



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF.DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PSÖRİASİS HASTALARINDA ÇÖLYAK
HASTALIĞI SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Abdullah Halit Aslan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF.DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PSÖRİASİS HASTALARINDA ÇÖLYAK
HASTALIĞI SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Abdullah Halit Aslan

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Orkide Kutlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

4 yıllık ihtisas eğitimim boyunca, çalışkanlığı ile her zaman bana ilham kaynağı olmuş, hekimliğin hem klinik hem akademik yönünü sevdiren, hiçbir zaman sorularımı cevapsız bırakmayan, değerli hocam **Doç.Dr.Orkide Kutlu'ya**,

İç hastalıkları eğitim sürecimde her zaman yanımda olan, iyi bir hekim olmamız için mücadele eden, kendilerinden o kadar çok şey öğrendiğim ve öğreneceğim saygıdeğer ve sevgili eğitim sorumlusu hocam **Prof.Dr.Mehmet Küçük'e** ve idari sorumlu hocam **Prof.Dr.Mine Adaş'a**

Kliniğimde birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, vizitlerine katıldığım, uzmanlık ihtisasımın temellerini atmamda büyük emekleri olan değerli hocalarım **Prof.Dr.Yücel Arman'a** , **Doç.Dr.Özgür Altun'a** , **Doç.Dr.Meral Gülay Koçak'a** , **Doç.Dr.Yasemin Gökden'e** , **Doç.Dr.Semih Kalyon'a** ve başasistan **Uzm.Dr.Akif Bayyigit'e** , **Uzm.Dr.Eylem Özgün Çil'e**

Tez sürecinde bana çok destek olan Dermatoloji kliniğinden değerli hocam **Doç. Dr. İleriş Oğuz Topal'a** , birlikte çalıştığımız değerli uzman doktor ağabey ve ablalarım, hemşire ve diğer sağlık personeli arkadaşlarıma,

Asistanlığa başladığım dönemde ekip olarak birlikte çalıştığımız ve çok şey öğrendiğim arkadaşlarım **Aysel Memmedova**, **A.Ezgi Kafalı**, **B.Funda Doğan**, **Semih Sağır**, **Can Salihoğlu** , **Melis Kayılı Sevimli**, **Berna Morkoç**, **Süheyla Keleş Atak**, **Vildan Söğüt**, **Kübra Nur Dağtekin** , **Gizem Kapıcıoğlu**, **Ahmet Temel Kılavuz**, **Özge Nur Altun**, **Betül Ateş**, **Kübra Öztürk** ve adını yazamadığım tüm asistan arkadaşlarıma

Bu süreçte bana destek ve yardımcı olan **Uzm.Dr.Akif Bayyigit**, **Dr.Nurlan Hasanov** ve adını yazamadığım diğer tüm arkadaşlarıma,

Hayatımın en önemli parçalarını oluşturan sevgili eşim **Ayşenur Şeker Aslan'a**, beni büyütüp bu günlere gelmeme sebep olan **annem**, **babam** ve **canım anneannem'e** çok teşekkür ederim.

Dr.Abdullah Halit Aslan

Haziran 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. PSÖRİASİS.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	2
2.1.4. Etiyoloji	3
2.1.5. Patogenez	5
□ 2.1.5.1. Psöriasis patogenezinde etkili olan hücreler.....	6
□ 2.1.5.2. Psöriasis Patogenezinde etkili olan bazı sitokinler ve	8
□ kemokinler:	8
2.1.6. Klinik	10
2.1.7. Tanı ve ayırıcı tanı	14
2.1.8. Tedavi	16
2.2. ÇÖLYAK HASTALIĞI.....	20
2.2.1. Tanım.....	20
2.2.2. Tarihçe	20
2.2.3. Epidemiyoloji.....	20
2.2.4. Patogenez	21
□ Çevresel Faktörler.....	21
□ Genetik Faktörler	22
□ İmmun Faktörler	23

2.2.5. Klinik Bulgular	23
2.2.6. Çölyak Hastalığında Klinik Sınıflama.....	25
2.2.7. Çölyak Hastalığında Tanı	26
2.2.8. Çölyak Hastalığında Tedavi.....	29
2.2.9. Çölyak Hastalığı ve Beslenme.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ OLUŞTURULMASI.....	31
3.2. GRUPLARA AİT DEMOGRAFİK VERİLERİN ELDESİ.....	31
3.3. GRUPLARA AİT LABORATUVAR VERİLERİNİN ELDE EDİLMESİ	31
3.4. PSÖRİASİS GRUBUNA AİT VERİLERİN ELDESİ	32
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMİ.....	32
4. BULGULAR.....	34
4.1. GRUPLARA AİT DEMOGRAFİK VERİLER.....	34
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR.....	39
7. KAYNAKLAR	40

KISALTMALAR

ÇH	Çölyak Hastalığı
EMA	Endomisyal antikor
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IgA AGA	Immunglobulin A Antigliadin Antikor
IgG AGA	Immunglobulin G Antigliadin Antikor
tTG	Doku Transglutaminaz
tTGIgM	Doku Transglutaminaz Immunglobulin M
tTGIgG	Doku Transglutaminaz Immunglobulin G
MHC	Major histokompatibilite kompleksi
HLA	Human leukocyte antigen
PsA	Psöriatik Artrit
PAŞİ	Psöriasis Alan Şiddet İndeksi
DGD	Doktorun Global Değerlendirmesi
VYA	Vücut Yüzey Alanı
Ca	Kalsiyum
Mg	Magnezyum

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Moll ve Wright tarafından tanımlanan Psöriatik artrit klinik sınıflaması.....	14
Tablo 2. Psöriasis hastalarında tedavi seçenekleri.....	18
Tablo 3. Çölyak Hastalığı ile ilişkisi saptanan bulgular ve hastalıklar[68]	24
Tablo 4. Çölyak hastalığında serolojik testlerin özgüllük ve duyarlılıkları[4]	26
Tablo 5. Psöriasis hastalarında yaşa göre ek hastalık faktörüne göre değerlendirilmesi	34
Tablo 6. Psöriasis hastalarında yaşa göre cinsiyet faktörlerine göre değerlendirilmesi	35
Tablo 7. Psöriasis popülasyonunda tedaviye göre IgA düzeyleri	35
Tablo 8. Psöriasis hastalarında tedavi ve yaş düzeylerinin değerlendirilmesi	36



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. A) CD4 pozitif T hücrelerinin psöriasis plağı [22].....	6
Şekil 2. B) Sınırları iyi belirlenmiş psöriasis plağında 100 lük büyütmede görüntüsü [22]	6
Şekil 3. Psöriasis Patogenezi [31].....	10
Şekil 4. A) Diz bölgesinde skuamli eritamatöz plak [10].....	10
Şekil 5. B) Her iki diz ve tibia çevresinde skuamli lezyonlar [9].....	10
Şekil 6. Von Zumbusch tip; gövdede ani gelişen yaygın eritem yama ve püstül [9].....	13
Şekil 7. (A) Psöriasis tırnak tutulumu(pitting, onikoliz) [10].....	13
Şekil 8. (B) Pitting ve distal onikoliz [9].....	13
Şekil 9. (A) Psöriasis vulgaris akantoz, parakeratoz, dermal inflamatuvar	16
Şekil 10. (B) Püstüleri psöriasis akantotik değişiklikler, püstül oluşumu ,nötrofilik infiltratlar [31].....	16
Şekil 11. PAŞİ skoru hesaplama [47]	17
Şekil 12. Çölyak hastalığının dünya üzerinde seroprevalansa bağlı dağılımı [56]	21
Şekil 13. Çölyak hastalığında patofizyoloji [59]	22
Şekil 14. Çölyak hastalığı endoskopik bulgular; solda duodenum mukozası sirküler fold kaybı, submukozal vasküler fissürler, sağ da ise kapsül endoksopi görüntüsünde mukozda kurumuş toprak benzeri görünüm(scalloping) [71].....	27
Şekil 15. Çölyak hastalığı tipik histolojik görünüm(intraepitelyal lenfosit artışı, villus atrofi, kript hiperplazisi) [71]	28
Şekil 16. Marsh-Oberhuber evreleme sistemi [77]	28

ÖZET

AMAÇ: Psöriasis hastalığı (PH) sistemik, kronik inflamatuvar bir hastalık olup sınırları keskin olan eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş parlak, sedefi-beyaz renkte skuamlarla karakterize bir hastalıktır. Psöriasis hastalığı ile Çölyak hastalığı ortak genetik ve inflamatuvar yollara sahiptir. Bu bir dizi çalışmalar ile de gösterilmiştir. Bu çalışmada Psöriasis ile Çölyak hastalığı arasında epidemiyolojik ilişkiyi gözden geçirip psöriasis hastalarında çölyak sıklığını serolojik tarama ile saptamayı planladık. Seroloji pozitif saptanan hastaların glütenden fakir diyet ile psöriatik cilt lezyonlarının regrese olması ve ileri düzey tedaviden ziyade birinci basamak tedaviler ile yaklaşım sağlamayı amaçladık. İstatistiksel olarak anlamlı olması halinde klinisyenler tarafından Psöriasis hastalarında gluten enteropatisi ve çölyak açısından yaklaşım sağlanması da amaçlarımız arasında yer almaktadır

GEREÇ VE YÖNTEM: Psöriasis tanısı kesin olan 18 yaş ve üstü 95 hasta, vaka grubu olarak dahil edilmiştir. Bu hastaların 47 si erkek, 48 hasta kadın olarak saptanmıştır.

BULGULAR: Çalışmamıza 95 psöriasis hastası dahil edilmiştir. Bu dahil edilen hastaların 48 erkek, 47 kadın olarak saptanmıştır. Independent Samples t - Test' e göre Yaş açısından cinsiyetler arasında anlamlı düzeyde ($p < 0,002$) fark saptanmıştır. Psöriasis hasta grubunun yaş ortalaması $49,87 \pm 13,13$ olarak bulunmuştur. Yapılan Kruskal-Wallis Testine göre Tedavi grupları arasında Yaş açısından $p=0,458$ ile anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Independent Samples t - Test' e göre Ig A düzeyleri açısından Ek Hastalık olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı düzeyde ($p > 0,05$) fark yoktur.

SONUÇ: Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar sedef hastalığı, çölyak hastalığı ve çölyak hastalığı belirteçleri arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Erken kanıtlar, bazı sedef hastalarına glutensiz diyetin fayda sağlayabileceğini öne sürmektedir, ancak bu konuda özellikle belirli popülasyonda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Bununla birlikte, klinisyenler, sedef hastalarının çölyak hastalığı semptomları, örneğin ishal, gaz, yorgunluk ve demir eksikliği anemisi gibi

semptomlar hakkında sorgulamak isteyebilirler. Pozitif semptomu olan bireylerden antikor testi ile tarama yapılması önerilmeli ve pozitif antikor sonuçları glutensiz bir diyetin faydasını düşünödürebilir.

Klinisyen hastalarda glutensiz diyet ile de psöriatik lezyonlarda regresyon görölmeyi hedeflemektedir.

Anahtar kelimeler: psoriasis , çölyak hastalığı, IgA, doku transglutaminaz IgA



INVESTIGATION OF THE FREQUENCY OF CELIAC DISEASE IN PSORIASIS PATIENTS

ABSTRACT

AIM: Psoriasis disease (PH) is a systemic, chronic inflammatory disease characterized by bright, pearlescent-white scales located on erythematous plaques or papules with sharp borders. Psoriasis and Celiac disease share common genetic and inflammatory pathways. This has been demonstrated by a number of studies. In this study, we planned to review the epidemiological relationship between psoriasis and celiac disease and to determine the frequency of celiac disease in psoriasis patients by serological screening. We aimed to provide regression of psoriatic skin lesions with a gluten-free diet in patients with positive serology and to provide an approach with first-line treatments rather than advanced treatment. If it is statistically significant, it is also among our aims to provide an approach by clinicians in terms of gluten enteropathy and celiac in Psoriasis patients.

MATERIAL AND METHODS: 95 patients aged 18 years and older with a definite diagnosis of psoriasis were included as the case group. 47 of these patients were male and 48 were female.

RESULTS: 95 psoriasis patients were included in our study. It was determined that the included patients were 48 males and 47 females. According to Independent Samples t-Test, there was a significant ($p < 0.002$) difference between the genders in terms of age. The mean age of the psoriasis patient group was 49.87 ± 13.13 years. According to the Kruskal-Wallis Test, no significant difference was found between the Tadavi groups in terms of age, with $p = 0.458$. According to Independent Samples t-Test, there was no significant difference ($p > 0.05$) between patients with and without Co-morbidity in terms of Ig A levels.

CONCLUSION: Epidemiological and clinical studies show an association between markers of psoriasis, celiac disease, and celiac disease. Early evidence suggests that some psoriasis patients may benefit from a gluten-free diet, but more research is needed on this issue, particularly in specific populations. However, clinicians may want to inquire about psoriasis patients' symptoms of celiac disease,

such as diarrhea, gas, fatigue, and iron deficiency anemia. Screening with antibody testing should be recommended for individuals with positive symptoms, and positive antibody results may suggest the benefit of a gluten-free diet.

The clinician should aim to see regression in psoriatic lesions with a gluten-free diet in patients.

Keywords: coeliac disease, psoriasis, IgA, tissue transglutaminase IgA



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriasis , kronik inflamatuvar bir hastalık olup patofizyolojisinde immun aracılı mekanizma rol oynamaktadır. Çevresel ve genetik faktörler hastalık patogenezinde rol oynar. Epidermiste proliferasyonun artması ve keratinositlerin anormal maturasyonu ile seyreden bu kompleks immünolojik reaksiyon, sonuç olarak hiper-parakeratoza yol açar[1]. Prevelansı popülasyonlar arasında değişkenlik göstermektedir. Yetişkinlerde prevelansı %0,5-11,4 çocuklarda %0-1,4 arasında değiştiği bulunmuştur. Ülkemizde Kundakçı ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 7 yıl boyunca dermatoloji polikliniklerine başvuran Psöriasis hastalığının sıklığı araştırılmış ve insidansı %1,3 olarak saptanmıştır[2].

Çölyak hastalığı, klinik polimorfizm nedeni ile gastrointestinal ve ekstraintestinal semptomlar açısından oldukça geniş bir yelpazede görülebilir [3]. Çölyak hastalığının yaklaşık olarak popülasyonun %1 ini etkilediği rapor edilmiştir[4][5]. Ülkemizde ise çölyak hastalığının yaygınlığı %0,3 ile %1 arasında değişkenlik göstermektedir. Sağlık bakanlığı verilerine göre, 2021 yılının sonunda tanısı konulmuş çölyak hasta sayısı 138.230 olarak belirlenmiştir[6]. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar sedef hastalığı, çölyak hastalığı ve çölyak hastalığı belirteçleri arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Erken kanıtlar, bazı sedef hastalarına glutensiz diyetin fayda sağlayabileceğini öne sürmektedir, ancak bu konuda özellikle belirli popülasyonda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Psöriasis hastalarının, çölyak hastalığı da dahil olmak üzere diğer otoimmün hastalıkların prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bir dizi çalışma, psöriasis ve çölyak hastalığının ortak genetik ve inflamatuvar yolları paylaştığını göstermektedir. Burada psöriasis ve çölyak hastalığı arasındaki epidemiyolojik ilişkiyi gözden geçireceğiz ve psöriasis hastalarının çölyak hastalığının serolojik belirteçlerini daha sık taşıyıp taşımadığını belirlemek için bir araştırma planladık. Ayrıca glutensiz bir diyetin psoriatik cilt hastalığını iyileştirip iyileştiremeyeceğini de inceleyeceğiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PSÖRIASİS

2.1.1. Tanım

Psoriasis, sınırları keskin olan eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş parlak, sedefi-beyaz renkte skuamlarla karakterize, kronik seyirli sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Skuamların rengi dolayısı ile halk arasında ‘Sedef Hastalığı’ olarak bilinmektedir[7]. Lezyonlar sıklıkla ekstremitelerdeki ekstansör yüzeylerinde, diz, dirsek, scalp da yerleşmektedir[8]. Çevresel ve genetik faktörler hastalık patogenezinde rol oynar. Epidermiste proliferasyonun artması ve keratinositlerin anormal maturasyonu ile seyreden bu kompleks immünolojik reaksiyon, sonuç olarak hiper-parakeratoza yol açar[1].

2.1.2. Tarihçe

Psoriasis en eski bilinen cilt hastalıklarından biridir. Hastalığa dair ilk bilgiler Hippocrates’e (MÖ 416-377) dayanmaktadır. Celsus(MÖ 25—MS 45) ise psöriasisi klinik olarak tanımlamış. Aynı zamanda Auspitz fenomenini de tanımlamıştır. Psöriasis terimini ilk kullanan ve günümüzde olduğu gibi tanımlayan Ferdinand Von Hebra (1816-1880) olmuştur. Psöriasis Yunan dilinde kepekli, kaşıntılı hastalıklar anlamına gelen “psora” sözcüğünden türetilmiş ve kullanılmıştır[9].

2.1.3. Epidemiyoloji

Psoriasis çocuklarda ve yetişkenlerde görülebilen dünya çapında nispeten yaygın bir hastalıktır [10]. Dünyanın çoğu yerinde görülen bu hastalığın sıklığı, coğrafi, etnik ve çevresel faktörlere bağlı değişkenlik göstermektedir. Prevalansı popülasyonlar arasında değişkenlik göstermektedir. Yetişkinlerde prevalansı %0,5-11,4 çocuklarda %0-1,4 arasında değiştiği bulunmuştur. Ülkemizde Kundakçı ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 7 yıl boyunca dermatoloji polikliniklerine başvuran Psöriasis hastalığının sıklığı araştırılmış ve insidansı %1,3 olarak saptanmıştır[2]. Aynı zamanda Psöriasis prevalansı ekvatorlardan uzaklaştıkça artma eğilimindedir[10].

2.1.4. Etiyoloji

Psöriasis'in etiyojisi hakkında bir çok çalışma yapılmasına rağmen, tam bir açıklık sağlanamamıştır. Hastalıkta genetik yatkınlığı bilinen bireylerde; travma, ilaç kullanımı, duygusal stres, enfeksiyonlar gibi faktörlerin etkisi tetikleyici olarak kabul edilir.

➤ Genetik Faktörler

Psöriasis'in etiyojisi tam olarak anlaşılammış olsa da,yapılan birçok çalışma,hastalığı oluşumunda ve şiddetinde genetik yatkınlığın önemli bir rol oynadığını göstermektedir[11]. Psoriasis hastalarının yaklaşık %30-40'ında birinci derece akrabalarında da psoriasis hastalığı saptanmaktadır.Birinci derece akrabalarında psoriasis olan hastaların daha erken yaşlarda bu hastalığa yakalandığı ve daha şiddetli seyrettiği görülmüştür[9]. İkizler ile ilgili yapılan bir çalışmada; çift yumurta ikizlerinde her bir ikizde psöriasis görülme riski %15-30 iken, tek yumurta ikizlerinde her bir ikizde %65-72 gibi daha yüksek bir oran olduğu görülmektedir[12]. Bu bulgular hastalığın güçlü bir genetik temeli olduğunu gösterdiği için, araştırmacılar tarafından sorumlu genler araştırılmış ve psöriasis yatkınlığına sebep olabilecek 50 den fazla gen bölgesi tespit edilmiştir[13]. Hastalığıdaki genetik riskin %35-40'ını oluşturan 'psöriasis duyarlılık genleri'(PSORS 1-12) çoğunlukla immun yanıtı etkilerken,bazıları keratinosit farklılaşması ve çoğalmasını da etkiliyor[12][13]Psöriasis sorumlu gen bölgesi 1(PSORS-1),psöriasis ile en sık ilişkilendirilen gen lokusu olan 6p21'de bulunur[14]. Psöriasis kalıtımının %35-50 sinden sorumlu tutulan gen lokusu PSORS-1 dir[14]. En sık görülen psöriasis türü olan;erken başlangıçlı psöriasis ile en çok ilişkilendirilen gen HLA-Cw6 dır, ki bu gen PSORS1 aleli ile ilişkilidir.PSORS1 de psöriasis ile ilişkili yer alan diğer aleller ise;HLA-A1,HLA-B47, HLA-A27 ve HLA-B13 dür.PSORS1 dışında psöriasis ile ilişkilendirilen diğer genler şunlardır; PSORS2 17q25, PSORS3 4q, PSORS4 ve PSORS5 3q21, PSORS6 19p, PSORS7 1p, PSORS9 4q31 yer almaktadır[14].Psöriasisin klinik bulguları son yayınlarda aynı olarak tanımlanmış olsa da, bu hastalığın iki farklı tipi vardır ve bunlar başlangıç yaşları, genetik özellikleri ve seyirleri açısından farklılık gösterir.Tip 1 psöriasis genelde 40 yaşından önce başlar ve aile öyküsü, HLA birlikteliği belirgin bir şekilde(%85) görülür.Tip 2

psöriasis ise genellikle 40 yaşından sonra başlar ve aile öyküsü, HLA birlikteliği daha az(%15) oranda görülür[15][16].

➤ **Tetikleyici Faktörler**

Hastalıkta presipitan ve riskli faktörler vardır;

- I. Kimyasal ve fiziksel travma
- II. İnfeksiyonlar:Stafilokok Aureus, Streptokok,Kandida, Virüsler
- III. Stres
- IV. İlaçlar:Antimalaryeller, B blokörler, Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar(NSAID) vb.
- V. Hipokalsemi
- VI. İklim
- VII. Alkol
- VIII. Diyet
- IX. Sigara
- X. Obezite
- XI. Kardiyovasküler Hastalık[17]

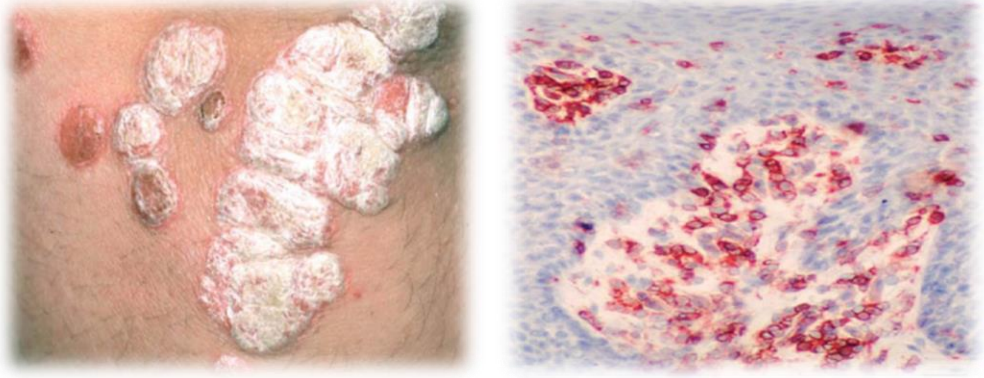
Psöriasis genetik yatkınlığı olan bireylerde, dış tetikleyicilerin varlığıyla başlangıç yapabilir veya ilerleyebilir. Bu dış tetikleyiciler arasında cerrahi müdahaleler, enjeksiyonlar, dövme, yanıklar, toksik maddelere maruziyet, radyasyon(uv, x-ray), aşılar, böcek ısırıkları ve psikolojik stres gibi mekanik, fiziksel ve kimyasal faktörler yer alır[17]. Psöriasis ile ilişkili olduğu gösterilen gluten hassasiyetli enteropatinin, semptom oluşturmadan ortaya çıkabileceği belirtilmiştir. Ayrıca çölyak hastalığı olan bazı psöriasisli bireylerde, glutensiz diyet uygulamasının psöriasis semptomlarında iyileşme sağladığı gözlemlenmiştir. Bu durum gluten hassasiyetli enteropatinin psöriasis ile ilişkili olabileceği hipotezini desteklemektedir[18]. Palmoplantar püstülozlu hastalarda otoimmün tiroid hastalıkları, tip 2 diyabet ve çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıkların sıklığında artış görülmektedir. Bu hastaların %6 sında çölyak hastalığı tespit edilmiştir ve bazı hastalarda gliadine karşı immunoglobulin A tipi antikorlar tespit edilmiştir.Anti-gliadin antikorları belirlenen bazı vakalarda, diyet değişikliği ile semptomların tamamen gerilediği de bildirilmiştir. Bu nedenle, palmoplantar

püstülozlu hastalarda, çölyak hastalığı ve diğer otoimmün hastalıkların varlığı açısından değerlendirilme yapılması gerektiği önerilmektedir[9].

2.1.5. Patogenez

Psöriasis genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan immün aracılı kronik bir inflamatuvar hastalıktır. Nedeni tam olarak anlaşılamamış olsa da, son zamanlarda yapılan araştırmalar psöriasisin sadece keratinositlerdeki bozukluklardan kaynaklanmadığını göstermektedir. Psöriasis patogenezini her geçen gün daha iyi anlaşılabilir hale getiren , immün sistemdeki rolü de ortaya konulmuştur. Örneğin transplantasyon sonrası siklosporin kullanan hastalarda psöriasisin iyileşmesi ve psöriatik donörden allogenik kemik iliği nakli olan kişilerde psöriasis gelişmesi gibi gözlemler sayesinde immün sistem bu hastalıktaki etiyolojide önemli rol oynamaktadır[19][20]. Psöriasisin genetik faktörlerle ilişkisi incelendiğinde , hastaların belirli bir HLA antijenlerinin birlikteliği ile ilişkisi olduğu ve lezyonlu deri örneklerinde aktive olmuş T hücrelerinin , Th1 ve Th17 kaynaklı sitokin/lenfosit oranının yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular psöriasisin bir T hücre hastalığı olduğunu doğrulamaktadır. Geriye dönük olarak yapılan araştırmalar , T hücre aktivasyonunu ve sitokin salınımını engelleyen immünyüpresif tedavilerin psöriasis lezyonlarının ve hastalığının iyileşmesine neden olduğu ve böylece hastalığın patogenezinde T hücrelerinin önemli bir rol oynadığını kanıtlamaktadır[9].

Psöriasis hastalığını başlatan/tetikleyen olaylar arasında en önemli görüşe sahip olan; bazı belirlenemeyen antijenlerin MHC molekülü ile Langerhans hücreleri tarafından algılandığı ve olgunlaştığı gösterilmiştir. Bu antijenler olgunlaşarak lenf nodlarına göç ederler ve burada Langerhans hücreleri , naif T hücrelerine sinyal ileterek Psöriasis'in başlangıcını tetikler[21].



(A)

(B)

Şekil 1. A) CD4 pozitif T hücrelerinin psöriasis plağı [22]

Şekil 2. B) Sınırları iyi belirlenmiş psöriasis plağında 100 lük büyütmede görüntüsü [22]

2.1.5.1. Psöriasis patogeneğinde etkili olan hücreler

- 1. T Lenfositler:** Psöriasis'in patogeneğinde T hücre aktivasyonu önemli rol oynamaktadır. Bu süreçte dentritik hücreler tarafından yapılandırılan antijenik yapılar, hücre yüzeyinde MHC kompleksleri oluştururlar. Migrasyon yeteneğı kazınımı sağlayan dentritik hücreler olgunlaşır ve lenf noduna ulaşırlar. Bağışıklık sistemi aktivasyonu sonrasında, T hücreleri farklılaşarak Th1, Th17(IL-17 üreten) hücreler, deride bulunan bellek T hücreleri, NK T hücreleri ve Treg(regülatuar T hücreleri) gibi farklı alt tiplere ayrılırlar. T hücre aktivasyonu başladıktan sonra CD4+ T hücreleri; INF- γ ve IL-12 sinyalleri ile uyarılarak Th1 fenotipi olarak farklılaşır. CD8+ T hücreleri ise sitotoksik T hücreleri(Tc) alt grubu olan Tc1 fenotipine dönüşürler ve TNF-a, IL-2 ve INF- γ gibi sitokinler salgırlar[23][24]. Psöriatik dokuda Th1 yolu ile salgılanan sitokinler (INF- γ , TNF-a, IL-2, IL-12) yüksek seviyede görüldüğünden, psöriasis Th1 hastalığı olarak kabul edilir. Bu sitokinlerin aşırı üretimi, hastalığın patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Th2 yolunda ise IL-4 ve IL-5 gibi

sitokinler üretilir[25]. Günümüzde psöriasis patogenezi konusunda Th1 hipotezi yanı sıra Th17 popülasyonundaki artışın da dikkate alınması gerektiği bilinmektedir. Ayrıca Treg hücrelerinin fonksiyonel bozukluğunun da psöriasis patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir[26][27]. Bu nedenle psöriasis gibi kompleks bir hastalığın patogenezi, birden fazla faktörün rol aldığı ve etkileşimi sonucu gerçekleştiği görülmektedir[28].

2. Dentritik Hücreler: Psöriasis lezyonlarında dermal dentritik hücreler, langerhans hücreleri ve myeloid dentritik hücreler gibi çeşitli dentritik hücre tipleri yoğun bir şekilde tespit edilmiştir. Bu dentritik hücreler IL-12, IL-23, INF- γ gibi sitokin salınımı yaparlar ve aynı zamanda antijen sunumunda da rol oynarlar. Salgılanan sitokinler ile özellikle de IL-23 aracılığı ile T hücre aktivasyonu ve farklılaşmasına neden olurlar[27].

3. Keratinositler: Psöriasis oluşumunda, keratinositlerin temel katkısı, epidermal hasara ikincil olarak inflamatuvar sitokinler, kemokinler ve antimikrobiyal peptitler gibi moleküllerin üretilmesiyle doğal ve kazanılmış immunitiyi uyarabilmesidir. Keratinositler; Th1 hücreleri, Th17, makrofajlar ve dentritik hücreler tarafından salınan INF- γ , TNF- α , IL-17A ve IL-22 gibi mediatörlerin etkisi ile aktive edilerek proliferasyona uğrarlar. Keratinositler salgıladıkları TGF- α (Transforming Growth Factor α) ve VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ile anjiogenezisi uyararak kan damarı oluşumunu artırır. Ayrıca IL-8, IL-1, IL-23, IL-17, INF- γ gibi proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve antimikrobiyal peptitler üreterek inflamatuvar reaksiyonda rol oynarlar. Bu moleküller aynı zamanda aktive nötrofillerin göçünü sağlar ve T hücrelerini aktive ederler[29]. Son araştırmalar, Cathelicidin-Related Antimicrobial Peptid 37(LL37) adlı antimikrobiyal peptidin, hem bakteriyel DNA'ya hem de hasarlanmış keratinositlerden salınan self DNA'ya bağlandığını ve

psöriasis gelişiminde bir otoantijen olduğunu desteklemektedir[30].

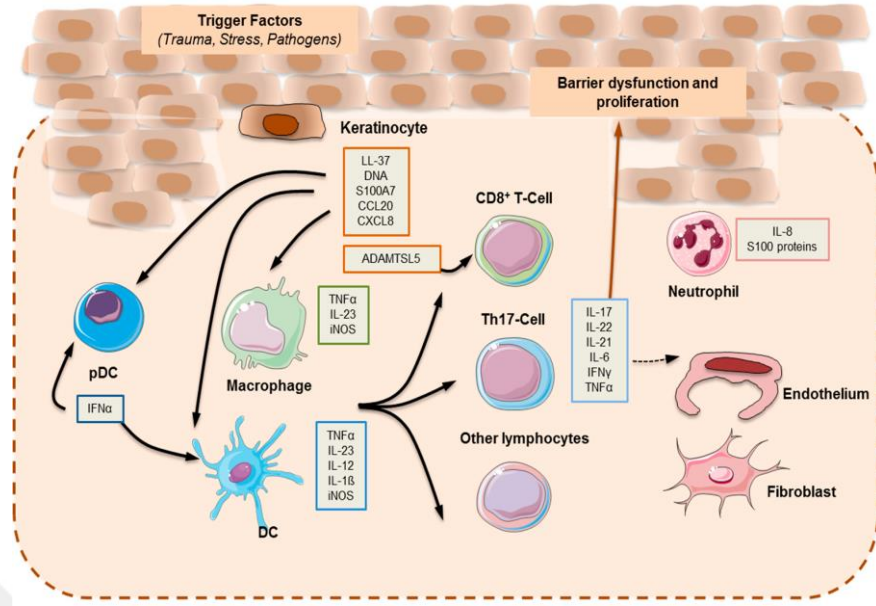
- 4. Makrofajlar ve Monositler:** Antijen sunma özelliğine sahip olan bu hücreler; psöriaste inflamasyon bölgesine en erken infiltre olan hücrelerdir. Aynı zamanda, psöriasis patogenezinde önemli bir rol oynayan anahtar sitokin olan TNF-a'nın üretiminde önemli bir rol oynarlar. Ayrıca, IL-8 ve IL-6 ile keratinosit aktivasyonu sağlarlar[31].
- 5. Nötrofiller:** Nötrofiller, keratinositler tarafından salınan IL-8 etkisiyle deri hasarında rol alarak psöriasis patogenezinin erken evresinde dokuya göç ederler. Özellikle guttat ve püstüler tip psöriaste dokuda sıkça bulunurlar. Munro mikroabselerinde kümeleşen nötrofiller, psöriasis patogenezinde kilit rol oynayan IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-a gibi moleküller üretirler[32]. Ayrıca nötrofillerin lökosit elastaz enzimleri aracılığı ile keratinosit proliferasyonunu kolaylaştırdığı ve epidermal antijenlerin ortaya çıkmasını sağladığı gösterilmiştir[33].
- 6. Mast Hücreleri:** Mast hücreleri, TNF-a, INF-&, IL-8 gibi sitokin ve VEGF gibi büyüme faktörü salgırlar. Bu salgıladıkları mediatörler ile inflamasyona katkıda bulunur ve aynı zamanda keratinosit proliferasyonunu sağlarlar[32].

2.1.5.2. Psöriasis Patogenezinde etkili olan bazı sitokinler ve kemokinler:

Sitokinler, biyolojik olarak aktif küçük proteinler olup hücre büyümesi, farklılaşması, fonksiyon kazanması, immun cevap ve inflamasyonun oluşması ile hücreler arası etkileşimde rol oynarlar. Proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler, immun sistemin önemli bir bileşeni olarak, fazla miktarda salgılandığında psöriasis gibi

birçok hastalığın ortaya çıkmasına neden olabilir[34]. Psöriatik lezyonlarda IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL17, IL-19, IL-20, IL-22, IL-23, INF- γ ve TNF-a gibi sitokinlerin düzeylerinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu durum, kronik inflamasyonun ve keratinosit proliferasyonunun sorumlusu olarak kabul edilmektedir[35].

IL-23; anahtar sitokinlerden birisidir. Makrofaj ve dentritik hücrelerden salınır. Th-17 hücrelerini uyararak TNF-a ve IL-22 üretimini sağlar[36]. Son yıllarda yapılan araştırmalar, psöriasisin patogeneğinde IL-23/Th-17 yolunun kritik öneme sahip olduğunu işaret etmektedir. IL-23 reseptöründeki genetik varyantların, psöriasis için bir risk faktörü olduğu belirlenmiş ve bu yolun önemi daha da vurgulanmıştır[37]. IL-1 ve IL-6; güçlü keratinosit mitojenleri olup, immun sistem hücreleri ve keratinositler tarafından salınmaktadır. IL-1a; keratinositlerin ürettiği otokrin büyüme faktörü olup endotelin-1 seviyesini artırır. IL-6 ise naif T hücrelerinin Th17 differansiasyonunda rol oynar[9]. IL-17'nin en önemli 3 ligandı(IL-17A, IL-17F, IL17C) psöriasisde aşırı ifade edilmektedir. IL-17 sitokini; psöriasis patogeneğinde etkili olduğu bilinen diğer sitokinleri (IL-6, IL-8, IL-1B, GM-CSF), kemokinler (CXCL-1, CXCL-2, CCL20, CXCL-8) matrix metalloproteinazlar, antimikrobiyal peptidler (AMPs) gibi LL37 ve komplemanın transkripsiyonunu etkileyebilir. Th17 sitokinlerinden olan IL-22; Th22 alt tipi tarafından da salgılandığı bilinmektedir. Bu sitokin; proinflamatuvar yanıt oluşturma, epidermal hiperplazi ve hipogranüluzi, keratinositlerin diferansiyasyonu ve antimikrobiyal protein salgılamalarında rol alır [38][39].



Şekil 3. Psöriasis Patogenezi [40]

2.1.6. Klinik

Psöriasis toplumda sık görülen ve ataklarla uzun süre seyreden inflamatuvar karakterde bağışıklık sistemi aracılı kronik bir hastalıktır. Başlıca psöriasis alt tipleri; plak tipi psöriasis (psöriasis vulgaris), yaygın püstüler psöriasis, invers ve genital psöriasis, tırnak psöriasis, eklem psöriasis (psöriatik artrit) olarak sayabiliriz. Psöriasis'in en sık görülen klinik formu 'plak tipi psöriasis (psöriasis vulgaris)' dir. Klinik hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir[9].



(A)

(B)

Şekil 4. A) Diz bölgesinde skuamli eritematöz plak [10]

Şekil 5. B) Her iki diz ve tibia çevresinde skuamli lezyonlar [9]

➤ **Kronik Plak Psöriasis:**

Kronik plak psöriasis; sedef(gümüş) rengindeki skuamlarla karakterize, keskin sınırlı ve eritemli plaklar içerir. Skuamlar ise kuru ve kolayca dökülürler[9]. Psöriasis'in bu klinik alt tipi hastalığın %80 ini oluşturmaktadır[15]. Lezyonlar genellikle yuvarlak, keskin sınırlı ve simetrik yerleşim gösterir. Kronik plak psöriasis şekil ve büyüklüklerine göre isimlendirilir. Nokta büyüklüğünde olanlara 'punktat'(1-2 mm) , yağmur damlası büyüklüğünde olanlara 'guttat'(<1cm) , madeni para büyüklüğünde olanlara ise 'nummuler'(1-3 cm) denir. El ayası büyüklüğünde olan lezyonlara 'psöriasis en plak' (5-10 cm), el ayasından daha büyük olanlara 'psöriasis en plakarde', tüm vücudu kaplamış lezyonlar var ise 'psöriasis unıversalis' denir[9]. Psöriasis lezyonları derinin neredeyse her bölgesine yerleşebilir. Ancak genellikle saçlı deri, diz ve dirsek gibi ekstremitelerin dış yüzeyleri, kalça, presakral bölge ve genital bölgelerde daha sık görülür[9].

➤ **Guttat Psöriasis:**

Psöriasis hastalarının yaklaşık %10 kadarını oluşturan bu form genellikle çocuklarda sık görülür. Bu tipte birden çok küçük 2-3mm ile 1 cm arasında değişen psöriatik papül ve plaklar bulunur. Gövde ve proksimal ekstremiteler birincil tuttuğu bölgelerdir. Hastaların en az %50 sinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçmişi mevcuttur. Bu enfeksiyonlar genellikle B hemolitik streptokok ve viral ajanlar ile ilişkilidir. Guttat psöriasis; HLA-Cw6 ile en güçlü ilişkiye sahip olan tiptir[10][41][42].

➤ **Eritrodermik Psöriasis:**

Psöriasis hastalarının yaklaşık %1 ile 3 ü bu klinik alt tipi oluşturur. Psöriasis hastalarının nadir görülen ancak şiddetli bir formudur. Vücut yüzey alanının %90 ından fazlasında eritem(kızarıklık) yanı sıra skuam(pullanma), eksüdasyon(sıvısal akıntı) ve eksfoliyasyon(deri dökülmesi) gözlenir[9]. Ateş ve lenfadenopati gibi sistemik komplikasyonlar ile de seyredebilir[10].

➤ **Seboreik Psöriasis:**

Saçlı deri, nazolabial sulkus glabella, interskapular alan gibi seboreik bölgeleri tutar. Bu tip psöriasis klinik olarak seboreik dermatit ile benzerlik göstermektedir[43].

➤ **İnvers Psöriasis:**

İnvers/fleksural/ ters psöriasis; psöriasisin daha sık olarak diz, dirsek, sakral bölge gibi ekstansör bölgeler yerine fleksural bölgelerde ortaya çıktığı bir hastalık formudur. Bu formda daha çok kasık, koltuk altı, göbek, retroauriküler bölgeler etkilenmiştir[9].

➤ **Püstüler Psöriasis:**

1910 yılında ilk kez Von Zumbusch tarafından tanımlanmış olan bu form; hayatı tehdit eden komplikasyonlara sahip olabilen bir psöriasis formudur. 2-3 mm çapında, eritemli yama üzerinde steril püstüllerin bulunması hastalık için tipik klinik bulgulardan birisidir. Klinik özelliklerine göre Baker ve Ryan dört farklı tipe ayırmışlardır; Von Zumbusch tipi, annüler tip, ekzantematik tip, lokalize tip. En ağır tip olan Von Zumbusch tipidir. Akut başlangıçlı, yaygın eritem, pullanma ve yüzeysel püstül tabakaları ile kendini gösterir. Bu sedef hastalığı formu halsizlik, ateş, ishal, lökositoz ve hipokalsemi ile ilişkilendirilebilir. Komplikasyonları ise renal, hepatik veya respiratuar yetmezlik ve sepsis tablosudur[9][10].

Palmoplantar Püstüloz; avuç içi ve ayak tabanını tutan eritemli plak ve steril püstüller ile karakterize bir formdur. Daha çok sigara ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca SAPHO(sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz, osteitis) sendromuna eşlik etme durumu vardır.

Akrodermatitis continua hallopeau; hastalığın daha çok distal parmakları tuttuğu püstüler psöriasisin lokalize formudur[41][10].



Şekil 6. Von Zumbusch tip; gövdede ani gelişen yaygın eritem yama ve püstül [9]

➤ **Tırnak Psöriasisi:**

Psöriasis hastalarının %10-80 tırnak tutulumu mevcuttur. El tırnaklarındaki tutulum ayak tırnağına nispeten daha siktir. Psöriasis tırnak da bölge olarak tırnak yatağını, hiponişyumu ve tırnak matriksini tutabilir[44]. Tırnak lezyonları psöriatik cilt lezyonlarından önce veya eş zamanlı olarak da ortaya çıkabilmektedir. Tırnak psöriasisi daha çok psöriatik artritli hastalarda yaygındır. Nadir olarak tırnak tutulumu psöriasisin tek belirtisi olabilir[10]. Tırnak tutulumuna bağlı olarak klinikte pitting, diskolarasyon(renk değişikliği), lökonişi(beyaz nokta), onikolizis(tırnak ayrılması),salmon lekeleri (yağ damlası görünümü), transvers sırtlanma, beau çizgileri, splinter hemoraji, subungual hiperkeratoz ve psöriatik paronisi gibi belirtiler ile ortaya çıkar. Tırnak tutulumu; hastalığın şiddetini, uzun süreli seyrini ve psöriatik artrit varlığını gösterebilir[43].



(A)



(B)

Şekil 7. (A) Psöriasis tırnak tutulumu(pitting, onikoliz) [10]

Şekil 8. (B) Pitting ve distal onikoliz [9]

➤ **Psöriatik Artrit:**

Psöriatik Artrit, psöriasis hastalarının yaklaşık olarak %40 ında görülür ve seronegatif inflamatuvar bir hastalık olarak sınıflandırılır. Genellikle 30 ile 50 yaşlar arasında görülür. İlerleyici ağır inflamasyona bağlı eklem hasarı ve potansiyel ağır fonksiyon bozukluğuna sebep verebilir. Saçlı deri ve tırnak tutulumu olanlarda psöriatik artrit gelişme riski artmıştır.

PsA; periferik eklemleri, aksiyal eklemleri veya her ikisini birden de içerebilir. En sık olarak poliartrit daha az sıklıkla ise oligoartrit şeklinde ortaya çıkar. Bununla birlikte daha az yaygın olmasına rağmen PsA için tipik olan diğer bozukluklara kıyasla daha belirgin olan birkaç farklı eklem tutulum modeli mevcuttur[41][9][45].

Moll ve Wright tarafından tanımlanan Psöriatik artrit klinik sınıflaması[10];

- DIP eklemleri tutulumu ile karakterize distal artrit
- 5'ten az eklem etkilendiği küçük ve/veya büyük eklem tutulumu ile karakterize asimetric oligoartrit (en sık tip)
- RA'ya benzer ve bazen ondan ayırt edilemeyen simetrik poliartrit
- Deforme ve yıkıcı artrit ile karakterize 'arthritis mutilans'
- SpA, sakroileit ve spondilit dahil tip
- RA'ya benzer ve bazen ondan ayırt edilemeyen simetrik poliartrit

Tablo 1. Moll ve Wright tarafından tanımlanan Psöriatik artrit klinik sınıflaması

2.1.7. Tanı ve ayırıcı tanı

Psöriasis tanısı genellikle klinik ile konulur. Tanıda şüphede kalınan ya da zorlu vakalarda histopatolojik yardım alınır. Teşhiste genetik teste ihtiyaç duyulmaz. Ailede sedef hastalığı öyküsü ve sedef hastalığını tetikleyebilecek ilaç kullanım öyküsü gibi sorularda tanıda yardımcı olacaktır. Öykü ve fizik muayeneden sonra tanıda yetersiz kalırsa deri biyopsisi yapılabilir. Psöriasis deri bulgusu olan bölgeden yaklaşık 4 mm'lik zımba biyopsisi alınır[10][46]. Ayırıcı tanıda klinik tabloya göre

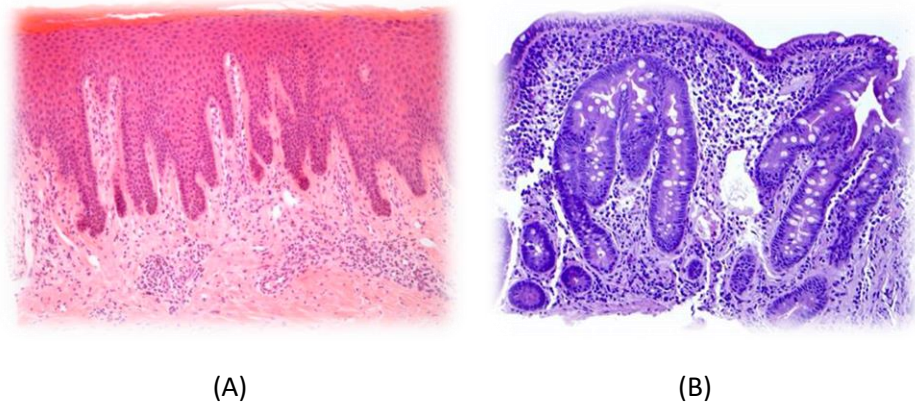
farklı hastalıklar düşünölmektedir. Kronik plak sedef hastalığı ile özellikle karıştılabilecek ve ayırıcı tanıda düşünölmesi gereken hastalıklar; Seboreik dermatit, Liken simpleks kronikus, Atopik dermatit, ve Nummüler egzema yer almaktadır. Guttat psöriasis, püstüler psöriasis, eritrodermik psöriasis ve tırnak psöriasisin ayırıcı tanıları farklı olarak değeriendirilmelidir[10].

Psöriasis Histopatolojisi

Erken evre psöriasis lezyonlarında; papiller dermiste ödem, vazodilatasyon ile perivasküler lenfositik infiltrasyon mevcuttur. Kısa süre sonra ise grenüler tabakada kayıp ve epidermal kalınlaşma meydana gelir. Ayrıca keratinositlerde hücresel turnover hızlanır ve bunun bir göstergesi olarak parakeratoz gözlenir. Munro mikroabseleri olarak adlandırılan lezyonlar ise parakeratotik alanda nötrofil infiltrasyonu sonucu oluşur. Tipik eritemli, skuamlı psöriatik lezyonların histopatolojisinde düzenli akantoz, retelerin uzaması, parakeratoz ve belirgin granüler tabaka kaybı gözlenir. Epiderminin tabakası olan stratum spinosumda nötrofil hücrelerinin birikimi ile ‘Kogoj Mikroapsesi’lezyonları oluşur. Ayrıca epidermal alanda T-lenfositler ve CD11 pozitif makrofajlar da bulunmaktadır. Geç dönem lezyonlarında ortokeratoz ve hafif derecede inflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcuttur[47][10].

Psöriasis klasik histopatolojik bulgular şunlardır;

- Düzenli ya da tek tip olan epidermal hiperplazi
- Parakeratoz
- Epidermiste ve stratum corneum tabakasında nötrofil birikimi
- Epidermiste granüler hücre tabakasının belirgin olarak incilmesi ya da yok olması
- Suprapapiller dermal plakların incilmesi
- Dermal papilladaki kapiller damarların kıvrımlı ya da genişlemiş olması[10]



Şekil 9. (A) Psöriasis vulgaris akantoz, parakeratoz, dermal inflamatuvar

Şekil 10. (B) Püstüler psöriasis akantotik değişiklikler, püstül oluşumu ,nötrofilik infiltratlar [40]

2.1.8. Tedavi

Psöriasis, bireyin hem fiziksel hem de sosyal yaşamını etkileyen bir hastalıktır. Ayrıca psöriasis hastalarında metabolik sendrom, psöriatik artrit, psikolojik ve psikiyatrik bozukluklar, insülin direnci, inflamatuvar barsak hastalıkları, obezite ve alkol bağımlılığı gibi eşlik eden komorbiditelerin olması , kronik inflamatuvar sürecin birçok organda hasara yol açtığını göstermektedir[48]. Psöriasis tedavisinde küratif tedavi olmaması nedeni ile ana hedefler; remisyon döneminin uzun tutulması ve hastanın yaşam kalitesinin artırılması olmalıdır. Tedavi süreci genel olarak ömür boyu devam ettiği için ilaç toksisiteleri, kümülatif ilaç dozları ve ilaç maliyetleri konularında dikkatli olunmalıdır. Psöriasisde tedavi seçeneği belirlenmeden önce hastalık şiddetinin belirlenmesi gerekmektedir. Bunun için kullanılan skorlama sistemleri vardır. Bunlar; PAŞİ(psöriasis alan şiddet indeksi) , VYA(vücut yüzey alanı) , DGD(doktorun global değerlendirmesi) , DYKI(dermatolojik yaşam kalite indeksi) olarak adlandırılır. Sistemik tedavi endikasyonu; herhangi bir skorun %10 dan fazla olması, DGD skorunun 2'den büyük olması, yüz tutulumu, el ve ayak tutulumu, saçlı deri tutulumu, genital bölge tutulumu, en az 2 tırnak tutulumu veya artrit varlığı durumunda geçerlidir. PAŞİ skorunda minimum hedef %50 azalma ile elde edilmektedir[9].

	Head						Arms										
Area	<input type="radio"/> 0%	<input type="radio"/> <10%	<input type="radio"/> 10-29%	<input type="radio"/> 30-49%	<input type="radio"/> 50-69%	<input type="radio"/> 70-89%	<input type="radio"/> 90-100%	<input type="radio"/> 0%	<input type="radio"/> <10%	<input type="radio"/> 10-29%	<input type="radio"/> 30-49%	<input type="radio"/> 50-69%	<input type="radio"/> 70-89%	<input type="radio"/> 90-100%			
Erythema (redness)	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4		<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4		<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Induration (thickness)	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4		<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4		<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Desquamation (scaling)	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4		<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4		<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
	Trunk						Legs										
Area	<input type="radio"/> 0%	<input type="radio"/> <10%	<input type="radio"/> 10-29%	<input type="radio"/> 30-49%	<input type="radio"/> 50-69%	<input type="radio"/> 70-89%	<input type="radio"/> 90-100%	<input type="radio"/> 0%	<input type="radio"/> <10%	<input type="radio"/> 10-29%	<input type="radio"/> 30-49%	<input type="radio"/> 50-69%	<input type="radio"/> 70-89%	<input type="radio"/> 90-100%			
Erythema (redness)	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4		<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4		<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Induration (thickness)	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4		<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4		<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Desquamation (scaling)	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4		<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4		<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Name:	<input type="text"/>																(optional)
Birth date:	<input type="text"/>																(optional)
PASI =																	

Şekil 11. PAŞİ skoru hesaplama [49]

Yerel tedavi seçenekleri	Foto(kemo) terapi seçenekleri	Sistemik tedavi seçenekleri
Salisilik asit	Ultraviyole B(Geniş ve dar bant)	Geleneksel Tedavi ve diğerleri
		1-Metotreksat
		2-Siklosporin
		3-Asitretin
		4-Fumarik Asit
		5-Apremilast
Nemlendiriciler	Psoralone ve Ultraviyole A (yerel ve ve sistemik)	Biyolojikler
		1-Biyolojik tedaviye alınacak hastaların hazırlanması
		2-Tnf-a inhibitörleri (Etanercept, İnfliksimab, Adalimumab, Sertolizumab Pegol)
		3-IL-17 inhibitörleri (Sekukinumab, Iksekizumab, Brodalumab)
		4-IL-23 inhibitörleri (Üstekinumab,Guselkumab, Risankizumab, Tıdrakizumab)
5-Biyobenzerler		
Katran	Hedefe Yönelik Tedavi	
Antralin		
Topikal Kortikosteroidler		
D vitamini analogları		
Takrolimus ve Pimekrolimus		
Tazoreten		

Tablo 2. Psöriasis hastalarında tedavi seçenekleri

Bu tabloya ek olarak gelecekte tedaviler ve diğerleri de mevcut olarak yer almaktadır[9].

Psöriasis hastalığında indüksiyon ve idame fazı olmak üzere tedavide iki aşama mevcuttur. İndüksiyon aşamasında, lezyonların tamamen veya neredeyse tama yakın ortandan kaldırılması hedeflenirken, idame aşamasında ise bu iyileşmenin sürdürülmesi hedeflenmektedir. İndüksiyon aşaması genellikle 10-16 hafta sürer. İdame aşamasında ise hastalar belirli aralıklarla, PASI ve DLQI gibi ölçütlerle ilaçların etkinliği ve güvenilirliği açısından değerlendirilir. Konvansiyonel sistemik ajanlarla tedavi edilen hastalarda, takip randevuları genellikle iki ayda bir yapılırken, biyolojik tedavilerde bu süre üç ayda bir olarak belirlenir. Bu takip randevularında hastaların klinik seyri değerlendirilir[9].

2.2. ÇÖLYAK HASTALIĞI

2.2.1. Tanım

Gluten; yapıştırıcı(glue) anlamına gelen Latince kelime kökünden türetilmiş tahıl proteinidir. Buğdayda(gliadinler ve gluteninler), çavdarda(sekalinler) ve arpada(hordeinler) bulunan prolaminden oluşur[50][51]. Gluten, zengin glutamin ve prolin içeriği nedeni ile gastrik, pankreatik ve fırçamsı kenar peptidazları tarafından tam olarak sindirilemez. Bu durumda 33 amino asite kadar uzanan geniş peptidlerin oluşmasına yol açar[52].

Çölyak Hastalığı, ince barsakta inflamasyon, villus atrofi ve kript hiperplazisi ile karakterize bir hastalıktır[53]. Bu hastalıkta gluten intoleransı kalıcı olarak ortaya çıkar ve yaşam boyu devam eder. Glutenin diyetten çıkarılması ile tam bir klinik ve histopatolojik iyileşme sağlanır. Çölyak hastalığı, başta ince barsağı etkilese de, birçok organ ve sistemde etkileri olan multisistemik ve multifaktöriyel bir hastalıktır[54].

2.2.2. Tarihçe

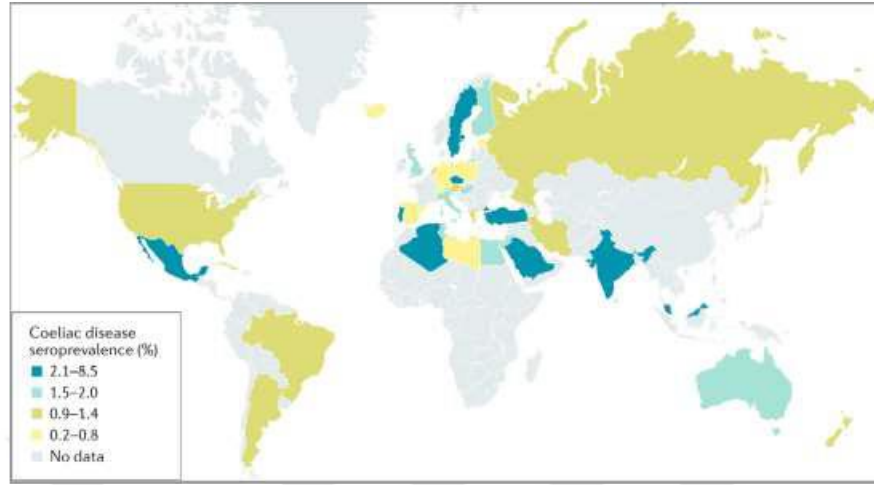
Çölyak hastalığı, M.S.250 li yıllarda ilk olarak Kapadokyalı Arataeus tarafından raporlanmıştır. Bu raporda özellikle çocuk ve genç erişkinlerde görülen ishal, kilo kaybı ve gelişme geriliği gibi belirtilerle karakterize vakalardan bahsedildiği saptanmıştır[55].

2.2.3. Epidemiyoloji

Çölyak hastalığının etiopatogenezinde birden fazla faktör (genetik, immünolojik, çevresel vb) rol oynadığı için hastalığın yaygınlığı ülkeler, ırklar, toplumlar hatta aynı ülkenin farklı bölgeleri arasında da farklılık göstermektedir. Özellikle buğday tüketiminin yaygın olduğu Ortadoğu, Avrupa, Avustralya ve Amerika gibi bölgelerde çölyak hastalığı daha sık görülürken, buğday tüketiminin o kadar yaygın olmadığı Çin, Japonya gibi Uzak Doğu ülkelerinde daha az sıklıkta görülür[56].

Çölyak hastalığının prevalansı cinsiyet, yaş ve coğrafi koşullara bağlı olarak değişiklik gösterir. Kadınlarda erkeklere kıyasla 1,5 kat daha sık görülme eğilimi vardır. Kadınlarda çölyak hastalığının yaygın olmasının sebebi, sağlık hizmetlerinden

faydalanma ve erkek cinsiyete göre Çölyak hastalığı ile ilişki gösteren hastalıkların kadınlarda daha fazla görülmesi olarak değerlendirilebilir[57].



Şekil 12. Çölyak hastalığının dünya üzerinde seroprevalansa bağlı dağılımı [58]

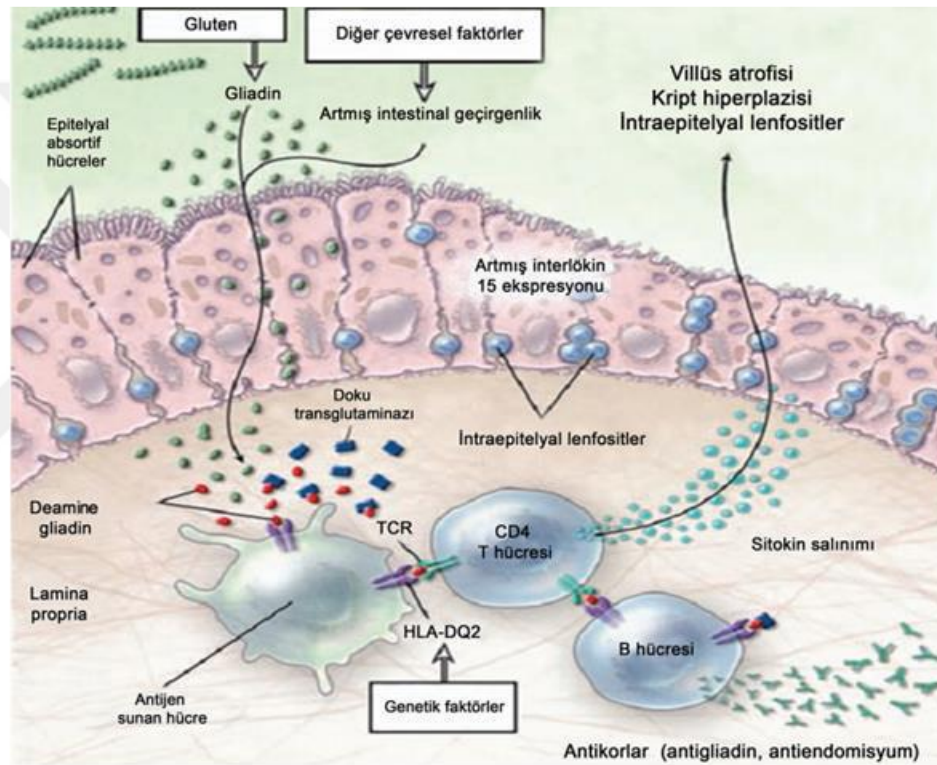
2.2.4. Patogenez

Çölyak Sprue'nin patogenezi, barsak mukozasının gluten karşısındaki duyarlılığına dayanır[3]. Çölyak hastalığı etiyopatogenezinde çevresel faktörlerin, genetik faktörlerin de yer aldığı multisistemik, multifaktöriyel bir otoimmün hastalıktır[59].

➤ Çevresel Faktörler

Çölyak hastalığının ortaya çıkmasında çevresel faktörler çok önemli bir rol üstlenir. Bu çevresel faktörlerden en önemlisi ise 'gluten'; çölyak hastalığında patolojiden sorumludur. Aynı zamanda bir dizi otoimmün sürecin başlatıcısıdır. Gluten; glutenin ve gliadin olmak üzere iki bölümden oluşur. Enflamasyondan asıl sorumlu olan kısım, suda az çözünen bir prolamin olan gliadindir[60][3]. Gliadin, gluten'e karşı duyarlı olan bireylerde intestinal mukozaya toksik etki gösterir. İntestinal mukoza hücrelerinde ortaya çıkan bir dizi immünolojik reaksiyonlar sonucunda, absorpsiyondan sorumlu hücrelerde hasar meydana gelir. Gliadin, epitel hücrelerine zarar vererek IL-15 salınımını artırır ve intraepitelyal lenfositleri uyarır. İmmünolojik hasarın artması ile birlikte barsak geçirgenliği artar ve lamina propria tabakasında doku transglutaminaz gliadin proteinini deamine eder. Daha sonra deamine gliadin,

antijeni sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan HLA-DQ2 ve HLA-DQ8'e bağlanarak CD4 T hücrelerine T hücre reseptörü(TCR) aracılığı ile sunulur. BU olaylar neticesinde sitokin salınımı olur ve doku hasarı meydana gelir. Sonuçta, kronik mukozal inflamasyon ortamında villüslerde atrofi, intestinal epitel hücrelerinde lenfosit birikimi ve kriptlerde hiperplazi oluşur[61]. İntestinal mukozal defektin oluşmasından sonra bazı gerekli gıdaların sindirim ve absorpsiyonu bozulur. Kronik inflamasyona bağlı emilim defekti, çeşitli klinik sunumlara neden olur[62].



Şekil 13. Çölyak hastalığında patofizyoloji [61]

➤ Genetik Faktörler

Çölyak hastalığı, genetik zemini bulunan bireylerde buğday ve benzeri tahılların içerdiği gluten bileşeni gibi çevresel faktörler tarafından tetiklenen bir hastalıktır. Çölyak hastalığının birinci derece akrabalarında görülme oranı %8-18 arasında iken , monozigot bireylerde %70 olarak saptanmıştır[3]. Çölyak hastalığının genetik temeli, sık aile içi görülme eğilimi ile birlikte insan

lökosit antijeni(HLA) DR3-DQ2 ve/veya DR4-DQ8 gen lokusları ile sıkı bir ilişki içerisinde[63]. DQ2 pozitifliğinin toplumlarda yüksek olmasına rağmen, aktif hastalığın ortaya çıkma sıklığının aynı oranda artmaması, farklı genetik mekanizmaların veya aynı doku grubunun farklı polimorfizmlerini düşündürmektedir. Gluten enteropatisi ile birliktelik bildirilen diğer gen lokusları arasında 5q, 15q26 ve 11q bulunmaktadır. Çölyak hastalığının gelişiminde multigenetik özelliklerin rol oynaması ile birlikte, esas sorumlu yapı DQ2-DQ8 olarak kabul edilmektedir[64] Çölyak hastalığının, otoimmün tiroid hastalığı ve Tip1 diyabet gibi otoimmünite zemininde gelişen hastalıklarla ilişkisi de gösterilmiştir[63].

➤ **İmmun Faktörler**

Çölyak hastalığı olan bireylerde genetik ve çevresel faktörlerin yanında bir dizi immün yanıtlar da gelişmiştir. Burada gliadin ve prolaminlerine karşı hem humoral hem de hücresele bağışıklık sistemi hücreli rol oynar[63]. Çölyak hastalarının ince barsağında immün globülin üretimini sağlayan B lenfositlerde artış saptanmıştır. Gliadin ve gliadinin tüm bölümlerine karşı oluşturulan IgA ve IgG otoantikörleri Çölyak patogeneğinde şart değildir. Bunun sebebi ise barsak geçirgenliğinin bozulduğu başka patolojik durumlarda da gluten e karşı nonspesifik olarak salınabilir[65]. Doku transglutaminaz enzimi, insan vücudunda doğal olarak bulunmaktadır. Bu enzim bazı gluten peptidlerini deaminasyona uğratmaktadır. Deamine olan bu peptidlerin HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genleri ile tanınarak immün cevabı başlatmada etkili olduğu düşünülüyor. Örneğin buğday glutenini oluşturan gliadin proteininde en az 50 peptid bölgesinin çölyak hastaları için sitotoksik ve immünmodülatör etkileri olduğu belirtilmiştir[66].

2.2.5. Klinik Bulgular

Çölyak hastalığı, klinik polimorfizm nedeni ile gastrointestinal ve ekstraintestinal semptomlar açısından oldukça geniş bir yelpazede görülebilir. Çölyak hastalığının semptomları çocuklukta ve erişkin dönemde farklılık göstermektedir.

Çocuklarda ishal, kusma, büyüme ve gelişme geriliği, boy kısalığı, abdominal distansiyon, anoreksia gibi semptom ve bulgular ön planda iken erişkinlerde halsizlik şişkinlik , ishal ve kilo kaybı gibi semptomlar görülmektedir[3].

➤ **Gastrointestinal Semptomlar**

Gastrointestinal semptomlara daha çok pediyatrik hasta grubu ve <3 yaş çocuklarda daha sık rastlanır. Tahılların ek gıdaya eklenmesi ile birlikte çocuklarda tipik hikaye, kusmanın eşlik ettiği veya etmediği steatore ve kramp tarzı karın ağrısı, şişkinliktir. Bunlara ek olarak çocuklarda çölyak hastalığında, genellikle büyüme gelişme geriliği, apati, irritabilite, kas güçsüzlüğü, kaşeksi, hipotoni ve karın şişliği gibi belirtiler mevcut olabilir[67].

Erişkinlerde hastaların klasik başvuru şekli; malabsorbsiyon ile birlikte görülen karın ağrısı, ishal, kilo kaybı ve karında şişkinliktir[68]. Ancak klinik hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir. Diyare epizodiktir ve sabah erken saatlerde ya da gece daha sık görülmektedir. Hastaların intestinal tutulumu yaygın ise diyare günden 10'dan fazla olarak görülebilir ve dışkı yağ oranı fazladır. Kilo kaybı görülen hastalarda bunun sebepleri arasında ise intestinal tutulumun fazla olması ve gıda intoleransı yatmaktadır[69].

- Oral: Atrofik glossit, aftöz ülserler
- Özofagus: Refrakter gastroözofageal reflü, eozinofilik özofajit
- Pankreas: Rekürren pankreatit
- Karaciğer: Transaminaz yüksekliği, otoimmün hepatit, steatohepatit, primer bilier siroz, primer sklerozan kolanjit
- Barsak: İnflamatuvar barsak hastalığı, çölyak kriz

Tablo 3. Çölyak Hastalığı ile ilişkisi saptanan bulgular ve hastalıklar[70]

➤ **Ekstraintestinal Semptomlar**

Çölyak hastalığı, hemen hemen her organda etkili olabilir ve vakaların yaklaşık yarısından fazlasında ekstraintestinal semptomlar ortaya çıkabilir. Bazı araştırmalarda ise ekstraintestinal semptomların intestinal semptomlardan

daha yaygın olabileceği öne sürülmektedir[71]. En sık görülen semptom ve hastalıklar ise anemi(genellikle demir eksikliği anemisi), osteoporoz, tekrarlayan düşükler ve sekonder hiperparatiroidizm(D vitamini eksikliğine sekonder) olarak belirtilmiştir. Çölyak hastalığının dermatolojik formu olarak kabul edilen makülopapüler döküntü ile karakterize olan Dermatit herpetiformis, IgA nefropatisi, juvenil kronik artrit, otoimmün hepatit, periferik nöropati(daha çok vitamin B12 eksikliğine sekonder), hashimoto hastalığı ve psöriasis de Çölyak hastalığı ile birlikteliği gösterilmiştir[72][71]. Bu nedenle Çölyak hastalığını sadece bir gastrointestinal hastalık olarak değil, multisistemik hastalık olarak düşünmek ve değerlendirmek daha uygundur[73].

➤ 2.2.6. Çölyak Hastalığında Klinik Sınıflama

Çölyak hastalığı 5 klinik sınıflamaya ayrılır;

- 1. Klasik Hastalık:** Klinik olarak belirtileri diyare, malabsorbsiyon, kilo kaybı ve vitamin eksiklikleri olan tiptir. Seroloji genel olarak pozitifdir. Biyopsi yapıldığında ise klasik patolojik değişiklikler saptanır. Glutenden fakir diyet ile klinik bulgulara gerileme gözlenir[74].
- 2. Atipik Hastalık:** Halsizlik, yorgunluk, anemi, artrit, transaminaz yüksekliği ve infertilite gibi klinik bulgular gösteren hastalarda serolojik testler genellikle pozitifdir. Biyopside ise patolojik değişiklikler izlenir.
- 3. Sessiz Hastalık:** Herhangi bir semptomu olmayan bireylerde serolojik ve patolojik olarak tanı konulur.
- 4. Latent Hastalık:** Asemptomatik bireylerde serolojik test pozitif olarak saptanır biyopside patolojik bulgu izlenmez.
- 5. Potansiyel Hastalık:** Semptomu olan bireylerde serolojik test pozitifdir. Biyopside ise patoloji negatiftir.

Subklinik veya asemptomatik Çölyak hastalığı olan bireylerin belirlenmesi potansiyel olarak dört önemli nedenden dolayı öneme sahiptir. Bunlar; kanser riski,

belirsizlik taşıyan beslenme yetersizliklerinin varlığı, etkilenen gebe bireylerde düşük doğum ağırlığı veya prematüre doğum riski ve otoimmün hastalıkların ortaya çıkma riskidir[75].

2.2.7. Çölyak Hastalığında Tanı

Çölyak hastalığında tanı serolojik testler ve ince barsak biyopsisi ile konur. Öncelikli basamak serolojik testlerdir. Altın standart tanı ise biyopside karakteristik histopatolojik bulguların gösterilmesidir. Klinikte 4 serolojik test ön planda Çölyak hastalığı teşhisinde kullanılır. Bunlar Ttg'yi hedef alan IgA EMA ve IgA Ttg, gliadini hedef alan IgA AGA ve IgG AGA dır[63].

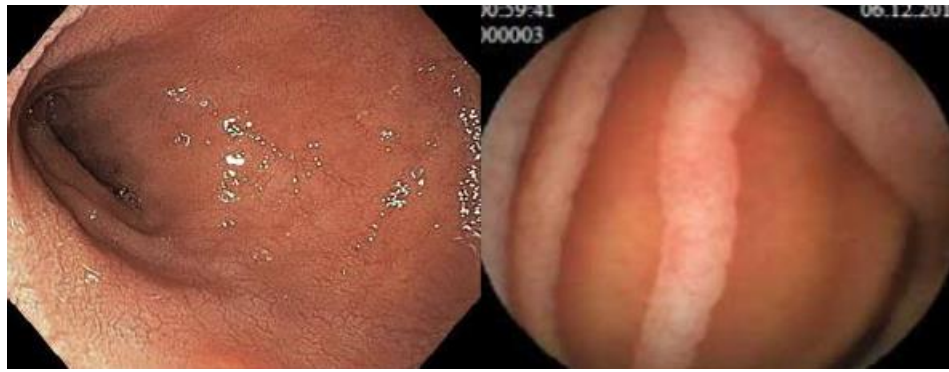
İlk basamak tarama testinde TTG-IgA antikorlarının yüksek duyarlılığı, negatif öngörü değeri ve EMA'ya göre daha düşük maliyetli olması nedeni ile tercih edilmesi gerektiği bildirilmiştir. Ancak TTG-IgA test sonucu zayıf pozitif olarak saptanır ise yüksek spesifiteye sahip EMA düzeyinin incelenmesi önerilmektedir. IgA eksikliği olan hastalarda TTG-IgA veya EMA-IgA üretimi olamayacağı için yanlış negatif sonuç verebilirler. Bu nedenle, serolojik testlerle total-IgA düzeyleri de beraber olarak ölçülmelidir. Bu nedenle IgA eksikliği saptanan hastalarda, TTG-IgG, EMA-IgG ve IgG-deaminasyonlu gliadin peptidleri gibi testlerin yapılması önerilmektedir[53][76].

	Sensitivite %	Spesifite %
Antigliadin antikor (AGA)	IgA: 85 (57-100)	IgA: 90 (47-94)
	IgG: 85 (42-100)	IgG: 80 (50-94)
Anti deamide gliadin peptidi (DGP)	IgA: 88 (74-100)	IgA: 95 (90-99)
	IgG: 80 (63-95)	IgG: 98 (90-99)
Endomisiyal antikor (EMA)	95 (86-100)	99 (97-100)
Anti doku transglutaminaz (tTG)	IgA: 98 (78-100)	IgA: 98 (90-100)
	IgG: 70 (45-95)	IgG: 95 (94-100)

Tablo 4. Çölyak hastalığında serolojik testlerin özgüllük ve duyarlılıkları[4]

Çölyak hastalığı klinik bulguları olan hastalarda ve/veya serolojik testi pozitif saptanan bireylerde altın standart tanı yöntemi olarak duodenal biyopsi yapılması gerekmektedir. Hastaların gluten içeren diyet ile beslenmeye devam ettiği süre içerisinde test ve biyopsinin yapılması gerekmektedir. Gluten kaynaklı ince barsak mukoza hasarı genellikle proksimal kısmı etkilerken, tüm barsak tutulumu da gözlenebilir. Çölyak hastalığı, genellikle ince barsak mukozasını etkiler ve submukoza, muskularis mukoza ve seroza tutulumu nadirdir. Mukoza tabakasındaki lezyonların şiddeti, yaygınlığı büyük ölçüde değişkenlik gösterir[77]. Biyopsi alınırken, Brunner bezlerinin sebep olduğu mukozal yapısal bozukluklardan ve peptik duodenitin neden olduğu değişikliklerden kaçınmak amacı ile distal duodenumdan(2. ve 3. kısımlardan) biyopsi alınması tercih edilmelidir. Tanıyı doğrulamak amacı ile 1-2 tanesi duodenum bulbustan olacak şekilde toplamda en az 4 adet biyopsi alınması gerekmektedir. Bu yaklaşımın nedeni ise hastalığın yamasal tarzda tutulum yapmasından kaynaklıdır[78].

Çölyak hastalığında majör histopatolojik bulgular villuslarda total veya subtotal atrofik değişiklikler, kript hiperplazisi, villus kript oranının azalması ve intraepitelyal lenfosit sayısının artmasıdır. Bu hastalıkta intraepitelyal lenfosit sayısının artması demek 100 eritrosite karşı 40'tan fazla sayıda lenfosit olması demektir[79].



Şekil 14. Çölyak hastalığı endoskopik bulgular; solda duodenum mukozası sirküler fold kaybı, submukozal vasküler fissürler, sağ da ise kapsül endoksopi görüntüsünde mukozda kurumuş toprak benzeri görünüm(scalloping) [73]



Şekil 15. Çölyak hastalığı tipik histolojik görünüm(intraepitelyal lenfosit artışı, villus atrofisi, kript hiperplazisi) [73]

Çölyak hastalığı histolojik bulguları Marsh tarafından sınıflandırılırken Oberhuber tarafından ise modifiye edilmiştir. Fakat bu histolojik değişiklikler sadece Çölyak hastalığına spesifik değildir. İnfeksiyöz diyare, otoimmün enteropati gıda allerjisi, Hiv enteropati hastalıklarında da aynı görünüm olabilir[73].

Lezyon tipi	Preinfiltratif	Infiltratif	Infiltratif-hiperplastik	Düz-destrüktif	Düz-destrüktif	Düz-destrüktif	Total atrofik-hipoplastik
Evre	Marsh 0	Marsh 1	Marsh 2	Marsh 3a	Marsh 3b	Marsh 3c	Marsh 4
IEL/100 enterosit	<40	>40	>40	>40	>40	>40	<40
Kript hiperplazisi	-	-	+	+	+	+	-
Villus atrofisi	-	-	-	Hafif	Orta	Total	Total

Şekil 16. Marsh-Oberhuber evreleme sistemi [79]

Çölyak tanısı konulmuş neredeyse tüm hastalarda HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 genleri pozitif olarak bulunur. Genetik analizler sonucunda bu genler negatif çıkarsa hastalık %99 oranında ekarte edilir[80]. Ancak rutin olarak tüm şüpheli çölyak hastalarına yapılmamaktadır. HLA genotipleme, halihazırda glutensiz diyet uygulayan ve gluten alımı konusunda isteksiz olan veya tolere edemeyen, refrakter çölyak hastalığı tanısı doğrulamak için , gastroskopiye reddeden şüpheli vakalarda değerli bir test olabilir[81].

➤ 2.2.8. Çölyak Hastalığında Tedavi

Çölyak hastalığının tedavisinde en önemli dayanak, glutensiz diyete uyumdur. Diyet ile birlikte semptomlarda iyileşme günler veya haftalar sonra ortaya çıkar. Serolojik belirteçlerin düzelmesi ve histopatolojik değişikliklerin düzelmesi ise aylar içerisinde görülmektedir.

Tanı almış Çölyak hastaları uzman bir diyetisyen eşliğinde takip edilmelidir. Vitamin(demir, b12, folik asit, d vitamini) eksiklikleri açısından taranıp tedavisi düzenlenmelidir. Çölyak hastalığında osteoporoz ve kemik kırılma riski arttığı için bu hastalar 2-3 yıl aralıklarla kemik ölçümü yapılmalı ve kemik paneli(ca, fosfor, mg, d vitamini, parathormon, alkalen fosfataz) düzeyleri uygun aralıklarla istenmelidir. Çölyak hastalarının takibinde ise diyete uyum, hastanın semptomları, serolojik belirteçler ve diyetisyen kontrolü hep birlikte sağlanmalıdır.

➤ 2.2.9. Çölyak Hastalığı ve Beslenme

Çölyak hastalığı tedavisinde ömür boyu uygulanması gereken en önemli tedavi, glutensiz diyettir[82]. Hastaların sağlıklı ve risksiz bir şekilde yaşam sürdürmesini sağlaması için glutensiz diyete uymaları gerekmektedir. Hastalar glutensiz diyete iyi ve sıkı bir şekilde uyarsa şikayetlerinde ve klinik tabloda da hızlı bir iyileşme görülebilir. Ancak, gluten yeniden tüketildiği zaman, hastalık belirtileri ortaya çıkabilir ve semptomlar tekrarlayabilir. Glutensiz diyetin içeriğinde, gluten içermeyen alternatif tahıllar ve glutensiz özel ürünlerin tüketimi ile beraber oluşturulmalıdır[83].

Gastrointestinal sistemde hasara yol açabilecek en düşük miktardaki gluten düzeyi 10-50 mg olarak saptanmıştır. İnce dilim ekmekte yaklaşık olarak 1,6 gr kadar gluten bulunmaktadır. Bu nedenle bu hastaların küçük miktarda ekmek tüketmesi dahi sakıncalıdır. Glutensiz diyet denildiği zaman diyetinde buğday, arpa, çavdar ve yulaf bulunmamaktadır. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiş ki 50-60 gr/gün yulaf tolere edilebiliyor[84].

Tedavi sürecinde, periyodik kontrollerin yapılması ve uzman diyetisyen eşliğinde poliklinik görüşmeleri yapılmalıdır. Bu kontroller sırasında, hastalarda boy,

kilo artışı ve diğ er antropometrik verilerinin düzenli takibinin yapılması, hastanın diyetine uyup uymadığının izlenmesi gerekmektedir. Ayrıca, hasta ve yakınlarına gereken destek, motivasyon ve beslenme eğitimi verilmelidir. Doğru planlanmış bir glutenden yoksun diyet, enerji ve besin ögesi dengesizliği ve yetersizliğinin önlenmesi adına şarttır.

Hastalar, alternatif besinler ile besin ögesi, mineral ve vitamin ihtiyaçlarının karşılanması hakkında bilgilendirilmelidir. Her kontrol zamanında, hastaların diyet açısından uyumları değerlendirilmeli, mineral ve vitamin eksikliklerinin tedavisi sağlanmalıdır. İhtiyaç halinde, ek olarak besin takviyesi alınmalıdır. Glutensiz ürünlerin takviye ile posa, folat, kalsiyum, demir, B vitaminleri ve D vitamini ile zenginleştirilmesi faydalıdır[82].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

Bu çalışmaya 1 Kasım 2022- 1 Nisan 2023 tarihleri arasında Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi İç Hastalıkları , Dermatoloji ve Psöriasis takip polikliniklerine başvuran, çalışma hakkında bilgilendirilen ve çalışmaya katılmayı kabul ederek aydınlatılmış onam formu imzalayan, Psöriasis tanısı kesin olan 18 yaş ve üstü 95 hasta, vaka grubu olarak dahil edilmiştir. Tüm katılımcılar için dışlama kriterleri ise; 18 yaşın altında olmak, geçirilmiş distal pankreotektomi, dudoenum, mide ve barsak operasyonu olan hastalar ve çalışmayı kabul etmeyen hastalar olarak belirlenmiştir.

Çalışmanın etik kurul onayı, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi etik kurulundan 29.11.2022 tarihli ve E-48670771-514.99 sayılı , 132 nolu karar ile alınmış olup, tüm katılımcılar, çalışma öncesinde bilgilendirilmiş ve aydınlatılmış onam formu ile onamları alınmıştır.

3.2. GRUPLARA AİT DEMOGRAFİK VERİLERİN ELDESİ

Tüm katılımcılarda yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, sigara ve alkol kullanım durumları, psöriasis tanı yılı, mevcut psöriasis tedavisi, geçirilmiş operasyon öyküsü sorgulanmıştır.

3.3. GRUPLARA AİT LABORATUVAR VERİLERİNİN ELDE EDİLMESİ

Hasta grubunda doku transglutaminaz IgA (tTg IgA), IgA değerleri incelenmiştir. IgA düzeyi düşük saptanan hastalarda ise doku transglutaminaz IgG (TTG-IgG), endomisiyal antikor(EMA), endomisiyal antikor IgG (EMA-IgG) istenmiştir.

3.4. PSÖRİASİS GRUBUNA AİT VERİLERİN ELDESİ

Psöriasis hasta grubunda tanı yaşı, ailede psöriasis öyküsü, başlangıç semptomu, güncel semptom, diyet uyumu, vücut kitle indeksi, sigara ve alkol kullanım durumları ve ek hastalıklar sorgulanmıştır, tTG-IgA antikor düzeyi ait veriler kaydedilmiştir.

Hastalık takiplerinde kullanılan ve son 1 ay içerisinde sistemde bulunan tTG-IgA ve total IgA düzeylerine göre de sınıflandırılmıştır.

Vücut kitle indeksi (VKİ) tüm hastalardan Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) kriterleri baz alınarak kaydedilmiştir. VKİ <18.5 kg/m² normalden zayıf, 18.5–24.9 kg/m² normal, 25–29.9 kg/m² normalden kilolu ve ≥30 kg/m² obez olarak sınıflandırılmıştır (102). Hastaların glutensiz diyetle uyumu da sorgulanmış olup 3 farklı kategoride sınıflanmıştır. Bunlar: a) diyetine tam uyuyor, b) sıklıkla uyuyor, c) uyumsuz

Psöriasis grubundaki hastaların güncel hemogram(WBC, HGB, HCT, PLT), karaciğer enzim düzeyleri(AST, ALT) , anemi parametreleri (B12 vitamini, folat, demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, transferrin saturasyonu) doku transglutaminaz IgA ve IgA (tTG IgA ve IgA) düzeyleri de daha önceki rutin muayenelerinden elde edilen laboratuvar verilerinden alınarak kaydedilmiştir. Tüm hastalardan bu verilere ulaşılamadı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMİ

Çalışma verilerinin analizinde, IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics 17.0 Software for Windows kullanılmıştır. Ayrıca grafik ve tabloların hazırlanmasında Microsoft Office 2010 Professional Plus'un bir parçası olan Excel yazılımında da faydalanılmıştır.

Çalışma öncesinde literatür taranmış olup benzer çalışmalar saptanmıştır. Power analysis(Güç analiz) yöntemi ile örneklem büyüklüğü 100 olarak saptanmıştır.

Normal dağılım göstermeyen değişkenler için, ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, ikili karşılaştırmada Man-Whitney U testi

kullanıldı. Kategorik değişkenler uygunluğa göre ki-kare testi ya da Fisher exact testi ile karşılaştırıldı. İki den fazla kategorik değişkenin ikili karşılaştırmasında poshoe Bonferroni düzeltmesi uygulandı. P değerinin 0,05 'in altında olduğu değerler istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.(p <0,05)



4. BULGULAR

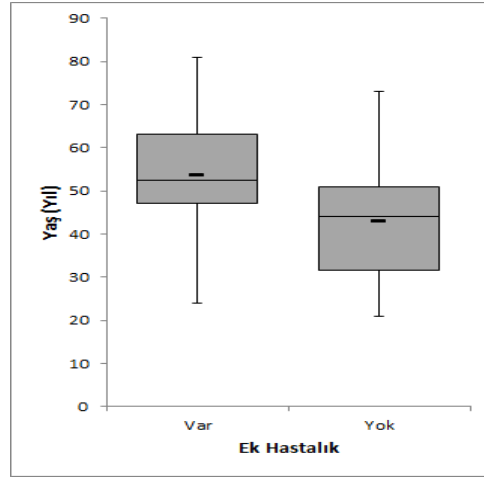
4.1. GRUPLARA AİT DEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmamıza 95 psöriasis hastası dahil edilmiştir. Bu dahil edilen hastaların 48'i erkek, 47'si kadın olarak saptanmıştır. Independent Samples t - Test' e göre Yaş açısından cinsiyetler arasında anlamlı düzeyde ($p < 0,002$) fark saptanmıştır.

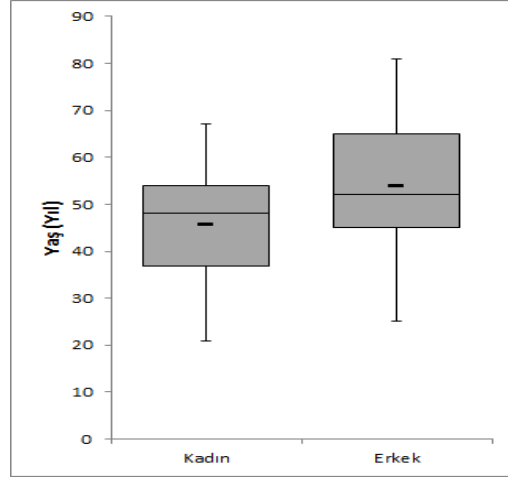
95 psöriasis hastasında 2 hastanın Doku Transglutaminaz IgA düzeyleri pozitif olarak saptanmıştır. (%2,08) 1 hastanın ise IgA düzeyi düşük saptanması nedeni ile Doku Transglutaminaz IgA yanlış negatif sonuç olarak değerlendirilmiştir. Bu hastadan anti endomisyum antikor düzeyi gönderilmiş ve negatif olarak sonuçlanmıştır.

Psöriasis hasta grubunun yaş ortalaması $49,87 \pm 13,13$ olarak bulunmuştur. Yapılan Kruskal-Wallis Testine göre tedavi grupları arasında yaş açısından $p=0,458$ ile anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Independent Samples t - Test' e göre Ig A düzeyleri açısından ek hastalık olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı düzeyde ($p > 0,05$) fark yoktur.



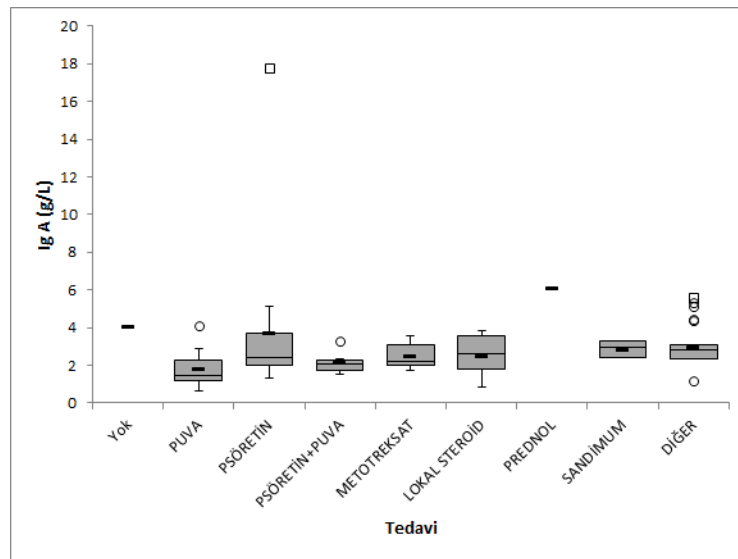
Tablo 5. Psöriasis hastalarında yaşa göre ek hastalık faktörüne göre değerlendirilmesi



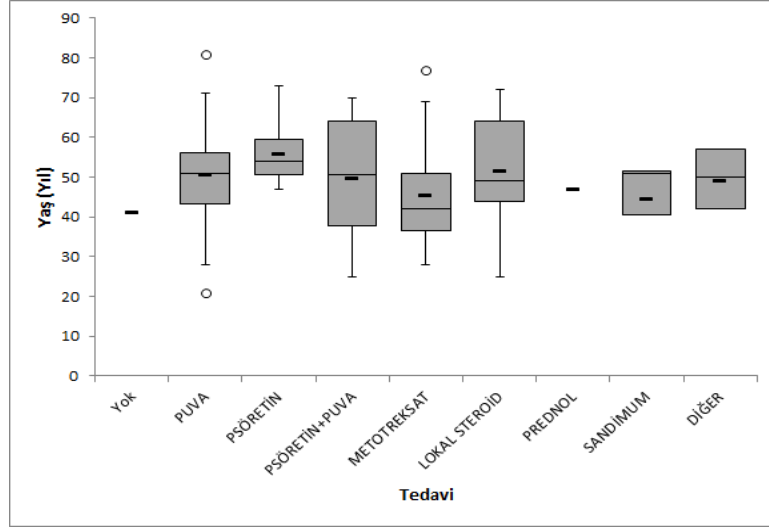
Tablo 6. Psöriasis hastalarında yaşa göre cinsiyet faktörlerine göre değerlendirilmesi

Ig A düzeyleri açısından cinsiyetler arasında yapılan istatistiksel incelemede Samples t - Test' e göre anlamlı düzeyde ($p > 0,05$) fark saptanmamıştır.

Yapılan Kruskal-Wallis Testine göre tedavi grupları arasında IgA düzeyleri açısından $p = 0,027$ ($p < 0,05$) ile anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi ile gruplar karşılaştırılmış ve $p = 0,001$ ($p < 0,05$) anlamlılık düzeyinde PUVA tedavisi alanlar ile diğer tedavi grubu arasında istatistiksel fark olduğu bulunmuştur.



Tablo 7. Psöriasis popülasyonunda tedaviye göre IgA düzeyleri



Tablo 8. Psöriasis hastalarında tedavi ve yaş düzeylerinin değerlendirilmesi

5. TARTIŞMA

Psöriasis, kronik seyirli inflamatuvar bir hastalıktır. Sedef hastalarının, özellikle ülseratif kolit , Crohn hastalığı gibi gastrointestinal sistemi etkileyenler hastalıklar ve otoimmün hastalıklar ile birlikte olma ihtimalinin daha yüksek olduğu iyi bilinmektedir. Psöriasis immün mekanizmaların patogeneze önemli rol oynadığı immunolojik bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

Çölyak hastalığı klinik olarak emiliz bozukluğu histopatolojik bulguları içerisinde villöz atrofi ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Çölyak hastalığı dermatitis herpetiformis, tiroid ve diyabetes mellitus gibi diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte görülebilir. Ailesel otoimmün hastalığı ve otoimmün hastalığı olan bireylerde özellikle genç yaşta Çölyak hastalığı insidansı artış göstermektedir.

Burada bu yapılan çalışma ile bu tür başka bir otoimmün hastalığın çölyak hastalığı ile ilişkisini belirlemeye amaçladık.

Araştırmamızda Psöriasis popülasyonunda Çölyak sıklığının, toplumdaki Çölyak hastalığı görülme sıklığına oranı karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bulgu sağlanamasa da numerik olarak 2 kata yakın daha fazla olduğu saptanmıştır. Psöriasis hastaları ile Çölyak hastalığı arasında pozitif bir korelasyon varlığını göstermektedir. Ek hastalığı olan ve olmayan arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çölyak hastalığı saptanan bireylerin lezyonlarında glutenden fakir diyet ile birlikte belirgin regresyon olduğu görülmüş. Bu hastalar sistemik tedavi almamakta olup lokal tedavileri ile takibe alınmıştır. Bu durumda Psöriasis hastalarında semptom ve bulgu açısından Çölyak hastalığı farkındalığı oluşmalı ve takiplerinde dikkat edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Birçok çalışma psoriasis hastalarının çölyak hastalığı için yüksek risk altında olduğunu bulmuştur. Bazı çalışmalardan örnek verecek olursak Jashin J Wu ve ark. nın çalışması Güney Kaliforniyada retrospektif olarak yapılmış ve 25.341 psöriasis hastasında diğer otoimmün hastalıklarının görülme sıklığı araştırılmış. Çölyak hastalığı oranı 41; 2,2(1,5-3,2) istatistiksel veri olarak anlamlı saptanmıştır[85].

Türkiyede Sabiye A. ve ark. tarafından yapılan bir prospektif bir çalışmada 37 psöriasis hastası ve 50 kontrol grubu alınmıştır. Ttg IgA, antiendomisyal antikor , antiigliadin ile tarama yapılmış. Pozitif çıkan vakalardan duodenal biyopsi alınmıştır.

Antigliadin IgA kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı pozitif saptanmıştır.($p<0,05$) Bu bulgular neticesinde latent ÇH açısından psoriasis hastaları araştırılıp izlenmeli diye düşünülmüştür[86].

Bir diğer çalışmada ise S.Birkenfeld ve ark. çalışmasında İsrail tıbbi veri tabanını kullanarak 12.502 psöriasis hastasında çölyak hastalığı sıklığı araştırılmış. İstatistiksel olarak kontrol grubuna göre Çölyak hastalığı görülme sıklığı anlamlı saptanmıştır[87].

Pubmed, Scopus ve Cochrane veritabanlarından yararlanılarak yapılan bir meta-analiz çalışmasında 18 çalışma dahili edilmiş. Psöriasis hastalarında Çölyak sıklığı 2,16 (%95 güven aralığı, 1,74-2,69), Çölyak hastalarında Psöriasis sıklığı 1,8 (%95 güven aralığı 1,36-2,38) gibi istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmuştur[88].

Tarafımızca yapılan çalışmada Kruskal-Wallis testine göre tedavi grupları arasında IgA düzeyleri açısından $p:0,027$ ile anlamlı fark bulunmuştur. Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi ile gruplar karşılaştırılmış ve $p:0,001$ anlamlı düzeyde Puva tedavisi alan hastalar ile diğer tedavi alan hastalar arasında istatistiksel fark olduğu anlaşılmıştır. IgA düzeyi, Çölyak hastalığında önemli bir belirteç olmasına karşın, IgA nefriti, orak hücreli anemi, juvenil romatoid artrit, otoimmün tiroidit ve bazı karaciğer hastalıklarında da önemli arz etmektedir[89].

Psöriasis hastalığında şiddetin dolaşımdaki Çölyak hastalığı antikör seviyeleri ve diğer antikör seviyeleri ilişkili olduğu bulunursa bu antikörlerin psoriasis ile patojenik ilişki içerisinde olduğuna dair daha güçlü kanıtlar sağlayacaktır.

Bir dizi çalışma glutenden fakir diyetin psoriasis üzerinde şiddeti üzerindeki etkisini incelemiştir. G. Michaelsson ve ark. tarafından yapılan çalışmada 33 psöriasis hastası glutenden fakir diyet ile 3 aylık incelemeye alınmıştır. Ttg IgA pozitif saptanan psoriasis hastaları ile negatif saptanan hasta karşılaştırılmış ve glutenden fakir diyet ile antikör pozitif vakalarda psoriasis alan ve şiddet indeksi(PASI) skorunda anlamlı iyileşme gözlenmiştir[18].

Mevcut kanıtlara dayanarak psoriasis hastaları ishal, şişkinlik, yorgunluk, demir eksikliği, vitamin b12 eksikliği gibi gluten duyarlılığı semptomları açısından sorgulanmalı ve taraması yapılmalıdır. Semptom ve bulgular açısından pozitif bireyleri antikör taraması ile takip edilmelidir.

En duyarlı ve spesifik testler olarak Ttg IgA, IgA EMA öneriliyor. Pozitif saptanan bireyler glutenden fakir diyet ile beslenmesi sağlanmalıdır.

Kısıtlamalar: Bu çalışmamızda hastaları sadece Ttg IgA ile genel tarama yaparak çalıştık. Ancak labaratuvar verilerine ilave edilecek nutrisyonel parametreler ile (demir, demir bağlama kapasitesi, vitamin b12, folat, d vitamini) klinik semptomlar açısından sorgulama yapılarak gereğinde endoskopik değerlendirmeler ile insidansı daha yüksek saptayabiliriz. Sadece hastanemiz bünyesindeki Psöriasis popülasyonun çalışmaya alınması istatikselsel olarak insidans oranının düşük sonuç vermesine neden olmuştur. Popülasyonun fazla olması ile istatikselsel açıdan yüksek oranlar saptanabilirdi. Diyet tedavisine yanıtı ayrıntılı olarak değerlendirememiş olmamız çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Antikor negatif gelen fakat semptom tarifleyen hastaların histopatolojik görüntüleme yapılamaması da çalışmamızın eksikliklerindedir.

6. SONUÇLAR

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar sedef hastalığı, çölyak hastalığı ve çölyak hastalığı belirteçleri arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Erken kanıtlar, bazı sedef hastalarına glutensiz diyetin fayda sağlayabileceğini öne sürmektedir, ancak bu konuda özellikle belirli popülasyonda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Bununla birlikte, klinisyenler, sedef hastalarının çölyak hastalığı semptomları, örneğin ishal, gaz, yorgunluk ve demir eksikliği anemisi gibi semptomlar hakkında sorgulamak isteyebilirler. Pozitif semptomu olan bireylerden antikor testi ile tarama yapılması önerilmeli ve pozitif antikor sonuçları glutensiz bir diyetin faydasını düşündürülebilir.

Klinisyen, hastalarda glutensiz diyet ile de psöriatik lezyonlarda regresyon görülmeyi hedeflemesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

- [1] A. Nast, S. Rosumeck, A. Sammain, R. Erdmann, B. Sporbeck, ve B. Rzany, “S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris – Methodenreport”, *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft*, c. 9, sayı SUPPL. 2, ss. e64–e84, Haz. 2011, doi: 10.1111/J.1610-0379.2011.07682.X.
- [2] N. Kundakci, Ü. Türsen, M. O. A. Babiker, ve E. Gürgey, “The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients”, *Int J Dermatol*, c. 41, sayı 4, ss. 220–224, 2002, doi: 10.1046/j.1365-4362.2002.01462.x.
- [3] S. AYDOĞDU ve G. TÜMGÖR, “Çölyak Hastalığı”, *J Curr Pediatr*, c. 3, sayı 1, ss. 47–53, Haz. 2005, Erişim: 23 Mayıs 2023. [Çevrimiçi]. Available at: <https://dergipark.org.tr/en/pub/pediatri/issue/51425/668115>
- [4] A. Rubio-Tapia *vd.*, “Increased Prevalence and Mortality in Undiagnosed Celiac Disease”, *Gastroenterology*, c. 137, sayı 1, ss. 88–93, 2009, doi: 10.1053/J.GASTRO.2009.03.059.
- [5] A. Rubio-Tapia, J. F. Ludvigsson, T. L. Brantner, J. A. Murray, ve J. E. Everhart, “The prevalence of celiac disease in the United States”, *Am J Gastroenterol*, c. 107, sayı 10, ss. 1538–1544, Eki. 2012, doi: 10.1038/AJG.2012.219.
- [6] “Çölyak ve Görülme Sıklığı”. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/metabolizma-ve-colyak/colyak-ve-gorulme-sikligi.html> (erişim 23 Mayıs 2023).
- [7] M. A. Gürer ve E. Adışen, “Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji”, *Turkderm Deri Hast ve Frengi Ars*, c. 42, sayı SUPPL. 2, ss. 15–17, 2008.
- [8] C. Hippocraticum, “Psoriasis : Introduction Epidemiology Historical Aspects Age of Onset Etiology and Pathogenesis Age of Onset Etiology and Pathogenesis Genetics of Psoriasis”, ss. 1–70, 2022.
- [9] E. Yardımcıları, “Tüm Yönleriyle PSORİASİS Editörler Erkan ALPSOY • Tülin ERGUN • Neslihan ŞENDUR Esra ADIŞEN • Didem Didar BALCI • Müge GÜLER ÖZDEN”.
- [10] “Psoriasis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis - UpToDate”. <https://www.uptodate.com/contents/psoriasis-epidemiology-clinical->

manifestations-and-

diagnosis?search=psöriasis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2 (erişim 04 Nisan 2023).

- [11] A. Strange *vd.*, “A genome-wide asociation study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction betwEn HLA-C and ERAP1”, *Nat Genet*, c. 42, sayı 11, ss. 985–990, 2010, doi: 10.1038/ng.694.
- [12] A. M. Bowcock, “THE GENETICS OF PSORIASIS AND AUTOIMMUNITY”, <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.6.080604.162324>, c. 6, ss. 93–122, Ağu. 2005, doi: 10.1146/ANNUREV.GENOM.6.080604.162324.
- [13] S. K. Mahil, F. Capon, ve J. N. Barker, “Genetics of Psoriasis”, *Dermatol Clin*, c. 33, sayı 1, ss. 1–11, 2015, doi: 10.1016/j.det.2014.09.001.
- [14] A. Chandra, A. Ray, S. Senapati, ve R. Chatterjee, “Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis”, *Mol Immunol*, c. 64, sayı 2, ss. 313–323, 2015, doi: 10.1016/j.molimm.2014.12.014.
- [15] T. Henseler ve E. Christophers, “Psoriasis of early and late onset: Characterization of two types of psoriasis vulgaris”, *J Am Acad Dermatol*, c. 13, sayı 3, ss. 450–456, 1985, doi: 10.1016/S0190-9622(85)70188-0.
- [16] C. G. Gialouri *vd.*, “Late-Onset Psoriatic Arthritis: Are There Any Distinct Characteristics? A Retrospective Cohort Data Analysis”, *Life*, c. 13, sayı 3, s. 792, 2023, doi: 10.3390/life13030792.
- [17] Türsen Ü., “Psoriasis Etiyolojisi”, *Dermatoz*, c. 1(2), sayı 2, ss. 43–60, 2010.
- [18] G. Michaëlsson *vd.*, “Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet”, *Br J Dermatol*, c. 142, sayı 1, ss. 44–51, 2000, doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03240.x.
- [19] L. Borradori, M. Rybojad, O. Verola, B. Flageul, A. Puissant, ve P. Morel, “Saint-Louis Hospital University Hospital Martine Gardembas-Pain , MD Service Maladies du Sang Laboratoire d ’ Anatomie Pathologique Jean Luc Verret , MD”, *Arch Dermatol*, sayı February 1989, s. 2015, 1990.
- [20] J. D. Bos, T. Van Joost, A. V. Powles, M. M. H. M. Meinardi, F. Heule, ve L. Fry, “Use of Cyclosporin in Psoriasis”, *Lancet*, c. 334, sayı 8678–8679, ss. 1500–1502, 1989, doi: 10.1016/S0140-6736(89)92941-3.

- [21] M. Lebwohl, "Psoriasis", *Lancet*, c. 361, sayı 9364, ss. 1197–1204, Nis. 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)12954-6.
- [22] C. E. Griffiths ve J. N. Barker, "Pathogenesis and clinical features of psoriasis", *Lancet*, c. 370, sayı 9583, ss. 263–271, Tem. 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3.
- [23] J. Charles A Janeway, P. Travers, M. Walport, ve M. J. Shlomchik, "Immunobiology", *Immunobiology*, sayı 14102, ss. 1–10, 2001, Erişim: 25 Nisan 2023. [Çevrimiçi]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10757/>
- [24] M. A. Lowes *vd.*, "Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells", *J Invest Dermatol*, c. 128, sayı 5, ss. 1207–1211, May. 2008, doi: 10.1038/sj.jid.5701213.
- [25] K. Ghoreschi, C. Weigert, ve M. Röcken, "Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis", *Clin Dermatol*, c. 25, sayı 6, ss. 574–580, 2007, doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.08.012.
- [26] C. W. Lynde, Y. Poulin, R. Vender, M. Bourcier, ve S. Khalil, "Interleukin 17A: Toward a new understanding of psoriasis pathogenesis", *J Am Acad Dermatol*, c. 71, sayı 1, ss. 141–150, 2014, doi: 10.1016/j.jaad.2013.12.036.
- [27] L. C. Zaba *vd.*, "Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells.", *J Invest Dermatol*, c. 129, sayı 1, ss. 79–88, 2009, doi: 10.1038/jid.2008.194.
- [28] L. Zhang, X. Q. Yang, J. Cheng, R. S. Hui, ve T. W. Gao, "Increased Th17 cells are accompanied by FoxP3+ Treg cell accumulation and correlated with psoriasis disease severity", *Clin Immunol*, c. 135, sayı 1, ss. 108–117, 2010, doi: 10.1016/j.clim.2009.11.008.
- [29] J. N. W. N. Barker, C. E. M. Griffiths, B. J. Nickoloff, R. S. Mitra, V. M. Dixit, ve B. J. Nickoloff, "Keratinocytes as initiators of inflammation", *Lancet*, c. 337, sayı 8735, ss. 211–214, Oca. 1991, doi: 10.1016/0140-6736(91)92168-2.
- [30] R. Lande *vd.*, "The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis", *Nat Commun 2014 51*, c. 5, sayı 1, ss. 1–16, Ara. 2014, doi: 10.1038/ncomms6621.

- [31] A. Stratis *vd.*, “Pathogenic role for skin macrophages in a mouse model of keratinocyte-induced psoriasis-like skin inflammation”, *J Clin Invest*, c. 116, sayı 8, ss. 2094–2104, 2006, doi: 10.1172/JCI27179.
- [32] A. M. Lin *vd.*, “Mast Cells and Neutrophils Release IL-17 through Extracellular Trap Formation in Psoriasis”, *J Immunol*, c. 187, sayı 1, ss. 490–500, 2011, doi: 10.4049/jimmunol.1100123.
- [33] T. Terui, M. Ozawa, ve H. Tagami, “Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: A neutrophil-associated inflammation-boosting loop”, *Exp Dermatol*, c. 9, sayı 1, ss. 1–10, 2000, doi: 10.1034/j.1600-0625.2000.009001001.x.
- [34] C. A. Dinarello, “Proinflammatory Cytokines”, *Chest*, c. 118, sayı 2, ss. 503–508, Ağu. 2000, doi: 10.1378/CHEST.118.2.503.
- [35] “cytokines and their receptors pathogenesis of psoriasis.pdf”.
- [36] E. Fitch, E. Harper, I. Skorcheva, S. E. Kurtz, ve A. Blauvelt, “Pathophysiology of psoriasis: Recent advances on IL-23 and TH17 cytokines”, *Curr Rheumatol Rep*, c. 9, sayı 6, ss. 461–467, 2007, doi: 10.1007/s11926-007-0075-1.
- [37] A. Di Cesare, P. Di Meglio, ve F. O. Nestle, “The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis”, *J Invest Dermatol*, c. 129, sayı 6, ss. 1339–1350, Haz. 2009, doi: 10.1038/JID.2009.59.
- [38] H. T. Chong, Z. Kopecki, ve A. J. Cowin, “Lifting the silver flakes: The pathogenesis and management of chronic plaque psoriasis”, *Biomed Res Int*, c. 2013, 2013, doi: 10.1155/2013/168321.
- [39] S. Coimbra *vd.*, “Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor- α levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen–ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy”, *Br J Dermatol*, c. 163, sayı 6, ss. 1282–1290, Ara. 2010, doi: 10.1111/J.1365-2133.2010.09992.X.
- [40] A. Rendon ve K. Schäkel, “Psoriasis pathogenesis and treatment”, *International Journal of Molecular Sciences*, c. 20, sayı 6. 2019. doi: 10.3390/ijms20061475.
- [41] P. C. M. Van De Kerkhof, D. De Hoop, J. De Korte, S. A. Cobelens, ve M. V.

- Kuipers, “Patient Compliance and Disease Management in the Treatment of Psoriasis in the Netherlands”, *Dermatology*, c. 200, sayı 4, ss. 292–298, Tem. 2000, doi: 10.1159/000018390.
- [42] M. Meier ve P. B. Sheth, “Clinical Spectrum and Severity of Psoriasis”, *Curr Probl Dermatol*, c. 38, ss. 1–20, Tem. 2009, doi: 10.1159/000232301.
- [43] J. H. Park vd., “Histopathological Differential Diagnosis of Psoriasis and Seborrheic Dermatitis of the Scalp”, *Ann Dermatol*, c. 28, sayı 4, ss. 427–432, Ağu. 2016, doi: 10.5021/AD.2016.28.4.427.
- [44] S. Alper vd., “Güncellenmiş Türkiye Psoriasis Biyolojik Ajan Kullanım Kılavuzu Updated Turkish Guidelines for the Management of Psoriasis with Biologic Agents”, doi: 10.4274/turkderm.44.105.
- [45] J. M. H. Moll ve V. Wright, “Psoriatic arthritis”, *Semin Arthritis Rheum*, c. 3, sayı 1, ss. 55–78, Oca. 1973, doi: 10.1016/0049-0172(73)90035-8.
- [46] M. P. Schön ve W.-H. Boehncke, “Psoriasis”, *N Engl J Med*, c. 352, sayı 18, ss. 1899–1912, May. 2005, doi: 10.1056/NEJMRA041320.
- [47] R. De ve C. Mignogna, “THE HISTOPATHOLOGY OF PSORIASIS”, *Reumatismo*, c. 59, sayı 1, ss. 46–48, Mar. 2007, doi: 10.4081/reumatismo.2007.1s.46.
- [48] S. R. Feldman, S. Ravis, W. P. Moran, ve A. B. Fleischer, “Patients seen in a dermatology clinic have unmet preventive health care needs”, *J Am Acad Dermatol*, c. 44, sayı 4, ss. 706–709, 2001, doi: 10.1067/MJD.2001.112914.
- [49] “Showing PASI score calculation. [7] | Download Scientific Diagram”. https://www.researchgate.net/figure/Showing-PASI-score-calculation-7_fig1_325575607 (erişim 22 Mayıs 2023).
- [50] J. F. Ludvigsson vd., “The Oslo definitions for coeliac disease and related terms”, *Gut*, c. 62, sayı 1, ss. 43–52, Oca. 2013, doi: 10.1136/GUTJNL-2011-301346.
- [51] J. O’Neill, “Gluten-free foods: Trends, challenges, and solutions”, *Cereal Foods World*, c. 55, sayı 5, ss. 220–223, Eyl. 2010, doi: 10.1094/CFW-55-5-0220.
- [52] L. Shan vd., “Structural basis for gluten intolerance in Celiac Sprue”, *Science* (80-), c. 297, sayı 5590, ss. 2275–2279, Eyl. 2002, doi:

10.1126/SCIENCE.1074129/SUPPL_FILE/LUSOM.PDF.

- [53] J. F. Ludvigsson *vd.*, “Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology”, *Gut*, c. 63, sayı 8, ss. 1210–1228, Ağu. 2014, doi: 10.1136/GUTJNL-2013-306578.
- [54] S. Zawahir, A. Safta, ve A. Fasano, “Pediatric celiac disease”, *Curr Opin Pediatr*, c. 21, sayı 5, ss. 655–660, Eki. 2009, doi: 10.1097/MOP.0B013E32832F5B9D.
- [55] G. B. Gasbarrini, F. Mangiola, V. Gerardi, G. Ianiro, G. R. Corazza, ve A. Gasbarrini, “Coeliac disease: An old or a new disease? History of a pathology”, *Intern Emerg Med*, c. 9, sayı 3, ss. 249–256, Oca. 2014, doi: 10.1007/S11739-013-1044-5/METRICS.
- [56] A. G. Cummins ve I. C. Roberts-Thomson, “Prevalence of celiac disease in the Asia–Pacific region”, *J Gastroenterol Hepatol*, c. 24, sayı 8, ss. 1347–1351, Ağu. 2009, doi: 10.1111/J.1440-1746.2009.05932.X.
- [57] T. Not *vd.*, “Celiac disease in the USA: High prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors”, *Scand J Gastroenterol*, c. 33, sayı 5, ss. 494–498, 1998, doi: 10.1080/00365529850172052.
- [58] K. Lindfors *vd.*, “Coeliac disease”, *Nat Rev Dis Prim* 2018 51, c. 5, sayı 1, ss. 1–18, Oca. 2019, doi: 10.1038/s41572-018-0054-z.
- [59] D. Dewar, S. P. Pereira, ve P. J. Ciclitira, “The pathogenesis of coeliac disease”, *Int J Biochem Cell Biol*, c. 36, sayı 1, ss. 17–24, Oca. 2004, doi: 10.1016/S1357-2725(03)00239-5.
- [60] H. J. Freeman, A. Chopra, M. T. Clandinin, ve A. B. Thomson, “Recent advances in celiac disease”, *World J Gastroenterol*, c. 17, sayı 18, ss. 2259–2272, 2011, doi: 10.3748/wjg.v17.i18.2259.
- [61] P. H. R. Green ve C. Cellier, “Celiac Disease”, <https://doi.org/10.1056/NEJMra071600>, c. 357, sayı 17, Eki. 2007, doi: 10.1056/NEJMRA071600.
- [62] N. Gujral, H. J. Freeman, ve A. B. R. Thomson, “Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment”, <http://www.wjgnet.com/>, c. 18, sayı 42, ss. 6036–6059, Kas. 2012, doi: 10.3748/WJG.V18.I42.6036.
- [63] “Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of celiac disease in

adults - UpToDate”. https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-adults?search=ölyak-hastalığı&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H2 (erişim 24 Mayıs 2023).

- [64] A. ENSARİ, Z. KULOĞLU, N. GİRGIN, A. KANSU, H. GÜRİZ, ve F. G. DEMİRÇEKEN, “Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children”, *Turkish J Gastroenterol*, c. 19, sayı 1, ss. 14–21, 2008, Erişim: 24 Mayıs 2023. [Çevrimiçi]. Available at: <http://search/yayin/detay/87536>
- [65] J. F. Colombel, F. Mascart-Lemone, J. Nemeth, J. P. Vaerman, C. Dive, ve J. C. Rambaud, “Jejunal immunoglobulin and antigliadin antibody secretion in adult coeliac disease.”, *Gut*, c. 31, sayı 12, ss. 1345–1349, Ara. 1990, doi: 10.1136/GUT.31.12.1345.
- [66] J. Felber *vd.*, “Ergebnisse einer S2k-Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft (DZG) zur Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität”, *Z Gastroenterol*, c. 52, sayı 7, ss. 711–743, 2014, doi: 10.1055/S-0034-1366687.
- [67] T. D. Pelkowski ve A. J. Viera, “Celiac Disease Diagnosis and Management: A 46-Year-Old Woman With Anemia”, *JAMA*, c. 306, sayı 14, ss. 1582–1592, Eki. 2011, doi: 10.1001/JAMA.2011.1312.
- [68] L. A. Harris, J. Y. Park, L. Voltaggio, ve D. Lam-Himlin, “Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review”, *Gastrointest Endosc*, c. 76, sayı 3, ss. 625–640, Eyl. 2012, doi: 10.1016/J.GIE.2012.04.473.
- [69] A. N. Culliford ve P. H. R. Green, “Refractory sprue”, *Curr Gastroenterol Rep*, c. 5, sayı 5, ss. 373–378, 2003, doi: 10.1007/S11894-003-0049-Z/METRICS.
- [70] E. G. Breen, G. Coghlan, E. C. Connolly, F. M. Stevens, ve C. F. McCarthy, “Increased association of ulcerative colitis and coeliac disease”, *Ir J Med Sci*, c. 156, sayı 4, ss. 120–121, 1987, doi: 10.1007/BF02954635/METRICS.

- [71] C. Briani, D. Samaroo, ve A. Alaedini, “Celiac disease: From gluten to autoimmunity”, *Autoimmun Rev*, c. 7, sayı 8, ss. 644–650, Eyl. 2008, doi: 10.1016/J.AUTREV.2008.05.006.
- [72] P. Acharya ve M. Mathur, “Association between psoriasis and celiac disease: A systematic review and meta-analysis”, *J Am Acad Dermatol*, c. 82, sayı 6, ss. 1376–1385, 2020, doi: 10.1016/j.jaad.2019.11.039.
- [73] I. A. Hujoel, N. R. Reilly, ve A. Rubio-Tapia, “Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis”, *Gastroenterol Clin North Am*, c. 48, sayı 1, ss. 19–37, Mar. 2019, doi: 10.1016/J.GTC.2018.09.001.
- [74] S. Aydoğdu ve G. Tümgör, “Çölyak Hastalığı”, *Güncel Pediatr*, c. 2, sayı 1, ss. 47–53, 2005, [Çevrimiçi]. Available at: <https://dergipark.org.tr/en/pub/pediatric/issue/51425/668115>
- [75] P. Collin, T. Reunala, E. Pukkala, P. Laippala, O. Keyriläinen, ve A. Pasternack, “Coeliac disease--associated disorders and survival.”, *Gut*, c. 35, sayı 9, ss. 1215–1218, Eyl. 1994, doi: 10.1136/GUT.35.9.1215.
- [76] D. A. Leffler ve D. Schuppan, “Update on serologic testing in celiac disease”, *Am J Gastroenterol*, c. 105, sayı 12, ss. 2520–2524, Ara. 2010, doi: 10.1038/AJG.2010.276.
- [77] S. K. Lee, W. Lo, L. Memeo, H. Rotterdam, ve P. H. R. Green, “Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet”, *Gastrointest Endosc*, c. 57, sayı 2, ss. 187–191, Şub. 2003, doi: 10.1067/MGE.2003.54.
- [78] A. Fasano *vd.*, “Prevalence of Celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: A large multicenter study”, *Arch Intern Med*, c. 163, sayı 3, ss. 286–292, Şub. 2003, doi: 10.1001/ARCHINTE.163.3.286.
- [79] G. Oberhuber, “Histopathology of celiac disease”, *Biomed Pharmacother*, c. 54, sayı 7, ss. 368–372, Ağu. 2000, doi: 10.1016/S0753-3322(01)80003-2.
- [80] K. Kaukinen, J. Partanen, M. Maki, ve P. Collin, “HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease”, *Am J Gastroenterol*, c. 97, sayı 3, ss. 695–699, Mar. 2002, doi: 10.1111/J.1572-0241.2002.05471.X.
- [81] K. Pallav, T. Kabbani, S. Tariq, R. Vanga, C. P. Kelly, ve D. A. Leffler, “Clinical Utility of Celiac Disease-Associated HLA Testing”, *Dig Dis Sci*, c.

- 59, sayı 9, ss. 2199–2206, Eyl. 2014, doi: 10.1007/S10620-014-3143-1/METRICS.
- [82] E. YILDIRIM, “Çölyak Hastalığı ve Glutensiz Besleme”, *J Gen Heal Sci (JGEHES)*, *Necmettin Erbakan Univ*, c. 2, sayı 3, ss. 175–187, 2020, doi: 10.51123/jgehes.2020.8.
- [83] H. G. Ulusoy ve N. Rakıcıoğlu, “Glutensiz Diyetin Sağlık Üzerine Etkileri”, *Beslenme ve Diyet Derg*, c. 47, sayı 2, ss. 87–92, Ağu. 2019, doi: 10.33076/2019.BDD.1026.
- [84] S. Metin, “Çölyak Hastalığında Nutrisyon”, *Güncel Gastroenreroloji*, ss. 259–262, 2016.
- [85] J. J. Wu, T. U. Nguyen, K. Y. T. Poon, ve L. J. Herrinton, “The association of psoriasis with autoimmune diseases”, *J Am Acad Dermatol*, c. 67, sayı 5, ss. 924–930, 2012, doi: 10.1016/j.jaad.2012.04.039.
- [86] S. Akbulut vd., “Coeliac disease-associated antibodies in psoriasis”, *Ann Dermatol*, c. 25, sayı 3, ss. 298–303, 2013, doi: 10.5021/ad.2013.25.3.298.
- [87] S. Birkenfeld, J. Dreiher, D. Weitzman, ve A. D. Cohen, “Coeliac disease associated with psoriasis”, *Br J Dermatol*, c. 161, sayı 6, ss. 1331–1334, 2009, doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09398.x.
- [88] P. Acharya ve M. Mathur, “Association between psoriasis and celiac disease: A systematic review and meta-analysis”, *J Am Acad Dermatol*, c. 82, sayı 6, ss. 1376–1385, Haz. 2020, doi: 10.1016/j.jaad.2019.11.039.
- [89] M. Bahia, F. J. Penna, I. B. M. Sampaio, G. M. F. Silva, ve E. M. G. Andrade, “Determining IgA and IgG antigliadin, IgA antitransglutaminase, and antiendomysial antibodies in monkey esophagus and in umbilical cord for diagnosis of celiac disease in developing countries”, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, c. 45, sayı 5, ss. 551–558, Kas. 2007, doi: 10.1097/MPG.0b013e31805fe9b0.
- [90] P. D. Kilmer, “Review Article: Review Article”, *Journalism*, c. 11, sayı 3, ss. 369–373, 2010, doi: 10.1177/1461444810365020.