, Lim AL, et al. Prevalence and risk factors associated with psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Int J Rheum Dis*. 2023.
246. Eder P, Stawczyk-Eder K, Łykowska-Szuber L, et al. Association between disease duration and usefulness of fecal calprotectin measurement in patients with Crohn's disease. *Pol Arch Med Wewn*. 2014;124(1-2):51-7.

247. Sikora M, Chrabaszcz M, Maciejewski C, et al. Intestinal barrier integrity in patients with plaque psoriasis. *J Dermatol*. 2018;45(12):1468-70.
248. Sikora M, Stec A, Chrabaszcz M, et al. Clinical Implications of Intestinal Barrier Damage in Psoriasis. *J Inflamm Res*. 2021;14:237-43.
249. Richetta AG, Grassi S, Moliterni E, et al. Increased intestinal barrier permeability in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis. *J Dermatol*. 2020;47(10):e366-e8.
250. Chen YJ, Ho HJ, Tseng CH, Lai ZL, Shieh JJ, Wu CY. Intestinal microbiota profiling and predicted metabolic dysregulation in psoriasis patients. *Exp Dermatol*. 2018;27(12):1336-43.
251. Myers B, Brownstone N, Reddy V, et al. The gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(6):101494.
252. Masallat D, Moemen D. Gut bacterial microbiota in psoriasis: A case control study. *African Journal of Microbiology Research*. 2016;10(33):1337-43.
253. Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut*. 2019;68(3):423-33.
254. Gisondi P, Bellinato F, Maurelli M, et al. Reducing the Risk of Developing Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis. *Psoriasis (Auckl)*. 2022;12:213-20.
255. Deng Z, Wang S, Wu C, Wang C. IL-17 inhibitor-associated inflammatory bowel disease: A study based on literature and database analysis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1124628.
256. Haidmayer A, Bosch P, Lackner A, D'Orazio M, Fessler J, Stradner MH. Effects of Probiotic Strains on Disease Activity and Enteric Permeability in Psoriatic Arthritis-A Pilot Open-Label Study. *Nutrients*. 2020;12(8).
257. Scapaticci M, Bartolini A, Biscaro M, Biscaro R, Da Rin G. Interleukin-6 and Serum/Fecal Calprotectin as Useful Specific Markers for Monitoring Rheumatic Diseases: A Pilot Study. *Lab Med*. 2022;53(2):123-7.
258. Aochi S, Tsuji K, Sakaguchi M, et al. Markedly elevated serum levels of calcium-binding S100A8/A9 proteins in psoriatic arthritis are due to activated monocytes/macrophages. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(5):879-87.
259. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377(9783):2127-37.

260. Bjarnason I, Helgason KO, Geirsson AJ, et al. Subclinical intestinal inflammation and sacroiliac changes in relatives of patients with ankylosing spondylitis. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1598-605.
261. Klingberg E, Carlsten H, Hilme E, Hedberg M, Forsblad-d'Elia H. Calprotectin in ankylosing spondylitis--frequently elevated in feces, but normal in serum. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(4):435-44.
262. Kang KY, Park SH, Hong YS. Relationship between faecal calprotectin and inflammation in peripheral joints and entheses in axial spondyloarthritis. *Scand J Rheumatol*. 2020;49(5):397-404.
263. Ercalik C, Baskaya MC, Ozdem S, Butun B. Investigation of asymptomatic intestinal inflammation in ankylosing spondylitis by fecal calprotectin. *Arab J Gastroenterol*. 2021;22(4):272-7.
264. Campos JF, Resende GG, Barbosa AJA, et al. Fecal calprotectin as a biomarker of microscopic bowel inflammation in patients with spondyloarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2022;25(9):1078-86.
265. Østgård RD, Deleuran BW, Dam MY, Hansen IT, Jurik AG, Glerup H. Faecal calprotectin detects subclinical bowel inflammation and may predict treatment response in spondyloarthritis. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(1):48-55.
266. Lamot L, Miler M, Vukojević R, et al. The Increased Levels of Fecal Calprotectin in Children With Active Enthesitis Related Arthritis and MRI Signs of Sacroiliitis: The Results of a Single Center Cross-Sectional Exploratory Study in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:650619.
267. Heidt C, Kämmerer U, Fobker M, Rüffer A, Marquardt T, Reuss-Borst M. Assessment of Intestinal Permeability and Inflammation Bio-Markers in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Nutrients*. 2023;15(10).
268. Özşeker B, Şahin C, Özşeker HS, Efe SC, Kav T, Bayraktar Y. The Role of Fecal Calprotectin in Evaluating Intestinal Involvement of Behçet's Disease. *Dis Markers*. 2016;2016:5423043.
269. Esatoglu SN, Hatemi I, Ozguler Y, et al. Faecal but not serum calprotectin levels look promising in predicting active disease in Behçet's syndrome patients with gastrointestinal involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(6 Suppl 115):90-6.

270. Kim DH, Park Y, Kim B, et al. Fecal calprotectin as a non-invasive biomarker for intestinal involvement of Behçet's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(3):595-601.
271. Orivuori L, Mustonen K, de Goffau MC, et al. High level of fecal calprotectin at age 2 months as a marker of intestinal inflammation predicts atopic dermatitis and asthma by age 6. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(5):928-39.
272. Seo SC, Ahn SH, Ri S, et al. Elevated fecal calprotectin levels are associated with severity of atopic dermatitis in children. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2018;36(2):82-7.
273. Švigir A, Ljubojević Hadžavdić S, Zrinski Topić R, Leniček Krleža J, Pustišek N, Navratil M. Fecal Calprotectin as a Biomarker of Food Allergy and Disease Severity in Children with Atopic Dermatitis without Gastrointestinal Symptoms. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2021;29(4):175-83.
274. Eşer E, Engin B, Yüksel P, et al. Relationship between fecal calprotectin level and disease activity in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatol Ther*. 2020;33(2):e13232.
275. Aksu Çerman A, Aktaş Karabay E, Kaya HE, et al. Evaluation of fecal calprotectin as a marker of gastrointestinal inflammation in rosacea: A case-control study. *Dermatol Ther*. 2021;34(3):e14946.

8. EKLER

Ek-1: Benzerlik Raporu

Tez

ORJİNALLIK RAPORU

% **12**
BENZERLİK ENDEKSİ

% **12**
İNTERNET KAYNAKLARI

% **4**
YAYINLAR

% **3**
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1 acikbilim.yok.gov.tr % **4**
İnternet Kaynağı

2 dspace.baskent.edu.tr % **2**
İnternet Kaynağı

3 turkdermatoloji.org.tr % **1**
İnternet Kaynağı

4 Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi % **1**
Öğrenci Ödevi

5 nek.istanbul.edu.tr:4444 <% **1**
İnternet Kaynağı

6 openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 <% **1**
İnternet Kaynağı

7 www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 <% **1**
İnternet Kaynağı

8 burkonturizm.com <% **1**
İnternet Kaynağı

9 Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi <% **1**
Öğrenci Ödevi

Ek-2: Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/778-891

31.01.2022

Sayın Prof. Dr. Nilgün Şentürk

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Psöriasis Hastalarında Fekal Kalprotektin Düzeyi İle Barsak İnflamasyonunun Değerlendirilmesi. başlıklı OMÜ KAEK 2021/569 Karar nolu Mikrobiyoloji çalışması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, Klinik Araştırmalar Etik kurulu yönergesine göre 08.12.2021 tarihli Etik Kurulumuzda incelenmiş etik açıdan uygun bulunmuştur. Ancak araştırma bütçesinin maddi desteği henüz sağlanamadığından projeye bütçe desteği sağlanıp, tarafımıza bildirilmesinden sonra başlanmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Ramis ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Ek-3: Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği

	Hiç (1)	Çok az (2)	Biraz (3)	Orta derecede(4)	Biraz şiddetli (5)	Şiddetli (6)	Çok şiddetli(7)
1.Geçen hafta süresince KARNİNİZİN ÜST KISMINDA veya MİDE BOŞLUĞUNDA BİR AĞRI veya RAHATSIZLIK hissettiniz mi?							
2.Geçen hafta süresince MİDE YANMASINA ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Mide yanması, göğüste hoş olmayan bir sızlama ya da yanma hissi anlamına gelmektedir)							
3.Geçen hafta süresince REFLÜYE ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Reflü, küçük miktarlarda ekşi ya da acı sıvının mideden boğaza doğru geri çıkışı anlamına gelmektedir)							
4.Geçen hafta süresince midenizde AÇLIK AĞRILARINA ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Midedeki bu boşluk hissi, öğünler arasında yemek yeme ihtiyacı ile ilişkilidir)							
5.Geçen hafta süresince MİDE BULANTISINA ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Mide bulantısı, kusma isteği yaratan his anlamına gelmektedir)							
6.Geçen hafta süresince midenizde GURULDAMAYA ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Guruldama, midedeki titreşimler veya gürültüler anlamına gelmektedir)							
7.Geçen hafta süresince midenizde ŞİŞKİNLİĞE ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Şişkinlik hissi, çoğu zaman midedeki gaz veya hava ile bağlantılı olan şişme anlamına gelmektedir)							
8.Geçen hafta süresince GEĞİRMEYE ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Geğirme, midedeki gaz veya havanın ağızdan çıkarılması anlamına gelmekte olup, genellikle mide şişkinliğini rahatlatmakla bağlantılıdır)							
9.Geçen hafta süresince GAZ ÇIKARMA/YELLENME şikayetinize ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Gaz çıkarma, bağırsaklardan hava veya gaz çıkarma gereksinimi anlamına gelir ve çoğu zaman şişkinlik hissini gidermekle rahatlatmakla bağlantılıdır)							
10.Geçen hafta süresince KABIZLIĞA ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Kabızlık, bağırsakların boşalma yeteneğinin azalması anlamına gelmektedir)							
11.Geçen hafta süresince İŞHALE ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (İshal, bağırsakların							

çok sık bir şekilde boşalması anlamına gelmektedir)							
12.Geçen hafta süresince YUMUŞAK DİŞKİ ÇIKARMAYA ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Eğer dışkıınız sert ile yumuşak arasında değiştiyse, bu soru sadece dışkının yumuşak olmasının sizi ne derece rahatsız ettiğiyle ilgilidir)							
13.Geçen hafta süresince SERT DİŞKİ ÇIKARMAYA ilişkin bir rahatsızlık hissettiniz mi? (Eğer dışkıınız sert ile yumuşak arasında değiştiyse, bu soru sadece dışkının sert olmasının sizi ne derece rahatsız ettiğiyle ilgilidir)							
14.Geçen hafta süresince ACİL BİR ŞEKİLDE DİŞKİLAMA İHTİYACI hissettiniz mi? (Bu durum çoğu zaman dışkılama durumunu tamamen kontrol edememe hissi ile bağlantılıdır)							
15.Geçen hafta süresince, tuvalete gittiğinizde BAĞIRSAKLARINIZI TAMAMEN BOŞALTAMADIĞINIZI hissettiniz mi? (Bağırsakları tamamen boşaltamama hissi, daha fazla dışkı çıkarma ihtiyacı duymanız anlamına gelmektedir)							

Ek-4: Hasta takip formu

“PSORİASIS HASTALARINDA FEKAL KALPROTEKTİN DÜZEYİ İLE BARSAK İNFLAMASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ” TEZ ÇALIŞMASI HASTA TAKİP FORMU

AD SOYAD:

YAŞ:

CİNSİYET:

HASTA NO:

TELEFON:

ADRES:

BAŞLANGIÇ YAŞI:

HASTALIĞIN SÜRESİ:

TİPİ: Plak (sınırlı)

Plak (yaygın)

Guttat

Püstüler (yaygın)

Eritrodermi

Plak (palmoplantar)

Püstüler (Palmoplantar)

TUTULUM BÖLGELERİ

Saçlı deri:		Genital:	
Yüz:		Lumbosakral:	
Fleksural alanlar:		El ayası:	
Gövde:		Ayak tabanı:	
Alt ekstremité:		Tırnak:	
Üst ekstremité:			

MAKSİMUM PASİ:

GÜNCEL PASİ:

MAKSİMUM VYA:

GÜNCEL VYA:

TANILI PSORİATİK ARTRİT:

TANI YAŞI:

AKSİYEL

PERİFERAL

HER İKİSİ

PERİFERİK EKLEM AĞRISI:

BEL AĞRISI:

TOPUK AĞRISI:

SABAH TUTUKLUĞU:

EKLEMLERDE ŞİŞLİK, HASSASİYET ÖYKÜSÜ:

AİLEDE İBH ÖYKÜSÜ:

AİLEDE PSORİASİS ÖYKÜSÜ:

EK HASTALIKLAR:

KULLANILAN İLAÇLAR:

LABORATUAR:

CRP:

ESR:

FEKAL KALPROTEKTİN:

ÖRNEK VERME TARİHİ:

ÇALIŞILAN TARİH:

BOY:

KİLO:

VKİ:

KANLI İSHAL:

KİLO KAYBI:

TENESMUS:

İŞTAHSIZLIK:

GSDÖ TOTAL SKORU:

KARIN AĞRISI:

İSHAL:

KABIZLIK:

HAZIMSIZLIK:

REFLÜ:

