



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ DERMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN
PSORİAZİS TANILI HASTALARDA MİGREN GÖRÜLME SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖMER AKBURAK

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. DERYA UÇMAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR- 2018



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ DERMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN
PSORİAZİS TANILI HASTALARDA MİGREN GÖRÜLME SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖMER AKBURAK

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. DERYA UÇMAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR- 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

ÖZET

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

SİMGELER VE KISALTMALAR

TABLO LİSTESİ

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

2.1.1. Tarihçe

2.1.2. Epidemiyoloji

2.1.3. Etyoloji

2.1.3.1. Genetik faktörler

2.1.3.2. Tetikleyici faktörler

2.1.3.2.1. Çevresel tetikleyici faktörler

2.1.3.2.2. Sistemik tetikleyici faktörler

2.1.4. Patogenez

2.1.5. Klinik

2.1.5.1. Non-püstüler Psoriasis

2.1.5.2. Püstüler Psoriasis

2.1.6. Histopatoloji

2.1.7. Özel Tutulum Bölgeleri

2.1.8. Tedavi

2.1.9. Psoriasis ve Komorbiditeler

2.1.9.1. Kardiyovasküler hastalıklar

2.1.9.2. Obezite

2.1.9.3. Diyabetes Mellitus

2.1.9.4. Hipertansiyon

2.1.9.5. Dislipidemi

2.1.9.6. Metabolik Sendrom

2.1.9.7. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

2.1.9.8. Kanser

2.1.9.9. Anksiyete ve Depresyon

2.1.9.10. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

2.2. Migren

2.2.1. Tanım

2.2.2. Epidemiyoloji

2.2.3. Migrende Sınıflama

2.2.4. Migrenin evreleri

2.2.5. Migren Patogenezi ve Psoriasis ile İlişkisi

2.2.6. Migrende Tetikleyici Faktörler

3. BİREYLER VE YÖNTEM

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇLAR

7. KAYNAKLAR

8. EKLER

TEŞEKKÜR

Diyarbakır Dicle Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı' nda eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana kazandırdıkları mesleki becerilerin yanı sıra hastalara olan yaklaşımları ile bana daima örnek olan saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Mustafa Arıca, Prof. Dr. Mehmet Harman ve Doç. Dr. Bilal Sula'ya teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, desteklerini hep yanımda hissettiğim değerli asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim. Uzmanlık tezimi hazırlama sürecinde bana yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Derya Uçmak ve istatistik hocalarım Yar. Doç.Dr. İsmail Yıldız ve Prof.Dr. Ömer Satıcı'ya katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca yanımda duran aileme şükranlarımı sunarım.

Dr. Ömer Akburak

Diyarbakır, 2018

ÖZET

Tüm dünyada % 1-3 oranında görülme sıklığına sahip psoriasis, geçmişte sadece deriye sınırlı kabul edilirken, günümüzde birçok komorbiditenin eşlik ettiği kronik sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak ele alınmaktadır. Komorbiditelerin psoriasis hastalarına çok sık eşlik etmesi artmış inflamatuvar etki ve ortak patogeneze bağlanmıştır. Psoriazisteki komorbiditeler de bu mekanizmalar üzerine yoğunlaşmıştır.

Psoriasisın bilinen komorbiditelerinin yanısıra son zamanlarda yapılan çalışmalarda migren sıklığının da arttığı saptanmıştır. Her iki hastalığın da patogenezinde NO, TNF-alfa ve adipokinlerin (leptin ve adiponektin) önemli rolleri olduğu gösterilmiştir.

Yaptığımız bu prospektif çalışmamızda psoriasis tanısı olan hastalarda migren görülme sıklığı araştırmayı hedefledik.

Çalışmaya 2017 yılının Kasım ve 2018 yılının Mayıs ayları arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran 12 yaş ve üstü, biyopsi ile psoriasis tanısı konulan 163 hastada hıl edildi. Çalışmaya katılan tüm hastaların klinik ve demografik bulguları, baş ağrısı olup olmadığı, ek hastalık varlığı, migren varlığı, migreni varsa tipi, aylık atak sayısı, şu an aldığı tedavi, psoriazisi tetikleyici faktörler (spor, stres, uyku bozukluğu, ilaç kullanımı), migreni tetikleyici faktörler gibi parametreleri tek tek kaydedildi.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran ve baş ağrısı olan tüm psoriasis tanılı hastalar nöroloji polikliniğine konsülte edildi. Nöroloji polikliniği tarafından Uluslararası Baş ağrısı Derneği'nin (International Headache Society: IHS) 2013'te oluşturduğu tanı kriterlerine göre migren tanısı konan hastalar kaydedildi. Kaydı alınan psoriasis hastalarında migren tipi, aylık atak sayısı ve migreni tetikleyici faktörler de kaydedildi.

Veriler SPSS 18.0 programı ile değerlendirildi ve χ^2 (ChiSquare) istatistik metodu ile analiz edildi.

Çalışmaya alınan 163 hastanın 84'ü erkek, 79'ı kadındı. Ortalama yaş kadın hastalarda $34,67 \pm 17,07$, erkek hastalarda $36,07 \pm 15,13$ saptandı. Hastalık süresi 3ay ile 32 yıl arasında değişmekteydi. Klinik alt tipleri bakımından psoriasis hastaları değerlendirildiğinde, 163 hastanın 129'unda (% 79,1) plak tip psoriasis saptandı. En az saptanan alt tip ise lokalize püstüler psoriasisdi (% 0,6). Hastaların 78'i hafif, 72'si orta şiddetli psoriasis hastasıydı. 13 hastada PAŞİ hesaplanamadığı için hastalık şiddeti hakkında yorum yapılamadı.

Çalışmaya alınan 163 psoriasis tanılı hastanın 52'sinde baş ağrısı (% 32,9) vardı. 14 hastaya (% 8,5) migren tanısı kondu. Bu 14 hastanın 11'inde (% 78,5) aurasız, 3'ünde (% 21,4) auralı migren saptandı. Auralı/aurasız migren oranı 0,27 saptandı. Migren saptanan hastaların 13'ü (% 92,8) kadın, 1'i (% 7,1) erkekti. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde migren sıklığı kadınlarda literatüre benzer şekilde, erkeklerde ise literatür verilerinden daha düşük bir oranda saptandı. Migreni olmayan hastaların yaş ortalaması $36,14 \pm 16,3$, migreni olan hastaların ortalama yaşı ise $27,43 \pm 10,8$ saptandı.

Tüm hastalar eşlik eden hastalıklar açısından yapılan değerlendirmede, en sık rastlanan hastalık obezite (29 hasta) idi. Migreni olan ve olmayan hastalar obezite açısından karşılaştırıldığında, migreni olanlarda 2 (% 14,2), migreni olmayanlarda 29 (% 19,4) kişi obezdi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,67$).

Migreni olan 14 hasta, migren tipi açısından değerlendirildiğinde 3 (% 21,4) hastada auralı, 11 (% 78,5) hastada aurasız migren saptandı.

Çalışmaya alınan psoriasisli hastalardan $PAŞİ \leq 10$ olanlarda migren sıklığı, $PAŞİ > 10$ olan hastalardaki migren sıklığı ile karşılaştırıldı. Hastalık şiddeti ile migren sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,68$).

Çalışmadaki 163 psoriasis hastasının 15'inde PsA saptandı. Yaptığımız çalışmada PsA oranı, migreni olan hastalarda % 7,14, migreni olmayan hastalarda ise % 9,3'tü. Migreni olan ve olmayan hastalar arasında PsA açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,84$).

Değişik coğrafik bölgelerden elde edilen verilerde psoriazis hastalarında migren sıklığının arttığı saptanmıştır ve migrenin komorbidite bir durum olabileceği öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda ise migren sıklığı psoriazis hastalarında artmış olarak saptanmadı. Bunun nedeni, çalışmamızdaki hasta sayısının az oluşuyla ilişkili olabilir. Çalışmamızda psoriazis hastalarında migren sıklığı artmış olarak saptanmamışsa da, psoriazise migrenin eşlik edebileceği düşünülmelidir. Baş ağrısı olan tüm psoriazis hastalarında erken tanı ve tarama amaçlı nörolojik değerlendirme yapılması ve migren saptanan hastalara multidisipliner yaklaşım gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca bu konuyla ilgili, çok sayıda hastanın dahil edildiği daha kapsamlı çalışmaların yapılması kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Baş ağrısı, Demografik özellikler, Komorbidite, Migren, Psoriazis

ABSTRACT

ABSTRACT

Psoriasis, a disease seen in 1-3% of the population and thought to be a disease limited to skin in the past, is accepted now as a chronic systemic inflammatory disease with many comorbidities. The occurrence of comorbidities, which are very common in patients with psoriasis, has been explained by increased inflammatory effect and common pathogenesis. The comorbidities associated with psoriasis also focus on these mechanisms.

In recent studies, the prevalence of migraine as well as comorbidities known in psoriasis has been increased. NO, TNF-alpha and adipokines (leptin and adiponectin) have important roles in the pathogenesis of both diseases.

In this prospective study, we aimed to investigate the prevalence of migraine in patients with psoriasis.

One hundred sixty three patients who were admitted to Dicle University Faculty of Medicine Department of Skin and Venereal Diseases between November 2017 and May 2018 and confirmed to have psoriasis by biopsy were included in the study. Clinical and demographic findings, history of headache, presence of additional disease, presence of migraine, type of migraine, number of monthly attacks, factors triggering psoriasis (sports, stress, sleep disorder, drug use), factors triggering migraine were recorded.

All patients with psoriasis who applied to our dermatology clinic and had headache were consulted to the neurology department. Patients diagnosed with migraine according to the criteria established by the International Headache Society (IHS) in 2013 were recorded. Migraine type, number of monthly attacks and factors triggering migraine were also recorded.

Data were evaluated with SPSS 18.0 program and analyzed with χ^2 (ChiSquare) statistical method.

Of the 163 patients included in the study, 84 were male and 79 were female. The mean age was found to be 34.67 ± 17.07 in the female patients and 36.07 ± 15.13 in the male patients. The disease duration ranged from 3 months to 32 years. When psoriasis patients were evaluated in terms of clinical subtypes, plaque type psoriasis was detected in 129 (79,1%) of 163 patients. The least detected subtype was localized pustular psoriasis (0,6%). 78 patients had mild and 72 patients had moderate psoriasis. Since PASI could not be calculated in 13 patients, the severity of the disease could not been interpreted.

Of the 163 patients diagnosed with psoriasis, 52 had headache (32,9%). Migraine was diagnosed in 14 patients (8,5%). Eleven of these 14 patients (78,5%) had migraine without aura and 3 (21,4%) had migraine with aura. The rate of migraine with/without aura was 0,27. Thirteen (92,8%) of the patients with migraine were female and 1 (7,1%) was male. When evaluated according to gender, the frequency of migraine was similar to literature in women. In males, it was found to be lower than in the literature. The mean age of the patients without migraine was $36,14 \pm 16,3$ and the mean age of the patients with migraine was $27,43 \pm 10,8$.

In the evaluation of comorbid diseases in all patients the most seen comorbidity was obesity (29 patients). When the patients with and without migraine were compared in terms of obesity, 2 patients with migraine (14,2%) and 29 patients (19,4%) without migraine had obesity and this difference was not statistically significant ($p = 0.67$). Of the 14 patients with migraine, 3 (21,4%) had migraine with aura and 11 (78,5%) had migraine without aura.

Patients with $PASI < 10$ and patients with $PASI > 10$ were compared for migraine frequency. There was no statistically significant difference between the severity of migraine and disease severity ($p = 0.68$).

PsA was detected in 15 of 163 psoriasis patients. In our study, the rate of PsA was 7,14% in patients with migraine and 9,3% in without migraine patients. There was no statistically significant difference between patients with and without migraine in terms of PsA ($p = 0,84$).

Data from different geographic regions have shown that migraine frequency increases in patients with psoriasis and it has been suggested that migraine may be a comorbid condition. In our study, the frequency of migraine was not increased in psoriasis patients. This may be related to the low number of patients in our study. Although the prevalence of migraine in psoriasis patients was not found to be increased in our study, it should be kept in mind that migraine may accompany psoriasis. We suggest that all psoriasis patients with headache should be evaluated with neurological examination for early diagnosis and screening, and multidisciplinary approach should be considered for patients with migraine. Furthermore, we believe that more comprehensive studies involving more patients are needed.

Key words: Demographic features, Comorbidity, Migraine, Psoriasis, Headache

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ark. Arkadaşlar

IFN- α . İnterferon alfa

β -blokerler. Beta blokerler

β -defensinler. Beta defensinler

TNF. Tümör Nekroz Faktör

C-X-C. Motif Kemokin Ligand

CCR4. Motif Kemokin Reseptör 4

LL-37.Katelisidin antimikrobiyal peptid

Th1. Thelper 1

PUVA. Psoralen ve Ultraviyole A

UVB. Ultraviyole B

JPP. Juvenil püstüler psoriazis

GPP. Generalize püstüler psoriazis

PPP. Palmoplantar püstüler psoriazis

HLE. İnsan lökosit elastaz

HAK. Hallopeau tipi akrodermatitis continua

PAŞİ.Psoriazis alan şiddet indeksi

FDA.Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

APC.Antijen sunan hücre

LFA.Lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-1

I.M. Kas içi enjeksiyon

I.V. İntravenöz

Ig. İmmunglobolin

ICAM-1.Hücre içi Adezyon Molekülü 1

ADA. İlacı karşı gelişen antikorlar

TBC.Tüberküloz

PsA. Psöriatik artrit

VEGF.Vasküler endotelyal büyüme faktörü

CRP. C-reaktif protein

DNA. Deoksiribonükleik asit

MI. Miyokard infarktüsü

DM.Diyabetes Mellitus

PPAR-gama.Peroksizom proliferatör-aktif reseptör-*gama*

ACE. Anjiotensin dönüştürücü enzim

LDL.Düşük yoğunluklu lipoprotein

Ox-LDL. Okside Düşük yoğunluklu lipoprotein

KAH. Koroner arter hastalığı

KVS.Kardiyovasküler

NAYKH.Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NASH. Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması

OR.Tahmini rölatif risk

HDL. Yüksek yoğunluklu lipoprotein

NCEP ATP III.Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın Erişkin Tedavi Paneli III

ALT. Alanin aminotransferaz

AST. Aspartat aminotransferaz

SCC. Skuamöz hücreli karsinom

İBH.İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

MHC.Majör doku uygunluk kompleksi

IHS.Uluslararası Baş ağrısı Derneği

TRPV1. Geçici reseptör potansiyeli vanilloid tip-1 reseptörü

CGRP. Kalsitonin geniyle ilişkili peptit

İNOS. İndüklenebilir nitrik oksit sentaz

NOS. Nitrik oksit sentaz

NO. Nitrik oksit

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu’nun Aurasız Migren Tanı Kriterleri 2013

Tablo 2.Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu’nun Auralı Migren Tanı Kriterleri 2013

Tablo 3. Erişkinlerde obezitenin sınıflandırılması

Tablo 4.Çocuklarda Obezitenin Sınıflandırılması

Tablo 5. Hastaların cinsiyetlere göre dağılımı

Tablo 6. Hastaların psoriasis klinik alt tiplerine göre dağılımları

Tablo 7. Psoriasis öyküsü

Tablo 8. Tüm hastalarda tetikleyici faktör ve mevsimsel değişkenlik sıklığı

Tablo 9. Olgularda bulunan ek hastalıkların dağılımı.

Tablo 10.Migreni olan ve olmayan hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları.

Tablo 11. Migreni olan ve olmayan hastaların PAŞİ ve DYKİ bakımından karşılaştırılması

Tablo 12. Migreni olan/olmayan hastaların VKİ sınıflamasına göre dağılımları

Tablo 13. Migreni olan ve olmayan hastalarda psoriasis klinik tipe (püstüler/nonpüstüler) göre dağılımları

Tablo 14. Migreni olan ve olmayan hastaların sigara ve alkol kullanımı açısından karşılaştırılması

Tablo 15. Migreni olan ve olmayan hastaların eklem tutulumu açısından karşılaştırılması

Tablo 16. Migreni olan ve olmayan hastaların mesleklere göre sınıflandırılması

Tablo 17. Migreni olan ve olmayan hastaların halen kullandıkları tedavilere göre dağılımları

Tablo 18. Migreni olan ve olmayan hastaların geçmiş tedavilere göre dağılımları

Tablo 19. Migreni olan/olmayan hastaların DM, HT, KAH ve Tiroid hastalığı (TH) varlığı açısından karşılaştırılması

Tablo 20. Migreni olan/olmayan hastaların DM, HT, KAH ve Tiroid hastalığı (TH) varlığı açısından karşılaştırılması

Tablo 21. Auralı/aurasız migreni olan hastaların sigara kullanımı ve tırnak tutulumu açısından karşılaştırılması

Tablo 22. Auralı/aurasız migreni olan hastaların eklem tutulumu açısından karşılaştırılması

Tablo 23. Auralı/aurasız migreni olan hastaların aylık ortalama kriz sayıları

Tablo 24. Psoriatik artriti olan/olmayan hastaların migren alt tipi bakımından karşılaştırılması

Tablo 25. Hastalık şiddetine göre migren sıklığı

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Psoriasis sadece deriyi değil tüm vücudu etkileyen sistemik kronik bir inflamatuvar hastalıktır. Yapılan çalışmalarda psoriazise birçok komorbiditenin eşlik ettiği de saptanmıştır. İmmün mekanizması, deri lezyonlarının gelişimi ve eşlik eden komorbiditeler bir bütün olarak ele alındığında psoriasis, immün aracılı inflamatuvar hastalık olarak değerlendirilmektedir(1).

Psoriazisin bilinen komorbiditelerinin yanında son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada psorazis hastalarında migren riskinin arttığı saptanmıştır. Migren çoğunlukla ataklar halinde gelen bir baş ağrısı tipi olup psoriasis patogenezinde önemli rolü olan bazı sitokinlerin aynı zamanda migrenli hastalarda da vazospazma, meningeal inflamasyona ve ağrı yollarında hipersensitiviteye sebep olabileceği saptanmıştır (2). Ayrıca her iki hastalığın patogenezinde de adipokinlerin önemli rolü vardır(3). Psoriasis patogenezinin sorumlu mediyatörlerden biri de nitrit oksittir (NO). Yüksek miktarda NO ve peroksi-nitrit formasyonu keratinosit diferansiyasyonunu engelleyen poli (ADP riboz) polimerazın artmış aktivasyonuna neden olur (4). NO'nun ayrıca, keratinositlerin çoğalmasını sağlayabilen cGMP seviyesini de arttırdığı saptanmıştır (5). Bununla birlikte migrene genetik yatkınlığı olan bireylerde NO'nun trigeminovasküler sistemde vazodilatasyona neden olarak nörolojik inflamasyon sonucunda ağrının oluşturmada olası patofizyolojik bir mekanizma olarak öne sürülmektedir (6).

Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran psoriasis tanısı alan hastaların demografik verileri ve klinik tipleri kaydedildi. Bu hastalar arasında baş ağrısı şikayeti olanlar nöroloji polikliniğine yönlendirildi. Nörolojik muayene sonucunda migren tanısı alan hastaların migren tipi ve migrenin aylık kriz sayısı psoriazise eşlik eden diğer parametreler ile kıyaslandı.

Yaptığımız prospektif çalışmada kliniğimize başvuran psoriasis hastalarında migren görülme sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

2.1.1. Tarihçe

Hipokrat ve onun okulu (460-377 MÖ) birçok deri hastalığının objektif tanımını yapmışlardır ve onların sınıflamasında kuru, kepekli lezyonların hepsi ‘lopoi’ başlığı altında gruplanmıştır. Bu grup muhtemelen psoriasis ve leprayı içermektedir. ‘Psora’ kelimesi ilk defa Galen tarafından MÖ 129-99 arasında göz kapaklarının, göz kenarları ve skrotumun kepeklenmesi ile karakterize bir deri hastalığını tanımlamak için kullanılmıştır (7). 1798’de Robert Willan (1752-1812) psoriasis ‘lepra graecorum’ ve ‘psora leprosa’ olarak iki ayrı hastalık olarak tarif etmiş ve böylece ilk kez özel bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. 1841’de ise Ferdinand Von Hebra (1816-1880) hastalığın tek bir antite olduğunu ortaya koymuş ve bu hastalığa ‘Psoriasis’ adını veren ilk kişi olmuştur (8,9).

2.1.2.Epidemiyoloji

Psoriasis dünya çapında görülen bir hastalık olup, prevalansının% 1-3 olduğu söylenmektedir. Amerika’da ve Kanada’da sırasıyla % 4,6 ve 4,7 gibi daha yüksek prevalans bildirilmiştir (7). Psoriasis her yaşta görülebilir. Birkaç büyük çalışmada bimodal başlangıç yaşının olduğu kabul edilmiştir. Psoriasis ilk ortaya çıkış yaşı 15-20 ikinci pik 55-60 yaş arası olarak bildirilmiştir (10,11). Henseler ve Christophers, 2147 hastayı muayene etmiş ve psoriasis klinik olarak bir bimodal yaşa göre iki tipinin olduğunu (tip I ve II) bildirmişlerdir. Birinci tip 40 yaş ve öncesinden, ikinci tip ise 40 yaşından sonra başlar. Olguların % 75’ten fazlasını birinci tipteki hastalar oluşturur. Birinci tipioluşturan hastalarda sıklıkla aile öyküsü bulunmakta ve hastalık daha şiddetli seyretmektedir (12).

2.1.3. Etyoloji

2.1.3.1. Genetik faktörler

Bazı ailelerde, psoriasisın daha sık görüldüğü uzun süredir bilinmektedir. Değişik hasta serilerinde pozitif aile hikayesi hastaların % 35-90’unda bildirilmiştir.

Bir çocukta psoriasis gelişme riskine gelince, Almanya’da yapılan geniş çaplı bir çalışmada hem anne hem babada hastalık varsa çocukta gelişme riski % 41, oysa ebeveyn lerden biri etkilenmişse risk % 14, bir kardeş etkilenmişse risk % 6 saptanmıştır (13). Psoriasisın moleküler genetik temeli, birçok genin rolü olduğuna dair kanıtlar olması sebebiyle karmaşıktır. HLA molekülleri T hücrelerine antijen sunumunda önemli moleküllerdir. HLA-Cw6 psoriasis gelişiminde en önemli risk faktörüdür (rölatif risk = 9.1). HLACw6 psoriazise özgüdür; bilindiği kadarıyla başka hiçbir hastalık HLA-C lokusuna bağlı değildir. HLACw0602 pozitifliği psoriasis hastalarının % 50’sinde, sağlıklı kontrollerin % 10’unda ve psoriatik artrit hastalarının <% 20’sinde görülmektedir. Kromozom 6p21.3 üzerindeki MHC gen lokusunun psoriasis oluşumunda en önemli genetik lokus olduğu kabul edilmekte ve genetik katkısının % 30-50 olduğu tahmin edilmektedir (14). Diğer eşlik eden gen lokusları ve kromozomal lokalizasyonları şunlardır:1p(PSORS7), 1q21(PSORS4), 3q(PSORS5), 4q32-35(PSORS3), 17q25(PSORS2), 19p13(PSORS6), 16q(PSORS8), 4q31-34(PSORS9), 18p11.23 (PSORS10) (15). Ayrıca Püstüler psoriasisde ve akrodermatitis continua Hallopeau’da HLA-B27 prevalansında artış gözlenmiştir (7).

2.1.3.2. Tetikleyici faktörler

Psoriazise genetik yatkınlığı olan bireylerde hastalığın ortaya çıkması bazı endojen ve ekzojen faktörlere bağlıdır. Bu faktörler hastalığın tetiklenmesine veya alevlenmesine sebep olabilir (7).

2.1.3.2.1.Çevresel tetikleyici faktörler

Deride travma sonucu psoriaziform lezyonların ortaya çıkması Koebner fenomeni olarak bilinmekte ve bu fenomen psoriasis hastalarının % 25’inde gözlenmektedir. Bu lezyonlar güneş yanığı, morbiliform ilaç erüpsiyonları veya viral ekzantemler gibi başka hastalıklarla tetiklenebilir. Hasarlanma ile deri lezyonlarının ortaya çıkması arasındaki süre ortalama 2-6 haftadır (7).

2.1.3.2.2. Sistemik tetikleyici faktörler

2.1.3.2.2.1. Enfeksiyonlar

Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar psoriazisi tetikleyebilir veya psoriazisi şiddetlendirebilir. Psoriatik hastaların % 45’inde provake edici enfeksiyonlar gözlenmiştir. Özellikle Streptokokkal enfeksiyonlar en yaygın suçlanan ajanlardır (16). Bazı Staphylococcus aureus suşları enterotoksin üretebilir ve bir teoriye göre, psöriatik lezyonların alevlenmesinin büyük olasılıkla toksin aracılı olduğu yönündedir (17). Leung ve ark. yaptıkları bir çalışmada kutanöz Candida albicans enfeksiyonu ile deri lezyonlarının alevlendiğini bildirmişlerdir (18).

2.1.3.2.2.2. İlaçlar

Lityum, β -blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, antimalaryal ajanlar ve INF-alfa gibi çeşitli ilaçların kullanımı da hastalığın indüksiyonu veya alevlenmesi ile ilişkilendirilmiştir (19).

2.1.3.2.2.3. Alkol, sigara alışkanlığı ve obezite

Obezite, alkol ve sigara alışkanlığının tümünün psoriazisle ilişkisi vardır (20). Birçok çalışma, psoriazis ve sigara kullanımı arasında bağlantı olduğunu göstermiştir; psoriazisi olan kişiler genel nüfusa göre sigara içme olasılığının en az iki kat fazla olduğu ve yapılan birkaç araştırmada da sigara içilmesinin psoriazis üzerinde olumsuz bir etkisinin olduğu gösterilmiştir (21,22).

2.1.3.2.2.4. Psikojenik stres

Akut zihinsel stresin şiddetli olması psoriazisin başlangıcından da önce olabilir (16). Psoriazisin alevlenmesi genelde stresli durumdan sonraki birkaç hafta veya ay içinde olur (7).

2.1.3.2.2.5. Endokrin faktörler

Hipokalseminin generalize püstüler psoriazis için tetikleyici bir faktör olduğu bildirilmiştir. Aktif vitamin D3 analoglarının psoriazisi iyileştirdiği bilinmesine rağmen, anormal vitamin D3 düzeylerinin hastalığa neden olabileceği gösterilememiştir (7). Kronik plak tip psoriazisli gebe hastaların % 40-60’ında, daha

çok birinci trimestrin sonlarında ve ikinci trimestirda iyileşme olduğu düşünülmektedir (24). Bu durum, yüksek konsantrasyondaki progesteronun T hücre proliferasyonunu azaltmasına bağlanmaktadır. Gebelikte psoriasis değişken bir seyir izler. Hamilelik sırasında kadınların% 10-20'sinde hastalık ilerler ve bu hastalarda yoğun tedavi gerekebilir (25).

2.1.4. Patogenez

1970'li yıllardaki çalışmalar, psoriasisli hastalarda önemli miktarda immun sistem hücresi bulunduğunu göstermiş ve bu durum bu hücrelerin patojen bir rolü olabileceğini düşündürmüştür (26). O günden bu yana biriken bilimsel kanıtlar, psoriasisde disregüle edilmiş immun sistemin rolünü desteklemektedir. Psoriatik lezyonlar muhtemelen bağışıklık sisteminin hücreleri ve özellikle doğal ve adaptif immun sistem ile epitel ve bağ dokusu arasındaki etkileşim sonucu gelişir (27).

2.1.4.1. Doğal immun sistem ve keratinositlerin rolü

Doğal bağışıklık sistemi, önceden oluşturulmuş, spesifik olmayan efektörleri tanıyarak konağa zarar vermesini engeller bunlara karşı erken tepki oluşturmamızı sağlar. Psoriasisde doğal immun sistemde düzensizlik olduğuna dair birçok kanıt mevcuttur (28). Klinik gözlemler doğal immun yanıt sitokini INF-alfa'nın psoriasisin indükleyicisi olarak önemli bir rolü olduğuna işaret etmektedir (29). INF-alfa'nın önde gelen üreticileri olan plazmositoid dendritik hücreler erken psoriatik lezyonlarda artar ve aktive olur. Psoriatik keratinositler, LL-37, β -defensinler ve S100A7 de dahil olmak üzere zengin antimikrobiyal peptitlerin kaynağıdır (30). Keratinositler, dendritik hücre türevi ve T hücre kaynaklı sitokinlere (interferon, TNF, interlökin-17 ve interlökin-20) cevap olarak proinflamatuvar sitokinleri (örneğin, interlökin-1, interlökin-6 ve TNF-a) ve kemokinleri (örneğin, interlökin-8 [CXCL8], CXCL10 ve CCL20) üretir. Böylece, doğal ve adaptif immun sistemi arasındaki etkileşim psoriatik inflamatuvar süreci şekillendirir (27).

2.1.4.2. Dendritik hücrelerin rolü

Myeloid dermal dendritik hücreler psöriatik lezyonlarda artarak T hücrelerinin otoproliferasyonunu sağlar ve aynı zamanda tip 1 yardımcı T hücre

(Th1) sitokinlerini üretirler (30). Aynı zamanda pro-inflamatuvar bir kapasiteye sahip olan bu hücrelerin, TNF-alfa ve indüklenabilir nitrik oksit sentaz üreten özel alt grupları (TIP dendritik hücreler olarak adlandırılırlar) vardır (31). Hedefe bağlı immunoterapi ve PUVA(psoralen ve ultraviyole A) tedavisi psoriazisli hastalarda dendritik hücre sayısını azaltmaktadır; bu da psoriazisin patogeneğinde bu hücrelerin kilit bir rolü olduğunu desteklemektedir (32).

2.1.4.3. T hücrelerinin rolü

Psoriazis muhtemelen enfeksiyöz ajanlar veya antijenler yokluğunda kronik inflamasyon ile karakterize otoimmünite ile ilişkili hastalıkların bir spektrumu içerisinde yer alır (33). T hücrelerinin dermisden epidermise taşınması psoriaziste önemli bir olaydır. Bu durum psöriatik epidermisin bazal membranında T hücreleri üzerindeki $\alpha 1\beta 1$ integrinin (çok geç antijen 1 [VLA-1]) tip 4 kollajenin etkileşimi yoluyla kontrol edilir. Bu etkileşimin engellenmesi, klinik açıdan ilgili modellerde psoriazisin gelişimini engeller (34). Psöriatik T hücreleri ağırlıklı olarak interferon- γ (35)ve interlekin-17 salgılamaktadır (36). Th17, epitelin immün gözetiminde uzmanlaşmıştır ve aynı zamanda, psöriazisin adaptif immün efektörlerini ve epitel disregülasyonunu bağlayan anahtar bir sitokin olan interlekin-22'yi de salgılar (35). İnterlekin-22 keratinositlerin yanısıra, antimikrobiyal peptidlerin ve kemokinlerin proliferasyonunu da uyarır (37). Th17 hücrelerinin psoriazisdeki fonksiyonel rolü, başarılı anti-TNF tedavi sırasında azalmaları ile desteklenmiştir (38).

2.1.4.4. Sitokinlerin rolü

Bir hipoteze göre TNF-alfa dahilpro-inflamatuvar sitokinlerin psoriazis patogeneğinde merkezi bir rolü olduğu ileri sürülmüştür (39). Geçmişe bakıldığında, bu teori psöriazis tedavisinde anti-TNF tedavilerin klinik başarısıyla doğrulanmıştır (40). Bu hastalıkta gen işaretlerin analizi temelinde, tip 1 interferonlar, interferon- γ ve TNF-alfa olmak üzere üç baskın sitokinin rol aldığı görülmektedir (41). Hem TNF-alfa ve hem de interferon- γ 'nın anti-inflamatuvar özellikleri vardır (42). Bu durum anti-TNF tedavinin azınlıkta bir hastada psoriazise neden olduğunu gösteren eşzamanlı klinik gözlemi kısmen açıklar (43). Buna ek olarak, dendritik hücre türevli

interlökin-23 ve yardımcı T hücrelerinin aşağı akış ürünleri olan interlökin-17A ve interlökin-22'nin de hastalığın patogeneğinde önemi vardır (44).

2.1.4.5. Karşı-Düzenleyici mekanizmaların rolü

Çalışmalarda, düzenleyici T (Treg) hücrelerinin sayısının lezyonlu psoriatik deride değişmemesi, genel baskılayıcı aktivitelerde bir problem olduğunu düşündürmektedir (45). Farelerde CD18 bloke edildiğinde Treg hücrelerinin eksikliği psoriaziform özelliklerin gelişimiyle sonuçlanmıştır (46). Önemli bir düzenleyici sitokin olan interlökin-10, psoriaziste azalır. Yakın zamanda yapılan klinik araştırmalar, interlökin-10'un orta düzeyde terapötik etkinliğe sahip olduğunu göstermiş, fakat bu durum henüz büyük, kontrollü çalışmalarla doğrulanmamıştır (47).

2.1.4.6. Psöriatik mikrovaskülerite

Psoriaziste endotel hücrelerinin rolünün kanıtı, vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) artmış ekspresyonu (48), fare modellerinde psoriaziform inflamasyonun epidermiste VEGF'nin transgenik aşırı ekspresyonu ve psoriasis ile VEGF gen varyantları arasındaki ilişki (49) ve hayvan modellerinde anjiyogenezi hedefleyen ilaçların etkinliği ile açıklanır (50). Normal derinin mikrovasküleritesinin aksine, psöriatik mikrovasküler yapı, tortuöz ve permeabilitesi artmış kan damarlarıyla karakterize olup, inflamatuvar deriye lökosit göçünü kolaylaştırır (27). Psoriaziste bazı sitokinlerin keratinosit nitrik oksit sentaz ekspresyonunu tetikleyerek nitrik oksit (NO) düzeylerini arttırdığı bulunmuştur. Artmış NO'nun inflamatuvar lezyonların oluşumu, hiperkeratinizasyon ve neoanjiyogeneze neden olduğu bildirilmiştir (51). Ayrıca NO, keratinositlerde guanilat siklazı aktifleyerek keratinositlerin hiperproliferasyonunu da tetikler (52).

2.1.4.7. Psoriatik lezyon oluşum süreci

Çevresel ve genetik faktörler arasındaki karşılıklı etkileşim, hastalığa uygun bir ortam yaratır. Fiziksel travma veya bakteri ürünleri gibi başlangıç tetikleyicileri, DNA-LL-37 komplekslerinin oluşumunu, plazmasitoid dendritik hücrelerin aktivasyonunu ve interferon- α salınımını içeren bir dizi olayı başlatır. Aktive edilmiş miyeloid dendritik hücreler drene lenf nodlarına göç ederler ve naif T hücrelerinin tip

17 yardımcı T hücreleri (Th17) veya tip 17 sitotoksik T hücrelerine (Tc17) ve tip1 yardımcı T hücreleri (Th1) veya tip1 sitotoksik T hücresi (Tcl) gibi efektör hücrelere farklılaşmalarını sağlarlar. Efektör hücreleri, selektin ve integrinin reseptör-ligand etkileşimlerinin varlığında deri kapiller damarlarında dolaşırken yavaşlar. Kemokin reseptörleri CCR6, CCR4 ve CXCR3'ü eksprese eden immun sistem hücreleri kemokin gradyanları boyunca deriye göç eder. Hastalığın oluşumu sırasında kilit süreçler, varsayılan otoantijenlerin T hücrelerine sunulması ve interlökin-23'ün dermal dendritik hücreler tarafından salınması, tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) ve dendritik hücreler tarafından indüklenebilir nitrik oksit sentaz ile nitrik oksit gibi gibi proinflamatuvar mediatörlerin üretimi ve Th1 ve Tcl hücreleri tarafından interlökin-17A, interlökin-17F ve interlökin-22 Th17 ve Tc17 hücreleri ile interferon- γ ve TNF-alfa'nın üretimidir. Bu mediatörler, keratinositler üzerine etki ederek, antimikrobiyal peptitlerin (örn; LL-37 katelisidin ve β -defensinler), kemokinlerin (örn. CXCL1, CXCL9 ila CXCL11 ve CCL20) aktivasyonunu, çoğalmasını ve keratinositler tarafından S100 proteinlerinin (örn. S100A7-9) üretimine neden olur. Dendritik hücreler ve T hücreleri, makrofajlar tarafından üretilen CCL19 gibi kemokinlerin ortamda bulunmasıyla kan damarlarının etrafında perivasküler kümeler ve lenfoid yapılar oluşturur. T hücrelerin göçündeki Anahtar kontrol noktası, T hücrelerinin dermisden epidermise geçişidir; bu göç, T hücrelerinde α 1 β 1 integrinin (çok geç antijen 1 [VLA-1]) ve bazal mebrandaki tip4 kollajenin etkileşimi yoluyla kontrol edilir. Doğal öldürücü T hücreleri de dahil olmak üzere alışılmadık T hücreleri hastalık sürecine katkıda bulunur. Keratinositler, fibroblastlar ve endotel hücrelerini içeren geri besleme döngüleri, endotel hücre aktivasyonu ve hücre dışı matriksin çoğalması ve depolanması ile dokunun yeniden düzenlenmesine katkıda bulunur. Epidermisdeki nötrofiller, interlökin-8 (CXCL8) ve CXCL1 gibi kemokinler tarafından ortama çekilmektedir (27).

2.1.5. Klinik

Klinik açıdan psoriazisin çeşitli cilt bulguları, geniş bir spektrum olarak görülebilir. Herhangi bir zamanda, çeşitli formlar bir bireyde aynı anda mevcut olabilir. Tüm lezyonlarda, eritem derinin kalınlaşması ve skuam gibi ortak özellikler

vardır. Her ne kadar herhangi bir bölgede, tutulum olabilse de, dizler, dirsekler, lumbosakral bölge, kafa derisi ve genital bölge en sık etkilenen bölgelerdir (53).

Psoriasis klinik olarak püstüler ve nonpüstüler psoriasis olarak 2 grupta sınıflandırılır

2.1.5.1. Non-püstüler psoriasis

2.1.5.1.1. Psoriasis vulgaris:

En sık görülen form olup, olguların yaklaşık% 90'ını oluşturmaktadır. Klinik olarak keskin sınırlara sahip eritematöz plaklar sedefi görünümünde skuam ile kaplıdır. Lezyonlar simetrik dağılım gösterirler ve en sık tutulum yerleri diz, dirsek, kafa derisi ve sakral bölgedir. Bu lezyonların bu bölgeleri yeğlemesi, travmatik bir olayın sonucu olabilir (54,55). Psoriatik plak yüzeyi bir künt bir cism ile kazınırsa kepekler beyaz lameller halinde dökülür. Bu 'mum lekesi fenomeni' olarak anılır. Bu parakeratotik hiperkeratozun bir işaretidir. Psoriatik plak daha da kazınırsa, lezyona yapışmış ıslak bir tabaka ortaya çıkabilir. Bu epidermisin dermal papillasının son tabakasıdır ve "son membran fenomeni" olarak bilinen bu durum psöriazisin patognomonik bir işaretidir. Lezyonun daha da kazınması eritemli arka planı ve "Auspitz işareti" olarak bilinen küçük kırmızı kanayan odakları ortaya çıkarır, bu da dermal papilla uçlarında papillomatoz anlamına gelir. İyileşmiş psoriatik plakların çevresinde, "Woronoff halkası" olarak adlandırılan hipopigmente maküler halka gözlenebilir (54,55,56). Bu halkanın patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır; ancak iyileşmekte olan lezyonlarda, prostoglandin düzeylerinin azalmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (57).

2.1.5.1.2. Guttat Psoriasis

Bu tip genellikle çocuklarda ve genç yetişkinlerde görülür. Lezyonlar aniden küçük damlacıklar ve daha az sıklıkla skuamöz psoriatik papüller görünümünde genelde de streptokok enfeksiyonlarından sonra ortaya çıkar. Bu form en sık HLACw6 geniyle ilişkilidir. Çoğu zaman antistreptolizin titreleri yükselir. Enfeksiyonun gerilemesi ile lezyonlar genellikle kendiliğinden geriler. Lezyonlar genelde gövde, ekstremitelerin proksimal kısmı, yüz ve kafa derisinde görülür.

Hastalık genellikle 3-4 ay içinde gerilemektedirler. Bazen lezyonlar büyür ve psoriatik plak şeklini alır (58).

2.1.5.1.3. Eritrodermik psoriasis

Çoğunlukla eritemli lezyonlar görülür, klasik papüller ve plaklar karakteristik özelliklerini kaybeder. Deskuamasyon çok belirgin değildir. Psoriatik lezyonlar, bu formda vücut yüzeyinin yaklaşık % 80'ini etkiler. Eritrodermik psoriasisli hastalarda, yaygın vazodilatasyona bağlı vücut ısısında düşme görülebilir. Deskuamasyon aynı zamanda protein kaybına ve alt ekstremitelerde ödeme, kardiyak, hepatik ve böbrek yetmezliği gibi sistemik hastalıklara sebep olabilir. Buna ek olarak, cildin koruyucu bariyeri bozulmakta, böylece sistemik reaksiyonların potansiyel gelişimine yol açmaktadır. Tırnak bozuklukları çok dramatik olabilir. Dermatopatik lenfadenopati ve şiddetli kaşıntı gözlenebilir. Eritrodermik hastada ciltte arada sağlam alanların bulunması hem psoriatik eritrodermide, hem de pityriasis rubra pilarise bağlı eritrodermide olur. Spesifik bir laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Hastalar kardiyovasküler şok veya septik şok için önemli derecede risk altındadır; bu nedenle, hastaların gözlem altında tutulması gerekmektedir (55,56,59).

2.1.5.1.4. Palmoplantar psoriasis

Psoriasis bu formunda genellikle simetrik olarak avuç içi ve ayak tabanlarında görülür ve tenar bölgeler hipotenar bölgelerden daha sık etkilenir. Eritem her zaman bulunmaz, varsa da pembe-sarı bir lezyon olarak görünür. Baskın lezyonu skuamdır. Skuam kalınsa keratoderma görünümüne verebilir (60).

2.1.5.1.5. Psoriatik artrit

PsA'nın genel prevalansı toplumda % 0,02 ile % 0,1 arasında, psöriatik hastalarda % 5,4-7 arasında değişir. Püstüler psoriasisli olgularda, PsA prevalansı % 30-40'a kadar yükselir. Komplike olmayan psoriasis genellikle yaşamın ikinci ve üçüncü dekadında başlar, üçüncü on yılda ise PsA prevalansı artar. Kadınlar ve erkeklerde eşit oranda görülür. PsA hastalarının % 75'inde deri lezyonları artrit semptomları ortaya çıkmadan önce başlar, vakaların % 15'inde deri lezyonları, artrit ile eşzamanlı olarak görülür. Kalan % 10 grupta cilt lezyonlarının ortaya çıkmasından önce artrit ortaya çıkar (61). Artropatik psoriasisli hastaların % 80'inde

tırnak tutulumu görülür (62). Psöriatik artrit psoriaziste tipik bir komorbiditedir. Ek hastalıklar tipik olarak inflamatuvar eklem hastalıkları ile ilişkili olabilir. Psoriatik artrit, ankilozan spondilit ve HLA-B27-pozitif spondiloartropati eşzamanlı olarak ortaya çıkabilir. Bu eşzamanlı hastalıklar komorbiditelerin bir bölümünü temsil eder. Psoriatik artrit özellikle HLA-B27 pozitifliği ile ilişkilidir ve sıklıkla tip 2 psoriazis (geç başlangıçlı psoriazis) ile ilişkilidir (63). Psoriatik artrit önemli bir ayırt edici özelliği varolan periartiküler inflamasyondan yıllar sonra oluşabilen eroziv değişikliklerdir. Aşağıdaki sınıflandırma Moll tarafından oluşturulmuştur (64).

2.1.5.1.5.1. Mono ve Asimetrik Oligoartrit

El ve ayakların hem distal (DİF) hem de proksimal interfalangeal (PİF) eklemlerinin inflamasyonu psoriatik artrit en sık bulgusudur. Bir parmağın PİF veya hem DİF hem de PİF ekleminin tutulumu sosis parmakla sonuçlanabilir. Romatoid artrit aksine metakarpofalangeal (MKF) eklem sık tutulmaz (7).

2.1.5.1.5.2. Distal interfalangeal eklemlerin artrit

Tek DİF eklemlerinin tutulumu psoriatik artrit için ‘klasik’ fakat sık olmayan bir bulgudur. Bu formda yakındaki tırnak ile ilişkili olabilir. Bazı hastalarda bu eklemlerde fleksiyon kontraktürü gelişebilir (7).

2.1.5.1.5.3. Romatoid artrit-benzeri görünüm

Klinik olarak küçük veya orta büyüklükteki eklemlerin özellikle dirsekler, PİF, MKF, el ve ayak bileği eklemlerinin simetrik poliartritinden oluşmaktadır. Hastalar çoğunlukla seronegatifdir, bazılarında romatoid faktör pozitifdir. Bu tipi RA’dan ayırt etmek zordur (7).

2.1.5.1.5.4. Mutilan artrit

En az görülen tiptir. Hastalarda eklem hasarı ve kalıcı deformite ile sonuçlanan şiddetli progresif artiküler inflamasyon vardır. Parmaklar kısalıp genişler ve osteoliz ve teleskopik fenomen nedeniyle palpasyonla daha yumuşak hale gelir (7).

2.1.5.1.5.5. Spondilit ve sakroileit

Spondilit diz ve sakroiliak eklem tutulumlarıyla beraber aksiyal artrit nedeniyle ankilozan spondilite benzer şekildedir, birçok hastada periferik eklem tutulumu da vardır. Kişiler sıklıkla HLA-B27 pozitifdir ve birlikte inflamatuvar barsak hastalığı ve/veya üveit de eşlik edebilir (7).

2.1.5.2. Püstüler psoriasis

2.1.5.2.1. Generalize püstüler psoriasis (von Zumbusch)

Hastaların çoğunda genellikle öncesinde plak tip psoriasis ve psoriatik artrit hikayesi vardır. Ani başlar palmar, periungual ve psoriatik plakların etrafında pü adacıkları oluşur. Döküntünün yaygınlaşmasından önce kıvrım bölgelerinde eritem olur. Daha sonra eritem generalize bir hal alır ve püstül sayısı artar. Mukozalarda sıklıkla tutulur. Dudaklarda eritem ve deskuamasyon, oral mukozada ve dilde ülserasyonlar meydana gelir. Coğrafi dil sıklıkla bu tabloya eşlik eder (65).

GPP'ye genellikle ateş, titreme, halsizlik, iştahsızlık, mide bulantısı ve şiddetli ağrı gibi sistemik semptomlar da eşlik eder (66). Birçok hastada hipoalbuminemi ve hipokalsemi gibi laboratuvar anormallikleri, tespit edilmiştir (67).

Kortikosteroidlerin ani kesilmesi, gebelik, üst solunum yolu enfeksiyonları, stres, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, terbinafin, ustekinumab, tümör nekroz faktörü (TNF) gibi akut GPP'yi tetikleyen veya alevlendiren çeşitli faktörlerin olduğu bildirilmiştir (68,69).

2.1.5.2.2. İmpetigo herpetiformis

Günümüzde gebeliğin püstüler psoriazisi olarak bilinen bu tablo, 1872'de Von Hebra tarafından "impetigo herpetiformis" terimi ile tanımlanmıştır (70). Hamilelikteki püstüler psoriasis, nadir bir otoimmün inflamatuvar dermatoz olup, sıklıkla gebeliğin üçüncü trimesterinde görülür (71). Hastalarda tipik olarak, eritemli yamalar üzerine anuler veya polisiklik yerleştirilmiş çok sayıda steril püstüler lezyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır; lezyonlar genellikle deri katlantı bölgelerinde başlar ve radyal olarak yayılır (72). Yüz, avuç içleri ve ayak tabanları büyük oranda

korunur (73). Ateş, titreme, halsizlik, mide bulantısı, ishal, dehidratasyon, artralji ve hatta taşikardi ve nöbetler gibi konstitüsyonel belirtiler de mevcut olabilir. Ortak laboratuvar bulguları, nötrofilik lökositoz, anemi, artmış eritrosit sedimentasyon hızı ile birlikte hipokalsemi, hipofosfatemi, hipoalbüminemi ve bazı durumlarda vitamin D düzeylerinde azalma olarak gösterilebilir (65,66). İmpetigo Herpetiformis tarihinde plasental yetmezlik, ölü doğum, fetal anormallikler ve neonatal ölüm gibi komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur. Hastalık süresi ve şiddeti arttıkça bu komplikasyonların görülme riski de artar (73,74).

2.1.5.2.2. İnfantil ve juvenil püstüler psoriasis(JPP)

Psoriasis çocuklarda ve ergenlerde sık görülen bir hastalık iken, püstüler psoriasis 18 yaşından küçük hastalarda çok nadirdir (75). Klinik olarak, juvenil püstüler psoriasis, erişkin GPP'ye benzer şekilde yaygın diffüz püstüler paternde seyredebilir ya da daha sıklıkla sirsine veya anuler bir patern şeklinde görülür (76). Kısa sürede parlak eritematöz zemin üzerinde püstül grupları gelişen hastalığa sistemik toksisite ve yüksek ateş eşlik eder (77). Hastalık genellikle tekrarlama eğiliminde olup tipik psoriasis ile sonlanabilir (78). JPP bakteriyel süperenfeksiyonlar, sepsis ve dehidratasyon, karaciğer tutulumu ve böbrek yetmezliği gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar ile birlikte olabilir (79). JPP'li çocuklarda sıvı-elektrolit dengesi ve sekonder enfeksiyon bulguları yakından takip edilmelidir (78).

2.1.5.2.3. Palmoplantar püstüler psoriasis (PPP)

PPP, klinik olarak avuç içlerinde ve ayak tabanlarında eritem, hiperkeratoz ve deskuamasyon ile birlikte steril püstüllerle seyreder (80). PPP etiyolojisi halen net değildir. Hastalık, avuç içlerinin tenar, hipotenar ve orta bölgelerinde ve ayak tabanının karşılık gelen alanlarında baskın olma eğilimi gösterir ve bu lezyonlar daha sonra hastaların bileklerine ve topuklarına yayılım gösterebilir (81,82). Püstüler lezyonlar genişleyip birleşebilir, bunlar gerilediğinde kahverengi bir diskolorasyona neden olur (81). PPP kadınları erkeklerden daha sık etkiler. Sigara içilmesi PPP'ye neden olan bir faktör olarak öne sürülmüştür, çünkü hastaların % 95'i hastalığın başlangıcında sigara içmektedir (82). Sigara içiminin, PPP'ye yatkınlığı olan hastalarda IL-17'yi arttırma yoluyla inflamasyonu arttırdığı saptanmıştır (83).

2.1.5.2.4. Hallopeau tipi akrodermatitis continua (HAK)

HAK, karakteristik olarak parmakları, çoğunlukla da parmak uçlarını ve tırnakları tutan püstüller psoriazis kronik bir formudur (84). HAK'da sıklıkla el ve ayak parmaklarının en distal bölümlerinde steril püstüller bulunur (78). Sıklıkla da ağrılı ve yoğun steril püstüllerin karakteristik olarak proksimal kısma progresyonu ile onikodistrofiye veya anonişiye neden olur (84,85). HAK ile ayırıcı tanıda el ve ayakların diğer püstüller bozuklukları, özellikle de palmoplantar püstüloz yer alır. Çeşitli etiyolojileri ayırt etmek için kullanılabilecek özellikler, HAK'ın periungual alanları tutması ve uzun yıllar sınırlı sayıdaki lezyonla aynı bölgede lokalize kalmasıdır (86). HAK, en sık orta yaş grubundaki kadınlarda görülür (80). Patogeneizde parmakların distal kısmına lokalize travma ve enfeksiyonlar üzerinde durulmaktadır (87,88).

2.1.6. Histopatoloji

Histolojik olarak tüm psoriazis olguları püstüller karakterdedir. Mikroskopik püstüller, spongioform intraepidermal püstüller ve stratum korneumdaki Munro mikroabselerini içerir. Erken guttat lezyonlarda, stratum korneumda parakeratoz görülür. Nötrofilik mikroapseler, genellikle stratum korneumun birçok seviyesinde ve küçük parakeratoz alanlarında izlenir. Tam gelişmiş plaklarda, uzun, şişkin rete ridgeler ile düzenli epidermal akantoz, dermal papillaların üzerinde incelme ve bu papillarda dilate kapillerler izlenir (89). Püstüller psoriazisde başlıca özellik nötrofil birikimidir. Çok sayıda nötrofil, eozinofilik keratinosit kümeleri arasında birikir. Stratum korneumda parakeratozla çevrili geniş nötrofil kümeleri izlenir. Sonuç olarak püstüller psoriazisde 'aktif' psoriazisin ayırt edici histolojik bulguları olan Kogoj'un spongioform püstülleri ve Munro mikroapseleri daha fazla görülür (7).

2.1.7. Özel tutulum bölgeleri

2.1.7.1. Saçlı deri psoriazisi

Hastaların % 50-80'inde saçlı deri tutulumu tek başına ya da vücudun diğer bölgelerindeki lezyonlarla birlikte görülür (90). Lezyonlar genellikle eritemli, skuamlıdır ve gümüşü beyaz renktedir. Lezyonlar birleşik plaklar halindedir. En sık tutulan yerler, kulak arkası, saç çizgisinin üstü ve yüzün periferik bölgeleridir (şakak

ve boynun arka kısmı gibi) (91). Van de Kerkhof ve arkadaşlarının 1023 psoriazis tanılı hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, bu hastaların % 84'ünde saçlı deri tutulumu saptanmıştır. Bu hastalarda sık görülen semptomlar deskuamasyon (% 86) ve kaşıntıydı (% 73) (92). Bu hastalık saç dökülmesine neden olmaz, bununla birlikte telogen effluvium ve saç yoğunluğunda azalma plak alanında meydana gelebilir. Bazı eritrodermik formlarda ve kronik şiddetli hiperkeratozlu geniş lezyonlarda skarlı alopesi vakaları bildirilmiştir (93).

2.1.7.2. İnvers psoriazis

Fleksural veya intertriginöz psoriazis olarak da bilinen invers psoriazis, kıvrım bölgelerinde görülen nadir bir psoriazis şeklidir (94). İnguinal bölge en sık etkilenen bölge olup, bunu aksiller ve dış genital organ izlemektedir (95). Görünüm bakımından, lezyonlar psoriatik bir lezyonda olduğu gibi eritemli keskin şekilde sınırlandırılmış ancak parlak ve bazen de merkezde bir fissür ile masere görünme eğiliminde olabilir. Lezyonlarda plak tip psoriazisin aksine skuam bulunmaz. İntertriginöz alanlarda sürtünme ve terleme sonucunda iritasyon artabilir. Plakların kıvrım bölgelerinde olması nedeniyle bakteriyel ve/veya mantar enfeksiyonları da ortaya çıkabilir (96).

2.1.7.3. Tırnak tutulumu

Psoriazisli hastaların yaklaşık % 50-56'sında tırnak tutulumu görülmektedir. Hastaların yaşam boyu izlenmesi halinde bu oranın % 80-90'lara ulaştığı bildirilmektedir (97). El tırnakları ayak tırnaklarından daha sık tutulur (98). Tırnak psoriazisinde görülen başlıca bulgular, renk değişiklikleri, lökonişi, toplu iğne başı büyüklüğünde çukurcuklar (pitting), onkolizis, tırnak plağında kalınlaşma, tırnak yatağında yağ damlası görünümü, transvers sırtlanmalar, Beau çizgileri, splinter hemorajiler, subungual hiperkeratoz ve psoriatik paronişidir. Tırnak yatağı ve tırnak kıvrımlarının püstüler psoriazisi, tırnak kaybı (anonişi/onikomadezis) ve tırnak yapımının durması da diğer nadir klinik bulgulardır (99). Hallopeau'nun akrodermatitinde ise tırnak yatağının etrafında ve altında püstüllerle seyreden akut, ağrılı ataklar görülür (100).

2.1.7.4. Oral mukoza tutulumu

Epidermal yüzeyi etkileyen psoriazisin, epidermis ile aynı embriyolojik kökeni paylaşan ve epidermisin bir devamı olan ağız mukozasını da etkileyebileceği düşünülmüştür (101). Psoriazis dudakları, dili, damağı, bukkal mukozayı ve gingivayı tutabildiği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (102,103). Psorazisin oral mukozada tutarlı bir lezyon paterni yoktur (104). Psoriazis düşündürülen oral bulgular, kazıyınca kanama noktalarına neden olan beyazımsı papüller, cilt lezyonlarından sonra oluşan kırmızı, beyaz plaklar ile parlak kırmızı patchlerdir (103,104). Ağız sağlığı hizmeti veren bir kuruluştaki yapılan bir çalışmada ilginç bir şekilde psoriazisli hastalarda coğrafik dil ve fissürlü dilin daha sık görüldüğünü saptamışlar (105). Toplumda coğrafik dil oranı % 2,5 iken psoriazisli hastalarda bu oran % 10'dur ve en sık da generalize püstüler psoriazis tipinde görülür (106).

2.1.8. Tedavi

Psoriazis şiddetinin değerlendirilmesi çok yönlüdür ve ne yazık ki hastalığın şiddetini her yönüyle değerlendirebilen tek bir araç yoktur (107). Psoriazis alan şiddet indeksi (PAŞİ), yetişkin plak tipi psoriazisinde güvenilir ve tekrar edilebilir bir skorlama yöntemidir (108,109). Tedavinin etkili sayılabilmesi için 12 haftanın sonunda PAŞİ'de minimum % 50 iyileşme saptanmalıdır. İstenilen düzey ise PAŞİ'de % 75 iyileşme olmasıdır (109).

Psoriazis tedavisinde kullanılan ajanlar topikal, sistemik ve fototerapi olmak üzere 3 başlık altında incelenebilir.

2.1.8.1.1. Kortikosteroidler

Psoriazis hastalarının % 70-80'inde lezyonlar sınırlıdır ve bu hastalar sadece topikal tedavi ile yönetilmektedir (108,110). Çeşitli kuvvetlerdeki topikal kortikosteroidler lokalize psoriazisi olan hastalarda birinci basamak tedavide yer alır (110). Bu ilaçlar epidermal proliferasyonu engeller, inflamasyonu azaltır ve immün cevabı modüle eder (91). Topikal kortikosteroidler vazokonstriktif yeteneklerine göre Stoughton-Cornell sınıflandırmasıyla yedi güç sınıfına ayrılır (111). Yan etkileri sebebiyle en potent kortikosteroidlerle en uzun süreli tedavinin 2-4 hafta olması gerektiği savunulmaktadır (103). Güncel meta analizlerin birinde topikal tedavi ile

ilgili sürekli kullanımda maksimum 8 haftaya kadar, aralıklı kullanımda ise 52 haftaya kadar uygulanabilecekleri belirtilmektedir (112). Lokal yan etkileri atrofi, telanjiektazlar, stria, travmatik purpura, perioral dermatit, hipertikoz ve nadiren kontakt dermatittir. Bu etkilerin yüz ve intertriginöz gibi hassas bölgelerde ortaya çıkma ihtimali daha fazladır (113). Daha çok bebeklerde ya da yaygın kullanılması sonucu adrenal supresyon da bildirilmiştir (114).

2.1.8.1.2. Vitamin D3 analogları

Topikal D vitamini analoglarının keratinosit proliferasyonunu inhibe ettiği, keratinosit farklılaşmasını teşvik ettiği ve keratinositler ve T lenfositleri üzerindeki vitamin D reseptörleri aracılığıyla psöriatik lezyonlarda inflamasyonu azalttığı düşünülmektedir (115). Mason ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada bunların yüksek potent steroidler kadar güçlü olduğu saptanmıştır (116). Genel olarak, D vitamini analogları iyi tolere edilir. Bu ilaçların en sık görülen yan etkisi iritan kontakt dermatittir (114). Yüz ve vücut kıvrımları bu etkiye daha yatkındır; bu bölgelerde kullanıldığında hastaların% 20'sinde iritasyon olur (117). Hiperkalsemi bildirilmiştir, ancak bu tedavi dozlarında önemsiz görülmektedir (118). Ultraviyole A (UVA) ile inaktive olduğundan, UVA uygulamasından önce kullanılmamalıdır (110).

2.1.8.1.3. Kalsipotriol-Betametazon dipropionat

Genel olarak, kortikosteroidlerin ve vitamin D türevlerinin kombinasyonu her iki tedaviden daha etkilidir ve daha az yan etkiye neden olur. Birçok randomize kontrollü çalışmada bu durum gösterilmiştir (119,120). Kortikosteroidler anti-inflamatuvar olduklarından, kalsipotriolün iritan etkisini azaltırlar (111). Buna karşı, kalsipotriol steroid-koruyucu bir ajan olarak görev yapabilir, böylece steroidin yan etkilerini azaltır (121). Yine de, bu teorik avantaj her zaman geçerli değildir; bazı çalışmalarda yan etkilerde hafif bir artış olduğu bildirilmiştir (122).

2.1.8.1.4. Retinoidler

Topikal retinoid olan Tazaroten'in, kullanımı, sistemik retinoidlere nazaran daha yeni bir ilaçtır. Keratinosit proliferasyonuna ve farklılaşmasına aracılık eden retinoid asit reseptörleri vasıtasıyla genler üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir (123). Bruner ve arkadaşları tarafından 318 hastayı içeren plasebo kontrollü bir

çalışmada tazarotenin etkinliği, potent steroid ve vitamin D türevlerine eşdeğer saptandı (122,124). Fluokinonid% 0.05 ile tazaroten karşılaştırıldığında, retinoidin karşılaştırılabilir etkinliğe ve daha uzun remisyon periyoduna sahip olduğu bulundu(125). Tazaroten, doz bağımlı olarak kaşıntı, yanma ve eritem gibi lokal irritasyon bulgularına neden olabilir (124).

2.1.8.1.5. Antralin

Antralin (ditranol) psoriazisde etkin bir tedavi olmasına rağmen, pigmentasyona ve irritasyona neden olması, kullanımını sadece dirençli hastalığa sınırlamaktadır. Mevcut uygulamada ultraviyole B ile birlikte antralin sık kullanılır. Antralin'in olumsuz etkileri yerel iritasyon ve ciltte, giysilerde pigmentasyondur (111).

2.1.8.1.6. Katran

Etkisini büyük olasılıkla DNA supresyonu aracılığı ile gösterir (126). Kömür katranı ve kalsipotriolü karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada karşılaştırılabilir klinik etkinlik (kalsipotriolün daha hızlı bir etkisi vardır) ve benzer relaps oranları saptanmıştır (127). Katranın akne, follikülit, fototoksiste, irritasyon ve pigmentasyon gibi yan etkileri vardır (111).

2.1.8.1.7. Salisilik asit

Stratum korneum tabakasında pH'ı düşürüp keratinositler arasında adezyonu zayıflatarak etkili olduğu düşünülmektedir (128). Genellikle kortikosteroidlerle kombine olarak kullanılır ve salisilik asitin keratolitik etkisi ile emilimi artan kortikosteroidlerin etkinliğinin arttığı düşünülmektedir (111). Bu, sistemik toksisite açısından endişe kaynağı olabileceğinden bazı yazarlar salisilik asidin orta potensli bir steroid ile birleştirilmesini önermektedir (121).

2.1.8.1.8. Nemlendiriciler

Psoriazis tedavisinde genellikle kullanılırlar, stratum korneum tabakasını yumuşatıp skuamları azaltırlar, ayrıca derinin üzerinde kapatıcı bir tabaka oluşturarak su kaybını da önlerler. Bununla birlikte topikal ajanların penetrasyonu

artar. Psoriasis tedavisinde genellikle vazelin ve vazelin türevi karışımlar kullanılır (129).

2.1.8.1.9. Takrolimus-Pimekrolimus

Takrolimus (% 0,1) ve pimekrolimus (% 1), yüz ve intertriginöz tutulumu olan hastalarda etkili olan kalsinörin inhibitörleridir. Genellikle iyi tolere edilirler (130).

2.1.8.2. Fototerapi

Fototerapinin etkili, uygun maliyetli ve genel olarak sistemik immunsupresyon yapmayan bir tedavi yöntemidir (131). Lokal olarak keratinosit hücrelerinin ve indirekt olarak sitokinlerin ve diğer immun sistem hücrelerinin etkilerini bloke eder (132). UVB fototerapi monoterapi şeklinde veya topikal ajanlar veya sistemik ajanlarla kombine olarak kullanılabilir. Emolyenler UV dalgalarının iletilmesini geliştirir ve böylece fototerapinin etkinliğini artırır. Özellikle topikal tazaroten, UVB ile kombine edilerek kullanıldığında, UVB'nin etkinliği artar. Psoralen ve ultraviyole A (PUVA) terapisi, UVA ışığına karşı hücre duyarlılığını artırmak için fotosensitize edici ajan olarak 8-metoksipsoralen kullanılan bir tekniktir (131). Bununla birlikte, cilt kanseri riski artar ve bu nedenle dikkatli olunmalıdır (133). Genel olarak, fototerapi, tedavilere yanıt vermeyen veya yaygın cilt tutulumu olan psoriasis hastaları için etkili bir seçenektir ($PA\dot{S}\dot{I}>10$) (131). Yan etkileri eritem, kserozis, yanma-batma hissi, kaşıntı, dermatoheliozis, erkeklerde genital tümörler (Korunmaksızın 300 tedaviden fazla alanlarda) ve gebelerde melasma, folik asit eksikliğidir (111).

2.1.8.3. Sistemik tedaviler

Genel olarak, sistemik ajanlar, topikal tedavinin veya fototerapinin etkisiz olduğu yaygın deri tutulumu veya $PA\dot{S}\dot{I}> 10$ olan hastalar için önerilmektedir (134). Daha yakın zamanda sistemik tedavi, palmoplantar bölge veya saçlı deride ciddi tutulumu olan hastalarda da önerilmektedir (132).

2.1.8.3.1. Metotreksat

Dihidrofolat redüktazı kompetitif bir şekilde inhibe eder ve immün sistem hücrelerinin proliferasyonunu engeller (134). MTX topikal tedavi ve fototerapiye yanıtızsız şiddetli psoriaziste endikedir. Metotreksat, haftada bir kez 7,5 mg'dan 25 mg'a düşük dozlarda verilmeli ve hastalık belirtileri ve semptomlarının yanı sıra yan etkileri kontrol altına almak için dozaj en düşük etkili doza göre ayarlanmalıdır (127,128). Hastalara, doz ayarlamaları sonrasında klinik etkilerin dört haftaya kadar sürebileceği belirtilmelidir (134). Sık karşılaşılan yan etkiler bulantı, kusma, karın ağrısı ve yorgunluktur (134,135). Ciddi yan etkiler arasında hepatotoksisite ve hematolojik toksisite bulunur ve doz ayarlamasının kademeli olarak azaltılmasının yanı sıra hasta geçmişinin sorgulanması ve laboratuvar sonuçlarının yakından izlenmesi önemlidir (133-135). Metotreksatın immünosupressif özellikleri nedeniyle, aktif enfeksiyon geçiren hastaların yanısıra hepatit B veya C ve tüberküloz hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır (133,135). Metotreksat teratojendir, bu nedenle hamilelikte kontrendikedir (133).

2.1.8.3.2. Asitretin

Oral retinoidlerin cilt hücrelerinin proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu değiştirmenin yanı sıra anti-inflamatuvar etkisi de vardır (130). Asitretin etretinat'ın yerini almış ve metotreksat ve siklosporine alternatif pratik bir tedavi olarak düşünülür (132,133). Asitretin, özellikle eritrodermik ve püstüler psoriazis tedavisinde etkilidir. Retinoidler immünosüpresif değildirler ve kronik enfeksiyon veya maligniteleri olanlarda daha etkili olabilirler. Buna ek olarak, asitretin fototerapi ile birlikte kullanıldığında daha etkilidir (131). Psoriazis tedavisinde tek doz olarak 10-50 mg/gün önerilir (132,133). Sık karşılaşılan yan etkiler cilt ve mukoza kuruluğu, dislipidemi, değiştirilmiş karaciğer fonksiyon testleri, miyalji, reversibl alopesi ve terlemedir (133). Bu yan etkilere dayanarak, karaciğer fonksiyon testleri, lipid düzeyleri yakından takip edilmeli ve hastalık öyküsü sorgulanmalıdır. Asitretin teratojeniktir ve bu nedenle gebelikte kontrendikedir (135).

2.1.8.3.3. Siklosporin

Bir kalsinörin inhibitörü olarak sınıflandırılan siklosporin, metotreksat kadar psoriasisde etkilidir (133,135). Siklosporin, T-hücreleri aktivasyonunu inhibe ederek etkisini gösterir, bu nedenle immünosüpresif bir ajandır (132). Siklosporin, sürekli günün aynı saatinde uygulanmalıdır. Çözelti süt veya portakal suyu ile karıştırılabilir, ancak sitokrom reaksiyonları nedeniyle greyfurt suyuyla karıştırılması sakıncalıdır. Önerilen başlangıç dozu iki bölünmüş dozda 2,5 mg/kg/gündür. Doz ayarlamaları yapılmadan önce bu stabil doz dört hafta boyunca sürdürülmelidir. Hastalık belirtileri ve semptomlarının kontrolü sağlanıncaya kadar, 0,5 mg/kg/gün olacak şekilde doz artışı yapılmalıdır. Psoriasis hastaları için maksimum doz 5 mg/kg/gündür. En yaygın ve ciddi yan etkileri hipertansiyon ve nefrotoksistedir (132-135). Böbrek fonksiyonları ve kan basıncı düzenli olarak takip edilmelidir (134).

2.1.8.3.4. Biyolojik Tedaviler

En eski biyolojik grup, T hücrelerinin aktivasyonunu ve migrasyonunu hedefleyen alefacept ve Efacept'dir. Bundan başka TNF-alfa'yı hedef alan biyolojik ilaçlar geliştirilmiş ve bunlar genellikle birinci nesil biyolojik maddeler olarak adlandırılan Etanercept, İnfliximab ve Adalimumab'tır. 2009'dan itibaren IL-23 / Th17 yolağını hedef alan antikorlar olan ikinci jenerasyon biyolojik ilaçlar ortaya çıktı. Ustekinumab, Secukinumab, İxekizumab, Brodalumab ve Guselkumab FDA onayı almış, Tildrakizumab ve Risankizumab ise çalışma aşamasında olan ikinci jenerasyon biyolojik ilaçlardır (136).

2.1.8.3.4.1. T-hücre hedefli biyolojik ajanlar

2.1.8.3.4.1.1. Alefacept

FDA tarafından ilk onaylanan biyolojik ajandır. Alefacept, bir insan lenfosit fonksiyonuyla ilişkili antijen (LFA) -3 / immüno globulin (Ig) 1 füzyon proteinidir (136,138). Aktive edilmiş T hücrelerinin yüzeyi üzerindeki CD2 moleküllerine bağlanır ve böylece antijen sunan hücreler (APC) tarafından T-hücrelerinin uyarılmasını bloke eder (138). Psoriasis tedavisinde Alefacept'in yalnızca I.M uygulanması onaylıdır. Alefacept I.M. olarak 12 hafta boyunca 15 mg/hafta ve I.V. olarak 12 hafta boyunca 7,5 mg/hafta uygulanır (139).

2.1.8.3.4.1.2. Efalizumab

İlaç, LFA-1'in a-alt birimi olan CD11a'ya karşı bir humanize monoklonal IgG1 antikordur. LFA-1 ve Hücre içi Adezyon Molekülü 1 (ICAM-1) arasındaki etkileşimin engellenmesine neden olur.Efalizumab, dolaşımdaki lenfositlerin ekstrasvazasyonunu ve aktifleştirilmiş T hücrelerinin keratinositlerle ilişkisini etkiler (140).

Yapılan iki faz III çalışmasında, efalizumab 1.0 mg /kg/hafta olarak 12 hafta boyunca (ilk başlangıç dozu 0,7 mg / kg) uygulanmış PASI75 yanıt oranları % 26,6 ve% 31,4, plasebo grubunda ise % 4,3 ve % 4,2 saptanmıştır (141). Üçüncü fazda yapılan açık etiketli bir çalışmada 12 hafta boyunca 2 mg/kg dozunda haftada bir Efalizumab ile daha yüksek bir PASI75 (% 41,3) oranı elde edilmiştir (142). İlacın güvenliği ile ilgili sorunlar, pazarlama sonrası netleşmiştir. Efalizumab ile uzun süreli tedavi sonrasında, nadir fakat hayatı tehdit edici bir komplikasyon olan progressif multifokal lökoensefalopati gelişimi arasında bir ilişki saptanmıştır (143). Bu nedenle bu ilaç gözden düşmüştür (144).

2.1.8.3.4.2 Tümör-Nekroz-Faktör (TNF) -alfa inhibitörleri

2.1.8.3.4.2.1. Etanercept

PsA'nın tedavisi için daha önce onaylanmış olan etanercept, 2004'te psoriasis tedavisinde FDA tarafından ilk onaylanan TNF-alfa inhibitörüdür (145). Etanercept, Fc immünoglobulin G1 reseptörünün insan dimerik füzyon proteini ve TNF-alfa reseptörünün hücre dışı alanıdır. Dolaşımdaki TNF-alfa'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini yarışmacı olarak baskılar (146). İndüksiyon dozu ilk 12 haftada 2x1 25 mg/hafta veya 2x1 50 mg/haftadır. 12 hafta sonunda PAŞİ 75 yanıtı elde edilirse doz 2x25 mg/hafta veya 50 mg/haftadır. PAŞİ 75'e ulaşılmayıp minimum düzey olan 50 elde edilmişse idame tedavisi (13-24 hafta) haftada 2 kez 50mg/haftadır (111).

2.1.8.3.4.2.2. İnfliximab

İnfliximab, çözünebilir ve membrana bağlı TNF-alfa'yı bağlanarak TNF-alfa'nın biyolojik aktivitesini nötralize eden bir kimerik IgG1 monoklonal antikordur (146). İnfliximab 5 mg/kg dozunda,en az iki saatte gidecek şekilde

infüzyonla verilir. İndüksiyon dozu 0, 2 ve 6. haftalarda idame dozu her sekiz haftada bir uygulanır (147).

İnfliximabın kimerik bir bileşimi olduğu için, etanersept ve adalimumab ile karşılaştırıldığında daha immünojenik olabilir. Teorik olarak, bu durum, ilaca karşı nötralize edici antikorların (ADA) üretimine ve infüzyon reaksiyonu gelişme riskinin artmasına yol açabilir. İnfüzyon reaksiyonu, infliximab ile tedavi edilen psoriasis hastalarının % 3-23'ünde görülmüş ve ağır vakalarda doğrudan tedavinin kesilmesine neden olmuştur (148). Akut infüzyon reaksiyonlarına (pruritus, flushing, hipertansiyon, baş ağrısı ve döküntü) daha az oranda da geç infüzyon reaksiyonlarına (serum hastalığı benzeri reaksiyonlar vb.) neden olur (149).

2.1.8.3.4.2.3. Adalimumab

Adalimumab, PsA'nın tedavisi için 2005 yılında FDA tarafından onaylanmış ve üç yıl sonra da psoriasis tedavisinde onay almıştır (150). Şu ana kadar, Adalimumab, yalnızca Avrupa'da (2015'te) dört yaşından itibaren çocukların tedavisi için lisans almıştır. Adalimumab, İnfliximab gibi, çözünebilir ve membrana bağlı TNF-alfa'yı bağlayan tamamen insan IgG1 izotipi monoklonal antikorudur (151). Adalimumab subkutan enjeksiyonla uygulanır, indüksiyon dozu ilk uygulamada 80mg, 1 hafta sonra 40 mg, idame tedavisi ise 2 haftada bir 40 mg'dır. Obez hastalarda doz ayarlaması yapılmaz (152). Ciddi enfeksiyonlar (sepsis ve tüberküloz (TB) gibi fırsatçı enfeksiyonlar), maligniteler (Lenfoma ve melanom dışı deri kanseri vb.), multipl skleroz, lupus ve konjestif kalp yetmezliği gibi ciddi advers etkiler TNF-alfa inhibitörleri kullananlarda bildirilmiştir. Etanersept ve Adalimumab için en sık bildirilen advers olaylar enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit ve baş ağrısıdır. İnfüzyona bağlı reaksiyonlar ve karın ağrısının yanı sıra, üst solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit, farenjit ve baş ağrısı infliximab tedavisi ile sık görülen yan etkilerdir (155).

2.1.8.3.4.3. IL-12 / IL-23 yolağı inhibitörleri

2.1.8.3.4.3.1. Ustekinumab

Psoriasis, Ustekinumab'ın FDA tarafından ilk ruhsatlandırıldığı inflamatuvar hastalıktır. Dört yıl sonra 2013'te ustekinumab PsA ve 2016'da Crohn hastalığı için

onay aldı (138). Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ün ortak protein altbirimi p40'ı hedefleyen bir insan IgG1 monoklonal antikordur (155). Böylelikle, miyeloid dendritik hücreler tarafından salgılanan bu iki sitokinin naif T hücrelerinin, Th1 ve Th17 hücrelerine aktive edilmesi ve farklılaşması üzerine etkisini engeller (138). Psoriasis tedavisinde 100 kg'ın altındaki hastalar için 45 mg subkutan, 100 kg'ın üstündeki hastalar için 90 mg subkutan olarak uygulanır. Başlangıç dozu 0 ve 4. haftada, devamında ise 12 haftada bir uygulanır. Gerçek hayattan alınan kayıtlardan elde edilen verilere dayanan araştırmalarda, Ustekinumab diğer üç anti-TNF-alfa ajanı ile karşılaştırıldığında, ilaç sağkalımı önemli ölçüde uzundur. 3 ila 5 yıl takip sonucunda elde edilen bulgulara göre, plaseboya kıyasla olası ciddi enfeksiyon ve malignite riski taşıyan TNF-alfa inhibitörlerine kıyasla Ustekinumab'ın daha güvenli bir profili vardır (156). Yapılan bir çalışmada Ustekinumab kullanan hastalarda TBC riskinin arttığı saptanmıştır. Bununla birlikte bu hastalarda TBC riski esas olarak, IL-12 / IL-23'in genetik eksikliğine bağlanmıştır (157). Ustekinumab için en sık görülen yan etkiler, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı ve yorgunluktur (158).

2.1.8.3.4.4. IL17 inihibörleri

2.1.8.3.4.4.1 Sekukinumab

IL-17A'ya seçici olarak bağlanıp, nötralize eden tam bir insan anti-IL-17A IgG1 monoklonal antikorudur (159). 0,1,2,3 ve 4. haftada ardındanidame doz olarak 4 haftada bir 300 mg subkutan enjeksiyon yoluyla verilir (111). Eski biyolojik ilaçlarla karşılaştırıldığında, Sekukinumab'ın daha hızlı bir etkisi vardır. İlaç son derece etkilidir ve Ustekinumab ile karşılaştırıldığında, PASI90 ve PASI100 yanıt oranları daha yüksektir (136). Yapılan toplam 10 adet faz II ve faz III çalışmasında, 1 yıllık izlemde Sekukinumab'ın güvenlik verilerinin etanersept ile karşılaştırılabilir olduğu gösterilmiştir (160).

2.1.8.3.4.4.2. Ixekizumab

Ixekizumab, Sekukinumab gibi IL-17A'yı nötralizeeden, humanize IgG4 anti-IL-17A monoklonal antikorudur. FDA, 2016 yılında psoriasis tedavisinde Ixekizumab'ı onayladı (161). Ixekizumab 160 mg başlangıç dozu ve bunu takiben her

2 haftada bir 80 mg subkutan yolla uygulanan hastalarda 12. haftada PASI75 yanıtları (% 87 ve % 89), anlamlı derecede hem plasebodan (% 7 ve % 2), hem de Etanersept ile tedavi (% 53 ve % 41) edilen hastalardan yüksek saptanmıştır (162). İlk 12 haftalık dönemde, etanersept ile karşılaştırıldığında benzer güvenlik profili olduğu, ancak komplikasyonsuz mukokutanöz kandida enfeksiyonlarının sıklığının ve enjeksiyon bölgesinde ağrının daha yüksek olduğu saptanmıştır (163).

2.1.8.3.4.4.3. Brodalumab

IL-17 reseptör ailesi, beş reseptör altbirimi (IL-17RA-IL-17RE) içermektedir. Brodalumab tamamen insan anti-IL-17RA IgG2 monoklonal antikordur ve böylece IL-17 ailesi üyelerini [IL-17A, IL-17A / F, IL-17F, IL17-C, IL-17A ve IL- 17E (IL-25)] IL-17RA vasıtasıyla bloke eder (164). Brodalumab 210 mg subkutan olarak 0,1, 2. haftada ve daha sonra 2 haftada bir uygulanır (165).AMAGİNE 1 ve 2 çalışmasında brodalumab başlanan iki hasta intihar ettiği gözlenmiştir (166). Klinik araştırma programı sırasında toplam altı hastanın (PsA ve romatoid artrit hastalarıdahil) intihar ettiği saptanmıştır. Bununla birlikte Brodalumab ile intihar davranışının gelişimi arasındaki ilişki hakkında herhangi bir biyolojik mekanizma tarif edilememiştir (136).

2.1.9. Psoriasis ve komorbiditeler

Son yıllarda psoriasis ve diğer hastalıklar arasındaki ilişki dikkat çekicidir. Artan kanıtlar, psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalık, obezite, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, metabolik sendrom, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, kanser, anksiyete, depresyon, ve inflamatuvar bağırsak hastalığının genel popülasyona kıyasla daha yüksek oranda görüldüğünü ortaya koymaktadır. Yapılan çalışmalarda psoriasisdeki kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişimine sebep olduğu ve psoriasis ile komorbiditelerin patogenezinde ortak bazı mekanizmaların, olduğu bildirilmiştir (167).

2.1.9.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Psoriasis ile kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, tip 2 diyabet, dislipidemi metabolik sendromu) ve kardiyak hastalıklar arasında artan bir farkındalık oluşmuştur. Şiddetli psoriasisli hastaların yaşam beklentisi 5 yıl daha kısa

saptandı ve bu hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri kontrol altına alındığında dahi inme, ateroskleroz, miyokard enfarktüsü (MI), koroner arter hastalığı (KAH) ve endotel disfonksiyonu riskinin hala artmış olduğu belirlendi (168). İnflamasyon hücreleri ve pro-inflamatuvar sitokinler psöriatik lezyonların gelişimine ve aterosklerotik plakların parçalanmasına katkıda bulunurlar. Psoriasis ve ateroskleroz, Th1 ve Th17 sitokinlerinin upregulasyonu, T-hücresi aktivasyonu ve adezyon molekülleri ile endotelinin lokal ve sistemik ekspresyonu gibi ortak paternleri paylaşır. İnflamasyon bölgelerinin yakınında aktive edilmiş T hücreleri, interferon (IFN)-alfa, interlökin (IL) -2 ve TNF-alfa gibi Th1 tip 1 sitokin üretirler. IFN-alfa apoptozu inhibe eder, böylece keratinositlerin hiperproliferasyonuna katkıda bulunur. IL-2, T-hücresi çoğalmasını uyarır (169). TNF-alfa hem psoriasis hem de ateroskleroz patogeneğinde rol oynayan bir inflamatuvar bir sitokindir. Psoriasisde, TNF-alfa keratinosit proliferasyonunu aktive eder ve artırır. TNF-alfa nötrofil kemotaksisi, makrofajların sitokin ve kemokin üretimi ve endotelial inflamasyon ve disfonksiyona neden olabilen süperoksit üretiminde indükleyici bir rolü vardır (170). C-reaktif protein (CRP), ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olan sistemik bir inflamasyon belirteçidir (171). CRP, sigara, obezite ve diyabet gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile yükselir (172). Psoriasis hastalarıyla yapılan iki çalışmada sağlıklı kontrollere göre CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (p; 0.004 ve 0.001) (173). Ateroskleroz-psoriasis hastalığıyla ilgili bir diğer muhtemel mekanizma, psoriasisde keratinositler tarafından üretilen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) artışıdır. VEGF, endotel hücreleri için bir mitojendir ve intimal hiperplaziye bağlıdır (174). Psoriasisde hızlı deri turnover ve artmış keratinosit aktivitesi olduğu için, folat hızlı bölünen hücrelerin DNA'sının metillenmesi için aşırı tüketilir. Psoriasis hastalarının daha düşük folat ve normal kontrollere göre daha yüksek homosistein seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur (175). Hiperhomosisteinemi, kardiyovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür (176). Bir kohort çalışmasında şiddetli tip psoriasis hastaları (n=3,603), normal kontrollerle (n=14,330) karşılaştırıldığında majör kardiyak olaylar (MI, inme ve kardiyovasküler mortalite) açısından daha büyük bir mutlak risk taşıdıkları saptanmıştır (168). Artmış intimal medya kalınlığı ve karotis plağı, subklinik ateroskleroz için orta risk

faktörleridir ve inme ve miyokard infarktüsünün bir öncüsü olarak kabul edilmektedir (177). Yakın tarihli bir çalışmada, kardiyovasküler risk açısından, psoriasis ve genel karotid arter intimal medya kalınlığı artışı ($p:0.008$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (178). Metotreksat psoriasis tedavisinde kullanılır ve Metotreksat'ın bazı kronik inflamatuvar hastalıklarda kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı bulunmuştur (179). Bununla birlikte, uzun vadeli metotreksat kullanımının, vasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemiye neden olduğu bulunmuştur (180). TNF-alfa inhibitörleri kullanan hastalarda, metotreksat kullanan hastalara kıyasla daha az oranda MI görülmüştür. Metotreksat ve TNF inhibitörlerinin birlikte kullanımının daha kardiyoprotektif etkili olduğu düşünülmektedir (181).

2.1.9.2. Obezite

Obezite kronik, düşük dereceli bir inflamatuvar durum olarak düşünülür (180). Yağ dokusunda inflamatuvar tip makrofajlar, inflamatuvar mediatörlerin salgılanmasını stimüle ederler. Yağ dokusu daha sonra psoriasisin patogenezinde rol oynayan TNF-alfa, IL-6 ve leptin gibi adipositokinleri salgırlar (183). Hiperleptinemi, artmış karotid arter intimal medya kalınlığı ve arteriyal tromboz ile ilişkilendirilmiştir (184). Çalışmalar psoriasis hastalarında leptin düzeylerini arttığını ve psoriasisin kendisinin hiperleptinemi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (185). Yüksek leptin seviyelerinin, T hücrelerinde proliferatif ve antiapoptotik süreçlere aracılık ettiği ve ayrıca psoriasisde görülen IL-6 ve TNF-alfa süreçleri gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırdığı ile ilgili bir hipotez bildirilmiştir (186). Psoriasisin obeziteye yatkınlığı arttırdığı ve obezitenin psoriasis riskini arttırdığı ile ilgili iki hipotez mevcuttur (187). 16 gözlemsel çalışmanın bir meta-analizinde, 2,1 milyon hastadan oluşan bir popülasyonda psoriasis ve obezite arasındaki epidemiyolojik ilişki analiz edilmiştir. Hafif psoriasisli hastalar arasında obezite için tahmini rölatif risk 1.46 (% 95 GA: 1.17-1.82), şiddetli tipte ise 2,23 (% 95 GA: 1.63-3.05) bulunmuştur (186). Bununla birlikte obez psoriasis hastalarında yapılan bir çalışmada diyetle PAŞİ'de düşüş olmuş, fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (189).

2.1.9.3. Diyabetes mellitus

Psoriasisde aşırı üretilen Th1 sitokinlerinin de insülin direncini arttırdığı düşünülmektedir (190). Obezite, tip 2 DM için önemli bir risk faktörüdür ve adipositlerden salgılanan inflamatuvar sitokinlerin aynı zamanda psoriazise neden olabileceği düşünülmektedir. Azfar ve arkadaşları, 108.132 psoriasis hastası üzerinde yaptıkları bir kohort çalışmasında yaş, cinsiyet, VKİ, hipertansiyon ve hiperlipidemi kontrol altında tutulduğunda, psoriazisin tip 2 DM için bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Ağır hastalığı bulunanlarda risk en yüksek saptanmıştır (191). 1.835 psoriasis hastasında yapılan vaka kontrollü bir araştırmada hafif-orta şiddette psoriazisi olanlar, şiddetli psoriazisi olanlar ve kontrol grubundaki hastalar karşılaştırılmış ve tip2 DM prevalansı sırasıyla % 37,4, % 41 ve % 16 saptanmıştır (192). TNF aracılı inflamasyonun insülin direncine aracılık ettiği gösterilmiştir. Yüksek TNF düzeyleri nedeniyle, diyabetik hastalar daha yüksek insülin dozlarına ihtiyaç duyabilirler. Dermatologlar hem anti-TNF tedavi hem de insülin tedavisi alan diyabetik hastaların hipoglisemi yaşayabileceğinin farkında olmalıdır (193).

2.1.9.4. Hipertansiyon

Psoriasis ve hipertansiyon için sigara içmek ve obezite gibi ortak risk faktörleri olmasına rağmen, psoriazisin hipertansiyon ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. Psoriasis ve hipertansiyon arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizması bilinmemekle birlikte, bu ilişki hakkında birkaç hipotez vardır (194).Psoriasisde renin-anjiyotensin sistemindeki değişiklikler zayıf kan basıncının kontrolüne katkıda bulunabilir. Bu hastaların plazma renin aktivitesi ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aktivitesi yükselmiştir (195). Yüksek ACE seviyeleri vasküler sitokin düzenlenmesinin değiştirilmesinde rol oynayabilir (196).Güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1'in, psoriasis hastalarının serumunda ve deride lezyonların olduğu bölgede yükseldiği saptanmıştır (197). Psoriasis hastalarında, artmış oksidatif stresin aynı zamanda endotelin vazodilatatör mekanizmasını bozduğu öne sürülmüştür (198). Yirmidört gözlemsel çalışmanın yakın zamanda yapılan bir meta-analizinde hafif ve şiddetli psoriazisli hastalarda hipertansiyon için tahmini rölatif risk oranları sırasıyla 1,30 ve 1,49 saptanmıştır (188).

2.1.9.5. Dislipidemi

Dislipidemi, plazma lipid düzeyleri veya bileşimi anormalliklerini kapsayan geniş bir terimdir. Dislipidemi, KAH, inme, MI ve kardiyovasküler mortaliteyle ilişkili bir risk faktörüdür (199). Dislipidemi ve psoriasis arasındaki ilişkinin altında yatan çeşitli mekanizmalar, psoriasisde Th1 hücrelerinin aktivasyonu, oksitlenmiş LDL'yi tanıyan otoantikorlar ve psoriasis tedavisinde kullanılan retinoid ve siklosporin gibi ilaçlarıdır. Spesifik olarak, psoriase aracılık eden sitokinlerden IL-1, IL-6 ve TNF-alfa, hepatositlerin ve arteriyel düz kas hücrelerinin işlevini değiştirebilir ve bu da lipoprotein kompozisyonlarının değişmesine, hücrel adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artışa ve arteriyel duvarlarda lipid birikimine neden olurlar (200). IL-1, IL-6 ve TNF-alfa, lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe ederek trigliserid klirensinde azaltarak plazma trigliserid seviyelerinde artışa neden olurlar (201).

Psoriasis, vücudun antioksidan kapasitesini zorlayan reaktif oksijen türlerinin artışı ile de ilişkilidir (202). Psoriatik lezyonlarda üst epidermisde bulunan Ox-LDL de inflamasyonu tetikler ve endotel hücrelerinin adezyonunu ve oksidan durumunu etkiler (203). Yapılan 25 çalışmanın 20'sinde psoriasis ve dislipidemi arasında pozitif bir ilişki bildirilmiştir; tahmini rölatif risk oranları 1.04-5.55 arasında saptanmıştır (204). LDL'yi düşüren ve plak stabilitesini koruyan statinler, aynı zamanda inflamatuvar cevabı modüle ederler. Statinler, serum CRP ve TNF-alfa seviyelerini, lökositler ve endotel hücrelerindeki adezyon moleküllerini azaltır ve Th1 hücrelerinde majör histokompatibilite kompleksi II ekspresyonunu ve kemokin reseptörlerini inhibe ederler (205). Statinler, proinflamatuvar sitokin üretimi için gerekli transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B'yi bloke etme kabiliyetinde doksan kat farklılık gösterebilir. Bu, statinlerin, neden psoriase etkisinin çelişkili olduğunu açıklayabilir (206). Bir başka lipid düşürücü ilaç sınıfı olan fibratlar, psoriasis alevlendirebilir (207).

2.1.9.6. Metabolik sendrom

Metabolik sendrom, hipertansiyon, santral obezite, glukoz intoleransı ve dislipidemi gibi kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü grubudur. Metabolik sendrom tanısı, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın Erişkin Tedavi Paneli III

(NCEP ATP III) tarafından tanımlandığı gibi, bir kişi aşağıdaki beş koşuldan en az üçüne sahip olduğunda yapılır:

- 1) Açlık glikozu 100 mg / dL veya daha fazla olması (veya hiperglisemi için ilaç tedavisi alması);
- 2) Kan basıncı 130/85 mmHg veya daha yüksektir (veya hipertansiyon için ilaç tedavisi alması);
- 3) 150 mg / dL veya daha yüksek trigliseridler (veya hipertrigliseridemi için ilaç tedavisi alması);
- 4) Erkeklerde 40 mg / dL'den az veya kadınlarda 50 mg / dL'den düşük HDL kolesterol (yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol)(veya azaltılmış HDL-C için ilaç tedavisi almak);
- 5) Bel çevresi erkeklerde 102 cm (40 inç) veya daha fazla veya kadınlarda 88 cm (35 inç) veya daha fazla olması.

Metabolik sendrom, KAH riskini ikiye katlar, ayrıca inme, yağlı karaciğer hastalığı ve kanser riskini artırır. Psoriasis hastalarında metabolik sendrom prevalansı artmıştır.12 gözlemsel çalışmanın bir meta-analizinde, 41,853 psoriasis hastasından oluşan bir popülasyonda metabolik sendrom için tahmini rölatif risk2.26 bulundu. Metabolik sendrom prevelansı % 14 ile % 40 arasında değişiyordu (208). Birleşik Krallık'ta yapılan toplum temelli kesitsel bir araştırmada, metabolik sendrom prevelansının psoriazis şiddeti ile korele olduğu bulundu. Hafif ve şiddetli psoriazis için tahmini rölatif risksırasıyla 1.22 (% 95 GA: 1.11-1.35) ve 1.98 (% 95 GA: 1.62-2.43) saptandı (209).

2.1.9.7. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH)

NAYKH, aşırı alkol kullanım öyküsü olmayan hastaların hepatositlerinde aşırı trigliserid birikimi olarak tanımlanır. NAYKH şiddetine göre sınıflandırılır. Basit tipte hepatositlerde yalnızca yağ infiltrasyonu vardır. NASH (non-alkolik steatohepatit) tipinde, hepatik yağ infiltrasyonu ve lobüler inflamasyon ile karakterizedir. Fibrozis veya sirozlu tip en şiddetli evredir ve hepatosellüler

karsinoma ilerleyebilir (210). NAYKH ile psoriasis arasındaki ilişkinin arkasındaki patofizyolojinin kronik inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (211). İtalyan hastalarda (n142) yapılan kesitsel bir çalışmada psoriasis ve NAYKH arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Hastaların % 59'unda NAYKH, % 21'inde NAYKH ve karaciğer için risk faktörü (viral hepatit, anlamlı etanol ve metotreksat kullanımı) ve % 19'unda normal karaciğer bulundu. Psoriasis hastalarında NAYKH olması ile metabolik sendrom, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve psoriatik artrit ile anlamlı korelasyon saptanmıştır (212). Yapılan bir olgu-kontrol çalışmasında, 130 psoriasis hastasında NAYKH prevalansı % 47 olarak bulunmuştur (213). Metotreksatın hepatotoksik olduğu bilinmektedir ve karaciğerde yağlanma, fibrozis ve siroz gelişimiyle bağlantılıdır (214). Metotreksat alan hastalarda serum AST ve ALT yükselmelerine neden olabilir; bununla birlikte, bunlar genellikle hafif ve kendi kendini sınırlandırır ve metotreksatın dozunun düzenlenmesiyle normale döner (215). Geçmişte, Amerikan Dermatoloji ve Ulusal Psoriasis Vakfı, Meototreksat alan tüm hastaların, 1-1.5 gr kümülatif dozdan sonra karaciğer biyopsilerine tabi tutulmasını önermiştir (216). Hepatotoksisite riski, 3 gr kümülatif dozdan sonra eşzamanlı alkol tüketimi, obezite, hepatit, diyabet ile artar (217). Karaciğer toksisitesinin izlenmesi, düzenli serum karaciğer fonksiyon testleri, prokollajen III peptidin seri ölçümü, karaciğer biyopsisi ve / veya transient elastografi ile yapılır. Fakat karaciğer toksisitesinin bir veya daha fazla potansiyel biyolojik belirteçinin kullanılmasını destekleyen güçlü kanıt bulunmamaktadır (218).

2.1.9.8. Kanser

Psoriasis ve kanser arasındaki bağlantı ile ilgili bazı çalışmalar yapılmıştır ancak elde edilen veriler tutarsızdır (219). Psoriazise sebep olan kronik inflamatuvar durumun bazı neoplastik hastalıkları indüklediği düşünülmektedir (220). Psoriasis immun sistem aracılı bir hastalık olduğundan, patofizyolojisi lenfoma risk artışı ile ilişkilidir (220,221). Bu ilişki romatoid artrit gibi diğer Th1 aracılı hastalıklarda da görülebilir (222). Fuxench ve arkadaşlarının Birleşik Krallık'ta yaptığı bir kohort çalışmasında, şiddetli psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek oranda kanser saptanmıştır. Psoriasis ile melanom dışı deri kanserleri, lenfoma ve akciğer kanseri ile anlamlı bir ilişki saptanmasına rağmen; meme, kolon, prostat ve

lösemi ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (223). İki prospektif kohort çalışmasında psoriasis ve akciğer kanseri arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Fakat bu çalışmalarda sigara faktörü göz önünde bulundurulmamıştır (219). Chen ve arkadaşları Tayvan'da yaptıkları bir çalışmada psoriasisli hastalarda melanom riskinin genel popülasyona göre arttığını saptamışlar (224). Daha şiddetli psoriasisli olan hastalar siklosporin, metotreksat veya PUVA gibi malignitelerle ilişkili olan tedavileri almalarına bağlanmıştır (225). Amerika' da yapılmış bir çalışmada 350 seanstan fazla PUVA tedavisine maruz kalmanın skuamöz hücreli karsinom(SCC) riskini büyük ölçüde arttırdığı bildirilmiştir (226). 1,252 şiddetli psoriasis hastası üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında, 5 yıllık takipde düşük doz siklosporinin (2,7-3,1 mg/kg/gün) SCC riskini altı kat arttırdığı saptanmıştır (227). Siklosporin, PUVA öncesi veya sonrasında veya SCC veya melanoma öyküsü olan hastalarda fototerapi ile birlikte kullanılmamalıdır (228). Bazı meta-analizlerde ve gözlemsel çalışmalarda, romatoid artritli hastalarda TNF-alfa inhibitörlerinin artmış malignite riski ile ilişkili çelişkili sonuçlar mevcuttur (229). Plak tip psoriasis hastalığı olan ve anti-TNF-alfa ajanları ile tedavi edilen psöriyatik artritli 20 hastanın randomize klinik çalışmalarından elde edilen verilerin bir meta-analizinde, malignite riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmamıştır (230). Psoriasis hastalarında da alkol ya da sigara kötüye kullanımının yaygın olması da, kanser riskini arttıran faktörler olarak görülmektedir (231).

2.1.9.9. Anksiyete ve depresyon

Psoriasis, hastalarda derin psikososyal etkilere ve yaşam kalitesinin birçok yönden olumsuz olarak etkilenmesine neden olabilir. Bu hastalar sıklıkla stresten, sosyal damgalanmadan ve hastalıklarından kaynaklanan fiziksel kısıtlamalardan sıklıkla acı çekmektedirler. Psöriyatik lezyonların görünürlüğü, genellikle hastalarda utanç duygusu, sosyal çekilme ve benlik saygısında azalma ile sonuçlanabilir (232). Gupta ve arkadaşlarının 217 psoriasis hastasında yaptıkları çalışmada en sık bildirilen stres faktörü dış görünüş bozukluğu idi. Hastaların yarısından fazlasının içine kapanık olduğu saptanmıştır (233). Bir başka çalışmada orta ila şiddetli psoriasis hastalarının % 83'ü "sıklıkla" veya "her zaman" lezyonlarını gizleme ihtiyacı duyduklarını belirtmişlerdir (232). Psikolojik stresin psoriasisin

indüklenmesi ve alevlenmesi üzerinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bir çalışmada, hastaların % 88'inde psoriazisin şiddetlenmesine psikolojik stresin neden olduğu ve % 68'inde hastalığın başlangıcından 3 ay önce psikolojik olarak stresli bir yaşam olayı yaşandığı bildirilmiştir (234). Anksiyete ve depresyon psoriazisin önemli psikolojik komorbiditeleridir. Psoriaziste IL-1, TNF-alfa ve IFN-gama gibi proinflamatuvar sitokinlerin artmış seviyeleri, nöromodülatör etkiyle depresif bozukluklara aracılık eder (235). Daha geniş cilt lezyonları olan hastalarda daha yüksek oranda depresyon bildirilmiştir (236). Hastalık şiddeti ile korele olarak intihar oranı artar (237). Hastalara yardımcı olmak için çeşitli psikososyal tedaviler vardır. Büyük bir çalışmada, farmakoterapi ve 6 haftalık bilişsel davranışçı terapi programının sadece farmakoterapi alan hastalara göre hastalık şiddetinin ve psikolojik stresin azaltılmasında daha etkin bulunmuştur. Kombine tedavide tedavinin bitiminden 6 ay sonrasına kadar iyileşmenin devam ettiği saptanmıştır (238).

2.1.9.10. İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH)

Sistemik inflamasyon psoriaziste, Crohn hastalığında ve ülseratif kolitte önemli bir rol oynamaktadır. Psoriatik ciltteki Th17 hücreleri bağırsak inflamasyonunda önemli bir sitokin olan IL-23 sentezinde rol oynar (239). IL-23 ve IL-12B reseptör genlerindeki polimorfizmlerin üç hastalığın tümünde de rol oynadığı düşünülmektedir (240). Psoriazis, Crohn ve Ülseratif kolit ile ilgili genlerin bulunduğu yer, MHC'nin içinde bulunduğu 6p21 lokusudur. Crohn hastalığı ve Ülseratif kolitle ilişkili IBD3 lokusu ve psoriazisteki PSORS1 lokusu da burada yer alır (240,241). Clalit Sağlık Servisi veritabanındaki 12502 psoriazis hastasının araştırıldığı vaka kontrollü bir çalışmada, kontrol grubuna göre Crohn hastalığının (sırasıyla %0,5 ve % 0,2, p;0,001) ve ülseratif kolitin (sırasıyla % 0,5 ve % 0,3, p;0,002) prevalansı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (242). Amerika'da iki farklı tarihte yapılan Kadın Hemşire Sağlığı Çalışmasında toplam 174,476 psoriazis veya psoriatik artritli kadın hastalarda Crohn hastalığı gelişme riski yüksek saptanmıştır. Özellikle bu risk psoriatik artritli hastalarda daha fazla saptanmıştır (243). ABD sağlık verileri baz alınarak yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında, psoriazis ve psoriatik artritli hastalarda eşzamanlı otoimmün hastalıklar

araştırılmıştır. Psoriatik artrit grubunda inflamatuvar bağırsak hastalığı prevalansı sadece psoriazisi olanlara göre daha yüksek saptanmıştır (244). Birkenfeld ve arkadaşları tarafından İsrail’de yapılan bir çalışmada psoriazisli hastalarda Çölyak prevalansı % 0.29, kontrol grubunda % 0.11 saptanmıştır ($p<0.001$) (245). Psoriazisde kullanılan sistemik ilaçlardan bir kısmı, bazı inflamatuvar bağırsak hastalıklarında da endikedir (246).

2.2. Migren

2.2.1.Tanım

Migren, aşırı kortikal uyarılma ve afferent trigeminovasküler sensitizasyon sonucu ortaya çıkan yaygın bir nörolojik bozukluktur. 4-72 saat süren, tekrarlayan orta veya şiddetli tek taraflı baş ağrısı ile karakterizedir. Ağrı genellikle pulsatildir ve beraberinde mide bulantısı, kusma, ışığa ve sese duyarlılık olabilir. Hastalarda diğer somatosensoriyel, vestibüler, motor ve konuşmayla ilgili rahatsızlıklara ek olarak görsel aura da görülebilir (247).

2.2.2.Epidemiyoloji

Migren, genel erişkin nüfusun % 15-20'sini etkiler ve kadınlarda (% 17-25) erkeklere (% 6-10) oranla daha sık görülür (248). Ülkemizde 5.323 katılımcı ile yapılan bir çalışmada, 871 kişi migren tanısı almıştır ve prevalans oranı % 16,4 olarak saptanmıştır (249) .

2.2.3.Migrende Sınıflama

Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu migreni alt gruplara ayırmıştır. Bunlar; aurasız migren, auralı migren, kronik migren, migren komplikasyonları, olası migren ve migren ile ilişkili olan epizodik sendromlardır (250).

2.2.4.Migrenin evreleri

Migrenin prodrom, aura, baş ağrısı ve iyileşme olmak üzere 4 evresi vardır (251).

2.2.4.1. Prodrom evresi

Hastaların % 20-60'sında, baş ağrısından önceki saatler veya günler içinde birtakım bulgular belirir. Hastalar genellikle duygu durumlarında veya davranışlarında ani ortaya çıkan ve nörolojik, psikolojik, otonomik veya bünyesel özellikler gösterebilen tipik bir değişiklikten yakınırırlar (251).

2.2.4.2. Aura evresi

Migren aurası, bir atağın öncesinde, atakla beraber ve bazen ataktan sonra görülen fokal nörolojik bulgulardır. Görsel, duyuşal ve motor fenomenler şeklinde olabilir ve genellikle 60 dakikadan kısa sürer. Baş ağrısı genellikle auranın bitmesinden sonraki 60 dakika içinde ortaya çıkarsa da bazen birkaç saat gecikebilir veya hiç olmayabilir (252). Genellikle görsel aura görülür. Konuşma bozuklukları nadiren gözlenir. Bazı hastalarda bir kaynaktan yavaş yavaş yayılan iğnelenme şeklinde vücudun ya da yüzün tek bir tarafında duyuşal bozukluklar görülür (251,253).

2.2.4.3. Baş ağrısı evresi

Auralı/Aurasız Migren tanısı Uluslararası Baş ağrısı Derneği'nin (International Headache Society: IHS) 2013'te oluşturduğu tanı kriterlerine göre konur (Tablo1). Aurasız migren en sık görülen migren tipidir. Ağrı genellikle tek taraflı, zonklayıcı, orta-ağır şiddettedir. Ağrı hareketle artar ve beraberinde bulantı, kusma, fonofobi ve fotofobi görülür. Ataklar en az 4 maksimum 72 saat sürer. Mevcut baş ağrısına neden olabilecek veya ağrıyı açıklayabilecek ek bir hastalık olmamalıdır (254).

Tablo 1.Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu’nun Aurasız Migren Tanı Kriterleri 2013
(254)

A. B-D kriterlerini karşılayan en az beş atak
B. 4-72 saat arası süren baş ağrısı atakları (tedavisiz ya da tedavisi başarısız olan)
C. Baş ağrısı aşağıdaki dört özellikten en az ikisini taşımalıdır 1) Tek taraflı lokalizasyon 2) Zonklayıcı karakter 3) Orta veya ağır şiddette ağrı 4) Rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme ya da rutin fiziksel aktiviteden kaçınmaya neden olma
D. Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri görülür: 1) Bulantı ve/veya kusma 2) Fotofobi ve fonofobi
E. Başka bir hastalıkla açıklanamaması

Auralı migren vizüel, motor, duyuşsal, konuşma, beyin sapı veya retinal bozukluklardan an az birini içeren aura olması tipiktir. Aura 5-60 dakika sürer ve 1 saat içinde baş ağrısı başlar. Aşağıdaki tablodaki kriterleri karşılayan iki atak tanı için yeterlidir (254).

Tablo 2.Uluslararası Baş Ağrısı Topluluğu’nun Auralı Migren Tanı Kriterleri 2013 (254)

A. B-C kriterlerine uyan en az iki atak
B. Aşağıdaki tamamen geri dönebilen aura semptomlarından en az birinin olması 1. Görsel 2. Duyusal 3. Konuşma ya da dil 4. Motor 5. Beyinsapı 6. Retinal
C. Aşağıdaki dört karakterden en az ikisinin varlığı 1. 5 dakika ya da daha uzun sürede yavaş yavaş gelişen en az bir aura olması ve/veya iki veya daha fazla birbirini izleyen belirtilerin olması 2. Her bir aura semptomu 5-60 dakika sürer 3. En az bir auranın tek taraflı olması 4. Aura olduğunda veya olduktan sonraki 60 dakika içerisinde baş ağrısının başlaması
D. Altta yatan başka bir nedene bağlanamaz

Aura, baş ağrısı sırasında ve ağrıdan önce, yukarıdaki özelliklerden sözedildiği gibi geçici nörolojik belirtilerdir (255).

2.2.5.Migren patogenezi ve psoriasis ile ilişkisi

Migrenin patofizyolojik mekanizmaları karmaşıktır ve henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır (256). Bununla birlikte, inflamasyon ve migren arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Şu anda, migren üzerinde kabul edilen hipotez, trigeminal sinirin uyarılması, mast hücrelerinin aktivasyonu, dural venlerin uyarılması ve kalsitonin gen-ilişkili peptidin (CGRP), P maddesi ve Nörokinin A'nın salgılanmasını içerir, bunların hepsi vasküler dilatasyona ve sterilnörolojik inflamasyona neden olur (257). Migrenin inflamatuvar yönü üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmış ve bu nedenle bazı makalelerde migren ve çeşitli inflamatuvar biyobelirteçler arasındaki ilişkilere dikkat edilmiştir (258). Literatürde birçok çalışma nörojenik inflamasyon sürecinde nöropeptidlerin ve sitokinlerin önemli rol oynadığını göstermektedir (259). Sitokinlerin, immünolojik bir işlevi olduğu kadar, ağrının olumasında da fonksiyonları vardır. Örneğin, interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör-a'nın (TNF-alfa) merkezi veya periferik uygulaması hiperaljeziye neden olur. Bu nedenle sitokinler, migrende ağrıya neden olan nörovasküler inflamasyonun ağrı mediatörleri olarak kabul edilir (260).

Ayrıca psoriazisin patogenezinde katkıda bulunan sitokinlerden TNF-alfa'nın, migrende meningeal noziseptörleri ve periferik sinir uçlarının, p38 mitojen-aktive protein kinazların aktivasyonunu sağlayarak sensitizasyonu ve dural mekano-duyarlılığı arttırması migren oluşumunu teşvik edebilir (261).

Çeşitli çalışmalar, migren atak aşamasında inflamatuvar ajanlarda artış olduğunu göstermiştir (258). Yücel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, migren atağının ilk saatinde değerlendirilen serum ESM-1, CLDN5, IL-1 β , IL-6 ve TNF-alfa düzeyleri, kontrol gruplarına göre ve atak döneminde olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (262). Öte yandan, Sarchielli ve ark.yaptıkları bir çalışmada, atak sırasında IL-6 ve TNF-alfa düzeylerinde geçici bir artış olduğunu bildirmiştir (2).

Migren ile bazı hastalıkların patogenezinde, ortak bazı patofizyolojik mekanizmalar mevcuttur. Nörovasküler disregulasyon ve nörojenik inflamasyon migrende olduğu gibi, deri hastalığı rozaseanın patofizyolojisinde rol oynayabilir (263). Migren hastalarında kontrol grubuna göre arter duvarındaki TRPV1 (geçici reseptör potansiyeli olan vanilloid tip-1 reseptörü) düzeylerinin, immünoreaktif sinir liflerinde önemli derecede arttığı saptanmıştır (264). TRPV tipi iyon kanalları, nörojenik inflamasyonun araçlarıdır. Periferik ağrı algısında rol oynarlar ve beyindeki keratinositler, endotelial hücreler ve duyuşal nöronlarda eksprese edilirler. TRPV'ler ısı, etanol, baharatlı yiyecekler ve diğer kimyasal maddelerle aktive edilen nonselektif katyon kanallarıdır (265). TRPV-1 kanalları, kronik migren hastalarının trigeminal liflerinde ve eritematelanjiyektatik ve fimatöz rozasea hastalarının cildinde artmaktadır (266).

TRPV-1 reseptör aktivasyonu, şiddetli migren atakları sırasında vazodilatasyona ve nörojenik ağrıya yol açan CGRP'nin salınmasına yol açar (267). CGRP'nin gen ekspresyonu, eritema telanjiektatik rozaseada ve fotoyaşlanmaya bağlı telanjiektazide kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmıştır (268). Bu çalışmalar TRPV-1'in rozasea patogenezinde ve rozasea ile ilişkili nörolojik ve ruhsal hastalıklar arasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir (269).

Literatür çalışmaları yaygın olarak psoriazis ve obezite arasındaki ilişkiyi ortaya koymuş, obezitenin immün düzensizliğine neden olan sistemik inflamasyona

yol açan bir durum olarak tanımlamış ve bu durumun psoriasis ve PsA gelişimine neden olduğu belirtilmiştir (270). Bazı kanıtlar, belirli bir yağ sınıfından olan inflamatuvar proteinler olan adipokinlerin hem psoriasis hem de obezitede nasıl değiştiğini ve iki hastalık arasındaki patojenik bağı nasıl temsil ettiğini gösterir (271). Bu nedenle vasküler fonksiyonu, immün regülasyonu ve inflamatuvar mekanizmayı etkileyen bazı adipokinler hem psoriasis hem de migrenin patofizyolojisinde önemli bir rol alabilir. Adipokinler arasında, leptin ve adiponektin geniş çaplı olarak araştırılmış ve metabolik fonksiyonlarında karışık davranışta görülmektedir. Leptin, bir pro-inflamatuvar adipokindir; proinlamatuvar IL-6 ve TNF-alfa üretmek için monositleri ve makrofajları aktive eder ve pro-inflamatuvar Th1 sitokinlerinin üretimini artırır (272).

Bu adipokinlerin gelecekteki KVS hastalıklarının bağımsız bir prediktörü olduğu öne sürülmüştür (273). Bunlar hem psoriasisde hem de migrende, özellikle de auralı migrende benzer şekilde etki eder (3). Aslında, birçok çalışmada, psoriatik popülasyonda artan leptin seviyelerini gözlemlenirken (274), migren konusu hakkındaki yeni bir çalışmada (275), özellikle auralı migreni olan hastalarda hiperleptinemi saptanmıştır.

Migren ve kardiyovasküler hastalık arasında bir ilişki olduğu ve auralı migrenin iskemik inme riskini 2 kat arttırdığı saptanmıştır (276). Psoriasis ve migren diğer inflamatuvar durumlarda olduğu gibi sistemik endotel disfonksiyonla ilişkili görülmektedir (277).

Özellikle, 45 yaşın altındaki kadınlarda akut iskemik inme riskinde artış vardır ve bu bazı vaka kontrol çalışmalarıyla desteklenmektedir (278). Patogeneizde vazospazm, endotel hasarı, trombosit aktivasyonu ve toplanması, protrombotik durumlar, karotis diseksiyonu ve genetik varyasyonlar suçlanmaktadır (279). Birkaç çalışmada, migren ataklarının iktal ve interiktal döneminde vazopressin ve endotelin 1 gibi vasoaktif inflamatuvar maddelerin artışı saptanmış (280).

Literatürde psoriasis ve migren arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az çalışma bulunmaktadır (3).

Danimarka’da ülke çapında yapılan bir kohort çalışmasında, PsA hastalarında yeni başlangıçlı migren riskinin arttığı ve sadece cilt tutulumu olan psoriasis hastalarında şiddete bağlı artmış bir migren riski saptanmıştır (281).

İtalya’da yapılan bir çalışmada 68 psoriasis tanılı hasta, 238 migren tanılı hasta ile karşılaştırılmıştır. Psoriatik popülasyonda, daha çok kadınlarda olmak üzere; her iki cinsiyet grubunda da migren riskinin artmış olduğu saptanmıştır (3).

2.1.9.11.6. Migrende tetikleyici faktörler

Migrende atağın ortaya çıkmasını kolaylaştıran birtakım tetikleyici faktörler vardır. Hormonal değişimler migreni tetikleyen temel faktörlerden biridir. Hormonal değişimler ile içsel ve dışsal hava değişimi, bazı kokular gibi dışsal tetikleyici ya da tetikleyiciler ağrıyı başlatabilir. Migrende iki atak arasında ne kadar zaman olacağı belli değildir. Bu zaman aralığı kişiden kişiye değişmekte, bazen uzun bazen kısa sürebilmektedir (282). Kelman 2007’de 1.750 migren hastasıyla yaptığı (% 84’ kadın) bir çalışmada en sık tetikleyici faktörü stres tespit etmiştir. Diğer tetikleyiciler azalan sıklıkta sırasıyla kadınlarda hormonlar, a kalmak, hava durumu, uyku bozuklukları, parfüm ya da koku, boyun ağrısı, parlak ışık, alkol, sigara dumanı, geç yatma, sıcak, bazı gıdalar ve fiziksel aktivite olarak saptanmıştır (283).

BİREYLER VE YÖNTEM

Çalışmaya 2017 yılının Kasım ve 2018 yılının Mayıs ayları arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran 12 yaş ve üstü ve her cinsiyetten, dış merkezde ya da Dicle Üniversitesi'nde biyopsi ile psoriasis tanısı konulan 163 hastadahil edildi. Çalışma için 23.10.2017 tarihli ve 153 sayılı karar ile etik kurul onayı alındı. Bu çalışma vaka serileri ile yapılan bir çalışmadır. Hastalara poliklinikte çalışma ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirme yapıldı ve hastalardan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onamları alındı. Çalışmaya katılan tüm hastaların yaş, cinsiyet, PAŞİ skoru, DYKİ, psoriasis başlangıç yaşı ve süresi, sigara kullanımı, alkol kullanımı, meslek, boy, kilo, vücut kitle indeksi, psoriatik artrit varlığı, tırnak tutulumu, aldığı sistemik tedaviler, canlı aşı öyküsü, ailede psoriasis varlığı, psoriasis klinik tipi, orta ya da şiddetli baş ağrısı, ek hastalık varlığı, migren varlığı, migreni varsa auralı/aurasız olduğu aylık kriz sayısı şu an aldığı tedavi, psoriasis tetikleyici faktörler (spor, stres, uyku bozukluğu, ilaç kullanımı) migreni tetikleyici faktörler, psoriasisin mevsime göre hastalık şiddeti bakımından değişkenliği gibi parametreler tek tek kaydedildi.

Psoriasis hastalarında çalışmaya alınmama kriterleri ise şöyledir:

- 12 yaşın altında olmak
- Akut veya kronik nörolojik hastalık varlığı
- Kontrol altında olmayan hipertansiyonu ve kardiyovasküler hastalığı, anksiyete bozukluğu, metabolik bozukluğu, özgeçmişinde beyin tümörü, beyin kanaması, beyinde arteriyovenöz malformasyon gibi damarsal anomalisi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların tanımlanması

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran psoriasis tanılı hastalardan baş ağrısı olan hastalar Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine konsülte edildi. Nöroloji tarafından Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin belirlediği kriterlere göre migren tanısı konan hastalar kaydedildi.

8 hastada ayırıcı tanı amaçlı ileriinceleme (6 hastanın beyin BT'si, 2 hastanın beyin MR'ı çekildi) yapıldı. (Çalışmaya 163 hasta dahil edildi. Çalışmadaki hastalar 2 gruba ayrıldı.

1. grup: Migreni olmayan psoriazis tanılı hastalar

2. grup: Migreni olan psoriazis tanılı hastalar

Migrenli hastaların belirlenmesi

Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS) tanı kriterleri temelinde formüle edilmiş auralı/aurasız migren tanı kriterleri bu psoriatik popülasyonda migrenin varlığını araştırmak için kullanıldı.

PAŞİ (Psoriazis alan şiddet indeksi) skorlarının hesaplanması

PAŞİ skoru 10 veya daha az saptananlar hafif 10'dan fazla saptananlar orta/şiddetli olarak değerlendirildi. Skorun nasıl hesaplandığı **Ek1**'de belirtildi.

Vücut kitle indeksi hesaplanması (VKİ)

Çalışmaya alınan hastaların boy ve kilo ölçümler yapıldı ve VKİ'leri hesaplandı. VKİ: (kilo)kg/(boy)cm² formülü kullanılarak hesaplandı (284). 18 yaşından küçük olan hastaların VKİ yaşa ve persantil eğrilerine göre sınıflandırıldı.

Tablo 3. Erişkinlerde obezitenin sınıflandırılması (284)

Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	
Zayıf	<18.5
Normal	18.5-24.9
Fazla kilolu	25-29.9
Obez	>30

Tablo 4.Çocuklarda obezitenin sınıflandırılması (285)

Değerlendirilen Yaş İçin:

- Zayıf: VKİ < 5 p
- Normal: VKİ 5 – 85 p
- Fazla kilo: VKİ 85 – 95 p
- Obez: VKİ ≥ 95 p
- Morbid obez : VKİ ≥ 99 p

Dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKİ)

DYKİ dermatolojide en sık kullanılan yaşam kalite ölçeklerinden bir tanesidir (286). Bu anketin orijinali İngilizce olup Öztürkcan ve arkadaşları tarafından Türkçe haline getirilmiştir (287). Skorun yüksek olması bozulmuş hayat kalitesiyle paralel ilişki gösterir. $DYKİ \leq 10$ olanlar hafif, $DYKİ > 10$ olanlar orta/şiddetli olarak kabul edildi (288). DYKİ skorunun formu **Ek2**'de belirtildi.

İstatistik inceleme

Çalışmaya dahil edilen hastaların tüm verileri istatistiksel analiz SPSS 18.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Analiz sonucunda $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniği'ne başvuran ve klinik olarak psoriasis tanısı alan 12 yaş ve üzerinde, 163 hasta alındı. Hastaların 84'ü (% 51.5) erkek, 79'u (% 48.5) kadındı. Bir hastada SVO öyküsü olması, diğer bir hastada vertebral darlığa bağlı baş ağrısı olduğu için çalışmaya alınmadı.

Tablo 5. Hastaların cinsiyetlere göre dağılımı

Cinsiyet	n	Yüzde (%)
Erkek	84	51.5
Kadın	79	48.5
Toplam	163	100

Hastalık süresi 3ay ile 32 yıl arasında değişmekteydi. Tüm hastalarda ortalama hastalık süresi ise $10,93 \pm 8,37$ saptandı.

Klinik alt tipleri bakımından psoriasis hastaları değerlendirildiğinde 163 hastanın 129'unda (% 79.1) plak tip psoriasis saptandı. İkinci en sık tip ise 13 (% 7.9) hastada gözlenen invers tip psoriasisdi.

Tablo 6. Hastaların psoriasis klinik alt tiplerine göre dağılımları

Psoriasis klinik alt tipi	n	Yüzde(%)
Plak	129	79.1
Guttat	8	4.9
Palmoplantar	2	1.2
İnvers	13	7.9
Eritrodermik	2	1.2
Lokalize püstüler	1	0.6
Generalize püstüler	8	4.9
Toplam	163	100.0

Hastalarda psoriasis aile öyküsü oranı % 37,4 saptandı.

Tablo 7. Psoriazis öyküsü

Psoriazis öyküsü	n	Yüzde(%)
Yok	102	62,6
Var	61	37,4
Toplam	163	100

Tüm hastaların % 80,4'ünde psoriazisi tetikleyici faktör vardı. Hastalarda en sık tetikleyici faktör stres (% 70,5) en az tetikleyici faktör ilaçlardı (% 10,4) . Hastalığın seyri, hastaların % 50,3'ünde mevsime göre değişkenlik gösteriyordu.

Tablo 8. Tüm hastalarda tetikleyici faktör ve mevsimsel değişkenlik sıklığı

Tetikleyici faktör	n	Yüzde(%)
Stres	130	79,7
Enfeksiyon	102	62,5
Uyku bozukluğu	54	33,1
İlaç kullanımı	17	10,4
Stres ve enfeksiyon	42	25,7
Stres ve ilaç kullanımı	21	12,8
Stres ve uyku bozukluğu	14	8,5
Enfeksiyon ve uyku bozukluğu	13	7,9
Mevsimsel değişkenlik		
var	82	50,3
yok	81	49,7

Eşlik eden hastalıklar açısından yapılan değerlendirme sonuçları **Tablo 9**'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Olgularda bulunan ek hastalıkların dağılımı.

Ek hastalık	n	Yüzde (%)
Obezite	29	17,7
Hipertansiyon	15	9,2
Tiroid hastalıkları	14	8,5
Migren	14	8,5
Diyabet	7	4,2
Koroner arter hastalığı	5	3,06
Astım/KOAH	3	1,8
Şizofreni	1	0,6
Hepatit	1	0,6
Kronik gastrit	1	0,6
Artrit	1	0,6

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları 12-90 arasında değişmekteydi. Migreni olan hastaların yaş ortalaması 27,43±10,8 migreni olmayan hastaların yaş ortalaması 36,14± 16,3'tü. Migreni olan hastaların yaş ortalamaları migreni olmayan hastalardan daha düşük saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.05).

Tablo 10. Migreni olan ve olmayan hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları.

Demografik özellikler	Migreni var		Migreni yok		p
	Ortalama±ss	Min-max	Ortalama±ss	Min-max	
Yaş	27,43±10,8	13-48	36,14±16,3	12-90	0,05
Cinsiyet	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Kadın	13	92.8	68	45.6	0,001
Erkek	1	7.2	81	54.4	
Toplam	14	100	149	100	

Çalışmaya alınan 163 psoriasis tanılı hastanın 56'sında baş ağrısı (% 34,3) vardı.14 hastada (% 8,5) migren, 25 hastada gerilim tipi baş ağrısı (% 15,3), 8 hastada sinüzit (4,9), 3 hastada (% 1,8) genel tıbbi duruma bağlı baş ağrısı, 3 hastada (% 1,8) sekonder baş ağrısı, 1 hastada (% 0,6) ilaca bağlı baş ağrısı ve 1 hastada (% 0,6) akut baş ağrısı saptandı.Migreni olan 14 psoriasis hastasının 13'ü kadın, 1'i erkek iken, migreni olmayan psoriasis hastalarının 68'i kadın 81'i erkekti. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde migren daha çok kadınlarda saptandı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001).

Migreni olan hastalarda ortalama PAŞİ skoru 11.52 ± 7.6 migreni olmayan grupta ise 13.1 ± 10.1 saptandı (13 hastada klinik tip uygun olmadığı için PAŞİ hesaplanamadı). Migreni olan ve olmayan hastalar hastalık şiddeti bakımından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,43$). Ayrıca hastalar PAŞİ ve DYKİ'ye göre hafif ve şiddetli olarak sınıflandırıldığında da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p değeri sırasıyla 0,164, 0,34).

Tablo 11. Migreni olan ve olmayan hastaların PAŞİ ve DYKİ bakımından karşılaştırılması

PAŞİ	Migren				p
	Var		Yok		
	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)	
Hafif	8	10,2	70	89,7	0,164
Orta-Şiddetli	6	8,3	66	91,6	
DYKİ					
Hafif	5	6,4	73	93,5	0,34
Orta-Şiddetli	9	10,5	76	89,4	

Hastalar boy, kilo açısından karşılaştırıldığında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastalar VKİ'ye göre karşılaştırıldığında migreni olanlarda 2 kişi, migreni olmayanlarda 52 kişi fazla kiloluydu. Obezite bakımından karşılaştırıldığında, migreni olanlarda 2 kişi migreni olmayanlarda 29 kişi obezdi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,67$).

Tablo 12. Migreni olan/olmayan hastaların VKİ sınıflamasına göre dağılımları

VKİ	Migreni olan		Migreni olmayan		p
	n	Yüzde(%)	n	Yüzde(%)	
<18.5 (zayıf)	0	0,0	4	100	0,67
18.5-24.99 (normal)	10	13,5	64	86,4	
25-30 (fazla kilolu)	2	3,7	52	96,2	
>= 30 (obez)	2	6,4	29	93,5	

Migreni olan hastaların hiçbirinde püstüler psoriazis saptanmadı, migreni olmayanların ise % 6'sında püstüler psoriazis saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,34$).

Tablo 13. Migreni olan ve olmayan hastalarda psoriazis klinik tipe (püstüler/nonpüstüler) göre dağılımları

Klinik tip	Migren				Toplam
	Var		Yok		
	n	Yüzde(%)	n	Yüzde(%)	
Nonpüstüler	14	9,09	140	90,01	154
Püstüler	0	0,0	9	100,0	9

Migreni olan ve olmayan hastalar sigara ve alkol kullanımı açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla; 0,66, 0,53)

Tablo 14. Migreni olan ve olmayan hastaların sigara ve alkol kullanımı açısından karşılaştırılması

Sigara	Migren				p
	Var		Yok		
	n	Yüzde(%)	n	Yüzde(%)	
Kullanıyor	5	7,4	62	92,5	0,66
Kullanmıyor	9	9,3	87	90,6	
Alkol					
Kullanıyor	0	0,0	4	100,0	0,53
Kullanmıyor	14	8,8	145	91,1	

Migreni olan ve olmayan hastalar eklem tutulumu açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p; 0,84$)

Tablo 15. Migreni olan ve olmayan hastaların eklem tutulumu açısından karşılaştırılması

Artrit	Migren				p
	Var		Yok		
	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)	
Var	1	6,6	14	93,3	0,84
Yok	13	8,7	135	92,2	

Mesleklere göre sınıflandırıldığında migreni olan hastalarda en sık ev hanımları, migreni olmayanlarda ise en sık serbest çalışanlar saptandı.

Tablo 16. Migreni olan ve olmayan hastaların mesleklere göre sınıflandırılması

Meslek	Migreni olan		Migreni olmayan	
	n	Yüzde(%)	n	Yüzde(%)
Çalışmayan	2	14,2	12	85,1
Serbest	2	3,7	52	96,2
Memur	1	4,5	21	95,4
Öğrenci	4	11,4	31	88,5
Ev hanımı	5	13,1	33	86,8

Migreni olan hastaların halen aldıkları en sık tedavi Anti-TNF ajanlar (% 31,5) iken migreni olmayan hastalarda ise konvansiyonel tedaviydi (% 29,5). Migreni olan ve olmayan hastalar halen aldıkları tedavi açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.62).

Migreni olan ve olmayan hastaların topikal tedavi haricindeki geçmiş tedavilerine bakıldığında, en sık aldıkları tedavi konvansiyonel tedavi alt grubundaki ajanlardı.

Tablo 16. Migreni olan ve olmayan hastaların halen kullandıkları tedavilere göre dağılımları

Tedavi	Migren yok		Migren var		n
	n	Yüzde(%)	n	Yüzde(%)	
K. ted.	44	93,7	3	6,3	47
Anti-TNF	47	90,4	5	9,6	52
Fototerapi	7	100,0	0	0,0	7
Topikal tedavi	43	87,8	6	12,2	49
K. ted.+Anti-TNF	8	100,0	0	0,0	8

Konvansiyonel tedavi (K. ted.):Mtx, Neotigason, Siklosporin.

Anti-TNF: İnfliximab, Adalimumab, Etanercept, Ustekinumab.

Tablo 18. Migreni olan ve olmayan hastaların geçmiş tedavilere göre dağılımları

Tedavi	Migren yok		Migren var		Toplam
	n	Yüzde(%)	n	Yüzde(%)	
K. ted.	48	92,3	4	7,6	52
Fototerapi	9	100,0	0	0,0	9
K. ted.+Fototerapi	17	89,4	2	10,5	19
K. ted.+Anti-TNF	19	90,4	2	9,5	21
K. ted.+Anti-TNF+Fototerapi	6	100,0	0	0,0	6
Topikal tedavi	50	89,2	6	10,7	56

Migreni olan/olmayan hastalar DM, HT, KAH ve Tiroid hastalığı (TH) açısından karşılaştırıldığında sadece TH hastalığı bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark saptandı ($p=0,003$).

Tablo 19. Migreni olan/olmayan hastaların DM, HT, KAH ve Tiroid hastalığı (TH) varlığı açısından karşılaştırılması

		Migren yok		Migren var		p
		n	Yüzde(%)	n	Yüzde(%)	
DM	Yok	142	91,1	14	8,9	0,4
	Var	7	100	0	0	
HT	Yok	137	91,4	13	8,6	0,22
	Var	14	93,4	1	6,6	
TH	Yok	147	92,5	12	7,5	0,003
	Var	2	50	2	50	
KAH	Yok	144	91,2	14	8,8	0,48
	Var	5	100	0	0	

Auralı/aurasız migreni olan hastalar hastalık şiddeti (PAŞİ ve DYKİ) bakımından karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,055 ve 0,36).

Tablo 20.Auralı/aurasız migreni olan hastaların hastalık şiddetine göre (PAŞİ ve DYKİ) karşılaştırılması

PAŞİ	Auralı migreni		Aurasız migren		p
	n	Yüzde(%)	n	Yüzde(%)	
Hafif	3	50,0	3	50,0	0,055
Orta Şiddetli	0	0,0	8	100,0	
DYKİ					
Hafif	2	40,0	3	60,0	0,36
Orta Şiddetli	1	11,1	8	88,8	

Auralı/aurasız migreni olan hastalar sigara kullanımı, eklem ve tırnak tutulumu açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla; 0,505, 0,20).

Tablo 21. Auralı/aurasız migreni olan hastaların sigara kullanımı ve tırnak tutulumu açısından karşılaştırılması

Sigara içimi	Auralı migren		Aurasız migren		p
	n	Yüzde(%)	n	Yüzde(%)	
Var	2	40,0	3	60,0	0,505
Yok	1	11,1	8	88,9	
Tırnak tutulumu					
Var	2	40,0	3	60,0	0,20
Yok	1	11,1	8	88,8	

Auralı/aurasız migreni olan hastaların eklem tutulumu açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,214).

Tablo 22. Auralı/aurasız migreni olan hastaların eklem tutulumu açısından karşılaştırılması

Eklem tutulumu	Auralı migren		Aurasız migren		p
	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)	
Var	1	100,0	0	0,0	0,214
Yok	2	15,4	11	84,6	

Auralı migreni olan hastaların aylık ortalama kriz sayısı $2,67 \pm 0,57$ aurasız migreni olanların ise $2,67 \pm 0,57$ saptandı.

Tablo 23. Auralı/aurasız migreni olan hastaların aylık ortalama kriz sayıları

	Auralı migren	Aurasız migren
	ortalama $\pm$ ss	ortalama $\pm$ ss
Kriz sayısı	$2,67 \pm 0,57$	$2,67 \pm 0,57$

Ss: standart sapma

15 hastada PsA saptandı. Hastalarda en sık görülen PsA alt tipi asimetrik oligoartikuler tip iken, artritis mutilans ve spinal tip ise hiçbir hastada gözlenmedi.

Psoriatik artriti olan ve olmayan hastalar tırnak tutulumu bakımından karşılaştırıldığında, artriti olanlarda tırnak tutulumu daha fazlaydı ve bu fark

istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,033$). Sigara kullanımı açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,927$).

PsA'sı olan ve olmayan hastalar hastalık şiddeti bakımından karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. PsA'sı olan 3 hastada klinik tip püstüler olduğu için PAŞİ hesaplanamadı.

Artriti olan hastalarda auralı migren görülme oranı % 6,6 saptanırken aurasız migren ise hiçbir hastada gözlenmedi.

Tablo 24. Psoriatik artriti olan/olmayan hastaların migren alt tipi bakımından karşılaştırılması

	Psoriatik artrit			
	Yok		Var	
	n	Yüzde(%)	n	Yüzde(%)
Auralı migren	2	66,7	1	33,7
Aurasız migren	11	100,0	0	0,0
Toplam	13		1	

Hastalar, hastalık şiddetine (PAŞİ) göre migren sıklığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,68$).

Tablo 25. Hastalık şiddetine göre migren sıklığı

Migren	Hastalık Şiddeti (PAŞİ)		p
	Hafif (Sayı)	Orta Şiddetli (Sayı)	
var	6	8	0,68
yok	66	70	

(13 hastada klinik tip uygun olmadığı için PAŞİ hesaplanamadı)

Tartışma

Psoriasis, ABD'de 7,5 milyondan fazla insanı ve dünya çapında yaklaşık 125 milyon insanı etkileyen yaygın bir kronik inflamatuvar hastalıktır (289). Fiziksel ve duygusal sağlıkla bağlantılı olarak yaşam kalitesi üzerinde diğer ciddi hastalıklarla kıyaslanacak kadar önemli etkileri vardır (290).

Psoriasis vulgaris en sık görülen form olup, olguların yaklaşık % 90'ını oluşturmaktadır (56,57). Aktan ve ark.'nın 70 psoriasis hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada en sık klinik tip vulgaris, en az püstüler tip saptanmıştır (291). Van'da 222 psoriasis hastası üzerinde yapılan bir çalışmada klinik tipler açısından değerlendirildiğinde en çok vulgaris (% 85.09), sonra da sırasıyla guttat (% 8.36), palmoplantar (% 2.91), saçlı deri (% 2.91) ve invers (% 0.73) tip saptanmıştır (292). Ferdinando ve ark.'nın 97 psoriasis hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada en sık vulgaris, sonra sırasıyla guttat ve püstüler tip olarak saptanmıştır (293). Yaptığımız çalışmada hastalarda en sık vulgaris, sonra sırasıyla invers, guttat, yaygın püstüler, palmoplantar, eritrodermik ve akrodermatitis continua tipi saptandı.

PsA'nın genel prevalansı toplumda % 0,02 ile % 0,1 arasında, psöriatik hastalarda % 5,4-7 arasında değişir. Püstüler psoriazisli olgularda, PsA prevalansı % 30-40'a kadar yükselir (63). Kanada'da 273,238 psoriazisli hasta üzerinde yapılan bir çalışmada PsA prevalansı % 6,8 saptanmıştır (294). Norveç'te 657 psoriazisli olgular üzerinde yapılan bir çalışmada, PsA sıklığı % 50 olarak tespit edilmiştir (295). Yaptığımız çalışmada tüm hastalarda PsA oranı % 9,2, püstüler psoriazisli olgularda ise % 33,3 saptandı. En sık PsA tipi ise asimetrik oligoartrit (% 66.6) idi. Bu bulgular literatür verileri ile uyumluydu.

Psoriasis epidemiyolojisi ile ilgili yapılmış olan en önemli çalışmalardan birinde psoriasis hastalarında iki cins arasında anlamlı bir farkın bulunmadığı ileri sürülmüştür (47). Fakat psoriaziste erkek cinsiyeti baskınlığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (296,297). Truong ve ark.'nın 514 psoriasis hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada olguların % 55,8'i kadın olarak saptanmıştır (298). Geniş hasta gruplarını içeren bir çalışmada Fan ve ark. kadınlarda hafif yükseklik bildirirken (1.13/1) (299), Kumar ve ark. hafif erkek predominansı saptamıştır (1/1.09) (300).

Çalışmamızda ise psoriazisi erkeklerde kadınlara göre az bir farkla daha fazla saptadık (% 48.4 kadın, % 51.6 erkek).

Psoriazis ilk ortaya çıkış yaşı 15-20 ikinci pik 55-60 yaş olarak bildirilmiştir (11,12,13). Psoriazis hastalığında ortalama yaş 43 olarak saptanmıştır (297). Migren özellikle 25-40 yaş arası kadınlarda yüksek bulunmuştur (301). Erzurum'da 120 migren hastası üzerinde yapılan bir çalışmada ortalama yaş 32.2 ± 10.7 saptanmıştır (302). İtalya'da yapılan çalışmada migreni ve psoriazisi olan hastalarda yaş ortalaması 44.25 ± 11.73 sadece psoriazisi olan hastalarda yaş ortalaması ise 43.8 ± 15.36 bulunmuştur (3). Çalışmamızda migreni olan hastalarda yaş ortalamasını $27,43 \pm 10,80$, migreni olmayan hastalarda ise $36,14 \pm 16,3$ saptadık. Migreni olan hastaların yaş ortalamaları, migreni olmayan hastalardan daha düşük saptandı ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı.

Aydemir ve ark.nın yaptığı bir çalışmada 86 psoriazisli hastanın % 33,7'sinde, psoriazis hastalığı olmayan 1306 hastanın ise % 2,83'ünde aile öyküsü pozitif saptanmıştır (303). İsveç'teki bir çalışmada 40.000 kişiden oluşan bir popülasyonda psoriazisli olmayanların akrabalarında psoriazis % 1,96 oranında saptanırken, psoriazisli hastaların akrabalarında % 6,4 saptanmıştır. (304). Çalışmamızda psoriazisli hastalarda aile öyküsü oranı % 37,4 saptadık. Bu literatür verileri ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir orandır (305).

Psoriazisli hastaların yaklaşık % 50-56'sında tırnak tutulumu görülmektedir (99). Klaassen ve ark.'nın 1459 psoriazis hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada, tırnak tutulumu % 66,6 bulunmuştur (306). Gümüşel'in 360 psoriazis hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada tırnak tutulum oranı % 50,1 saptanmıştır (307). Artropatik psoriazisli hastaların ise % 80'inde tırnak tutulumu görülür (64). Zenke ve ark. PsA'sı olan 118 hastanın % 67,6'sında tırnak tutulumu saptamışlardır (308). Çalışmamızda tüm psoriazisli olgularda tırnak tutulum oranını % 34,9, psoriatik artritli hastalarda tırnak tutulum oranını % 60 ve artriti olmayan hastalarda tırnak tutulum oranını % 32,4 saptadık. Artriti olan olmayan hastalarda tırnak tutulumu açısından istatistiksel açıdan bu fark anlamlıydı.

Psoriazise birçok komorbid hastalığın eşlik etmekte olduğu bilinmektedir. Tsai ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, psoriazisli hastalarda en sık olarak rastlanan hastalıklar hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar olarak saptanmıştır (309) Topal ve ark 724 psoriazisli hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise, en sık rastlanan hastalıklar hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi olarak saptanmıştır (310). Yaptığımız çalışmada en sık rastlanılan hastalıklar sırasıyla; obezite, hipertansiyon, migren, tiroid hastalığı, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve astım/KOAH olarak saptandı.

TNF-alfa gen kümesi, insan kromozomu 6p21 üzerindeki yüksek derecede polimorfik majör doku uyum kompleksinin (MHC) sınıf III bölgesinde yer alır (311). TNF-alfa, psoriazisin patogenezinde önemli bir rol oynar (312). TNF-alfa, lenfositlerin ve keratinositlerin hücre sağkalımını, proliferasyonunu ve anti-apoptotik etkilerini etkileyen NF-kB sinyal yolunu aktive eder (313). Ayrıca keratinositleri indükleyerek, psoriaziste nötrofil salınımını artırarak mikroabse oluşumuna yol açan IL-8'in proliferasyonuna neden olur (314). TNF-alfa, pro-inflamatuvar sitokinleri üretmek için psoriatik lezyonlardaki NF-kB yolu üzerinden Th17'yi indükler. NF-kB yolunun bloke edilmesi, CD4 + T hücrelerinden IL-17A üretiminin inhibisyonuna neden olur (315). TNF-alfa aktivitesi, psoriatik lezyonlarda yükselir ve TNF inhibitörlerinin kullanımının bu inflamatuvar durumu iyileştirdiği gösterilmiştir (316).

Migren patofizyolojisi bilinmemekle birlikte, sitokinlerin ağrı eşiğinin modülasyonunda önemli rol oynadığı ve migren patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (317). İnflamatuvar aktivasyon, migren patofizyolojik mekanizmalarında doku hasarının ilerlemesinde ve migren infarktüsü gibi hayati konularda önemli bir rol oynayabilir (318).

TNF-alfa beyin, immün ve inflamatuvar aktivitelerde rol oynayan pro-inflamatuvar bir sitokindir ve migren patogenezinde de rol oynar gibi görünmektedir (319). Santral veya periferik olarak uygulandığında TNF-alfa, nosiseptif primer afferent nöronlarda hiperaljeziye ve ektopik aktiviteye neden olabilir (320). Prostanoid salınımına yol açarak ve sinir büyüme faktörü ve bradikinin reseptörlerinin ekspresyonunu artırarak hiperaljeziyi kuvvetlendirebilir (321). Daha

yüksek TNF-alfa düzeylerinin inflamatuvar kaskadı tetiklediği bildirilmiştir (322). Migren patofizyolojisinde inflamatuvar süreç önemlidir ve “nörojenik inflamasyon” olarak adlandırılmıştır (323). Anormal inflamatuvar bir yanıtı sahip olan genetik bir yatkınlık, baş ağrısı ataklarının tetikleyicisi olabilir. TNF-alfa, migren için akla yatkın bir bağlantıya sahip olan inflamatuvar bir sitokindir (324).

Mısır’da yapılan bir çalışmada migrenin TNF-alfa-308 A aleli ile olan anlamlı ilişkisi farklı mekanizmalar ile açıklanmıştır (325). Birincisi, TNF-alfa’nın baş ağrısını indüklediği ve TNF-alfa antikorunun klinik çalışmalarda ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (326). İkincisi, TNF-alfa’nın migren patofizyolojisinde önemli bir rol oynayan CGRP gen transkripsiyonunu uyardığı gösterilmiştir (327). Üçüncüsü ise, TNF-alfa’nın, bazı migren hastalarının yaşadığı allodini ile ilgili bir fenomen olan inflamatuvar hiperalejinin gelişmesinde çok önemli bir rolü olduğu bildirilmiştir (328).

Bununla birlikte, migrende TNF-alfa’nın rolüne ilişkin önceki çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur (325).

Covelli ve ark. kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MO hastalarında atak sırasında daha yüksek TNF-alfa düzeylerini bildirmişlerdir (329).

Ancak Empl ve ark. migrenli hastalarda, atak ve saldırganlık dönemlerinde TNF-alfa düzeyinin, sağlıklı bir kontrol grubunun seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık göstermediğini bildirmişlerdir (260).

Perini ve ark. migren hastalarında kontrol deneklerine göre, istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük TNF-alfa düzeyleri saptamışlardır (330).

Psoriasis patogenezinin sorumlu mediyatörlerden biri de NO’dur. Keratinositlerin, inflamatuvar sitokinlere maruz kaldıktan sonra NOS2 proteinini eksprese ettiği bilinmektedir. NOS2 ekspresyonu, psoriasis, atopik egzama ve kontakt dermatit gibi birtakım inflamatuvar durumlarda bulunur (4).

Yüksek miktarda NO ve peroksi-nitrit formasyonu keratinosit diferansiyasyonunu engelleyen poli (ADP riboz) polimerazın artmış aktivasyonuna

neden olur. Bu, psoriasis patogenezinin ileri sürülen mekanizmalarından biri olabilir (4). NO'nun ayrıca, sekonder bir aracı olarak hareket eden ve keratinositlerin çoğalmasını sağlayabilen cGMP seviyesini de arttırdığı saptanmıştır (5).

Genellikle reaktif nitrojen türleri (RNS) ile birlikte reaktif oksijen türleri (ROT) olarak bilinen oksijen serbest radikalleri (OFR'ler) biyolojik sistemlerde ikili bir rol oynadığı ve bunların zararlı veya faydalı etkileri olabileceği düşünülmüştür (331).

ROT'un psoriasis gibi bazı inflamatuvar hastalıklarla ilişkili TNF-alfa kaynaklı sinyal yollarında da rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca, hücrel sinyal mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz / aktivatör protein 1, nükleer faktör κ B ve janus kinaz sinyal transdüktörleri ve transkripsiyon aktivatörleri gibi yolların redoks duyarlı olduğuna inanılmaktadır; bunların psoriasisin progresyonunda rol oynadığı bulunmuştur (332).

Aktürk ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada psoriasisli hastalarda plazma NO düzeyleri, kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (333).

Gökhale ve ark. farklı tipte psoriasisli olan 36 hastada, anlamlı derecede yüksek serum NO seviyeleri saptamışlardı ve kronik plak tipi psoriasisli olan hastalarda hastalık şiddeti ile NO düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu saptamışlardır (334).

Psoriasis tanılı 16 hastanın lezyonlarında normal deriye göre on kat daha fazla NO üretimi olduğu ve topikal betametazonun NO üretimini inhibe ettiği saptanmıştır (5). Başka bir çalışmada indüklenebilir NOS inhibitörü-NG monometil L arjinin (L-NMMA) uygulanmasından sonra da benzer sonuç elde edilmiştir (335).

Migrene genetik yatkınlığı olan bireylerde trigeminovasküler sistemin aktivasyonu yoluyla nörojenik inflamasyon ve sonucunda ağrının oluşması olası bir patofizyolojik mekanizma olarak kabul görmektedir. Nitrik oksit (NO) bu süreçte düz kaslarda vazodilatasyona yol açar ve NO'nun baş ağrısının başlangıcında önemli bir yeri vardır (6). Ağrı fazında NO düzeyi trombositlerde artmakta ve ekzojen NO

başağrısını kötüleştirmektedir (336). Nitrik oksitin trigeminal nöronlarda nörojenik inflamasyonun önemli bir mediatörü olan CGRP düzeylerini de artırdığı gösterilmiştir (337). Nitrik oksit sentaz enzimi L-arjinin ve oksijen molekülünden NO sentezler. Bu enzimi kodlayan genlerin polimorfizmlerinin bazal NO düzeylerini etkilediği gösterilmiştir (338). Bir çalışmada NOS gen polimorfizminin auralı migren için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (339).

Psoriasis, proinflamatuvar mediyatörler interferon-y, TNF-alfa, IL-6 ve IL-22'nin üretilmesiyle sonuçlanan Th1, Th17 ve Th22 hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır (340). Bu nedenle, adipoz doku tarafından salgılanan TNF-alfa ve IL-6, psoriaziste inflamatuvar duruma katkıda bulunabilir (341).

Psoriazisin obeziteye yatkınlığı arttırdığı çeşitli çalışmalarda saptanmıştır (188). Adışen ve ark. yaptıkları bir çalışmada, yaşları 18 ile 78 arasında değişen 563 psoriasis tanılı hasta üzerinde obezite oranını % 38,7 bulmuşlardır (342). Genel olarak obezite arttıkça migren prevalansı da artmaktadır. Obezitenin migrene duyarlılığı artırabilmesinin nedenlerinden biri, obezitenin, (her zaman olmasa bile) adipoz doku fonksiyonundaki değişiklikler ve artmış inflamasyon ile ilişkili olmasıdır (343).

Migren de obezite ile komorbid bir hastalıktır (344). Daha yakın zamanlarda yapılan translasyonel insan araştırmasında, adipokinler ile migren arasındaki bir ilişki olduğu bildirilmiştir (345).

İtalya'da yapılan bir çalışmada migreni olan ve olmayan psoriasis hastalarında obezite bakımından bir farklılık saptanmadı (3). Çalışmamızda tüm psoriazislilerde obezite oranını % 19 migreni olan hastalarda obezite oranını % 14,2, migreni olmayan hastalarda ise % 19,4 saptadık. Migreni olan ve olmayan hastalar obezite bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

İngiltere'de 127706 hafif ve 3854 şiddetli psoriasisli hastada yapılan araştırmada obezite-hafif psoriasis ilişkisi normal popülasyona göre 1,3 kat, obezite-şiddetli psoriasis ilişkisi ise 1,8 kat artmış olarak bulunmuştur (346). Yapılan birçok çalışma VKİ'nin psoriasis prevalansı ve şiddeti ile korele olduğunu göstermiştir

(347). Zhang ve ark.'nın Çin Halk Cumhuriyeti'nde obezitenin psoriasis üzerine etkisini araştırdıkları bir çalışmada (4452 hasta) obezite ile psoriasis şiddeti ilişkili bulunmuştur (348). Yaptığımız çalışmada, obez olanlar ile olmayanlar hastalık şiddetine göre karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Birkaç çalışma, beyaz adipoz dokunun, IL-6, TNF-alfa gib klasik sitokinleri ve leptin, adiponektin ve resistin gibispesifik moleküller içeren pro-inflamatuvar adipokinlerin oluşumunda önemli bir yer olduğunu göstermiştir (349).

Leptin, hipotalamustaki reseptörleri aracılığıyla yiyecek alımını ve enerji tüketimini etkiler(350). Ayrıca hem doğal hem de edinilmiş bağışıklığı pro-inflamatuvar bir profile doğru iten güçlü bir immun modülatördür (351).

Romani ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada psoriasis vulgaris hastalarında serum leptin düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (352).

Leptin ayrıca kan-beyin bariyerini geçebilir ve BOS'ta da mevcuttur (351). Leptin de ADP gibi, reseptörleri aracılığıyla hem NFkB, AMPK, MAPK ve e-NOS gibi migrenle ilişkili yollara ve Janus kinaz / sinyal transdüserleri ve transkripsiyon aktivatörleri dahil olmak üzere diğer birçok yolağa aracılık eder (353,354).

Pisanu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada migrenli bireylerde, migren olmayanlara göre leptin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (350).

Adiponektin, enerji homeostazisi, glukoz, lipid homeostazında ve inflamasyonda önemli rol oynayan adipositler tarafından baskın olarak üretilen adipokindir (351). Adiponektin TNF-alfa, IL-6 ve interferon-alfa gibi pro-inflamatuvar sitokinleri baskılayarak ve IL-1 reseptör antagonistlerigibi diğer anti-inflamatuvar faktörleri indükleyerek anti-aterojenik, anti-inflamatuvar etki gösterir (355).

Migren ile adiponektinin, bazı ortak genetik özellikler vardır. FHM2 geninden sorumlu tutulan 1. Kromozom, aynı zamanda AdipoR1'i de kodlamaktadır. Bir başka potansiyel ortak genetik temel, insülin reseptör genidir. Bazı çalışmalarda

migrende insülin duyarlılığının bozulması ve adiponektinle insülin duyarlılığının yakın ilişkisi, bu ortak özelliklerin bu genle ilişkili olduğu düşünülebilir (356). Beyinde, ADP reseptörlerinin korteks, hipotalamus, beyin sapı ve sirkumventriküler organlarda ve serebral mikrovasküler endotelde eksprese olduğu gösterilmiştir. ADP reseptörleri aracılığıyla hem nükleer faktör kappa beta (NF κ B), AMP ile aktive olmuş protein kinaz (AMPK), mitojenle aktive olmuş protein kinaz (MAPK) ve endotelial nitrik oksit sentaz (e-NOS) gb migren patogenezinde rol oynayan yollara ve hem de diğer yollara (örn. peroksizom proliferatör aktive reseptörler) aracılık eder (357,358).

Duarte ve arkadaşları tarafından migrenlilerde interiktal ADP'yi değerlendirmek için yaptıkları bir çalışmada ağırlıklı olarak üreme çağındaki 133 kadın ve erkek değerlendirilmiştir. Total-ADP düzeyi, migreni olan hastalarda (n68) kontrol grubundaki hastalara (n65) kıyasla artmış bulunmuştur (359).

Yapılan bir çalışmada, 20-44 yaş arası küçük bir migren grubunda (n6) Total-ADP düzeyi tedaviden sonra kayda değer bir oranda artmış saptanmıştır. Bu sonuçlar, Total-ADP seviyelerindeki kronik artışların koruyucu olabileceği yönündeki spekülasyonları desteklemektedir (360).

Resistin dolaşımdaki ve beyaz adipoz dokuya yerleşik periferik kan mononükleer hücreleri tarafından büyük ölçüde üretilir. İnsanlarda obezite ile resistin düzeyleri artar ve tartışmalı olmasına rağmen, yüksek dolaşım seviyeleri obezite, tip 2 diyabet ve insülin direnci ile ilişkilidir. Son zamanlarda, adipositlerin T-helper 17 hücrelerinin (Th17) indüksiyonuna yol açabileceği gösterilmiştir. Th17 hücreleri, IL-17 salgılar ve psoriasis dahil otoimmün hastalıkların patogenezinde rol alırlar (352).

Leptin ve resistin ile ilgili birkaç çalışmada, psoriasisli obez bireylerde bu adipokinlerin yüksek konsantrasyonlarının psoriasisin şiddeti ile korele olduğu bulunmuştur(361,362).

Sigara, psoriasis tetikleyici faktörler arasında sayılır (21). Sigara içimi, Map-kinaz, nükleer faktör κ B ve Janus kinaz-STAT yolları gibi psoriasisle ilişkili sinyal yollarını aktive eden serbest radikallerin üretimine neden olur (363). Bazı

çalışmalarda, sigara kullananlarda psoriazisin daha şiddetli olduğu, daha erken başladığı ve hastalık sũrecinin daha uzun olduğu bildirilmiştir (364). Kayıran ve ark. 300 plak tip psoriazis hastası ũzerinde yaptıkları bir çalışmada, sigara kullanımının hastalık şiddetini ȳnemli ȳlçũde artırdığını saptamışlardır (365). Tũrkiye’de sigara kullanım oranının % 33,4 olduğu bilinmektedir (366). Yaptığımız çalışmada tũm psoriazisli hastalarda sigara içme oranı % 41,1 bulduk. Bu genel populyasyona oranla daha yũksek bir orandır. Hafif ve şiddetli psoriazisi olan hastalar karşılaştırıldığında ise, sigara kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık gȳzlenmedi.

Psoriazisin başlaması ve alevlenmesinde ruhsal faktȳrlerin etkisi değişik çalışmalarda % 40-100 arası gȳsterilmiřtir (367). Biljan ve ark’nın 70 psoriazis hastası ũzerinde yaptığı bir çalışmada stres sıklığı hastaların % 80’inde stres ile hastalığın tetiklendiği saptanmıştır (368). Yaptığımız çalışmada bu oranı %79,7 olarak saptadık.

Migrende baş ağrısının oluşmasında predispozan faktȳrlerden birinin sigara dumanı ve stres olduğu bildirilmiştir (369). Ağrı’da 642 hasta ũzerinde yapılan bir çalışmada streten sonra en sık tetikleyici faktȳr sigara ve tandır dumanı maruziyeti olarak saptanmıştır (370). İstanbul’da 29 migren hastası ũzerinde yapılan bir çalışmada ise stres (% 81), en sık tetikleyici faktȳr olarak saptanmıştır (371). Yaptığımız çalışmada migreni olanlarda tetikleyici faktȳrler arasında sigara dumanı oranını % 35,7, stresi % 85,7 saptadık.

Toplumda yaygın gȳrũlen hastalıklardan biri olan migrenin beyaz ırktaki prevalansı kadınlarda % 13-18 erkeklerde % 4-8’dir (252). Tũrkiye’de yaşam boyu migren prevalansının % 16 olduğu, kadınlarda bu oranın % 21,8, erkeklerde ise % 10,9 olduğu bildirilmiştir (372). Hagen ve arkadaşları, 232 hasta ũzerinde yaptıkları bir çalışmada bir yıllık migren prevalansını % 18.1 saptadılar (373).

İtalya’da yapılan bir çalışmada ise 68 psoriazis tanılı hasta 238 migren tanılı hasta ile karşılaştırıldı. Psoriazisli kadınlarda migren sıklığı % 87.5, erkeklerde % 11.1, tũm psoriazisli hastalarda % 47 saptandı (3).

Tayvan’da 1685 psoriazis tanılı yetişkin hasta 5055 kontrol grubuyla karşılaştırıldı; her iki grup arasında migren görülme sıklığı açısından önemli bir fark saptanmadı (355).

Türkiye’de Topal ve ark.’nın İstanbul’da 724 psoriazisli hasta üzerinde yaptığı retrospektif bir çalışmada hastaların sadece dördünde migren saptanmıştır (310).

İngiltere ve ABD’de migren hastalarının yaklaşık üçte ikisinin doktora gitmediği, doğru tanı almadığı ve sadece reçetesiz ilaçlarla tedavi olduğu tahmin edilmektedir (374).

Çalışmaya alınan 163 psoriazis tanılı hastanın 52’sinde baş ağrısı (% 32,9) vardı. 14 hastada (% 8,5) migren, 21 hastada gerilim tipi baş ağrısı (% 12,8), 8 hastada sinüzit (% 4,9), 3 hastada (% 1,8) genel tıbbi duruma bağlı baş ağrısı, 3 hastada (% 1,8) sekonder baş ağrısı, 1 hastada (% 0,6) ilaca bağlı baş ağrısı ve 1 hastada (% 0,6) akut baş ağrısı saptandı. Yaptığımız çalışmada migren sıklığını tüm hastalarda kadınlarda % 16,4, erkeklerde ise % 1,1 saptadık. Bu sonuçlar migrenaşısından değerlendirildiğinde, kadınlarda oran literatüre benzer; tüm hastalar veya erkekler baz alındığında ise literatürden daha düşük bir orandır. Bu durum hastaların çoğunluğunun sistemik tedavi almasına doğru tanı almamasına veya çalışmadaki hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Migrenin erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlarda daha fazla olması istatistiksel olarak da anlamlıydı. Bu sonuç ise literatür verileri ile uyumludur.

Migren hastalarında auralı migren görülme oranı % 16-20 arasında değişmektedir (3). Konya’da 206 migren hastası üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların % 64,4’ünde aurasız migren, % 35,4’ünde ise auralı migren saptandı (374). İtalya ‘da yapılan bir çalışmada ise ilginç olarak migreni olan psoriazis hastalarında auralı migren oranı % 62,5, aurasız migren oranı ise % 37,5 saptanmıştır (3). Yaptığımız çalışmada auralı migren oranını % 21,4 aurasız migren oranını % 78,6 saptadık ve bu durum literatür verileri ile uyumluydu.

İtalya’da psoriasis hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada auralı migreni olan hastalarda aylık ortalama kriz sayısı 2.051 ± 1.54 , aurasız migreni olanlarda ise 4.847 ± 4.641 bulundu. Auralı migreni olanlarda aylık ort. kriz sayısı kontrol grubundaki auralı migreni olanlara kıyasla daha yüksek saptandı, aurasız migreni olanlarda ise anlamlı bir farklılık saptanmadı (3). Yaptığımız çalışmada aurasız migreni olan hastalarda aylık ortalama kriz sayısı $3,27 \pm 1,19$ auralı migreni olanlarda ise $2,67 \pm 0,57$ saptadık. Bu oranlar auralı migreni olanlarda genel popülasyona göre daha yüksek, aurasız migreni olanlarda ise genel populasyon verileri ile benzerdi.

Gupta ve ark. psoriasisli olgular arasında alkol kullanım oranını % 18, psoriasis haricindeki deri hastalığı bulunan diğer gruplarda ise % 2 saptadılar (375). Başka bir çalışmada ise psoriasisli hastaların % 17-30’unda değişik derecelerde alkol problemleri olduğu bildirilmiştir (376). Alkolün vazodilatasyona sebep olan tiramin, feniletilamin, histamin ve flavonoid fenoller gibi alkolün fermentasyon sonucu oluşan yan ürünleri gibi bileşenler migren için olası tetikleyici faktörlerdir (377). Fukui ve ark.larının 200 migren hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada hastaların % 34’ü alkol kullanmaktaydı (378). Yaptığımız çalışmada tüm hastalarda alkol kullanım oranını % 2,4 saptadık. Komorbidite olarak migreni olan 14 hastanın ise hiçbirisi alkol kullanmıyordu. Migreni olan ve olmayan hastalar alkol kullanımı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durum Başbakanlık'a bağlı Aile ve Sosyal Araştırmalar Genel Müdürlüğü (ASAGEM) tarafından mayıs 2010’da gerçekleştirilen 'Aile Çalıştayları'nın sonuç raporunda bildirildiği gibi en az alkol kullanılan bölgenin Güneydoğu Anadolu Bölgesi (% 3) olmasına bağlı olabilir (379).

Danimarka’da yapılan bir çalışmada psoriasis hastalarında hastalık şiddetine bağlı olarak artmış bir migren riski saptanmıştır (281). İtalya’da yapılan çalışmada ise psoriasis hastalarında hastalık şiddetinden bağımsız olarak migren görülme sıklığının arttığı saptanmıştır (3). Yaptığımız çalışmada hafif şiddette hastalığı ($PA\dot{S}\dot{I} < 10$) olanların % 8,3’ünde şiddetli hastalığı ($PA\dot{S}\dot{I} \geq 10$) olanların % 10,2’sinde migren saptandı. Migren görülme sıklığı istatistiksel anlamda hastalık şiddetinden bağımsız bulundu.

İtalya’da yapılan çalışmada migreni olan hastaların % 78’inde PsA saptanmıştır. Bu durum, eklem tutulumuna bağlı sistemik inflamasyonun, VKİ ve PAŞİ skorundan bağımsız olarak migren riskini arttırdığı şeklinde yorumlanmıştır (3). Danimarka’da yapılan çalışmada 1000 kişi-yıl migren başına insidans psoriatik artrit referans gruba göre daha fazla saptanmıştır (281). Yaptığımız çalışmada PsA oranı migreni olan hastalarda % 7,14, migren olmayan hastalarda ise % 9,3’tü. Migreni olan ve olmayan hastalar arasında, PsA açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

SONUÇ

Psoriasis; kronik, otoimmün, multisistemik, her yaşta görülebilen, hemen her zaman yaşam boyu süren, fiziksel ve psikososyal sağlığı önemli boyutta bozarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır. Psoriaze multipl komorbiditelerin de eşlik ettiği bilinmektedir. Psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalık, obezite, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, metabolik sendrom, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, kanser, anksiyete, depresyon, ve inflamatuvar bağırsak hastalığının genel popülasyona kıyasla daha yüksek oranda görüldüğü bilinmektedir.

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, psoriasis hastalarında migrenin de komorbidite olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir.

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniğinde takipli 163 psoriasis hastasının klinik bulguları ve bu hastalarda migren varlığı değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda psoriasis hastaları arasında migren sıklığı ve auralı/aurasız migren oranı, literatür verilerine göre artmış olarak saptanmadı. Migreni olan hastalar arasında migren varlığı literatür verilerine benzer olarak daha çok kadınlarda saptandı. Migreni olan hastalar ile olmayanlar, psoriatik artrit sıklığı ve hastalık şiddeti açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla p:0,84 ve p:0,68). Bu durumun bazı hastaların sistemik tedavi altında olmalarına bağlı olabileceği düşünüldü. Migreni olan ve olmayan hastalar obezite açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,67).

Yaptığımız çalışmada psoriasis hastalarında migren sıklığı fazla saptanmamışsa da, psoriaze migrenin eşlik edebileceği, baş ağrısı olan tüm psoriasis hastalarında da erken tanı ve tarama amaçlı nörolojik değerlendirme yapılması ve migren saptanan hastalara multidisipliner yaklaşım gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

1. Grozdev I, Korman N, Tsankov N: Psoriasis as a systemic disease. Clin Dermatol 2014;32:343-50.
2. Sarchielli P and et all. Proinflammatory cytokines, adhesion molecules, and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients without aura assessed ictally. Headache 2006; 46: 200-207.
3. Capo and et all Psoriasis and migraine. Send to J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Jan;32(1):57-61.
4. Cals-Gierson MM, Ormerod AD. Nitric Oxide function in the skin. Nitric Oxide 2004;10:179-93.
5. Ormerod AD, Weller R, Copeland P, Benjamin N, Ralston SH, Grabowksi P, et al. Detection of nitric oxide and nitric oxide synthase in psoriasis. Arch Dermatol Res 1998;290:3-8.
6. Akerman S, Williamson DJ, Kaube H, Goadsby PJ. Nitric oxide synthase inhibitors can antagonize neurogenic and calcitonin gene-related peptide induced dilation of dural meningeal vessels. Br J Pharmacol 2002; 137:62- 68.
7. Van De Kerkhof PCM ve Schalkwijk. Papuloskuamöz ve Ekzematöz dermatozlar: Psoriasis. In: Dermatoloji. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. (Çev. ed: Sarıcaoğlu H, Başkan EB). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2012. s:115-134.
8. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds), Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (6th ed) McGraw-Hill, New York 2003, pp. 407-27.
9. Holubar K. Psoriasis-100 years ago. Dermatologica 1990;180:1-4.
10. Burch PR, Rowell NR. Mode of inheritance in psoriasis. Arch Dermatol 1981;117:251-2.

11. Smith AE, Kassab JY, Rowland Payne CM, Beer WE. Bimodality in age of onset of psoriasis, in both patients and their relatives. *Dermatology* 1993;186:181–6.
12. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:450–6.
13. Andressen C, Henseler T. Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Hautarzt*. 1982; 33:214-17.
14. Erkek E. Psoriazis Etyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2008;1(3):1-14.
15. Zhang XJ, He PP, Wang ZX, Zhang J, Li YB, Wang HY, et al. Evidence for a major psoriasis susceptibility locus at 6p21 (PSORS1) and a novel candidate region at 4q31 by genome-wide scan in Chinese Hans. *J Invest Dermatol*. 2002;119:1361–6.
16. Skov L, Baadsgaard O. Bacterial superantigens and inflammatory skin diseases. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:56-61.
17. Tomi NS, Kränke B, Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis and erythroderma, and in healthy control subjects. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:67-72.
18. Leung DY, Walsh P, Giorno R, et al. A potential role for superantigens in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1993;100:225-228.
19. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*. 2007 Nov-Dec;25(6):606-615.
20. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:107-10.
21. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol*. 2005;141:1527-1534.
22. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006;298:321-328.

23. Gupta MA, Gupta AK, Kirby S.A psychocutaneous profile of psoriasis patients who are stress reactors. *Gen Hosp Psychiatr*. 1989;11:166-73.
24. Tauscher AE, Fleischer AB Jr, Phelps KC, Feldman SR. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg* 2002;6:561-70.
25. Weatherhead Sophie, Robson C Stephen, Reynolds Nick Jay Pregnancy Plus Management of psoriasis in pregnancy *BMJ* 2007;334:1218-20.
26. Braun-Falco O, Burg G. Inflammatory infiltrate in psoriasis vulgaris: a cytochemical study. *Arch Klin Exp Dermatol* 1970;236:297-314. (In German).
27. Nestle FO, D.M, Kaplan DH, et al. Mechanisms of disease psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361:496-509.
28. Nickoloff BJ. Skin innate immune system in psoriasis: friend or foe? *J Clin Invest* 1999;104:1161-4.
29. Funk J, Langeland T, Schrumpf E, Hanssen LE. Psoriasis induced by interferon- α .
30. Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:616-24.
31. Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis: autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest* 1994;94:202-9.
32. Lowes MA, Chamian F, Abello MV, et al. Increase in TNF- α and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:19057-62.
33. Chamian F, Lowes MA, Lin SL, et al. Alefacept reduces infiltrating T cells, activated dendritic cells, and inflammatory genes in psoriasis vulgaris. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:2075-80.

34. Conrad C, Boyman O, Tonel G, et al. Alpha1beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat Med* 2007; 13:836-42.
35. Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, Modlin RL, Nickoloff BJ. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol* 1993;101:701-5.
36. Teunissen MB, Koomen CW, de Waal Malefyt R, Wierenga EA, Bos JD. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998;111:645-9.
37. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007;445: 648-51.
38. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med* 2007; 204:3183-94. [Erratum, *J Exp Med* 2008; 205:1941].
39. Nickoloff BJ. The cytokine network in psoriasis. *Arch Dermatol* 1991;127:871-84.
40. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366:1367-74.
41. Yao Y, Richman L, Morehouse C, et al. Type I interferon: potential therapeutic target for psoriasis? *PLoS One* 2008;3(7): e2737. [Erratum, *PLoS ONE* 2009;4(3)].
42. Liu J, Marino MW, Wong G, et al. TNF is a potent anti-inflammatory cytokine in autoimmune-mediated demyelination. *Nat Med* 1998;4:78-83.

43. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008;59:996-1001.
44. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med* 2004; 199:125-30.
45. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* 2005;174:164-73.
46. Wang H, Peters T, Sindrilaru A, et al. TGF-beta-dependent suppressive function of Tregs requires wild-type levels of CD18 in a mouse model of psoriasis. *J Clin Invest* 2008;118:2629-39.
47. Asadullah K, Sabat R, Friedrich M, Volk HD, Sterry W. Interleukin-10: an important immunoregulatory cytokine with major impact on psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004;3:185-92.
48. Detmar M, Brown LF, Claffey KP, et al. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med* 1994;180:1141-6.
49. Young HS, Summers AM, Read IR, et al. Interaction between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126: 453-9.
50. Halin C, Fahrngruber H, Meingassner JG, et al. Inhibition of chronic and acute skin inflammation by treatment with a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Am J Pathol* 2008;173:265-77.
51. Canbaz ve ark. Psoriazisli hastalarda plazma Nitrit/Nitrat düzeyleri. *İst. Tıp Fak. Mecmuası* 63:4, 2000.

52. Romero-Graillet C, Aberdam E, Biagioli N, Massabni W, Ortonne JP, Ballotti R: Ultraviolet B radiation acts through the nitric oxide and cGMP signal transduction pathway to stimulate melanogenesis in human melanocytes. *J Biol Chem* 1996;271:28052–28056.
53. Sarıcaoğlu H, Başkan EB. Papüloskuamöz ve eritematöz dermatozlar. İstanbul: Nobel Tıp; 2012. s. 115-48.
54. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw Hill; 2008. p. 169-94.
55. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2000. p. 585-607.
56. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:314–20.
57. Van de Kerkhof PCM. The Woronoff zone surrounding the psoriatic plaque. *Br J Dermatol* 1998;139:167.
58. Van De Kerkhof PCM. Papulosquamous and Eczematous dermatoses: Psoriasis. In: *Dermatology*. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Edinburg: Mosby; 2003. p.125-49.
59. Gülekon A. Psöriasis ve benzeri dermatozlar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serveroğlu S, Sungur O, Aksungur LA, editörler. *Dermatoloji*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp; 2008. p.745-60.
60. Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(2 Suppl):1–6.
61. Erdem H. Psöriatik artritin klinik özellikleri. *Romatizma* 2000;15:31-8.
62. Yazıcı CA. Treatment of Nail Psoriasis. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2008;1:31–7.

63. Uçmak D, Akkurt ZM, Arıca M. Psoriasis ve Eşlik Eden Hastalıklar Kocatepe Tıp Dergisi. 2016; 17:121-127.
64. Moll JMH. Psoriatic arthropathy. In: Mier PD, van de Kerkhof PCM (eds). Textbook of Dermatology Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986:55-82.
65. James ED, Berger TG, Elston DM. Andrews' Deri Hastalıkları. Klinik Dermatoloji. 10'ncu baskı. Çeviri editörü Aydemir EH. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008; 191-205.
66. Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Bebo BF Jr, Kalb RE. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol. 2012;67(2):279–288.
67. Viguier M, Allez M, Zagdanski AM, et al. High frequency of cholestasis in generalized pustular psoriasis: evidence for neutrophilic involvement of the biliary tract. Hepatology. 2004;40(2): 452–458.
68. Choon SE, Lai NM, Mohammad NA, Nanu NM, Tey KE, Chew SF. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. Int J Dermatol. 2014;53(6):676–684.
69. Górriz R, Dauden E, Pérez-Gala S, Guhl G, García-Diez A. Flare and change of psoriasis morphology during the course of treatment with tumour necrosis factor blockers. Clin Exp Dermatol. 2007;32(2):176–179.
70. Hebra FV. Ueber einzelne, während der schwangerschaft am wochenbette und bei urinalkrankheiten der frauen zu beobachtende hautkrankheiten. Vol 22: Wein Med Wochenschr; 1872.
71. Benjegerdes KE, Hyde K, Kivelevitch D, Mansouri B. Psoriasis: Targets and Therapy. Dove Press Journal. 2016;6 131–144.

72. Kondo RN, Araujo FM, Pereira AM, Lopes VC, Martins LM. Pustular psoriasis of pregnancy (impetigo herpetiformis)--case report. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6 Suppl 1):186–189.
73. Bangale-Daflapurkar S, Danve A. Pustular psoriasis of pregnancy successfully treated with cyclosporine. *Am J Ther*. Epub 2015 Sep 10.
74. Oumeish OY, Farraj SE, Bataineh AS. Some aspects of impetigo herpetiformis. *Arch Dermatol*. 1982;118(2):103–105.
75. Farber EM, Nall L. Childhood psoriasis. *Cutis*. 1999;64(5):309–314.
76. Wollina U, Funfstuck V. Juvenile generalized circinate pustular psoriasis treated with oral cyclosporin A. *Eur J Dermatol*. 2001;11(2):117–119.
77. Afşar FŞ, Ergin M, Diniz G, Ortaç G. Asitretin ile Başarılı Şekilde Tedavi Edilen İnfantil Püstüler Psoriasis Olgusu. *Türkderm* 2010; 44: 32-4.
78. Rogers M: Childhood psoriasis. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:404-9.
79. Li SP, Tang WY, Lam WY et al: Renal failure and cholestatic jaundice as unusual complications of childhood pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 2000;143:1292-6.
80. Morales-Munera C, Vilarrasa W, Puig L. Efficacy of ustekinumab in refractory palmoplantar pustular psoriasis. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):820-824.
81. Farley E, Masrour S, McKey J, Menter A. Palmoplantar psoriasis: a phenotypical and clinical review with introduction of a new quality-of-life assessment tool, *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(6):1024-1031.
82. Brunasso AM, Puntoni M, Aberer W, Delfino C, Fancelli L, Massone C. Clinical and epidemiological comparison of patients affected by palmoplantar plaque psoriasis and palmoplantar pustulosis: a case series study. *Br J Dermatol*. 2013;168(6):1243–1251.

83. Bissonnette R, Nigen S, Langley RG, Lynde CW, Tan J, Fuentes-Duculan J, Krueger JG. Increased expression of IL-17A and limited involvement of IL-23 in patients with palmo-plantar (PP) pustular psoriasis or PP pustulosis; results from a randomised controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(10):1298–1305.
84. Abbas O, Itani S, Ghosn S, et al. Acrodermatitis continua of Hallopeau is a clinical phenotype of DITRA: evidence that it is a variant of pustular psoriasis. *Dermatol*. 2013;226(1):28–31.
85. Sehgal VN, Verma P, Sharma S, Srivastava G, Aggarwal AK, Rasool F, Chatterjee K. Acrodermatitis continua of Hallopeau: evolution of treatment options. *Int J Dermatol*. 2011;50(10):1195–1211.
86. William D. James TB, Dirk Elston. *Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology*. 10th ed. Canada: Saunders Elsevier; 2006.
87. Yerushalmi J, Grunwald MH, Hallel-Halevy D, Avinoach I, Halevy S. Chronic pustular eruption of the thumbs. Diagnosis: acrodermatitis continua of Hallopeau (ACH). *Arch Dermatol*. 2000;136(7):925–930.
88. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):510–518.
89. James WD, Berger TG, Elston DM. *Psoriasis*. Çeviri editörü Aydemir EH. *Andrews' Deri Hastalıkları Klinik Dermatoloji İstanbul Medikal Yayıncılık*. 1. baskı 2008;10:191-207.
90. Papp K, Berth-Jones J, Kragballe K, de la Brassinne M. Scalp psoriasis: a review of current topical treatment options. *JEADV*. 2007;21:1151-60.
91. J. Sola-Ortigosa, M. Sánchez-Regaña, and P. Umbert-Millet An Update on Scalp Psoriasis *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:536-43.
92. Van der Kerkhof, de Hoop D, de Korte J, Kuipers MV. Scalp psoriasis, clinical presentations and therapeutic management. *J Dermatol*. 1998;197:326-34.

93. Papp K, Berth-Jones J, Kragballe K, de la Brassinne M. Scalp psoriasis: a review of current topical treatment options. *JEADV*. 2007;21:1151-60.
94. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol* 2007; 25 (6): 535-46.
95. Van de Kerkhof PCM, Murphy GM, Austad J, et al. Psoriasis of the face and flexures. *J Dermatolog Treat* 2007; 18: 351-60.
96. Habif TP. Psoriasis and other papulosquamous diseases. In: Habif TP. *Clinical dermatology*. 4th ed. Edinburgh: Mosby, Inc., 2004: 209-66.
97. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC: *Dermatology*. 2. baskı. Berlin, Springer-Verlag, 2000;593.
98. Sánchez Regaña M, Márquez Balbás G, Umberto Millet P. Nail psoriasis: a combined treatment with 8% clobetasol nail lacquer and tacalcitol ointment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:963-9.
99. de Berker D. Diagnosis and management of nail psoriasis. *Dermatol Ther* 2002;15:165-72.
100. Tosti A, Piraccini BM: Nail disorders. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP: Edinburgh, Mosby. 2003;1067-8.
101. Kaidbey KH, Kurban AK. Mitotic behaviour of the buccal mucosal epithelium in psoriasis. *Br J Dermatol* 1971; 85: 162-6.
102. Brice DM, Danesh-Meyer MJ. Oral lesions in patients with psoriasis: clinical presentation and management. *J Periodontol* 2000 Dec;71(12):1896-903.
103. Brice DM, Danesh-Meyer MJ, Richardson L, Kratochvil F, Zieper M. Unusual palatal presentation of oral psoriasis. *J Gen Dent Assoc* 2000; 66:80-2.
104. Bruce AJ, Rogers RS 3rd. Oral psoriasis. *Dermatol Clin* 2003 Jan;21(1):99-104.

105. Oral Manifestations of Systemic Diseases: eMedicine Dermatology, Diseases of the Oral Mucosa. Jeffrey M Casiglia, DMD, DMSc, Ginat W Mirowski, MD, DMD. J emedicine. medscape.com. Updated Jan 15, 2009.
106. Dreyer LN, H.RD, M.S;BrownGC, S.D.D. Oral Manifestations of Psoriasis Clinical Presentation and Management. The New York State Dental Journal 2012.
107. Paul C, Gourraud PA, Bronsard V, et al: Evidence-based recommendations to assess psoriasisseverity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. J Eur Acad Dermatol Venerol 2010;24(Suppl 2):2-9.
108. Carrascosa JM, Vanaclocha F, Borrego L, et al: Update of the topical treatment of psoriasis. Actas Dermosifiliogr 2009;100:190-200.
109. Alper, S ve ark. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu. Türkderm. 2012s:2-31.
110. 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;60:643-59.
111. Yaylı S. Topikal Tedavi Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu. 2016;50(Suppl 1):7-12.
112. Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, Tucker R, Smith CH: Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. Br J Dermatol 2013;168:954-67.
113. Afifi T and et all. Topical therapies for psoriasis. Can Fam Physician. 2005 Apr 10; 51(4): 519–525.
114. Turpeinen M, Salo OP, Leisti S. Effect of percutaneous absorption of hydrocortisone on adrenocortical responsiveness in infants with severe skin disease. Br J Dermatol. 1986;115:475–484.

115. Gerritsen MJ, Rulo HF, Van Vlijmen-Willems I, Van Erp PE, van de Kerkhof PC. Topical treatment of psoriatic plaques with 1,25-dihydroxyvitamin D₃: a cell biologic study. *Br J Dermatol*. 1993;128:666–673.
116. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2002;146:351–364.
117. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:487–502.
118. Mortensen L, Kragballe K, Wegmann E, Schifter S, Risteli J, Charles P. Treatment of psoriasis vulgaris with topical calcipotriol has no short-term effect on calcium or bone metabolism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1993;73:300–304.
119. Kragballe K, Barnes L, Hamber KJ. Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: tolerability and efficacy. *Br J Dermatol*. 1998;139:649–654.
120. Austad J, Bjerke JR, Gjertsen BT. Clobetasol propionate followed by calcipotriol is superior to calcipotriol alone in topical treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998;11(1):19–24.
121. Endzweig-Gribetz CH, Brady C, Lynde C, Sibbald D, Lebwohl M. Drug interactions in psoriasis: the pros and cons of combining topical psoriasis therapies. *J Cutan Med Surg*. 2002;6(3 Suppl):12–16.
122. Bruner CR, Feldman SR, Ventrapragada M, Fleischer AB., Jr A systematic review of adverse effects associated with topical treatments for psoriasis. *Dermatol Online J*. 2003;9(1):2.
123. Duvic M, Nagpal S, Asano AT, Chandraratna RA. Molecular mechanisms of tazarotene action in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(2 Pt 3):18–24.
124. Weinstein GD, Krueger GG, Lowe NJ, Duvic M, Friedman DJ, Jegasothy BV, et al. Tazarotene gel, a new retinoid, for topical therapy of psoriasis: vehicle-

controlled study of safety, efficacy, and duration of therapeutic effect. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:85–92.

125. Lebwohl M, Ast E, Callen JP. Once-daily tazarotene gel versus twice-daily fluocinonide cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:705–711.

126. Walter JF, Stoughton RB, DeQuoy PR. Suppression of epidermal proliferation by ultraviolet light, coal tar and anthralin. *Br J Dermatol*. 1978;99:89–96.

127. Sharma V, Kaur I, Kumar B. Calcipotriol versus coal tar: a prospective randomized study in stable plaque psoriasis. *Int J Dermatol*. 2003;42:834–838.

128. Lebwohl M: The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol* 1999;38:16-24

129. Özdemir M, Koç E. (2012). Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, s:29-42.

130. Stein-Gold LF, DM. Topical Therapies for Psoriasis:Improving Management Strategies and Patient Adherence Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery. 2016 Vol. 35, No. 2S.

131.Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, Feldman SR, et al. Guidelines for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 5. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2009;62(1):114-135.

132. Gravette D and et all. Drug Treatments in Psoriasis. Alabama pHARMACY ASSOCIATION SPRING 2014: ConTINUING EDUCATION.

133. Treatment guidelines: drugs for acne, rosacea, and psoriasis. *The Medical Letter*. 2013 Jan;11(125):1-8.

134. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, Feldman SR, et al. Guidelines for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section4. Guidelines of care for the

management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(3):451-485.

135. Laws P, Young H. Current and Emerging Systemic Treatment Strategies for Psoriasis. *Drugs* 2012;72(14):1867-1880.

136. Ronholt K and Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017.

137. Brimhall, A.K.; King, L.N.; Licciardone, J.C.; Jacobe, H.; Menter, A. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Dermatol.* 2008, 159, 274–285.

138. Jenneck, C.; Novak, N. The safety and efficacy of alefacept in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2007, 3, 411–420.

139. Krueger, G.G.; Papp, K.A.; Stough, D.B.; Loven, K.H.; Gulliver, W.P.; Ellis, C.N.; Alefacept Clinical Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase iii study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002, 47, 821–833.

140. Jullien, D.; Prinz, J.C.; Langley, R.G.B.; Caro, I.; Dummer, W.; Joshi, A.; Dedrick, R.; Natta, P. T-cell modulation for the treatment of chronic plaque psoriasis with efalizumab (raptiva (tm)): Mechanisms of action. *Dermatology* 2004, 208, 297–306.

141. Dubertret, L.; Sterry, W.; Bos, J.D.; Chimenti, S.; Shumack, S.; Larsen, C.G.; Shear, N.H.; Papp, K.A.; CLEAR Multinational Study Group. Clinical experience acquired with the efalizumab (raptiva) (clear) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from a phase iii international randomized, placebo-controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 2006, 155, 170–181.

142. Leonardi, C.; Menter, A.; Hamilton, T.; Caro, I.; Xing, B.; Gottlieb, A.B. Efalizumab: Results of a 3-year continuous dosing study for the long-term control of psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2008, 158, 1107–1116.
143. Seminara N.M. and Gelfand J.M. Assessing long-term drug safety: Lessons (re) learned from raptiva. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2010, 29, 16–19.
144. U.S. Food and Drug Administration. Fda Statement on the Voluntary Withdrawal of Raptiva from the U.S. Market. Available online: <http://www.webcitation.org/6rGBTfcbt>(accessed on 16 June 2017).
145. Mease P.J, GoffeB.S.; Metz, J, VanderStoep, A Finck, B Burge D.J. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A randomised trial. *Lancet* 2000, 356, 385–390.
146. Chong BF, Wong HK: Immunobiologics in the treatment of psoriasis. *Clin Immunol* 2007;123:129-38.
147. Alper S, Akyol M, Atakan N, ve ark: Türkiye psoriasis tedavi kılavuzu-2012. *Turkderm* 2012;46:1-36.
148. Menter, A.; Feldman, S.R.; Weinstein, G.D.; Papp, K.; Evans, R.; Guzzo, C.; Li, S.; Dooley, L.T.; Arnold, C.; Gottlieb, A.B. A randomized comparison of continuous vs. Intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007, 56, 31–44.
149. Lichtenstein, L.; Ron, Y.; Kivity, S.; Ben-Horin, S.; Israeli, E.; Fraser, G.M.; Dotan, I.; Chowers, Y.; Confino-Cohen, R.; Weiss, B. Infliximab-related infusion reactions: Systematic review. *J. Crohn's Colitis* 2015, 9, 806–815.
150. Mease, P.J.; Gladman, D.D.; Ritchlin, C.T.; Ruderman, E.M.; Steinfeld, S.D.; Choy, E.H.; Sharp, J.T.; Ory, P.A.; Perdok, R.J.; Weinberg, M.A.; et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2005, 52, 3279–3289.

151. Menter A, Tying, S.K.; Gordon, K.; Kimball, A.B.; Leonardi, C.L.; Langley, R.G.; Strober, B.E.; Kaul, M.; Gu, Y.; Okun, M.; et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase iii trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008, 58, 106–115.
152. U.S. Food and Drug administration. Full prescribing information, Humira (Adalimumab). 2008. Available at: www.fda.gov.
153. Prescribing Information, Enbrel (Etanercept). Available online: <http://www.webcitation.org/6rGCfL3tR> (accessed on 16 June 2017).
154. Leonardi, C.L.; Kimball, A.B.; Papp, K.A.; Yeilding, N.; Guzzo, C.; Wang, Y.H.; Li, S.; Dooley, L.T.; Gordon, K.B.; Investigators, P.S. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (phoenix 1). *Lancet* 2008, 371, 1665–1674.
155. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al: S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version) Update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10(Suppl 2):1-95.
156. Gniadecki, R.; Bang, B.; Bryld, L.E.; Iversen, L.; Lasthein, S.; Skov, L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br. J. Dermatol.* 2015, 172, 244–252.
157. MacLennan, C.; Fieschi, C.; Lammas, D.A.; Picard, C.; Dorman, S.E.; Sanal, O.; MacLennan, J.M.; Holland, S.M.; Ottenhoff, T.H.M.; Casanova, J.L.; et al. Interleukin (il)-12 and il-23 are key cytokines for immunity against salmonella in humans. *J. Infect. Dis.* 2004, 190, 1755–1757.
158. Prescribing Information, Stelara (Ustekinumab). Available online: <http://www.webcitation.org/6rKr49YYM> (accessed on 19 June 2017).
159. Kirkham, B.W.; Kavanaugh, A.; Reich, K. Interleukin-17a: A unique pathway in immune-mediated diseases: Psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunology* 2014, 141, 133–142.

160. Van de Kerkhof, P.C.; Griffiths, C.E.; Reich, K.; Leonardi, C.L.; Blauvelt, A.; Tsai, T.F.; Gong, Y.; Huang, J.; Papavassilis, C.; Fox, T. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase ii and iii clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016, 75, 83–98.
161. U.S. Food and Drug Administration. Fda Approves New Psoriasis Drug Taltz. Available online: <http://www.webcitation.org/6rGDjK5VG> (accessed on 16 June 2017).
162. Griffiths, C.E.; Reich, K.; Lebwohl, M.; van de Kerkhof, P.; Paul, C.; Menter, A.; Cameron, G.S.; Erickson, J.; Zhang, L.; Secrest, R.J.; et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (uncover-2 and uncover-3): Results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015, 386, 541–551.
163. Strober, B.; Leonardi, C.; Papp, K.A.; Mrowietz, U.; Ohtsuki, M.; Bissonnette, R.; Ferris, L.K.; Paul, C.; Lebwohl, M.; Braun, D.K.; et al. Short- and long-term safety outcomes with ixekizumab from 7 clinical trials in psoriasis: Etanercept comparisons and integrated data. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017, 76, 432–440.
164. Gaffen, S.L. Structure and signalling in the il-17 receptor family (vol 9, pg 556, 2009). *Nat. Rev. Immunol.* 2009, 9, 556–567.
165. Puig L. Brodalumab: the first anti-IL-17 receptor agent for psoriasis. *Drugs Today (Barc)*. 2017 May;53(5):283-297.
166. Lebwohl, M.; Strober, B.; Menter, A.; Gordon, K.; Weglowska, J.; Puig, L.; Papp, K.; Spelman, L.; Toth, D.; Kerdel, F.; et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2015, 373, 1318–1328.
167. Onumah N, Kircik LH. Psoriasis and its comorbidities. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(5):5–10.
168. Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med.* 2011;124(8):775. e1–e6.

169. Balta I, Balta S, Demirkol S, et al. Aortic arterial stiffness is a moderate predictor of cardiovascular disease in patients with psoriasis vulgaris. *Angiology*. 2014;65(1):74–78.
170. Yildiz M. Arterial distensibility in chronic inflammatory rheumatic disorders. *Open Cardiovasc Med J*. 2010;4:83–88.
171. Chodorowska G, Wojnowska D, Juszkievicz-Borowiec M. C-reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(2):180–183.
172. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99(2):237–242.
173. Vanizor Kural B, Orem A, Cimsit G, Uydu HA, Yandi YE, Alver A. Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clin Chim Acta*. 2003;332(1–2):23–30.
174. Bhushan M, McLaughlin B, Weiss JB, Griffiths CE. Levels of endothelial cell stimulating angiogenesis factor and vascular endothelial growth factor are elevated in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1999;141(6):1054–1060.
175. McDonald I, Connolly M, Tobin AM. A review of psoriasis, a known risk factor for cardiovascular disease and its impact on folate and homocysteine metabolism. *J Nutr Metab*. 2012;2012:965385.
176. Duell PB, Malinow MR. Homocyst(e)ine: an important risk factor for atherosclerotic vascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 1997;8(1):28–34.
177. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4): 459–467.

178. Troitzsch P, Paulista Markus MR, Dörr M, et al. Psoriasis is associated with increased intima-media thickness – the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Atherosclerosis*. 2012;225(2):486–490.
179. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1362–1370.
180. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2): 262–267.
181. Famenini S, Sako EY, Wu JJ. Effect of treating psoriasis on cardiovascular co-morbidities: focus on TNF inhibitors. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(1):45–50.
182. Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm*. 2010;2010: pii 289645.
183. Hamminga EA, van der Lely AJ, Neumann HA, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med Hypotheses*. 2006;67(4):768–773.
184. Ciccone M, Vettor R, Pannacciulli N, et al. Plasma leptin is independently associated with the intima-media thickness of the common carotid artery. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(6):805–810.
185. Wang Y, Chen J, Zhao Y, Geng L, Song F, Chen H-D. Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. *Br J Dermatol*. 2008;158(5):1134–1135.
186. Zhu KJ, Zhang C, Li M, Zhu CY, Shi G, Fan YM. Leptin levels in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(5): 478–483.
187. Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, et al. Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(1):31-44.

188. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes*. 2012;2:e54.
189. Jensen P, Zachariae C, Christensen R, et al. Effect of weight loss on the severity of psoriasis: a randomized clinical study. *JAMA Dermatol*. 2013;149(7):795–801.
190. Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol*. 2009;145(4):379–382.
191. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Margolis DJ, Gelfand JM. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2012;148(9):995–1000.
192. Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M. Comorbidities associated with psoriasis: an experience from the Middle East. *J Dermatol*. 2010;37(2):146–155.
193. Farrokhi F, Taylor HC, McBride NM. Etanercept-induced hypoglycemia and improved glycemic control in a patient with type 2 diabetes. *Endocr Pract*. 2011;17(2):306–307.
194. Ni C, Chiu MW. Psoriasis and comorbidities: links and risks. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2014;7 119–132.
195. Huskic J, Alendar F. Tissue angiotensin-converting enzyme in patients with various clinical forms of psoriasis. *Bosn J Basic Med Sci*. 2007;7(2):103–106.
196. Liu T, Han Y, Lu L. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and the risk of psoriasis: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(4):352–358; quiz 359.
197. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens*. 2013;31(3):433–442; discussion 442–443.

198. Sowers JR. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1999–2001.
199. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens*. 1994;7(7 Pt 2):7S–12S.
200. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917): 868–874.
201. Feingold KR, Marshall M, Gulli R, Moser AH, Grunfeld C. Effect of endotoxin and cytokines on lipoprotein lipase activity in mice. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(11):1866–1872.
202. Rashmi R, Rao KSJ, Basavaraj KH. A comprehensive review of biomarkers in psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(6):658–663.
203. Tekin NS, Tekin IO, Barut F, Sipahi EY. Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Mediators Inflamm*. 2007;2007:78454.
204. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):486–495.
205. Rajpara AN, Goldner R, Gaspari A. Psoriasis: can statins play a dual role? *Dermatol Online J*. 2010;16(2):2.
206. Brauchli YB, Jick SS, Meier CR. Statin use and risk of first-time psoriasis diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):77–83.
207. Fisher DA, Elias PM, LeBoit PL. Exacerbation of psoriasis by the hypolipidemic agent, gemfibrozil. *Arch Dermatol*. 1988;124(6):854–855.
208. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):654–662.

209. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;157(1):68–73.
210. McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40 Suppl 1:S17–S29.
211. Wenk KS, Arrington KC, Ehrlich A. Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(4):383–391.
212. Miele L, Vallone S, Cefalo C, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51(4):778–786.
213. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51(4):758–764.
214. Nyfors A. Liver biopsies from psoriatics related to methotrexate therapy. 3. Findings in post-methotrexate liver biopsies from 160 psoriatics. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1977;85(4):511–518.
215. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1985;312(13):818–822.
216. Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(3):478–485.
217. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(Suppl 2):1–70.
218. Montaudie H, Sbidian E, Paul C, et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(Suppl 2):12–18. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.03991.x.

219. Frentz G, Olsen JH. Malignant tumours and psoriasis: a follow-up study. *Br J Dermatol*. 1999;140(2):237–242.
220. Krishnamoorthy S, Honn KV. Inflammation and disease progression. *Cancer Metastasis Rev*. 2006;25(3):481–491.
221. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2006;126(10):2194–2201.
222. Gridley G, McLaughlin JK, Ekblom A, et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(4): 307–311.
223. Fuxench ZCC and et al. The Risk of Cancer in Patient with Psoriasis. A Population-Based Cohort Study in the Health Improvement Network. *JAMA Dermatol* 2016; 152(3): 282-90.
224. Chen YJ, Wu CY, Chen TJ, et al. The risk of cancer in patients with psoriasis: a population-based cohort study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):84–91.
225. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(11):2604–2612.
226. Stern RS. (2012). The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 4: 553-62.
227. Paul CF, Ho VC, McGeown C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol*. 2003;120(2):211–216.
228. Colombo MD, Cassano N, Bellia G, Vena GA. Cyclosporine regimens in plaque psoriasis: an overview with special emphasis on dose, duration, and old and new treatment approaches. *ScientificWorld Journal*. 2013;2013:805705.

229. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295(19):2275–2285.
230. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adult patients with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(6):1035–1050.
231. Hayes J, Koo J. Psoriasis: depression, anxiety, smoking, and drinking habits. *Dermatol Ther*. 2010;23(2):174–180.
232. Weiss SC, Kimball AB, Liewehr DJ, Blauvelt A, Turner ML, Emanuel EJ. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(4):512–518.
233. Gupta MA, Gupta AK. The Psoriasis Life Stress Inventory: a preliminary index of psoriasis-related stress. *Acta Derm Venereol*. 1995;75(3):240–243.
234. Devrimci-Ozguven H, Kundakci TN, Kumbasar H, Boyvat A. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000;14(4):267–271.
235. Schiepers OJG, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(2):201–217.
236. Scharloo M, Kaptein AA, Weinman J, Bergman W, Vermeer BJ, Rooijmans HG. Patients' illness perceptions and coping as predictors of functional status in psoriasis: a 1-year follow-up. *Br J Dermatol*. 2000;142(5):899–907.
237. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998;139(5):846–850.

238. Fortune DG, Richards HL, Kirby B, Bowcock S, Main CJ, Griffiths CE. A cognitive-behavioural symptom management programme as an adjunct in psoriasis therapy. *Br J Dermatol*. 2002;146(3):458–465.
239. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev*. 2008;223:87–113.
240. Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, et al. Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. *J Med Genet*. 2008;45(2):114–116.
241. Ahmad T, Marshall SE, Jewell D. Genetics of inflammatory bowel disease: the role of the HLA complex. *World J Gastroenterol*. 2006;12(23):3628–3635.
242. Cohen AD, Dreiher J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(5):561–565.
243. Li WQ, Han JL, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):1200–1205.
244. Makredes M, Robinson D, Jr, Bala M, Kimball AB. The burden of autoimmune disease: a comparison of prevalence ratios in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):405–410.
245. Birkenfeld S, Dreiher J, Weitzman D, Cohen AD. Coeliac disease associated with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;161(6):1331–1334.
246. Angelucci E, Cocco A, Viscido A, Vernia P, Caprilli R. Another paradox in Crohn's disease: new onset of psoriasis in a patient receiving tumor necrosis factor-alpha antagonist. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(8):1059–1061.
247. Manzoni GC, Farina S, Lanfranchi M, Solari A. Classic migraine—clinical findings in 164 patients. *Eur Neurol*. 1985;24: 163–9.

248. Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Lipton RB. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia*. 2010;30:1065–72.
249. Ertas, M, Baykan, B, Kocasoy- Orhan, E, Zarifoğlu, M, Karlı, N, Saip, S, Önal, A.E. ve Siva, A. (2012). One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: A nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain*,13, 147– 157.
250. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
251. Evans RW, Mathew MT. Handbook of Headache. Lippincott Williams & Wilkins. Second Edition. Çeviri Editörü: Mustafa Ertaş: 28-60, 1999.
252. Jensen K, Tfelt-Hansen P, Lauritzen M, Olesen J. Classic migraine, a prospective recording of symptoms. *Acta Neurol Scand* 73: 359-362, 1986.
253. The International Headache Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2004; Suppl 1.
254. Gelfand AA, Fullerton HJ, Goadsby PJ. Child neurology: Migraine with aura in children. *Neurology*. 2010;75(5):16-19.
255. Erdemoğlu, A. K. (Ed.). Baş ağrısı tanı ve tedavi rehberi 2011 güncellenmiş şekli. Ankara: Türk Nöroloji Derneği. 2011.
256. Lais B and et all. Dominguesb. Migraine is associated with altered levels of neurotrophins *Neurosci Lett* 2015; 587: 6-10.
257. Ward TN. Migraine diagnosis and pathophysiology. *Continuum (Minneapolis)* 2012; 18: 753- 763.
258. Ceylan M ve ark. Serum levels of pentraxin-3 and other inflammatory biomarkers in migraine: association with migraine characteristics. *Cephalalgia* 2015 Aug 4. pii: 0333102415598757.

259. Uzar E, Evliyaoglu O, Yücel Y, Çevik M, Acar A, Güzel I, Islamoglu Y, Colpan L, Taşdemir N. Serum cytokine and pro-brain natriuretic peptide (BNP) levels in patients with migraine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15: 1111-1116.
260. Empl M and et all. Decreased sTNF-RI in migraine patients? *Cephalalgia* 2003; 23: 55-58.
261. Levy D. Migraine pain, meningeal inflammation, and mast cells. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13:237-240.
262. M. Yücel, D. Kotan, G. Gurol Çiftçi, I.H. Çiftçi ve H.I. Cikrikler Serum levels of endocan, claudin-5 and cytokines in migraine *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20 (5): 930-936.
263. Del FM Quartu M Boi M Serra MP Melis T Boccaletti R Shevel E andCianchetti C. TRPV1, CGRP and SP in scalp arteries of patients suffering from chronic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86: 393–397.
264. Brennan K, Charles A. An update on the blood vessel in migraine. *Curr Opin Neurol* 2010;23: 266–74.
265. Vera N and et all. Rosacea Comorbidities *Dermatol Clin* 36 (2018) 115–122.
266. Chen J, Winston JH, Fu Y, et al. Genesis of anxiety, depression, and ongoing abdominal discomfort in ulcerative colitis-like colon inflammation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015; 308:R18–27.
267. Manna SSS, Umathe SN. A possible participation of transient receptor potential vanilloid type 1 channels in the antidepressant effect of fluoxetine. *Eur J Pharmacol* 2012;685:81–90.
268. Del Fiacco M, Quartu M, Boi M, et al. TRPV1, CGRP and SP in scalp arteries of patients suffering from chronic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:393–7.

269. Meng J, Ovsepian SV, Wang J, et al. Activation of TRPV1 mediates calcitonin gene-related peptide release, which excites trigeminal sensory neurons and is attenuated by a retargeted botulinum toxin with anti-nociceptive potential. *J Neurosci* 2009;29: 4981–92.
270. Setty A R, Curhan G, Choi H K. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1670–1675.
271. Chai NC, Scher AI, Moghekar A, et al. Obesity and headache: part I – a systematic review of the epidemiology of obesity and headache. *Headache* 2014; 54: 219–234.
272. A. Chiricozzi, A. Raimondo, S. Lembo et al. “Crosstalk between skin inflammation and adipose tissue-derived products: pathogenic evidence linking psoriasis to increased adiposity,” *Expert Review of Clinical Immunology*, vol. 12, no. 12, pp. 1299–1308, 2016.
273. Wolk R, Berger P, Lennon R J et al. Plasma leptin and prognosis in patients Accepted Article This article is protected by copyright. All rights reserved. with established coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1819– 1824.
274. K. Kondelkova, L. Borska, C. Andrys et al., “Selected inflammatory and metabolic markers in psoriatic patients treated with goeckerman therapy,” *Mediators of Inflammation*, vol. 2015, Article ID 979526, 8 pages, 2015.
275. Claudia Pisanu, Martin Preisig, Enrique Castela et al. High leptin levels are associated with migraine with aura. *Cephalalgia*. 2016 May 10. Epub ahead of print.
276. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b3914
277. Vanmolkot FH, Van Bortel LM, de Hoon JN. Altered arterial function in migraine of recent onset. *Neurology*. 2007;68: 1563-1570.

278. Andrea M. Harriott & Kevin M. Barrett. Dissecting the Association Between Migraine and Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2015) 15: 5.
279. Tafuri E, Santovito D, de Nardis V, Marcantonio P, Paganelli C, Affaitati G, Bucci M, Mezzetti A, Giamberardino MA, Cipollone F. MicroRNA profiling in migraine without aura: pilot study. *Ann Med*. 2015;47(6):468-73.
280. Hampton KK, Esack A, Peatfield RC, Grant PJ. Elevation of plasma vasopressin in spontaneous migraine. *Cephalalgia*. 1991;11: 249–50.
281. Egeberg A, Mallbris L, Gislason GH et al. Increased risk of migraine in patients with psoriasis: a Danish nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2015; vol 73, number 5: 829-835.
282. Saip, S. (2005). Primer Başağrıları. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji Sempozyum Dizisi, 42, 35-62.
283. Kelman, L. (2007). The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*, 27, 394-402.
284. Ergün A, Erten SF. (2004). Öğrencilerde Vücut Kitle İndeksi ve Bel Çevresi Değerlerinin İncelenmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2: 57-61.
285. Barlow SE and the Expert Committee. Expert committee recommendation regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120:S164-S192.
286. Finlay AY, Khan GK: Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 210 - 6 .
287. Oztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Sahin MT: Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. *Int J Dermatol* 2006;45:1300-7.

288. Balcı DD, Inandı T. Liken Planusta Dermatoloji Yaşam Kalite İndeks Skorları: Psoriyazis ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması. *TURKDERM*. 2008; 42(4): 127-130.
289. Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003–2004. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(2):218–224.
290. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(3 Pt 1):401–407.
291. Aktan ve ark. Psoriasis işlev kaybı indeksi: Sosyo-demografik ve klinik değişkenlerin rolü. *Türkderm* 2014; 48: 187-92.
292. Metin ve ark Van ve çevresinde Psoriasis. *Van Tıp Dergisi*, Cilt: 6, Sayı: 3, Temmuz/1999.
293. Ferdinando LB, Fukumoto PK, Sanches S, Fabricio LHZ, Skare TL. Metabolic syndrome and psoriasis: a study in 97 patients. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2018 Apr;64(4):368-373.
294. Eder L and et all. Trends in the prevalence and incidence of psoriasis and psoriatic arthritis in Ontario, Canada: A population-based study. *Care Res* (Hoboken). 2018 Sep 1.
295. Nossent JC, Gran JT: Epidemiological and clinical characteristics of psoriatic arthritis in northern Norway. *Scand J Rheumatol*. 2009;38:251-5.
296. Schäfer T. Epidemiology of psoriasis. Review and the German perspective. *Dermatology*. 2006; 212: 327-337.
297. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a populationbased study. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60: 394-401.

298. Truong B and et all. Demographics, clinical disease characteristics, and quality of life in a large cohort of psoriasis patients with and without psoriatic arthritis. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015; 8: 563–569.
299. Fan X, Xiao FL, Yang S. Childhood psoriasis: a study of 277 patients from China. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:762-5.
300. Kumar B, Jain R, Sandhu K, et al. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India. Int J Dermatol 2004;43:654-8.
301. Ertas M, Baykan B, Kocasoy OE et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: A nationwide home-based study in adults. J Headache Pain. 2012;13(2):147-157.
302. Ayg l R, Deniz O, G zelcik M ve Aslan  . Migrenli Hastaların Sosyodemografik Profili. A TD 2001; 33: 91-96.
303. Aydemir EH ve ark. Psoriasisde Ailevi Tutulum 2002; 36: (2).
304. Fry L. An Atlas of Psoriasis. The Parthenon Pub. Lancs. 1992.
305. Görgülü A, Akgün N. Psoriasisde ailevi yansımalar. J Int Med Sci 1998; 8: 81-3.
306. Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Pasch MC. Nail Psoriasis, the unknown burden of disease. Send to J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Dec;28(12):1690-5.
307.  zdemir M. Metotreksat, Siklosporin ile Tedavi edilen Psoriasisli Hastalarda Hastalarda Psoriatik Tırnak Değişikliklerinin NAPSI İle Takip Edilmesi Yüksek lisans tezi Sel uk Üniversitesi 2009.
308. Zenke Yand et all. Nail findings in patients with psoriatic arthritis: A cross-sectional study with special reference to transverse grooves. J Am Acad Dermatol. 2017 Nov;77(5):863-867.
309. Tsai TF, Wang TS, Hung ST, et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. J Dermatol Sci 2011;63:40-6.

310. TopalİO and et all Psoriasisli Hastaların Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerinin Retrospektif Analizi Okmeydanı Tıp Dergisi 33(4):199-205, 2017.
311. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:3195–9.
312. Wilsmann-Theis D, Koch S, Mindnich C et al. Generation and functional analysis of human TNF- α /iNOS-producing dendritic cells (Tip-DC). Allergy 2013; 68: 890–898.
313. 19. Jacobs MD, Harrison SC. Structure of an IkappaBalpha/NF-kappaB complex. Cell 1998; 95: 749–758.
314. Gottlieb AB, Chamian F, Masud S et al. TNF inhibition rapidly down-regulates multiple proinflammatory pathways in psoriasis plaques. J Immunol 2005; 175: 2721–2729.
315. Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. J Invest Dermatol 2010; 130: 1373–1383.
316. Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Campt RDR. Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) biological activity in psoriatic skin lesions. Clin Exp Immunol 1994; 96: 146–151.
317. Bockowski L, Sobaniec W, Zelazowska-Rutkowska B. Proinflammatory plasma cytokines in children with migraine. Pediatr Neurol 2009;41:17–21.
318. Longoni M, Ferrarese C. Inflammation and excitotoxicity: role in migraine pathogenesis. Neurol Sci 2006;27(2):107–10.
319. Rozen T, Swidan SZ. Elevation of CSF tumor necrosis factor alpha levels in new daily persistent headache and treatment refractory chronic migraine. Headache 2007;47: 1050–5.
320. Ferrari MD. Migraine. Lancet 1998;351:1043–51.

321. Ferreira SH, Lorenzetti BB, Poole S. Bradykinin initiates cytokine-mediated inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol* 1993;110:1227–31.
322. Sariban E, Imamura K, Leubbers R, Kufe D. Transcriptional and post-transcriptional regulation of tumor necrosis factor gene expression in human monocytes. *J Clin Invest* 1988;81:1506–10.
323. Moskowitz MA. Pathophysiology of headache—past and present. *Headache* 2007; 47(1):58–63.
324. Yilmaz IA, Ozge A, Erdal ME, Edgünlü TG, Cakmak SE, Yalin OO. Cytokine polymorphism in patients with migraine: some suggestive clues of migraine and inflammation. *Pain Med* 2010;11(4):492–7.
325. Fawzi MS, El-Shal AS, Rashad NM, Fathy HA. Influence of tumor necrosis factor alpha gene promoter polymorphisms and its serum level on migraine susceptibility in Egyptian patients. *J Neurol Sci.* 2015 Jan 15;348(1-2):74-80.
326. Kemper RH, Meijler WJ, Korf J, Ter Horst GJ. Migraine and function of the immune system: A meta-analysis of clinical literature published between 1966 and 1999. *Cephalalgia* 2001;21:549–57.
327. Durham PL. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. *Headache* 2006; 46(1):3–8.
328. Cunha FQ, Poole S, Lorenzetti BB, Ferreira SH. The pivotal role of tumour necrosis factor alpha in the development of inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol* 1992;107:660–4
329. Covelli V, Munno I, Pellegrino NM, Di Venere A, Jirillo E, Buscaino GA. Exaggerated spontaneous release of tumor necrosis factor-alpha-cachectin in patients with migraine without aura. *Acta Neurol* 1990;12(4):257–63.
330. Perini F, D'Andrea G, Galloni E, Pignatelli F, Billo G, Alba S, et al. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache* 2005;45(7):926–31.

331. Valko M, Leibfritz D, Moncol J et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44–84.
332. Young CN, Koepke JI, Terlecky LJ et al. Reactive oxygen species in tumor necrosis factor- α -activated primary human keratinocytes: implications for psoriasis and inflammatory skin disease. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2606–2614.
333. Aktürk AŞ, Özdoğan HK, Bayramgürler D, Çekmen MB, Bilen N, Kıran R. Nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and tissue of psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Jul;26(7):833-7.
334. Gokhale NR, Belgaumkar VA, Pandit DP et al. A study of serum nitric oxide levels in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71: 175–178.
335. Ormerod AD. Treatment of psoriasis with topical NG monomethyl-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Br J Dermatol* 2000;145:985-6.
336. Neeb L, Reuter U. Nitric oxide in migraine. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6:258-264.
337. Bellamy J, Bowen EJ, Russo AF, Durham PL. Nitric oxide regulation of calcitonin gene-related peptide gene expression in rat trigeminal ganglia neurons. *Eur J Neurosci* 2006; 23:2057-2066.
338. Veldman BA, Spiering W, Doevendans PA, Vervoort G, Kroon AA, de Leeuw PW, Smits P. The Glu298Asp polymorphism of the NOS3 gene as a determinant of the baseline production of nitric oxide. *J Hipertens* 2002; 20:2023-2027
339. Borroni B, Rao R, Liberini P, Venturelli E, Cossandi M, Archetti S, Caimi L, Padovani A. Endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) polymorphism is an independent risk factor for migraine with aura. *Headache* 2006; 46:1575- 1579.
340. Michalak-Stoma A, Pietrzak A, Szepietowski JC, Zalewska-Janowska A, Paszkowski T, Chodorowska G: Cytokine network in psoriasis revisited. *Eur Cytokine Netw* 2011;22:160-168.

341. Bulló M, García-Lorda P, Megias I, Salas-Salvadó J: Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res* 2003;11:525–531.
342. AdışenE and et all. Prevalence of smoking, alcohol consumption and metabolic syndrome in patients with psoriasis.*An Bras Dermatol*. 2018 Mar-Apr; 93(2): 205–211.
343. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:772–783.
344. Chai NC, Scher AI, Moghekar A, Bond DS, Peterlin BL. Obesity and headache: Part I—a systematic review of the epidemiology of obesity and headache. *Headache*. 2014;54:219–234.
345. Cindy Chai N, Bond DS, Moghekar A, Scher AI, Peterlin BL. Obesity and headache: Part II—potential mechanism and treatment considerations. *Headache*. 2014;54:459–471.
346. Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al: Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829-35.
347. Sakai R, Matsui S, Fukushima M, et al: Prognostic factor analysis for plaque psoriasis. *Dermatology* 2005;211:103-6.
348. 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;25:87-91.
- 349.Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol* 2014;220:T47-T59.
- 350.Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ.*Trends Endocrinol Metab* 2000; 11:327-32.

351. Thundyil J, Pavlovski D, Sobey CG, Arumugam TV. Adiponectin receptor signalling in the brain. *Br J Pharmacol*. 2012;165:313–327.
352. Romaní J, Caixàs A, Ceperuelo-Mallafre V, Carrascosa JM, Ribera M, Rigla M, Vendrell J, Luelmo J. Circulating levels of lipocalin-2 and retinolbinding protein-4 are increased in psoriatic patients and correlated with baseline PASI. *Arch Dermatol Res* 2013; 305: 105-12.
353. Lindegård B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986;172:298-304.
354. Corbetta S, Angioni R, Cattaneo A, Beck-Peccoz P, Spada A: Effects of retinoid therapy on insulin sensitivity, lipid profile and circulating adipocytokines. *Eur J Endocrinol* 2006;154:83-86.
355. Wang Z, Nakayama T: Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm* 2010;2010:535918
356. Yamauchi T et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 423(6941):762-9, 2003.
357. Samaras K, Kelly PJ, Chiano MN, Spector TD, Campbell LV: Genetic and environmental influences on total-body and central abdominal fat: the effect of physical activity in female twins. *Ann Intern Med* 1999;130:873-882.
358. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al: Circulating levels of adiponectin, oxidized LDL and C-reactive protein in Portuguese patients with psoriasis vulgaris, according to body mass index, severity and duration of the disease. *J Dermatol Sci* 2009;55:202-204.
359. Zamboni S, Zanetti G, Grosso G, Ambrosio GB, Gozzetti S, Peserico A: Dietary behaviour in psoriatic patients. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;146:182-183.
360. Van der Meer JWM, Netea MG: A salty taste to autoimmunity. *N Engl J Med* 2013;368:2520-2521.

361. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al: Circulating adipokine levels in Portuguese patients with psoriasis vulgaris according to body mass index, severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1386-1394.
362. Takahashi H, Tsuji H, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H: Increased plasma resistin and decreased omentin levels in Japanese patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2013;305:113-116.
363. Yanagita M, Kobayashi R, Kojima Y, Mori K, Murakami S. Nicotine modulates the immunological function of dendritic cells through per-oxisome proliferator-activated receptor- γ upregulation. *Cell Immunol.* 2012;274(1–2):26–33.
364. Hernánz JM, Sánchez-Regaña M, Izu R, Mendiola V, García-Calvo C. Clinical and therapeutic evaluation of patients with moderate to severe psoriasis in Spain: the secuencia study. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:897–904.
365. Kayıran N, Korkmaz S ve Özgöztaş O. Plak tip psoriasis hastalarında sigaranın hastalık şiddeti üzerine etkisi. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2015;49:(Supplement 1):19-22.
366. Ceylan E, Yanık M & Gencer, M. (2005). Harran Üniversitesi'ne kayıt yaptıran öğrencilerin sigaraya karşı tutumlarını etkileyen faktörler. *Toraks Dergisi*, 6(2), 144-150.
367. Arnetz BB, Fjellner B, Eneroth P, Kallner A: Stress and psoriasis: Psychoendocrine and metabolic reactions in psoriatic patients during standardized stressor exposure. *Psychosom Med* 1985;47: 528-41.
368. Biljan and et all. Psoriasis, Mental Disorders and StressColl. *Antropol.* 33 (2009) 3: 889–892.
369. Rasmussen BK, Olesen J: Migraine with aura and without aura: An epidemiological study. *Cephalalgia* 1992;12(4):221-8.

- 370.Şirin TC. Ağrı Devlet Hastanesine başvuran migren hastalarının klinik ve sosyodemografik özellikleri 2017, Cilt 56, Sayı 3, Sayfa(lar) 128-134.
371. Lülec A. Maltepe İlçesi Doğurganlık Çağındaki Kadınlarda Migren Prevalansının Araştırılması Uzmanlık Tezi İstanbul-2004.
372. Zarifoğlu M, Siva A, Hayran O. the Turkish headache epidemiology study group. An epidemiological study of headache in Turkey: a nationwide survey. Neurology 1998; 50(suppl 4):80-85
373. Hagen K and et all The epidemiology of headache disorders: a face-to-face interview of participants in HUNT4 J Headache Pain. 2018; 19(1): 25.
374. Lipton RB, Scher AI, Steiner TJ, et al. Patterns of health care utilization for migraine in England and in the United States. Neurology 2003; 60:441-8.
375. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. J Am Acad Dermatol 1995; 32:982-6.
376. Kirby B, Richards HL, Mason DL, et al. Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis. Br J Dermatol 2008; 158:138-40.
377. http://www.achenet.org/resources/alcohol_and_migraine/erişim tarihi: 25.11.2013.
378. Fukui P.T and et all. (2008). Trigger factors in Migraine PATIENTS. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 66(3-A): 494-499.
379. Aile sorunlarına bölgesel düzeyde bakış. T.C. Başbakanlık Aile ve Sosyal Araştırmalar Genel Müdürlüğü.2010 <https://turkishliterature.boun.edu.tr/tr/node/103>.

Ek1. Hasta Onam Formu

Sayın Bay/ Bayan, Bu çalışmada yer aldığınız için teşekkür ederiz. Sedef hastalığı kronik seyreden, bulaşıcı olmayan ve cilt yüzeyi ile eklemleri etkileyen bir tür bağışıklık sistemi hastalığıdır. Genelde, gümüşü beyaz kırmızı renkte yara biçiminde ve dönemsel olarak artma ve azalma eğilimi gösteren cilt lekeleri ile karakterizedir. Yapılan çalışmalar sedef hastalarında migrenin daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur. Sedef hastalarında migrenle birlikte görüldüğünde kardiyovasküler risk artmaktadır. Sonuç olarak, sedef hastalığı basit bir cilt hastalığı değil, birçok hastalıkla birlikte görülebilen karmaşık iltihabi bir hastalıktır. Bu nedenle sedef hastalığında erken tanı büyük önem kazanmaktadır. Araştırma sırasında kimliğinizi ortaya koyacak kişisel bilgiler gizli tutulacak ve tıbbi raporlara adınız yansıtılmayacaktır. Kimliğiniz ise size verilecek çalışma numarası ile tespit edilecektir. Çalışma sırasında araştırma amacıyla yapılacak tanı ve tedavi giderleri için (hastalık nedeniyle yapılması zorunlu giderler dışında) sizden bir ücret talep edilmeyecek veya bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kuruluşuna bir araştırma gideri yüklenmeyecektir. Çalışmaya katılıp katılmamakta özgürsünüz. İstedığınız anda çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda size gösterilen tıbbi özen ve bakımda değişiklik olmayacağı gibi herhangi bir cezai durumla karşılaşmanız söz konusu değildir. Yukarıdaki gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı Soyadı: Yaşı: Cinsiyeti:

Telefon: Tarih:İmzası:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için ve veya vasiinin

Adı Soyadı: Tarih: İmzası:

Açıklamaları yapan araştırmacının

AdıSoyadı: Tarih: İmzası:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı Soyadı:

Tarih:İmzası:

Görevi:

Ek2. Psoriasis Alan Şiddet İndeksi hesaplanması.

Baş: $0.1 \times [E(0-4) + \dot{I}(0-4) + D(0-4)] \times A(1-6) =$
Üst: ekstremiteler $0.2 \times [E(0-4) + \dot{I}(0-4) + D(0-4)] \times A(1-6) =$
Gövde: $0.3 \times [E(0-4) + \dot{I}(0-4) + D(0-4)] \times A(1-6) =$
Alt ekstremiteler: $0.4 \times [E(0-4) + \dot{I}(0-4) + D(0-4)] \times A(1-6) = + \dots \dots \dots$ PAŞİ skoru
A: Tutulan alanın değeri (% <10 ise 1, % 10-30 ise 2, % 30-50 ise 3, % 50-70 ise 4, % 70-90 ise 5, >% 90 ise 6)

E: Eritem, İ: İnfiltrasyon, D: Deskuamasyon (Lezyonun şiddetine göre 0 ile 4 arasında değerlendirilir)

Ek3.Dermatolojide Yaşam Kalite İndeksi

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

EK4. Etik Kurul Onay Formu

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES					
119					
KARAR					
Doç. Dr. Derya UÇMAK, Arş. Gör. Dr. Ömer AKBURAK, Doç. Dr. Adalet ARIKANOĞLU isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Dicle Üniversitesi Dermatoloji polikliniğine başvuran psoriasis tanılı hastaların klinik ve demografik özelliklerinin değerlendirilmesi ve migren görülme sıklığının araştırılması" başlıklı araştırmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir. Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.					
DECISION					
The project titled as "Evaluation of clinical and demographic characteristics of patients with psoriasis receiving Dicle University dermatology policy and investigation of migraine inspection cycle" planned by Derya UÇMAK, Ömer AKBURAK, Adalet ARIKANOĞLU has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.					
Oturum No (Meeting number) :		Tarih (Date): 13.10.2017		Saat (Hour): 14:00-15:00	
KURUL BAŞKANI (CHIEF)		Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM			
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS					
	ÜNİVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Hüseyin BÜYÜKBAYRAM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
2	Prof. Dr.	Levent ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	
3	Doç. Dr.	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	
4	Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
5	Doç. Dr.	Hakan KARAMAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
6	Doç. Dr.	Zaferan YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
7	Doç. Dr.	Cemil GÖYA	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
8	Doç. Dr.	Ezgi AZARKAN	Dicle Üniversitesi Hukuk Fakültesi	Öğretim Üyesi	
9	Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyotuz/İstik	
10	Yrd. Doç. Dr.	M. Veyis BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
11	Yrd. Doç. Dr.	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüsü/DIYARBAKIR
Telefon:+90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 kuruletik.diyar@gmail.com