



T.C. BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**NRF2 VE SELENOPROTEİN-P'NİN PSORİASİS ŞİDDETİ,
TIRNAK VE EKLEM TUTULUMU İLE KORELASYONU**

Dr. Mehmet Enes SEVGİLİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Pelin HIZLI
BALIKESİR-2024



T.C. BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**NRF2 VE SELENOPROTEİN-P'NİN PSORİASİS ŞİDDETİ,
TIRNAK VE EKLEM TUTULUMU İLE KORELASYONU**

Dr. Mehmet Enes SEVGİLİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Bu çalışma Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından
2023/197 proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Pelin HIZLI
BALIKESİR-2024

ÖNSÖZ

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan ve beni uzmanlığa hazırlayan, çalışkanlığı ve azmi ile bizlere örnek olan, hastalara yaklaşımı ve tecrübelerinden faydalandığım, tezimin her aşamasında yol gösteren ve desteğini esirgemeyen çok değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Pelin Hızlı' ya;

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir eğitim alıp, yeterli bir uzman olarak yetişmem için büyük emek veren, bilimsel yaklaşım becerisini kazandırmaya çalışan, çalışkanlığı, azmi, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez çalışmamın tamamlanmasında katkı sağlayan, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, Ana Bilim Dalı Başkanımız, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Fatma Arzu Kılıç'a;

Uzmanlık eğitimimde değerli katkıları olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, çalışkanlığı ve başarılarıyla bizlere örnek olan, her zaman ve her konuda desteğini esirgmeden daima yanımda hissettiğim, beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım çok değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi İlkay Can'a;

Eğitimimin kısa bir döneminde tecrübe ve bilgilerinden faydalandığım değerli hocam Doç. Dr. Sinan Özçelik'e;

Çalışmamdaki tetkiklerin yapılması, verilerin toplanmasına yardım eden Biyokimya Ana Bilim Dalı'nda çalışan Prof. Dr. Özgür Baykan ve Arş. Gör. Tuğçin Mutlu'ya;

Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği tüm hemşire, çalışan ve personellerine;

Birlikte çalışmaktan ve zaman geçirmekten büyük keyif aldığım, yardımlarını esirgemeyen, her zaman yanımda hissettiğim aynı zamanda dostlarım olan çok değerli Dermatoloji asistanı arkadaşlarıma;

Ayrıca asistanlık sürem boyunca her zaman yanımda olan, hiçbir zaman yardımını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten büyük keyif aldığım, çok değerli dostum Mustafa Utku Akbaş'a;

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen gerek zor günlerimde gerek mutlu günlerimde her zaman arkamda olan çok sevdiğim değerli ailem, sevgili annem Hatice Sevgili, babam Yunus Sevgili, kardeşlerim Mustafa Sevgili ve Nuran Altıntaş'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR VE SEMBOLLER.....	v
TABLO DİZİNİ.....	vii
ŞEKİL DİZİNİ.....	viii
ETİK KURUL	ix
FİNANSAL DESTEK BİLDİRİMİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 PSORİASİS	4
2.1.1 Tanım.....	4
2.1.2 Tarihçe.....	4
2.1.3 Epidemiyoloji.....	4
2.1.4 Etiyoloji	5
2.1.4.1 Genetik.....	5
2.1.4.2. Tetikleyici Faktörler	6
2.1.5 Patogenez.....	8
2.1.6. Klinik.....	10
2.1.6.1 Psoriasis Vulgaris	10
2.1.6.2 Guttat Psoriasis	11
2.1.6.3 Eritrodermik Psoriasis	11
2.1.6.4 Püstüler Psoriasis	12
2.1.6.4.1 Akut Generalize Püstüler Psoriasis (Von Zumbusch)	12
2.1.6.4.2 Gebeliğin Püstüler Psoriasis	12
2.1.6.4.3 İnfantil/Juvenil Püstüler Psoriasis	13

2.1.6.4.4 Lokalize Püstüler Psoriasis	13
2.1.6.4.4.1 Palmoplantar Püstüler Psoriasis	13
2.1.6.4.4.2 Hallopeau'nun akrodermatiti (Acrodermatitis continua of Hallopeau)....	14
2.1.6.5 İnvers Psoriasis	14
2.1.6.6 Saçlı Deri Psoriasis.....	14
2.1.6.7 Psoriasis Tırnak Değişiklikleri.....	15
2.1.6.8 Psoriasis Mukozal Değişiklikler.....	15
2.1.6.9 Palmoplantar plak psoriasis	16
2.1.6.10 Psoriatik artrit (PsA).....	16
2.1.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı	17
2.1.8 Laboratuvar.....	19
2.1.9 Histopatoloji	19
2.1.10. Komorbiditeler	20
2.1.11 Psoriasis Klinik Skorlama ve Hastalık Şiddetinin Tanımlanması.....	23
2.1.11.1 Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PASI)	23
2.1.11.2 Vücut Yüzey Alanı (VYA)	24
2.1.11.3 Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKI).....	24
2.1.11.4 Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi (NAPSI)	25
2.1.12 Tedavi.....	25
2.1.12.1 Topikal Tedaviler	25
2.1.12.1.1 Topikal Kortikosteroidler	26
2.1.12.1.2 Topikal D vitamini analogları	26
2.1.12.1.3 Kalsinörin inhibitörleri	27
2.1.12.1.4 Keratolitikler	27
2.1.12.1.5 Topikal Retinoid.....	28
2.1.12.1.6 Nemlendiriciler.....	28
2.1.12.1.7 Katran	28

2.1.12.1.8 Antralin	29
2.1.12.2 Fototerapi	29
2.1.12.3 Sistemik tedaviler	29
2.1.12.3.1 Konvansiyonel Tedaviler	30
2.1.12.3.1.1 Metotreksat.....	30
2.1.12.3.1.2 Siklosporin	30
2.1.12.3.1.3 Asitretin.....	31
2.1.12.3.2 Biyolojik Tedaviler.....	32
2.1.12.3.2.1 Apremilast	32
2.1.12.3.2.2 TNF- α İnhibitörleri.....	32
2.1.12.3.2.3 IL12/23 inhibitörleri	33
2.1.12.3.2.4 IL-17 İnhibitörleri.....	33
2.1.12.3.2.5 IL-23 inhibitörleri	34
2.2 NÜKLEER FAKTÖR ERİTROİD-2 İLİŞKİLİ FAKTÖR-2 (NRF2).....	35
2.3 SELENOPROTEİN-P (SeP).....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1 Etik Kurul	37
3.2 Çalışma Dizaynı ve Olgu Seçimi.....	37
3.2.1 Çalışmada Hasta Grubuna Alınma Kriterleri	38
3.2.2 Çalışmada Hasta Grubunda Dışlanma Kriterleri	38
3.2.3 Çalışmada Kontrol Grubuna Alınma Kriterleri	38
3.2.4 Çalışmada Kontrol Grubunda Dışlanma Kriterleri	38
3.3 Çalışma Protokolü.....	38
3.4 İstatistiksel Değerlendirme	40
4.BULGULAR	41
4.1 Hasta ve Kontrol Grubunun Özgeçmiş, Soygeçmiş, Sosyodemografik Verileri..	41
4.2 Hasta ve Kontrol Gruplarının Fizyolojik Parametreleri	43

4.3 Psoriasis Grubunun Hastalık ile İlgili Verileri	45
4.4 Hasta ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Verileri.....	49
4.5 Hasta ve Kontrol Gruplarında Serum NRF2 ve SeP Düzeyleri.....	49
4.6 Serum NRF2 ve SeP Düzeylerinin Hastalık Şiddeti, Tırnak ve Eklem Tutulumu ile Korelasyonu	51
5.TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇLAR.....	62
7. KAYNAKÇA	64
8. EKLER.....	79
Ek 1	79
Ek 2	80
9. ÖZGEÇMİŞ.....	81
10. İNTİHAL TARAMA RAPORU.....	82

KISALTMALAR VE SEMBOLLER

α : Alfa

β : Beta

δ : Delta

γ : Gama

ACT1: Adaptör Protein Act1

AGEP: Akut Generalize Ekzantematöz Püstülozis

AMP: Antimikrobiyal Peptit

Anti-CCP: Anti-Siklik Sitrülin Peptit

ARE: Antioksidan Yanıt Elemanı

CRP: C-Reaktif Protein

CLA: Kutanöz Lenfosit Antijen

DNA: Deoksiribonükleik Asit

dUVB: Dar Bant Ultraviyole B

DYKI: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi

ER α ve ER β : Östrojen Reseptörleri α ve β

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

GPP: Generalize Püstüler Psoriasis

GWAS: Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları

HA: Hallopeau'nun Akrodermatiti

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

IL: İnterlökin

IBH: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı

IFN: İnterferon

JAK: Janus Kinaz

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KOH: Potasyum Hidroksit

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LL37: Kathelisidin

mDC: Miyeloid Dendritik Hücre
MHC: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MI: Miyokard Enfarktüsü
NAPSI: Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi
NAYKH: Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NF-κB: Nükleer Faktör-Kappa B
NRF2: Nükleer Faktör Eritroid-2 İlişkili Faktör-2
OSA: Obstrüktif Uyku Apnesi
PASI: Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi
PDGF: Platelet-Türevi Büyüme Faktörü
pDC: Plazmasitoid Dendritik Hücre
PLK: Pityriasis Likenoides Kronika
PRP: Pitriasis Rubra Pilaris
PsA: Psoriatik Artrit
PSORS: Psoriasis Yatkınlık
PUVA: Oral Psoralen Ultraviyole A
PGA: Hekim Global Değerlendirmesi
RF: Romatoid Faktör
SeP: Selenoprotein-P
SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmi
SVO: Serebrovasküler Olay
STAT: Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü
TG: Trigliserit
TGF: Dönüştürücü Büyüme Faktörü
Th: Yardımcı T Lenfosit
TKS: Topikal Kortikosteroidler
TLR: Toll Benzeri Reseptör
TNF: Tumor Nekroz Faktör
Trm: Dokuya Özgü Bellek T Lenfositleri
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
VYA: Vücut Yüzey Alanı

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Tetikleyici Faktörler	6
Tablo 2. Psoriatik Artrit Tipleri.....	17
Tablo 3. PASI Hesaplama.....	24
Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarında yaş dağılımları	41
Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyetlere göre dağılım	41
Tablo 6. Hasta grubunda psoriasis aile öyküsü varlığı	41
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarında sigara kullanım dağılımları	42
Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarında alkol kullanım dağılımları	42
Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarında eşlik eden komorbidite varlığı	42
Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarında diyabetes mellitus varlığı	42
Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarında hipertansiyon varlığı	43
Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarının fizyolojik parametreleri	43
Tablo 13. Psoriasis grubu hastalık süresi değerleri	45
Tablo 14. Psoriasis grubunda hastalık şiddeti (PASI) değerleri.....	45
Tablo 15. PASI gruplandırma (1: PASI değeri <10, 2: PASI değeri ≥10)	46
Tablo 16. Hasta grubu eklem tutulum varlığı	46
Tablo 17. Psoriasis grubu tırnak tutulum varlığı.....	46
Tablo 18. Psoriasis hastalarında tırnak tutulum (NAPSI) değerleri.....	46
Tablo 19. Psoriasis hastalarında aile öyküsü varlığına göre hastalık başlangıç yaşı .46	
Tablo 20. Psoriasis hastalarında eklem tutulumu varlığına göre hastalık başlangıç yaşı	47
Tablo 21. Psoriasis grubunda aile öyküsü varlığına göre PASI değerleri	47
Tablo 22. Psoriasis hastalarında sigara kullanımına göre PASI değerleri	48
Tablo 23. Psoriasis hastalarında sigara kullanımına göre tırnak tutulum değerleri ...48	
Tablo 24. Psoriasis hastalarında eklem tutulumu varlığına göre tırnak tutulum değerleri.....	48
Tablo 25. Psoriasis ve kontrol grubunun serum CRP ve sedim düzeyleri	49
Tablo 26. Hasta ve kontrol gruplarında serum NRF2 düzeyi (ng/mL)	50
Tablo 27. Hasta ve kontrol gruplarında serum Selenoprotein-P düzeyi (mg/L).....	50
Tablo 28. Psoriasis hastalarında tırnak tutulum varlığına göre serum NRF2 düzeyleri	52
Tablo 29. Psoriasis hastalarında tırnak tutulum varlığına göre serum SeP düzeyleri	52

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Psoriasis patogenezinde oksidatif stres ve ROS.	10
Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunun kilo dağılımları	44
Şekil 3. Hasta ve kontrol grubunun bel çevresi dağılımları	44
Şekil 4. Hasta ve kontrol grubunun VKİ dağılımları.....	45
Şekil 5. Hasta ve kontrol grubunun serum CRP düzeyi dağılımları.....	49
Şekil 6. Hasta ve kontrol grubunun serum NRF2 düzeyi dağılımları	50
Şekil 7. Serum NRF2 düzeyi ile PASI ilişkisi.....	51



ETİK KURUL

"NRF2 ve Selenoprotein-P'nin Psoriasis şiddeti, Tırnak ve Eklem Tutulumu ile Korelasyonu" isimli çalışmamız Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar ve Etik kurulu tarafından incelendi. 01.11.2023 tarihli ve 2023/154 no'lu karar ile kabul edildi.

FİNANSAL DESTEK BİLDİRİMİ

Bu çalışma Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından 2023/197 proje numarası ile kabul edildi. Çalışmadaki tüm finansal giderler (laboratuvar testleri ve diğer tüm ölçümler) Araştırma Projeleri birimi tarafından proje desteği kapsamında karşılandı.

ÖZET

Amaç: Psoriasis kronik bir hastalıktır ve fizyopatolojisinde inflamasyon, anormal keratinosit diferansiyasyonu ve epidermal hiperproliferasyon bulunmaktadır. Oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin birikimi de patogeneze katkıda bulunur. Antioksidan özelliği olan Selenoprotein-P, karaciğerden selenyumun dokulara taşınmasını sağlayan bir glikoproteindir ve Nükleer Faktör Eritroid-2 İlişkili Faktör-2 (NRF2) oksidatif streslere karşı hücrel savunmayı düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. Bu antioksidan proteinlerin düzeylerinin, psoriasis hastalarında hastalık şiddeti, tırnak ve eklem tutulumu ile ilişkisini incelemeyi amaçlıyoruz.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya psoriasis tanılı 50 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından benzer 50 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Hastalara aile öyküsü ve hastalık süresi sorulmuş, ek olarak psoriatik artrit tanısı almış hastalar kaydedilmiştir. Hastalar Psoriasis Alan Şiddet İndeksi ve Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi kullanılarak değerlendirilmiştir. Serum Selenoprotein-P ve NRF2 düzeyleri ölçülmüş, bu parametreler hasta ve kontrol grubuyla, hasta grubunda şiddete göre karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Hasta grubunun serum NRF2 düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,026$) ve eklem tutulumu, tırnak tutulumu, hastalık süresi, tırnak psoriasis şiddet indeksi ile arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmedi. ($p=0,587$), ($p=0,197$), ($p=0,110$, $\rho=-0,229$), ($p=0,120$, $\rho=-0,223$)). Serum Selenoprotein-P düzeylerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,788$). Eklem tutulumu, tırnak tutulumu ve Psoriasis Alan Şiddet İndeksi ile Selenoprotein-P arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,506$), ($p=0,121$), ($p=0,062$, $\rho=-0,266$)).

Sonuç: Psoriasis hastalarında serum NRF2 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu bulunmuş, Selenoprotein-P ile anlamlı ilişki bulunamamıştır. NRF2'nin antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri, bu proteinin eksikliğinin hastalığın gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak sınırlı hasta sayısı ve yeterli çalışma olmaması nedeniyle daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar, NRF2

ve Selenoprotein-P'nin psoriasis patogenezindeki rollerini aydınlatarak, tanı ve tedaviye katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: İnflamasyon, NRF2, oksidasyon, psoriasis, Selenoprotein-P



ABSTRACT

Aim: Psoriasis is a chronic disease and its pathophysiology involves inflammation, abnormal keratinocyte differentiation and epidermal hyperproliferation. Oxidative stress and accumulation of reactive oxygen species also contribute to the pathogenesis. Selenoprotein-P, which has antioxidant properties, is a glycoprotein that transports selenium from the liver to tissues and Nuclear Factor Erythroid-2 Related Factor-2 (NRF2) is a transcription factor that regulates cellular defense against oxidative stresses. We aim to examine the relationship between the levels of these antioxidant proteins and disease severity, nail and joint involvement in psoriasis patients.

Materials and Methods: The study included 50 patients with psoriasis and 50 age- and sex-matched healthy volunteers. Patients were asked about family history and disease duration, and patients with an additional diagnosis of psoriatic arthritis were recorded. Patients were evaluated using the Psoriasis Area Severity Index and the Nail Psoriasis Severity Index. Serum Selenoprotein-P and NRF2 levels were measured and these parameters were compared between the patient and control groups and in the patient group according to severity.

Results: Serum NRF2 levels in the patient group were significantly lower than in the control group ($p=0.026$) and no significant correlation was observed with joint involvement, nail involvement, disease duration, nail psoriasis severity index (($p=0.587$), ($p=0.197$), ($p=0.110$, $\rho=-0.229$), ($p=0.120$, $\rho=-0.223$)). No significant difference was observed in serum Selenoprotein-P levels between the patient and control groups ($p=0.788$). No significant correlation was found between Selenoprotein-P and joint involvement, nail involvement and Psoriasis Area Severity Index (($p=0.506$), ($p=0.121$), ($p=0.062$, $\rho=-0.266$)).

Conclusion: Serum NRF2 levels were found to be lower in psoriasis patients compared to healthy controls, and no significant association was found with Selenoprotein-P. The antioxidant and anti-inflammatory properties of NRF2 suggest that deficiency of this protein may be effective in the development of the disease. However, more studies are needed due to the limited number of patients and lack of

sufficient studies. These studies may contribute to diagnosis and treatment by elucidating the roles of NRF2 and Selenoprotein-P in the pathogenesis of psoriasis.

Keywords: Inflammation, NRF2, oxidation, psoriasis, Selenoprotein-P



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis genellikle keskin sınırlı, eritemli, skuamlı papül ve plaklarla seyreden kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Toplumda oldukça yaygındır ve prevalansı coğrafik bölgelere göre değişmekte olup genel popülasyonda yaklaşık %2'dir. Hastalık her yaş grubunda görülebilir ancak 20-30 ve 50-60 yaşları arasında daha sık görülme eğilimindedir. Klinik olarak en sık görülen alt tipi plak psoriazis olmak üzere ; guttat, püstüler, eritrodermik ve invers gibi çeşitli klinik alt tipleri mevcuttur [1].

Psoriasisın etiyojisi tam olarak aydınlatılmış olmasa da hastalığın multifaktöriyel bir etiyojik zemine sahip olduğu kabul edilmektedir. Genetik yatkınlığa ilave olarak hastalığın gelişiminde sigara, alkol, enfeksiyonlar, travmalar, çeşitli ilaçlar, obezite ve stres gibi birçok faktör önemli rol oynar [2].

Hastalığın patogeneğinde, anormal T lenfosit aktivasyonu ve dermal inflamasyonun yanı sıra, keratinositlerin anormal proliferasyonu ve diferansiyasyon bozuklukları önemli etkenler olarak öne çıkmaktadır [3]. Deri lezyonlarında nötrofillerin varlığı ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonu gibi hücrese l ve moleküler özellikler, psoriasisı inflamatuvar hastalıklar grubuna dahil etmektedir [4].

Psoriasis sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak değerlendirilmektedir ve bundan dolayı çeşitli sistemik hastalıklarla birlikte görülebilir. En sık bildirilen komorbiditeler arasında anksiyete, depresyon, alkolizm, hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, obezite, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ve otoimmün hastalıklar yer almaktadır [5, 6].

Psoriatik artrit (PsA), genellikle romatoid faktör (RF) ve anti-siklik sitrölin peptit (Anti-CCP) negatif olan, psoriasis ile ilişkili olarak ortaya çıkan inflamatuvar bir eklem hastalığıdır. PsA dermatoloji kliniklerine başvuran psoriasis hastalarının yaklaşık %30'unda gelişebilir. Aktif hastalığı olan birçok PsA hastasında hafif psoriasis görülebilirken, şiddetli psoriasisli birçok hastada PsA'nın bulguları hafif düzeyde olabilir. Ek olarak hastalığın şiddetine göre eklem şişliği, hareket kısıtlılığı ve deformiteler görülebilmektedir [7].

Psoriasisli bireylerde tırnak tutulumu da görölmekte olup prevalansı yaklaşık %24 olarak belirtilmiştir. Literatürdeki çalışmalar hastalık aktivitesi ile tırnak

tutulumu arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Tırnak bulguları arasında pitting (tırnakta çöküntüler), lökonişi (beyaz tırnak lekeleri), onikoliz (tırnak ayrılması), yağ damlası renk değişikliği ve subungual hiperkeratoz (tırnak altı kalınlaşması) gibi belirtiler bulunmaktadır [8, 9].

Psoriasis şiddetini değerlendirmede birçok ölçüt kullanılmaktadır. Psoriasis alan ve şiddet indeksi (PASI), psoriasis semptomlarının objektif şiddetini değerlendirmek için en yaygın kullanılan ölçütlerden biridir. Bu indeks, psoriasisin etkilediği vücut yüzey alanı (VYA) ile birlikte, eritem, endurasyon ve skuam derecelerini dikkate alarak bir skor hesaplar. PASI skoru 0 ile 72 arasında değişir; 10'un üzerindeki skorlar, orta-şiddetli psoriasis derecelerini göstermektedir [10, 11].

Tırnak psoriasisinin şiddetini ölçmek için kullanılan Tırnak Psoriasis Şiddet indeksi (NAPSI), tırnak matriksi ve yatağında oluşan çeşitli bozuklukları değerlendirir. Pitting, lökonişi, kırmızı noktalar ve tırnak kırılmaları gibi belirtiler matriks tutulumunu gösterir. Onikoliz, yağ damlası, splinter hemoraji ve subungual hiperkeratoz ise tırnak yatağı tutulumunu gösterir. NAPSI puanı, tırnaklardaki bu bozuklukların sayısı ve şiddeti ile doğru orantılıdır. El ve ayak tırnaklarındaki tüm bu bulguların toplamı, 0 ile 160 arasında değişen bir NAPSI puanı verir [8].

Psoriasisin patogenezinde interlökin (IL)-23 aracılı yardımcı T lenfosit (Th)-17 yolunun aktivasyonu merkezi bir inflamatuvar mekanizma olarak kabul edilir. Oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimi de bu patogeneze katkıda bulunur [12].

Nükleer Faktör Eritroid-2 İlişkili Faktör-2 (NRF2), çeşitli oksidatif stres ve çevresel faktörlere karşı hücrel savunmaları düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olarak tanımlanmaktadır. NRF2, antioksidan yanıt elemanı (ARE) aracılığıyla, genlerin promotör bölgelerinde bulunan ARE motiflerine bağlanarak, birçok antioksidan, proteostaz ve metabolik genleri düzenler [13]. NRF2, otoimmün, gastrointestinal, iskemik, endokrin, nörodejeneratif hastalıklar ve psoriasis gibi çeşitli inflamatuvar hastalıklarda potansiyel bir tedavi hedefi olarak değerlendirilmektedir [14].

Selenoprotein-P (SeP), esas olarak karaciğerde üretilen, selenyumun karaciğerden vücut dokularına taşınmasında rol oynayan, dokularda uygun selenyum seviyelerinin korunmasına katkıda bulunan hücre dışı bir glikoproteindir. Bir diğer önemli rolü ise antioksidatif süreçlerde yer almaktır [15]. Artmış SeP konsantrasyonu, obezite, DM, NAYKH ve KVH gibi çeşitli kronik metabolik hastalıklarda

bildirilmiştir; bu hastalıklar, psoriasis hastalığı ile yakından ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında psoriasis hastalığı olan hastalarda serum SeP düzeyi yüksek olduğu ve sistemik tedaviyle azaldığı gösterilmiştir [16].

Antioksidatif süreçte önemli bir rol oynayan NRF2'nin, aynı zamanda keratinizasyon sürecinde de görev alabileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, SeP de antioksidatif süreçte etkili bir protein olarak öne çıkmaktadır. Psoriasis hastalığında oksidatif stres ve ROS birikiminin patogeneizde önemli olduğu düşünülmektedir. Ancak, literatürde psoriasis hastalığı ile serum NRF2 düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Ayrıca, serum SeP düzeyi ile psoriasis arasındaki çalışmalar da sınırlıdır. Çalışmamızda, psoriasisli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda serum SeP ve NRF2 düzeyleri incelenerek, bu parametrelerin hastalık aktivitesi (PASI, NAPSİ), tırnak ve eklem tutulumu ile ilişkisi araştırılacaktır. Bu bağlamda serum SeP ve NRF2 düzeyinin hastalık patogenezindeki rolü, hastalık şiddeti, tırnak ve eklem tutulumu ile korelasyonu ve tedavi izleminde bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağının saptanması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PSORİASİS

2.1.1 Tanım

Psoriasis ataklar ve remisyon dönemleriyle seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın tipik lezyonları, sınırları belirgin, eritemli ve skuamlı plaklardır. Psoriasis tipik gümüş rengindeki skuamları nedeniyle, halk arasında sedef hastalığı olarak da bilinir [17].

2.1.2 Tarihçe

Psoriasis, tarihte bilinen en eski dermatolojik hastalıklardan biridir. İlk yazılı belgeler, yaklaşık 4000-5000 yıl öncesine, Mezopotamya'daki Sümer, Asur ve Babil eserlerine dayanmaktadır. Hipokrat psoriasis ile ilgili ilk tanımlamaları gerçekleştirmiş ancak "psoriasis" terimini kullanmamıştır [18, 19].

Celsus (M.Ö. 25-M.S. 50), muhtemelen bir hekim değil, bir ansiklopedist olarak eserinde psoriasis tanımlamıştır ancak bu duruma "impetigo" adını vermiştir. Galen (M.Ö. 133-200) tıp eğitimi ve öğreniminin temelini oluşturmuştur; psoriasis tanımlamak için "psoriasis" terimini kullanmış, fakat bu terimi, psoriasisten farklı hastalıkları tanımlamak için kullanmıştır. Ferdinand von Hebra 1841 yılında psoriasisin lepradan ayrıldığını belirterek hastalığı ilk kez sınıflandırmış ve günümüzdeki "psoriasis" adını koymuştur. Sonraki dönemlerde ise hastalık için çeşitli fenomenler tanımlanmıştır. Heinrich Koebner (1838-1904), travma bölgelerinde yeni lezyonların ortaya çıkması ile karakterize olan Koebner fenomenini tanımlamış; Heinrich Auspitz (1835-1886) ise lezyonlar kazındıkça kanama odaklarının görünmesi ile karakterize olan Auspitz fenomenini tanımlayarak katkıda bulunmuştur [19, 20].

2.1.3 Epidemiyoloji

Psoriasis prevalansı coğrafik bölgeler arasında farklılık göstermekle birlikte, genel popülasyonda yaklaşık %2 oranında görülmektedir. Beyaz tenli bireylerde daha sık rastlandığı gözlemlenmiş ve ekvatorlardan uzaklaştıkça Kafkas ırkına mensup bireylerde diğer ırklara göre daha yüksek prevalans oranları bildirilmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise prevalans %1,3 olarak bulunmuştur. Ayrıca, çocuklardaki

genel prevalans yetişkinlere kıyasla daha düşük olup %0 ile %2,5 arasında değişim göstermektedir [21, 22].

Psoriasis erkekler ve kadınlar arasında eşit oranda görülmekle birlikte, hastalık her yaşta ortaya çıkabilir; 20-30 ve 50-60 yaşları arasında daha sık görülmeye eğilimindedir [1, 23].

2.1.4 Etiyoloji

Psoriasisin etiyolojisi tamamen aydınlatılmış olmasa da hastalığın multifaktöriyel bir etiyolojik zemine sahip olduğu kabul edilmektedir. Genetik yatkınlığa ilave olarak hastalığın gelişiminde ve alevlenmesinde sigara, alkol, enfeksiyonlar, travma, ilaçlar, obezite ve stres gibi faktörler önemli rol oynar [2].

2.1.4.1 Genetik

Psoriasis, genetik predispozisyon açısından güçlü bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Psoriasis hastalarının birinci ve ikinci derece akrabalarında hastalığın prevalansının genel popülasyona göre belirgin şekilde daha yüksek olduğu ve kalıtsallığının %60'tan fazla olduğu öngörülmektedir. Monozigotik ikizlerde hastalığın görülme oranı dizigotik ikizlere kıyasla daha fazladır [24].

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), büyük popülasyonlarda milyonlarca genetik işaretleyici veya tek nükleotid polimorfizmi (SNP) analiz ederek, psoriasis hastaları ile sağlıklı kontrol grupları arasındaki alel frekanslarındaki ince farklılıkları belirlemeyi sağlamıştır. Bu bulgular, psoriasisin patogenezinin ve ilgili biyolojik yollarının anlaşılmasında önemli bir ilerleme kaydedilmesini sağlamıştır. Özellikle, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sistemi haricindeki psoriasis ile ilişkili genler, deri bariyerinin, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin özellikle nükleer faktör-kappa B (NF-kB) ve interferon (IFN) sinyal yollarının ve adaptif bağışıklık sisteminin, özellikle Th17 hücrelerinin önemini vurgulamaktadır [25, 26].

Psoriasis ile ilişkili genlerin bulunduğu bölgeler genellikle psoriasis yatkınlık (PSORS) gen lokusları olarak tanımlanmaktadır. 12 farklı PSORS gen lokusu tespit edilmiştir. Özellikle kromozom 6'nın kısa kolunda yer alan MHC I içindeki lokuslar, psoriasis ile ilişkili genetik yatkınlık bölgeleri arasında öne çıkan ve en sık rastlanan alanlar olarak kabul edilmektedir. İlk olarak tanımlanan PSORS gen lokusu olan PSORS 1, insan lökosit antijeni (HLA)-Cw6 genini içermektedir [25, 27]. HLA-Cw6 alleli guttat psoriasis ile ilişkilendirilmiş olup, bu allelin varlığı, hastalığın daha yaygın

görülmesi ve Koebner fenomeninin daha yüksek insidansı ile ilişkilendirilmiştir [28]. Pozitif aile öyküsü, erken başlangıç yaşı (40 yaşından önce) ve HLA-Cw6 pozitifliği ile karakterize hastalar genellikle tip 1 psoriasis olarak sınıflandırılmaktadır; bu hastalarda klinik seyir genellikle daha şiddetlidir. Öte yandan geç başlangıç yaşı, negatif aile öyküsü ve HLA-Cw6 negatifliği bulunan hastalar tip 2 psoriasis olarak değerlendirilmekte ve bu grubun klinik seyri genellikle daha hafif olmaktadır [29].

2.1.4.2. Tetikleyici Faktörler

Endojen ve eksojen birçok faktör psoriasisı tetikleyebilir ya da şiddetini artırabilir. Bu faktörler arasında en sık sigara kullanımı, alkol tüketimi, enfeksiyonlar, travmalar, çeşitli ilaçlar, obezite ve stres yer almaktadır [30].

Tablo 1. Tetikleyici Faktörler [2]

Eksojen Faktörler	Endojen Faktörler
Enfeksiyonlar	Deri Mikrobiyomunun Bozulması
Travma	Stres
Sigara	Lipid Metabolizması
Alkol	Hormon Seviyeleri
İlaçlar	

Psoriasisı tetikleyen patojenler arasında bakteriler (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori* vb), virüsler (Human immunodeficiency virüs, Human papillomavirus, Hepatitis C vb.), mantarlar (*Candida albicans*, *Malassezia* vb.) yer almaktadır [2].

Belirli bazı ilaçların psoriasisın başlamasına veya alevlenmesine neden olduğu bilinmektedir. Klinik pratikte, ilaçlara bağlı alevlenmelerin belirlenmesi zor olabilir çünkü ilaçların başlanması ile psoriatik lezyonların ortaya çıkması arasında önemli bir süre olabilir. Ayrıca, şüpheli ilaç kesildikten sonra bile lezyonlar devam edebilir. İlaçlara bağlı psoriasis; plak, palmoplantar, tırnak, saçlı deri, püstüler ve eritrodermik psoriasis şeklinde görülebilir. Etiyolojide rol oynayan en yaygın ilaçlar arasında β -blokerler, lityum, antimalaryal ilaçlar, interferonlar, imiquimod, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, terbinafin, tetrasiklin, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve fibratlar bulunmaktadır [31].

İlaçlara bağlı psoriasisın mekanizmaları henüz tamamen aydınlatılmamış olup, moleküler mekanizmalar karmaşıktır ancak bazı ilaçların keratinosit hiperproliferasyonu ve IL-23/IL-17 ekseninde etkili olduğu bilinmektedir [31-33]. Biyolojik ajanlarla yapılan psoriasis tedavisinde hastalık aktivitesinde azalma beklenirken, nadir olarak hastalık alevlenmesi görülebilir bu durum paradoksal reaksiyonlar olarak kabul edilir. En sık tumor nekroz faktör (TNF) inhibitörleri kullanılırken görülmesine rağmen IL-17, IL-23 inhibitörleri kullanımına bağlı da paradoksal psoriasis oluşabilmektedir. İlaç ilişkili psoriasis vakalarında, şüphe edilen ilaçların kesilmesi ve alternatif bir tedaviye geçilmesi önerilmektedir [31-33].

Psoriasisli bireylerde, sağlıklı deri bölgelerinde meydana gelen çeşitli travmaların ardından psoriasis lezyonlarının oluşumu Koebner fenomeni olarak tanımlanmaktadır. Özellikle epidermal hasarla birlikte dermal travmanın gerçekleştiği durumlarda, Koebner fenomeninin ortaya çıkma olasılığı artmaktadır. Koebner fenomeninin tetikleyicileri arasında kaşıma, kesi, böcek ısırıkları, enjeksiyonlar, cerrahi işlemler, termal ve elektrik yanıkları ile ultraviyole radyasyon yer almaktadır. Bunun yanı sıra kontakt dermatitler ile liken planus gibi inflamatuvar dermatozlar da bu fenomenin ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir [2, 34].

Sigara kullanımı yapılan çalışmalarda bağımsız risk faktörü olarak belirtilmiştir ve en belirgin ilişki püstüler psoriasis ile görülmüştür. Sigara kullanımı, psoriasisın patogenezi inflamatuvar, oksidatif ve genetik mekanizmalar aracılığıyla tetikleyebilir. Nikotin çeşitli bağışıklık hücrelerini uyarak inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır. Ayrıca sigara kullanımı serbest radikallerin üretimini başlatarak psoriasis ile ilişkili protein sinyal yollarını aktive edebilir [2, 32, 35].

Psoriasis hastalarında alkol tüketiminin, genel nüfusa göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yapılan araştırmalar, alkol tüketiminin psoriasis şiddetiyle doğrudan ilişkili olduğunu ve tedavi yanıtında azalmaya neden olduğunu göstermektedir. Alkol tüketiminin, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak kronik sistemik inflamasyonu başlatabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca, mevcut araştırmalar alkolün keratinosit proliferasyonunu uyurabileceğini göstermektedir [32, 36].

Birçok çalışma, obezite ve dislipideminin psoriasis ile ilişkisini ortaya koymuştur ancak bu iki durum arasındaki moleküler bağlantılar henüz tam olarak açıklanmamıştır. Adipöz doku, lipid metabolizmasının düzensiz olduğu hastalarda, IL-6, TNF- α ve leptin gibi yüksek seviyelerde hormon ve sitokin salgılayarak bağışıklık

fonksiyonunu etkileyebilir. Bu hormonlar ve sitokinler, inflamatuvar yolları ve bağışıklık sistemini düzenleyerek psoriasis patogeneze katkıda bulunur [2, 37].

Psikolojik stres, psoriasisın tanımlanmış tetikleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir. Woźniak ve arkadaşları, stresin psoriasis patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını ve bu etkinin, hipotalamik-pituitar-adrenal aks, bağışıklık sistem yolları ve periferik sinir sistemi üzerinden gerçekleştiğini belirtmektedir [38]. Hastalığın fiziksel belirtileri ve işlevsel kısıtlamaları psikolojik yükü artırarak mevcut stresi daha da kötüleştirebilmektedir [2, 32, 38].

Yüksek östrojen seviyelerinin psoriasis üzerinde iyileştirici bir etki yapabileceği öne sürülmektedir. Gebelik sürecinin psoriasis üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar hastaların yaklaşık %50'sinin gebelik sırasında hastalık şiddetinde azalma gösterdiğini ve doğum sonrasında ise %70'inin hastalık alevlenmesi yaşadığını ortaya koymuştur. Östrojenlerin, östrojen reseptörleri α ve β (ER α ve ER β) aracılığıyla nötrofillerden ve makrofajlardan IL-1 β üretimini inhibe ederek psoriasis üzerinde potansiyel anti-psoriatik etkiler gösterdiği ortaya konmuştur [2, 39].

2.1.5 Patogeneze

Doğal ve adaptif bağışıklık sistemindeki bozukluklar, psoriatik inflamasyonun gelişiminden sorumludur. Endojen faktörler ve sitokinler tarafından tetiklenen doğal immün sistem aktivasyonu, inflamatuvar bir süreç ve T lenfositleri aracılığıyla yönlendirilen otoimmün reaksiyonlarla sonuçlanabilir. Bu bağlamda psoriasis inflamatuvar bir zemin üzerinde otoimmün hastalık özellikleri gösterir ve her iki mekanizma birbirini tetiklemektedir [40].

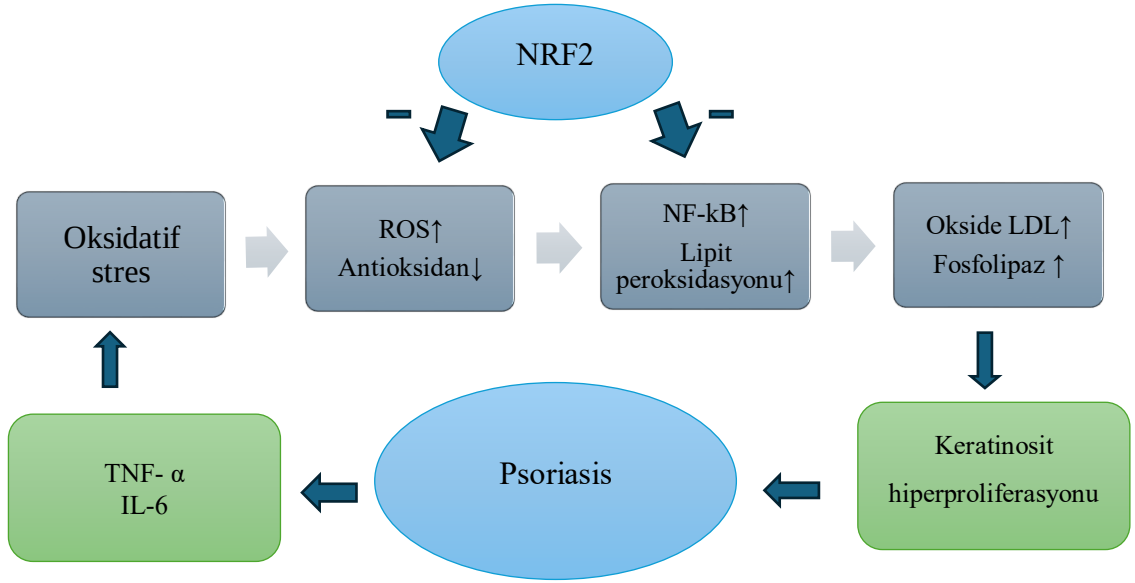
Dendritik hücreler, hastalığın başlangıcında önemli rol oynayan antijen sunucu hücrelerdir. Keratinositler tarafından salgılanan antimikrobiyal peptitlerin (AMP) bu süreçte etkili olduğu düşünülmektedir. Psoriasis ile ilişkilendirilen AMP'ler arasında LL37 (kathelisinidin), β -defensinler ve S100 proteinleri bulunur. LL37 psoriasisde patojenik bir rol oynar; hasar sonrası oluşan LL37-DNA kompleksleri, plazmasitoid dendritik hücrelerde (pDC) toll benzeri reseptör (TLR) 9'u uyarır. Bu uyarı, pDC'lerin aktivasyonuna ve psoriatik plakların gelişimine yol açar. Ayrıca, pDC'lerin aktivasyonu tip I interferon (IFN- α ve IFN- β) üretimini uyarır. Bu sinyalleşme miyeloid dendritik hücrelerin (mDC) olgunlaşmasını, Th1 ile Th17 hücrelerinin farklılaşmasını ve IFN- γ ve IL-17 üretimini indükler [40, 41].

LL37-DNA kompleksleri TLR9 aracılığıyla plazmasitoid dendritik hücreleri (pDC) uyarırken, LL37-RNA kompleksleri TLR7 ve TLR8 aracılığıyla pDC ve mDC'leri etkiler. Aktive olmuş mDC'ler, TNF- α , IL-23 ve IL-12 salgılar; bu sitokinler Th17 ve Th1 hücrelerinin farklılaşmasını ve proliferasyonunu düzenler [40, 42].

IL-23, dermal dendritik hücreler tarafından salgılanarak doğal lenfoid hücreler ve $\gamma\delta$ T lenfositlerini aktive eder ve IL-17 aracılığıyla Th17 yanıtı başlatır. IL-17 epidermal hiperplaziyi sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) 3 aracılığıyla dolaylı yoldan düzenler ve keratinositlerin IL-19 ve IL-36 üretmesini sağlar. IL-17, keratinositleri uyarak CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5 ve CXCL8 gibi kemokinlerin üretimini artırır. Bu kemokinler, nötrofil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücreleri lezyona çekerek inflamasyonu şiddetlendirir. Keratinositler ayrıca platelet türevi büyüme faktörü (PDGF), angiopoietin-2 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretir, bu da eritematöz deri lezyonlarına neden olur [43].

IL-17A, trimerik reseptör kompleksi aracılığıyla ACT1 adaptör proteinini (ACT1) aktive eder ve bu aktivasyon, çeşitli kinazların (ERK, p38 MAPK, TAK1, IKK, GSK-3 beta) etkinliğini artırır. Bu kinazlar, proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve AMP'lerin transkripsiyonunu destekler. Th1 ve Th2 yanıtları janus kinaz (JAK)-STAT sinyal yolları aracılığıyla düzenlenirken, Th17 yanıtları ACT1 ve NF κ B aracılığıyla düzenlenir [40, 44].

Psoriasis patogeneğinde oksidatif stres önemli bir etken olarak öne çıkmaktadır. Oksidatif stres, psoriasisde azalmış antioksidan seviyesi ve keratinosit hücrelerinde artmış ROS üretimi ile ilişkidir. Bu durum, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle daha da şiddetlenir. TNF- α , keratinositlerde ROS üretimini tetikleyerek, inflamatuvar yanıtı güçlendirir. Nötrofiller, ROS tarafından kemotaktik olarak yönlendirilir ve bu da psoriatik lezyonların oluşumunda önemli bir mekanizma olarak kabul edilir. ROS, NF- κ B gibi transkripsiyonel faktörleri aktive ederek inflamasyonu artırdığı düşünülmektedir. Ayrıca, ROS artışı, lipid peroksidasyonu ve okside LDL seviyelerinin yükselmesine yol açarak, fosfolipaz A2 aktivasyonunu tetikler ve araşidonik asit metabolitlerinin üretimini artırır. Bu süreç, epidermal proliferasyonu artırır ve psoriatik lezyonların oluşumuna katkıda bulunur [45, 46]. NRF2 hücrel redoks homeostazı, mitokondri sağlığı ve lipid peroksidasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Bunun yanı sıra NRF2'nin NRF2-ARE yolu üzerinden NF- κ B'nin işlevini azaltarak inflamatuvar tepkimeleri inhibe ettiği düşünülmektedir [13, 14].



Şekil 1. Psoriasis patogenezinde oksidatif stres ve ROS [45, 46].

Son yıllarda dokuya özgü bellek T lenfositlerinin (Trm) psoriasis alevlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Psoriasis sonrası inflamatuvar süreçte bazı bellek T lenfositleri, deri spesifik antijenler olan CD69, CD103 ve kutanöz lenfosit antijen (CLA) gibi molekülleri ifade eder ve bu hücreler deri içinde Trm'lere dönüşür. Trm'ler aynı antijenle tekrar karşılaştıklarında aktive olurlar. Psoriasis hastalarında, bu Trm'ler çevresel uyarıcılara yanıt olarak IL-17 ve IL-22 ürettiği ve psoriasis alevlenmesine yol açtığı düşünülmektedir [47].

2.1.6. Klinik

Psoriasis morfolojik özellikleri, dağılımı, şiddeti ve seyri bakımından çeşitlilik gösteren papuloskuamöz bir hastalıktır. Bu hastalık genellikle belirgin sınırlı, dairesel ve kırmızı renkli papüller veya plaklarla karakterizedir [48].

2.1.6.1 Psoriasis Vulgaris

Psoriasis çeşitli klinik fenotiplerle ortaya çıkabilir ancak en sık karşılaşılan ve en belirgin formu kronik plak psoriasistir. Klasik olarak, beyaz tenlilerde kırmızı-pembe plaklar ile üzerlerinde gümüş renkli skuamlar görülürken, siyahilerde gri plaklar gözlemlenir. Plaklar boyut ve kalınlık açısından büyük bir çeşitlilik gösterebilir bu da hastalığın aktivitesini veya tedaviye yanıtını belirtir. Bu plaklar genellikle

ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde, lomber ve sakral bölgelerde ve saçlı deride simetrik olarak yerleşir [23].

2.1.6.2 Guttat Psoriasis

Guttat psoriasis psoriasis hastalarının yaklaşık %2'sini oluşturur. Hastaların çoğu, hastalığın başlangıcında farenjit veya tonsilit yaşamış olup yarısında antistreptolizin O, anti-DNase B titrelerinde artış görülür [23, 49].

Guttat psoriasis genellikle ani bir şekilde başlar ve çok sayıda küçük, dağılmış, damla şeklinde eritemli papüllerle kendini gösterir. Bu lezyonlar genellikle geniş bir alana yayılır ve çapları 2–6 mm arasında değişir. En sık görüldüğü bölgeler göğüs ve proksimal ekstremitelerdir. Ayrıca saçlı deri, yüz, kulaklar, eller ve ayaklar da etkilenebilir. Avuç içleri ve ayak tabanları genellikle etkilenmez. Lezyonlar sıklıkla kaşıntılıdır [50].

Çocuklarda ve genç yetişkinlerde genellikle birkaç hafta veya ay içinde kendiliğinden iyileşme gerçekleşirken, vakaların yaklaşık %40'ı kronik plak psoriasis'e dönüşebilir. Guttat psoriasis'in tedavisinde tekrar eden tonsillit vakalarında tonsillektomi olumlu sonuç verebilmektedir [23, 49].

2.1.6.3 Eritrodermik Psoriasis

Eritrodermik psoriasis yaygın deri bulguları ve sistemik semptomlarla karakterize ciddi bir psoriasis formudur. Tanıda VYA'nın en az %75'ini kapsayan yaygın inflamatuvar eritem varlığı önemlidir. Deride eritem, ödem, kaşıntı, belirsiz psoriatik yamalar, skuamlar, alopesi ve nadiren eksudatif lezyonlar ile geniş bir deskuamasyon görülebilir. Tırnak değişiklikleri sıklıkla görülür; bu değişiklikler hafif pittingten şiddetli onikodistrofiye kadar değişen bir spektrumda olabilir [51, 52].

Sistemik semptomlar içinde ateş, taşikardi, halsizlik, üşüme, dehidratasyon, lenfadenopati, artralji, miyalji, terleme, diyare, konstipasyon, kilo kaybı, nadiren yüksek debili kalp yetmezliği ve kaşeksi gözlenebilir. Laboratuvar testlerinde protein ve sıvı kaybı, lökositoz, anemi, artmış C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), elektrolit anomalileri ve nadiren anormal karaciğer fonksiyon testleri olabilir [51, 53].

2.1.6.4 Püstüler Psoriasis

Püstüler psoriasis iki ana alt kategoriye ayrılır: generalize ve lokalize püstüler psoriasis. Generalize püstüler psoriasis, akut generalize püstüler psoriasis, gebelikte görülen püstüler psoriasis ve infantil/jüvenil püstüler psoriasis kapsar. Lokalize püstüler psoriasis ise palmoplantar psoriasis ve Hallopeau'nun akrodermatitini içerir [54, 55].

Püstüler psoriasisın tüm alt türleri benzer klinik özellikler taşır; bu hastalık, belirli bölgelerde eritemli bir zemin üzerinde yer alan yüzeysel püstüllerle kendini gösterir [54].

2.1.6.4.1 Akut Generalize Püstüler Psoriasis (Von Zumbusch)

Generalize püstüler psoriasis (GPP), akral olmayan bölgelerde makroskobik, steril püstüllerle karakterizedir. Tekrarlayan birden fazla atak veya 3 aydan uzun süren kalıcı hastalık şeklinde olabilir. Akut GPP, enfeksiyon, gebelik, ilaç kullanımı, hipokalsemi ve sistemik kortikosteroidlerin aniden kesilmesi gibi çeşitli etkenlerle tetiklenebilir. Genellikle ateş, miyalji, bulantı, lökositoz, eritemli ve hassas deri ile kendini gösterir. Hastalığın başlangıcında eritemli bir zemin üzerinde çok sayıda püstül hızla ortaya çıkar ve bu püstüller zamanla birleşebilir. Püstüller kuruduğunda lezyonlar deskuamasyonla iyileşir ve geride parlak, eritemli bir yüzey bırakır; bu yüzeyde yeni püstüller oluşabilir [55-57].

Ayrıca GPP coğrafik dil, poliartrit ve kolestaz gibi durumlarla ilişkilendirilebilir. Hastalık genellikle şiddetli seyrettiği için hastaların hospitalize edilmesi ve karaciğer fonksiyonları, hipokalsemi ve hidrasyon açısından izlenmesi gerekmektedir. Destekleyici bakım ve tedavi ile hastalığın kontrol altına alınması mümkündür [55, 56, 58].

2.1.6.4.2 Gebeliğin Püstüler Psoriasisı

İlk olarak Von Hebra tarafından “impetigo herpetiformis” olarak tanımlanmıştır. Genellikle gebeliğin ikinci yarısından üçüncü trimestera kadar ortaya çıkar [54, 59].

Hastalar anüler veya polisiklik eritematöz lezyonların üzerinde birçok steril püstül ile başvurur. Bu lezyonlar genellikle deri kıvrımlarında ortaya çıkar ve radyal olarak yayılır. Yüz ve palmoplantar bölge çoğunlukla etkilenmez. Ayrıca, ateş, titreme, halsizlik, bulantı, diyare, dehidratasyon, artralji, taşikardi ve konvülsiyonlar

görülebılır. Laboratuvar testlerinde genellikle nötrofili ile birlikte lökositoz, anemi ve artmış ESH düzeyi tespit edilir. Bazı vakalarda ise hipokalsemi, hipofosfatemi, hipoalbuminemi ve düşük vitamin D seviyeleri bulunabilir [54, 60].

Bazı kaynaklarda gebelikte görülen püstüler psoriasis plasental yetersizlik, ölü doğum, fetal anomaliler ve erken neonatal ölüm gibi olumsuz neonatal sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca hastalığın şiddeti ve süresi neonatal prognozu etkilemektedir. Doğumdan sonra, birçok hasta hızlı iyileşme yaşar [60, 61].

2.1.6.4.3 İnfantil/Juvenil Püstüler Psoriasis

Çocuklarda püstüler psoriasis oldukça nadirdir. Tanı genellikle klinik ve histolojik bulgulara dayanarak konur. Juvenil püstüler psoriasis yetişkinlerde görülen yaygın püstüler şekilde veya anüler bir paternde ortaya çıkabilir. Ayrıca etkilenen çocuklarda ateş, lökositoz ve artmış ESH düzeyi gibi laboratuvar anomalileri de gözlenebilir [54, 62].

2.1.6.4.4 Lokalize Püstüler Psoriasis

2.1.6.4.4.1 Palmoplantar Püstüler Psoriasis

Palmoplantar püstüler psoriasis (PPP), püstüler psoriasisın en yaygın formudur ve kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görülür. Genellikle 44-65 yaşları arasında görülür. Plak psoriasis ile birlikte bulunabilir ve yaşam kalitesinde önemli bozulmaya yol açar [63, 64].

Bu form birçok tetikleyici faktörle ilişkilidir. Bu faktörler sigara kullanımı, metal duyarlılıkları, enfeksiyonlar, travma, stres ve ilaçları içermektedir. Sigara kullanımı en önemli tetikleyicilerden biri olarak bilinmektedir [54]. PPP hastalarında IL-36RA mutasyonlarının varlığı gösterilmiştir. PPP'nin patofizyolojisinde ekrin ter bezlerinin rolü olduğu düşünülmektedir. Deride artmış Langerhans hücreleri hastalığın antijenle tetiklenen bir süreç olduğunu desteklemektedir [54, 65, 66].

Klinik olarak palmar ve plantar bölgelerde steril püstüller ile karakterizedir ve bu püstüller genellikle eritem, skuam, deskuamasyon ve ağrı ile birlikte görülür. Lezyonlar kalıcı olabilir veya tekrarlayan ataklar şeklinde devam edebilir [57, 63, 67].

2.1.6.4.2 Hallopeau'nun akrodermatiti (Acrodermatitis continua of Hallopeau)

Hallopeau'nun akrodermatiti (HA), genellikle bir veya daha fazla parmakta ortaya çıkan nadir, kronik ve steril püstüler erüpsiyonla seyreden bir hastalıktır. Püstüler akrodermatit, dermatitis perstans olarak da isimlendirilir. Epidemiyolojik bilgiler sınırlı olsa da orta yaşlı kadınlarda daha yaygın olduğu söylenmektedir [68, 69].

Hallopeau'nun akrodermatiti, parmak distallerinde eritemli hassas ve steril püstüller ile kendini gösterir ve tırnak tutulumu mevcuttur. Genellikle lokal travma veya enfeksiyondan sonra gelişir, ancak bazı durumlarda nörolojik ve inflamatuvar nedenlerden sonra meydana gelebilir [68, 70]. Hastalık ilerledikçe el ve ayakların dorsumuna yayılabilir. Etkilenen parmaklar hiperkeratotik hale gelebilir ve psoriasiform skuamalar ile devam eden püstüler döküntü gözlemlenebilir. Uzun süreli vakalarda onikodistrofi, anonişi ve distal falanksların osteolizi gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Bu durumlar, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler [68, 71].

2.1.6.5 İnvers Psoriasis

İnvers Psoriasis (IP) intertrijinöz bölgelerde görülen bir psoriasis türüdür. IP klinik olarak belirgin sınırlarla çevrili eritemli lezyonlarla tanımlanır. Bu lezyonlar en çok inguinal, aksiller, inframammarian bölgeler, perianal alan, umbilikus ve retroauriküler bölgelerde görülür. Ayrıca antekübital ve popliteal fossalar ile interdigital alanlar da etkilenebilir. IP yalnızca bu bölgelerde ortaya çıkabileceği gibi diğer vücut bölgelerinde klasik plak psoriasis lezyonlarıyla birlikte de gözlemlenebilir. Plak psoriasisten farklı olarak IP lezyonlarında beyazımsı skuamalar genellikle çok az veya yoktur. Lezyon yüzeyleri ise nemli, pürüzsüz ve parlak bir görünümündedir. Patogenezi plak psoriasis ile benzerdir. IP, cinsel işlev fonksiyonlarını etkiler ve psikolojik stres sonucu yaşam kalitesi üzerinde önemli etkiler yaratabilir. Yetişkinlerde ani başlayan insan immun yetmezlik virüsü (HIV)'nün bir işareti olabilir [72-74].

2.1.6.6 Saçlı Deri Psoriasisi

Saçlı deri psoriasisi hastalarının büyük kısmında görülür ve hastalığın ilk belirtilerinden biri olabilir. Seboreik dermatit gibi diğer dermatolojik hastalıklarla

benzerlik gösterir. Klinik yanıt elde etmek genellikle zordur ve semptomların yeterince kontrol edilememesi, hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir [75-77].

Saçlı deride kaşıntı ve deskuamasyon yaygın belirtilerdir. Kaşınma, Koebner fenomeni nedeniyle hastalığı daha da kötüleştirebilir. Klinik olarak tipik deri lezyonları sınırları belirgin plaklar şeklindedir ve bu plaklar yüzü de etkileyebilir. Etkilenme alanı genellikle retroauriküler ve boyun bölgelerinden tüm saçlı deriye kadar genişleyebilir. Kronik ve şiddetli vakalarda alopesi gözlenebilir [78, 79].

2.1.6.7 Psoriasis Tırnak Değişiklikleri

Tırnak psoriasis prevalansı %6 ile %82 arasında değişmektedir. Genellikle tırnaklarda pitting şeklinde kendini gösterir. Tırnak tutulumu olan bireylerde, deri lezyonlarının daha erken yaşta başladığı gözlenmiştir [80]. Ayrıca tırnak tutulumu deri lezyonlarının süresi ve şiddetiyle yakından ilişkilidir ve PsA geliştirme riskini de artırabilir [81].

Psoriasis tırnağın farklı anatomik kısımlarını etkileyebilir; bu kısımlar arasında tırnak matriksi, tırnak yatağı, tırnak plağı, tırnak kıvrımı ve hiponişyum yer alır. Genellikle lezyonlar tırnak matriksi veya yatağındaki değişikliklerle ilişkilidir. [8, 82].

Tırnak psoriasisinin klinik bulguları etkilenen tırnak bölgesine göre değişiklik gösterir. Tırnak matriksi etkilendiğinde görülen belirtiler arasında pitting, lökonşi, lunuladaki kırmızı lekeler ve tırnak plağının parçalanması bulunur. Tırnak yatağını etkileyen psoriasisde ise onikoliz, yağ damlası renk değişikliği, splinter hemoraji ve subungal hiperkeratoz gibi belirtiler gözlenir. Bu bulgular NAPSI içinde değerlendirilir ancak NAPSI'de yer almayan uzunlamasına oluklar, Beau çizgileri, onikoreksiz ve psoriatik paronişi gibi diğer değişiklikler de tırnak psoriasisinde görülebilir [8, 9].

2.1.6.8 Psoriasisde Mukozal Değişiklikler

Psoriasisde mukozal lezyonlar genellikle oral mukozada, dudaklarda ve dilin altında ortaya çıkar. Bu lezyonlar koyu kırmızı maküller, gri-beyaz lifler, beyaz plakları içerebilir ve eritema multiformeye benzeyen şekilde görülebilir [83, 84].

Dil tutulumu genellikle coğrafik veya fissürlü dil şeklinde görülür. Coğrafik dil psoriasis hastalarında sık rastlanan bir lezyondur. Diğer bir lezyon türü ise palatal psoriasiform mukozittir; bu lezyon sert damakta asemptomatik ve iyi sınırlanmış

eritem olarak ortaya çıkar. Bazı yazarlar, bu lezyonu eritema migrans olarak nitelendirir. Ayrıca psoriasis hastaları oral kandidiyazise daha yatkındır [83-85].

2.1.6.9 Palmoplantar plak psoriasis

Palmoplantar psoriasis, tüm psoriasis vakalarının yaklaşık %10'nunu oluşturur. Palmar ve plantar bölgelerde eritemli, skuamli plaklarla karakterizedir. Palmar ve plantar bölgelerin etkilenmesi yaşam kalitesini önemli derecede etkiler. Tedavi genellikle zordur çünkü topikal tedaviler çoğu zaman etkisiz kalır ve sistemik tedavi gerektirebilir. Bu hastalığın tetikleyicileri arasında travma, sigara kullanımı ve iritanlar bulunur [86-88].

2.1.6.10 Psoriatik artrit (PsA)

Psoriatik artrit, psoriasis hastalarının yaklaşık %30'unda ortaya çıkabilmektedir. PsA sıklıkla 30–60 yaş aralığındaki hastalarda görülmekte ve erkeklerle kadınları eşit şekilde etkilemektedir [7].

Psoriatik artrit risk faktörleri arasında genetik yatkınlık, psoriasis şiddeti, tırnak distrofik değişiklikleri, obezite gibi birçok faktör bulunmaktadır. PsA patogenezinde psoriasisde olduğu gibi IL-17/IL-23 yolu kritik bir rol oynamaktadır. Araştırmalar PsA hastalarının sinovyal sıvısında IL-17 üreten CD8 T lenfositlerinin baskın olduğunu ortaya koymuştur ve bunun patogeneizde önemli olabileceği düşünülmektedir [7, 89].

Psoriatik artritin beş klinik alt tipi tanımlanmıştır. Oligoartrit alt tipinde dört veya daha az eklemi etkileyerek genellikle asimetric bir dağılım sergiler. Poliartrit alt tipi ise beş veya daha fazla eklemi etkileyebilir ve genellikle simetric bir tutulum sergiler. Distal alt tip, el ve ayaklardaki distal interfalangeal eklemleri etkiler. Artrit mutilans, belirgin kemik erozyonu veya osteoliz ile karakterize olan deformasyon ve yıkım yapan bir alt tiptir. Aksiyal veya spondiloartrit alt tipi, esas olarak omurga ve sakroiliak eklemleri etkiler. Hastalar, entezit ve daktilit gibi inflamasyon kaynaklı şikayetlerle de başvurur. Tanı için spesifik bir kriter olmamakla birlikte, CASPAR kriterleri kullanılabilir. Laboratuvar testlerinde genellikle RF ve Anti-CCP negatif bulunur; tanıda radyografi gibi çeşitli görüntüleme yöntemlerinden de yararlanılabilir [90].

Tablo 2. Psoriatik Artrit Tipleri [90]

Asimetrik Oligoartrit
Simetrik Poliartrit
Distal interfalangeal
Artrit Mutilans
Aksiyal Spondiloartrit

Psoriatik artrit, birçok komorbidite ile birlikte görülebilir; ayrıca kronik ve şiddetli olgularda eklem hasarı ve deformiteleri ortaya çıkabilir. PsA hastalarında KVH, obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi ve tip 2 DM artış göstermektedir. Ayrıca depresyon, anksiyete ve fibromiyalji gibi sorunlar da sıkça görülmektedir [7, 91].

2.1.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Psoriasis tanısı genellikle klinik olarak konulur ve hastalığın klasik belirtileri söz konusu olduğunda genellikle deri biyopsisine ihtiyaç duyulmaz. İyi bir anamnez alınarak aile öyküsü, eklem tutulumuna bağlı şikayetler sorgulanmalıdır. Dermatolojik muayenede tırnaklar, genital bölge, saçlı deri dahil olmak üzere tüm vücut muayenesi yapılmalıdır. Hastalığın tanısı için psoriasis özümlerine bakılabilir. Tanıdan şüphelenildiğinde ise histopatolojik inceleme için biyopsi alınabilir.

Psoriasis plağının üzeri bir cisimle kazındığında, ince mum parçalarına benzer şekilde dökülen skuamalar gözlemlenir; bu bulgu “mum lekesi fenomeni” olarak adlandırılır. Plağın üzerindeki skuamalar kaldırıldığında altta nemli, ince bir tabaka belirir ve bu durum “son zar fenomeni” olarak bilinir. Kazımaya devam edildikçe ince kanama noktaları gözlemlenebilir; bu duruma da “Auspitz fenomeni” denir. Gerileyen plakların çevresinde oluşan beyaz halka “Woronoff halkası” olarak adlandırılır ve vazokonstriksiyon sonucu ortaya çıkar. Lezyonların derideki travma veya yaralanma bölgelerinde gelişmesi “Koebner fenomeni” olarak adlandırılır [1, 92].

Plak psoriasis ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar atopik dermatit, numuler dermatit, liken simpleks kronikus, pityriasis rosea, mikozis fungoides, pitriasis rubra pilaris (PRP), Bowen hastalığı ve tinea corporis yer alır [1, 93].

Mikozis fungoides, papuloskuamöz lezyonlar şeklinde görünerek psoriasis ile karıştırılabilir. Ancak epidermal atrofi veya poikiloderma varlığı psoriasisten ayırım yapmayı kolaylaştırır. PRP ise plak tip psoriasisten, kırmızı-turuncu palmoplantar

keratoderma ve keratotik folliküler papüllerin varlığı ile ayırt edilir. Numuler dermatit psoriasisten daha kaşıntılıdır ve atopik bir geçmişle ilişkilidir. Plak psoriasis ile Bowen hastalığı arasındaki ayırım ise histopatolojik inceleme ile yapılır. Tibial bölgelerde psoriasis varsa hipertrofik liken planus da ayırıcı tanıda düşünülmelidir; diğer bölgelerdeki tipik lezyonlar ve mukozal tutulum iki hastalığı ayırt etmeye yardımcı olabilir [93].

Guttat psoriasis ayırıcı tanısında küçük plak parapsoriasis, pityriasis rosea, pityriasis likenoides kronika (PLK) ve sekonder sifiliz bulunur. Küçük plak parapsoriasis, ince skuamlı eritematoz plaklarla seyredir. Pityriasis rosea, madalyon plak varlığı ve lezyonların birkaç ay içinde gerilemesi ile ayırt edilir. Sekonder sifiliz, palmoplantar tutulumu ve histopatolojik bulgular ile guttat psoriasisten ayrılır. PLK, kendiliğinden gerileyen kırmızı-kahverengi skuamlı papüllerle karakterizedir ve histolojik olarak monoklonal T lenfositleri ile nekrotik keratinositler içerir [93, 94].

Generalize püstüler psoriasis yaygın eritem ve deskuamasyon nedeniyle Stevens-Johnson sendromu (SJS) veya toksik epidermal nekroliz (TEN) ile karıştırılabilir. Akut generalize ekzantematöz püstulozis (AGEP), eritematöz bir zemin üzerinde küçük steril püstüllerle tanımlanan ateşli bir ilaç döküntüsüdür. İlaç alımından kısa süre sonra gelişmesi ve biyopsi bulguları, püstüler psoriasisten ayırt edilmesine yardımcı olabilir. Subkorneal püstüler dermatoz ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken bir diğer hastalıktır; klinik ve histolojik ipuçları genellikle bu iki durumu ayırt etmede etkili olur. Palmoplantar püstüler psoriasis dishidrotik egzama, kontakt dermatit veya folikülit ile karıştırılabilir. Tanıda püstülden alınan kültürler, potasyum hidroksit (KOH) ile yapılan mikroskopik inceleme, PAS veya gram boyaları önemli rol oynar [1, 94].

Eritrodermik psoriasisin ayırıcı tanısında seboreik dermatit, atopik dermatit, Sezary sendromu, PRP, ilaç reaksiyonları ve greft versus host hastalığı gibi birçok hastalık bulunmaktadır. Psoriatik eritroderminin başlangıcında genellikle klasik psoriatik plaklar görülür; fakat eritemin yayılmasıyla psoriasisin belirgin özellikleri kaybolur. Pitting, yağ damlaları ve/veya onikoliz gibi tırnak değişikliklerinin varlığı psoriatik eritroderminin tanısına dair ipuçları sağlayabilir [93, 94].

Saçlı deri psoriasisinin ayırıcı tanısında seboreik dermatit ve tinea kapitis yer alabilir. Psoriasis lezyonları saç çizgisini aşabilen plaklar ve skuamlar ile tanınır [1].

İnvers psoriasis ayırıcı tanısında fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar, intertrigo, Hailey-Hailey hastalığı, Darier hastalığı, Langerhans hücreli histiyozis yer alır.

Enfeksiyonları dışlamak için KOH ile yapılan mikroskopik inceleme, Wood lambası muayenesi ve bakteriyel kültürler faydalı olabilir. Ayırıcı tanıdaki diğer hastalıklar, klinik ve histolojik bulgular, laboratuvar anomalileri ve sistemik semptomlar yardımıyla psoriasisten ayrılabilir [1, 95].

Tırnak psoriasisi alopesi areata, tinea unguinum, liken planus, PRP ve Darier hastalığı ile benzerlik gösterebilir. Tırnaklarda pitting, hem psoriasis hem de alopesi areatada görülse de, psoriasiste çukurlar büyük ve düzensiz, alopesi areatada ise küçük ve düzenlidir. Ayrıca, yağ damlaları, distal onikoliz ve splinter hemoraji bu iki durumu ayırt etmek için faydalı olabilir. Liken planus için belirleyici özellikler arasında tırnağın yanlarda incilmesi, lineer çizgiler, çatlaklar ve dorsal pterygium yer alır. PRP'de kalınlaşmış tırnaklar ve tırnaklarda renk değişikliği görülebilir; bu durumda parmak dorsumundaki foliküler papüller ve palmoplantar keratodermmanın varlığı tanıyı destekler. Darier hastalığında ise tırnaklarda çeşitli genişlikte kırmızı veya beyaz lineer bantlar ile patognomonik çentikler bulunur [93, 96].

2.1.8 Laboratuvar

Psoriasise özgü belirli bir laboratuvar bulgusu bulunmamakla birlikte, hastalığın şiddetiyle ilişkili olarak CRP, haptoglobin, fibrinojen ve C3 ile C4 gibi inflamatuvar biyobelirteçlerde yükselme görülebilir. VEGF ve Dönüştürücü Büyüme Faktörü (TGF)- β 1 gibi büyüme faktörleri, PASI skoru ile hastalık aktivitesi arasında bir korelasyon göstermektedir. Ayrıca psoriasis hastalarında Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) seviyeleri önemli ölçüde artış göstermektedir. Obezite ve metabolik sendrom gibi komorbiditelerin etkisiyle resistin, leptin, homosistein ve lipit düzeyleri değişebilmektedir [97, 98].

2.1.9 Histopatoloji

Histopatolojik bulgular, lezyonların zamanına bağlı olarak değişim gösterir. İlk aşamalardaki değişiklikler genellikle belirsizdir. Bu dönemlerde, yüzeysel perivasküler T-lenfosit infiltratının az miktarda olduğu gözlemlenir. Sonrasında, dermal papiller içerisinde genişlemiş ve hafif kıvrılmış kan damarları, az miktarda dermal ödem ve nadir olarak T-lenfosit veya nötrofil ekzositozu gelişir [99, 100].

Tam gelişmiş klinik plaklarda belirgin epidermal hiperplazi, uzamış, genişlemiş ve kıvrımlı epidermal rete sırtları görülür. Spongioz ise minimal düzeydedir veya yoktur. Parakeratoz alanlarının altında hipogranuloz mevcuttur. Parakeratoz içindeki

nötrofil birikintileri “Munro'nun mikroabseleri” olarak adlandırılır ve her zaman görülmeyebilir. Daha nadir olarak spinöz tabakada Kogoj'un spongiform püstülleri gözlemlenir. Yüzeyel dermiste perivasküler alanlarda az sayıda lenfosit ve nötrofil içeren inflamatuvar bir infiltrat bulunur [99].

Guttat psoriasisın histopatolojik bulgularında epidermal hiperplazi daha az düzeydedir ve rete sırtları belirgin bir şekilde uzanmaz. Granüler zonda azalma gözlemlenebilir, ancak bu durum nadiren tamamen kaybolur. İnflamatuvar infiltrat miktarı artmış olup özellikle artmış nötrofil sayısı dikkat çeker [99].

Püstüller psoriasisın tipik histopatolojik özelliği, steril intraepidermal püstüllerin varlığıdır. Dermiste miks tip inflamatuvar infiltrat tespit edilebilir. Ayrıca, Munro'nun mikroabseleri de görülebilir. Akut durumlarda epidermal hiperplazi gözlenmeden önce nötrofilik infiltrat meydana gelir; bu durum kronik plak psoriasis histolojisinden farklı olmasını sağlar [1, 99].

Eritrodermik psoriasisın histolojik bulguları arasında stratum korneumun yokluğu ve daha belirgin dermal vasküler dilatasyon bulunur. Bunun yanı sıra erken dönem plak psoriasis lezyonlarına ait bazı değişiklikler de görülebilir. Histolojik bulgular spesifik olmayabilir. Bu durumda tanı koymak için birden fazla deri biyopsisi almak gerekebilir [1].

2.1.10. Komorbiditeler

Psoriasis yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olup, hastaların fiziksel, psikolojik ve sosyal yaşamlarını olumsuz yönde etkileyerek yaşam kalitesini bozar.

Sık bildirilen komorbiditeler arasında DM, hiperlipidemi, obezite, metabolik sendrom, KVH, hipertansiyon, anksiyete ve depresyon yer almaktadır [5, 6].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, psoriasis ile ilişkili yeni komorbiditeler üzerine araştırmalar yapılmaktadır. Osteoporoz, obstrüktif uyku apnesi (OSA) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi bazı yeni komorbiditelerin psoriasis ile bağlantılı olabileceğine dair çeşitli çalışmalar bulunmaktadır [101].

Metabolik sendrom: Metabolik sendrom kriterleri arasında abdominal obezite, hipertansiyon, insülin direnci ve dislipidemi gibi faktörler yer almaktadır. Ayrıca, IL-6, TNF- α , leptin ve CRP gibi proinflamatuvar faktörlerin yüksek seviyeleri ve adiponektin gibi antiinflamatuvar faktörlerin düşük seviyeleri de metabolik sendrom ile ilişkilidir. Araştırmalar bu sendromun ve bileşenlerinin hem yetişkin hem de çocuk psoriasis hastalarında daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur. Ayrıca yapılan bazı

Çalışmalarda metabolik sendrom olasılığının psoriasis VYA düzeyi arttıķa daha fazla olduğu bulunmuştur [102, 103].

Obezite: Kilo ve yağ dokusunun artışı, psoriasis gelişiminde bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Vücut kitle indeksi (VKİ) 35'in üzerinde olan bireyler zayıf olanlarla karşılaştırıldığında psoriasis riski daha fazladır. Bu nedenle kilo vermenin psoriasis şiddetini azaltabileceği düşünülmektedir. Yağ dokusu inflamasyon ve bağışıklıkta rol oynayan bir organdır. Yağ dokusunun artışı proinflamatuvar maddelerin salınımını artırarak psoriasis kötüleştirebilir. Obez psoriasis hastalarında resistin ve leptin seviyeleri yüksek bulunmuş ayrıca psoriasis hastalarının leptin düzeylerinin, psoriasis olmayan bireylere göre daha fazla olduğu da saptanmıştır [104-106].

Diyabetes Mellitus (DM): Psoriasisın DM ile ilişki olduğu uzun süredir bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda psoriasis ile tip 2 DM arasındaki ilişkinin psoriasis şiddetine bağlı olarak arttığı söylenmektedir. Tip 2 DM'li hastalarda psoriasis şiddeti, kan glukoz seviyesi ve hemogloblin A1c düzeyi ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin IL-17 aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Ayrıca psoriasis hastaları DM komplikasyonlarına karşı daha fazla risk taşıdığı gözlenmiştir [106, 107].

Hipertansiyon: Hipertansiyon miyokard enfarktüsü (MI), inme ve kardiyovasküler hastalık gibi durumların ortaya çıkmasına yol açan önemli bir risk faktörüdür. Psoriasis hastalarında hipertansiyonun görülme sıklığı, psoriasis olmayanlara göre daha yüksektir. Hastalığın şiddeti arttıķa psoriasisli bireylerde hipertansiyon gelişme riski de artmaktadır. Ayrıca psoriasis hastalarında hipertansiyonun kontrol altına alınmasının daha zor olduğu ve daha şiddetli seyrettiği gözlemlenmiştir [102, 106].

Dislipidemi: Araştırmalar psoriasis ile lipid metabolizması arasında güçlü bir ilişki bulunduğunu ortaya koymaktadır. Hafif ve şiddetli psoriasis hastalarında yüksek plazma kolesterolü, trigliseritler (TG), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) seviyeleri artarken, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve antioksidan kapasitesi azalmaktadır [5, 108].

Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH): Psoriasis hastalarında kardiyovasküler risk faktörlerinin olduķa yaygın olduğu bilinmektedir bundan dolayı KVH daha sık görülebilir. 2006 yılında yapılan kapsamlı bir araştırma, psoriasisın bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak MI riskini artırdığını ortaya koymuştur. şiddetli psoriasis ise bu risk daha belirgindir. Psoriasis patogenezindeki Th1 ve Th17 aracılı inflamasyon, monosit ve nötrofil aktivasyonu, artmış oksidatif stres, endotelial hücre

disfonksiyonu, artmış anjiyogenez ve dolaşımdaki sitokinler KVH gelişme riskini arttırmaktadır [102, 109].

Psikiyatrik Komorbiditeler: Psoriasis hastalarında depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik komorbiditeler oldukça yaygındır. Özellikle depresyon, psoriasis hastalarında genel nüfusa göre daha yüksek oranlarda görülmektedir ve şiddetli psoriasis olan hastalarda bu risk daha fazla gözlenmiştir [110]. Psoriasisın psikolojik etkilerini açıklayabilecek faktörlerden biri hastalığın patogenezinde etkili olan TNF- α ve IL-1'in depresyon ve kronik yorgunlukla bağlantılı olabileceğidir [111]. Psoriasis hastalarının sağlıkla ilgili yaşam kalitesi dışında iş verimliliği de olumsuz yönde etkilenmektedir. Bu nedenle psoriasis hastalarında psikiyatrik komorbiditelerin yönetimi de çok önemlidir [5, 102, 112].

Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH): NAYKH alkol tüketimi veya steatoz oluşumunu artıran ilaçlar kullanılmadan meydana gelen karaciğer yağlanmasıdır. Psoriasisli hastalarda NAYKH görülme sıklığının sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Psoriasis ile NAYKH arasındaki ilişkide kronik inflamasyon ve insülin direnci gibi ortak patojenik mekanizmalar yer almaktadır. Psoriasis hastalarında NAYKH varsa tespit edilmeli; ayrıca hastalık şiddetliyse veya metabolik sendrom belirtileri mevcutsa steatohepatit gelişme olasılığı da akılda bulundurulmalıdır [106, 113].

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH): Psoriasis, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit arasında ortak genetik ve inflamatuvar yolların ilişkili olduğu düşünülmektedir. Crohn hastalığına sahip bireylerde psoriasis gelişme riski artarken, psoriasisli hastaların da Crohn hastalığına yakalanma olasılığı artmış olarak bulunmuştur. IL-23 reseptörü, psoriasis ve Crohn hastalığı ile ilgili önemli bir gen olarak düşünülmektedir. TNF'ye yönelik monoklonal antikolar, hem psoriasis hem de inflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisi için kullanılmaktadır [102, 114].

Serebrovasküler Hastalıklar: Serebrovasküler olaylar (SVO) psoriasisli olanlarda yaygın görülmektedir. Beyinde iskemi meydana geldiğinde süreç mikrogliaların aktivasyonu, inflamatuvar sitokinlerin salınımı ve nöroprotektif mediatörlerle düzenlenir. Makrofajlar tarafından salgılanan IL-23, IL-17 üretimini artırarak, inme sonrası beyin hasarına katkıda bulunur [106, 115].

Kronik Böbrek Hastalığı: Psoriasisli hastalarda glomerülonefrit vakalarına dayanarak psoriasisli böbrek hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda, psoriasis hastalarında böbrek hastalığına bağlı mortalite riskinin arttığı

belirtilmiştir. 2013 yılında yapılan bir çalışmada, psoriasisın bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği için bir risk faktörü olabileceği ortaya konmuştur [102, 116].

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA): Bu hastalığın en önemli nedeni sigara kullanımıdır ancak akciğer inflamasyonu da küçük hava yollarının genişlemesine ve alveolar hasarın oluşmasına neden olur. İnflamasyon, KOAH ile psoriasis arasında önemli bir bağlantı oluşturmaktadır. Psoriasiste ve KOAH hastalarında IL-1, IL-6 ve TNF- α ve sistemik inflamasyon belirteçlerinden biri olan CRP düzeyi yüksektir ve hastalığın şiddetiyle ilişkilendirilmektedir. Th-17 aktivasyonu ile salınan IL-17 de son zamanlarda KOAH gibi akciğer hastalıklarıyla ilişkilendirilmiştir [101, 117].

Obstrüktif Uyku Apnesi (OSA): OSA hastalarında üst solunum yollarında inflamasyon, artmış oksidatif stres ve TNF- α , IL-6 ve CRP gibi belirteçler yükselmiş olarak saptanmıştır bu da psoriasis ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar psoriasiste hastalarda OSA sıklığının arttığını ayrıca OSA'lı hastalarda da psoriasis sıklığının arttığını göstermiştir [101, 118].

2.1.11 Psoriasiste Klinik Skorlama ve Hastalık Şiddetinin Tanımlanması

Hastalık şiddetini ölçmek ve tedavi etkinliğini değerlendirmek için öncelikle iyi bir klinik muayene gereklidir. Psoriasis hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için birçok ölçek kullanılmaktadır. Bu ölçekler psoriasis şiddetinin belirlenmesi, tedavi seçimi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla kullanılır.

Klinik araştırmalarda ölçeklendirmede kullanılan yöntemler arasında PASI, Vücut Yüzey Alanı (VYA), Hekim Global Değerlendirmesi (PGA), Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKI) ve NAPSİ yer alır. PASI klinik çalışmalarda en sık kullanılan yöntemdir [10, 119].

2.1.11.1 Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PASI)

PASI tutulan VYA ile eritem, deskuamasyon ve endürasyon (plakların kalınlığı) miktarını derecelendiren bir ölçektir. Şiddet eritem (E), endürasyon (I) ve deskuamasyon (D) için 0-4 arasında puanla değerlendirilir. Baş (h), üst ekstremité (u), gövde (t), alt ekstremité (l) olarak dört vücut bölgesi değerlendirir ve her vücut bölgesine belirli katsayı ile çarpılır (baş 0,1, üst ekstremité 0,2, gövde 0,3, alt ekstremité=0,4). Bu bölgelerin her birinde, etkilenen toplam yüzey alanının (A) oranı

0-6 puan olarak değerlendirilir (1= <%10, 2=%10-29; 3=%30-49, 4=%50-69, 5=%70-89, 6=>%90) ve çarpılarak toplam PASI puanı elde edilir. PASI puanı toplamı 0'dan 72'ye kadar değişebilir. Yüksek puanlar daha şiddetli hastalığı temsil eder. PASI belirli bir yüzdelik iyileşme seviyesine ulaşan hastaları tanımlamak için de kullanılmaktadır. PASI 50, hastaların başlangıç PASI değerine göre %50 iyileşme gösterdiği anlamına gelir; PASI 75 ise %75 iyileşme gösterdiği anlamına gelir [10, 11].

$$\text{PASI} = 0,1(\text{Eh} + \text{Ih} + \text{Dh})\text{Ah} + 0,2(\text{Eu} + \text{Iu} + \text{Du})\text{Au} + 0,3(\text{Et} + \text{It} + \text{Dt})\text{At} + 0,4(\text{El} + \text{Il} + \text{Dl})\text{Al}$$

Tablo 3. PASI Hesaplama [10]

Bölge	Vücut Katsayısı	Eritem (E)	Endürasyon (I)	Deskuamasyon (D)	Alan Skoru (A)	Hesaplama Formülü
Baş (h)	0.1	Eh	Ih	Dh	Ah	$0.1 \times (\text{Eh} + \text{Ih} + \text{Dh}) \times \text{Ah}$
Üst Ekstremité (u)	0.2	Eu	Iu	Du	Au	$0.2 \times (\text{Eu} + \text{Iu} + \text{Du}) \times \text{Au}$
Gövde (t)	0.3	Et	It	Dt	At	$0.3 \times (\text{Et} + \text{It} + \text{Dt}) \times \text{At}$
Alt Ekstremité (l)	0.4	El	Il	Dl	Al	$0.4 \times (\text{El} + \text{Il} + \text{Dl}) \times \text{Al}$

Her bölge için hesaplanan değer toplanarak toplam PASI skoru elde edilir.

2.1.11.2 Vücut Yüzey Alanı (VYA)

Etkilenen VYA tahmini edilerek hesaplanır. Baş, boyun ve her bir üst ekstremité %9, her bir alt ekstremité %18, gövde %36 ve genital bölge için %1 yüzey alanı oranı tanımlanır. Farklı değerlendiriciler arasında değişkenlik güvenilirliği kötü etkilerken aynı değerlendirici arasındaki güvenilirlik iyi bulunmuştur. VYA, diğer psoriasis parametreleriyle karşılaştırıldığında 2 hafta sonra tedavide en az iyileşmeyi göstermiştir. Bu da tedavi yanıtını değerlendirmede olumsuz olarak değerlendirilebilir [119, 120].

2.1.11.3 Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKI)

Psoriasisın psikososyal ve günlük yaşam üzerine etkilerini incelemek için birçok ölçek geliştirilmiştir. DYKI 1994 yılında geliştirilmiştir ve uzun zamandır psoriasis

hastalarında sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmede kullanılan değerlendirmelerden biridir. Bu değerlendirme hastalığın semptomlarının ve tedavilerinin hastaların yaşamları üzerindeki etkisini saptamayı amaçlamaktadır. Semptomlar, duygular, günlük aktiviteler, iş hayatı, kişisel hayat ve tedavi gibi durumları içeren 10 soruluk anketten oluşan bir değerlendirmedir. Dört dereceli bir ölçekle puanlama yapılmaktadır (0: hiç etkilenmemiş; 1: az; 2: çok; 3: çok fazla) ve toplam puan 0-30 arasında değişmektedir. Hastalık şiddeti arttıkça DYKI puanları da artmaktadır. DYKI puanlarındaki iyileşmeler hastalığın şiddetindeki değişikliklerin hastalar için yaşam kalitesindeki önemini göstermektedir [121].

2.1.11.4 Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi (NAPSI)

Tırnak psoriasis şiddetini değerlendirmede kullanılan ölçütlerden biri NAPSI'dir. Tırnak matriksini etkileyen psoriasiste tırnak bulguları gözlenmektedir; bunlar arasında pitting, lökonişi, lunulada kırmızı noktalar ve tırnak plağının parçalanması gibi belirtiler yer almaktadır. Öte yandan, tırnak yatağını etkileyen psoriasis onikoliz, yağ damlası renk değişikliği, splinter hemoraji ve subungual hiperkeratoz gibi belirtilerle kendini gösterir. Bu bulgular NAPSI değerlendirme kapsamında bulunmaktadır. Toplam NAPSI puanları, el tırnakları için 0 ile 80 arasında değişirken, ayak tırnakları da dikkate alındığında bu aralık 0 ile 160 arasında çıkmaktadır [8].

2.1.12 Tedavi

Tedavi seçeneklerinde topikal tedaviler, fototerapi, sistemik konvansiyonel tedaviler ve biyolojik ajanlar yer almaktadır. Tedavide lezyonların yeri, hasta tercihi, komorbid hastalıklar, yaş, cinsiyet, hasta uyumu ve psikososyal faktörler gibi birçok faktör dikkate alınarak kişiye özgü tedavi seçenekleri değerlendirilir.

2.1.12.1 Topikal Tedaviler

Hafif şiddette psoriasis için genellikle topikal tedaviler kullanılmaktadır. Bunlar arasında: kortikosteroidler, vitamin D analogları, kalsinörin inhibitörleri, retinoidler ve keratolitikler gibi birçok ajan yer almaktadır. Ayrıca orta ve şiddetli psoriasiste de sistemik tedaviler ile kombine olarak kullanılabilir ve böylelikle verilecek sistemik ilacın dozu azaltılabilir [122].

2.1.12.1.1 Topikal Kortikosteroidler

Psoriasisin tedavisinde tüm şiddet derecelerinde hem tek başına hem de sistemik tedaviye destek olarak sıkça tercih edilmektedir. Topikal kortikosteroid (TKS)'ler etkilerini vazokonstriktör, antiinflamatuvar ve immün baskılayıcı özellikleriyle ortaya koymaktadır. Lipofilik bir yapıya sahip olan bu ilaçlar, hücre zarını kolayca geçerek hücre çekirdeğindeki reseptörüne bağlanır ve gen ifadesini düzenleyerek etki gösterir [122, 123].

Topikal kortikosteroid seçimi lezyonların tutulum yerlerine göre belirlenmeli ve yan etkilerin en aza indirilmesi hedeflenmelidir. Düşük etkili olan kortikosteroidler genellikle yüz, intertriginöz ve genital bölge ile çocuklar için tercih edilmelidir. Hastalara yüksek potensli TKS'lerin 2 haftadan daha uzun süre kullanılmaması gerektiği söylenmelidir. Lokal yan etkiler deri atrofisi, telanjiektazi, stria, folikülit, akne ve purpura gibi durumları içermektedir. Sistemik yan etkiler nadir görülmektedir [122, 124].

Vitamin D analogları veya keratolitik ajanlarla birleştirilen kortikosteroid formülasyonları genellikle daha yüksek etkinlik sunar ve yan etki riski daha düşüktür. Ayrıca lezyonların iyileştiği durumlarda haftada iki kez uygulanmak üzere proaktif bir tedavi yöntemi olarak da kullanılabilirler [125].

Topikal kortikosteroidlerin gebelik kategorisi C olarak kabul edilmektedir. Ayrıca emzirme süresince güvenlikleri hakkında net bir bilgi bulunmamaktadır [122].

2.1.12.1.2 Topikal D vitamini analogları

Topikal D vitamini analogları, epidermal proliferasyon, inflamasyon ve keratinizasyonu düzenleyerek kronik plak psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca tırnak ve saçlı deri psoriasis tedavisinde de etkilidir. Tırnak psoriasis tedavisinde oklüzyonla uygulanmalıdır [126].

Psoriasis tedavisinde kullanılan D vitamini analoglarından biri kalsipotrioldür. Güçlü ve orta potent TKS'lerle benzer bir etkiye sahip olmasına rağmen yan etkileri daha azdır. Süperpotent TKS'lerle karşılaştırıldığında kalsipotriolün etkisi daha geç başlamakta; ancak daha uzun bir hastalıksız dönem sağlamaktadır. Monoterapi uygulandığında maksimum yanıt genellikle 2 aylık bir tedavi süresi gerektirir [126, 127].

Kalsipotriol, diğer D vitamini analoglarıyla kıyaslandığında daha etkili bulunmuş ve kalsipotriol ile TKS kombinasyonu, her birinin tek başına kullanımına göre daha iyi sonuçlar vermiştir. Yan etkileri genellikle azdır; en sık görülen yan etkisi lokal irritasyondur. Sistemik yan etkiler nadir görülmekte olup, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri ortaya çıkabilir. Kalsipotriol için haftada 100 g doz aşılmamalıdır. D vitamini analogları gebelikte C kategorisi olarak değerlendirilmektedir [126, 128].

2.1.12.1.3 Kalsinörin inhibitörleri

Topikal kalsinörin inhibitörleri (takrolimus ve pimekrolimus) genellikle yüz ve intertriginöz bölgelerdeki psoriatik lezyonlar için kullanılmaktadır. Kalsinörin inhibitörleri T lenfosit aktivasyonunu engelleyerek, IL-2 ile IFN- γ sentezini inhibe ederek etkili olurlar [125].

Kalsinörin inhibitörlerinin kalsipotriol veya betametazon kadar etkili olmadığı, ancak plaseboya göre daha etkili olduğu belirlenmiştir. Uzun süreli kortikosteroid kullanımının komplikasyonlarını azaltmak amacıyla idame tedavisi olarak ve araya topikal steroid eklenerek kullanılabilir. Kalsinörin inhibitörleri ile ilişkili yan etkiler, genellikle yanma ve batma gibi lokal reaksiyonlardır ve bu belirtiler zamanla azalır. Gebelikteki etkileri belirsizdir, anne sütünde rastlanmış olup emziren annelerde kullanılmamalıdır [122]. Malignite ile ilişkili olduğuna dair şüpheler mevcuttur [129].

2.1.12.1.4 Keratolitikler

Hiperkeratozun semptomatik olduğu veya diğer topikal tedavilerin etkisi yeterli olmadığı durumlarda keratolitikler faydalı bir ek tedavi seçeneği olabilir. Salisilik asit ve üre sık kullanılan keratolitiklerdendir. Keratolitikler hiperkeratotik ve skuamlı bölgeleri incelterek diğer tedavilerin etkinliğini artırmaya yardımcı olur [122].

Salisilik asit, mevcut keratolitik bileşikler arasında en yaygın kullanılan bileşiktir. Etki mekanizması, hücreler arası kohezyonu azaltarak ve pH seviyesini düşürerek nemi arttırdığı düşünülmektedir. Kronik plak psoriasiste başlangıç tedavisi veya ek tedavi olarak kullanılabilir. Topikal salisilik asit sistemik absorpsiyon riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır; bu risk VYA'nın %20'den fazla olan hastalarda artar. Baş ağrısı, merkezi sinir sistemi semptomları, metabolik asidoz, kulak çınlaması, bulantı ve kusma gibi belirtiler görülebilir. Ayrıca, lokal irritasyon ve kontakt dermatit gibi yan etkiler de ortaya çıkabilir [130, 131].

Ürenin bilinen proteolitik, keratolitik, nemlendirici ve antipruritik özellikleri bulunur. Kuru ve skuamlı derilerde nemlendirici etkisi iyi bilinmektedir. Yüksek konsantrasyonda topikal uygulamanın lipid biyosentezini artırabileceği öne sürülmüştür. Üre epidermis incelmesini sağlayarak hücre farklılaşmasını teşvik eder ve epidermal hiperproliferasyonu azaltır. Yan etkiler genellikle hafif irritasyon ile sınırlıdır ve sistemik etkiler bildirilmemiştir [130, 132].

2.1.12.1.5 Topikal Retinoid

Tazaroten psoriasis tedavisinde kullanılan topikal A vitamini türevi bir retinoiddir. Bu ilaç, keratinositlerin hücre zarındaki β ve γ retinoik asit reseptörlerine bağlanarak çekirdeğe taşınır ve bu sayede keratinositlerdeki genlerin transkripsiyonunu düzenler. Böylece epidermal hiperproliferasyonu azaltır ve inflamasyonu hafifletir. Genellikle plak psoriasis tedavisinde TKS ve kalsipotriol ile birlikte kullanılmasının yanı sıra, oklüzyon yöntemiyle tırnak psoriasisinde de etkili olduğu gösterilmiştir. En sık görülen yan etkisi lokal irritasyondur; ayrıca hassas alanlarda kullanılmamalı ve güneş ışığına maruz kalmaktan kaçınılmalıdır. Tazaroten, gebelikte kullanılması önerilmeyen X kategorisi bir ilaçtır [122, 126].

2.1.12.1.6 Nemlendiriciler

Nemlendiriciler stratum korneumun bariyer işlevini güçlendirir ve cildin su tutma kapasitesini artırır. Bu ürünler derideki su kaybını azaltarak derinin nemlenmesine yardımcı olur. Ayrıca hiperproliferasyon ve farklılaşma süreçlerini düzenleyerek antiinflamatuvar etkiler gösterirler. Kaşıntıyı ve deskuamasyonu azaltarak derideki nem miktarını artırır ve diğer topikal ilaçların cilde daha iyi nüfuz etmesini sağlar. Böylece deri bariyerini güçlendirerek psoriatik semptomların hafiflemesine yardımcı olur. Ancak nemlendiricilerin kontakt dermatit veya kozmetik akne gibi bazı yan etkileri olabilir [133].

2.1.12.1.7 Katran

Ham kömür katranı, tıbbi olarak sık kullanılan bir katran türüdür. Etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. DNA sentezini baskılaması ve keratinosit proliferasyonunu inhibe ettiği öne sürülmektedir. Bunun yanı sıra, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve antipruritik etkileri de bulunmaktadır. Katran, psoriasis tedavisinde

monoterapi olarak veya diğ er topikal ve sistemik ajanlarla birlikte ayrıca fototerapi ile de kullanılabilir. Kontakt dermatit, folik l it ve UVA fotosensitivitesi gibi yan etkiler görülebilir. Kullanımını zorlaştıran unsurlar giysilerde lekelenme ve kötü koku oluşumudur [134].

2.1.12.1.8 Antralin

Stabil plak psoriasisin etkili topikal tedavilerinden biri olarak antralin de gösterilmektedir. Farklı uygulama metodları ve süreleri mevcuttur. Antralinin tek başına kullanımı, potent TKS'ler veya D vitamini türevlerine göre daha düşük bir etkinlik göstermektedir. Antralin keratinosit proliferasyonunu azaltarak, T lenfosit aktivasyonunu önler ve hücre farklılaşmasını düzenler. En yaygın yan etkisi irritasyonudur ve bu dozla ilişkilidir. Gebelik kategorisi C'dir [126].

2.1.12.2 Fototerapi

Ultraviyole immün sistemi baskılayıcı bir etki göstermektedir. Langerhans hücrelerini doğrudan etkiler, epidermal hiperproliferasyonu ve anjiyogenezi inhibe ederken, apoptoz yoluyla derideki T lenfositlerinin sayısının azalmasına neden olur. Fototerapi  eşitleri arasında dar bant (311-313 nm) ultraviyole B (dUVB), geniş bant (280-320 nm) ultraviyole B, ekzimer lazer ve oral psoralen ultraviyole A (PUVA) yer almaktadır. Ancak, deri kanseri riskinin artması nedeniyle PUVA artık daha az tercih edilmektedir. Bu yöntemler arasında en yaygın kullanılan dUVB'dir ve genellikle haftada iki veya üç kez uygulanmaktadır. Yan etkileri arasında yanma hissi ve fotokarsinojenite potansiyeli bulunmaktadır; ancak bu potansiyel, PUVA'nın yan etkileriyle kıyaslandığında oldukça düşüktür [23].

Son yıllarda kullanılmaya başlayan 308 nm dalga boyundaki ekzimer lazer, yalnızca etkilenen alanlara yüksek doz UVB ulaştırarak sağlıklı deri bölgelerini koruma avantajı sağlamaktadır [135].

2.1.12.3 Sistemik tedaviler

Psoriasis  l eklerinden olan VYA, PASI ve DYKI değerlerinin 10'dan büyük olması orta şiddet ya da şiddetli psoriasis olarak değerlendirilir bu da sistemik tedavi gerekliliğini gösterir. Topikal tedavilerden fayda göremeyen, PsA'sı olan ve genital bölge gibi özel tutulum bölgeleri olan hastalarda da sistemik tedavi tercih edilebilir.

Biyolojik tedaviler piyasaya sunulmadan önce orta ve şiddetli plak psoriasis tedavisinde genellikle konvansiyonel tedaviler tercih edilmekteydi. Bu tedavi seçenekleri arasında metotreksat, asitretin ve siklosporin bulunmaktadır. Konvansiyonel tedavilerin biyolojik tedavilere oranla genellikle etkinliği daha düşüktür [125].

Günümüzde, orta ve şiddetli psoriasis tedavisi için birçok yeni biyolojik ilaç Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Bu biyolojik tedaviler, immün sistemdeki belirli molekülleri hedef alarak konvansiyonel tedavilere göre daha iyi bir etkinlik ve güvenlik sunmaktadır [136].

2.1.12.3.1 Konvansiyonel Tedaviler

2.1.12.3.1.1 Metotreksat

Metotreksat dihidrofolat redüktaz enzimini inhibitörüdür ve bu enzim dihidrofolatı tetrahidrofolata dönüştürür. Bu bileşik DNA sentezini, onarımını ve hücresel bölünmeyi etkiler. Bunun yanı sıra T lenfositlerinin gen ekspresyonu üzerinde etkili olarak antiinflamatuvar özellikler de taşır [136].

Psoriasis tedavisinde haftada 5-25 mg arasında uygulanan metotreksat dozlarının etkinliği kanıtlanmış olup, PsA tedavisinde de etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Metotreksatın hem oral hem de subkutan formları bulunmaktadır. Subkutan metotreksat daha yüksek bir etkinlik sunar, daha iyi bir biyoyararlanım ve daha az gastrointestinal yan etkiye sahiptir. Bu yüzden son yıllarda daha çok tercih edilir hale gelmiştir [137].

Metotreksatın yan etkileri arasında bulantı, kusma, karın ağrısı, pansitopeni, karaciğer toksisitesi ve akciğer fibrozisi bulunmaktadır. Ayrıca, bu ilacın immünosupresif özellikleri nedeniyle kanser veya kronik enfeksiyonları olan kişilerde kullanılması önerilmez. Gebelik ve emzirme mutlak kontraendikasyonlardır. İlaç kullanımının sona ermesinden sonra gebelik için 6 aylık bir bekleme süresi önerilmektedir [138].

2.1.12.3.1.2 Siklosporin

Siklosporin, sistemik bir kalsinörin inhibitörü olarak şiddetli plak psoriasis hastalarının tedavisinde ya da acil durumlarda kısa süreli bir çözüm sağlamak amacıyla kullanılan bir ilaçtır. Biyolojik tedaviler veya diğer oral ilaçlar gibi daha uzun süreli

tedavi yöntemlerine geçişte köprü tedavisi olarak da kullanılabilir. Bu ilacın etkisi hızlı bir şekilde ortaya çıkarken aynı zamanda sağladığı etkinlik de oldukça güçlüdür. Çalışmalar 12-16 hafta süresince günde 2,5-5 mg/kg dozlarında uygulanan siklosporinin psoriasiste hızlı ve belirgin bir iyileşme sağladığını göstermiştir. Gebelik kategorisi C olmakla birlikte siklosporin kullanan gebelerde erken doğum riskinin yükseldiği belirtilmiştir [136, 139].

Siklosporin kullanımı böbrek toksisitesi riski nedeniyle sınırlı kalmaktadır. Bunun yanı sıra, hipertansiyon, parestezi, hirsutizm, diş eti hiperplazisi, hiperürisemi, hiperpotasemi, hiperlipidemi ve hipomagnezemi gibi çeşitli yan etkileri de mevcuttur. Bu ilacın kullanımı, enfeksiyon ve malignite riskini artırmakta; özellikle skuamöz hücreli karsinom gelişimi ile ilişkilendirilmektedir [140].

2.1.12.3.1.3 Asitretin

Asitretin A vitamini türevi bir retinoiddir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte epidermal proliferasyonu ve farklılaşmayı düzenleme ile immün modülatör ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir [141].

Pratikte 10-50 mg/gün dozlarında kullanılmaktadır ve etkinliği doz bağımlıdır. Asitretin tedavisinin yanıtı genellikle yavaş ortaya çıkmakta ve maksimum etkinlik için 3 ila 6 aylık bir bekleme süresi gerekebilmektedir. Asitretin, püstüler psoriasisli hastalarda hızlı ve etkili sonuçlar vermektedir. Ayrıca eritrodermik psoriasis tedavisinde de kullanılabilir. HIV pozitif hastalarda psoriasis tedavisi için immunsupresif olmaması nedeniyle iyi bir seçenektir [141, 142].

Yan etkileri arasında keilit, göz, burun ve oral mukozada kuruluk, burun kanaması, kserosis, saç dökülmesi yer alır. Daha az görülen bir yan etki "retinoid dermatiti"dir. En yaygın laboratuvar anomalisi hiperlipidemi olup, hastaların az kısmında serum trigliseridlerinde artış görülmektedir. Transaminaz seviyelerinde yükselmeler gözlemlenmekte ancak önemli bir karaciğer toksisitesi riski genellikle bulunmamaktadır. Ayrıca, asitretin kullanımı sırasında psödotümör serebri benzeri semptomlar gözlemlenmiştir; renkli görme kaybı ve gece görüşü bozuklukları da ortaya çıkabilir. Aşırı A vitamini riski nedeniyle, asitretin ile birlikte A vitamini kullanımından kaçınılmalıdır. FDA gebelik kategorisi X olarak sınıflandırılmıştır. İlaç bırakıldıktan sonra en az 3 yıl hamile kalınmaması önerilmektedir [141, 143].

2.1.12.3.2 Biyolojik Tedaviler

2.1.12.3.2.1 Apremilast

Apremilast fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörü olarak antiinflamatuvar etki gösterir. İlk gün 10 mg ardından 5.güne kadar günde 10mg arttırılarak günde iki kez kullanılır, 6.gün ve sonrasında günde 2 kez 30mg oral tablet şeklinde kullanılır [144].

Etkinliği diğer biyolojik ilaçlara göre kısıtlı olsa da yapılan çalışmalarda anlamlı bir etkinlik göstermiştir [145].

Apremilast genellikle iyi bir tolere edilen bir ilaçtır. Yaygın görülen yan etkileri arasında diyare, bulantı depresyon, kilo kaybı ve üst solunum yolu enfeksiyonları bulunmaktadır. Ayrıca apremilast gebelik kategorisi C' dir ve bu nedenle fayda risk durumu değerlendirilerek tercih edilmelidir [136].

2.1.12.3.2.2 TNF- α İnhibitörleri

TNF inhibitörleri psoriasisin gelişiminde önemli bir sitokin olan TNF- α 'yı engelleyerek etkilerini gösterir. Bu ilaç sınıfında etanersept, infliksimab, adalimumab, sertolizumab bulunur.

Etanersept 2004 yılında psoriasis için onaylanmış olan ilk TNF- α inhibitörüdür. Bu ilaç rekombinant insan TNF reseptör füzyon proteinidir ve haftada iki kez subkutan 25-50 mg şeklinde uygulanır [146].

İnfliksimab çözünebilir ve membran bağlı TNF- α 'ya bağlanarak etkisiz hale getiren şimerik bir IgG1 monoklonal antikorudur; 2006 yılında şiddetli psoriasis tedavisi için onaylanmıştır. İnfliksimab 5 mg/kg dozda 0, 2 ve 6. haftalarda uygulandıktan sonra 8 haftada bir intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır [147, 148].

Adalimumab ise psoriasis ve PsA tedavisi için onaylanmış tam insan monoklonal antikorudur bir ilaçtır. 80 mg yükleme dozu ardından 2 haftada bir 40 mg subkutan şeklinde uygulanır [149].

Sertolizumab pegol, TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş humanize bir monoklonal antikorun Fab parçasının polietilen glikol ile birleştirilmesiyle elde edilen bir TNF- α inhibitörüdür. Psoriasis ve PsA tedavisinde kullanılmaktadır. Uygulanma protokolü subkutan olarak 0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg yükleme dozunun ardından 2 haftada bir 200 mg veya 400 mg olarak yapılmaktadır. Bu biyolojik ajan hem gebelik hem de emzirme dönemlerinde kullanılabilir. Prospektif çalışmalar sertolizumabın

anneden bebeğe plasentayı geçmediğini ve plazmadan anne sütüne yalnızca minimal bir transfer olduğunu göstermiştir [147, 150].

TNF- α inhibitörlerinin yan etkileri arasında enjeksiyon yeri reaksiyonları, enfeksiyonlar, ilaca bağlı lupus, karaciğer fonksiyon testlerinin bozulması ve püstüler psoriasis yer almaktadır. Ayrıca non-melanom deri kanserleri ve diğer malignitelerin riskinde hafif bir artış gözlemlenmiştir. Multipl skleroz gibi nörolojik hastalıkların, tedavi sonrası geliştiği veya mevcut durumların kötüleştiği bildirilmiştir. İnfüzyon reaksiyonları ise özellikle infliksimab ile bağlantılıdır [136, 151].

2.1.12.3.2.3 IL12/23 inhibitörleri

Ustekinumab IL-12 ve IL-23 sitokinlerinin ortak protein alt birimi p40'a özgü olarak tasarlanmış insan IgG1 monoklonal antikorudur [136]. Ustekinumabın dozajı, hastanın vücut ağırlığına göre ayarlanmaktadır. Vücut ağırlığı 100 kg veya daha az olan hastalar için uygulanan doz 45 mg iken, 100 kg'dan fazla olan hastalar için doz 90 mg olarak belirlenmiştir. Uygulama subkutan 0 ve 4. haftalarda indüksiyon dozunun ardından 8 haftada bir idame dozu şeklinde yapılır [136, 152].

Plasebo ile karşılaştırıldığında, ustekinumab kullanımı ile ciddi enfeksiyonlar veya malignitelerde herhangi bir artış kaydedilmemiştir. En sık yan etkiler üst solunum yolu enfeksiyonları ile baş ağrısı olarak tespit edilmiştir [153].

2.1.12.3.2.4 IL-17 İnhibitörleri

Psoriasis tedavisi için onaylanmış IL-17 yolak antagonistleri arasında sekukinumab, iksekizumab, brodalumab ve bimekizumab bulunmaktadır. Sekukinumab ve iksekizumab PsA tedavisi için onaylanmıştır ve tırnak psoriasisinde de etkilidir [136, 147].

Sekukinumab IL-17A'ya yönelik tam insan IgG1 monoklonal antikoru olarak işlev görmektedir ve bu antikor IL-17A sitokinine spesifik olarak bağlanarak IL-17 reseptörüne bağlanmasını engeller. Uygulama şekli 0, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda 300 mg ardından 4 haftada bir 300 mg subkutan şeklindedir. Bu ilaçla beraber ilk kez önemli sayıda hasta PASI 90 ve PASI 100 yanıtlarına ulaşmıştır [154].

İksekizumab rekombinant ve yüksek afiniteli insanlaştırılmış IgG4 monoklonal antikoru olup, Th17 sitokini olan IL-17A ile seçici bir şekilde bağlanarak inhibe eder. Uygulama ilk doz 160 mg ardından 2, 4, 6, 8, 10 ve 12. haftalarda 80 mg ve sonrasında 4 haftada bir 80 mg subkutan olarak yapılmaktadır [155].

Brodalumab tamamen insan kaynaklı bir anti-IL-17 reseptör A monoklonal antikordur. Uygulama 0, 1 ve 2. haftalarda 210 mg indüksiyon dozu verilmesinin ardından, her 2 haftada bir 210 mg subkutan olarak gerçekleştirilir [156]. Ülkemizde bu ajan henüz bulunmamaktadır.

Bimekizumab, IL-17A ve IL-17F'yi seçici bir şekilde bağlayıp, IL-17A ve IL-17F'yi nötralize eden insanlaştırılmış antikordur. Uygulama şekli subkutan olarak 0, 4, 8, 12 ve 16. haftalarda 320 mg 16. haftadan itibaren, 8 haftada bir 320 mg şeklindedir. Yapılan çalışmalarda etkili ve güvenli bulunmuştur [157].

IL-17 inhibitörlerinin etkinlikleri ve güvenlikleri genel anlamda iyidir. Sık görülen yan etkileri arasında üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, diyare, baş ağrısı ve mukokütanöz kandida enfeksiyonları yer alır. Daha az sıklıkla enjeksiyon yeri reaksiyonları, artralji, yorgunluk ve İBH aktivasyonu görülebilir. Brodalumab ile tedavi edilen hastalarda özellikle depresyon, intihar düşünceleri ve davranışları gibi psikiyatrik advers etkilerin bildirildiği gözlenmiştir [136].

2.1.12.3.2.5 IL-23 inhibitörleri

Guselkumab, risankizumab ve tildrakizumab IL-23 inhibitörleri olarak orta ile şiddetli psoriasis tedavisi için onaylanan biyolojik ilaç sınıfını oluşturur.

Guselkumab, IL-23'ün p19 alt birimine bağlanarak IL-23 reseptörü ile etkileşimini inhibe eden tamamen insan kaynaklı bir IgG1 monoklonal antikordur. Uygulama 0 ve 4. haftalarda 100 mg indüksiyon dozu ardından 8 haftada bir 100 mg subkutan olarak uygulanır [158].

Risankizumab p19 alt birimini hedefleyen humanize IgG1 monoklonal antikordur. Uygulama 0 ve 4. hafta 150 mg ardından 12 haftada bir 150 mg subkutan olarak yapılır [159].

Tildrakizumab IL-23 reseptör etkileşimini inhibe eden ve IL-23'ün p19 alt birimine bağlanan bir humanize IgG1 monoklonal antikordur [160]. Ülkemizde henüz bulunmamaktadır.

IL-23 inhibitörleri de genel anlamda etkili ve güvenlidir. Yaygın yan etkileri arasında üst solunum yolu enfeksiyonları, gastroenterit, tinea ve herpes simpleks enfeksiyonları yer almaktadır. Daha az görülen yan etkileri ise nazofarenjit, artralji ve enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır [136].

2.2 NÜKLEER FAKTÖR ERİTROİD-2 İLİŞKİLİ FAKTÖR-2 (NRF2)

NRF2 oksidatif stres ve çevresel faktörlere karşı hücrel savunmada görev alan bir transkripsiyon faktörüdür. NRF2, hücreler oksidatif stres veya diğer uyarıcılara maruz kaldığında çekirdeğe geçerek hedef genleri aktive eder. NRF2, antioksidan genler, proteostaz ve metabolik genler üzerinde etkili olan düzenlemeleri, promotör bölgelerinde yer alan ARE aracılığıyla gerçekleştirir. NRF2'nin hücrel redoks homeostazı, mitokondri sağlığı ve lipid peroksidasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Bunun yanı sıra NRF2'nin NRF2-ARE yolu üzerinden NF-κB'nin işlevini azaltarak inflamatuvar tepkimeleri inhibe ettiği düşünülmektedir [13, 14].

NRF2 yolunun aktive edilmesi, oksidatif stresi, inflamasyonu ve protein homeostazını düzenlemede önemli bir işlev üstlenmektedir. Bu nedenlerle NRF2 yolu, otoimmün, gastrointestinal, iskemik, nörodejeneratif hastalıklar ve psoriasis gibi çeşitli inflamatuvar hastalıklar için önemli bir hedef olarak görülmektedir [14].

Psoriasis, bilindiği üzere anormal keratinosit proliferasyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriasisın patogeneğinde IL-23 aracılı Th17 yolunun aktivasyonu merkezi bir inflamatuvar mekanizma olarak kabul edilir. Oksidatif stres ve ROS birikimi de bu patogeneze katkıda bulunur [12].

NRF2'nin psoriasis patogeneğinde hem koruyucu hem de patojenik etkileri olabileceği düşünülmektedir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, NRF2 eksikliğinin inflamasyonu ve keratinizasyonu bozan sitokinlerin (IL-6, TNF, IL-23, IL-17) salınımını artırdığı göstermektedir. Diğer yandan epidermisteki artmış NRF2 aktivasyonu, keratinosit proliferasyonunu bozabileceği ve bunun da psoriasis lezyonlarının şiddetini etkileyebileceği düşünülmektedir [12].

2.3 SELENOPROTEİN-P (SeP)

Selenoproteinler, polipeptit zincirinde selenosistein amino asidini içeren ve hepatokinler grubuna dahil olan proteinlerdir. Bu proteinler karaciğerde üretilir. Oksidatif strese karşı savunma mekanizması olarak, ROS'u nötralize ederek oksidasyon-reduksiyon reaksiyonlarına katılırlar. Ayrıca, selenoproteinlerin antiinflamatuvar, kemopreventif ve antiviral özellikleri sayesinde bağışıklık yanıtını güçlendirme potansiyeli vardır. Selenoprotein metabolizması ile ilişkili birçok hastalık mevcuttur; bu hastalıklar arasında kardiyovasküler, endokrin ve nörolojik hastalıklar yer almaktadır. Psoriasis patogeneğinde oksidatif stresin inflamasyon ile olan ilişkisi

önemli bir rol oynamaktadır. Bu yüzden psoriasis ve selenoproteinler arasındaki ilişki önemli olabilir [16].

SeP, SELENOP geni tarafından kodlanan ve esasen karaciğerde üretilen, selenyumu vücut dokularına taşıma ve dağıtma işlevine sahip bir glikoproteindir. Bunun yanı sıra antioksidatif süreçlerde de rol oynar. SeP, glutatyon peroksidaz benzeri enzim aktivitesine sahip olup antioksidan özellikleri ile tanınan çok işlevli bir protein görevi de görür. Fosfolipid peroksidaz aktivitesiyle birlikte SeP'in redoks homeostazisinde önemli roller oynadığı düşünülmektedir. Bu durum değişen plazma SeP seviyelerinin redoks dengesizliklerine yol açabileceğini göstermektedir. Değişen SeP düzeylerinin, bazı hastalıkların seyri üzerinde hem nedensel hem de sonuçsal etkileri olabileceği düşünülmektedir [16, 161].

Yüksek SeP seviyeleri obezite, DM, NAYKH ve KVH gibi çeşitli kronik metabolik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. PsoriasisTE patolojik süreçlerin gelişiminde inflamasyonla güçlü bir bağlantısı bulunan oksidatif stres de rol oynar. Bu nedenle SeP düzeyleri de psoriasis hastalarında anlamlı farklılık yaratabilir. Yapılan bir çalışmada psoriasis hastalarında yüksek SeP düzeyleri saptanmış ve tedavi sonrası bu seviyelerin düştüğü gözlenmiştir. Bu konu hakkında yeteri kadar çalışma olmayıp, ek çalışmalara ihtiyaç vardır [16, 162].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul

"NRF2 ve Selenoprotein-P'nin Psoriasis şiddeti, Tırnak ve Eklem Tutulumu ile Korelasyonu" isimli çalışmamız Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar ve Etik kurulu tarafından incelendi. 01.11.2023 tarihli ve 2023/154 no'lu karar ile kabul edildi.

Bu çalışma Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından 2023/197 proje numarası ile kabul edildi. Çalışmadaki tüm finansal giderler (laboratuvar testleri ve diğer tüm ölçümler) Araştırma Projeleri birimi tarafından proje desteği kapsamında karşılandı.

3.2 Çalışma Dizaynı ve Olgu Seçimi

Çalışma Kasım 2023 ve Eylül 2024 tarihleri arasında Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğinde yapılmış kesitsel bir çalışmadır.

Çalışmaya psoriasis tanısı konulan, 18-65 yaş aralığında 50 gönüllü hasta (23 kadın, 27 erkek) dahil edildi. Kontrol grubu olarak ise Dermatoloji polikliniğine başvuran, bilinen inflamatuvar bir hastalığı olmayan, psoriasis dışı tanılar almış (tinea pedis, tinea unguium, seboreik keratoz vb.), yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu 50 gönüllü (25 kadın, 25 erkek) katılmıştır. Çalışmamızda, psoriasisli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda serum SeP ve NRF2 düzeyleri incelenerek, bu parametrelerin hastalık aktivitesi (PASI, NAPSİ) ve eklem tutulumu ile ilişkisi araştırılacaktır.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubuna çalışmanın amacı anlatılıp gerekli izinler alınarak 'Hasta Grubu Bilgilendirilmiş Onam Formu' ve Kontrol Grubu Bilgilendirilmiş Onam' formları imzalatılmıştır. Araştırmada veri toplamak için 'Olgu Kayıt Formu' ve 'Kontrol Kayıt Formu' doldurulmuştur.

3.2.1 Çalışmada Hasta Grubuna Alınma Kriterleri

1. 18-65 yaş arasında olmak
2. Psoriasis tanısı almış olmak
3. Son 3 ay içinde psoriasis tanısıyla sistemik tedavi kullanmamış olmak

3.2.2 Çalışmada Hasta Grubunda Dışlanma Kriterleri

1. 18 yaş altı, 65 yaş üstü olmak
2. Son 3 ay içinde psoriasis tanısıyla sistemik tedavi almış olmak
3. Enfeksiyöz, inflamatuvar, malign hastalığı olanlar
4. Son 1 ay içinde travma öyküsü olan ve cerrahi operasyon geçiren bireyler
5. Gebelik

3.2.3 Çalışmada Kontrol Grubuna Alınma Kriterleri

1. 18-65 yaşları arasında olmak
2. Sistemik inflamatuvar bir hastalığı olmamak (inflamatuvar deri hastalıkları dahil)
3. Psoriasis tanısı olmamak
4. Koroner arter hastalığı olmamak

3.2.4 Çalışmada Kontrol Grubunda Dışlanma Kriterleri

1. 18 yaş altı, 65 yaş üstü olmak
2. Enfeksiyöz, inflamatuvar, malign hastalığı olmak
3. Son 1 ay içinde travma, cerrahi operasyon geçirmek
4. Gebelik

3.3 Çalışma Protokolü

Hazırladığımız standart formda hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri, yaş, meslek bilgisi, sigara ve alkol kullanımı, ek hastalıkları, geçirilen operasyonlar ve ilaç kullanımı sorgulandı ve kaydedildi.

Hasta ve kontrol grubunun sigara kullanım durumu: hiç kullanmamış, kullanıp bırakmış, şu an kullanmakta şeklinde gruplandırıldı. Sigara kullanan grupta kullanım miktarı ≤ 20 paket/yıl, > 20 paket/yıl olarak iki gruba ayrıldı. Alkol kullanımı, hiç kullanmıyor, sosyal içici, düzenli içenler şeklinde sınıflandırıldı.

Kilo ölçümleri katılımcılar hafif kıyafetler giyerken ve ayakkabı giymeden yapıldı. Boyları metre (m) cinsinden ve kiloları kilogram (kg) cinsinden ölçülerek, Vücut kitle indeksleri (VKİ) kg/m^2 olarak hesaplandı. VKİ (kg/m^2) hesaplamasına göre; VKİ $<18,5 \text{ kg/m}^2$ olanlar zayıf, $18,5-24,99 \text{ kg/m}^2$ arasında olanlar normal kilolu, $25-29,99 \text{ kg/m}^2$ arasında olanlar aşırı kilolu, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olanlar obez olarak değerlendirilmiştir.

Bel çevresi arkus kosta ve spina iliaka anterior süperior arası mesafenin orta noktasından ölçülüp kaydedildi.

Hastaların birinci ve ikinci derece akrabalarındaki psoriasis öyküsü sorgulandı. Psoriasis başlangıç yaşı, daha önce bu nedenle doktora başvurup başvurmadıkları, psoriasise yönelik tedavi alıp almadıkları, tedavi almışlar ise hangi tedavileri ve tedavi süreleri sorgulandı. Başlangıç yaşı 40 yaş ve altı olanlar erken başlangıçlı, 40 yaş ve üstü olanlar geç başlangıçlı psoriasis olarak değerlendirildi.

Hasta grubunun psoriasis şiddeti PASI skoru ile hesaplandı. Hastalar psoriasis şiddetine göre iki subgruba ayrıldı. PASI değeri 10'un altında olan hastalar hafif şiddetli, 10 ve üstünde olan hastalar orta ve şiddetli psoriasis olarak gruplandırıldı [10, 11]. NAPSI'ye göre psoriasis hasta grubunda tırnak tutulumu olan hastaların tırnak tutulum şiddeti hesaplandı [8].

Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde tam kan sayımı, CRP, ESH, üre, kreatinin, aspartat amino transferaz, alanin amino transferaz, gama glutamil transferaz düzeyleri ölçüldü. Psoriasis grubu ve kontrol grubu hastalarından sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne NRF2 ve SeP düzeyi ölçümü için 2 ml kan alındı. Alınan bu tüp örneğin pıhtılaşması için 20 dakika bekletildikten sonra süpernatant kısmı 2000 rcf devirde 10 dakikalık santrifüj işlemi sonrasında ayrıldı. Elde edilen serum süpernatantı kapaklı eppendorflara alınarak çalışma gününe kadar -40°C 'de saklandı. Analiz gününden önce örnekler sırasıyla $+4^{\circ}\text{C}$ ve oda sıcaklığına alınarak aşamalı olarak çözündürüldü. NRF2 ve SeP düzeyleri ELISA metoduyla ve ticari kitte yer alan direktiflere göre serum numunesinden çalışıldı.

Serum NRF2 düzeyi ölçümü için ELISA kiti (Human NRF2 ELISA kit, Katalog No: 201-12-5301 SunRed Biotechnology Company, China) kullanıldı. İnsan NRF2 düzeyi tespiti amacıyla üretilen kitin duyarlılığı $0,233 \text{ ng/mL}$, ölçüm aralığı $0,3-60 \text{ ng/mL}$, çalışma içi CV değeri $<10\%$, çalışmalar arası CV değeri $<12\%$ 'dir.

Serum SeP düzeyi ölçümü için ELISA kiti (Human Selenoprotein-P ELISA kit, Katalog No: 201-12-2197 SunRed Biotechnology Company, China) kullanıldı. İnsan serum SeP düzeyi tespiti amacıyla üretilen kitin duyarlılığı 0,074 mg/L, ölçüm aralığı 0,1-20 mg/L, çalışma içi CV değeri <10%, çalışmalar arası CV değeri <12%'dir.

Serum biyokimya parametreleri (AU680, Beckman Coulter, ABD), kan hemogram parametreleri (LH 780, Beckman Coulter, ABD), ESH düzeyleri (ALS-100, Alaris, Türkiye) ve CRP düzeyleri (BN II, Siemens, Almanya) ticari kitler aracılığıyla otoanalizör kullanılarak belirlendi.

3.4 İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS 25.0 paket programı (IBM Corp. ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Dağılımlar görsel grafikler (histogram vb.) ve uygun istatistiksel yöntemler (Shapiro Wilk veya Kolmogorov Smirnov) kullanılarak belirlendi. Normal dağılan bağımsız 2 grup karşılaştırılmasında Student's t testi kullanılırken, normal dağılım göstermeyen grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde çapraz tablolar oluşturularak ki-kare testi yapıldı. Sayısal veriler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde dağılımlar dikkate alınarak Pearson ya da Spearman korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1 Hasta ve Kontrol Grubunun Özgeçmiş, Soygeçmiş, Sosyodemografik Verileri

Araştırmaya 50 hasta ve 50 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalama değeri $41,0 \pm 11,7$ yıl iken kontrol grubunun yaş ortalama değeri $39,8 \pm 11,9$ yıl olarak saptandı. İki grubun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,606$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarında yaş dağılımları

	Ortalama	SS	p
Hasta	41	11,7	0,606
Kontrol	39,8	11,9	

Hasta grubunun 23'ü (%46) kadın, 27'si (%54) erkek cinsiyette yer almaktadır. Kontrol grubunun ise 25'i (%50) kadın, 25'i (%50) erkek cinsiyette yer almaktadır. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyetler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,689$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyetlere göre dağılım

	Kadın	Erkek	p
Hasta	23 (%46)	27 (%54)	0,689
Kontrol	25 (%50)	25 (%50)	

Hasta grubunun %38'inde psoriasis aile öyküsü varlığı saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta grubunda psoriasis aile öyküsü varlığı

	Aile öyküsü	
	Var	Yok
Hasta	19 (%38)	31 (%62)

Hasta grubunun %68'i, kontrol grubunun %30'u sigara kullanmaktadır. Hasta grubunun sigara kullanım oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarında sigara kullanım dağılımları

	Var		Yok		p
	n	%	n	%	
Hasta	34	68	16	32	<0,001
Kontrol	15	30	35	70	

Hasta grubunun %30'u, kontrol grubunun %18'i alkol kullanmaktadır. Hasta ve kontrol grubunun alkol kullanım durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,160$) (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarında alkol kullanım dağılımları

	Var		Yok		p
	n	%	n	%	
Hasta	15	30	35	70	0,16
Kontrol	9	18	41	82	

Hasta grubunun %44'ünde, kontrol grubunun %18'inde ek hastalık bulunmaktadır. Ek hastalık görülme oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,005$) (Tablo 9). Ek hastalıklar kendi içinde değerlendirildiğinde; hasta grubunun %14'ünde DM ve %14'ünde hipertansiyon bulunurken kontrol grubunun %6'sında DM ve %10'unda hipertansiyon saptandı. Hasta ve kontrol grubu DM ve hipertansiyon varlığı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,182$, $p=0,538$) (Tablo 10) (Tablo 11).

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarında eşlik eden komorbidite varlığı

	Var		Yok		p
	n	%	n	%	
Hasta	22	44	28	56	0,005
Kontrol	9	18	41	82	

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarında diyabetes mellitus varlığı

	Var		Yok		p
	n	%	n	%	
Hasta	7	14	43	86	0,182
Kontrol	3	6	47	94	

Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarında hipertansiyon varlığı

	Var		Yok		p
	n	%	n	%	
Hasta	7	14	43	86	0,538
Kontrol	5	10	45	90	

Hastalarda psoriasis hastalığının başlangıç yaşı ortalaması $30,2 \pm 13,07$ yıl olarak saptandı.

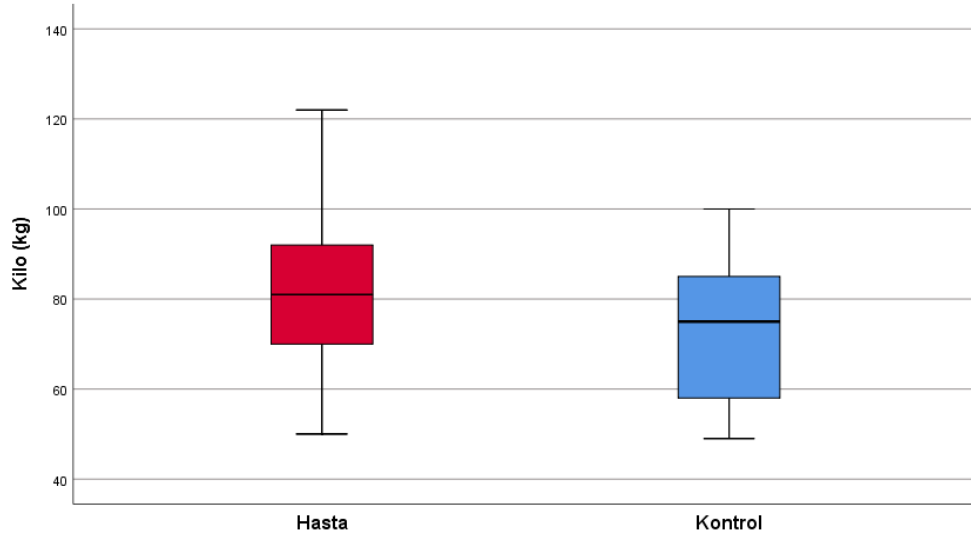
4.2 Hasta ve Kontrol Gruplarının Fizyolojik Parametreleri

Grupların boy ortalamaları hasta grubunda $167,7 \pm 9,5$ cm, kontrol grubunda $170,3 \pm 8,9$ cm olarak saptandı. Gruplar arasında boy dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,160$). Hasta ve kontrol grubu vücut ağırlığı ortalamaları sırasıyla $81,8 \pm 15,9$ kg, $73,9 \pm 15,2$ kg olarak gözlemlendi. Hasta grubunun ortalama vücut ağırlığı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,013$). Aynı zamanda, grupların bel çevresi ortalama değerleri hasta grubunda $93,0 \pm 14,3$ cm, kontrol grubunda $78,2 \pm 14,3$ cm olarak saptanmış olup hasta grubunun bel çevresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Hasta ve kontrol grubu VKİ ortalamaları sırasıyla $29,1 \pm 5,5$ kg/m² ve $25,4 \pm 4,4$ kg/m² olarak gözlemlendi. Hasta grubunun VKİ ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 12).

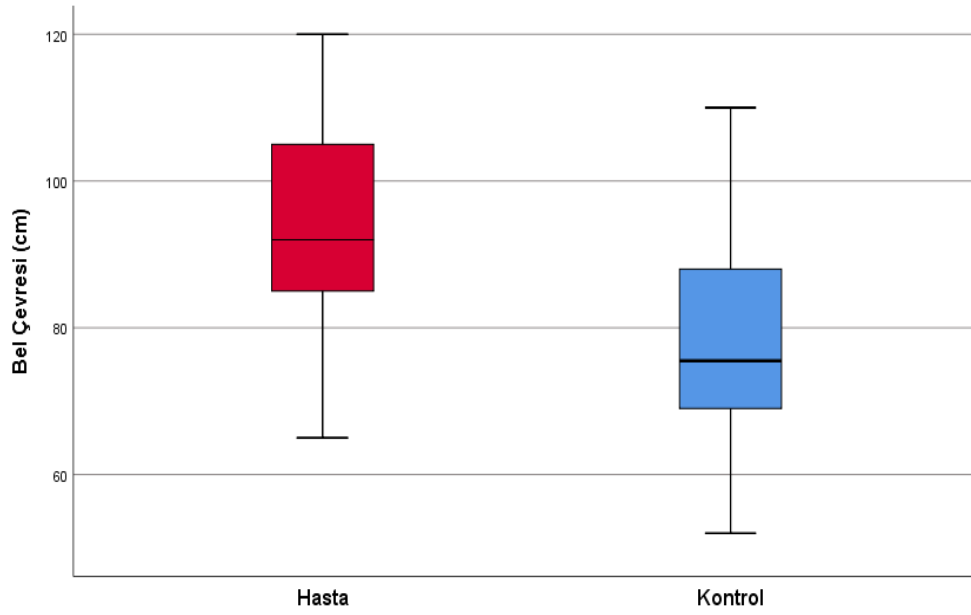
Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarının fizyolojik parametreleri

		Ortalama	SS	p
Boy	Hasta	167,7	9,5	0,16
	Kontrol	170,3	8,9	
Kilo	Hasta	81,8	15,9	0,013
	Kontrol	73,9	15,2	
Bel çevresi	Hasta	93	14,3	<0,001
	Kontrol	78,2	14,3	
VKİ	Hasta	29,1	5,5	<0,001
	Kontrol	25,4	4,4	

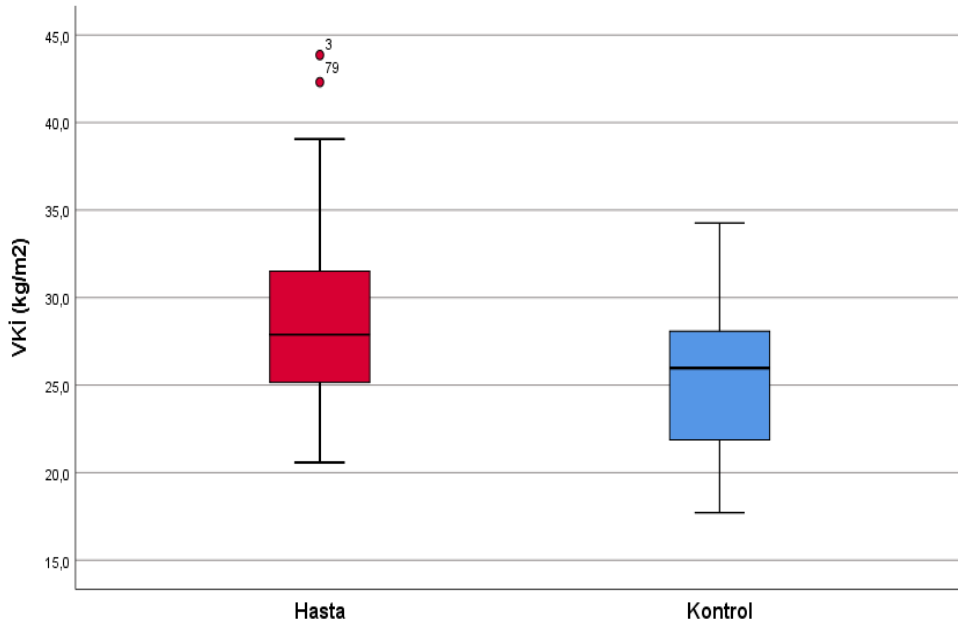
Hasta ve kontrol gruplarının kilo, bel çevresi ve VKİ dağılımları Şekil 2, 3 ve 4’ de görülmektedir.



Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunun kilo dağılımları



Şekil 3. Hasta ve kontrol grubunun bel çevresi dağılımları



Şekil 4. Hasta ve kontrol grubunun VKİ dağılımları

4.3 Psoriasis Grubunun Hastalık ile İlgili Verileri

Psoriasis hastalarının hastalık süresi medyan (min-maks) değeri 7 (1-39) yıl olarak saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. Psoriasis grubu hastalık süresi değerleri

	Medyan	Min	Maks
Hasta	7	1,00	39

Psoriasis hastalığı şiddeti değerlendirmede PASI medyan (min-maks) skoru 6,6 (0,4-29,7) olarak saptandı. Hastalar 10 cut-off değerinde, hafif ve orta-şiddetli olarak iki gruba ayrıldığı zaman; hastaların %62'si hafif grupta, %38'i orta-şiddetli grupta yer aldığı görüldü (Tablo 14, Tablo 15).

Tablo 14. Psoriasis grubunda hastalık şiddeti (PASI) değerleri

	PASI		
	Medyan	Min	Maks
Hasta	6,6	0,4	29,7

Tablo 15. PASI gruplandırma (1: PASI değeri <10, 2: PASI değeri ≥10)

	PASI grup			
	Grup 1(PASI <10)		Grup 2 (PASI ≥10)	
	n	%	n	%
Hasta	31	62,0%	19	38,0%

Tablo 16. Hasta grubu eklem tutulum varlığı

	Eklem tutulumu			
	Var		Yok	
Hasta	17	34,00%	33	66,00%

Tablo 17. Psoriasis grubu tırnak tutulum varlığı

	Tırnak tutulumu			
	Var		Yok	
Hasta	31	62%	19	38%

Tırnak tutulumu olan hastaların NAPSİ skoru medyan (min-maks) değeri 13 (2-54) (Tablo 18).

Tablo 18. Psoriasis hastalarında tırnak tutulum (NAPSİ) değerleri

Hasta Grubu	Medyan	Min	Maks
NAPSİ	13	2	54

Aile öyküsü olan hastaların psoriasis başlangıç yaş ortalaması $30,05 \pm 12,1$ yıl, aile öyküsü olmayan hastaların $30,16 \pm 13,9$ yıl olarak saptandı. Aile öyküsü olan ve olmayan hastaların psoriasis başlangıç yaş ortalaması karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,999$) (Tablo 19).

Tablo 19. Psoriasis hastalarında aile öyküsü varlığına göre hastalık başlangıç yaşı

Hasta Grubu Başlangıç Yaşı	Ortalama	SS ($\pm$)	p
Aile Öyküsü Olan	30,05	12,05	0,999
Aile Öyküsü Olmayan	30,16	13,85	

Eklem tutulumu olan hastaların psoriasis başlangıç yaş ortalaması $29,29 \pm 13,62$ yıl, eklem tutulumu olmayan hastaların psoriasis başlangıç yaş ortalaması $30,61 \pm 12,97$ yıl olarak saptandı. Eklem tutulumu olan ve olmayan hastaların psoriasis başlangıç yaş ortalaması karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,740$) (Tablo 20).

Tablo 20. Psoriasis hastalarında eklem tutulumu varlığına göre hastalık başlangıç yaşı

Hasta Grubu	Ortalama	SS ($\pm$)	p
Eklem Tutulumu Olan	29,29	13,62	0,740
Eklem Tutulumu Olmayan	30,61	12,97	

Aile öyküsü olan hastaların PASI skor medyan (min-maks) değeri 9,5 (2,2-21,3) iken, aile öyküsü olmayan hastaların PASI skor medyan (min-maks) değeri 5,4 (0,4-29,7) olarak saptandı. Aile öyküsü olan ve olmayan hastaların PASI skorları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,095$) (Tablo 21).

Tablo 21. Psoriasis grubunda aile öyküsü varlığına göre PASI değerleri

Hasta Grubu	Medyan	Min	Maks	p
Aile Öyküsü Olan	9,5	2,2	21,3	0,095
Aile Öyküsü Olmayan	5,4	0,4	29,7	

Sigara içen hasta grubunun PASI skor medyan (min-maks) değeri 7,2 (0,4-29,7), sigara içmeyenlerin ise 5,7 (0,7-15,5) olarak saptandı. Sigara içen ve içmeyen hastaların PASI skorları açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,394$) (Tablo 22).

Tablo 22. Psoriasis hastalarında sigara kullanımına göre PASI değerleri

Hasta Grubu	Medyan	Min	Maks	p
Sigara İçen	7,15	0,4	29,7	0,394
Sigara İçmeyen	5,7	0,7	15,5	

Sigara içen psoriasis hastalarının %58,8’inde, içmeyen psoriasis hastaların %68,8’inde tırnak tutulumu olduğu saptandı. Tırnak tutulumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,500$) (Tablo 23).

Tablo 23. Psoriasis hastalarında sigara kullanımına göre tırnak tutulum değerleri

Hasta Grubu	Tırnak Tutulumu Var		Tırnak Tutulumu Yok		p
	n	%	n	%	
Sigara İçen	20	58,8	14	41,2	0,5
Sigara İçmeyen	11	68,8	5	31,2	

Eklem tutulumu olanların %64,7’sinde, eklem tutulumu olmayanların %60,6’sında tırnak tutulumu olduğu görüldü. Eklem tutulumu olan ve olmayan hastalar tırnak tutulumu açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,777$) (Tablo 24).

Tablo 24. Psoriasis hastalarında eklem tutulumu varlığına göre tırnak tutulum değerleri

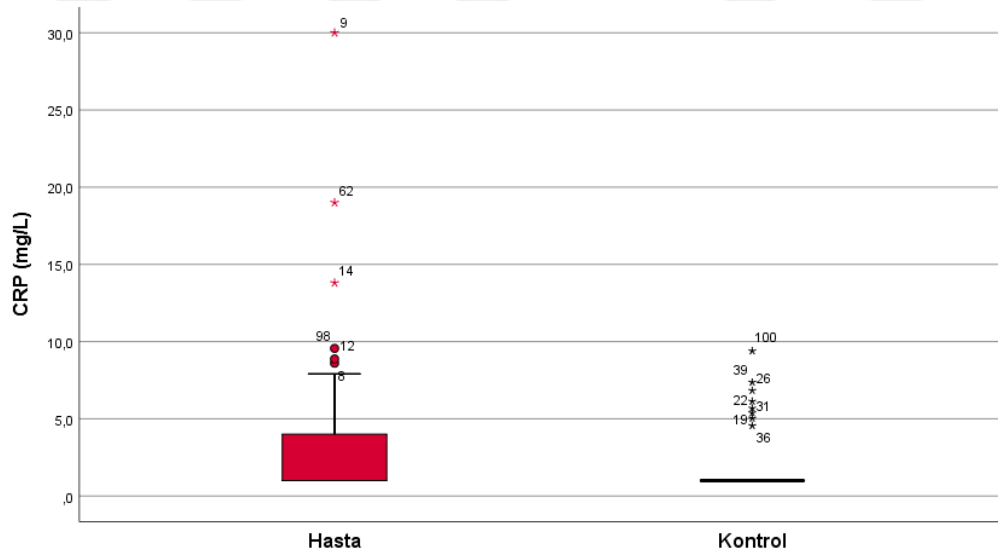
Hasta Grubu	Tırnak Tutulumu Var		Tırnak Tutulumu Yok		p
	n	%	n	%	
Eklem Tutulumu Olan	11	64,7	6	35,3	0,777
Eklem Tutulumu Olmayan	20	60,6	13	39,4	

4.4 Hasta ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Verileri

Hasta ve kontrol grubu serum CRP medyan (min-maks) değerleri sırasıyla 1,0 (1,0-9,4) mg/L, 1,0 (1,0-30,0) mg/L olarak gözlenmiş olup, hasta grubunun serum CRP değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,044$). Gruplar ESH düzeyleri açısından incelendiğinde; kontrol grubunun ESH medyan (min-maks) değeri 11,0 (2,0-38,0) mm/saat, hasta grubunun 14,0 (2,0-52,0) mm/saat olarak görüldü. Hasta ve kontrol grubu arasında ESH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,117$) (Tablo 25). Psoriasis hastaları ve kontrol grubunda CRP düzeyi dağılımları Şekil 5'te verilmiştir.

Tablo 25. Hasta ve kontrol grubunun serum CRP ve sedim düzeyleri

		Medyan	Min	Maks	p
CRP	Hasta	1,0	1,0	30	0,044
	Kontrol	1,0	1,0	9,4	
ESH	Hasta	14,0	2,0	52	0,117
	Kontrol	11,0	2,0	38	



Şekil 5. Hasta ve kontrol grubunun serum CRP düzeyi dağılımları

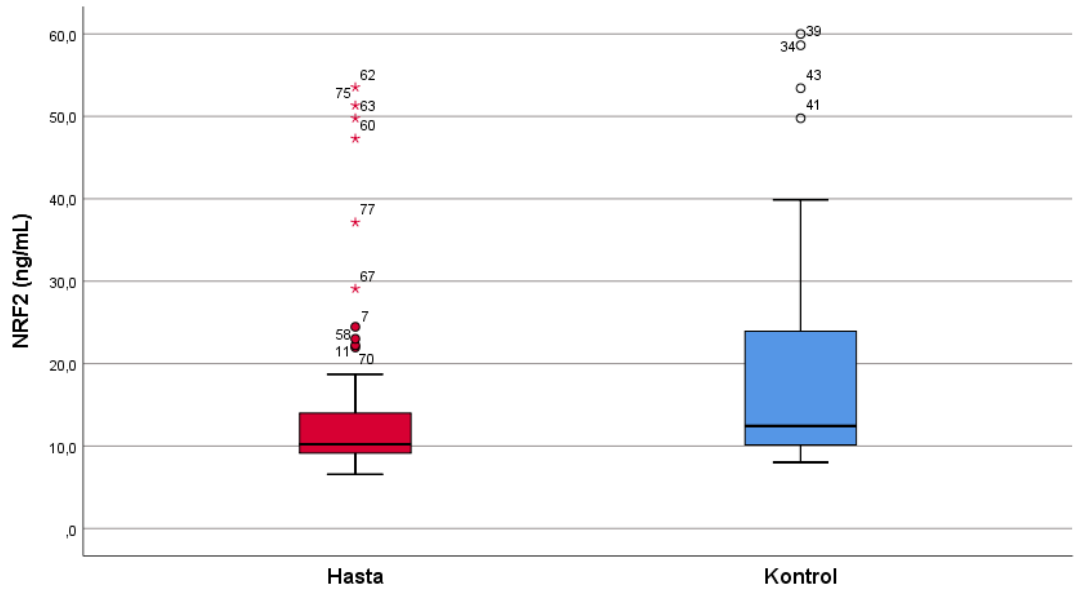
4.5 Hasta ve Kontrol Gruplarında Serum NRF2 ve SeP Düzeyleri

Hasta grubu serum NRF2 medyan (min-maks) düzeyi 10,2 (6,6-53,5) ng/mL iken, kontrol grubunda 12,4 (8,0-58,6) ng/mL olarak bulundu. Hasta grubunun serum

NRF2 düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,026$) (Tablo 26). Psoriasis hastaları ve kontrol grubunda serum NRF2 düzeyi dağılımları Şekil 6’da verilmiştir.

Tablo 26. Hasta ve kontrol gruplarında serum NRF2 düzeyi (ng/mL)

	Medyan	Min	Maks	p
Hasta	10,2	6,6	53,5	0,026
Kontrol	12,4	8	58,6	



Şekil 6. Hasta ve kontrol grubunun serum NRF2 düzeyi dağılımları

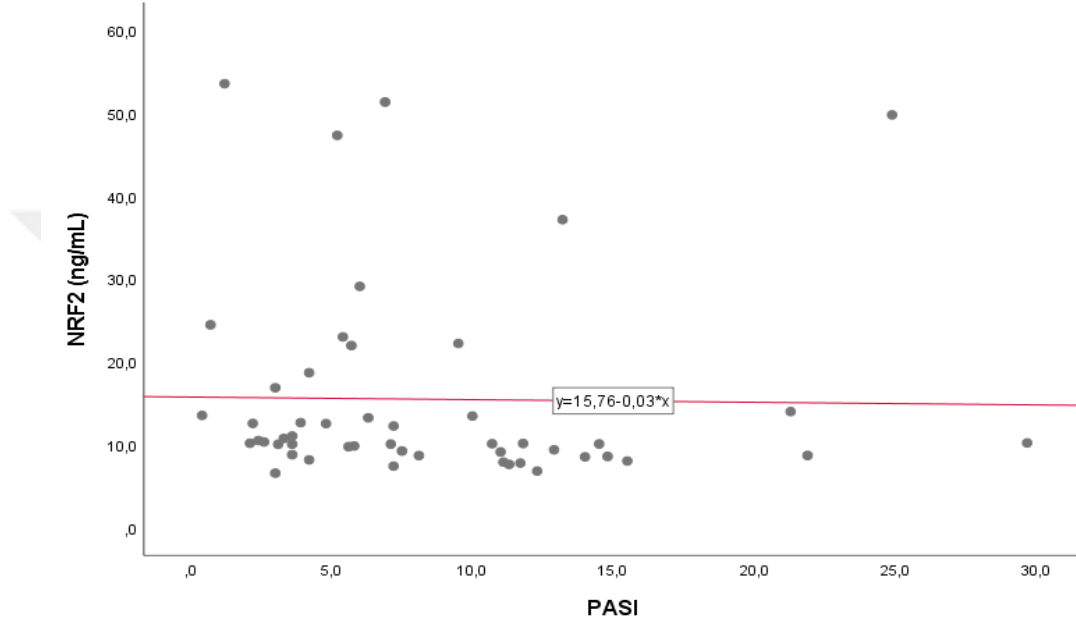
Hasta ve kontrol grubu serum SeP medyan (min-maks) değerleri sırasıyla 4,5 (1,8-20) mg/L ve 4,3 (1,5-18,6) mg/L olarak gözlendi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,788$) (Tablo 27).

Tablo 27. Hasta ve kontrol gruplarında serum Selenoprotein-P düzeyi (mg/L)

	Medyan	Min	Maks	p
Hasta	4,5	1,8	20	0,788
Kontrol	4,3	1,5	18,6	

4.6 Serum NRF2 ve SeP Düzeylerinin Hastalık Şiddeti, Tırnak ve Eklem Tutulumu ile Korelasyonu

Serum NRF2 düzeyleriyle PASI skorları arasındaki ilişki incelendiğinde serum NRF2 düzeyleri ve PASI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve düşük düzeyde negatif korelasyon gözlemlendi ($p=0,044$, $\rho=-0,287$). Serum NRF2 ile hastalık şiddeti (PASI) arasındaki ilişki Şekil 7’de verilmiştir.



Şekil 7. Serum NRF2 düzeyi ile PASI ilişkisi

Tırnak tutulumu olan hastaların serum NRF2 düzeyi medyan (min-maks) değeri 10,1 (6,8-47,8) ng/mL, tırnak tutulumu olmayan hastaların serum NRF2 düzeyi 10,8 (6,6-53,5) ng/mL olarak tespit edildi. Tırnak tutulumu olan ve olmayan hastaların serum NRF2 düzeyleri açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,197$). Psoriasis hastalarının NAPSİ skorları ile serum NRF2 korelasyonu incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p=0,120$, $\rho=-0,223$).

Tablo 28. Psoriasis hastalarında tırnak tutulum varlığına göre serum NRF2 düzeyleri

Hasta Grubu	Medyan	Min	Maks	p
Tırnak Tutulumu Olan	10,1	6,8	47,8	0,197
Tırnak Tutulumu Olmayan	10,8	6,6	53,5	

Eklem tutulumu olan hastaların serum NRF2 düzeyi ile olmayan hastaların serum NRF2 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,587$).

Psoriasis hastalık süresiyle serum NRF2 düzeylerinin ilişkisi incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,110$, $\rho=-0,229$).

Psoriasis hastalarının PASI skorları ile serum SeP korelasyonu incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p=0,062$, $\rho:-0,266$).

Tırnak tutulumu olan hastaların serum SeP düzeyi medyan (min-maks) değeri 4,4 (1,8-23,1) ng/mL, tırnak tutulumu olmayanların 5,4 (2,7-28,0) ng/mL olarak tespit edildi. Tırnak tutulumu olan ve olmayan hastaların serum SeP düzeyleri açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,121$).

Tablo 29. Psoriasis hastalarında tırnak tutulum varlığına göre serum SeP düzeyleri

Hasta Grubu	Medyan	Min	Maks	p
Tırnak Tutulumu Olan	4,4	1,8	23,1	0,121
Tırnak Tutulumu Olmayan	5,4	2,7	28,0	

NAPSI skorları ile serum SeP korelasyonu incelendiğinde ise negatif yönde zayıf korelasyon varlığı görüldü ($p= 0,014$, $\rho:-0,345$).

Eklem tutulumu olan hastaların serum SeP düzeyi ile eklem tutulumu olmayan hastaların serum SeP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,506$).

5.TARTIŞMA

Psoriasis, eritemli, skuamlı papüllerin ve plakların görüldüğü, çeşitli komorbiditelerin eşlik ettiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Çoğunlukla saçlı deri, diz, dirsek gibi ekstansör yüzeylerde simetrik olarak yerleşir. Hastalık tırnak ve eklemleri de tutarak kalıcı hasarlara yol açabilir. Toplumda oldukça yaygındır ve prevalansı coğrafik bölgelere göre değişmektedir. Genel popülasyonda yaklaşık %0,1 ile %2 aralığında görülmektedir [23]. Etiyopatogenezi henüz tam anlaşılamamıştır ve hastalığın multifaktöriyel etiyolojik bir zemine sahip olduğu kabul edilmektedir. Genetik yatkınlığa ilave olarak hastalığın gelişiminde sigara, alkol, enfeksiyonlar, çeşitli ilaçlar, obezite ve stres gibi birçok faktör önemli rol oynamaktadır [2]. Hastalık etkilenen bireylerde yaşam kalitesinde önemli derecede bozulmalara yol açmaktadır. Yapılan birçok çalışmada psoriasisın önemli komorbiditelere neden olduğu belirlenmiştir. Sık bildirilen komorbiditeler arasında DM, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, metabolik sendrom, KVH'lar, psikiyatrik komorbiditeler ve İBH bulunmaktadır [5]. Bu nedenle psoriasis tanısının ve eşlik edebilecek komorbiditelerin erken saptanması, tedavi edilmesi ve yönetimi hastalarda morbiditenin azaltılması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Psoriasis hastalarının ailelerinde hastalığın prevalansı, genel popülasyona kıyasla belirgin şekilde daha yüksektir. Pozitif aile öyküsü olan bireylerde hastalık genellikle erken başlangıçlıdır ve HLA-Cw6 pozitifliği ile karakterizedir; bu hastalarda klinik seyir genellikle daha şiddetli olmaktadır [24]. **Albotelli** ve arkadaşlarının psoriasis hastalarında yaptığı 1376 kişilik bir çalışmada 632 (%45,9) kişide aile öyküsü saptanmıştır [163]. **López-Estebarez** ve arkadaşlarının yapmış olduğu 1022 hastayı içeren çalışmada 479 kişide (%49) aile öyküsü saptanmıştır. Hastalığın şiddeti ile aile öyküsü arasında ilişki saptanmamış fakat aile öyküsü olan hastalarda hastalığın başlangıç yaşı daha erken saptanmıştır [164]. Bizim çalışmamızda ise psoriasis hastalarında %38 oranında aile öyküsü mevcuttu. Aile öyküsü olan hastaların PASI skor medyan (min-maks) değeri 9,5 (2,2-21,3) iken, aile öyküsü olmayan hastaların PASI skor medyan (min-maks) değeri 5,4 (0,4-29,7) olarak saptadık. Aile öyküsü olan ve olmayan hastaların PASI skorları karşılaştırıldığında ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Aile öyküsü olan hastaların psoriasis başlangıç yaş ortalaması değeri $30,05 \pm 12,1$ yıl, aile öyküsü

olmayan hastaların $30,16 \pm 13,9$ yıl olarak saptandı. Aile öyküsü olan ve olmayan hastaların psoriasis başlangıç yaş ortalaması karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızın sınırlı örneklem büyüklüğü nedeniyle aile öyküsü, PASI değerleri ve hastalık başlangıç yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptayamadığımızı düşünüyoruz. Bu nedenle aile öyküsü, PASI ve hastalık başlangıç yaşı arasındaki ilişki hakkında daha doğru sonuçlar için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır

Sigara kullanımı inflamatuvar, oksidatif ve genetik mekanizmalar yoluyla psoriasis tetikleyebilir. Ayrıca, sigara içmek psoriasisde rol oynayan sinyal yollarını aktive edebilir. Psoriasis hastalarında sigara kullanımı, genel popülasyona kıyasla daha yaygındır. Bunun yanı sıra, sigara kullanımı yüksek PASI skoru, artmış tırnak tutulumu ve KVKH riski ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [2]. **Armstrong** ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde, 25 vaka kontrol çalışmasının birleştirilmiş analizinde sigara kullanan hastalarda psoriasis görülme oranının yüksek olduğu bulunmuştur [165]. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde psoriasis hastalarında sigara kullanım oranı yüksek bulundu. Psoriasis hastalarında %68, kontrol grubunda %30 oranında sigara kullanımı mevcuttu. Hasta grubunun sigara kullanım oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Sigara içen hasta grubunun PASI skor medyan (min-maks) değeri 7,2 (0,4-29,7), sigara içmeyenlerin ise 5,7 (0,7-15,5) olarak saptandı. Sigara içen ve içmeyen hastalar PASI skorları açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara içen hastaların %58,8'inde, içmeyen hastaların %68,8'inde tırnak tutulumu olduğu saptandı. Tırnak tutulumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Literatürde sigara kullananlarda yüksek PASI skoru ve artmış tırnak tutulumu saptanmasına rağmen çalışmamızda sigara içen psoriasis hastalarında sigara kullanımı ile PASI skoru ve tırnak tutulumu arasında ilişki saptamadık.

Alkol kullanımı ile psoriasis arasında karmaşık bir ilişki bulunmaktadır. hastalarda alkol kullanım oranları genel nüfusa göre daha yüksektir ve alkol bağımlılığı, psoriasisin şiddetini artırmakta ve tedavi etkinliğini azaltmaktadır [2]. Ancak **Dai** ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada toplam 60136 katılımcı çalışmaya katılmış ve alkol kullanan hastalarda psoriasis gelişimi açısından bir ilişki olmadığı görülmüştür [166]. **Poikolainen** ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise psoriasis hastalarında alkol kullanımının genel popülasyona oranla daha yüksek olduğunu görülmüştür [167]. Alkol tüketimi ile psoriasis arasındaki ilişki

karmaşık ve çok faktörlüdür. Bu çalışmalar çelişkili bulgular sunmaktadır. Bizim çalışmamızda hasta grubunun %30'unda, kontrol grubunun ise %18'inde alkol kullanımı mevcuttu. Hasta grubunda alkol kullanım oranı daha yüksek olmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Yağ dokusu, inflamasyon ve immunitede rol oynar. Yağ dokusunun artışı, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak psoriasis şiddetini artırabilir [104]. Obezite, psoriasis için bağımsız bir risk faktörüdür. Psoriasis gelişimi üzerine yapılan çalışmalarda VKİ arttıkça psoriasis riskinin de yükseldiği bulunmuştur [102]. **Kumar** ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği prospektif çalışmada, VKİ ve bel çevresi artışının psoriasis gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir [168]. **Langan** ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği kesitsel çalışmada, 4.065 psoriasis hastası ve 40.650 kontrol grubu yer almış, bu çalışmada psoriasis şiddeti ile obezite şiddeti arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca psoriasis şiddeti arttıkça metabolik sendrom varlığının da arttığı saptanmıştır [169]. Biz çalışmamızda hasta grubu ortalama vücut ağırlık değerini $81,8 \pm 15,9$ kg, kontrol grubunda ise $73,9 \pm 15,2$ kg olarak saptadık. Hasta grubu bel çevresi değerini $93,0 \pm 14,3$ cm, kontrol grubu bel çevresi değerini $78,2 \pm 14,3$ cm olarak saptadık. Hasta grubu VKİ değerini $29,1 \pm 5,5$ kg/m², kontrol grubu VKİ değerini ise $25,4 \pm 4,4$ kg/m² olarak saptadık. Çalışmamızda, psoriasisli hastaların kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek VKİ, bel çevresi ve vücut ağırlık değerlerine sahip olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular literatürdeki çalışmalar ile uyumludur. Psoriasis ve obezite arasındaki bu ilişki, ortak patolojik mekanizmaların var olabileceğini göstermektedir. Özellikle kronik inflamasyon, insülin direnci ve adiponektin düzeylerindeki değişiklikler, bu iki hastalık arasında ilişkiye neden olabilir [5].

Psoriasis bağımsız olarak artmış DM riski ile ilişkilidir. Ayrıca psoriasis şiddeti arttıkça, DM riski, insülin direnci ve DM komplikasyonları olasılığının da arttığı öne sürülmektedir. Bu durum geleneksel risk faktörlerinden, örneğin VKİ' den bağımsızdır [102]. **Yeung** ve arkadaşlarının yaptığı 9.035 hastayı içeren popülasyon bazlı çalışmada, DM ile psoriasis arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca psoriasis şiddeti arttıkça hem DM riski hem de DM komplikasyonları ile birlikte tedavi ihtiyaçlarının da arttığı gösterilmiştir [170]. Çalışmamızda psoriasisli hastaların %14'ünde DM, kontrol grubunun ise %6'sında DM saptandı. Hasta grubundaki DM oranı kontrol grubuna göre daha fazlaydı. Hasta grubunda bu oran fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda elde edilen sonuçların

istatistiksel olarak anlamlı olmaması, örneklem büyüklüğünün sınırlı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Psoriasis ile hipertansiyon arasındaki ilişkiye dair kesin mekanizmalar henüz netleşmemiştir ancak olası etiyolojik bağlantılar arasında renin-anjiyotensin sisteminin disfonksiyonu, artmış endotelin-1 seviyeleri ve artmış oksidatif stres sayılabilir [171]. **Qureshi** ve arkadaşları 10.677 kadın üzerinde yaptığı kohort çalışmasında psoriasisli hastalarda hipertansiyon gelişme riskini incelemişler ve psoriasisli hastalarda hipertansiyon riskinin arttığını göstermişlerdir [172]. **Neimann** ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada hipertansiyonun psoriasis ile bağımsız ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak diğer kardiyovasküler risk faktörleri için yapılan incelemeler sonrasında bu ilişki devam etmemiştir [173]. Biz çalışmamızda hasta grubunun %14'ünde hipertansiyon, kontrol grubunun %10'unda hipertansiyon saptadık. Çalışmamızda, psoriasisli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında hipertansiyon prevalansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Bu bulgu, literatürdeki çelişkili sonuçları destekler niteliktedir. Ayrıca sınırlı örneklem büyüklüğümüz nedeniyle sonuçlarımızın kesin olmadığı ve bu konuyla ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu anlaşılmaktadır.

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar psoriasisin MI ve majör kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir. Bazı çalışmalar psoriasis ile majör kardiyovasküler olaylar arasında anlamlı bir ilişki bulamamış olsa da, çoğu sistematik derleme ve meta-analiz çeşitli KVH ile psoriasis arasında önemli ilişkiler göstermiştir [106]. **Ahlehoff** ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmasında psoriasis hastalarında artmış majör kardiyovasküler olaylar gözlemlenmiş ve ayrıca hastalığın şiddeti ile bu olayların sıklığının da arttığı belirlenmiştir [174].

Psoriatik artrit inflamatuvar bir hastalıktır ve psoriasisli hastaların yaklaşık %30'unda ortaya çıkabilmektedir. PsA prevalansı sıklıkla 30–60 yaş aralığındaki hastalarda görülür ve erkeklerle kadınları eşit şekilde etkiler. PsA patogenezinde psoriasisde olduğu gibi IL-17/IL-23 yolu kritik bir rol oynamaktadır. PsA gelişimi açısından risk faktörleri arasında HLA bölgesindeki genetik yatkınlık, psoriasisin şiddeti, tırnak distrofik değişiklikleri ve obezite gibi birçok faktör bulunmaktadır [7]. **Madland** ve arkadaşlarının çalışmasında toplam 634 PsA hastası değerlendirilmiştir. Katılımcıların cinsiyetleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Prevalansın en sık 40-60 yaş aralığında görüldüğü tespit edilmiştir. Klinik olarak en sık rastlanan alt tip ise oligoartiküler olarak rapor edilmiştir [175]. Bizim çalışmamızda hasta grubunun

%34'ünde eklem tutulumu saptadık. Eklem tutulumu olan hastaların psoriasis başlangıç yaş değeri $43,24 \pm 11,4$ yıl, eklem tutulumu olmayan hastaların psoriasis başlangıç yaş değeri $39,9 \pm 11,8$ yıl olarak saptandı. Eklem tutulumu olan ve olmayan hastaların psoriasis başlangıç yaş ortalaması karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Eklem tutulumu olanların %64,7'sinde, eklem tutulumu olmayanların %60,6'sında tırnak tutulumu olduğu görüldü. Eklem tutulumu olan ve olmayan hastalar tırnak tutulumu açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Eklem tutulumu olan hastaların %82,4'ü kadın iken eklem tutulumu olmayanların %27,3'ü kadın olarak saptandı. Eklem tutulumu olan hastalarda kadın cinsiyeti eklem tutulumu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Bu farklılığın çalışmamızın hasta sayısının sınırlı olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Tırnak psoriasis prevalansı yaklaşık %6 ile %82 arasında değişen bir durumdur. Genellikle tırnaklarda pitting şeklinde kendini göstermektedir. Tırnak tutulumu psoriasis hastalık süresi ve şiddetiyle yakından ilişkilidir ve PsA gelişme riskini artırabilir. Çoğu hastada tırnak psoriasis ile kutanöz psoriasis aynı anda veya sonrasında ortaya çıkarken, bazı durumlarda sadece tırnak tutulumu olabilir. Şiddetli tırnak tutulumu ve buna bağlı fonksiyonel bozulmalar, hastanın yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etki yaratmaktadır [81]. **Augustin** ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği kesitsel çalışmada, hastaların %40,9'unda tırnak tutulumu tespit edilmiştir. Tırnak tutulumu olan hastalarda ise hastalık süresi ve şiddeti daha yüksek saptanmıştır[80]. Çalışmamızda hastaların %62'sinde tırnak tutulumu saptandı. Hasta grubunda %34 eklem tutulumu varken tırnak tutulumu olan hastalarda eklem tutulum oranı %36 olarak saptandı.

Psoriasis keratinositlerin anormal hiperproliferasyonu ve bağışıklık hücresi infiltrasyonu ile karakterize inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Patogenezinde endojen faktörler ve sitokinler tarafından tetiklenen doğal immün sistem aktivasyonu, inflamatuvar süreçler ve T lenfositleri aracılığıyla yönlendirilen otoimmün reaksiyonlar rol oynamaktadır. IL-23 aracılı Th17 yolu merkezi bir inflamatuvar yol olarak kabul edilmekte, oksidatif stres ve ROS birikimi de bu patogeneze katkıda bulunmaktadır [12, 40].

SeP, SELENOP geni tarafından kodlanan ve esasen karaciğerde üretilen bir glikoprotein olup, selenyum vücut dokularına taşıma ve dağıtma işlevini yerine getirir. Bunun yanı sıra antioksidatif süreçlerde de rol oynamaktadır. SeP, glutatyon

peroksidaz benzeri enzim aktivitesine sahip olmasıyla tanınan çok işlevli bir protein görevi görür. Fosfolipid peroksidaz aktivitesi ile birlikte, SeP'in redoks homeostazisinde önemli roller üstlendiği düşünülmektedir. Bu durum, değişen plazma SeP seviyelerinin redoks dengesizliklerine yol açabileceğini ve bu dengenin birçok hastalıkla ilişkilendirildiğini göstermektedir [16, 161]. Psoriasis patolojik süreçlerin gelişiminde, inflamasyonla güçlü bir bağlantısı bulunan oksidatif stres de rol oynar. Bu yüzden SeP düzeyleri de psoriasis hastalarında anlamlı farklılık yaratabilir. **Choi** ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği prospektif gözlemsel kohort çalışmasında, 446 sağlıklı gönüllü ve 426 DM hastası incelenmiş, VKİ ve bel çevresindeki artış ile serum SeP seviyesinin yükseldiği tespit edilmiştir. Ayrıca, NAYKH ve visceral obezitesi olan bireylerde serum SeP konsantrasyonunun anlamlı düzeyde arttığı bulunmuştur [162]. **Kikuchi** ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği vaka kontrol çalışmasında 65 pulmoner hipertansiyon (PHT) tanısı almış hasta ve 20 kontrol grubu incelenmiş ve PHT olan hastaların kontrol grubuna göre daha yüksek serum SeP seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir [176]. **Chen** ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği 63 kişiden oluşan çalışmada aşırı kilolu ve obez bireylerde serum SeP seviyelerinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışma serum SeP düzeyinin VKİ ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır [177]. **Baran** ve arkadaşlarının psoriasis hastaları üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada ise 33 hasta ve 15 kontrol grubu yer almıştır. Serum SeP düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca sistemik tedavi alan hastalarda serum SeP düzeyinin normalleştiği belirtilmiştir. Ancak serum SeP düzeyinin tedavi öncesinde psoriasis şiddeti veya VKİ ile anlamlı bir ilişki göstermediği saptanmıştır [16]. Bizim çalışmamızda psoriasis hastalarında serum SeP medyan (min-maks) değeri 4,5 (1,8-20) mg/L, kontrol grubunun ise 4,3 (1,5-18,6) mg/L olarak saptanmıştır. Psoriasis hastalarında serum SeP düzeyi yüksek olmasına rağmen bu yükseklik iki grup arasında anlamlı değildi. Eklem tutulumu olan ve olmayan hastaların serum SeP düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Tırnak tutulumu olan hastaların serum SeP düzeyi medyan (min-maks) değeri 4,4 (1,8-23,1) ng/mL, tırnak tutulumu olmayanların 5,4 (2,7-28,0) ng/mL olarak tespit edildi. Tırnak tutulumu olan ve olmayan hastaların serum SeP düzeyleri açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. NAPSİ skorları ile serum SeP düzeyleri incelendiğinde ise negatif yönde zayıf korelasyon varlığı görüldü.

NRF2 bir transkripsiyon faktörü olarak antioksidan genlerin kontrolünü üstlenir. Nükleusa geçtikten sonra NRF2 temel lösün fermuarı ile küçük proteinler arasında heterodimer oluşumunu gerçekleştirir. Bu işlem, NRF2'nin ARE'ye bağlanmasını sağlayarak ilgili genlerin transkripsiyonunu başlatır [12, 14]. NRF2 antioksidan genler, proteostaz ve metabolik genler üzerinde etkilidir. Araştırmalar, NRF2'nin hücrel redoks homeostazı, mitokondri sağlığı ve lipid peroksidasyonu açısından kritik bir rol oynadığını göstermektedir. NRF2 yolu otoimmün, gastrointestinal, iskemik, nörodejeneratif hastalıklar ve psoriasis gibi çeşitli inflamatuvar hastalıklar için bir hedef olarak görülmektedir [14]. NRF2'nin psoriasis patogeneziindeki rolü hem koruyucu hem de patojenik etkiler barındırabilir. Hayvan modellerinde gerçekleştirilen araştırmalar, serum NRF2 eksikliğinin inflamatuvar süreçleri artırdığını ve keratinizasyonu etkileyen sitokinlerin (IL-6, TNF, IL-23, IL-17) ifadesini yükselttiğini ortaya koymaktadır. Öte yandan, epidermisteki artmış NRF2 aktivasyonunun keratinosit proliferasyonunu olumsuz etkileyebileceği ve bu durumun psoriasis lezyonlarının şiddetini arttırabileceği öne sürülmektedir [12]. **Maicas** ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı çalışmada, transgenik farelerden alınan şiddetli artrite yol açtığı bilinen serum sağlıklı farelere verilmiştir. Serum NRF2 eksikliği olan farelerde artrit, diğer farelerle karşılaştırıldığında daha kısa sürede gelişmiştir [178]. **Mozzini** ve arkadaşlarının koroner arter hastalığı tanısı alan 29 hasta ile 28 sağlıklı birey üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, hasta grubundaki serum NRF2 mRNA ve protein ekspresyonunun sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlenmiştir [179]. **Nie** ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, 30 diyabetik nefropatili hasta ile 30 kişilik kontrol grubu incelenmiştir. Bu çalışmada, hasta grubunda serum çinko ve serum NRF2 mRNA ekspresyonunun sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir. Ayrıca hasta grubunda çinko düzeyi düşük olanlar ile normal düzeyde olanlar arasında serum NRF2 mRNA seviyesinde anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir [180]. **Pedruzzi** ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, 20 hemodiyaliz hastası ile 11 kişilik kontrol grubu incelenmiştir. Sonuçlar hemodiyaliz hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla serum NRF2 mRNA ifadelerinin anlamlı derecede düşük, NF-κB ifadelerinin ise anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir [181]. Yapılan bu çalışmalar kronik hastalıklarda serum NRF2 düzeyinin düşük olduğunu göstermektedir ve NRF2 eksikliğinin inflamatuvar süreçleri arttırabileceğini düşündürmektedir. Az sayıda çalışma ise bazı hastalıklarda serum NRF2 düzeyinin arttığını göstermiştir. **Wang** ve

arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada romatoid artrit tanısı konulan 100 hasta ile 42 sağlıklı kontrol grubundan serum örnekleri toplanmıştır. Romatoid artrit hastalarında serum NRF2 düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca serum NRF2 düzeyinin hastalık aktivitesi ile pozitif korelasyon gösterdiği ve tedavi sonrasında serum NRF2 düzeylerinin düştüğü belirtilmiştir [182]. **Rasmussen** ve arkadaşlarının çalışmasında ise 75 kronik böbrek yetmezliği tanılı hasta grubu ile 21 sağlıklı kontrol grubu incelenmiştir. Araştırma sonucunda serum NRF2 düzeyinin bifazik bir seyir izlediği belirtilmiştir. Hafif-orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan hasta grubunun serum NRF2 düzeyi, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekken, şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hasta grubunun serum NRF2 düzeyi ise sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Literatüre baktığımızda kronik hastalıklarda serum NRF2 düzeyi düşük bulunsun da birkaç çalışmada serum NRF2 düzeyinin arttığından bahsedilmiştir [183]. Henüz psoriasis hastalarının serumunda NRF2 düzeyi içeren çalışma mevcut değildir. Bizim çalışmamızda kontrol grubu serum NRF2 medyan (min-maks) değeri 12,4 (8,0-58,6) ng/mL iken, hasta grubunda 10,2 (6,6-53,5) ng/mL olarak bulundu. Hasta grubunun serum NRF2 düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede düşük bulundu. Serum NRF2 düzeyleriyle PASI skorları arasındaki ilişki incelendiğinde NRF2 ve PASI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve düşük düzeyde negatif korelasyon gözlemlendi. Eklem tutulumu olan ve olmayan hastaların serum NRF2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Psoriasis hastalarının NAPSİ skorları ile serum NRF2 korelasyonu incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Psoriasis hastalık süresiyle serum NRF2 düzeylerinin ilişkisi incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda, psoriasisli hastaların kontrol grubuna kıyasla serum NRF2 düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu, ancak serum SeP düzeylerinde psoriasis hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadığı görülmüştür. Serum NRF2 düzeylerinin PASI ile negatif korelasyon göstermesi, oksidatif stresin hastalık aktivitesiyle ilişkili olabileceğini ve NRF2'nin potansiyel bir biyobelirteç ve terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, psoriasis patogeneğinde oksidatif stresin önemini vurgulamakta ve NRF2'yi hedefleyen yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için potansiyel bir yol sunmaktadır. Ancak, SeP ve NRF2

arasındaki karmaşık etkileşimleri ve diğer biyolojik yollarla olan ilişkilerini daha iyi anlamak için daha geniş çaplı ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

Araştırmamızda yaş ve cinsiyet açısından benzer özellikler taşıyan psoriasis hasta grubu ile kontrol grubunun serum NRF2 ve SeP düzeyleri incelenerek, psoriasis şiddeti, tırnak ve eklem tutulumu arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hasta ve kontrol grubu arasında boy dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,160$). Hasta grubunun ortalama vücut ağırlığı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,013$). Hasta grubunun bel çevresi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Hasta grubunun VKİ ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$).

Ek hastalık görülme oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,005$). Gruplar DM ve hipertansiyon açısından sırasıyla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,182$, $p=0,538$).

Hasta grubunun sigara kullanım oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Kontrol ve hasta grubunun alkol kullanım durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p<0,001$).

Hasta grubunun %34'ünde eklem tutulumu ve %62'sinde tırnak tutulumu saptandı.

Hasta grubunun CRP değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,044$). Hasta ve kontrol grubu arasında ESH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,117$).

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında SeP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,788$). Psoriasis hastalarının PASI skorları ile SeP korelasyonu incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p=0,062$, $\rho=-0,266$). Eklem tutulumu olan hastaların SeP düzeyi ile

eklem tutulumu olmayan hastaların SeP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,506$). Tırnak tutulumu olan ve olmayan hastaların Sep düzeyleri açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,121$). NAPSI skorları ile SeP düzeyleri incelendiğinde ise negatif yönde zayıf korelasyon varlığı görüldü ($p=0,014$, $\rho=-0.345$).

Hasta grubunun serum NRF2 düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,026$). Serum NRF2 düzeyleriyle ile PASI skorları arasındaki ilişki incelendiğinde serum NRF2 ve PASI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve düşük düzeyde negatif korelasyon gözlemlendi ($p=0,044$, $\rho=-0,287$). Eklem tutulumu olan hastaların serum NRF2 düzeyi ile olmayan hastaların serum NRF2 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,587$). Tırnak tutulumu olan ve olmayan hastaların serum NRF2 düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,197$). Psoriasis hastalarının NAPSİ skorları ile serum NRF2 korelasyonu incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p= 0,120$, $\rho=-0,223$).

Sonuç olarak çalışmamızda psoriasis hastalarında serum NRF2 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilirken serum SeP düzeyi ile kontrol grubu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ayrıca serum NRF2 düzeylerinin PASI ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. NRF2'nin antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri göz önüne alındığında bu proteinin eksikliğinin psoriasis gelişiminde ve şiddetinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamız NRF2'nin psoriasis hastalarında potansiyel bir biyobelirteç olabileceği yönünde ilk adımlardan birini atmaktadır. Ancak, çalışmamızdaki hasta sayısının sınırlı olması ve literatürde psoriasis hastalarında serum NRF2 düzeyi ile ilgili çalışma bulunmaması nedeniyle daha geniş çaplı ve uzun dönemli çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bu tür çalışmalar, antioksidan proteinlerden olan SeP ve NRF2'nin psoriasis patogenezindeki rolünü aydınlatarak ve hastalığın tanısında ve tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Kimmel GW, Lebwohl M. Psoriasis: overview and diagnosis. Evidence Based Psoriasis. 2018;1-16.
2. Liu S, He M, Jiang J, Duan X, Chai B, Zhang J, et al. Triggers for the onset and recurrence of psoriasis: a review and update. Cell Commun Signal. 2024;22(1):108.
3. Khairutdinov VR, Mikhailichenko AF, Belousova IE, Kuligina ES, Samtsov AV, Imyanitov EN. The role of intradermal proliferation of T-cells in the pathogenesis of psoriasis. An Bras Dermatol. 2017;92:41-4.
4. Bejarano JJR, Valdecantos WC. Psoriasis as autoinflammatory disease. Dermatol Clin. 2013;31(3):445-60.
5. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. J Dermatol. 2008;19(1):5-21.
6. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco A, Aguilar M, et al. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(11):1387-404.
7. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W, et al. Psoriatic arthritis. Nat Rev Dis Primers. 2021 2021/08/12;7(1):59.
8. Ji C, Wang H, Bao C, Zhang L, Ruan S, Zhang J, et al. Challenge of nail psoriasis: an update review. Clin Rev Allergy Immunol. 2021:1-26.
9. Ventura A, Mazzeo M, Gaziano R, Galluzzo M, Bianchi L, Campione E. New insight into the pathogenesis of nail psoriasis and overview of treatment strategies. Drug Des Devel Ther. 2017:2527-35.
10. Weisman S, Pollack C, Gottschalk R. Psoriasis disease severity measures: comparing efficacy of treatments for severe psoriasis. J Dermatolog Treat. 2003;14(3):158-65.
11. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis—oral therapy with a new retinoid. Dermatology. 1978;157(4):238-44.
12. Ogawa T, Ishitsuka Y. The role of KEAP1-NRF2 system in atopic dermatitis and psoriasis. Antioxidants. 2022;11(7):1397.
13. Yang L, Fan X, Cui T, Dang E, Wang G. Nrf2 promotes keratinocyte proliferation in psoriasis through up-regulation of keratin 6, keratin 16, and keratin 17. J Invest Dermatol. 2017;137(10):2168-76.

14. Han H, Zhang G, Zhang X, Zhao Q. Nrf2-mediated ferroptosis inhibition: a novel approach for managing inflammatory diseases. *Inflammopharmacology*. 2024;1-26.
15. Mita Y, Nakayama K, Inari S, Nishito Y, Yoshioka Y, Sakai N, et al. Selenoprotein P-neutralizing antibodies improve insulin secretion and glucose sensitivity in type 2 diabetes mouse models. *Nature communications*. 2017;8(1):1658.
16. Baran A, Nowowiejska J, Krahel JA, Kaminski TW, Maciaszek M, Flisiak I. Higher serum selenoprotein P level as a novel inductor of metabolic complications in psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):4594.
17. Gürer MA, Adışen E. Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. *Turkderm*. 2008;42.
18. Burg G, Geiges M. Lepra vulgaris. History of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;8(3):1483r1.
19. Şendur N. Hastalığın tarihsel süreci ve tanımlanması. In: Alpsoy E, Ergun, T., & Şendur, N., editor. *Tüm yönleriyle psoriasis: Galenos yayınevi*; 2020. p. 3-6.
20. Van de Kerkhof P. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo, J. L., & Rapini, R. P., editor. *Dermatology*. 3rd ed. ed. Edinburgh: Elsevier Saunders; 2012. p. 125-49.
21. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):377-85.
22. Kundakci N, Türsen Ü, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol*. 2002;41(4):220-4.
23. Griffiths CE, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JN. Psoriasis. *The Lancet*. 2021;397(10281):1301-15.
24. Mateu-Arrom L, Puig L. Genetic and Epigenetic Mechanisms of Psoriasis. *Genes*. 2023;14(8):1619.
25. Babaie F, Omraninava M, Gorabi AM, Khosrojerdi A, Aslani S, Yazdchi A, et al. Etiopathogenesis of psoriasis from genetic perspective: An updated review. *Current Genomics*. 2022;23(3):163.
26. Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, Simpson MA, Barker JN. Psoriasis and genetics. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(3):00015555-3384.
27. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *Journal of autoimmunity*. 2015;64:66-73.
28. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Jónsson HH, et al. Distinct clinical differences between HLA-Cw* 0602 positive and

- negative psoriasis patients—an analysis of 1019 HLA-C-and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol.* 2006;126(4):740-5.
29. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(3):450-6.
30. O’Rielly DD, Jani M, Rahman P, Elder JT. The genetics of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 2019;95:46-50.
31. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckl).* 2017;87-94.
32. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk factors for the development of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4347.
33. Munera-Campos M, Ballesca F, Carrascosa J. Paradoxical reactions to biologic therapy in psoriasis: a review of the literature. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2018;109(9):791-800.
34. Sagi L, Trau H. The koebner phenomenon. *Clin Dermatol.* 2011;29(2):231-6.
35. Armstrong A, Armstrong E, Fuller E, Sockolov M, Voyles S. Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *Br J Dermatol.* 2011;165(6):1162-8.
36. Farkas A, Kemeny L. Alcohol, liver, systemic inflammation and skin: a focus on patients with psoriasis. *Skin pharmacology and physiology.* 2013;26(3):119-26.
37. Armstrong A, Harskamp C, Armstrong E. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrition & diabetes.* 2012;2(12):e54-e.
38. Woźniak E, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Psychological Stress, Mast Cells, and Psoriasis—Is There Any Relationship? *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13252.
39. Danesh M, Murase JE. The immunologic effects of estrogen on psoriasis: A comprehensive review. *Int J Womens Dermatol.* 2015;1(2):104-7.
40. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1475.
41. Morizane S, Gallo RL. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol.* 2012;39(3):225-30.
42. Hänsel A, Günther C, Ingwersen J, Starke J, Schmitz M, Bachmann M, et al. Human slan (6-sulfo LacNAc) dendritic cells are inflammatory dermal dendritic cells in psoriasis and drive strong TH17/TH1 T-cell responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):787-94. e9.

43. Tokuyama M, Mabuchi T. New treatment addressing the pathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7488.
44. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nature Reviews Immunology.* 2009;9(8):556-67.
45. Blagov A, Sukhorukov V, Guo S, Zhang D, Eremin I, Orekhov A. The Role of Oxidative Stress in the Induction and Development of Psoriasis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2023 Jun 25;28(6):118.
46. Pleńkowska J, Gabig-Cimińska M, Mozolewski P. Oxidative Stress as an Important Contributor to the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 27;21(17).
47. Dong C, Lin L, Du J. Characteristics and sources of tissue-resident memory T cells in psoriasis relapse. *Curr Res Immunol.* 2023;4:100067.
48. Langley R, Krueger G, Griffiths C. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the rheumatic diseases.* 2005;64(suppl 2):ii18-ii23.
49. Dupire G, Droitcourt C, Hughes C, Le Cleach L. Antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 (3).
50. Leung AK, Barankin B, Lam JM, Leong KF. Childhood guttate psoriasis: An updated review. *Drugs in context.* 2023;12.
51. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, Brodsky M, Atanelov Z, Farahnik B, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl).* 2016:93-104.
52. Boyd AS, Menter A. Erythrodermic psoriasis: precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21(5):985-91.
53. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo Jr BF, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(4):655-62.
54. Benjegerdes KE, Hyde K, Kivelevitch D, Mansouri B. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl).* 2016:131-44.
55. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmunity reviews.* 2014;13(4-5):490-5.
56. Ohkawara A, Yasuda H, Kobayashi H, Inaba Y, Ogawa H, Hashimoto I, et al. Generalized pustular psoriasis in Japan: two distinct groups formed by differences in symptoms and genetic background. *Acta Derm Venereol.* 1996;76(1):68-71.
57. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol*

Venereol. 2017;31(11):1792-9.

58. Viguier M, Allez M, Zagdanski AM, Bertheau P, de Kerviler E, Rybojad M, et al. High frequency of cholestasis in generalized pustular psoriasis: evidence for neutrophilic involvement of the biliary tract. *Hepatology*. 2004;40(2):452-8.

59. Kondo RN, Araújo FM, Pereira AM, Lopes VCH, Martins LMM. Pustular psoriasis of pregnancy (Impetigo herpetiformis)-Case report. *An Bras Dermatol*. 2013;88:186-9.

60. Bangale-Daflapurkar S, Danve A. Pustular psoriasis of pregnancy successfully treated with cyclosporine. *American journal of therapeutics*. 2016;23(5):e1250-e2.

61. Oumeish OY, Farraj SE, Bataineh AS. Some aspects of impetigo herpetiformis. *Arch Dermatol*. 1982;118(2):103-5.

62. Xiao T, Li B, HE CD, CHEN HD. Juvenile generalized pustular psoriasis. *J Dermatol*. 2007;34(8):573-6.

63. Norlin JM, Löfvendahl S, Schmitt-Egenolf M. Health-related quality of life in patients with palmoplantar pustulosis—a Swedish register study. *Annals of Medicine*. 2024;56(1):2386524.

64. Kubota K, Kamijima Y, Sato T, Ooba N, Koide D, Iizuka H, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. *BMJ open*. 2015;5(1):e006450.

65. Setta-Kaffetzi N, Navarini AA, Patel VM, Pullabhatla V, Pink AE, Choon S-E, et al. Rare pathogenic variants in IL36RN underlie a spectrum of psoriasis-associated pustular phenotypes. *J Invest Dermatol*. 2013;133(5):1366.

66. Murakami M, Ohtake T, Horibe Y, Ishida-Yamamoto A, Morhenn VB, Gallo RL, et al. Acrosyringium is the main site of the vesicle/pustule formation in palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol*. 2010;130(8).

67. Kharawala S, Golembesky AK, Bohn RL, Esser D. The clinical, humanistic, and economic burden of generalized pustular psoriasis: a structured review. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(3):239-52.

68. Smith MP, Ly K, Thibodeaux Q, Bhutani T, Liao W, Beck KM. Acrodermatitis continua of Hallopeau: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2019:65-72.

69. Mengesha YM, Bennett ML. Pustular skin disorders: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3:389-400.

70. Sehgal VN, Verma P, Sharma S, Srivastava G, Aggarwal AK, Rasool F, et al. Acrodermatitis continua of Hallopeau: evolution of treatment options. *Int J Dermatol*.

2011;50(10):1195-211.

71. Waller J, Wu J, Murase J, Dyson S, Kelly K. Chronically painful right thumb with pustules and onycholysis. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(5):619-20.

72. Micali G, Verzi AE, Giuffrida G, Panebianco E, Musumeci ML, Lacarrubba F. Inverse psoriasis: from diagnosis to current treatment options. *Clin Cosmet Investig.* 2019;953-9.

73. Omland SH, Gniadecki R. Psoriasis inversa: a separate identity or a variant of psoriasis vulgaris? *Clin Dermatol.* 2015;33(4):456-61.

74. Cohen JM, Halim K, Joyce CJ, Patel M, Qureshi AA, Merola JF. Shedding Light on the "Hidden Psoriasis": A Pilot Study of the Inverse Psoriasis Burden of Disease (IPBOD) Questionnaire. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(8):1011-6.

75. Tsiogkas SG, Karamitrou EK, Grammatikopoulou MG, Zafiriou E, Bogdanos DP. Efficacy of tyrosine-kinase-2 and phosphodiesterase-4 inhibitors for scalp psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2024;40(2):155-63.

76. Chan CS, Van Voorhees AS, Lebwohl MG, Korman NJ, Young M, Bebo Jr BF, et al. Treatment of severe scalp psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(6):962-71.

77. Mosca M, Hong J, Haderl E, Brownstone N, Bhutani T, Liao W. Scalp psoriasis: a literature review of effective therapies and updated recommendations for practical management. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(3):769-97.

78. Alsenaid A, Ezmerli M, Srour J, Heppt M, Illigens BM, Prinz JC. Biologics and small molecules in patients with scalp psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(1):473-82.

79. Van de Kerkhof P, De Hoop D, De Korte J, Kuipers M. Scalp psoriasis, clinical presentations and therapeutic management. *Dermatology.* 1998;197(4):326-34.

80. Augustin M, Reich K, Blome C, Schäfer I, Laass A, Radtke M. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *British J Dermatol.* 2010;163(3):580-5.

81. Canal-García E, Bosch-Amate X, Belinchón I, Puig L. [Translated article] nail psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113(5):T481-T90.

82. Tan ES, Chong W-S, Tey HL. Nail psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13:375-88.

83. Sobecka-Frankiewicz M, Rudnicka J, Iwanicka-Grzegorek E, Mielczarek A. Oral changes in patients with psoriasis. *Int J Dermatol.* 2023;62(5):604-10.

84. Bronikowska-Kolasa A, Wojnowska D, Borzęcki A, Wdowiak L, Chodorowska G, Urban J, et al. Łuszczyca błony śluzowej jamy ustnej i narządów płciowych. *Nowa Medycyna*. 2006;1:6-12.
85. Picciani B, Santos VdC, Teixeira-Souza T, Izahias LM, Curty A, Avelleira JC, et al. Investigation of the clinical features of geographic tongue: unveiling its relationship with oral psoriasis. *Int J Dermatol*. 2017;56(4):421-7.
86. Rathod A, Neema S, Radhakrishnan S, Vendhan S, Tripathy DM, Vasudevan B. Palmoplantar Plaque Psoriasis is Associated with Diabetes, Hypertension, Obesity, and Metabolic Syndrome—A Case–Control Study. *Indian Dermatology Online Journal*. 2022;13(5):606-10.
87. Brunasso A, 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):1243-51.
88. Carrascosa J, Plana A, Ferrándiz C. Effectiveness and safety of psoralen-UVA (PUVA) topical therapy in palmoplantar psoriasis: a report on 48 patients. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2013;104(5):418-25.
89. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, Rajasekhar M, Garrood T, Evans HG, et al. Interleukin-17+ CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis & rheumatology*. 2014;66(5):1272-81.
90. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957-70.
91. Karmacharya P, Ogdie A, Eder L. Psoriatic arthritis and the association with cardiometabolic disease: a narrative review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X21998279.
92. Akkaya VB, CEYHAN AM. Psoriyazisde tanı ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005;1(13):62-7.
93. Basko-Plluska JL, Petronic-Rosic V. Psoriasis: epidemiology, natural history, and differential diagnosis. *Psoriasis (Auckl)*. 2012:67-76.
94. Lisi P. Differential diagnosis of psoriasis. *Reumatismo*. 2007;59(s1):56-60.
95. Syed ZU, Khachemoune A. Inverse psoriasis: case presentation and review. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12:143-6.
96. Dogra A, Arora AK. Nail psoriasis: the journey so far. *Indian journal of dermatology*. 2014;59(4):319-33.

97. Gulletta E, Bottoni U, Foti DP. Psoriasis, a new challenge for laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(7):1363-8.
98. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2004;150(5):917-28.
99. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):524-8.
100. Ragaz A, Ackerman AB. Evolution, maturation, and regression of lesions of psoriasis: New observations and correlation of clinical and histologic findings. *Am J Dermatopathol*. 1979;1(3):199-214.
101. Machado-Pinto J, Diniz MdS, Bavoso NC. Psoriasis: new comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2016;91(1):8-14.
102. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):377-90.
103. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *Journal of Dermatological Treatment*. 2008;19(1):5-21.
104. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Archives of internal medicine*. 2007;167(15):1670-5.
105. Jensen P, Skov L. Psoriasis and obesity. *Dermatology*. 2017;232(6):633-9.
106. Yamazaki F. Psoriasis: comorbidities. *J Dermatol*. 2021;48(6):732-40.
107. Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, Meier CR. Association between use of thiazolidinediones or other oral antidiabetics and psoriasis: A population based case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(3):421-9.
108. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Ståhle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(4):614-21.
109. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *Jama*. 2006;296(14):1735-41.
110. 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 Jul;14(4):267-71.
111. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 Feb;29(2):201-17.

112. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Sep;41(3 Pt 1):401-7.
113. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Digestive and Liver disease*. 2015;47(3):181-90.
114. Guenther L, Gulliver W. Psoriasis comorbidities. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2009;13(5_suppl):S77-S87.
115. Ma S, Zhong D, Chen H, Zheng Y, Sun Y, Luo J, et al. The immunomodulatory effect of bone marrow stromal cells (BMSCs) on interleukin (IL)-23/IL-17-mediated ischemic stroke in mice. *Journal of Neuroimmunology*. 2013;257(1-2):28-35.
116. Chi C-C, Wang J, Chen Y-F, Wang S-H, Chen F-L, Tung T-H. Risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in patients with psoriasis: a nationwide population-based cohort study. *J Dermatol Sci*. 2015;78(3):232-8.
117. Chiang YY, Lin HW. Association between psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(1):59-65.
118. Yang Y-W, Kang J-H, Lin H-C. Increased risk of psoriasis following obstructive sleep apnea: a longitudinal population-based study. *Sleep medicine*. 2012;13(3):285-9.
119. Spuls PI, Lecluse LL, Poulsen M-LN, Bos JD, Stern RS, Nijsten T. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis?: quantitative evaluation in a systematic review. *J Invest Dermatol*. 2010;130(4):933-43.
120. Kreft S, Kreft M, Resman A, Marko P, Kreft KZ. Computer-aided measurement of psoriatic lesion area in a multicenter clinical trial—Comparison to physician's estimations. *J Dermatol Sci*. 2006;44(1):21-7.
121. Poór AK, Brodsky V, Péntek M, Gulácsi L, Ruzsa G, Hidvégi B, et al. Is the DLQI appropriate for medical decision-making in psoriasis patients? *Arch Dermatol Res*. 2018;310:47-55.
122. Laws PM, Young HS. Topical treatment of psoriasis. Expert opinion on pharmacotherapy. 2010;11(12):1999-2009.
123. Van De Kerkhof P, Barker J, Griffiths C, Kragballe K, Mason J, Menter A, et al. Psoriasis: consensus on topical therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(7):859-70.

124. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *The Lancet*. 2007;370(9583):272-84.
125. Lee H-J, Kim M. Challenges and future trends in the treatment of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13313.
126. Torsekar R, Gautam MM. Topical therapies in psoriasis. *Indian dermatology online journal*. 2017;8(4):235-45.
127. Ramsay C. Management of psoriasis with calcipotriol used as monotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(3 Pt 2):S53-4.
128. Bruner CR, Feldman SR, Ventrapragada M, Fleischer Jr AB. A systematic review of adverse effects associated with topical treatments for psoriasis. *Dermatology Online Journal*. 2003;9(1).
129. Berger TG, Duvic M, Van Voorhees AS, VanBeek MJ, Frieden IJ. The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: safety concerns. Report of the American Academy of Dermatology Association Task Force. *J Am Acad Dermatol*. 2006 May;54(5):818-23.
130. Jacobi A, Mayer A, Augustin M. Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015;5:1-18.
131. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol*. 1999 Jan;38(1):16-24.
132. Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2008 Jul-Aug;26(4):380-6.
133. Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2008;26(4):380-6.
134. Zeichner JA. Use of topical coal tar foam for the treatment of psoriasis in difficult-to-treat areas. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010;3(9):37.
135. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers in medical science*. 2018;33:173-80.
136. Kaushik SB, Lebwohl MG. Review of safety and efficacy of approved systemic psoriasis therapies. *Int J Dermatol*. 2019;58(6):649-58.
137. Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, Niesmann J, Wilsmann-Theis D, Ghoreschi K, et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389(10068):528-37.

138. Raaby L, Zachariae C, Østensen M, Heickendorff L, Thielens P, Grønbæk H, et al. Methotrexate Use and Monitoring in Patients with Psoriasis: A Consensus Report Based on a Danish Expert Meeting. *Acta Derm Venereol*. 2017 Apr 6;97(4):426-32.
139. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Canadian Family Physician*. 2017;63(4):278-85.
140. Faerber L, Braeutigam M, Weidinger G, Mrowietz U, Christophers E, Schulze H, et al. Cyclosporine in severe psoriasis: results of a meta-analysis in 579 patients. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2:41-7.
141. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):451-85.
142. Ling MR. Acitretin: optimal dosing strategies. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(3):S13-S7.
143. Yamauchi PS, Rizk D, Kormilli T, Patnaik R, Lowe NJ. Systemic retinoids. Therapy of moderate to severe psoriasis New York: Marcel Dekker Inc. 2003:137-50.
144. Fala L. Otezla (Apremilast), an oral PDE-4 inhibitor, receives FDA approval for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and plaque psoriasis. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8(Spec Feature):105.
145. Reich K, Gooderham M, Green L, Bewley A, Zhang Z, Khanskaya I, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(3):507-17.
146. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2003;349(21):2014-22.
147. Reid C, Griffiths CE. Psoriasis and treatment: past, present and future aspects. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(3):69-79.
148. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne J-P, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *The Lancet*. 2005;366(9494):1367-74.
149. Reich K, Signorovitch J, Ramakrishnan K, Andrew PY, Wu EQ, Gupta SR, et al. Benefit-risk analysis of adalimumab versus methotrexate and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis: Comparison of adverse event-free response days in

the CHAMPION trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(6):1011-8.

150. Keser G. Sertolizumab pegolün moleküler yapısı ve etki mekanizması. *RAED Journal*. 2015.

151. 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):2275-85.

152. Griffiths CE, Strober BE, Van De Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362(2):118-28.

153. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. *Jama*. 2020;323(19):1945-60.

154. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371(4):326-38.

155. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, Van De Kerkhof P, Paul C, Menter A, 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. *The Lancet*. 2015;386(9993):541-51.

156. Papp K, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):273-86.

157. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, Pinter A, Reich K, Vender R, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;397(10273):475-86.

158. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo-and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):418-31.

159. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al.

Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *The Lancet*. 2018;392(10148):650-61.

160. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tying SK, Sinclair R, Thaçi D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *The Lancet*. 2017;390(10091):276-88.

161. HamedKhater M, Ghonemy SM, Ibrahim T, Alsaqar AMM. Overview of Selenoprotein P: A Biomarker in the Pathogenesis of Psoriasis. *NeuroQuantology*. 2022;20(10):5621.

162. Choi HY, Hwang SY, Lee CH, Hong HC, Yang SJ, Yoo HJ, et al. Increased selenoprotein p levels in subjects with visceral obesity and nonalcoholic Fatty liver disease. *Diabetes & metabolism journal*. 2013;37(1):63-71.

163. Altobelli E, Petrocelli R, Marziliano C, Fagnoli M, Maccarone M, Chimenti S, et al. Family history of psoriasis and age at disease onset in Italian patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2007;156(6):1400-1.

164. López-Estebanz JL, Sánchez-Carazo JL, Sulleiro S. Effect of a family history of psoriasis and age on comorbidities and quality of life in patients with moderate to severe psoriasis: Results from the ARIZONA study. *J Dermatol*. 2016;43(4):395-401.

165. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):304-14.

166. Dai Y-X, Wang S-C, Chou Y-J, Chang Y-T, Chen T-J, Li C-P, et al. Smoking, but not alcohol, is associated with risk of psoriasis in a Taiwanese population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(3):727-34.

167. Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, Lauharanta J, Kärkkäinen P. Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle aged men? *British Medical Journal*. 1990;300(6727):780-3.

168. Kumar S, Han J, Li T, Qureshi A. Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in US women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(10):1293-8.

169. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3):556-62.

170. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, Ogdie A, Margolis DJ, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA dermatology*. 2013;149(10):1173-9.
171. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of hypertension*. 2013;31(3):433-43.
172. 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):379-82.
173. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(5):829-35.
174. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlott M, Jørgensen C, Lindhardsen J, Olesen JB, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *Journal of internal medicine*. 2011;270(2):147-57.
175. Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, Rossebø B, Brun JG. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(10):1918-22.
176. Kikuchi N, Satoh K, Satoh T, Yaoita N, Siddique MAH, Omura J, et al. Diagnostic and prognostic significance of serum levels of SeP (Selenoprotein P) in patients with pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(12):2553-62.
177. Chen M, Liu B, Wilkinson D, Hutchison AT, Thompson CH, Wittert GA, et al. Selenoprotein P is elevated in individuals with obesity, but is not independently associated with insulin resistance. *Obesity research & clinical practice*. 2017;11(2):227-32.
178. Maicas N, Ferrándiz ML, Brines R, Ibanez L, Cuadrado A, Koenders MI, et al. Deficiency of Nrf2 accelerates the effector phase of arthritis and aggravates joint disease. *Antioxidants & redox signaling*. 2011;15(4):889-901.
179. Mozzini C, Pasini AF, Garbin U, Stranieri C, Pasini A, Vallerio P, et al. Increased endoplasmic reticulum stress and Nrf2 repression in peripheral blood mononuclear cells of patients with stable coronary artery disease. *Free Radic Biol Med*. 2014;68:178-85.
180. Nie P, Lou Y, Bai X, Zhu Y, Guo Q, Luo P, et al. Influence of zinc levels and Nrf2 expression in the clinical and pathological changes in patients with diabetic

nephropathy. *Nutrition & Diabetes*. 2022;12(1):37.

181. Pedruzzi LM, Cardozo LF, Daleprane JB, Stockler-Pinto MB, Monteiro EB, Leite M, et al. Systemic inflammation and oxidative stress in hemodialysis patients are associated with down-regulation of Nrf2. *Journal of Nephrology*. 2015;28:495-501.

182. Wang H, Xia G, Guan X, Wang L, Qin L, Fu M. Expression of Nrf2 protein in serum of patients with rheumatoid arthritis: A novel indicator for disease activity and disease prognosis. *Clinical Biochemistry*. 2023;113:1-8.

183. Rasmussen M, Hansen KH, Scholze A. Nrf2 protein serum concentration in human CKD shows a biphasic behavior. *Antioxidants*. 2023;12(4):932.



8. EKLER

Ek 1

Hasta Olgu Kayıt Formu

AD-SOYAD:

T.C KİMLİK NO:

CİNSİYET: K / E

YAŞ- DOĞUM TARİHİ:

EK HASTALIK:

KULLANILAN İLAÇLAR:

SİGARA:

ALKOL:

TARİH:

TELEFON:

MESLEK:

BOY:

KİLO:

BEL ÇEVRESİ:

VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (VKİ):

PSORİASİS TANI TARİHİ:

PSORİASİS AİLE ÖYKÜSÜ:

PASI SKORU:

NAPSI SKORU:

EKLEM TUTULUMU: Var/Yok

İSTENİLECEK TETKİKLER: (Rutin biyokimya, hemogram, sedimentasyon, CRP)

SERUM NRF2 DÜZEYİ:

SERUM SELENOPROTEİN-P DÜZEYİ:

Ek 2

Kontrol Olgu Kayıt Formu

AD-SOYAD:

TC KİMLİK NO:

CİNSİYET: K / E

YAŞ- DOĞUM TARİHİ:

EK HASTALIK:

KULLANILAN İLAÇLAR:

SİGARA:

ALKOL:

TARİH:

TELEFON:

MESLEK:

BOY:

KİLO:

BEL ÇEVRESİ:

VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (VKİ):

İSTENİLECEK TETKİKLER: (Rutin biyokimya, hemogram, sedimentasyon, CRP)

SERUM NRF2 DÜZEYİ:

SERUM SELENOPROTEİN-P DÜZEYİ:

9. ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Mehmet Enes SEVGİLİ

Yabancı dil: İngilizce

Eğitimi

İlköğretim: Vali Kemal Katıtaş İlköğretim Okulu

Lise: Beyşehir Anadolu Öğretmen Lisesi

Üniversite: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa / Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Uzmanlık Eğitimi: Balıkesir Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Dermatoloji Derneği

Estetik ve Kozmetik Dermatoloji Derneği

Bilimsel Faaliyetler

-
- Hızlı P, Sevgili M. E, Kılıç A. Evaluation of dermatology consultations requested for inpatients in a tertiary institution from Türkiye. Interdiscip Med J. 2023;14(49):69-73.
 - Sevgili, M. E., Hızlı, P., Turan, G. Tinea Kapitis'e Yönelik Verilen Radyoterapi Tedavisine Bağlı Olarak Gelişen Multiple Bazal Hücreli Karsinom Olgusu, 4. Hastalıkta ve Sağlıkta Dermatoloji Kongresi 2023, SS-25
 - Kılıç, F. A., & Sevgili, E. Yaşlanma Karşıtı Topikal Ajanlar. Türkiye Klinikleri Cosmetic Dermatology-Special Topics, 2024, 17(2), 20-28.
 - Sevgili, M. E., Kılıç, A., Turan, G., Özmen, Ö. Papüler Mikozis Fungoides Olgusu, 2. Asistanlıktan Uzmanlığa Dermatoloji ve Kozmetoloji Kongresi, 2024, PS047

10. İNTİHAL TARAMA RAPORU



Sayfa 1 of 73 - Kapak Sayfası

Gönderi Kimliği trnoid::1:3116985434

Mehmet Enes SEVGİLİ

enes tez tarama.docx

enes tez tarama

ENES TEZ

Balıkesir Üniversitesi

Belge Ayrıntıları

Gönderi Kimliği

trnoid::1:3116985434

Gönderi Tarihi

16 Ara 2024 23:01 GMT+3

İndirme Tarihi

16 Ara 2024 23:28 GMT+3

Dosya Adı

enes_tez_tarama.docx

Dosya Boyutu

263.6 KB

63 Sayfa

15.882 Sözcük

112.689 Karakter



Sayfa 1 of 73 - Kapak Sayfası

Gönderi Kimliği trnoid::1:3116985434

15% Genel Benzerlik

Her veri tabanı için çıkan kaynaklar da dahil tüm eşleşmelerin kombine toplamı.

Ön Sıradaki Kaynaklar

- 12% İnternet kaynakları
- 11% Yayınlar
- 4% Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

Bütünlük Bayrakları

İnceleme için 1 Bütünlük Bayrağı

- Değiştirilen Karakterler**
8 sayfada 20 şüpheli karakter
Harfler başka bir alfabeden benzer karakterlerle değiştirilir.

Sistemimizin algoritmaları bir belgede, onu normal bir gönderiden ayırabilecek her türlü tutarsızlığı denetlemesine inceler. Tuhaf bir şey fark ederseniz incelemeniz için bayrak eldirt.

Bir Bayrak mutlaka bir sorun olduğunu göstermez. Ancak daha fazla inceleme için dikkatinizi vermenizi öneririz.