



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERMATOLOJİ KLİNİĞİ**

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Müzeyyen GÖNÜL

**915 PSORİASİS HASTASININ SOSYODEMOGRAFİK,
KLİNİK VE TEDAVİ ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim ÖZCAN

ANKARA 2017



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERMATOLOJİ KLİNİĞİ**

Eğitim Sorumlusu: Doç.Dr. Müzeyyen GÖNÜL

**915 PSORİASİS HASTASININ SOSYODEMOGRAFİK,
KLİNİK VE TEDAVİ ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim ÖZCAN

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Müzeyyen GÖNÜL**

ANKARA 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübeleriyle desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, sadece bilimsel yönüyle değil insani yönüyle de örnek aldığım değerli hocam ve tez danışmanım Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği Eğitim sorumlusu Sayın Doç. Dr. Müzeyyen Gönül'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve mesleki deneyimleriyle yardımlarını esirgemeyen, çalışmaktan büyük memnuniyet duyduğum hocalarım Doç. Dr. Selda Pelin Kartal ve Doç. Dr. Filiz Canpolat'a,

Uzmanlık eğitimime adım attığım ilk yılımda bana dermatolojiyi sevdiren ve üzerimde emekleri geçen Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri değerli hocalarım Prof. Dr. İlham Sabuncu ve Doç. Dr. Zeynep Nurhan Saraçoğlu'na,

Eğitimime katkıda bulunan kliniğimizin değerli başasistan ve uzmanlarına,

Her biriyle çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin tüm hemşirelerine, personellerine ve sekreterine,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hayatım boyunca sevgi, şefkat ve sabrını esirgemeyen sevgili anneme, babama ve kardeşlerime,

Sevgisi, anlayışı ve güler yüzüyle hep yanımda olan sevgili eşim Fatma Özcan'a

Ve hayatıma anlam katan canım kızım Elif Özcan'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İbrahim ÖZCAN

İÇİNDEKİLER

Safya No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TANIM.....	2
2.2. TARİHÇE	2
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.4. ETYOLOJİ.....	3
2.4.1. Genetik Faktörler	3
2.4.2. Tetikleyici Faktörler	4
2.4.2.1. Fiziksel Travma.....	5
2.4.2.2. Enfeksiyonlar	5
2.4.2.3. İlaçlar	6
2.4.2.4. Emosyonel Stres.....	6
2.4.2.5. Sigara ve Alkol Kullanımı	6
2.4.2.6. Endokrin Faktörler	7
2.4.2.7. İklim ve Nem	7
2.4.2.8. Diyet.....	7
2.5. PATOGENEZ	8
2.5.1. T hücreleri.....	8
2.5.2. CD8+ T Hücreleri	10
2.5.3. Natural Killer ve Natural Killer T Hücreler.....	11
2.5.4. Dendritik Hücreler	11
2.5.5. Nötrofiller	12
2.5.6. Makrofajlar	12
2.5.7. Mast Hücreleri	12

2.5.8. Keratinositler	13
2.5.9. Endotel Hücreleri ve Adezyon Molekülleri.....	13
2.5.10. Antimikrobial Peptitler	13
2.5.11. Sitokin ve Kemokinler	14
2.6. KLİNİK	15
2.6.1. Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Psoriasis).....	16
2.6.2. Guttat Psoriasis	17
2.6.3. Seboreik Psoriasis (Sebopsoriasis)	17
2.6.4. Foliküler Psoriasis	17
2.6.5. Eritrodermik Psoriasis	18
2.6.6. Püstüler Psoriasis	18
2.6.6.1. Jeneralize Püstüler Psoriasis	18
2.6.6.1.1. Jeneralize püstüler psoriasisin akut formu (Von zumbusch)	18
2.6.6.1.2. İmpetigo Herpetiformis.....	19
2.6.6.1.3. Anüler püstüler psoriasis.....	19
2.6.6.1.4. İnfanıl ve jüvenil püstüler psoriasis	19
2.6.6.1.5. Jeneralize püstüler psoriasisin lokalize formları	19
2.6.6.2. Lokalize Püstüler Psoriasis	20
2.6.6.2.1. Palmoplantar püstüler psoriasis	20
2.6.6.2.2. Akrodermatitis kontinua (Acrodermatitis continua of Hallopeau)	20
2.6.7. Psoriasisle Lezyonların Yerleşim Yeline Göre Sınıflandırılması	20
2.6.7.1. İnvers Psoriasis (Fleksural/intertriginöz).....	20
2.6.7.2. Palmoplantar Psoriasis	21
2.6.7.3. Psoriasisle Tırnak Tutulumu	21
2.6.7.4. Psoriatik Artrit.....	21
2.6.7.5. Genital ve Perianal Bölge Tutulumu.....	22
2.6.7.6. Napkin Psoriasis.....	23
2.6.7.7. Saçlı Deri Psoriasisle	23

2.6.7.8. Psoriasiste Mukoza Tutulumu.....	23
2.7. HİSTOPATOLOJİ	23
2.8. TANI VE AYIRICI TANI	24
2.9. TEDAVİ.....	27
2.9.1. Topikal Tedaviler.....	28
2.9.1.1. Topikal Kortikosteroidler.....	28
2.9.1.2. D vitamini Analogları	28
2.9.1.3. Antralin(Ditranol, cignolin)	29
2.9.1.4. Katran.....	29
2.9.1.5. Tazaroten.....	30
2.9.1.6. Kalsinörin İnhibitörleri	30
2.9.1.7. Keratolitikler	30
2.9.1.8. Emolientler.....	31
2.9.2. Fototerapi	31
2.9.2.1. Ultraviyole (UV) B	31
2.9.2.2. Psoralen+Ultraviyole A (PUVA).....	32
2.9.2.3. Diğer.....	33
2.9.3. Konvansiyonel Sistemik Tedaviler.....	33
2.9.3.1. Metotreksat.....	33
2.9.3.2. Siklosporin	35
2.9.3.3. Retinoidler.....	37
2.9.4. Biyolojik Ajan Tedavileri	38
2.9.4.1. Etanersept.....	41
2.9.4.2. İnfliksımab	42
2.9.4.3. Adalimumab.....	42
2.9.4.4. Ustekinumab	43
2.9.4.5. Efalizumab	43
2.9.4.6. Alefasept	44
2.9.4.7. Psoriasiste Kullanılan Diğer Biyolojik Ajanlar	44
2.9.5. Kombinasyon Tedavileri	44
2.10. PSORİASİSTE KOMORBİDİTELER	45
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	47

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	48
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA.....	69
6. SONUÇLAR.....	85
ÖZET.....	87
ABSTRACT.....	89
KAYNAKLAR	91
EKLER.....	108
Ek-1: Psoriasis hasta takip formu.....	108
ÖZGEÇMİŞ	110



KISALTMALAR

ASH	: Antijen sunan hücreler
AST	: Aspartat aminotransferaz
BFT	: Böbrek fonksiyonlar testleri
CASPAR*	: The classification of psoriatic arthritis group
CCL	: Kemokin (C-C motif) ligand
CCR	: CC kemokin reseptör
CLA	: Kutanöz lenfosit antijen (lymphocyte associated antigen)
CRP	: C- reaktif protein
CXCL	: CXC kemokin ligandı
CXCR	: CXC kemokin reseptör
DbUVB	: Darbant- Ultraviyole B
DH	: Dendrik hücre
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
hBD	: Human beta-defensin
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HIV	: İnsan immünyetmezlik virüsü
HLA	: Human lökosit antijeni
ICAM	: İnterselüler adezyon molekülü
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmunglobulin
IL	: İnterlökin
INH	: İzoniazid
ISP	: Isı şok proteinleri
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LFA	: Lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen
M.Ö.	: Milattan önce
M.S.	: Milattan sonra
MED	: Minimal eritem dozu

MHC	: Major histokompabilite kompleksi
NAPSI*	: Nail Psoriasis Severity Index
NK*	: Natural Killer
NKT*	: Natural Killer T hücreleri
PAŞİ	: Psoriasis alan şiddet indeksi
PDGF*	: Platelet derived growth factor
PIIINP *	: Prokollojen tip 3 amino terminal propeptit
PPD*	: Pürified Protein Derivative
PSORS*	: Psoriasis susceptibility locus
PUVA	: Psoralen+Ultraviyole A
ROR gamma*	: Retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma
SPSS*	: Statistical Package for Social Sciences
STAT3*	: Signal transducer and activator of transcription-3
TCT	: T hücre reseptörü
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
Th1*	: T helper (yardımcı) 1 hücresi
Th2*	: T helper (yardımcı) 2 hücresi
Th17*	: T helper (yardımcı) 17 hücresi
THR	: Antijen spesifik T hücre reseptörü
TNF	: Tümör nekrozitan faktör
Treg*	: T regulatuar(düzenleyici) hücresi
UV	: Ultraviyole
UVA	: Ultraviyole A
UVB	: Ultraviyole B
VCAM	: Vasküler hücre adezyon molekülü
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLA	: Çok geç antijen
VYA	: Vücut yüzey alanı

*Uluslararası kabul görmüş kısaltmalar Türkçeleştirmeden alınmıştır.

TABLÖLAR DİZİNİ

Safya No:

Tablo 1.	Psoriasisın ayırıcı tanısı	25
Tablo 2.	PAŞİ skorunun hesaplanması	27
Tablo 3.	Metotreksatın kontrendikasyonları	35
Tablo 4.	Siklosporinin kontrendikasyonları	37
Tablo 5.	Asitretinin kontrendikasyonları	38
Tablo 6.	Biyolojik tedavilerin kontrendikasyonları	40
Tablo 7.	Hastaların klinik ve demografik özellikleri	50
Tablo 8.	Hastaların cinsiyete göre sosyodemografik, klinik ve tedavi özellikleri	51
Tablo 9.	Aile öyküsünün diğer parametrelerle ilişkisi	54
Tablo 10.	Hastalığı tetikleyen nedenler	54
Tablo 11.	Stres ile diğer parametrelerin ilişkisi	55
Tablo 12.	Eşlik eden dermatolojik hastalıklar	57
Tablo 13.	Eşlik eden sistemik hastalıklar.....	57
Tablo 14.	Eşlik eden sistemik hastalıkların diğer parametrelerle karşılaştırması	58
Tablo 15.	Hastalık tiplerinin hastalık süresi, başlangıç yaşı ve ailede psoriasis ile ilişkisi.....	59
Tablo 16.	Tutulum bölgelerine göre hasta sayıları	60
Tablo 17.	Tutulum bölgelerinin birlikte görülebilme sıklığı açısından birbirleri ile karşılaştırılması.....	61
Tablo 18.	Tutulum bölgelerinin aile hikayesi açısından karşılaştırılması	62
Tablo 19.	Tutulum bölgelerine göre hastalık süreleri	62
Tablo 20.	Çoklu lineer regresyon sonuçları	64
Tablo 21.	Tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon sonuçları	64
Tablo 22.	PAŞİ'nin çeşitli parametrelerle olan ilişkisi	65
Tablo 23.	Hastaların daha önce kullanmış oldukları tedaviler.....	66
Tablo 24.	Hastaların kullanmakta olduğu tedaviler	66

Tablo 25. Hastaların aldıkları tedavi gruplarına göre ortalama PAŞİ değerleri	67
Tablo 26. Hastaların aldıkları tedavi gruplarına göre eklem ve tırnak tutulum oranları	68
Tablo 27. Hastaların aldıkları tedavi gruplarına göre hastalık süresi ve yaş ortalaması.....	68
Tablo 28. Bizim çalışmamızın ve yurt dışından yapılan çalışmaların verileri.....	71
Tablo 29. Bizim çalışmamızın ve yurt içinden yapılan çalışmaların verileri	73



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1.	Cinsiyete göre hasta oranları	49
Grafik 2.	Yaş grupları ve cinsiyete göre hasta dağılımı	50
Grafik 3.	Psoriasis başlangıç yaşının yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı.....	52
Grafik 4.	Psoriasis açısından aile öyküsü oranları	53
Grafik 5.	Stres eşlik eden hasta oranı	55
Grafik 6.	Sigara kullanım oranı	56
Grafik 7.	Alkol kullanım oranı	56
Grafik 8.	Hastalık tiplerinin yüzdelik dağılımı.....	59
Grafik 9.	PAŞİ 10'dan büyük ve 10 ve daha küçük hasta oranları.....	63
Grafik 10.	Hastaların almakta oldukları tedavi grupları	67

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis sık görülen, keskin sınırlı eritemli-skuamlı plaklarla karakterize, kronik, tekrarlayıcı, inflamatuvar ve hiperproliferatif bir deri hastalığıdır. Hastalığın oluşumunda genetik olarak yatkınlığı olan kişilerde travma, infeksiyonlar, ilaçlar, psikolojik stres, hormonal problemler ve mevsimsel değişiklikler gibi birçok tetikleyici faktör rol oynayabilir. İnflamatuvar süreçlerde rol oynayan T hücre aracılı mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülse de, psoriasisin patogenezi halen net değildir [1].

Genel popülasyonda prevalansının %1-3 olduğu kabul edilmekteyse de yaş, cinsiyet, ırk ve coğrafik bölgeye göre değişiklik gösterebilmektedir. Kadın ve erkekleri eşit sıklıkta etkileyen hastalık, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen, başlangıç yaşı olarak 20-30 yaş ve 50-60 yaşları arasında pik yaptığı görülmektedir.

Hastalığın deri tutulumu plak, guttat, eritrodermik, palmoplantar, invers, püstüler gibi çeşitli klinik tiplerde olabilir. Hastalık deri dışında tırnak ve eklemleri de tutabilir. Tırnak tutulumu hastaların yaklaşık %5-20'sinde görülür. Psoriatik artrit psoriasis hastalarının ortalama %5'inde ortaya çıkar [2].

Dünyada ve ülkemizde psoriasisin klinik ve sosyodemografik özellikleri ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Bu çalışma ile kliniğimizde takipli psoriasis hastalarının klinik ve demografik özelliklerini retrospektif olarak araştırmayı ve daha önce yapılmış çalışmalarla kıyaslayarak benzerlik ve farklılıkları ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Psoriasis; sık görülen, kronik, remisyon ve relapslarla seyreden genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etyolojide rol oynadığı inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Skuamların renginden dolayı halk arasında *Sedef Hastalığı* olarak bilinmektedir. Deriyi, tırnakları ve eklemleri etkileyebilen bu hastalık sıklıkla saçlı deri, diz, dirsek, sakral bölge ve eklemlerin ekstansör yüzlerinde simetrik olarak yerleşen lezyonlarla seyretmektedir [3]. Bununla birlikte genetik yatkınlığı olan bireylerde hastalığın ortaya çıkması için bazı endojen veya ekzojen faktörler gereklidir. Psoriasis mekanik, ultraviyole ve kimyasal travma, stres, infeksiyonlar, ilaçlar ve mevsim değişiklikleri gibi faktörlerle tetiklenebilmekte veya alevlenebilmektedir [4].

2.2. TARİHÇE

Psoriasis ile ilgili ilk bilgilere Corpus Hippocraticum'da rastlanmaktadır. Hipokrat (M.Ö. 416-377) psoriasis olarak tanımlanabilecek lezyonlar için psora ve lepra terimlerini kullanmıştır. Yunancada “psora” kaşıntılı ve kepekli deri hastalıklarını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. İlk defa Celsus (M.Ö. 25 - M.S. 45) Auspitz fenomenini tarif etmiş, Galen (M.S. 133-200) hastalığı daha detaylı olarak tanımlamış ve psoriasis sözcüğünü ilk kez kullanmıştır. 1841 yılında Ferdinand von Hebra (1816-1880) ise, "psoriasis" ismini bu hastalığa veren ilk kişi olmuştur. 1879'da Heinrich Koebner travma sonucunda normal deride oluşan psoriatik plakları tariflemiş, bu fenomen, sekonder sifiliz ile psoriasis ayırmak için yararlanılan bir metod olarak kullanılmıştır [1, 2].

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Psoriasisin prevalansı %1-3 arasında değişmektedir. Dünyanın her yerinde görülüp, sıklığı etnik, çevresel ve coğrafik faktörlerle farklılık göstermektedir [5]. Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların %6-8'ini oluşturur [2, 5].

İskandinavya ve Kuzey Avrupa'da en sıktır, en yüksek prevalansı %3 olarak bildirilmiştir [2]. Asya'da %0,1 veya daha az sıklıkta, Afrika'da ise oldukça nadir olduğu bildirilmektedir [1]. Japonya'da prevalans yaklaşık %0,2'dir. Amerika Kızılderililerinde ise nadirdir. Bu değişik oranların nedenleri olasılıkla genetik ve çevresel faktörlerdir. Kundakçı ve ark., Türk psoriasisli hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerini değerlendirdikleri araştırmalarında, psoriasis prevalansını %1,3 olarak saptamışlardır.

Hastalık her yaşta görülebilmekle birlikte yaşam boyunca iki pik yaşı tespit edilmiştir. İlki 20-30 yaşlar ikincisi ise 50-60 yaşları arasındadır. Hastaların yaklaşık %75'inde hastalık 40 yaşından önce ortaya çıkmıştır. Psoriasis kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür. Fakat genellikle kadınlarda daha erken yaşta başlar [2, 5]. Erken başlangıç genellikle ailede psoriasis öyküsü ile ilişkilidir ve hastalığın yaygınlığı ile tedaviye yanıtını etkilemektedir [2].

2.4. ETYOLOJİ

2.4.1. Genetik Faktörler

Psoriasisli olan hastaların yakınlarında psoriasis insidansının artmış olması, monozigotik ikizlerde hastalığın birliktelik oranının yüksek oluşu hastalığın genetik temelli olduğunu gösteren verilerdir. Psoriatik hastaların akrabalarında, psoriasis insidansının genel popülasyondan dört kat fazla olması da genetik faktörleri destekleyen bir bulgudur. Hastaların sadece 1/3'ünde aile öyküsünün bulunması kalıtsal faktörlerin her hastada farklı oranlarda etkili olduğunu düşündürmektedir. Farklı ülkelerde ailesel psoriasisli farklı oranlarda bulunması, hastalığın farklı ülkelerde değişik yatkınlık genleri tarafından düzenlendiğini göstermektedir [6-8]. Ailede her iki ebeveynde de psoriasis varsa çocukta hastalık olma olasılığı %50 iken tek ebeveynde varsa bu oran %16'ya düşmekte, şayet sadece bir kardeşte varsa bu oran %6'ya kadar azalmaktadır. İkizlerde yapılan konkordans çalışmalarında monozigot ikizlerde konkordans oranı yaklaşık %70 iken dizigotik ikizlerde bu oran %20 civarındadır [9].

Yapılan genetik araştırmalarda ilk olarak, kromozom 6p21 lokusunda yerleşen bir psoriasis geni bulunarak PSORS-1(Psoriasis susceptibility locus-1) adı

verilmiştir [10, 11]. Bunun ardı sıra farklı lokalizasyonlardaki diğer psoriasis genleri tanımlanmıştır. Bu gen çeşitlikleri psoriasis vulgaris hastalığında poligenik multi-faktöriyel genetik geçiş paternini destekler niteliktedir. Bu genlerden PSORS1: 6p21.33, PSORS2: 17q25.3, PSORS3: 4q, PSORS4: 1q21, PSORS5: 3q21, PSORS6: 19p13-q13, PSORS7: 1p, PSORS8: 16q, PSORS9: 4q31, PSORS10: 18p11.23, PSORS12:20q13, PSORS13: 6q21 lokalizasyonlarda bulunmaktadır [12].

Psoriasis ile Major Histocompatibility Complex (MHC) arasındaki bağlantıyı araştıran çalışmalarda MHC klas 1 antijenlerinden HLA B13, B17, Bw16, Bw17, Bw6, Bw37, Bw57, A30 ile MHC klas 2 antijenlerinden HLA-DR7 arasında ilişki gösterilmiştir. Etnik gruptan bağımsız olarak psoriasis ile en kuvvetli ilişki HLA Cw6 arasında saptanmıştır [13]. HLA-Cw6'nin PSORS1 genindeki sorumlu alel olduğu düşünülmektedir. HLA-Cw geni bulunanlarda psoriasis gelişme olasılığının 10 kat yüksek olduğu düşünülmektedir. Birinci derece akrabalarında psoriasis saptanan tip 1 psoriasis tanılı hastalarda HLA-Cw6 sıklığı %85.3 oranında saptanırken tip 2 psoriasis hastalarında bu oran %14.7 oranında bulunmuştur [6]. HLA-BW13 ve HLA-B13 pozitifliği hastalığın ailevi olduğunu göstermekle birlikte, oldukça yaygın deri tutulumu ve ilerleyici klinikle de ilişkilidir [14]. Genelize püstüler psoriasisde HLA Bw17, psoriatik artritde HLA B27, eritrodermik psoriasisde HLA B13 ve B17 antijenleri birlikteliği bildirilmiştir [15]. Guttat psoriasisli hastalarda HLA Cw6 insidansı artmıştır [15, 16].

Son çalışmalarda psoriasisle ilişkili HLA-C, IL12B, IL23R, IL23A, IL4/IL13, TNFAIP3 ve TNIP1'den oluşan 7 gen alanı daha tespit edilmiştir [17]. Bunların dışında psoriasisle ilişkili birçok duyarlılık bölgesi tanımlanmıştır ve psoriasis genetiğini aydınlatmaya yönelik çalışmalar halen devam etmektedir [18].

2.4.2. Tetikleyici Faktörler

Psoriasisin ortaya çıkmasında genetik yatkınlığı olan kişilerde bazı endojen veya ekzojen faktörler de rol oynamaktadır. Bu faktörler hastalığı tetikleyebileceği gibi var olan hastalığın şiddetini de arttırabilmektedir [1].

2.4.2.1. Fiziksel Travma

Deriye uygulanan her türlü travma sonrasında sağlam alanlarda hastalıkla uyumlu lezyonların çıkması "Koebner Fenomeni" (izomorfik yanıt) olarak adlandırılır. Hastaların ortalama %25'inde görülür [19]. Travma ile lezyonun oluşması arasında geçen zaman 3 gün gibi kısa bir süre olabileceği gibi 4 hafta kadar da uzun sürebilir. Psoriasis hastalığında Koebner fenomeni oluşması tipik bir bulgu olsa da psoriasise özgül bir durum değildir. Yalnız hastalığın aktivitesini göstermesi amacıyla kullanılabilir, hastalığın aktif olduğu dönemde Koebner fenomeni gelişme ihtimali çok yüksektir [20]. Radyasyon (UV, X ışını), cerrahi travma, her türlü enjeksiyonlar, dövme, aşı, yanık, diğer inflamatuvar dermatozlar (allerjik kontakt dermatit, pitriasis rosea) da Koebner fenomenine neden olmaktadır [21].

2.4.2.2. Enfeksiyonlar

Psoriasisli hastaların yaklaşık %20'sinde tetikleyici ajanlar saptanırken bu durumlara en çok da enfeksiyonların (%45) neden olduğu gösterilmiştir [22]. Tekrarlayan streptokok enfeksiyonlarının özellikle guttat tip psoriasis olmak üzere kronik plak tip psoriasis ile de ilişkisi bulunmaktadır ve kronik tekrarlayan streptokok enfeksiyonu nedeni ile tonsillektomi yapılan hastalarda psoriasis lezyonlarında iyileşme gözlenmiştir [23, 24]. Streptokok, stafilokok, *Malassezia furfur*, *Candida albicans* kaynaklı enfeksiyonlar sonrası kronik plak tipi psoriasisde alevlenmeler olabilmekte hatta remisyonadaki psoriatik hastalarda relapslar gözlenmektedir. Dental apseler, perianal sellülit ve impetigo durumunda 2 haftalık bir süre sonrasında *Streptococcus pyogenes* nedeniyle T lenfositlerin superantijenlerle aktivasyonuna bağlı olarak özellikle çocuk ve adolesanlarda guttat psoriasis alevlenmesi oluşabilir [25]. Bazen plak psoriasis ve püstüler psoriasis alevlenmelerine de neden olabilmektedir [17]. Sinüzit, solunum yolu, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem enfeksiyonları da psoriasis alevlenmelerine sebep olabilecek diğer enfeksiyöz odaklardır. HIV enfeksiyonu ise psoriasis sıklığını arttırmamakla birlikte hastalığın şiddetlenmesine sebep olmaktadır [1]. Teoride psoriasis hastalığının T hücre kaynaklı bir hastalık olması ve HIV enfeksiyonlarında bu tip hücre sayısında azalma gözlenmesi nedeniyle aslında çelişkili bulunmaktaysa

da HIV'in süperantijen oluşturarak T hücrelerin aktivasyonunu sağlayabildiği düşünülmektedir ve HIV pozitif hastalardan alınan deri örneklerinde CD4+ T lenfositler yoğun olarak bulunmaktadır. [25].

2.4.2.3. İlaçlar

Bazı ilaçların kullanımı psoriasise neden olabilir veya mevcut psoriasisi şiddetlendirebilir. Bu ilaçlar arasında en iyi bilinenler lityum, beta adrenerejik blokerler ve antimalaryellerdir. Diğer bazı ajanlar ise digoksin, potasyum iyodid, prokain, amiodaron, non-steroid antienflamatuar ilaçlar, tetrasiklin, simetidin, interferon, interlökin, terbinafin, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri, karbamezapin, fluoksetin, imiquimod, simetidin, gemfibrozil, penisilin ve sulfonamid şeklindedir [26]. Kortikosteroidlerin hızlı kesilmesi püstüler psoriasise sebep olabileceği gibi plak tip psoriasisi de alevlendirebilir [27].

2.4.2.4. Emosyonel Stres

Uzun süreli ağır stres durumları da psoriasiste sık rastlanan tetikleyici faktörlerdendir. Klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %30-40'ında stresin hastalık seyrini arttırdığı bulunmuştur [1, 5]. Hastalığın daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına, tetiklenmesine ve alevlenmesine neden olabilmektedir [28]. Stresin, substans P ve vazoaktif intestinal peptit gibi nöropeptitler aracılığı ile keratinositleri uyarak etkili olduğu düşünülmektedir [29].

2.4.2.5. Sigara ve Alkol Kullanımı

Psoriasis hastalarında artmış alkol ve sigara tüketimi görülmektedir [1]. Aşırı alkol kullanımı psoriasis için tetikleyici bir faktördür. Sigara kullanım miktarı arttıkça hastalığa yakalanma riskinin arttığı bilinmektedir [30, 31]. Yapılan bir çalışmada sigara kullanımı ile artan reaktif oksijen radikallerinin oksidatif hasara neden olarak psoriasis patogeneğinde rol alabileceği vurgulanmıştır [32]. Alkol kullanımının hücrel immunitiyi baskılaması, mitojen uyarılmış lenfosit proliferasyonunu arttırması ve proinflamatuar sitokinleri arttırması nedeniyle

psoriasis şiddetlendirdiği düşünülmektedir [30]. Aşırı alkol tüketimi, kardiyovasküler hastalık ve depresyon gibi psoriasis ile ilişkili komorbiditelerin gelişimine katkıda bulunabilir [31].

2.4.2.6. Endokrin Faktörler

Hipokalseminin jeneralize püstüler psoriasis için tetikleyici bir faktör olduğu bildirilmiştir [33]. Vitamin D analogları her ne kadar psoriasis tedavisinde kullanılsa da vitamin D seviyelerindeki değişikliklerin hastalığı tetikleyip tetiklemediği tartışmalıdır [33-35].

Hastalık seyri gebelerde değişkendir. %50 vakada hastalığın düzeldiği bildirilmiştir. Bu klinik düzelme gebelikte yükselen kortikosteroid, östrojen ve progesteron düzeyine bağlanmaktadır. Diğer taraftan impetigo herpetiformis olarak adlandırılan psoriasis gibi hipokalsemi ile tetiklendiği düşünülen psoriasis benzeyen bir tablo da gebelikte gözlenebilmektedir [1]. Postpartum dönemde alevlenmeler olabileceği de bildirilmiştir [36].

2.4.2.7. İklim ve Nem

Yaz aylarında ve nemli bölgelerde psoriatik lezyonların gerilediği görülürken, kış aylarında ve kuru iklimlerde hastalığın kötüleştiği bilinmektedir [33]. Güneş ışığının lezyonların iyileşmesine katkısı olabildiği gibi aşırı maruziyet de lezyonları alevlendirmektedir [37].

2.4.2.8. Diyet

Yoğun gıda alımı ve vejetaryen diyetle psoriasis şiddeti artmaktadır. Beta karoten içeren meyveler ve yeşil sebzeler hastalık riskini, omega-3 ve 6 içeren balık yağı ve antigliadin antikoru pozitif olan hastalarda ise glutensiz diyet psoriasis şiddetini azaltmaktadır [38].

2.5. PATOGENEZ

Psoriasis hastalığının patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamış olup genetik yatkınlığı olan kişilerde çeşitli tetikleyici faktörlerle ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Psoriasis lezyonların ortak özelliği deride gelişen hiperproliferasyon ve inflamasyon tablosudur. Hiperproliferasyon, normalde 26-28 gün olan epidermal yenilenme sürecinin psoriatik deride 3-4 güne düşmesinden kaynaklanmaktadır ve bu kısalmış süreç kendini klinik olarak kalın skuamaların oluşumu şeklinde göstermektedir. Lezyonlarda gözlenen eritem ise vasküler değişikliklere bağlanmaktadır. Lezyonların klinik görünümü çoğunlukla epidermal değişiklikleri yansıttığından, patolojik olayların primer kaynağının keratinositler olduğu düşünülmektedir. Ancak son gelişmeler önceki keratinosit hiperproliferasyonu ile ilgili hipotezlerin kısmen değişmesine neden olmuştur. Bugün için geçerli olan hipotez, psoriasisin immün sistemin aktivasyonu sonucu epidermal hiperplazinin gerçekleştiği, T-hücre aracılı bir hastalık olduğudur [39].

2.5.1. T hücreleri

Psoriasis patogenezinde en çok üzerinde durulan mekanizma immün sistemde T hücrelerinin aktivasyonudur. T hücrelerinin rolü ilk olarak 1970'lerin sonunda ortaya atılmıştır. 1980'lerin başında dermis ve epidermisteki T hücrelerinin hafıza T hücreleri olduğu ve çeşitli aktivasyon markırları taşıdıkları görülmüştür. Koebner fenomeni nedeniyle ya da spontan gelişen yeni lezyonlarda ilk görülen değişikliğin T hücrelerinin deriye göçü, T hücreleri tarafından üretilen İnterferon (IFN) -gamma enjeksiyonunun yeni lezyon oluşumuna yol açması, spesifik T hücrelerini baskılayan tedavilerin psoriasis tedavisinde etkili olması, psoriasisli bir vericiden alınan kemik iliğinin alıcıda psoriatik lezyonların oluşumuna yol açması ve immün yetmezlikli fareye, T hücrelerinin enjekte edilmesi sonrasında psoriatik deri lezyonlarının gelişmesi gibi bulgular T hücrelerinin psoriasisteki rolünü desteklemektedir [39-45].

Doğal T lenfositler ürettikleri sitokinlerin türü ve işlevlerine göre T helper (yardımcı) 1 hücresi (Th1), T helper (yardımcı) 2 hücresi (Th2), T helper (yardımcı) 17 hücresi (Th17) gibi yardımcı T hücreleri ve T regülatuar (Treg)

hücreler olmak üzere 4 farklı tipe ayrılır. Psoriasiste bu ayrımı belirleyen temel faktörün dendritik hücrelerden salınan sitokinler olduğu düşünülmektedir. Psoriasis, Th1 paterni gösteren bir hastalık olarak kabul edilmektedir [46, 47]. Dendritik hücrelerden salınan IFN-gamma ve İnterlökin(İL)-12 gibi sitokinler Th1 gelişimini uyarır ve bu sayede Th1 lenfositlerden başlıca İL-2 ve IFN-gamma salınır. Ortamda İL-6, Transforming Growth Factor (TGF) - β 1, varlığında ise Th17 gelişimi olur. Keratinositler ve Langerhans hücrelerinden salınan İL-23, Th17 hücreleri tarafından İL-17 ve İL-22 salınımı uyarılır. İL-17 ve İL-22 hastalık şiddetli ile paralel seyir göstermekte olup, İL-17 sitokinini hedefleyen tedaviler psoriasiste anlamlı iyileşme sağlamaktadır. Son zamanlarda psoriasis patogeneğinde Th17/ İL-23 aksının önemli bir yer tuttuğu düşünülmektedir [48].

Psoriasiste henüz tanımlanmamış bir antijene spesifik Kutanoz lenfosit antijen (CLA) + efektör-bellek tipi T lenfositleri, Th1, Th17 alt gruplarına ayrılmakta ve uyarı halinde dokudan salgılanan kemokinler aracılığıyla deriye göçerek efektör fonksiyonları yerine getirmektedir. Psoriasis 3 basamaklı bir hastalık olarak T hücre aktivasyonu, T hücrelerinin lezyonel deriye göçü, aktive T hücrelerinden sitokin salınımı şeklinde değerlendirilebilir [4, 49].

Psoriasis hastalarının lezyonlu derisinde ve periferik kanda tip1 sitokin yapımının arttığı tespit edilmiştir. Normal deride T hücrelerin çoğu damar içinde ve lenf nodlarının derinlerinde bulunurlar ve "saf" T hücrelerini (CD45RA+) temsil ederler. Dermis ve epidermiste nadir bulunan T hücreleri ise daha önceki immün aktivasyonlardan kalma "hafıza" T hücreleridir (CD45RO+). CD4+ T hücreler hastalık indüksiyonu için gereklidir; fakat CD8+T hücreler temel role sahiptir. CD4+ T hücreler tip I sitokin ortamı sağlayarak CD8+ T hücre aktivasyonuna yol açar [50, 51].

Langerhans hücreleri ve dermal dendritik hücreler, deride bulunan özelleşmiş antijen sunan hücreler (ASH)'dir. Antijeni yakaladıktan sonra ASH'ler deri ile ilgili drenajı sağlayan lenf nodlarına göç ederler ve işleminden geçmiş antijeni saf T hücrelerine sunarlar. ASH'ler ve T hücreleri arasındaki ilişki antijen spesifik T hücre reseptörü (THR) tarafından sağlanır. ASH; saf T hücrelerinin, hafıza T hücrelerine ya da Treg hücrelerine dönüşümünü sağlayarak T hücre aktivasyonunu başlatır [52-55].

Aktif T hücreleri (CD45RO+) CLA eksprese ederler. CLA, dermisteki endotel hücre yüzeyinde bulunan adezyon moleküllerine (E-selektin ve P-selektin) bağlanmayı sağlar. Bu bağlanma bir taraftan T hücrelerini uyarak bu hücrelerin lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen (LFA)-1 ve çok geç antijen (VLA)-4 eksprese etmelerine, diğer taraftan da endotel hücrelerini uyarak interselüler adezyon molekülü (ICAM) ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) eksprese etmelerine neden olur. Bu moleküllerin etkileşimi sonucu, aktif T hücrelerinin postkapiller venüller yolu ile dermise göçü sağlanır [52-56].

Aktif T hücreleri IFN- γ veya Tümör nekrozitan faktör (TNF)- α gibi sitokinler salarak nötrofilleri de içeren diğer immün efektör hücrelerin inflamasyon alanına toplanmasını sağlar. TNF- α aynı zamanda keratinositlerden "vasküler endotel hücre büyüme faktörü" (VEGF) üretimini uyarak, epidermal ve vasküler hücrelerin sekonder proliferasyonunu indükler [54]. IFN- γ ve TNF- α , keratinositlerden İL-6, İL-7, İL-8, İL-12, İL-15, İL-18 ile büyüme faktörlerinin üretimini de sağlar. İL-18 ve İL-12 sinerjik olarak dentritik hücrelerden IFN- γ üretimini arttırırlar. Aktif T hücrelerinin ürettiği İL-17, IFN- γ ile sinerjik etki gösterir ve keratinositlerden İL-6 ve İL-8'i içeren proinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırır [52-54]. TNF- α , İL-20, IFN- γ ve diğer sitokinler keratinosit hiperproliferasyonuna neden olur. IFN- α ve İL-15, keratinositlerin apoptoza karşı dirençli olmasını sağlar. İnflamatuvar hücreler ve keratinositler tarafından üretilen kemokinler de psoriasiste lökositlerin toplanması, adezyonu ve trafiği için gereklidir [52-56].

2.5.2. CD8+ T Hücreleri

Psoriatik epidermiste sağlıklı epidermiste bulunmayan ve IL-17 salgılayan CD8+ epidermal T hücrelerin varlığı gösterilmiştir. CD8+ IL-17 salgılayan T hücreleri, IL-17'nin yanı sıra, IFN- γ , TNF- α , IL-21 ve IL-22 salgırlar. Bu hücreler Treg hücrelerinin supresif etkilerine dirençlidir. Psoriasiste dermiste esas olarak CD4+ T hücreleri epidermiste ise CD8+ T hücreleri yer almaktadır. Epidermal CD8+ T hücrelerinin üçte ikisinde eksprese edilen CD103 molekülü bu hücrelerin epidermise olan göçünü kolaylaştırmaktadır [18, 37].

2.5.3. Natural Killer ve Natural Killer T Hücreler

Natural Killer (NK) hücreler doğal immün yanıt ile kazanılmış immün yanıt arasında köprü görevi görürler. Dendritik hücreler (DH) tarafından salgılanan IFN- α ve TNF- α ile aktive hale gelirler. Yoğun miktarda IL-4 ve IFN- γ sentezleme özelliğine sahiptirler. Bunların yanı sıra katelisin ve defensin gibi antimikrobiyal peptitleri de sentezlerler. Natural Killer T (NKT) hücreleri ise ayrı bir CD 3+ T hücre serisi olup hem CD3, T hücre reseptörü (TCR) α ve β gibi T hücre reseptörlerine hem de NK hücre belirteçlerine sahiptir. NKT hücreleri, glikolipid yapıdaki antijenleri tanıma özelliğine sahip olan MHC (major histokompatibilite kompleks) klas I benzeri bir molekül olan CD1d aracılığı ile uyarılırlar. NKT hücreleri Th1-Th2 dengesinde rol oynayıp otoimmün hastalıkların patogeneğinde görev alırlar. NK hücreleri gibi NKT hücrelerinin de IFN- γ gibi inflamatuvar sitokinleri büyük miktarlarda sentezleme özellikleri vardır. Psoriasis patogeneğinde lezyonel CD94+ ve CD161+ NKT hücreleri CD1d+ keratinositlerle ve dermal NKT hücreleri CD1d+ dermal dendritik hücreler ile etkileşirler. Psoriasis lezyonlu alanda NKT hücreleri sayıca artmış, dolaşımdaki NKT hücreleri ise sayıca azalmıştır. CD1d aracılığı ile uyarılan NKT hücreleri IFN- γ sentezleme özelliğine sahiptir. IFN- γ , DH maturasyonunu yönlendirir. IL-23 reseptör ve T hücre reseptörü aktivasyonu ile IL-17 üretimine katkıda bulunurlar. Orta ve şiddetli psoriasisli olgularda dolaşımdaki CD94+ ve CD161+ NKT hücrelerinin sayıca artmış olması ve hastalık aktivasyonu ile korele seyretmesi, bu hücrelerin patogeneindeki rolünü desteklemektedir [57, 58].

2.5.4. Dendritik Hücreler

Psoriatik lezyonlarda Langerhans hücreleri, dermal dendrositler, plazmositoid ve myeloid dendritik hücreler olmak üzere bol miktarda dendritik hücre varlığı saptanmıştır. Dendritik hücreler antijenin alınıp, işleminden geçirilip naif T lenfositelerine sunumunu sağlar. Aynı zamanda salgıladıkları sitokinler aracılığıyla T hücrelerini psoriasis lezyonunda Th1 ve Th17 yönünde gelişime yönlendirir [59, 60].

2.5.5. Nötrofiller

Erken lezyonlarda epidermis içerisinde ve özellikle de parakeratoz alanlarında yoğun olarak bulunmaları, buna karşın eski lezyonlarda sayılarının az olması hastalığın oluşumunda erken evrede önemli rolleri olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan araştırmalarda nötrofillerin, lökosit elastaz enzimleri sayesinde keratinosit proliferasyonuna neden olduğu ve epidermal antijenlerin açığa çıkmasını kolaylaştırdığı saptanmıştır. Nötrofillerin hastalığındaki önemine ilişkin bir diğer bulgu, ilaca bağlı agranülositoz durumunda psoriasis remisyona girmesidir. Nötrofiller, püstüler psoriasis ve guttat psoriasis gibi formlarda önemli rol oynamaktadır [60, 61].

2.5.6. Makrofajlar

Antijen sunma kapasitesine sahip bu hücrelerin hastalık patogenezine en önemli katkıları patogenezdeki en önemli sitokinlerden TNF- α 'yı en bol üreten hücre olmalarıdır. Ayrıca ürettikleri İL-6 ve İL-8 aracılığıyla keratinositleri uyarırlar [60, 61].

2.5.7. Mast Hücreleri

Erken psoriasis lezyonlarında ilk görülen bulgulardan biri de mast hücre infiltrasyonudur. Psoriasisli hastaların lezyonel ve nonlezyonel derilerinde triptaz (+) mast hücre sayısının arttığı ve bu hücrelerin hiperaktif olduğu görülmüştür. Lezyonel derideki mast hücre sayısı nonlezyonel deriden daha fazladır. Mast hücreleri TNF- α , İL-8 gibi sitokinler sentezleyebilmekte; transforme edici büyüme faktörü-beta, VEGF gibi büyüme faktörleri salgılabilmektedirler. Mast hücreleri salgıladıkları sitokinler ile inflamasyona katkıda bulunmakta ve keratinosit proliferasyonunun uyarılmasına neden olmaktadır [4]. Bir çalışmada stres sırasında artan nörotensinin mast hücrelerinden VEGF salınımını arttırarak psoriasis tetiklediği ileri sürülmüştür [62].

2.5.8. Keratinositler

Keratinositler TNF- α , İL-1, İL-6 ve İL-8 olmak üzere çok sayıda sitokin üreterek derideki inflamatuvar reaksiyonda önemli rol oynamaktadır. Bu sitokinlerden TGF- α , psoriatik deride VEGF düzeyini artırır ve bu artış anjiogenezisi ve keratinosit proliferasyonunu uyarır. Ancak psoriasiste epidermal proliferasyonu uyarın en temel faktör Th1 ve Th17 hücrelerince üretilen İL-20 ve İL-22'dir. İL-22 keratinosit proliferasyonunun yanı sıra önemli antimikrobiyal peptitlerden β -defensinlerin yapımını da uyarır. Psoriasiste anormal keratinizasyon nedeniyle bozuk olan epidermal bariyer fonksiyonuna karşın infeksiyon görülme sıklığının çok az olmasının en önemli nedeni antimikrobiyal peptitlere bağlanmaktadır [61, 63].

2.5.9. Endotel Hücreleri ve Adezyon Molekülleri

Psoriatik lezyonlarda kapiller damarlardaki endotel hücreleri belirgin şekilde proliferasyon göstermektedir. Endotel hücresinin aktive olması nötrofil, T hücre alt grupları ve monositlerin adezyonu için gerekli olan ICAM-1, E-selektin ve VCAM-1 moleküllerinin ekspresyonunu artırır [63, 64].

2.5.10. Antimikrobiyal Peptitler

Spesifik immün yanıtı ek olarak, nonspesifik immün yanıtın da psoriasis patogeneğinde önemli olduğu gösterilmiştir. Bu immün yanıt, mikroorganizmalarla sürekli karşılaşılın bölgelerde (solunum yolları, gastrointestinal sistem ve deri) koruyucu rol oynar [65]. Yapılan çalışmalar keratinositlerin, nonspesifik immün yanıtta rol oynayan peptitler üretebildiğini göstermiştir. Bu peptitler 13-defensinler ve katelisidinler olmak üzere iki ana gruba ayrılır ve bakteriyel, viral, fungal patojenlere karşı ilk savunmada yer alırlar. Psoriasiste lezyonlu deride bu peptitlerin yapımının normal deriden farklılıklar gösterdiği görülmüştür. Defensinlerden Human beta-defensin (hBD)-2 ve hBD-3'ün psoriatik deride arttığı tespit edilmiştir [66]. Bu peptitler dentritik hücreler ve T hücreleri için kemotaktik etki gösterir [61].

Bunun yanı sıra psoriasisli deride ısı şok proteinleri (ISP)-27, -60, ve -70'in arttığı ve bu proteinlerin ve ligandlarının immün sistemi değişik yollardan aktive edebildiği gösterilmiştir [67].

2.5.11. Sitokin ve Kemokinler

Psoriatik plakta tip 1 sitokinlerde artış saptanırken, İL-4, İL-5 ve İL-10 gibi tip 2 sitokinlerde ise azalma olduğu gösterilmiştir. T hücre sitokinleri keratinositler, dendritik hücreler, endotel hücreleri ve diğer lökositleri uyarak sitokin salınımına yol açmakta ve kronik inflamasyonun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Psoriatik plaktaki en önemli tip 1 sitokinler; İL-1, İL-8, TNF- α , IFN- γ , İL-12, İL-23, İL-15, İL-17, İL-18, İL-20 ve İL-23'tür. İL-2 en güçlü T lenfosit büyüme faktörüdür. Ayrıca İL-6 kendisi ile birlikte TNF- α ve IFN- γ 'nın üretimini uyarır. İL-8, nötrofil kemotaksisini, keratinositlerin proliferasyonunu ve anjiogenezisi sağlar. İL-12, T lenfositlerin ve NK hücrelerin proliferasyonu ve fonksiyonları için önemli olup bu hücrelerden TNF- α , IFN- γ salınımını uyarır. Buna ek olarak T lenfositlerin Th1 hücrelerine polarizasyonunu sağlar ve dendritik hücre-T lenfosit bağlanmasında rol alır. Th17 hücrelerinden salınan İL-17, keratinositlerin İL-6, İL-8, GM-CSF ve ICAM-1 salgılamasını ve dendritik hücrelerin matürasyonunu sağlar.

İL-20, keratinosit proliferasyonunu sağlar ve derideki inflamatuvar reaksiyonları düzenler. İL-23, psoriatik deride bol miktarda bulunur ve Th1 ve sitotoksik T lenfosit yanıtını düzenler. IFN- γ , tüm lenfosit alt grupları ve endotel hücrelerinin aktivasyonunu ve çok sayıda sitokin salınımını sağlar. TNF- α ise inflamasyon ve anjiogenezde rol alır, keratinosit proliferasyonunu artırır, apoptozisini inhibe eder. Keratinositlerden β -defensin, İL-8 ve TGF- α üretimine yol açar, yine keratinosit, endotel ve dendritik hücrelerden ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin ekspresyonunu artırır. Ayrıca VEGF, TGF- α , Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve anjiopoetin seviyelerini yükselterek anjiogenezde de rol oynar [61, 63, 68].

Hastalık şiddeti ile kandaki İL-22 düzeyi korelasyon gösterir. Th1 sitokinlerinden TNF- α , İL-12/23, İL-17'ye karşı geliştirilen antikorlar ile psoriasiste

önemli derecede iyileşme sağlanması bu sitokinlerin patogenezdaki rolünü destekleyen kanıtlardandır [69].

Psoriatik plakta artmış olan önemli kemokinler; TARC (CCL7), MIG (CXCL19), IP10 (CXCL10), MDC (CCL22), RANTES (CCL5), CXCR2, CXCR3, CCR4, CCL27, CCR10, MIP3 α (CCL20), MIP3 β (CCL19) ve CCR6'dır [70].

Özetle psoriasisın tek bir hücre grubu tarafından oluşturulmadığı; T lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller ve keratinositler arasındaki karmaşık ilişkiler sonucunda pek çok sitokin salınımıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir [4].

2.6. KLİNİK

Psoriasisın tipik lezyonu keskin kenarlı, beyaz skuamla kaplı eritemli plaktır. Erken dönem lezyonları küçük eritematöz bir makül şeklinde başlar, daha sonra eritemin dışına taşmayan üzeri gümüş rengi, kuru skuamla kaplanır. Lezyonlar çevreye doğru genişledikçe, birbirleriyle birleşebilirler. Psoriasis lezyonları simetrik yerleşmeye eğilimlidir [71, 72]. Derideki lezyonlar özellikle diz, dirsek, ekstremita ekstansörlerine ve lumbosakral bölgeye yerleşir.

Psoriasis sürecinde 4 önemli patolojik olay söz konusudur ve bunlar inflamasyon, hiperproliferasyon, epidermis maturasyonunda farklılaşma ve vasküler değişiklik şeklindedir. Hiperproliferasyon ve epidermis maturasyonunda farklılaşma skuamla sonuçlanırken, vasküler değişiklik ise eritemle karakterizedir. Hastaların yaklaşık %80'inde kaşıntı, yanma anamnezi vardır ve genellikle şiddetli psoriasis olgularında kaşıntı daha belirgindir. Ayrıca psoriasis lezyonlarında terleme de kaybolmuştur [71].

Klinik Formları: Son yıllarda yapılan çalışmalarda psoriasis başlangıç yaşıyla doku antijenleri arasındaki ilişkilere dayanılarak psoriasisın klinik bulguları benzer, fakat başlangıç yaşları, patogenetik mekanizmaları ve genetik özellikleri farklı iki tipi olduğu öne sürülmüştür. Bunlar;

Tip 1: 40 yaşından önce başlayan ve ailesel geçişin belirgin olduğu tiptir. HLA markerlarıyla ilişkilidir ve özellikle HLA Cw6 yüksek oranda bulunur. Olgular daha jeneralize olmaya eğilimlidir [37, 53].

Tip 2: 40 yaşından sonra başlayan ailesel geçişin olmadığı tiptir. HLA allelleri ile ilişkisi zayıftır [37, 53].

Psoriasisın, lezyonların morfolojisine veya yerleşim yerlerine göre de farklı klinik tipleri tanımlanmıştır. Morfolojik özelliklerine göre psoriasis vulgaris, guttat psoriasis, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis, folliküler psoriasis ve seboreik psoriasis olarak gruplandırılırken, yerleşim yerlerine göre saçlı deri psoriasisı, palmoplantar psoriasis, invers psoriasis, tırnak psoriasisı, psoriatik artrit, genital psoriasis ve napkin psoriasis olarak gruplandırılmaktadır [71].

Lezyonlar büyüklüklerine ve şekillerine göre de adlandırılmaktadır. 1-5 mm çapında nokta şeklinde lezyonların görüldüğü form "psoriasis punktata", 5-10 mm çapında damla şeklinde lezyonların görüldüğü form "psoriasis guttata" olarak adlandırılmaktadır. Klinikte en sık karşılaşılan formlardan "psoriasis nummularis" 1-4 cm, madeni para büyüklüğünde; "psoriasis en plaque" ise 4-10 cm arasında olup tüm yaş grupları arasında en sık bildirilen klinik formdur. Lezyonlar ortadan iyileşerek ya da birkaçı birleşerek halka şekli alırlarsa "psoriasis annularis", küçük, ayrıık lezyonlar birleşerek kenarları haritayı andıran tarzda girintili çıkıntılı plaklar oluştururlarsa "psoriasis geografika" adını almaktadır. Lezyonlar tam bir halka oluşturmayıp dalgalı veya sirsine şekiller oluşturursa "psoriasis girata" olarak, uzun, kavisli plaklar ise "psoriasis serpijinoza" olarak adlandırılmaktadır. Bazı kronik olgularda skuamın kalın bir tabaka oluşurarak lezyonları örttüğü, lezyonların üzerinde fissürler olduğu izlenir ki bu durum "psoriasis inverta" olarak adlandırılır. Eski lezyonlardaki sert infiltrate plaklar üzerindeki kalın koni biçiminde birikmiş skuamlar istiridye kabuğuna benzer görünüme yol açarlar ve bu lezyonlar "rupioid psoriasis" adını alırlar [5, 37].

2.6.1. Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Psoriasis)

Tüm olguların yaklaşık %80'ini oluşturan en sık görülen psoriasis formu olarak bilinir. Eritemli zeminde, keskin sınırlı, üzerinde sedefi-beyaz veya gümüş

renginde skuamlarla kaplı plak tarzında lezyonlarla karakterizedir. Karakteristik olarak diz ve dirsekler olmak üzere ekstremitelerin ekstansör yüzü, saçlı deri, lumbosakral bölge, glutealar ve genital bölgeye yerleşen plak lezyonlarla karakterizedir. Lezyonların bu alanları tercih etmesinin nedeni travma ile açıklanmaktadır [2].

2.6.2. Guttat Psoriasis

Özellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde sık görülen bir varyanttır. Gövde ve ekstremitte proksimallerinde akut başlangıçlı, çok sayıda küçük üzerleri skuamlı eritemli papüllerle karakterize, yağmur damlası şeklinde kırmızı pembe renkli papüllerdir. Sıklıkla HLA-Cw6 ile birliktelik bildirilmiştir [37]. Tonsillit veya farenjit gibi *beta-hemolytic streptococcus* enfeksiyonu veya viral enfeksiyonlar en sık karşılaşılan tetikleyici faktörlerdir. Erüpsiyon başlangıcından haftalar veya aylar içinde spontan rezolüsyona uğrar. Çocukluk çağında enfeksiyonun gerilemesiyle lezyonlar genellikle kendiliğinden kaybolurken erişkin çağda hastalık kronikleşebilir [47]. Yaygın ve ani başlangıçlı olmasına karşın, güneş ışığı ve ultraviyole tedavisine iyi yanıt verir [71].

2.6.3. Seboreik Psoriasis (Sebopsoriasis)

Bazen psoriasis; sadece saçlı deri, glabellar alan, nazolabial sulkuslar, retroaurikular bölge, kaşlar, presternal ve interskapular alanlar gibi seboreik bölgeleri tutabilir. Bu gibi durumlarda psoriasis seboreik dermatitten ayırt edilemez ve bu tablo sebopsoriasis olarak da adlandırılmaktadır [20].

Guttat psoriasiste saçlı deri tutulumu çok ender iken, jeneralize plak tip, eritrodermik ve püstüler psoriasiste ise oldukça sıktır [2, 73].

2.6.4. Foliküler Psoriasis

Kıl folikülleri üzerinde yerleşen noktasal büyüklükteki lezyonlardır ve genellikle gövde yerleşimlidir. Küçük düz lezyonlar liken planus ile karışabilir [5].

2.6.5. Eritrodermik Psoriasis

Tüm vücudun %80'inden fazlasında yaygın eritem ve skuam bulunmaktadır. Psoriasisin tüm bulguları görülmesine karşın eritem en baskın özelliğidir. Psoriasis vulgarisli hastalarda, tetikleyici faktörlere veya tedaviye bağlı komplikasyon olarak gelişebileceği gibi, psoriasis vulgaris lezyonları gözlenmeden aniden de başlayabilir. Lenfadenopati, ateş, halsizlik olabileceği gibi vazodilatasyon nedeniyle aşırı sıvı-elektrolit kaybı ve hipotermi, deskuamasyon nedeniyle protein kaybı ve deri bariyerinin ortadan kalkmasıyla sepsis gibi sistemik komplikasyonlar görülebilir. Tedaviye dirençli, ölümcül seyredebilen, ağır bir klinik tablodur. Tırnak tutulumu genellikle şiddetlidir [2, 37, 72].

2.6.6. Püstüler Psoriasis

2.6.6.1. Jeneralize Püstüler Psoriasis

2.6.6.1.1. Jeneralize püstüler psoriasisin akut formu (Von zumbusch)

Psoriasisin periodik ataklarla seyreden ateş, sistemik belirtiler ve eritemli zeminde generalize nonfoliküler püstüllerin izlendiği ağır bir formudur. Her iki cinsi de eşit olarak etkiler. Çocuklarda ve erişkinlerde görülebilir. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte özellikle HLA-B27 pozitifliği suçlanmaktadır. Enfeksiyonlar, gebelik, stres, diyabet, hipokalsemi, kontakt dermatit, iritan lokal tedaviler, arsenik, progesteron, iyodürler, lityum, penisilin, nistatin uygulanması, kortikosteroidlerin aniden kesilmesi ve güneşe aşırı maruziyet daha önce var olan psoriasisin püstüler forma dönmesine veya püstüler psoriasisin ortaya çıkmasına neden olabilir [2, 37, 71, 72].

Ani olarak başlayan hastalıkta lezyonların çıkmasıyla birlikte ateş, genel durum bozukluğu, lökositoz, sedimentasyon yüksekliği ve hipokalsemi görülür. Lezyonlar tüm vücuda yerleşebilmekle birlikte fleksural bölgelere daha fazla lokalize olmakta ve bu bölgelerde cehat gölcükleri oluşturabilmektedir. Yüz tutulumu görülmezken ağız mukozası ve dilde lezyonlar görülebilir ve coğrafik dil oluşumuna neden olabilir. Tırnak altlarında oluşan püstüller tırnakta ayrılmaya neden olabilir [2, 37, 71, 72].

2.6.6.1.2. İmpetigo Herpetiformis

Gebeliğin generalize püstüler psoriasisı olarak bilinir. Sıklıkla fleksural bölgelerden başlayan, simetrik yerleşim göstermeye eğilimli nadir görülen bir hastalıktır. Genitoinguinal ve diğer fleksural bölgelerde püstüllerin olduğu eritemli plaklar şeklinde başlar. Püstüller steril olup çevreye genişlerken, merkezdekiler açılarak krutlanır ve impetijine bir görünüm alırlar. Lezyonlarda kaşıntı olmasından ziyade yanma vardır ve kötü kokuludur. Ayrıca tabloya genel durum bozukluğu, halsizlik, ateş, titreme, sedimentasyon artışı, lökositoz, bulantı ve kusma gibi sistemik belirtiler eşlik edebilir [74]. Takip eden gebeliklerde de rekürrensler olabilmektedir. Tablonun gebelikte görülebildiği gibi lohusalıkta da ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Hastalık sıklıkla gebeliğin son 3 ayında ortaya çıkar, ancak daha erken olgular da bildirilmiştir [75].

2.6.6.1.3. Anüler püstüler psoriasis

Püstüler psoriasisın nadir bir formudur. Daha çok çocuklarda görülür. Keskin sınırlı eritem olarak başlayan lezyon daha sonra eritema anulare sentrifuguma benzer şekilde çevreye doğru genişler. Aktif olarak ilerleyen lezyonların kenar kısımlarında püstüller oluşur ve bu püstüller kuruyarak skuam bırakırlar [2, 76].

2.6.6.1.4. İnfantil ve juvenil püstüler psoriasis

Nadir görülen bir form olup von Zumbusch veya annüler formda seyredebilir. İyi seyirli olup sistemik semptomlar görülmez. Olguların üçte birinde lezyonlar seboreik dermatit veya napkin dermatiti zemininden gelişir [76].

2.6.6.1.5. Jeneralize püstüler psoriasisın lokalize formları

Lokalize püstüler psoriasis tablolarından farklı olup herhangi bir nedenle klasik psoriasis plaklarının üzerinde veya kenarlarında püstül gelişimi ile karakterize durumlardır. Katran uygulaması sonrası izlenebilir [1].

2.6.6.2. Lokalize Püstüler Psoriasis

Generalize püstüler psoriasisten farklı olarak bu tipte sistemik semptomlar görülmez. Klinik olarak iki farklı alt tipi vardır [76].

2.6.6.2.1. Palmoplantar püstüler psoriasis

Barber tipi püstüler psoriasis de denir. Tablonun akut seyirli varyantının Andrews'in püstüler bakteridi mi olduğu tartışmalıdır. Erişkinlerde ve kadınlarda daha sık rastlanan hastalık 20-60 yaşları arasında görülür. Primer lezyon normal görünümlü palmoplantar bölge derisi üzerinde birkaç saat içinde ortaya çıkan 2-4 mm çapındaki steril püstüllerdir. Simetrik yerleşimli lezyonlara kaşıntı ve yanma öncülük edebilmektedir. Kuruyan püstüller 7- 10 günde dökülürler. Tırnak tutulumu görülebilir. SAPHO (sinovit, akne, püstülozis, hiperostozis, osteitis) sendromu gibi artropati ve inflamatuvar kemik lezyonları ile ilişkili olabilir [2, 37].

2.6.6.2.2. Akrodermatitis kontinua (Acrodermatitis continua of Hallopeau)

Parmak uçlarından başlayıp yavaş olarak proksimale doğru yayılan steril püstüllerle karakterize kronik seyirli bir hastalıktır. Tırnak yatağı ve matrikste yerleşen püstüller tırnak plağı kaybına veya onikodistrofiye neden olabilir. Lezyonlar uzun süre aynı lokalizasyonda kalabileceği gibi el veya ayak bileklerine kadar yayılım olabilmektedir [2, 76].

2.6.7. Psoriasiste Lezyonların Yerleşim Yerine Göre Sınıflandırılması

2.6.7.1. İnvers Psoriasis (Fleksural/intertriginöz)

Aksilla, kasık, meme altı, intergluteal bölge gibi fleksural bölgeleri tutar. Lezyonlar keskin sınırlı, canlı eritemli, simetrik yerleşimli infiltratif plaklar şeklindedir. Nemden ve sürtünmeden dolayı genellikle skuam görülmez ve bazen fissürler gelişebilir. Lokal travma, dermatofitler ya da *Candida albicans* tarafından tetiklendiği düşünülmektedir [5, 72].

2.6.7.2. Palmoplantar Psoriasis

El içi ve ayak tabanında kırmızı-pembe ya da sarı renkte, simetrik, keskin kenarlı, üzerleri yapışık sarı renkli skuamlarla kaplı lezyonlarla karakterizedir. Sıklıkla ağrılı fissürler de eşlik eder. Palmoplantar psoriasiste eritem her zaman gözlenmez, daha çok skuam hakimdir [77].

2.6.7.3. Psoriasiste Tırnak Tutulumu

Tırnak tutulumu hastaların %10-80'inde bildirilmiştir. Nadiren deri lezyonu olmadan tek başına olabilir. Artropatik psoriasiste tırnak tutulumu daha sık izlenir [1, 78]. El tırnakları ayak tırnaklarından daha fazla etkilenmektedir. Tırnak tutulumu şiddetli hastalık, uzun hastalık süresi, ailede psoriasis olması ve psoriatik artrit ile ilişkili olabilir [20]. Psoriasis hem tırnak yatağını, hem de tırnak matriksini etkileyebilmektedir. Yağ damlası psoriasis için patognomik sayılan tırnak bulgusudur. Matriks tutulumuna bağlı pitting, lökonişi, lunulada kırmızı lekeler ile birlikte tırnak plağı ufalanması; tırnak yatağı tutulumuna bağlı onikoliz, yağ damlaları (Salmon lekesi), splinter hemoraji ve hiperkeratoz gelişir [78].

2.6.7.4. Psoriatik Artrit

Her yaşta ortaya çıkabilir ancak erken başlangıçlı olgularda seyir daha hızlıdır. Psoriatik artritli hastaların %80'inde tırnak tutulumu gözlenmektedir. Psoriatik artrit tüm psoriasisli hastaların %5-30'unda gözlenir [79]. Hastaların %75 kadarında deri lezyonları eklem tutulumundan önce başlar, %15 kadarında eş zamanlıdır ve %10 kadarında deri lezyonlarından önce başlar [37, 72]. Tırnak ve saçlı deri tutulumu olan hastalarda eklem tutulum riski artmıştır. Psoriatik artrit tanılı hastaların %30'unda üveit ve konjunktivit gibi oküler hastalıklar eşlik edebilir [20].

Psoriatik artrit, Wright tarafından tanımlanmış olan beş ayrı klinik tablo şeklinde görülür. Bunlar; asimetrik oligoartrit, simetrik poliartrit, distal interfalangial eklem tutulumu, spinal tutulum ve artrit mutilans. En sık görülen tipi asimetrik oligoartrit olup bu tabloda diz, ayak bileği gibi bir büyük eklemlerle birlikte birkaç interfalangial eklem tutulumu bulunur. Romatoid artritte olduğu gibi el ve ayakların

küçük eklemleri, el bilekleri, ayak bilekleri, dizler ve dirsekleri tutan simetrik poliartrit izlenebilir. Distal interfalangial eklemlerin inflamasyonu psoriasis için oldukça özel bir tablodur. Tek başına distal interfalangial eklemlerin tutulumu olabileceği gibi diğer eklem tutulumlarına da eşlik edebilir. Tırnak değişiklikleri en sık bu tipte birlikte ve distal interfalangial eklem tutulumu olanların %80-100'ünde görülür [80-82]. Psoriasisli vakaların yaklaşık olarak üçte birinde asemptomatik sakroileitis gelişmektedir. Çoğunlukla asimetrik olan bu sakroileitise spondilit de eşlik edebilir. Arthritis mutilans nadir görülür ve psoriatik artritin en ağır formudur. Klinik olarak, eroziv artrit, deforme ve dizilimi bozulmuş sublukse eklemlerin söz konusu olduğu bir klinik tablodur. Bu tablo, destrüksiyon sonucu kısalmış falanksların üzerinde oluşan deri kıvrımları nedeniyle "opera dürbünü" deformitesi olarak bilinmektedir [82, 83].

Psoriatik artrit tanısı için Psoriatik Artrit için Sınıflandırma Kriterleri' nin (CASPAR) kullanılması önerilmektedir. CASPAR kriterleri, inflamatuvar eklem hastalığı ile birlikte mevcut psoriasis, psoriasis öyküsü veya aile öyküsünün olması, mevcut daktilit veya daktilit öyküsünün varlığı, romatoid faktör negatifliği, tipik tırnak değişiklikleri, eklemlere yakın yeni kemik gelişimi gibi kriterleri kapsar ve mevcut psoriasis ile beraber en az bir kriterin veya psoriatik deri tutulumu yokluğunda en az üç kriterin bir arada bulunması ile tanı konulur [84, 85]. Sıklıkla hafif semptomlarla başlayan bir hastalık olmasına rağmen zamanla kalıcı sakatlıklara yol açabilen bir hastalık haline dönüşebilmesi nedeniyle, psoriatik artrit erken tanı konulması ve tedavi edilmesi gereken bir hastalık olarak değerlendirilmelidir [84, 86].

2.6.7.5. Genital ve Perianal Bölge Tutulumu

Erkeklerde özellikle glans peniste psoriasis lezyonları görülebilir. Psoriasisin nadiren kadınlarda vulvar bölgede yakınmalara neden olabildiği de bilinmektedir. Perianal bölgede orta hatta fissürle karakterize psoriatik lezyonlar görülebilmektedir [5].

2.6.7.6. Napkin Psoriasis

Sıklıkla 3-6. ayda görülür. Bez bölgesinde küçük, eritemli papüller şeklinde başlayıp papüller zamanla birleşerek yaygın, parlak bir eritem oluşturur. Papüllerin üzerinde psoriasisin tipik özelliği olan beyaz skuamlar bulunur. Psoriasisin diğer formlarından farklı olarak 1 yaşından sonra kaybolur ancak bu hastalar yetişkin hayatta psoriasis geliştirebilir [37].

2.6.7.7. Saçlı Deri Psoriasis

Tek başına veya diğer bölge psoriasis ile birlikte bulunabilir. Özellikle çocuklarda ve gençlerde sıktır. Psoriasisli olguların yaklaşık yarısında saçlı deri tutulumu vardır. Eritemli zemin üzerinde kalın, altındaki dokuya sıkıca yapışık skuamlardan, ince kepeklenmeye kadar değişen şiddette olabilir. Sıklıkla oksipital bölge ve retroauriküler bölgeye yerleşir. Genellikle saçlı deri çizgisinde sonlanan keskin sınırlı plaklar ile seyrederek, bazen komşu deriye de yayılabilir [71].

2.6.7.8. Psoriasis Mukoza Tutulumu

Psoriasis hastalarında mukoza tutulumu çok nadir olup, bildirilenler de tartışmalıdır. Yaygın püstüller psoriasisli olgularda dudaklarda da yüzeysel püstüller görülebilir. Daha önceleri psoriasis ile ilişkilendirilen coğrafik dil veya benign migratuar glossit tablosu toplumda çok sık karşılaşılan bir tablodur ve muhtemelen psoriasis ile ilişkisi yoktur [2, 5, 37].

2.7. HİSTOPATOLOJİ

Psoriasis lezyonlarında histopatolojik özellikler lezyonun yaşına göre farklılıklar gösterir. İlk dermatopatolojik değişiklikler dermiste hafif yüzeysel perivasküler lenfositik hücre infiltrasyonu ve dermal papillalarda kapiller dilatasyondur. Dermal papillada ödem, kapiller konjesyon, az sayıda eritrosit ekstrasvazasyonu ve perikapiller mast hücre sayısında artış diğer başlangıç bulgularıdır. Bu başlangıç bulgularını takiben epidermis bazal tabakası ve üstünde

fokal spongioz ve lenfositik ekzositoz oluşur. Vasküler geçirgenlik artışı ile nötrofiller de hızla damar dışına çıkarak epidermise göçerler. Epidermis içinde “Kogoj’un spongiform mikro püstülleri” adı verilen spongiotik vakuoller ile çevrili nötrofiller ve daha sık olarak da kornifiye katmanda parakeratoz kubbeleri ile birlikte piknotik nötrofillerin debris şeklinde izlenen “Munro mikroabseleri” ortaya çıkar. Birkaç gün içinde gelişen lezyonlarda parakeratoz kubbecikleri üstünde kalmış sepet örgüsü şeklindeki normal ortokeratotik kornifiye katman izlenebilir. Bu katman nedeniyle psoriatik papül ilk ortaya çıktığında skuamsız gibi görünür.

Psoriatik lezyon tam geliştiğinde ise korneum katmanı tamamen parakeratotik hale gelir ve makroskopik olarak sedef rengi skuamları oluşturur. Parakeratoz altındaki granüler tabaka incelmış hatta yer yer kaybolmuş olarak izlenir. Sadece deri eklerinin intraepidermal kısımlarındaki granüler tabaka korunur. Psoriasiform epidermal hiperplazi yerleşmiş lezyonlarda en belirgin özellik olarak görülür. Ayrıca epidermal rete çıkıntılarının incelik uzaması ve alt uçlarının genişleyip yer yer birleşmesi de psoriasis histopatolojisi için tipiktir.

Gerilemekte olan lezyonlarda ise histopatolojik olarak psoriasiform epidermal hiperplazi ve üst dermisteki inflamatuvar hücre infiltrasyonunun gerilediği gözlenir. Papillomatozda belirgin gerileme ile birlikte dilate kapillerler çevresinde fibroblast proliferasyonu gözlenir [87, 88].

2.8. TANI VE AYIRICI TANI

Psoriasis tanısı konulurken detaylı sorgulama, klinik muayene, hastalığa özgü çeşitli fenomenlere bakılması ve histopatolojik inceleme yararlanılacak yöntemlerdir. Lezyonlardaki simetri, ekstansör dağılım, keskin kenar ve gümüş renkli skuamlar psoriasis tanısını destekleyen bulgulardır. Tanı koydurucu bir laboratuvar bulgusu yoktur [2].

Birçok hastalık psoriasisle ayırıcı tanıya girmektedir. Bu hastalıklar Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Psoriasisin ayırıcı tanısı [2, 37, 89]:

Psoriasis Vulgaris Nummuler Egzema Kutanöz T Hücreli Lenfoma Tinea Corporis Pitriazis Rubra Pilaris Seboreik Dermatit Subakut Kutanöz Lupus Eritematozus Kronik Kutanöz Lupus Eritematozus Liken Simpleks Kronikus Hipertrofik Liken Planus Kontakt Dermatit Bowen Hastalığı/Skuamöz Hücreli Karsinoma İn Situ Meme Dışı Paget Hastalığı	Guttat Psoriasis Pitriazis Rozea Pitriazis Likenoides Kronika Liken Planus Küçük Plak Parapsoriasis Pitriazis Likenoides et Varioliformis Akuta Lenfomatoid Papüloz İlaç Erupsiyonları Sekonder Sifiliz
	Eritrodermik Psoriasis İlaçlara Bağlı Eritroderma Ekzema Kutanöz T Hücreli Lenfoma/Sezary Sendromu Pitriazis Rubra Pilaris Pitriazis Rozea
Generalize Püstüler Psoriasis Püstüler İlaç Erupsiyonu İmpetigo Yüzeyel Kandidiyazis Reaktif Artrit Sendromu Yüzeyel Follikülit Pemfigus Foliaseus Ig A Pemfigusu Subkorneal Püstüler Dermatoz Migratuar Nekrotik Eritem Geçici Neonatal Püstüler Melanozis Akut Jeneralize Ekzantamatöz Püstüloz	Palmopantar Psoriasis Palmopantar Hiperkeratotik Ekzema Mikozis Fungoides Sifiliz II. Devir Papülleri Dermatofit Enfeksiyonları Edinsel Keratodermiler Reiter Hastalığı, Pitriazis Rubra Pilaris Liken Simpleks Kronikus Püstüler Bakterid İd Reaksiyonu Dishidrotik Dermatit
İnvers Psoriasis Seboreik Dermatit Kandidiyazis Bakteriyel İntertrigo Tinea İnguinalis Meme Dışı Paget Hastalığı Kontakt Dermatit Hailey Hailey Hastalığı	Saçlı Deri Seboreik Dermatit Kontakt Dermatit Tinea Kapitis Pemfigus Foliaseus Pitriazis Rubra Pilaris
Tırnak Tutulumu Onikomikoz Liken Planus Ekzemalar Pitriazis Rubra Pilaris Alopesi Areata	Genital Bölge Reiter Hastalığı Liken Planus Seboreik Dermatit İntertrigo Tinea İnguinalis

Tanıya yardımcı fenomenler:

Mum lekesi fenomeni: Mum lekesi fenomeni lezyonun bistüri ile kazınması sonucunda lezyon üzerindeki skuamların kuru, beyaz lameller halinde dökülmesidir. Psoriasise spesifik bir fenomendir ve parakeratotik hiperkeratozun bir göstergesidir.

Son zar fenomeni: Psoriasis plağının üzerindeki skuamlar kazınarak kaldırıldıktan sonra kazıma işlemine devam edildiği takdirde lezyonun tabanından yapışık, nemli, ince bir zar kaldırılır ki bu fenomene son zar fenomeni denir. Bu zar, epidermin dermal papillalar üzerindeki son tabakasıdır ve psoriasis için patognomiktir.

Auspitz fenomeni: Psoriasis plağı kazınarak son zar kaldırıldıktan sonra eritemli zeminde noktavi kanama odakları görülür ki bu bulguya Auspitz fenomeni denir. Bu noktavi kanama odakları uzamış dermal papillaların uçlarına denk gelmektedir. Psoriasise spesifik bir bulgu olup tanı koydurucu değerdedir.

Woronoff Halkası: Topikal steroid kullanan veya fototerapi alan hastaların psoriasis lezyonlarının etrafında eritemsiz hipopigmente bir halka oluşur ki bu halkaya Woronoff halkası denir. İyileşmekte olan lezyonlarda görülen bir bulgudur [37].

Psoriasis alan şiddet indeksi(PAŞİ) skoru hesaplama:

PAŞİ skortlama sistemi gereğince vücut; baş (b), üst ekstremiteler (ü), gövde (g) ve alt ekstremiteler (a) olmak üzere 4 ana bölgeye ayrılır. Bu bölgelerin, sırasıyla, toplam vücut yüzeyinin %10, %20, %30 ve %40'ını oluşturduğu kabul edilir. Dört bölgenin her biri için ayrı ayrı olmak üzere, psoriasisten etkilenen alan (A), tutulan yüzey alanının yüzdesine göre 0 ile 6 (%10'un altında ise 1, %10-29 ise 2, %30-49 ise 3, %50-69 ise 4, %70-89 ise 5, %90-100 ise 6) arasında sayı değeri verilerek hesaplanır.

Her bölge için, eritem (E), indürasyon (İ) ve deskuamasyon (D), 0-4 arasında (bulgu yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, belirgin ise 3, çok belirgin ise 4) olmak üzere değerlendirildi. Formüle göre tüm vücut alanlarında %90'dan fazla ve çok belirgin tutulum olduğunda verilebilen maksimum puan 72'dir. PAŞİ skorunun hesaplanmasını gösteren formül Tablo 2'de yer almaktadır.

Tablo 2. PAŞİ skorunun hesaplanması

Etkilenen yüzey alanı (A)	0: yok 4: %50-69 1: <%10 5: %70-89 2: %10-29 6: %90-100 3: %30-49
Eritem (E) İndürasyon (İ) Deskuamasyon (D)	0: yok, 3: belirgin 1: hafif 4: çok belirgin 2: orta
Baş (b), Üst ekstremiteler (ü), Gövde (g), Alt ekstremiteler (a) $0.1 \times Ab(Eb + \dot{I}b + Db) + 0.2 \times A\ddot{u}(E\ddot{u} + \dot{I}\ddot{u} + D\ddot{u}) + 0.3 \times Ag(Eg + \dot{I}g + Dg) + 0.4 \times Aa(Ea + \dot{I}a + Da)$	

2.9. TEDAVİ

Hastayı uzun süre remisyonda tutmak, relapsları önlemek ve hastanın yaşam kalitesini yükseltmek psoriasis tedavisinde ana hedef olmalıdır. Tetikleyici faktörlerden olan psikosomatik faktörler oldukça önemlidir bu yüzden hastaya gerekirse psikiyatrik yardım önerilmelidir. Hastalığı tetiklediği düşünülen bir enfeksiyon varsa mutlaka tedavi edilmelidir. Sigara, alkol ve hastalığı tetikleyen ilaçlardan kaçınılmalıdır.

Hastalık şiddetini belirlemede kullanılan en sık yöntem vücut yüzey alanı (VYA) hesaplanmasıdır. Hastalık VYA'nın %3'den az alanı tutarsa hafif, %3-10 arası orta şiddette, %10'den geniş bir alan tutulursa şiddetli hastalık olarak kabul edilir. Hastalık şiddetinin belirlenmesinde kullanılan diğer önemli yöntem ise PAŞİ olup, tedavi kararı verilirken, hastayı takip ederken ve tedavinin etkinliğini ölçmede sık kullanılır. Tırnak psoriasis şiddetini belirlemek için NAPSİ (Nail Psoriasis Severity Index) skoru kullanılmaktadır.

Psoriasis tedavisinde ilaç seçimi yaparken ilaçlara bağlı toksisite ve yan etkiler göz önüne alınıp, kar-zarar oranları değerlendirilmelidir. Psoriasis tedavisi topikal tedaviler, fototerapi, konvansiyonel sistemik tedaviler ve biyolojik tedaviler olmak üzere dört başlık altında incelenebilir. Hafif olgularda topikal tedaviler yeterli olurken orta ve şiddetli olgularda, psoriatik artritte, eritrodermik ve püstüler psoriasisli olgularda sistemik tedaviler tercih edilir [90].

2.9.1. Topikal Tedaviler

2.9.1.1. Topikal Kortikosteroidler

Her yaş grubu psoriasis hastalarında kortikosteroidler ilk tedavi ajanıdır. Antiinflamatuvar, antiproliferatif ve immünosüpresör etkilerinden faydalanılır. Potent ve süperpotent kortikosteroidler topikal monoterapide en çok tercih edilen ajanlar olup yüz ve kıvrım bölgelerinde daha düşük potensli kortikosteroidler tercih edilir. Kısa süreli kullanımda güvenli ilaçlar olmalarına rağmen uzun süreli kullanımda atrofi, akneiform döküntüler, rozase, perioral dermatit, hipertrikoz, telenjektazi, purpura, stria, hipopigmentasyon, deri enfeksiyonlarında şiddetlenme, yara iyileşmesinde gecikme gibi lokal yan etkiler gelişebilir. Psoriasis tedavisinde etkin kortikosteroidler genellikle klobetazol propiyonat ve betametazon dipropiyonat gibi güçlü veya çok güçlü potent kortikosteroidlerdir. Hipotalamo - hipofizer aksın baskılanmaması ve sistemik yan etkilerin görülmemesi için güçlü kortikosteroidler 4 haftadan, çok güçlü kortikosteroidler 2 haftadan uzun süre kullanılmamalı ve uygulanan miktar güçlü kortikosteroidler için haftada 100 gr' ı, çok güçlü kortikosteroidler için 50 gr' ı aşmamalıdır. Kalın skuamlı lezyonlar varsa keratolitik bir ajanla kombine ederek, pomad formlarını tercih ederek ve oklüzyonlu uygulama yaparak ürünlerin etkinlikleri artırılabilir [91, 92].

2.9.1.2. D vitamini Analogları

Psoriasis tedavisinde kullanılan topikal vitamin D analogları kalsitriol, kalsipotriol ve takalsitol olup ülkemizde sadece kalsipotriol bulunmaktadır. Psoriasis tedavisinde T hücreleri, monositler ve Langerhans hücreleri üzerindeki immünmodülatör etkileri ve İL-6, İL-8 ve İL-10 gibi çeşitli sitokinler üzerindeki antiinflamatuvar etkilerinin yanı sıra majör etki mekanizmaları keratinosit proliferasyonunu inhibe ederek keratinosit farklılaşmasını uyarmalarıdır [91, 93]. Lokalize, hafif şiddette psoriasis tedavisinde topikal kortikosteroidlerden sonra en sık tercih edilen ajanlardır. Topikal kortikosteroidlerle kombine edilebilmeleri ve kortikosteroidlere bağlı uzun dönem yan etkilerin gelişme riskini azaltmaları önemli avantajlarıdır. Ülkemizde kalsipotriol-betametazon propionat kombine preparatı psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Kalsipotriolün en sık görülen yan etkisi

özellikle yüz ve intertriginöz alanlarda görülen irritasyon olup bu yan etki nedeni ile tedaviyi kesmek gerekebilir. Uzun süre kullanımda hiperkalsemi gelişme riski nedeniyle haftalık kullanım dozu 100 gr' ı aşmamalıdır [91, 93, 94]. Toplam deri yüzeyinin %40'ından daha azının tutulduğu olgularda kullanılır. Hiperkalsemik ve renal yetmezliği olan hastaların yanısıra gebelerde ve laktasyon dönemindeki hastalarda da kullanılmamalıdır. Antralin ile benzer başarı oranları tespit edilmiş, fakat kullanım kolaylığı ve yan etkileri açısından antraline üstün bulunmuştur [95].

2.9.1.3. Antralin(Ditranol, cignolin)

Okside olarak serbest radikal bileşiklerinin oluşmasına sebep olur. Bu radikallerin DNA sentezini inhibe etmesiyle antipsoriatik, antimitotik etkisinin olduğu düşünülmekle beraber kesin olarak etki mekanizması bilinmemektedir. Aynı zamanda T lenfosit proliferasyonunu ve nötrofil kemotaksisini de inhibe eder [96, 97]. İritasyon ve boyanma yaptığı için vitamin D analogları çıktıktan sonra kullanımı oldukça azalmıştır. Bu tedavide antralin konsantrasyonu %0,1-1 den başlar ve 5-10 dakika lezyonlara uygulanır, daha sonra ilacın fazlası silinip yıkanır. Çevredeki sağlıklı deriye bulaştırılmamalıdır. İritasyon gelişmemesi için bu tedavi gün aşırı veya haftanın belirli günlerinde uygulanmalıdır Yüz, genital bölge ve kıvrım yerlerine irritasyon oluşturma riskinden dolayı uygulanmamalıdır [37, 96].

2.9.1.4. Katran

Genelde kömür katranı kullanılır. DNA sentezini suprese ederek epidermis bazal tabakasındaki mitotik aktiviteyi azaltır ve anti-inflamatuvar etkisi vardır. UVB ile kombine edildiği tedavi rejimi, Goeckerman tedavi rejimidir. Salisilik asitle kombine edilerek etkinliği artırılabilir. En sık görülen yan etkisi follikülittir. Deri, giysi ve eşyaları boyayabilir ve kötü kokuludur. Allerjik reaksiyona sebep olabilir ve karsinojendir. Şampuan formunda %5-20 konsantrasyonlarda saçlı deri psoriasis için kullanılır [98].

2.9.1.5. Tazaroten

Topikal tazoreten ilk olarak 1997 de kullanılmaya başlanmıştır. %0,1 ve %0,05 konsantrasyonlarında jel ve kremleri olan topikal retinoiddir. Aktif metaboliti olan tazoretinik aside dönüşerek etkisini gösterir. Anormal keratinosit proliferasyonunu önlediği, hiperproliferasyonu azalttığı ve inflamatuvar markırları azaltarak etki ettiği düşünülmektedir. Özellikle plak kalınlığını ve deskuamasyonu azaltırken, eritem üzerine etkisi daha azdır. Gece yatmadan önce bir kez uygulanır ve en önemli yan etkisi irritasyondur. Topikal kortikosteroidlerle beraber kullanıldığında etkinliği artar [96, 98].

2.9.1.6. Kalsinörin İnhibitörleri

Takrolimus ve pimekrolimus nonsteroidal immün modölatör makrolaktamlar olup, kalsinörin enzimini inhibe eder ve İL-2 üretimi ile T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu bloke ederek etki gösterirler. Topikal steroidlerin uzun süreli kullanımında yan etkilerinin görüldüğü yüz, fleksural alanlar ve anogenital bölge gibi yerlerde psoriasis için etkili, güvenli ve iyi tolere edilebilen ilaçlardır. Kortikosteroid gibi kollajen sentezini inhibe etmediğinden deride atrofiye neden olmazlar. En sık görülen yan etkisi uygulama yerinde gelişen yanma hissidir [99].

2.9.1.7. Keratolitikler

Psoriasis lezyonlarının skuamalarını gidermede ve bu yolla diğer topikal ajanların penetrasyonunu arttırmada etkilidirler. En sık %3-10'luk topikal salisilik asit kullanılır. Yüksek konsantrasyonda irritandır ve yaygın kullanılırsa salisilat toksisitesi oluşturabilirler. Üre psoriasis tedavisinde keratolitik etkisinden faydalanan bir diğer ajandır. Ayrıca epidermal hiperproliferasyonu azalttığı ve keratinosit diferansiyasyonunu arttırdığı gösterilmiştir [100].

2.9.1.8. Emoliyentler

Hafif psoriasis vakaları sadece nemlendiriciler ile tedavi edilebilir. Nemlendiricilerin tedavi arası dönemlerde kullanılmaları kuruluşu engelleyerek relaps gelişmesini geciktirir. Üre içeren nemlendiriciler, stratum korneum tabakasını hidrate ederek deskuamasyonu hızlandırır ve relaps gelişimini geciktirirler [98].

2.9.2. Fototerapi

2.9.2.1. Ultraviyole (UV) B

Dalga boyu 290-320 nm arasındaki UV ışınları geniş band UVB olarak adlandırılır. UVB nin enerjisi yüksek dalga boyu kısadır. Dalga boyu azaldıkça enerji arttığından UVB dalga boyu, güneş ışığındaki en aktif dalga boyudur ve güneş sonrası oluşan eritemin başlıca sorumlusudur. Yapılan çalışmalarda psoriasis tedavisinde en etkili UV ışık spektrumunun dar alanda 311 nm civarında olduğu bildirilmiştir. Derinin yüzeysel tabakalarına özellikle keratinosit ve Langerhans hücrelerine etkilidir. Psoriasiste keratinosit diferansiyasyonunu düzenleyici etkisi vardır. T hücre proliferasyonunu ve aktivasyonunu inhibe eder, Langerhans hücrelerinin yapı ve fonksiyonlarını bozar; epidermal ve dermal T hücrelerinde apoptozise neden olur.

Darbant- UVB (DbUVB) (311-313) uygulanırken minimal eritem dozu (MED) tayin edilir. Başlangıç tedavi dozu MED'in %50' si dir. Takip eden seanslarda, Fitzpatrick deri tipi I-III için MED'in %10-15'i, Fitzpatrick deri tipi IV-VI için MED'in %15-20' si kadar arttırılır. Haftada 3-5 seans uygulanır.

Geniş bant UVB tedavisinde MED tayin edilir. Başlangıç dozu MED'in %75 i olacak şekilde ayarlanır. Takip eden seanslardaki doz artışı darbant UVB tedavisindeki gibi yapılır. Darbant UVB, geniş bant UVB'ye göre psoriatik plakları hem daha hızlı hem daha fazla temizler ve remisyon süresi de daha fazladır [101, 102].

Yerel tedaviyle kontrol altına alınamayan ve çok şiddetli olmayan plak tipi ve guttat psoriasiste en rahat tolere edilebilen ve etkili bir yöntemdir, fakat kalın ve

ekstremitelerde yerleşimli plaklarda yetersiz kalabilmektedir. Gebelerde de güvenli kullanılabilir.

Diğer bir avantajı farklı tedavi seçenekleri ile kombine edilebilir olmasıdır. Özellikle kronik ve hiperkeratotik plak psoriasisinde sistemik retinoidin tedaviye eklenmesi UVB'nin tedavi etkinliğini artırır. Deneysel çalışmalarda sistemik retinoidin karsinogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir. Dolayısıyla UVB ile kombine edildiğinde hem UVB etkinliğini artırarak hem de UVB'nin karsinojenik potansiyelini inhibe ederek tedaviye yardımcı olur [37].

Tedavi başlamadan önce her hastanın ultraviyole duyarlılığı açısından değerlendirilmesi gerekir. DBUVB tedavisinin kullanımının kısıtlandığı durumlar da vardır. Kseroderma pigmentosum ve lupus eritematosus hastalarında UVB tedavisi mutlak kontrendike iken deri tipi 1, 2 olması, fotosensitif ilaç kullanımı, daha önce iyonize ışın tedavisi alınmış olması, arsenik maruziyeti olması, kişisel veya ailesel melanom öyküsü olması rölatif kontrendikasyonları oluşturur [3, 103].

Kısa kullanımlarda eritem, kaşıntı, kserosis, bül oluşumu ve tekrarlayıcı HSV infeksiyonları görülmektedir. Uzun dönemde ise yüz derisinde yaşlanma ve malignite riski vardır [101, 102].

2.9.2.2. Psoralen+Ultraviyole A (PUVA)

Dalga boyu 320-400 nm arasındaki ultraviyole ışınları ultraviyole A (UVA) olarak sınıflandırılır. UVA'nın enerjisi UVB'den çok düşüktür ancak derinin daha derin tabakalarına kadar etkili olabilir. UVA'nın enerjisinin düşük olması nedeniyle etkinliğini artırmak için psoralenle birlikte kullanılır (fotokemoterapi). Bu amaçla en sık kullanılan psoralenler metoksalen, 5-metoksipsoralen ve topikal trimetilpsoralenlerdir. Psoralenler, UVA etkisi ile DNA zincirleri arasında çapraz bağlanmayı engelleyerek, nükleik asitlerle çapraz kovalent bağlar oluşturarak DNA'ya eklenirler. Dolayısı ile DNA sentezine ve hücre proliferasyonuna engel olurlar. Bu etkileriyle Langerhans hücrelerinin sayısını, lenfosit ve antijen sunan hücrelerin fonksiyonlarını azalttıkları gösterilmiştir [104, 105].

PUVA tedavisi genel olarak psoriasisde daha etkilidir; iyileşme, remisyon oranı daha iyi bulunmuştur ancak uygulama güçlüğü ve yan etkiler dolayısıyla geniş lezyonlar yoksa DbUVB tedavisi tercih edilmelidir. Palmoplantar ve püstüler psoriasisde ise çoğunlukla lokal PUVA tercih edilir. Daha şiddetli plak psoriasis ve kalın plaklarda DbUVB etkisiz kalacağından daha etkili yöntem olan PUVA kullanılır. Gebelerde ve çocuklarda ise bu yöntem kullanılmaz. Kanserojen riski nedeniyle hayat boyu 200 seansın aşılması önerilir. PUVA tedavisini kısıtlayan durumlar DbUVB'ye göre daha fazladır. Kseroderma pigmentosum, Gorlin sendromu, Bloom sendromu, Cockayne sendromu, displastik nevüs sendromu, sistemik lupus eritematosus, dermatomyozit, geçirilmiş malign melanom öyküsü PUVA tedavisi açısından mutlak kontrendikasyon oluşturur. Geçirilmiş veya yeni melanom dışı deri kanseri, 12 yaşından küçük hasta, arsenik maruziyeti, iyonize radyasyon maruziyeti, premalign lezyon olması, immunsupresif tedavi, gebelik, metotreksat kullanımı, ciddi hepatik yetmezlik, klostrofobi, siklosporin kullanımı, displastik nevüs olması ve deri tipi 1 olması ise PUVA tedavisi için relatif kontrendikasyon oluşturur [3, 103].

Kısa dönemde bulantı, eritem, kaşıntı ve fototoksikite görülebilir. Uzun dönemli tedavilerde ise lentigo, skuamöz hücreli karsinom ve nadiren malign melanom görülebilir [104, 105].

2.9.2.3. Diğer

Bu tedaviler dışında, mineralden yoğun su ile uygulanan klimoterapi, 308 nm dalga boyunda ışık yayan excimer lazer ve çeşitli kromoforlar kullanılarak uygulanan fotodinamik tedavi diğer fototerapi seçenekleridir [104, 105].

2.9.3. Konvansiyonel Sistemik Tedaviler

2.9.3.1. Metotreksat

Psoriasis tedavisinde en etkili ilaçlardan biri olan metotreksat 50 yıldan uzun süredir kullanılmaktadır. Dihidrofolat redüktaz enzimini bloke ederek, pürin ve pirimidin sentezini engelleyerek hücre proliferasyonunu inhibe eder.

İmmunomodulator ve antiinflamatuvar etkileri de vardır [3]. Psoriasis tedavisinde kullanılabilmesi için Food and Drug Administration (FDA) tarafından 1971 yılında onaylanmıştır. Orta ve şiddetli plak psoriasis, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde endikedir [90]. İlacın tablet ve parenteral formu bulunmaktadır. Hastalarda ilaca karşı gastrointestinal intolerans gelişirse intramuskuler form tercih edilebilir.

Metotreksat tedavisi 7,5 mg test dozu ile başlanır, bir hafta sonra total kan sayımı yapılır, eğer normale doz arttırılır. İlacın maksimum ve minimum dozu ile ilgili çalışma bulunmamakla birlikte genellikle 7.5-25 mg/hafta doz aralığında kullanılır. Klinik cevabın oluşması için ortalama 4 hafta gereklidir.

Metotreksat kullanan hastalarda oluşabilecek gastrointestinal yan etkileri ve kemik iliği supresyonuna karşı tedaviye metotreksat almadığı günlerde folat eklenmelidir. Folik asitin optimum dozu bilinmemekle birlikte haftada 1-3 kez, 1 mg dozda verilmesi yeterlidir. Metotreksat ve folik asitin aynı günde verilmemesine dikkat edilmelidir [106].

Metotreksat tedavisi esnasında; ilk iki hafta; haftada bir, takip eden bir ay; iki haftada bir, daha sonra ayda bir tam kan sayımı, her 2-3 ayda bir böbrek fonksiyon testleri, her 1-2 ayda bir karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilmelidir [103]. Metotreksat kullanımını en çok sınırlandıran yan etkilerden biri de karaciğer toksisitesi olup, karaciğer toksisitesi açısından risk faktörleri olmayan hastalarda 3,5-4 gr kümülatif metotreksat dozuna ulaşıncaya karaciğer biopsisi yapılması, biopsisiz daha yakından AST takibi yapılması, tedavinin kesilmesi ya da başka bir ilaca geçilmesi yaklaşımlarından birisinin uygulanması önerilmektedir [107-109]. Son yıllarda da karaciğer biyopsisi gibi invaziv işlemler yerine alternatif yöntemlerin arayışı devam etmekte olup, bu yöntemler içinde prokollejen 3 aminopeptid (PIIINP) seviyesinin takibi ve fibroscan karaciğer ultrasonu öne çıkmaktadır [110].

Metotreksat kullanımında görülebilen en sık yan etkiler saç dökülmesi, bulantı, kusma, karın ağrısı, bitkinlik, baş ağrısı olup gelişebilecek diğer yan etkiler karaciğer fonksiyonlarında yükselme, ateş, depresyon, enfeksiyonlar, kemik iliği süpresyonu, karaciğer fibrozisi ve siroz, gastrointestinal ülserasyon, nefrotoksiste, interstisyel pnömoni ve alveolit şeklinde sayılabilir [103]. İlacın gebelik kategorisi X

olup metotreksat kullanan doğurganlık çağındaki kadınlara kontrasepsiyon önerilmelidir. Gebelikten en az 3 ay önce ilacın bırakılması gerekmektedir. İlaç kesildikten sonra erkek ve kadınlarda 3 ay kontrasepsiyon önerilir [111]. Metotreksat kontrendikasyonları Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Metotreksatın kontrendikasyonları [103]

Kesin kontrendikasyonlar	Rölatif kontrendikasyonlar
Gebelik	Anormal böbrek fonksiyonları
Laktasyon	Anormal karaciğer fonksiyonları
Yetersiz kontrasepsiyon	Hepatit öyküsü
Çocuk sahibi olmak isteyen erkek ve kadın hastalar	Kronik konjestif kardiyomiyopati
Alkolizm	Obezite
Alkolik karaciğer veya diğer kronik karaciğer hastalıkları	Diyabet
İleri derecede böbrek yetmezliği	Gastrit
İleri derecede azalmış akciğer fonksiyonu	Daire
Tüberküloz öyküsü veya diğer ciddi enfeksiyonlar	Ülseratif kolit
Aktif peptik ülser	Uyumsuz hasta
İmmünyetmezlik	
Kemik iliği hipoplazisi, lökopeni, trombositopeni veya belirgin anemi	
Metotreksat hipersensitivitesi	

2.9.3.2. Siklosporin

Siklosporin psoriasisın her formunda etkili bir ilaç olmasına rağmen kısa süreli kullanımlarda daha güvenlidir. Psoriasis tedavisinde kullanılan etkisi en hızlı ortaya çıkan ilaçtır. Siklosporin bir immünofilin olan siklofiline bağlanır ve siklosporin-siklofilin kompleksi kalsinörine bağlanarak sinyal iletim yollarını inhibe eder ve IFN γ ve İL-2 gibi inflamatuvar sitokinleri baskılayarak T hücre aktivasyonunu engeller.

Psoriasis tedavisinde kullanılan ilaçlar içinde en çabuk etki gösteren ajan olduğundan, psoriasis alevlenmelerini kontrol etmek istendiğinde ve hızlı remisyon gerektiğinde ilk seçilebilecek ajandır. Plak psoriasis, püstüler psoriasis ve

eritrodermik psoriasiste endikedir [1, 92, 108, 109]. Başlangıç dozu 2,5 mg/ kg/ gün olup duruma göre 5 mg/ kg/ güne kadar çıkılabilir. İdame tedavisi alan hastalarda remisyon süresi uzarken, ilacın iyileşme sonucu aniden kesilmesi ile sıklıkla kısa sürede nüks gözlenir.

Siklosporinin aralıksız olarak kullanım süresi en fazla 2 yıl olmalıdır. En önemli yan etki akut veya kronik nefrotoksisite olup, takiplerde serum kreatin değeri başlangıç değerine göre %30 oranında yükselirse doz azaltılmasına ek olarak bol sıvı tüketilmesi önerilmeli, yükselme devam ederse tedavi kesilmelidir [93, 107, 109]. Nefrotoksik etkisi doz ve süre ile ilişkili olup ilaç kullanım süresi uzadıkça toksik etki artar ve bazen renal toksisite irreversibl olabilir [85, 112]. Diğer yan etkileri arasında; hipertansiyon, hiperlipidemi, hipertrikoz, trombositopeni, diş eti hipertrofileri, bulantı, kusma, paresteziler, baş ağrısı, karın ağrısı, kas ağrıları, gastrik ülser, akneiform döküntüler ve kilo alımı sayılabilir. Hiperpotasemiye neden olabileceğinden hastaya diyetle potasyumdan zengin beslenmemesi söylenir. Bunun yanı sıra magnezyum düzeyini de düşürebilir [1, 92, 107]. Özellikle fototerapi hikayesi olan hastalarda uzun dönem siklosporin kullanımı sonucunda deri kanseri oluşma riskinin arttığı belirtilmektedir ve bu nedenle fototerapi ile kombinasyonundan kaçınılmalıdır. İlacın gebelik kategorisi C olup kar zarar oranları göz önüne alınarak kullanılmalıdır [108].

Tedaviye başlanmadan önce hastalar tüberküloz, hepatit B ve C virüsü enfeksiyonları ve karaciğer hastalıkları açısından incelenmeli; tam kan sayımı, böbrek fonksiyonlar testleri (BFT), karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), lipit seviyeleri ve total biyokimya parametreleri bakılmalıdır. Tedavi başladıktan sonra ilk ay iki haftada bir, daha sonra ayda bir tam kan sayımı, üre ve kreatinin, elektrolitler ve karaciğer fonksiyon testleri takibi ve iki ayda bir lipitler ve magnezyum takibi yapılmalıdır [103]. Siklosporin kontrendikasyonları Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4. Siklosporinin kontrendikasyonları [103]

Kesin kontrendikasyonlar	Rölatif kontrendikasyonlar
Anormal renal fonksiyonlar Kontrolsüz hipertansiyon Geçirilmiş veya mevcut olan malignite(tedavi olmuş bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinoma in situ da kullanılabilir.) Ciddi enfeksiyon Siklosporin hipersensitivitesi	Daha önce karsinogenez potansiyeli olan tedavi kullanımı (arsenik ve PUVA maruziyeti) Enfeksiyon veya ilaçla ilişkili psoriasis Karaciğer hastalığı Hiperürisemi Hiperkalemi Eş zamanlı nefrotoksik ilaç kullanımı İmmüsupresif tedavi, fototerapi ve retinoidlerle birlikte kullanımı Alkol veya ilaç kötüye kullanımı Gebelik ve emzirme Canlı aşı uygulaması

2.9.3.3. Retinoidler

A vitamini türevidir ve psoriasis için genellikle asitretin kullanılır. Retinoidler keratinositlerin büyümesini düzenler, terminal diferansiyasyonu sağlar ve böylece psoriasisde görülen hiperproliferasyonu normale getirir. Retinoidlerin nötrofil fonksiyonlarını inhibe ederek antiinflamatuvar etki göstermesinin yanında immünmodülatör ve apoptozisi indükleyici etkileri de vardır.

Monoterapide 10-50 mg/gün, fototerapi ile kombine tedavide ise 10-25 mg/gün dozda kullanılır. Genelde 35mg/gün dozundan sonra tedavinin etkinliğinde belirgin değişiklik gözlenmezken, yan etki profilinde ise belirgin artış gözlenmektedir. Optimum etkinliği 2-3 ayda ortaya çıkar. Asitretinin püstüler veya eritrodermik psoriasisde plak psoriasise göre daha etkili olduğu gösterilmiştir [113]. Psoriasisin idame tedavisinde de etkili bir ajandır. Tırnak psoriasisi ve psoriatik artritte ise etkinliği sınırlıdır. Kalın plaklı hastalarda fototerapinin etkisini artırması için kombine kullanılmaktadır. Fototerapinin etkinliğini arttırmasının yanı sıra uzun dönemde fototerapiye bağlı gelişebilecek deri kanseri oluşumunu da engelleyebileceğine dair yayınlar mevcuttur [114].

Keilitis, kserozis kutis, kuru göz, hiperlipidemi, hepatotoksisite, saç dökülmesi, tırnak bozukluğu, paronişi, kas ağrısı, hiperostozis, psödotümör serebri ve depresyon doz bağımlı olarak görülebilen yan etkililerdir [2, 37]. Asitretin teratojen olup gebelikte kontrendikedir ve tedavi bitiminde, ilaç kesildikten 2 yıl sonraya kadar da gebe kalınmamalıdır. Her yaş grubunda kullanılabilmesi, immunsupresyon yapmaması, diğer sistemik ajanlarla kombine edilebilmesi, toplam doz ve süre sınırının olmaması en önemli avantajlarıdır [92, 107].

Başlangıçta tam kan sayımı, KCFT, açlık kan şekeri, kan yağları, üre, kreatinin ve gebelik testi yapılmalıdır. Tedavi sırasında 4. haftada KCFT, kan yağları, gebelik testi; 8. haftada tam kan sayımı, KCFT, kan yağları, gebelik testi; 12. haftada gebelik testi ve 16. haftada tam kan sayımı, KCFT, kan yağları ve gebelik testi yapılmalıdır [108]. Asitretin kontrendikasyonları Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5. Asitretinin kontrendikasyonları [103]

Mutlak kontrendikasyonlar	Relatif kontrendikasyonlar
Şiddetli böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu	Alkol kullanımı
Gebelik ve laktasyon	Diyabetes mellitus
Tedavi sonrası 2 yıl kontrasepsiyon sağlayamayacak üreme çağındaki kadın hasta	Kontakt lens kullanımı
	Çocuk hasta
	Pankreatit öyküsü olması
	Hiperlipidemi tedavisi için ilaç kullanımı
	Ateroskleroz
	Eş zamanlı metotreksat ve tetrasiklin kullanımı

2.9.4. Biyolojik Ajan Tedavileri

Biyolojik tedaviler günümüzde bir veya birden fazla geleneksel sistemik ajana ve fototerapiye yanıtız, bu ilaçlarla ilişkili yan etkiler veya kontrendikasyon söz konusu olan orta-şiddetli psoriais tedavisinde kullanılmaktadırlar. Genel olarak geleneksel sistemik ajanlarla karşılaştırıldıklarında en az onlar kadar veya daha fazla etkili oldukları ve geleneksel ajanlardan daha az kümülatif toksisiteye neden

oldukları bilinmektedir [115, 116]. Hastalığın patogenezinine doğrudan etkili olan bu ilaçların kullanıma girmesi psoriasis tedavisinde önemli bir ilerleme sağlamıştır. Günümüzde psoriasis tedavisinde ülkemizde kullanılan biyolojik ajanlar TNF- α blokerleri ve ustekinumabdır. Halen yeni biyolojik ilaçlar ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu ilaçların yapıları ve etki mekanizmaları farklıdır. TNF- α blokerlerinden adalimumab ve infliksimab monoklonal antikor iken, etanersept TNF-reseptör blokeri olarak etki eder [112, 117]. Ustekinumab ise T hücre aktivasyonunda önemli rolleri olan İL-12 ve İL-23'ü bloke eden bir monoklonal antikordur. Efalizumab oluşan yan etkiler nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır [117, 118].

Biyolojik ajanlarda immün sistemin baskınlanması sonucu artmış malignite riski ve tüberküloz başta olmak üzere artmış enfeksiyon riski mevcuttur. Biyolojik tedavilerin klasik tedaviye göre çok fazla pahalı olması; olası uzun süreli kullanımlarında yan etki profilinin net olmaması gibi sorunlar da mevcuttur [119].

Biyolojik ajan tedavisi planlanan hastaların tedavi öncesi ve tedavi esnasında değerlendirilmesi:

Psoriasis hastalarında biyolojik ajanlarla tedavi kararı verilirken hastalığın klinik tipi, şiddeti, eklem ve tırnak tutulumu, daha önce kullandığı ilaçlar, bunların kesilme nedeni, ek komorbiditelerin varlığı ve hastalığın günlük yaşamına etkisinin ayrıntılı sorgulanması gerekmektedir. Hastalarda ayrıca enfeksiyon, malignite, kalp yetmezliği, demiyelinizan hastalık öyküsü ve gebelik sorgulanması yapılmalı ve fizik muayene, laboratuvar değerlendirilmesi, radyolojik değerlendirme gibi bazı parametrelerin tedavi öncesi ve tedavi sırasında takip edilmesi gerekmektedir. Deri kanseri ve lenfadenopati varlığı açısından muayene edilmelidir. Biyolojik ajan planlanan kadın hastalarda kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Tüm hastalar tüberküloz açısından değerlendirilmeli ve riskli bulunan hastalara uygun koruyucu tedavi verilmelidir [111].

Tüberküloz taraması sırasında akciğerde tüberküloz sekelinin bulunması, akciğer tüberkülozu olan hastayla son bir yıl içinde yakın temas içinde bulunulması, yüksek riskli sağlık personeli olması, tedavi öncesi PPD değerinin ≥ 10 mm olması veya kuantiferon testinin pozitif bulunması durumlarında biyolojik tedaviden bir ay önce 300 mg/gün izoniazid (INH) başlanmalı ve 9 ay boyunca verilmelidir [108, 117].

Biyolojik tedavi öncesinde en son 15 gün önce olmak üzere pnömokok ve influenza aşısı yapılması önerilmektedir, tedavi sırasında ise canlı aşı yapılmamalıdır [108, 120].

Biyolojik tedavi başlanacak hastalara olası riskler açısından tedavi öncesinde tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatinin, tam idrar tahlili, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), hepatit B, hepatit C ve HIV incelemesi, tüberküloz açısından PPD testi, akciğer grafisi, quantiferon testi, doğurganlık yaşındaki kadınlardan beta HCG taraması önerilir.

Tedavi sırasında hasta takibinde 12 haftada bir tam kan sayımı, tam idrar tahlili, sedimentasyon, CRP, karaciğer fonksiyon testleri ve serum kreatinin değeri bakılması önerilir. Biyolojik ajan tedavisinin ilk yılında bu testlere ek olarak akciğer grafisi ve hepatit B, C testlerinin yapılması önerilir.

Biyolojik tedavi öncesinde veya tedavi sırasında ciddi sistemik veya lokal enfeksiyon saptanırsa tedaviye ara verilip enfeksiyon geçtikten sonra devam edilir.

Biyolojik ajan tedavisinin etkinliği onikinci haftada değerlendirilerek, ona göre tedaviye devam edilip edilmeyeceğine karar verilir [108]. Biyolojik tedavi kontrendikasyonları Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. Biyolojik tedavilerin kontrendikasyonları [108]

Mutlak kontrendikasyonlar	Rölatif kontrendikasyonlar
Aktif enfeksiyon ve aktif tüberküloz varlığı İmmunosüpresif tedavi kullanımı Malignite varlığı(tedavi edilmiş melanom dışı deri kanseri ve 5 yıl önce tedavi almış malignite hariç) Gebelik ve emzirme Demiyelinizan hastalıklar Konjestif kalp yetmezliği İlaç hipersensitivitesi varlığında	Evre 1 ve 2 konjestif kalp yetmezliği Rekürren enfeksiyon öyküsü Hastanın 350 seanstan fazla UVB tedavisi almış olmak 200 seanstan fazla PUVA tedavisi almış olmak HIV pozitifliği Canlı aşı yapılması esnasında Eş zamanlı sistemik lupus eritematozus veya multiple skleroz bulunması

Son yayımlanan 2016 Türkiye psoriasis tedavi klavuzuna göre biyolojik ajan tedavisi orta veya şiddetli psoriasis varlığında şu durumlarda başlanabileceği bildirilmiştir;

A) Hızlı kötüleşme, görünür alanların tutulması, fonksiyonel yetersizlik (palmoplantar, genital tutulum gibi), ağır eritrodermik veya jeneralize püstüler psoriasis veya eklem tutulumu varlığı,

B) Bu koşulların varlığında; (asitretin metotreksat, siklosporin, fototerapi ile)

- Konvansiyonel sistemik tedavilere yanıtız hastalarda (monoterapi veya kombinasyon tedaviler ile kontrol altına alınamayan),
- Konvansiyonel sistemik tedavilere kontrendikasyon veya yan etki gelişen hastalarda (etkin dozlarda toksisite veya yan etki gelişmesi, kümülatif toksisite, yaş, cins, komorbidite, potansiyel ilaç etkileşimleri gibi bireysel faktörler nedeniyle toksisite riski yüksek hastalar),
- Hızlı nüks gösteren hastalarda (tedavi devam ederken ya da tedavi bitiminden sonraki 3 ay içinde) [108].

2.9.4.1. Etanersept

İnsan TNF- α reseptörünün hücre dışı ligand bağlayıcı p75 subüniti ile insan IgG1 Fc bölümünün birleşmesinden oluşmuş füzyon proteindir. 2002’de psoriatik artrit için, 2004’te ise orta ve şiddetli plak psoriasis için FDA onayı almıştır. Genel olarak 0-12 hafta arasında 2x25 veya 2x50 mg/hafta dozunda indüksiyon tedavisi yapılır, eğer 12 hafta sonunda PAŞİ 75 elde edilirse 2x25 mg veya 1x50mg/hafta dozunda devam edilir. İndüksiyon tedavisi sonrasında PAŞİ 75 elde edilemez ancak PAŞİ 50 yanıtı mevcutsa 2x50 mg/hafta devam edilmesi, eğer PAŞİ de değişiklik yoksa tedavinin kesilmesi önerilir [3, 117].

En sık rastlanan yan etkiler enjeksiyon alanı reaksiyonu, öksürük, üst solunum yolu semptomları ve baş ağrısıdır. Bu komplikasyonlar ilaç kesilmesini gerektirmez. Multipl skleroz ve konjestif kalp yetmezliğinde dikkatli kullanılmalı, canlı aşılarla birlikte uygulanmamalıdır. Gebelik kategorisi B dir, fakat bu grup biyolojik ajanların gebelik sırasında ve laktasyon döneminde kullanımı önerilmez.

Sekiz yaş üstü psoriasis veya psoriatik artritli çocuklarda güvenle kullanılabilir ayrıca püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis ve tırnak psoriasisinde de etkilidir. Hepatit B ve C enfeksiyonu olan psoriatik hastalarda da kısa dönem kullanımda nispeten etkili ve güvenilir bulunmuştur [108, 121].

2.9.4.2. İnfliksimab

İnsan ve fare kaynaklı TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş şimerik monoklonal IgG1 antikordur. Kronik orta-şiddetli plak psoriasis ve psoriatik artritte kullanılabilir. Ayrıca eritrodermik ve püstüler psoriasis gibi hızlı kontrol gerektiren durumlarda da kullanımı tercih edilir. İnfliksimabın psoriasiste kullanımı için 2005 yılında onay alınmıştır. 0., 2., 6. haftalarda ve ardından 8 haftada bir 5 mg/kg dozunda 2-3 saatlik yavaş infüzyonlar şeklinde intravenöz olarak uygulanır. En sık rastlanan yan etkiler infüzyon sırasında ateş, alerjik reaksiyonlar ve anafilaksi gelişmesidir. İlaça karşı antikor geliştiren hastalarda özellikle 5. infüzyon sonrası ciddi infüzyon reaksiyonları daha sık görülür [122]. İnfliksimabla birlikte düşük doz metotreksat gibi immünsüpresif ajanların birlikte kullanılması, infüzyon reaksiyonlarının görülme sıklığını azaltabilir [107, 121]. Göğüs ağrısı, dispne, ürtiker, hipotansiyon gibi hipersensivite reaksiyonu semptomları gelişmesi durumunda infüzyon süresinin uzatılması veya infüzyonun stoplanması, profilaksi için ise antihistaminik, kortikosteroid ve parasetamol ile premedikasyon yapılması önerilmektedir [85, 108, 121]. Zaman içinde etkinlikte oluşan azalma infliksimaba karşı oluşan antikorlara bağlanmıştır. Tedavi boyunca antinükleer antikor pozitifleşebilir ve sistemik lupus eritematozus benzeri semptomlar ortaya çıkabilir, ancak bu bulgular tedavinin kesilmesi ile geriler [123].

2.9.4.3. Adalimumab

Tamamen insan monoklonal TNF- α antikoru olup TNF- α 'yı spesifik olarak inhibe eder. Kronik orta-şiddetli psoriasis ve psoriatik artritte kullanılabilir. Bunun dışında jeneralize püstüler, palmoplantar püstüler, eritrodermik psoriasis ve tırnak psoriasisinde de kullanılmaktadır. Psoriasis tedavisinde ilk gün uygulanan 80 mg'lık başlangıç dozundan sonra, 1. haftadan itibaren her 2 haftada bir 40 mg'lık subkutan

enjeksiyonlar şeklinde uygulanır En sık yan etki ağırlı enjeksiyon yeri reaksiyonları olup bu yan etki devam eden kullanımda gerileme gösterir. Diğer sık görülen yan etkiler ise; baş ağrısı, nazofarenjit, bronşit, trigliserid artışı, dispepsi, bulantı ve yorgunluktur. Kan tablosu değişiklikleri, karaciğer enzim düzeylerinde artış görülebilir. Latent tüberküloz reaktivasyonu, demiyelinizan hastalık, konjestif kalp yetmezliği, oportunistik enfeksiyonlar, lupus benzeri sendrom ortaya çıkabilir [85, 108, 121]. Hepatit C'nin eşlik ettiği psoriasis hastalarında adalimumab tedavisi için kontrendike bir durum söz konusu değildir ancak bir gastroenteroloji uzmanı eşliğinde takip ve tedavi süresince viral yük monitorizasyonu gereklidir [124].

2.9.4.4. Ustekinumab

İL-12 ve İL-23'deki ortak p40 protein alt birimine bağlanarak İL-12Rb1 reseptörüne bağlanmasını önleyen tamamıyla insan IgG1κ monoklonal antikordur. Psoriasis patogeneğinde önemli rol oynayan Th1 ve Th17'nin etkisini engellemektedir. Konvansiyonel tedaviye ve diğer biyolojik ajanlara dirençli psoriasis ve psoriatik artrit etkilidir. Psoriasis tedavisinde 2009 yılından bu yana kullanılmaktadır. Uygulanan doz 100 kg altına 45 mg, 100 kg üzerine 90 mg şeklindedir. 0., 4. haftalarda ve ardından her 12 haftada bir 45 mg veya 90 mg olarak subkutan uygulanır . Tedavinin kesilme kararı 28. haftada yapılan değerlendirmeye göre verilir. Çocuk hastalarda sadece 12 yaş üstü kullanımı önerilir. Sık rastlanan yan etkiler arasında üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, baş ağrısı, öksürük ve artralji sayılabilir [107, 108, 121].

2.9.4.5. Efalizumab

Lökosit fonksiyon antijeni-1'in a alt ünitesi olan CD11a'ya karşı geliştirilmiş IgG1 monoklonal antikordur. Psoriasis tedavisinde daha önce ülkemizde de kullanılmış olan efalizumab, 2009 yılında progresif multifokal lökoensefalopati yan etkisi nedeniyle tedaviden kaldırılmıştır [121].

2.9.4.6. Alefasept

Lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen 3'ün dış bölgesi ve insan IgG'nin Fc bölgesini içeren füzyon proteinidir. Doğal öldürücü hücrelere bağlanarak patojenik T hücrelerini elimine eder ve T hücre aktivasyonunu inhibe eder. Haftada bir kez 15 mg intramüsküler enjeksiyon şeklinde uygulanır ve ortalama tedavi 12 haftadır. En önemli yan etkisi T lenfosit azalması olup, tedavi sırasında CD4 (+) T hücre sayısının haftada bir veya iki haftada bir kez kontrol edilmesi önerilmektedir. Alefasept, psoriasis tedavisinde FDA tarafından onaylanmış ilk biyolojik ajan olup Avrupa Birliği ülkelerinde ve ülkemizde kullanılmamaktadır [121, 125].

2.9.4.7. Psoriasisde Kullanılan Diğer Biyolojik Ajanlar

Psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar zaman içinde etki kaybı gelişmesi nedeniyle kesilmesi gerekebilmektedir. Bu durum psoriasisin biyolojik ajanlarla tedavisinde yeni nesil ajanlarla ilgili yoğun çalışmalar yapılmasına neden olmuştur. Psoriasis tedavisinde yeni geliştirilen ancak ülkemizde rutin kullanıma girmemiş birçok biyolojik ajan mevcuttur. Bunlar sekukinumab, apremilast, tofasitinib, tildrakizumab, sertolizumab pegol, guselkumab, brodalumab ve iksekizumabdır [126-128].

2.9.5. Kombinasyon Tedavileri

Monoterapi etkisiz olduğunda veya toksisiteye yol açtığında birkaç ajan kombine olarak kullanılabilir. Kombine tedaviyle daha hızlı cevap alınıp yan etkiler azaltılabilir. Topikal kortikosteroidlerin PUVA ile kombinasyonu iyileşme süresini kısaltmaktadır [129]. Deri kanserlerine eğilimin artması nedeni ile PUVA tedavisinde toplam kümülatif dozu azaltmak amacıyla sistemik retinoidler ve diğer tedaviler ile kombinasyon önerilmektedir. Retinoidlerin UVB veya PUVA ile kombinasyonu oldukça etkilidir. Bu kombinasyon, sinerjik etkiler oluşturmakta ve tedavi için gerekli fototerapi sayısını azaltırken kullanılan retinoid dozunu da azaltmaktadır. Retinoidler, siklosporin de dahil olmak üzere diğer psoriasis tedavileri ile kombine kullanılabilirler [129, 130]. Metotreksat ve fototerapi kombinasyonu

skuamöz hücreli karsinom riskini arttırdığı için rutinde tercih edilmez. Siklosporin ve fototerapi kombinasyonu tedavi açısından etkili bulunmuştur. Ancak bu tedavi kanser riskini artırması ve fototoksik reaksiyonlara yol açması nedeniyle kontrendikedir. Son zamanlarda yaygın olarak kullanılan biyolojik ilaçlar etkin bir tedavi sağlamakla birlikte, hastalarda tedavi kullanım süresi uzadıkça etkinlikte azalma gözlenmiştir. Bu etkinlik azalmasına biyolojik ajanlara karşı gelişen otoantikörlerin neden olduğu düşünülmektedir. Bu otoantikörlerin oluşumunu engellemek veya oluşum mekanizmalarını uzatmak amacı ile biyolojik ajanlar ile metotreksatin kombinasyonunda akıldan çıkarılmamalıdır. Bununla birlikte yine birçok tedavi biyolojik ajanlarla kombine edilebilmektedir [119, 131].

2.10. PSORİASİSTE KOMORBİDİTELER

Literatürde psoriasise eşlik eden birçok sistemik hastalık tanımlanmıştır. Bunlardan bazılarının psoriasisle ortak patogeneze sahip olduğu, bir kısmının ise rastlantısal olarak psoriasise eşlik ettiği görüşü hakimdir. Son zamanlarda psoriasis multisistem bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Psoriasis tanılı hastaların %73'ünde en az bir komorbidite bulunmaktadır. Bunlar inflamatuvar barsak hastalığı, üveit, psikiyatrik bozukluklar, metabolik sendrom, diyabet, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obstrüktif uyku apne sendromu, osteoporoz ve osteopeniyi kapsamaktadır. Psoriasis ile bu hastalıklar arasındaki ilişki kronik inflamasyona bağlanmaktadır [132, 133].

Psoriasis ve inflamatuvar barsak hastalıkları arasındaki ilişki çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Özellikle ailesel psoriasis olgularında Crohn hastalığı riski yüksek tespit edilmiştir. Otoimmün tiroid hastalığı, alopesi areata, vitiligo ve ürtiker psoriasis ile ilişkili olabilen otoimmün hastalıklardır [20].

Tip 2 diyabetes mellitus, insülin direnci, obezite, dislipidemi ve hipertansiyonun görüldüğü metabolik sendrom sıklığı psoriasiste yüksek bulunmuştur ve yaşam kalitesi de normal topluma göre azalmıştır. Obezite psoriasis gelişimi için bir risk faktörüdür. Obez hastalarda zayıf hastalara göre psoriasis daha

şiddetli olup tedaviye direnç gözlenmektedir. Zayıflama ile yaşam kalitesinde düzelme ve hastalık şiddetinde azalma olabileceği düşünülmektedir [20, 134].

Psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalık riski artmıştır [7]. Yapılan bir çalışmada; total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), apolipoprotein A1 ve apolipoprotein B düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi ise düşük bulunmuş ve psoriasisli hastaların kardiyovasküler hastalıklar için risk grubunda oldukları ve düzenli olarak kontrol edilmeleri gerektiği, A ve E vitamini gibi antioksidanlardan zengin beslenmeleri gerektiği bildirilmiştir [135]. Diğer bir çalışmada uzun yıllardır psoriasis tanısı olan hastaların ekokardiyografik incelemelerinde hafif diastolik disfonksiyon tespit edilmiştir [136]. Metotreksat ve anti-TNF- α tedavilerinin psoriasisde kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı gösterilmiştir.

Kanserlerin, özellikle de deri kanserleri ve lenfomaların psoriasis hastalarında fototerapi ve immünsüpresif tedavi kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [20].

Otoimmün büllöz hastalıkların da psoriasisle birlikte görülme sıklığı yüksektir. En sık görülen büllöz pemfigoiddir. Psoriasis tedavilerinin, özellikle de fototerapinin büllöz hastalıkları tetiklediği düşünülmektedir [137].

Psoriasis hastalarında psikiyatrik rahatsızlıklar oldukça sık görülmektedir. Kumar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %90'ında depresyon saptanmıştır [138]. Psoriasis hastalarında normal popülasyona göre sigara ve alkol kullanım oranları da fazladır [20].

Bu çalışma ile kliniğimizde takipli psoriasis hastalarının klinik ve demografik özelliklerini retrospektif olarak araştırdık ve daha önce yapılmış çalışmalarla kıyaslayarak benzerlik ve farklılıkları ortaya koyduk. Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla Türkiye'de yapılmış en fazla psoriasis hastasının değerlendirildiği en kapsamlı çalışma olup psoriasisin sosyodemografik ve klinik özellikleri hakkında bilgilerimizi güncellemeyi, farklılıkları ortaya çıkarmayı ve psoriasisle yaklaşımda bizlere ışık tutmayı amaçlamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği Psoriasis polikliniğinde Mart 2013-Şubat 2017 tarihleri arasında başvurmuş olan, klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış yeni tanılı veya takipli toplam 915 hasta çalışmaya dahil edildi. Poliklinik hekimlerimizce doldurulan hasta dosyaları retrospektif olarak taranarak, aşağıdaki veriler, ulaşılabildiği kadarıyla kaydedildi;

- 1- *Yaş,cinsiyet*
- 2- *Boy, kilo, vücut kitle indeksi*
- 3- *Başlangıç yaşı*
- 4- *Hastalık süresi*
- 5- *Psöriasis açısından aile öyküsü*
- 6- *Yeni tanı olup olmadığı*
- 7- *Varsa hastalığı ortaya çıkaran neden veya nedenler*
- 8- *Stresin eşlik edip etmediği*
- 9- *Sigara ve alkol kullanımı*
- 10- *Eşlik eden dermatolojik hastalık*
- 11- *Eşlik eden sistemik hastalık*
- 12- *Hastalık tipi: generalize plak, lokalize plak, guttat, invers, palmoplantar, generalize püstüler, palmoplantar püstüler ve eritrodermik*
- 13- *Tutulmuş bölgeleri*
- 14- *Başvuru esnasındaki PAŞİ değeri*
- 15- *Daha önce aldığı tedaviler*
- 16- *Başlanan ya da mevcut tedavi*

Veriler istatistiksel olarak karşılaştırılarak hastaların demografik özellikleri ile klinik özellikleri arasındaki ilişki araştırıldı.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 11.5 (Statistical Package for Social Sciences, version 11.5) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (minimum – maksimum), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

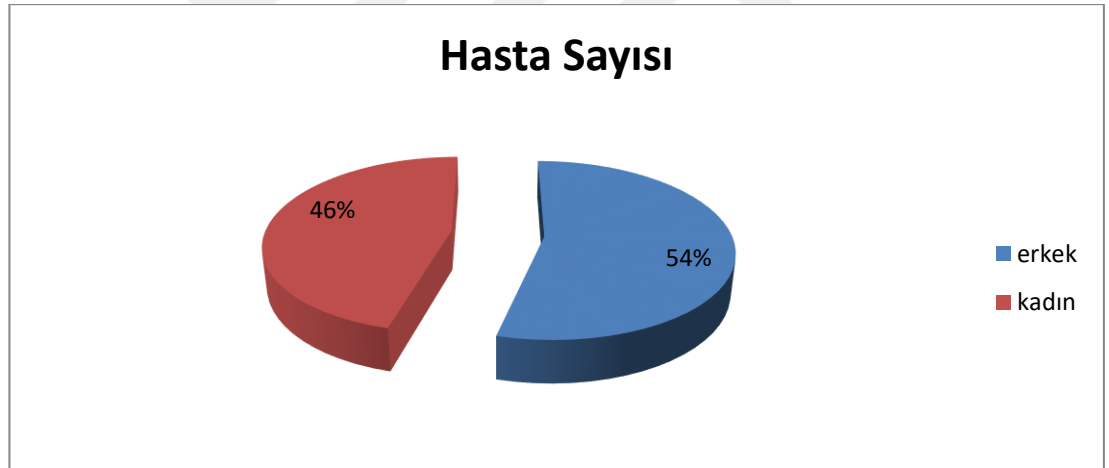
Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile araştırılmıştır. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher Exact testi ile değerlendirildi. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma retrospektif olarak yapıldığı için hastaların tüm verileri tamamlanamadı ve değerlendirme verileri olan hastalar üzerinden yapıldı. Başvuru esnasında yeni tanı olup olmadığı kaydedilen hastaların %10'u yeni tanı iken, %89,8'i daha önce tanı almıştı.

1-Yaş, cinsiyet:

915 hastanın 420'si (%45.9) kadın, 495'i (%54.1) erkekti (Grafik 1). Erkek/kadın oranı 1.18 idi. Cinsiyete göre parametrelerin dağılımı Tablo 8'de görülmektedir. Hastaların yaş ortalaması 43.57($\pm$ 15.14) idi ve yaş aralıkları 5 ile 87 arasında değişiyordu. Her iki cinsiyet arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$, Mann-WhitneyU testi).

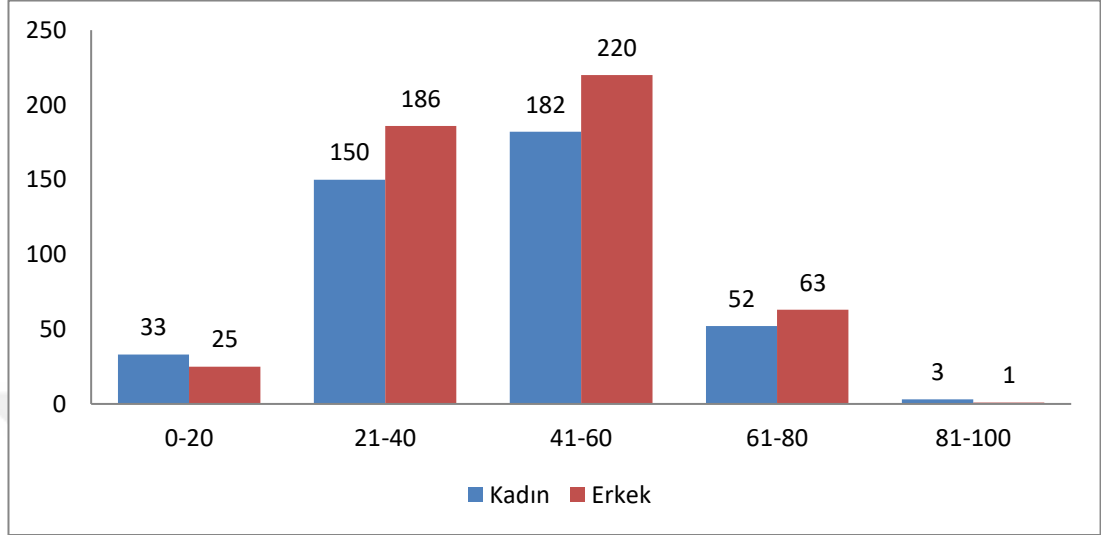


Grafik 1. Cinsiyete göre hasta oranları

Hastalar 0-20, 21-40, 41-60, 61-80 ve 81 ve üzeri olmak üzere yaş gruplarına ayrıldı. Hasta sayılarının bu yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı Grafik 2'de verilmiştir. Psoriasis her iki cinsiyette en sık 41-60 yaşları arasında pik yapıyordu. 20 yaş öncesi ve 80 yaş sonrası kadın hasta sayısı erkek hasta sayısından fazla iken 21-80 yaş arası erkek hasta sayısı kadın hasta sayısından daha fazla idi.

Hastaların %4.15'i pediatrik yaş grubunda (17 yaş ve altı) iken %9.18'i geriatrik yaş grubunda (65 yaş ve üzeri) idi. Pediatrik yaş grubunda kadın hasta

sayısı erkek hasta sayısından daha yüksek iken geriatrik yaş grubunda erkek hasta sayısı daha yüksekti.



Grafik 2. Yaş grupları ve cinsiyete göre hasta dağılımı

Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 7’de; cinsiyete göre sosyodemografik, klinik ve tedavi özellikleri Tablo 8’de görülmektedir.

Tablo 7. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

	Verileri kaydedilen hasta sayısı (n)	Ortalama	Standart sapma(±)	Ortanca	Minumum değer	Maksimum değer
Yaş	915	43,57	15,14	44	5	87
Vücut kitle indeksi	371	27,95	5,10	27,43	17,54	46,66
Başlangıç yaşı	859	29,01	15,64	26	1	77
Hastalık süresi(yıl)	859	14,55	11,82	13	0	63
Sigara (paket/yıl)	169	18,66	14,77	15	2	80
PAŞİ	848	9,25	7,85	7,5	0	66

Tablo 8. Hastaların cinsiyete göre sosyodemografik, klinik ve tedavi özellikleri

	Kadın (n/%)	Erkek (n/%)	Toplam (n/%)	p değeri
Yaş	420/43,15	495/43,94	915/43,57	0,501
Başlangıç yaşı	390/27,90	469/29,92	859/29,01	0,003
Hastalık süresi (yıl)	390/15,05	469/14,13	859/14,55	0,258
VKİ (kg/m ²)	148/28,52	223/27,57	371/27,95	0,141
Stres	131/31,2	142/28,7	273/29,8	0,409
Sigara	111/26,4	243/49,1	354/38,7	<0,001
Alkol	5/1,2	46/9,3	51/5,6	<0,001
Ailede psoriasis	142/35,1	146/30,9	288/32,8	0,187
PAŞİ	384/8,24	464/10,08	848/9,25	<0,001
PAŞİ 10 dan büyük	110/28,6	176/37,9	286/33,7	0,004
Hastalık tipi				
Generalize plak	161/50,2	236/58,7	397/54,9	0,063
Lokalize plak	68/21,2	83/20,6	151/20,9	
Guttat	51/15,9	40/10	91/12,6	
İnvers	12/3,7	5/1,2	17/2,4	
Palmoplantar	16/5	22/5,5	38/5,3	
Palmoplantar püstüler	5/1,6	5/1,2	10/1,4	
Generalize püstüler	4/1,2	3/0,7	7/1	
Eritrodermik	4/1,2	8/2	12/1,7	
Tutulum bölgeleri				
Saçlı deri	235/59,6	284/60,0	519/59,9	0,905
Yüz	47/11,9	63/13,3	110/12,7	0,540
Gövde	272/69,0	344/72,7	616/71,0	0,233
Üst ekstremité	330/83,8	423/89,4	753/86,9	0,014
Alt ekstremité	327/83,0	421/89,0	748/86,3	0,010
Genital bölge	64/16,2	78/16,5	142/16,4	0,922
Palmoplantar tutulum	35/8,9	51/10,8	86/9,9	0,352
İntertriginöz bölge	56/14,2	34/7,2	90/10,4	0,001
Tırnak	105/26,6	204/43,1	309/35,6	<0,001
Eklem	35/8,9	34/7,2	69/8	0,358
Daha önce kullanmış olduğu tedaviler				
Topikal steroid	400/98,3	464/95,9	864/97,0	0,036
Nemlendirici	389/95,6	446/92,1	835/93,7	0,036
D vitamini analogları	309/75,9	344/71,1	653/73,3	0,103
Fototerapi	152/37,3	164/33,9	316/35,5	0,282
Asitretin	74/18,2	113/23,3	187/21,0	0,059
Siklosporin	78/19,2	88/18,2	166/18,6	0,707
Metotreksat	181/44,5	209/43,2	390/43,8	0,699
Adalimumab	22/5,4	24/5,0	46/5,2	0,764
İnfliksımab	15/3,7	16/3,3	31/3,5	0,758
Etanercept	5/1,2	8/1,7	13/1,5	0,599
Ustekinumab	0/0	5/1,0	5/0,6	0,040
Başlanan ya da almakta olduğu tedavi				
Topikal tedavi	62/16,2	52/11,5	114/13,6	0,475
Fototerapi	56/14,6	53/11,7	109/13,0	
Metotreksat	147/38,4	186/41,0	333/39,8	
Asitretin	43/11,2	60/13,2	103/12,3	
Siklosporin	37/9,7	51/11,2	88/10,5	
Adalimumab	25/6,5	32/7	57/6,8	
İnfliksımab	3/0,8	3/0,7	6/0,7	
Etanercept	2/0,5	2/0,4	4/0,5	
Ustekinumab	8/2,1	15/3,3	23/2,7	

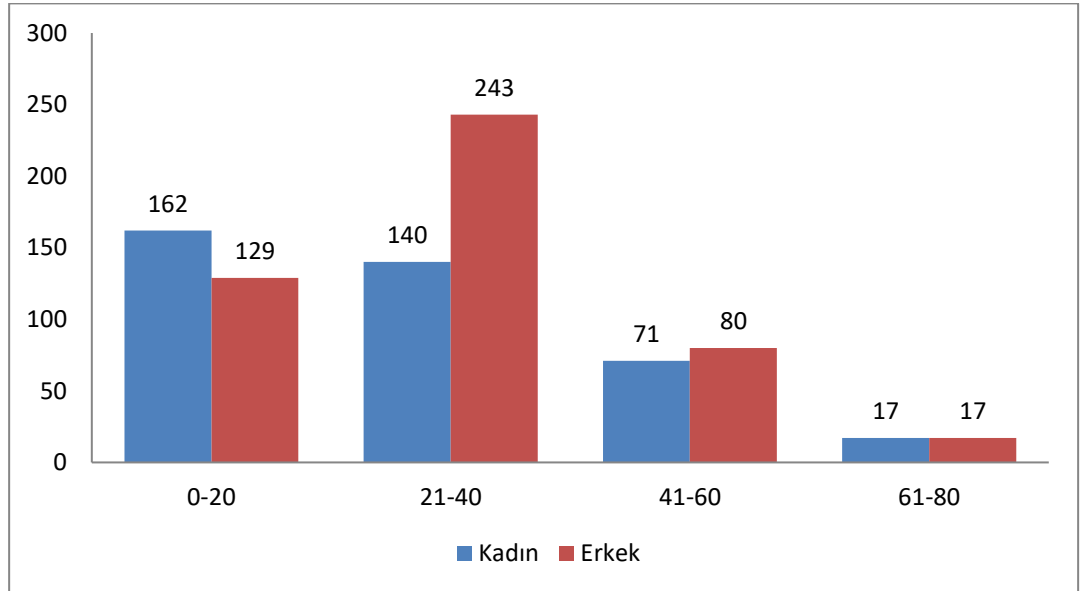
2-Vücut kitle indeksi:

Boy ve kilo verilerine ulaşılan 371 hastanın vücut kitle indeksi hesaplandı. VKİ 17.54 ile 46.66 arasında değişiyordu. Ortalama vücut kitle indeksi $27,95(\pm 5,10)$ olarak hesaplandı. VKİ ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,141$, Mann-Whitney U testi) (Tablo 8). VKİ ile PAŞİ arasında da anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p=0,175$, Kruskal-Wallis testi).

3-Başlangıç yaşı:

Başlangıç yaşı kaydedilmiş 859 psoriasis hastasının ortalama hastalık başlangıç yaşı $29,01 (\pm 15,64)$ olarak bulundu. Erkeklerde hastalık başlangıç yaşı (29,92) kadınlardan (27,90) daha fazla olup bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0,003$, Mann-Whitney U testi) (Tablo 8).

Psoriasis başlangıç yaşının yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı Grafik 3'te verilmiştir. Erkeklerde hastalığın en sık 21-40 yaş grubunda, kadınlarda ise 0-20 yaş grubunda başladığı görüldü.



Grafik 3. Psoriasis başlangıç yaşının yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı

Başlangıç yaşı ve ailede psoriasis hikayesi kaydedilmiş hastalardan aile hikayesi olmayanların ortalama başlama yaşı 30,9($\pm$ 15,83) iken, aile hikayesi olanların ortalama başlangıç yaşı 24,7($\pm$ 14,16) idi. Ailede psoriasis olan hastaların, olmayanlara göre ortalama hastalık başlangıç yaşı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($P < 0,001$, Mann-Whitney U testi).

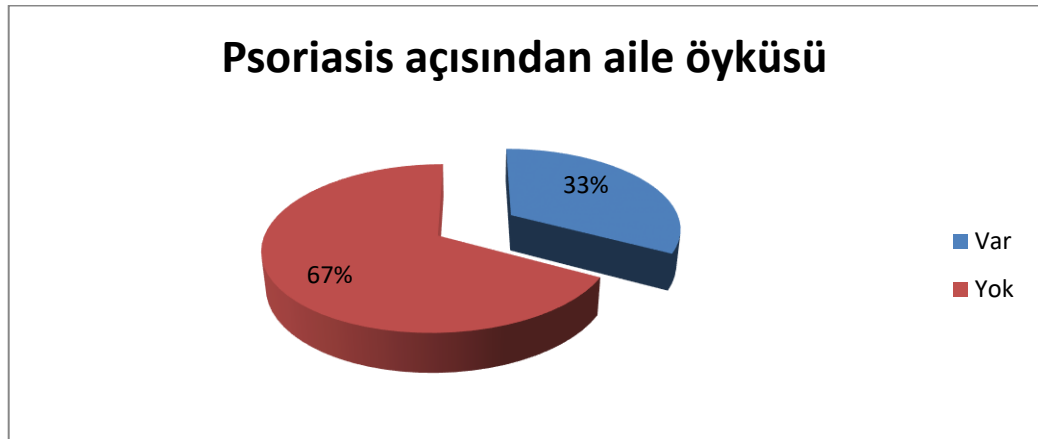
4- Hastalık süresi:

Hastalık süresi kaydedilmiş 859 hastanın ortalama hastalık süresi 14,55 ($\pm$ 11,82) yıldır. Hastalık süresi ile cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilemedi ($p=0,258$, Mann-Whitney U testi) (Tablo 8).

5- Psoriasis açısından aile öyküsü:

Verilerine ulaşılabilen hastaların %32,8’inde ailede psoriasis hikayesi varken, %67,2’sinde yoktu (Grafik 4). Aile hikayesi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,187$, Pearson Ki Kare testi)(Tablo 8).

Ailede psoriasis öyküsünün diğer bazı parametrelerle karşılaştırılması Tablo 9’da verilmiştir. Ailede psoriasis öyküsü olan hastalarda olmayanlara göre hastalık başlama yaşı daha erkendi ($<0,001$, Mann-Whitney U testi). Aynı zamanda ailede psoriasis öyküsü olan hastalarda hastalık süresi de daha uzundu ($<0,001$, Mann-Whitney U testi).



Grafik 4. Psoriasis açısından aile öyküsü oranları

Tablo 9. Aile öyküsünün diğer parametrelerle ilişkisi

	Ailede psoriasis		Toplam	p değeri
	Var	Yok		
Hastalık süresi (yıl)	16,97	13,36	14,55	<0,001
Başlangıç yaşı	24,68	30,92	28,86	<0,001
Ortalama PAŞİ	9,64	9,15	9,25	0,100
PAŞİ>10 hasta oranı	%36,6	%33,2	%34,3	0,343
Sigara kullanımı	%6,3	%4,9	%5,8	0,569
Alkol kullanımı	%41,7	%39,7	%40,3	0,402

6- Varsa hastalığı ortaya çıkaran neden veya nedenler:

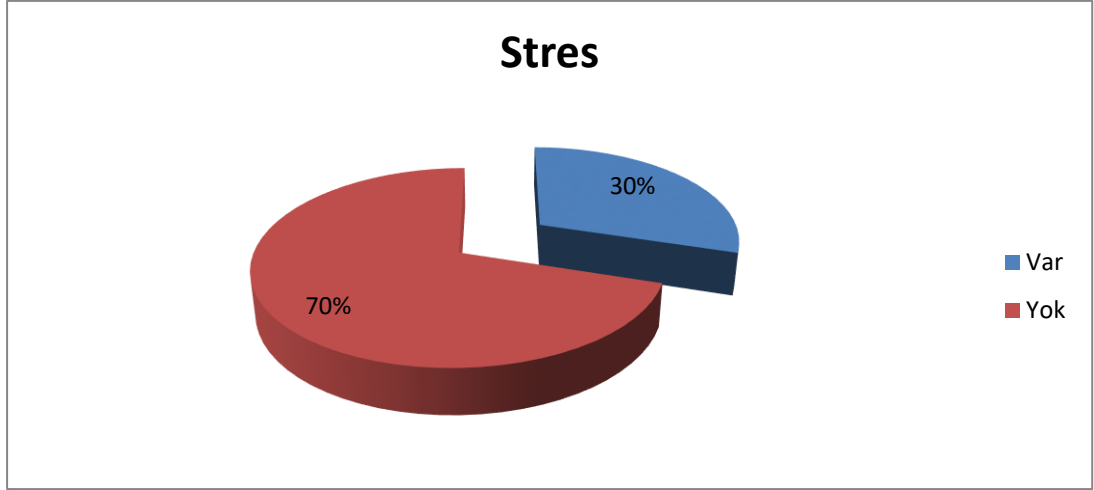
Hastaların %7'sinin hastalığı tetikleyen bir neden belirttiği saptandı. Bunlardan en sık olanlar sırası ile stres, mevsim ve enfeksiyondü. Hastalığı tetikleyen nedenler Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Hastalığı tetikleyen nedenler

Hastalığı tetikleyen nedenler	Sayı (n=915)	Yüzde(%)
Stres	55	6
Mevsim	3	0,3
Enfeksiyon	2	0,2
Hormonal nedenler	2	0,2
Stres ve mevsim	3	0,3

7- Stres eşlik edip etmediği

Tüm hastaların 273'ü (%29,8) stres tariflerken, 642'si (%70,2) herhangi bir stres tariflemiyordu (Grafik 5). Stres ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi(p=0,409, Pearson Ki Kare testi)(Tablo 8). Stres ile sigara arasında anlamlı korelasyon tespit edilirken yaş grupları, başlama yaşı, hastalık süresi, alkol kullanımı ve aile öyküsü arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi (Tablo 11).



Grafik 5. Stres eşlik eden hasta oranı

Tablo 11. Stres ile diğer parametrelerin ilişkisi

	Stres		Toplam	p
	Var	Yok		
Yaş(ortalama)	44,29	43,27	43,57	0,407
Başlama yaşı(ortalama)	30,02	28,54	29,01	0,081
Hastalık süresi(ortalama)	14,36	14,63	14,55	0,997
Sigara (%)	46,2	35,5	38,7	0,002
Alkol (%)	6,6	5,1	5,6	0,381
Aile öyküsü(%)	36,8	31,0	32,8	0,094

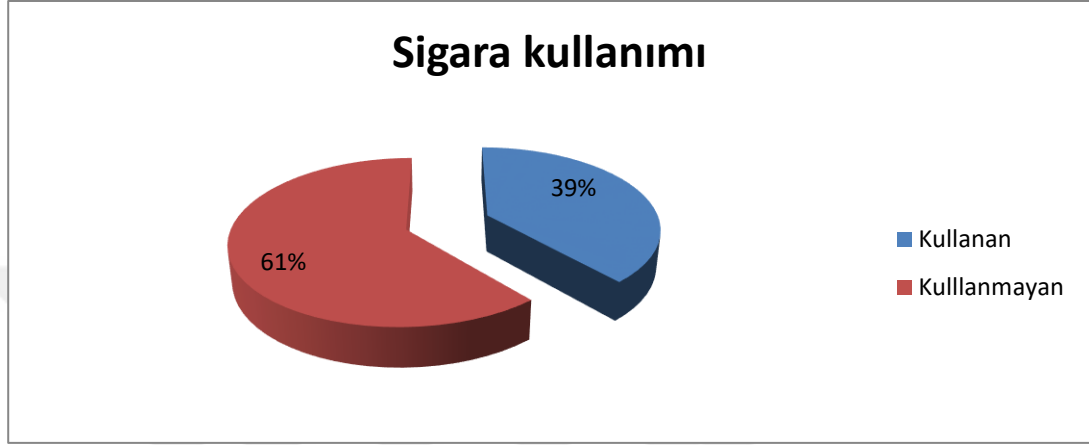
8- Sigara ve alkol kullanımı

Sigara içen hasta sayısı 354 (%38,7) iken içmeyen sayısı 561 (%61,3) idi (Grafik 6). Alkol kullanan hasta sayısı 51 (%5,6) iken kullanmayanlar 864 (%94,4) idi (Grafik 7).

Erkeklerin sigara ve alkol kullanma oranı kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($<0,001$, Pearson Ki Kare testi) (Tablo 8).

Aile hikayesi ile sigara ve alkol kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p>0,05$, Pearson Ki Kare testi).

Sigara ya da alkol kullanımı ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi. ($p>0,05$, Mann Whitney U testi).



Grafik 6. Sigara kullanım oranı



Grafik 7. Alkol kullanım oranı

9- Eşlik eden dermatolojik hastalık

Hastalara eşlik eden dermatolojik hastalıklar Tablo 12’de verilmiştir. En sık eşlik eden dermatolojik hastalıklar sırası ile vitiligo, rosacea, Behçet hastalığı ve ürtikerdi.

Tablo 12. Eşlik eden dermatolojik hastalıklar

Eşlik eden dermatolojik hastalık	Sayı	Yüzde(%)
Vitiligo	7	0,8
Rosacea	3	0,3
Behçet	2	0,2
Ürtiker	2	0,2
Diğer	8	0,9
Toplam	22	2,4

10- Eşlik eden sistemik hastalık:

Hastalara eşlik eden sistemik hastalıklar Tablo 13’de verilmiştir. 915 hastanın 321’inde (%35,08) eşlik eden en az bir sistemik hastalık vardı ve sıklık sırasında göre bunlar; hipertansiyon, diyabet, astım ve/veya KOAH, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, tiroid hastalıkları, epilepsi, romatoid artrit ve psikiyatrik hastalıklardı.

Psoriasis sistemik hastalık eşlik etmesi ile diğer parametrelerin karşılaştırması Tablo 14’de verilmiştir. Sistemik hastalık eşlik edenlerin etmeyenlere göre ortalama yaşları daha fazla ve ortalama hastalık başlangıç yaşları daha geçti ($p<0,001$, Mann Whitney U testi).

Tablo 13. Eşlik eden sistemik hastalıklar

Eşlik eden sistemik hastalık	Sayı	Yüzde(%)
Hipertansiyon	122	13,3
Diyabet	95	10,4
Hiperlipidemi	32	3,5
Koroner arter hastalığı	37	4
Astım / KOAH	40	4,3
Tiroid hastalıkları	27	3
Epilepsi	16	1,7
Romatoid artrit	15	1,6
Depresyon	13	1,4
Diğer psikiyatrik hastalıklar	13	1,4

Tablo 14. Eşlik eden sistemik hastalıkların diğer parametrelerle karşılaştırması

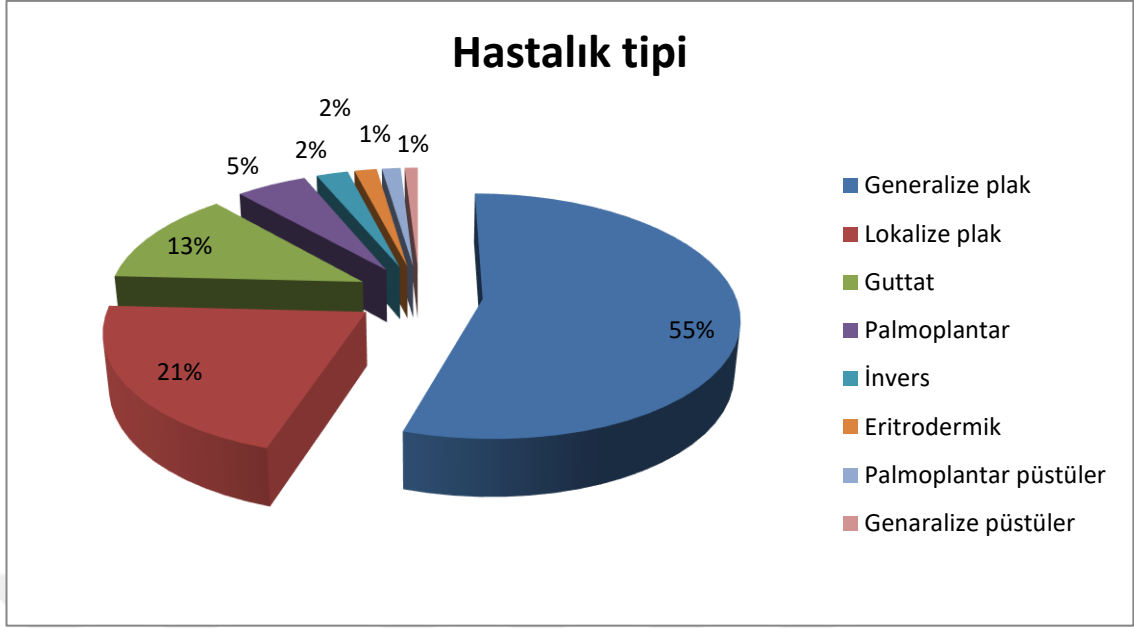
	Eşlik eden sistemik hastalık		p
	Var	Yok	
Yaş	51,54	39,27	<0,001
Başlangıç yaşı	36,08	25,13	<0,001
Hastalık süresi	15,50	14,02	0,254
PAŞİ	9,02	9,36	0,728
Stres	%32,7	%28,3	0,162
Sigara	%35,8	%40,2	0,191
Alkol	%6,9	%4,9	0.215
Ailede psoriasis	%30,6	%34,0	0.296

11- Hastalık tipi:

Hastalık tipi 723 hastada kaydedilmiş olup en sık görülen tip %54,9 ile generalize plak psoriasis en az görülen ise %1 ile generalize püstüler psoriasis idi Hastalık tiplerinin dağılımı Grafik 8’da görülmektedir.

Hastalık tiplerinin hastalık süresi, başlangıç yaşı ve ailede psoriasis öyküsü ile olan ilişkisi Tablo 15’de verilmiştir. Ortalama hastalık süresi en uzun eritrodermik tipte (22.68 yıl) en kısa ise guttat tipte (9,29 yıl) idi. Başlangıç yaşı en düşük generalize püstüler tipte (20.43), en yüksek ise palmoplantar püstüler tipte (42.10) idi. Ailede psoriasis öyküsü en fazla generalize püstüler tipte (%42,9), en az invers tipte (%6.2) idi.

Hastalık tipleri ile cinsiyet arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı(p=0,063, Pearson Ki Kare testi) (Tablo 8).



Grafik 8. Hastalık tiplerinin yüzdelik dağılımı

Tablo 15. Hastalık tiplerinin hastalık süresi, başlangıç yaşı ve ailede psoriasis ile ilişkisi

	Hastalık süresi(yıl)	Başlangıç yaşı	Ailede psoriasis (%)
Generalize plak	15,21	28,69	34,3
Lokalize plak	13,93	30,40	32,0
Guttat	9,29	27,32	41,4
İnvers	10,00	32,81	6,2
Palmoplantar	10,36	38,16	17,1
Palmoplantar püstüler	11,97	42,10	30
Generalize püstüler	13,86	20,43	42,9
Eritrodermik	22,68	24,73	18,2
Toplam	13,90	29,46	33

12- Tutulum bölgeleri:

Tutulum bölgeleri kaydedilen 867 hastanın verileri Tablo 16’de gösterilmiştir.

Hastaların saçlı deri, yüz, invers, genital, palmoplantar, tırnak ve eklem tutulumlarının birbirleriyle olan ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirildi. Ayrıca

tutulum bölgeleri aile hikayesi, ortalama PAŞİ ve hastalık süresi ile olan ilişkileri açısından da istatistiksel olarak değerlendirildi.

Tablo 17’de tutulum bölgelerinin birlikte görülebilme sıklığı açısından birbirleri ile karşılaştırılması verilmiştir. Saçlı deri, yüz, genital ve intertriginöz tutulumlar istatistiksel olarak anlamlı şekilde birbiri ile ilişkili olduğu görüldü. Saçlı deri ve genital tutulum ayrıca tırnak tutulumu ile ilişkili iken eklem tutulumu ile yalnızca tırnak tutulumu ilişkili bulundu.

Tutulum bölgelerinin aile hikayesi ile korelasyonuna bakıldığında saçlı deri tutulumu veya genital bölge tutulumu olan hastalarda tutulum olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek aile hikayesi tespit edildi ($p=0,004$, $p=0.046$ Pearson Ki Kare testi) (Tablo 18).

Tırnak tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre hastalık süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzundu ($p=0,024$, Mann Whitney U testi) (Tablo 19)

Alt ekstremit, üst ekstremit ve tırnak tutulumu erkeklerde kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Kadınlarda ise intertriginöz bölge tutulumu erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,05$, Pearson Ki Kare testi) (Tablo 8).

Tablo 16. Tutulum bölgelerine göre hasta sayıları

Tutulum bölgesi	Tutulum olan hasta sayısı	Tutulum olmayan hasta sayısı
Saçlı deri	519 (%59,9)	348 (%40,1)
Yüz tutulumu	110 (%12,7)	757 (%87,3)
Gövde	616 (%71)	251 (%29,0)
Üst ekstremit	753 (%86,9)	114 (%13,1)
Alt ekstremit	748 (%86,3)	119 (%13,7)
Eklem	69 (%8,0)	798 (%92,0)
Tırnak	309 (%35,6)	558 (%64,4)
İntertriginöz	90 (%10,4)	777 (%89,6)
Genital bölge	142 (%16,4)	725 (%83,6)
Palmoplantar	86 (%9,9)	781 (%90,1)

Tablo 17. Tutulum bölgelerinin birlikte görülebilme sıklığı açısından birbirleri ile karşılaştırılması

Tutulum bölgeleri	Var (%)	Yok (%)	Toplam (%)	p
	<i>Saçlı deri tutulumu</i>			
Yüz tutulumu	19,3	2,9	12,7	<0,001
Genital tutulum	22,2	7,8	16,4	<0,001
Palmoplantar tutulum	8,3	12,4	9,9	0,049
Tırnak tutulumu	39,1	30,5	35,6	0,009
İntertriginöz	13,1	6,3	10,4	0,001
Eklemler tutulumu	9,2	6	8	0,087
	<i>Yüz tutulumu</i>			
Saçlı deri	90,9	55,4	59,9	<0,001
Genital tutulum	35,5	13,6	16,4	<0,001
Palmoplantar tutulum	15,5	9,1	9,9	0,038
Tırnak tutulumu	44,5	34,3	35,6	0,037
İntertriginöz	20,0	9,0	10,4	<0,001
Eklemler tutulumu	9,1	7,8	8	0,639
	<i>Genital tutulum</i>			
Saçlı deri	81,0	55,7	59,9	<0,001
Yüz tutulumu	27,5	9,8	12,7	<0,001
Palmoplantar tutulum	13,4	9,2	9,9	0,131
Tırnak tutulumu	47,9	33,2	35,6	0,001
İntertriginöz	28,9	6,8	10,4	<0,001
Eklemler tutulumu	10,6	7,4	8	0,210
	<i>Palmoplantar tutulum</i>			
Saçlı deri	50	60,9	59,9	0,049
Yüz tutulumu	19,8	11,9	12,7	0,038
Genital	22,1	15,7	16,4	0,131
Tırnak tutulumu	40,7	35,1	35,6	0,302
İntertriginöz	15,1	9,9	10,4	0,129
Eklemler tutulumu	10,5	7,7	8	0,365
	<i>Tırnak Tutulumu</i>			
Saçlı deri	65,7	56,6	59,9	0,009
Yüz tutulumu	15,9	10,9	12,7	0,037
Genital	22,0	13,3	16,4	0,001
Palmoplantar	11,3	9,1	9,9	0,302
İntertriginöz	10,0	10,6	10,4	0,802
Eklemler tutulumu	11,7	5,9	8	0,003
	<i>İntertriginöz tutulum</i>			
Saçlı deri	75,6	58,0	59,9	0,001
Yüz tutulumu	24,4	11,3	12,7	<0,001
Genital	45,6	13,0	16,4	<0,001
Palmoplantar	14,4	9,4	9,9	0,129
Tırnak	34,4	35,8	35,6	0,802
Eklemler tutulumu	7,8	8	8	0,947
	<i>Eklemler tutulum</i>			
Saçlı deri	69,6	59,0	59,9	0,087
Yüz tutulumu	14,5	12,5	12,7	0,639
Genital	21,7	15,9	16,4	0,210
Palmoplantar	13,0	9,6	9,9	0,365
Tırnak	52,2	34,2	35,6	0,003
İntertriginöz	10,1	10,4	10,4	0,947

Tablo 18. Tutulum bölgelerinin aile hikayesi açısından karşılaştırılması

Aile hikayesi	Var (%)	Yok (%)	Toplam (%)	p
Saçlı deri tutulumu	36,8	27,1	33,0	0,004
Yüz tutulumu	35,5	32,7	33,0	0.556
Genital tutulum	40,3	31,6	33,0	0,046
İntertriginöz	31,0	33,2	33,0	0,678
Palmoplantar tutulum	30,5	33,3	33,0	0,608
Tırnak tutulumu	34,8	32,0	33,0	0,418
Eklem tutulumu	38,8	32,5	33,0	0,293

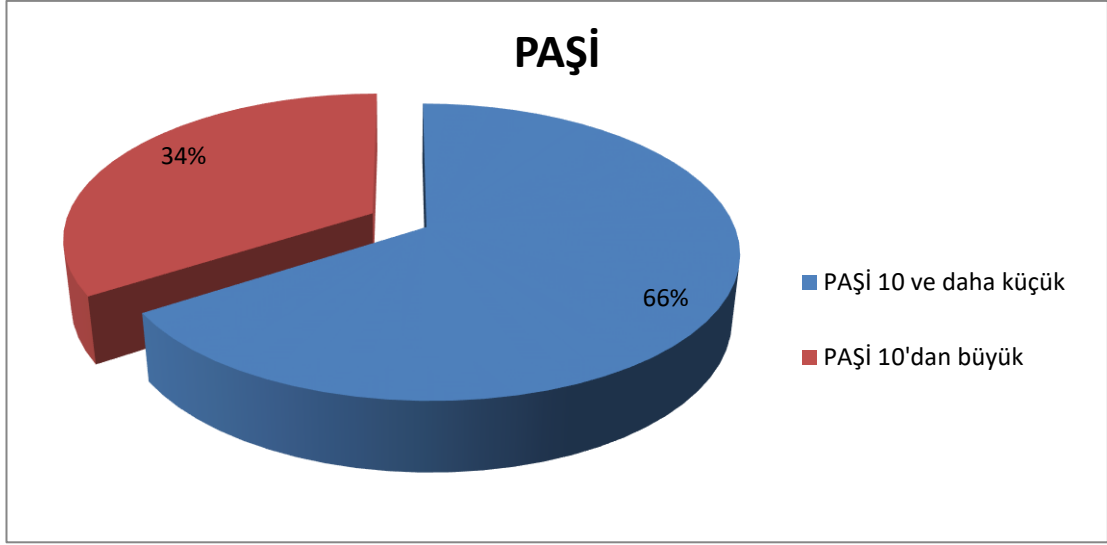
Tablo 19. Tutulum bölgelerine göre hastalık süreleri

	Hastalık süresi (tutulum olan/olmayan)	P değeri
Saçlı deri	14,31/14,41	0,923
Yüz	14,66/14,30	0,427
Genital bölge	14,12/14,40	0,855
Palmoplantar	12,75/14,52	0,131
Tırnak	15,38/13,76	0,024
İntertriginöz	12,59/14,55	0,372
Eklem	13,78/14,40	0,981

13- Başvuru esnasındaki PAŞİ değeri:

PAŞİ değeri kaydedilen 848 hastadan 559’unda (%65,9) PAŞİ değeri 10 ve daha küçük iken, 289’unda (%34,1) 10’dan daha büyüktü (Grafik 9). PAŞİ’nin çeşitli parametrelerle olan ilişkisi Tablo 22’de görülmektedir.

Erkek hastalarda PAŞİ 10’dan büyük olma oranı %37.9 iken, kadın hastalarda %28.6 idi. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0.004$, Pearson Ki Kare testi) (Tablo 8).



Grafik 9. PAŞİ 10'dan büyük ve 10 ve daha küçük hasta oranları

Erkek hastaların ortalama PAŞİ değeri 10,08 iken, kadın hastaların ortalama PAŞİ değeri 8,24 idi. Erkek hastaların ortalama PAŞİ değeri kadın hastalarinkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($P<0,001$, Mann-Whitney U testi).

Yaş grupları ile PAŞİ'nin ilişkisi değerlendirildiğinde yaş arttıkça PAŞİ artmakla birlikte bu artış istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,616$, Kruskal Wallis testi). PAŞİ'nin 20'li gruplara ayrılmış başlangıç yaşları ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,494$, Kruskal Wallis testi).

Ailede psoriasis öyküsü ile PAŞİ skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p=0,100$, Mann Whitney U testi). Ailede psoriasis hikayesi olan hastaların %34,9'unda PAŞİ 10'dan büyük iken, aile hikayesi olmayanların %31,6'sında PAŞİ 10'dan büyüktü. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,343$, Pearson Ki Kare testi).

Stres ile PAŞİ arasındaki ilişkiye bakıldığında stres öyküsü olanlarda ortalama PAŞİ 9,78 iken, stres öyküsü olmayanlarda 9,01 idi ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0,046$, Mann Whitney U testi).

PAŞİ hastalık tiplerinden lokalize plak psoriasiste (4,65) en az, eritrodermik psoriasiste (30,44) en fazla idi.

Yapılan çoklu lojistik regresyon analizine göre PAŞİ 10'un üzerinde olması için erkek cinsiyet ve artan hastalık süresi bağımsız birer risk faktörü olarak bulundu. Hastalık süresindeki her bir yıllık artış PAŞİ 10'un üzerinde olma olasılığını %1.6 oranında artırıyordu ($p=0,011$, %95 güven aralığı=1,004-1,029). Erkek cinsiyet PAŞİ 10'un üzerinde olma olasılığını %62 oranında arttırıyordu($p=0.002$, %95 güven aralığı=1,198-2,185) (Tablo 20, 21).

Stres ve sigara içiminin ise bağımsız risk faktörü olmadığı bulundu.

Tablo 20. Çoklu lineer regresyon sonuçları

	β	95%CI	Standardize β	p
Sabit	7,152	6,081 – 8,224		<0,001
Cinsiyet (Erkek)	2,060	0,967 – 3,154	0,130	<0,001
Hastalık Süresi (Yıl)	0,074	0,028 – 0,120	0,111	0,002

*: $R^2=0,028$

Tablo 21. Tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon sonuçları

	Tek Değişkenli Model			Çoklu Model		
	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p
Cinsiyet (Erkek)	1,522	1,139 – 2,034	0,005	1,618	1,198 – 2,185	0,002
Hastalık Süresi (Yıl)	1,015	1,002 – 1,027	0,018	1,016	1,004 – 1,029	0,011
Stres (Var)	1,138	0,839 – 1,545	0,405			
Eşlik Eden Sistemik Hastalık (Var)	1,004	0,745 – 1,352	0,981			
Yaş (Yıl)	1,002	0,993 – 1,012	0,659			
Aile Öyküsü (Var)	1,159	0,854 – 1,573	0,343			

Tablo 22. PAŞİ'nin çeşitli parametrelerle olan ilişkisi

	Ortama PAŞİ	p
Yaş		
0-20	8,73	0,616
21-40	9,09	
41-60	9,29	
61-80	9,59	
80+	13,82	
Cinsiyet		
Erkek	10,08	<0,001
Kadın	8,24	
Vücut kitle indeksi		
18,4 ve altı	18,45	0,175
18,5-24,9	9,00	
25+	10,32	
Başlangıç Yaşı		
0-20	9,36	0,494
21-40	9,67	
41-60	8,68	
61-80	8,22	
Ailede psöriasis öyküsü		
Var	9,64	0,100
Yok	9,15	
Stres öyküsü		
Var	9,78	0,046
Yok	9,01	
Sigara		
Kullanan	10,12	0,029
Kullanmayan	8,66	
Alkol		
Kullanan	10,73	0,142
Kullanmayan	9,15	
Tutulum bölgeleri(Var/Yok)		
Saçlı deri	11,49/5,80	<0,001
Yüz	15,72/8,21	<0,001
Genital bölge	13,27/8,36	<0,001
Palmoplantar	11,78/8,90	0,966
Tırnak	11,02/8,17	<0,001
İntertriginöz	13,39/8,70	<0,001
Eklem	9,64/6,16	0,716
Hastalık tipi		
Generalize plak	11,78	<0,001
Lokelize plak	4,65	
Guttat	8,07	
İnvers	7,03	
Palmoplantar	4,38	
Eritrodermik	30,45	

14-Daha önce aldığı tedavileri:

Daha önce kullandığı tedaviler kaydedilmiş 891 hastanın verileri Tablo 23’da gösterilmiştir.

Hastaların daha önce kullanmış oldukları tedaviler ile cinsiyet arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$ Pearson Ki Kare testi)(Tablo 8).

Tablo 23. Hastaların daha önce kullanmış oldukları tedaviler

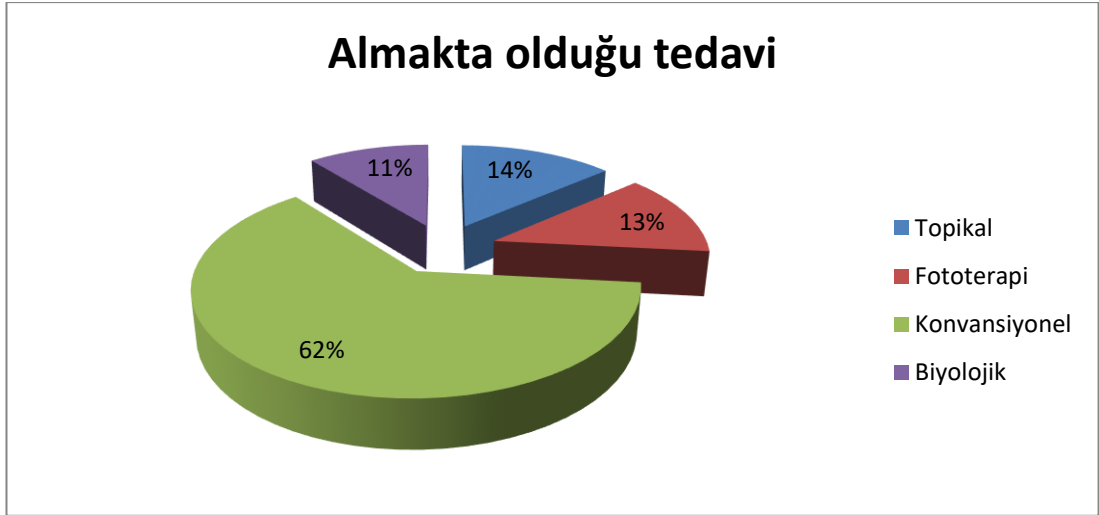
Daha önce kullanmış olduğu tedavi	(n=891)
Topikal steroid	864 (%97,0)
Nemlendirici	835 (%93,7)
D vitamin analogları	653 (%73,3)
Fototerapi	316 (%35,5)
Asitretin	187 (%21,0)
Metotreksat	390 (%43,8)
Siklosporin	166 (%18,6)
Adalimumab	46 (%5,2)
İnfliksımab	31 (%3,5)
Etanersept	13 (%1,5)
Ustekinumab	5 (%0,6)

15- Başlanan ya da mevcut tedavi:

Almakta olduğu tedavi bilgileri kaydedilmiş 837 hastanın verileri Tablo 24’de verilmiştir.

Tablo 24. Hastaların kullanmakta olduğu tedaviler

Almakta olduğu tedavi	Sayı	%
Topikal tedavi	114	13,6
Fototerapi	109	13,0
Metotreksat	336	40,1
Asitretin	90	10,8
Asitretin+Fototerapi	14	1,7
Siklosporin	84	10,3
Adalimumab	57	6,8
İnfliksımab	6	0,7
Etanersept	4	0,5
Ustekinumab	23	2,8
Toplam	837	100



Grafik 10. Hastaların almakta oldukları tedavi grupları

PAŞİ ve kullanmakta olduğu tedavi verileri kaydedilen 785 hastanın tedavi gruplarına göre PAŞİ değerleri Tablo 25’de gösterilmiştir. Fototerapi, konvansiyonel tedaviler ve biyolojik tedavileri kullanan hastaların ortalama PAŞİ değeri topikal tedavi kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p < 0,001$ Kruskal-Wallis testi).

Hastaların almakta olduğu tedaviler ile cinsiyet arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ($p > 0,05$, Pearson Ki Kare testi) (Tablo 8).

Tablo 25. Hastaların aldıkları tedavi gruplarına göre ortalama PAŞİ değerleri

	N	Ortalama PAŞİ
Topikal tedavi	106	5,17(±4,55)
Fototerapi	98	8,36(±5,40)
Konvansiyonel tedaviler	495	9,74(±7,52)
Biyolojik tedavi	86	11,86 (±11,29)
Toplam	785	9,18 (±7,69)

Almakta olduğu tedavi, tırnak ve eklem tutulumu verileri kaydedilen 798 hastanın aldığı tedaviye göre eklem ve tırnak tutulum oranları Tablo 26’da verilmiştir. Biyolojik tedavi ve konvansiyonel tedavileri alan grupta tırnak ve eklem tutulumu oranı daha yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,05$, Pearson Ki Kare testi).

Tablo 26. Hastaların aldıkları tedavi gruplarına göre eklem ve tırnak tutulum oranları

	N	Eklem tutulumu(%)	Tırnak tutulumu(%)
Topikal tedavi	107	5,6	22,4
Fototerapi	103	1,9	26,2
Konvansiyonel tedaviler	502	7,8	38,0
Biyolojik tedavi	86	14	45,3
Toplam	798	7,4	35,2
p		0,015	0,001

Biyolojik tedavi alan hastalarda hastalık süresi ve yaş ortalaması diğerk gruplara göre anlamlı derecede daha yüksek tespit edildi ($p=0,002$, Kruskal Wallis Testi) (Tablo 27).

Tablo 27. Hastaların aldıkları tedavi gruplarına göre hastalık süresi ve yaş ortalaması

	Hastalık süresi(yıl)(n=791)	Yaş (n=837)
Topikal tedavi	14,56	43,71
Fototerapi	11,96	40,28
Konvansiyonel tedaviler	14,89	43,82
Biyolojik tedavi	16,95	45,26
Toplam	14,68	43,50

5. TARTIŞMA

Psoriasis dünyada sık görülen bir hastalık olmakla beraber etnik, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak prevalansı %0.2 ile %4.8 arasında değişmektedir [1]. Hemen hemen her ırkta tanımlanan hastalık zencilerde, Asyalılarda ve sarı ırkta nadirken, eskimolarda neredeyse hiç görülmemektedir [139]. Ülkemizde yapılan araştırmalarda ise psoriasisın sık görülen hastalıklar arasında yer aldığı bildirilmiş olup yapılan çalışmalarda psoriasisın görülme sıklığını %0,7 ile %4,7 arasında bildirilmiştir [7, 140-144]. Bizim çalışmamız prevalans çalışması olmadığı için psoriasisın sıklığı ile ilgili bilgi vermemiz mümkün olamamıştır.

Psoriasisın sosyodemografik ve klinik özellikleri ile ilgili yurt içi ve yurt dışında farklı ülkelerde farklı hasta sayıları ile yapılmış çeşitli çalışmalar mevcut olup bunlardan bazıları sadece prevalans çalışması iken bazıları ise hastane bazlı, sosyodemografik ve klinik özellikleri araştıran çalışmalardır. Bu çalışmaların bir kısmında sadece Afro Amerikalılar, çocuk ya da yaşlı grupları çalışılmış, bir kısmında ise psoriasisın sigara, yaşam kalitesi, cinsiyet gibi farklı durumlarla ilişkisi incelenmiştir. Bizim çalışmamıza benzer parametrelerin çalışıldığı sadece birkaç adet çalışma bulunmaktadır. Tablo 28’da bizim çalışmamızın verileri ile yurt dışından yapılan çalışmaların verileri birlikte verilmiştir.

Ülkemizden son zamanlarda yapılmış çalışmalara bakıldığında Türkiye’nin çeşitli bölgelerinde yapılmış 205 ile 626 arasında hasta katılımcısının bulunduğu 7 adet araştırma dikkati çekmektedir. Tablo 29’de bizim çalışmamızın verileri ile Türkiye’den yapılan diğer benzer çalışmaların verileri birlikte verilmiştir. Bizim çalışmamız ise 915 psoriasis hastasının retrospektif olarak incelenerek sosyodemografik, klinik ve tedavi özelliklerinin ortaya konulduğu Türkiye’den yapılmış olan en fazla hasta serisini içeren en geniş kapsamlı parametrelerin birlikte değerlendirildiği bir çalışmadır.

Psoriasisın kadın ve erkeklerde eşit oranda görüldüğü düşünülür. Türkiye’den ve yurt dışından yapılan çalışmalarda kadın ve erkek hasta oranları değişse de cinsiyet açısından anlamlı bir fark bildirilmemektedir [140, 141, 145-152]. Çalışmamızda hastaların %54.1’i erkek, %45.9’u kadın olup erkek/kadın oranı 1.18

idi. Çalışmamızda erkek sayısı daha fazla olmakla birlikte diğer çalışmalara benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlılık elde edilemedi.

Ortalama hasta yaşı yurt dışı yayınlarda 43.2 ile 46,4 arasında bildirilmiştir [147, 151, 153, 154]. Türkiye’den bildirilen yayınlarda yaş ortalaması 35 ile 40 arasında değişmektedir [140-142, 144, 145]. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 43,5 olup sonuç literatür ile uyumluydu. İsveç’ten Hägg ve ark.’nın 5438 psoriasis hastasında cinsiyetin psoriasis şiddeti üzerindeki etkisini ve hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerini araştırdıkları çalışmalarında kadın hastaların yaş ortalamasını anlamlı derecede daha yüksek olarak tespit etmişlerdir [152]. Türkiye’den Kundakçı ve ark. ile Akoğlu’nun çalışmalarında erkek hastaların yaş ortalamaları anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur [7, 144]. Diğer yayınlarda ise anlamlı fark olmadığı saptanmıştır [140-142, 145]. Çalışmamızda ise hasta yaşı cinsiyete göre anlamlı bir farklılık göstermiyordu.

Tablo 28. Bizim çalışmamızın ve yurt dışından yapılan çalışmaların verileri

	Bizim çalışmamız	Truong ve ark.- 2015	Sanchez-Carazo ve ark.- 2014	Hägg ve ark.-2017	Fortes ve ark. 2005	Rawat ve ark.-2017	Rigopoulos ve ark. 2010	Sampogna ve ark.-2004	Sampogna ve ark. 2004	Sampogna ve ark.-2003
Hasta/katılımcı sayısı	915 psoriasis hastası	568 psoriasis hastası	1022 orta-şiddetli psoriasis	5438 orta şiddetli psoriasis	818 psoriasis	1197 psoriasis	784	936	786	351 psoriasis hastası
Çalışma tipi ve yören	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH- Retrospektif çalışma	ABD- Kesitsel çalışma	İspanya- Kesitsel çalışma	İsveç – Kesitsel çalışma	İtalya – Kesitsel çalışma	Hindistan – Retrospektif çalışma	Yunanistan – Çok merkezli epidemiyolojik çalışma	İtalya – Kesitsel çalışma	İtalya – Kesitsel çalışma	İtalya- Kesitsel çalışma
Psoriasis sıklığı (%)	-					2,6				
Kadın/erkek oranı	0,85	1,26	0,66	0,67	0,62	0,42	0,56	0,85	0,69	0,70
Yaş ortalaması K/E	43,2/43,9 Cinsiyet açısından fark yok	46,4	46,3	54/50 Kadınlarda daha yüksek	46,8		43,2	45,7	45,5	
Başlangıç yaşı K/E	27,9/29,9 Kadınlarda daha erken başlangıç	27,8	21			31,7/39,6			33,6	
Hastalık süresi (yıl)	14,6	18,5	20	19 (Kadınlarda daha uzun)	13					
Ailede psoriasis öyküsü (%)	32,8	53,5	47		45		35			
Aile öyküsü ile korelasyon gösterenler	Başlama yaşı daha küçük Hastalık süresi daha uzun						Yaş ortalaması daha küçük			
Sigara kullanımı (%)	38,7(Erkeklerde anlamlı derecede daha yüksek)	19,1	37,2	31,3/21,8 (Kadınlarda daha fazla)	65	48,9				
Alkol kullanımı (%)	5,6(Erkeklerde anlamlı derecede daha yüksek)	72	35,7		56	55,4				
Eşlik eden sistemik hastalık oranı (%)	35,1		72		70					
Plak psoriasis (%)	75,8		89,1			88	88	66,3	63,9	65,1
Guttat psoriasis (%)	12,6		3,6				11	12,8	12,8	15,2
Eritrodermik psoriasis (%)	1,7		1,5			<1	2			
Palmoplantar psoriasis (%)	5,3		1,1					7,5	7,3	6,2
İnvers psoriasis (%)	2,4		0,6				1			
Lokalize püstüler psoriasis (%)	1,4					<1	7		1	2,9

Tablo 28. Bizim çalışmamızın ve yurt dışından yapılan çalışmaların verileri (Devamı)

	Bizim çalışmamız	Truong ve ark.- 2015	Sanchez-Carazo ve ark.- 2014	Hägg ve ark.-2017	Fortes ve ark. 2005	Rawat ve ark.-2017	Rigopoulos ve ark. 2010	Sampogna ve ark.-2004	Sampogna ve ark. 2004	Sampogna ve ark.-2003
Generalize püstüler psoriasis (%)	1					<1	1		1	
Eklem tutulum oranı (%) ve ilişkili parametreler	8 Tırnak tutulumu olanlarda daha yüksek tutulum oranı	29,8	21,8	36,1/29,3(Kadınlarda daha fazla)		7,3	11	7,7	7,9	6.5
Tırnak tutulum oranı (%) ve ilişkili parametreler	35.6 Saçlı deri, yüz, genital veya eklem tutulumu olanlarda daha yüksek oran Daha uzun hastalık süresi Erkeklerde daha sık Daha yüksek PAŞİ ile birlıktelik Daha yüksek biyolojik ve sistemik tedavi oranı	41,4 Eklem tutulumu olanlarda daha fazla				62,2	27			
Saçlı deri tutulumu (%)	59.9	79				35,3	59			
Yüz tutulumu (%)	12.7						10			29.3
Genital tutulum (%)	16.4						11			24.8
Ortalama PAŞİ	9.25			5,4/7,5 (Kadınlarda daha düşük)	8,6			8,3	8,6	8.5
PAŞİ 10'un üstündeki hasta oranı (%)	33.7		39					24,1	24,7	
PAŞİ ile anlamlı korelasyon gösterenler	Erkek cinsiyet Stres Sigara içimi Uzun hastalık süresi Sistemik ve biyolojik tedavi alanlarda daha yüksek			Kadınlarda anlamlı derecede daha düşük	Aile öyküsünün olması Sigara-Alkol kullanımı					Genital tutulumu olanlarda daha yüksek Erkeklerde daha yüksek
PAŞİ ile anlamlı korelasyon göstermeyenler	Yaş Başlangıç yaşı VKİ Ailede psoriasis öyküsü Alkol kullanımı									Cinsiyet Hastalık süresi
Topikal tedavi oranı (%)	13.6	72,6								
Sistemik tedavi oranı (%)	73.3	26,4								

Tablo 29. Bizim çalışmamızın ve yurt içinden yapılan çalışmaların verileri

	Bizim çalışmamız	Kundakçı ve ark.-2002	Tekin ve ark.-2005	Aykol ve ark.-2011	Turan ve ark-2013	Akoğlu- 2014	Rifaioğlu ve ark-2014	Yaylı ve ark-2016
Hasta/katılımcı sayısı	915 psoriasis hastası	329 psoriasis hastası	275 psoriasis hastası	640 psoriasis hastası	248 psoriasis hastası	205 psoriasis hastası	626 orta şiddetli psoriasis hastası	7885 katılımcı
Çalışma tipi ve yöreni	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH- Retrospektif çalışma	Ankara Üniversitesi- Retrospektif çalışma	Zonguldak Karaelmas Üniv. Retrospektif çalışma	Selçuk üniv. Retrospektif çalışma	Düzce üniversitesi- retrospektif çalışma	Çubuk yöreni retrospektif çalışma	İstanbul Üniv. Retrospektif çalışma	Trabzon yöreni kesitsel prevelans çalışması
Psoriasis sıklığı (%)	-	1,3	1,38	0,7	-	4,7	-	1,1
Kadın/erkek oranı	0,85	1,5	1.18	1	1,17	1,6	1	-
Yaş ortalaması K/E	43.2/43.9 Cinsiyet açısından fark yok	38/43 Erkeklerde daha yüksek	37,3/39,1 Cinsiyet ile fark yok	33,5/ 37	36,6/37,7 Cinsiyet ile fark yok	35,3/42,4 Erkeklerde daha yüksek	37,3/40,6	-
Başlangıç yaşı K/E	27.9/29.9 Kadınlarda daha erken başlangıç	25/28 Kadınlarda daha erken başlangıç	25,8/28,9 Cinsiyet ile fark yok	24,2/ 26,7	27,1/28,6 Cinsiyet ile fark yok	27/31 Kadınlarda daha erken başlangıç	26,7/29,5	-
Hastalık süresi (yıl)	14.6	-	-	-	9,5 yıl	5 yıl	10,8 yıl	-
Ailede psoriasis öyküsü (%)	32.8	30	29,8	25,6	33,5	25,7	24,4	18,3
Aile öyküsü ile korelasyon gösterenler	Başlama yaşı daha küçük Hastalık süresi daha uzun	Erkeklerde daha yüksek Başlama yaşı daha küçük	Erkeklerde daha yüksek Başlama yaşı daha küçük	Erkeklerde daha yüksek Başlama yaşı daha küçük	Kadınlarda daha yüksek Başlama yaşı daha küçük	Başlama yaşı daha küçük	Erken başlangıçlı olanlarda daha sık	-
Sigara kullanımı (%)	38.7(Erkeklerde anlamlı derecede daha yüksek)	40	54,5	28,2	28,2	43,3	18,1(Erkeklerde anlamlı derecede daha yüksek)	-
Alkol kullanımı (%)	5.6(Erkeklerde anlamlı derecede daha yüksek)	12	19,6	1	4,8	4,4	8,1(Erkeklerde anlamlı derecede daha yüksek)	-
Eşlik eden sistemik hastalık oranı (%)	35.1	-	31,2	11,8	30,6	37,6	18,5	-
Plak psoriasis (%)	75.8	68	64,5	90	73,8	76,1	84,5	-
Guttat psoriasis (%)	12.6	23	18,8	4,3	14,5	2,4	34,7	-
Eritrodermik psoriasis (%)	1.7	-	1,1	1,4	-	-	5,1	-
Palmoplantar psoriasis (%)	5.3	6	10,5	1,4	7,6	11,2	14,7	-
İnvers psoriasis (%)	2.4	3	0,7	0,4	2,8	-	7,8	-
Lokelize püstüler psoriasis (%)	1.4	3	1,8	1,2	0,8	-	-	-
Generalize püstüler psoriasis (%)	1	2	1,8	1,1	0,4	-	3,4	-

Tablo 29. Bizim çalışmamızın ve yurt içinden yapılan çalışmaların verileri (Devam)

	Bizim çalışmamız	Kundakçı ve ark.-2002	Tekin ve ark.-2005	Aykol ve ark.-2011	Turan ve ark-2013	Akoğlu- 2014	Rifaioğlu ve ark-2014	Yaylı ve ark-2016
Eklem tutulum oranı (%) ve ilişkili parametreler	8 Tırnak tutulumu olanlarda daha yüksek tutulum oranı	-	4,1	5,6	14,5	16,7 Tırnak tutulumu olanlarda daha yüksek tutulum oranı	14,5	-
Tırnak tutulum oranı (%) ve ilişkili parametreler	35,6 Saçlı deri, yüz, genital veya eklem tutulumu olanlarda daha yüksek oran Daha uzun hastalık süresi Erkeklerde daha sık Daha yüksek PAŞİ ile birliktelik Daha yüksek biyolojik ve sistemik tedavi oranı	16	62,2 Eklem tutulumu olanlarda daha yüksek oran	37,6 Eklem tutulumu olanlarda daha yüksek oran	43,5 Eklem tutulumu olanlarda daha yüksek oran Yaş ortalaması anlamlı derecede daha yüksek. Aile öyküsü ile fark yok	32,7 Eklem tutulumu olanlarda daha yüksek oran Erkeklerde daha sık Daha uzun hastalık süresi Daha şiddetli hastalıkla birliktelik Sigara içimi ve sistemik tedavi oranı daha yüksek	55,8 Eklem tutulumu olanlarda daha yüksek oran Aile hikayesi olanlarda daha sık. Erkeklerde daha sık	-
Saçlı deri tutulumu (%)	59,9	-	-	-	-	-	75,6	-
Yüz tutulumu (%)	12,7	-	-	-	-	8,3	-	-
Ortalama PAŞİ	9,25	4,4	6,5	7,6	4,3	4,9	14,3	-
PAŞİ 10'un üstündeki hasta oranı (%)	33,7	-	24,7	26,1	-	15	34	-
PAŞİ ile anlamlı korelasyon gösterenler	Erkek cinsiyet Stres Sigara içimi Uzun hastalık süresi Sistemik ve biyolojik tedavi alanlarda daha yüksek	-	Sistemik tedavi alanlarda daha yüksek	-	-	Erkek cinsiyette daha yüksek Yüz ve tırnak tutulumu olanlarda daha yüksek. Plak tipte hastalık süresi uzadıkça artıyor. Sistemik tedavi verilen hastalarda daha yüksek	-	-
PAŞİ ile anlamlı korelasyon göstermeyenler	Yaş Başlangıç yaşı VKİ Ailede poriasis öyküsü Alkol kullanımı	Cinsiyet	Cinsiyet Başlama yaşı Aile hikayesi Sigara-alkol kullanımı	-	Yaş Hastalık başlama yaşı Sigara-alkol kullanımı Tırnak ve eklem tutulumu	Aile hikayesi Sigara kullanımı Eklem tutulumu	Başlama yaşı	-
Topikal tedavi oranı (%)	13,6	-	68,7	57,9	-	65,4	-	-
Sistemik tedavi oranı (%)	73,3	-	31,2	42	-	34,6	-	-
Tedavi ile ilişkili parametreler	Cinsiyet ile anlamlı korelasyon yok Biyolojik tedavi alanlarda daha büyük yaş ve daha uzun hastalık süresi	-	Başlama yaşı ve cinsiyet ile ilişkili değil	-	-	Sistemik tedavi erkeklerde daha fazla uygulandı	-	-

Norveç'ten Danielsen ve ark. 8752 katılımcı ile yapmış oldukları popülasyon bazlı kohort çalışmasında obezite ve kilo alımının psoriasis üzerindeki rolünü araştırmışlar ve fazla kilolu olmanın psoriasis için risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır [155]. Hägg ve ark. cinsiyet ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edememişlerdir [152]. Naldi ve ark. 560 psoriasis hastasıyla yapmış oldukları vaka kontrol çalışmasında, fazla kilolu (VKİ 26-29) veya obez (VKİ $\geq$ 30) popülasyonda psoriasis riskinin, normal kilolu bireylerden daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır [156]. Neimann ve ark. sistemik tedavi veya fototerapi almayan 127706 hafif psoriasisli ve sistemik tedavi veya fototerapi alan 3884 şiddetli psoriasisli hastalarla yapmış oldukları kayıt tabanlı çalışmada şiddetli psoriasisli olan hastalarda daha yüksek obezite riski tespit etmişlerdir [157]. Bizim çalışmamızda kontrol grubu bulunmadığı için VKİ'nin psoriasis için risk oluşturup oluşturmadığını söyleyemeyiz ancak çalışmamız cinsiyetler arasında VKİ açısından fark olmadığını ve VKİ'nin psoriasis şiddetine etkisi olmadığını göstermiştir.

ABD'den Truong ve ark.'nın psoriatic artriti olan ve olmayan 568 psoriasis hastasının demografik ve klinik özellikleri ile yaşam kalitesini araştırdıkları kohort çalışmasında ortalama hastalık başlama yaşını 27,8 olarak bulmuşlardır [151]. Sampogna ve ark. ise hastalık başlama yaşını 33.6 olarak saptamışlardır [154]. Hindistan'tan Rawat ve ark. 1197 psoriasis hastasını retrospektif olarak tarayarak sosyodemografik ve klinik özellikleri ortaya koymuş oldukları çalışmada kadınlarda hastalık başlama yaşını daha düşük bulmuşlardır [158]. Türkiye'den Rifaioğlu ve ark.'nın çalışmalarında ise ortalama hastalık başlama yaşı 28.1'dir [145]. Cinsiyete göre ortalama hastalık başlama yaşı araştırılan yayınlarda kadınlarda hastalık başlama yaşı daha düşük olarak bulunmuştur [7, 140-142, 144, 145]. Bizim çalışmamızda ise ortalama hastalık başlama yaşı 29 olarak bulundu. Çalışmamızda hastalık başlama yaşı kadınlarda 27,90 iken erkeklerde 29,92 olup bu fark kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. Bu sonuçlar literatür ile uyumluydu.

Hastalık başlama yaşıyla aile hikayesi arasındaki ilişkiyle ilgili yurtdışı bir veriye ulaşılamazken Türkiye'den bu ilişkinin araştırıldığı tüm yayınlarda aile hikayesi olanlarda hastalığın daha erken başladığı bildirilmektedir [7, 140-142, 144]. Bizim çalışmamız da literatür ile uyumlu olup aile hikayesi olanlarda hastalık

başlama yaşı (24,7) olmayanlara göre (30,9) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu.

Truong ve ark. hastalık süresini ortalama 18.5 yıl olarak tespit etmişlerdir [151]. Hägg ve ark. çalışmalarında hastalık süresini erkeklerde 18 ve kadınlarda 20 olarak bulmuşlar ve erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğunu bildirmişlerdir [152]. Türkiye’den yapılan çalışmalarda bu süre üç farklı literatürde incelenmiş olup 5 yıl ile 10.8 yıl arasında idi [142, 144, 145]. Bizim çalışmamızda ortalama hastalık süresi 14.55 yıl olarak tespit edildi. Bu fark hastanemizin 3.basamak tedavi merkezi olmasından ve uygun tedaviye ulaşamamış hastaların başvurmamasından kaynaklanmış olabilir. Çalışmamızda hastalık süresi ile cinsiyet arasında anlamlı bir korelasyon da tespit edilmedi.

Yunanistan’dan Rigopoulos ve ark.’nın 784 hastanın sosyodemografik ve klinik özelliklerini ortaya koydukları çok merkezli epidemiyolojik çalışmada ailede psoriasis öyküsü %35 olarak bulunmuştur [147]. Truong ve ark. ise bu oranı %53.5 olarak tespit etmişlerdir [151]. Ayrıca cinsiyet açısından ailede psoriasis öyküsü sadece Rigopoulos ve ark. tarafından değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır [147]. İtalya’dan Sampogna ve ark.’nın hospitalize 936 psoriasis hastasında yaş, cinsiyet, yaşam kalitesi ve psikolojik distressi araştırdıkları çalışmalarında aile öyküsü oranlarını 65 yaş altında %48, 65 yaş ve üzerinde %32,2 olarak bulmuşlardır [148]. Türkiye’den yapılan çalışmalarda bu oran %18.3 ile %33.5 arasında değişmektedir [7, 140-145]. Bizim çalışmamızda ailede psoriasis hikayesi hastaların %32.8’inde vardı ve cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermiyordu. Bu sonuçlar literatür ile uyumluydu. Yukarıda belirtildiği gibi aile öyküsü olanlarda hastalık başlama yaşı daha düşüktü. Aynı zamanda aile hikayesi olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun hastalık süresi tespit edildi. Bu farkın muhtemelen aile hikayesi olanlarda hastalığın daha erken yaşta başlamasıyla ilişkili olduğu düşünüldü.

Literatürde sadece Tekin ve ark. ile Akoğlu yapmış oldukları çalışmalarında aile öyküsü ile PAŞİ skoru arasında ilişki olup olmadığını araştırmış ve her iki çalışmada da anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir [140, 144]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde aile hikayesi ile PAŞİ arasında korelasyon tespit edilemedi. Ayrıca

aile hikayesi ile cinsiyet, PAŞİ'nin 10'un üzerinde olması, sigara ya da alkol kullanımını arasında da anlamlı fark tespit edilemedi.

Psoriasisın stres ile ortaya çıkan veya alevlenen bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Brezilya'dan Leovigildo ve ark. dermatoloji servisinde takipli 60 psoriasis hastası üzerinde yapmış oldukları kesitsel çalışmalarında hastalık tipi ve tedavi seçeneğinden bağımsız olarak hastaların %85'inde stres tespit etmişler ve kadınlarda stres seviyesini daha yüksek bildirmişlerdir [159]. Çalışmamızda hastaların yaklaşık %30'u stres tariflemiş olup stres tarifleyen hastalarda anlamlı derecede yüksek sigara kullanım oranları mevcuttu. Sigara kullanımının stres ilişkili olarak artmış olması beklenebilen bir sonuçtur. Stres öyküsü ile yaş, cinsiyet, hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, aile öyküsü, alkol kullanım oranları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi. Literatürde stres öyküsü ile diğer parametreleri karşılaştıran verilere rastlamadığımız için karşılaştırma yapılamadı.

Sigara ve alkolün psoriasisın tetikleyici faktörlerinden olduğu düşünülmektedir. Truong ve ark. sigara kullanım oranını %19.1, alkol kullanım oranını %72 olarak bulmuşlardır. Hägg ve ark. sigara kullanımını cinsiyete göre karşılaştırmış ve kadınlarda sigara kullanım oranını(%31.3) erkeklerden (%21,8) anlamlı derecede daha yüksek tespit etmişlerdir [152]. Türkiye İstatistik Kurumu 2012 yılı verilerine göre ülkemizde sigara içme oranı erkeklerde %41,4, kadınlarda %13,1, toplamda ortalama %27,1; alkol kullanma oranı erkeklerde %17.2, kadınlarda %3.8, toplamda ortalama 10,4 olarak bulunmuştur. Türkiye'den yapılan çalışmalarda psoriasisli hastalarda sigara kullanım oranı %18.1 ile %54.5 arasında, alkol kullanım oranı %1 ile %19.6 arasında değişmektedir [7, 140-142, 144, 145]. Bizim çalışmamızda sigara kullanma oranı %38.5 iken alkol kullanma oranı %5.6 idi. Bu farklılıkların yöresel ve sosyokültürel farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Sigara içme oranı erkeklerde %49.1, kadınlarda %26.4 iken alkol kullanma oranı erkeklerde %9.3, kadınlarda %1.2 idi. Erkeklerde kadınlara göre sigara veya alkol kullanma oranı anlamlı derecede yüksekti. Bu veri Türkiye'nin genel popülasyon verilerine benzerdir.

İtalya'dan Fortes ve ark. sigara kullanımının psoriasis şiddetiyle olan ilişkisini 818 hasta üzerinde araştırmışlar ve sigara kullanımının psoriasis için güçlü

bir risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir. Danielsen ark. da yapmış oldukları çalışmada aynı sonuca ulaşmışlardır [155, 160]. Tekin ve ark ile Turan ve ark. sigara veya alkol kullanımıyla PAŞİ arasındaki korelasyonu araştırmışlar ancak anlamlı bir korelasyon tespit edememişlerdir [140, 142]. Aykol ve ark. ile Akoğlu sadece sigara kullanımı ile PAŞİ ilişkisini araştırmışlar ve benzer şekilde anlamlı bir korelasyon saptayamamışlardır [141, 144]. Diğer çalışmalarda sigara ve alkol kullanımı ile PAŞİ ilişkisi araştırılmamıştır. Çalışmamızda sigara içen hastaların ortalama PAŞİ değeri içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Çalışmamızda sigara kullanma oranlarının daha yüksek, alkol kullanma oranlarının ise daha düşük olduğunu görmekteyiz. Bu fark yöresel, sosyoekonomik ve kültürel farklardan kaynaklanmış olabilir. Alkol kullanımı ile PAŞİ arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Son zamanlarda psoriasis multisistem bir hastalık olarak kabul edilmekte olup literatürde psoriasise eşlik eden birçok sistemik hastalık tanımlanmaktadır. Çeşitli yayınlarda psoriasis hastalarında, santral obesite, tip 2 diyabet, insülin rezistansı, hipertansiyon ve kombine hiperlipidemi içeren metabolik sendrom riskinde artış olduğu ve psoriasis ile kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, koroner kalp hastalıkları ve hiperlipidemi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [132, 133]. İspanya'dan Sanchez-Carazo ve ark. 1022 orta ve şiddetli psoriasis hastası ile yapmış oldukları kesitsel çalışmada hastaların %72'sine en az bir, %46'sına birden fazla komorbid hastalık eşlik ettiğini bulmuşlar bu hastalıkların başında dislipidemi, obezite, psoriatik artrit, hipertansiyon, anksiyete bozukluğu, tüberküloz, uyku bozuklukları, depresyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar geldiğini bildirmişlerdir. Türkiye'den yapılan yayınlarda eşlik eden komorbidite %11.8 ile %37.6 arasında bulunmuş ve en fazla eşlik eden hastalık olarak hipertansiyon ve diyabet, astım/KOAH, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, tiroid hastalıkları ve psikiyatrik bozukluklar vurgulanmıştır [141, 142, 144, 145]. Bizim çalışmamızda ise hastaların %35'ine en az bir sistemik hastalık eşlik ediyordu. Bunların başında %13.3 ile hipertansiyon, %10.4 ile diyabet, %4.3 ile astım/KOAH ve %3.5 ile hiperlipidemi %4 ile koroner arter hastalığı ve %3 ile tiroid hastalıkları geliyordu. Çalışmamızda eşlik eden sistemik hastalığı olanlarda yaş ortalamasını ve başlangıç yaş ortalamasını istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek tespit ettik. Bunun nedeni sistemik

hastalıkların ilerleyen yaşla birlikte sıklığının artması ve bundan dolayı yaş ortalamalarının daha yüksek olması olabilir.

Psoriasis klinik tipleri arasında en sık görüleni kronik plak tip psoriasistir. Yabancı literatürde plak tip %63,9 - 89.1, guttat tip %3.6 – 15.2, ertrodermik tip %1.5 - 2, palmopantar psoriasis %1,1 - 7.5, invers tip %0.6 - 1, püstüler psoriasis %1 - 7 arasında bildirilmiştir [147, 150, 153, 154, 161]. Türkiye’den yapılan çalışmalarda ise plak psoriasis %64.5 - 90, guttat psoriasis %2.4 - 34.7, eritrodermik psoriasis %1.1 - 5.1, palmopantar psoriasis %1.4 - 14.7, invers psoriasis %0.4 - 7.8, lokalize püstüler psoriasis %0.8 - 5.4, generalize püstüler psoriasis %0.4 - 5.4 arasında bildirilmiştir [7, 140-142, 144, 145]. Bizim çalışmamızda ise %75,8’inde plak, %12.6 guttat, %5.3 palmopantar, %2.4 invers, %1.7 eritrodermik, %1.4 palmopantar püstüler ve %1’inde generalize püstüler tip saptandı. Sonuçlarımız literatür ile genel olarak benzerdi. Literatürde klinik tipler ile cinsiyet arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara baktığımızda Rigopolous ve ark. kadınlarda guttat ve palmopantar, erkeklerde ise plak psoriasis anlamlı derecede daha yüksek bildirilmiştir [147]. Rifaioğlu ve ark.’nın çalışmalarında sadece generalize plak psoriasis erkeklerde anlamlı derecede daha fazla görülürken diğer tipler ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [145]. Bizim çalışmamızda ise klinik tipler ile cinsiyet arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Literatürde daha çok tırnak ve eklem tutulumu üzerinde durulmuş saçlı deri, yüz, genital ve intertriginöz bölge gibi spesifik bölge tutulumlarına az sayıda makalede değinilmiştir. Literatürde saçlı deri tutulumu %59 - 79, yüz tutulumu %10 - 29.3, genital tutulum %11 – 24.8, intertriginöz tutulum %14 - 35, tırnak tutulumu %27 - 62.2, eklem tutulumu %4.1 - 16.7 arasında bildirilmiştir [140-142, 144, 145, 147, 150, 151]. Çalışmamızda tutulum bölgelerine göre sırası ile alt ve üst ekstremiteler %86, gövde %71, saçlı deri %60, tırnak %36, genital %16, yüz %13, palmopantar %10, intertriginöz %10, eklem %8 oranında tutulmuştu. Sonuçlarımız literatür ile genel olarak uyumluydu.

Rigopoulos ve ark. bir çok bölge tutulumunu erkeklerde anlamlı derecede daha yüksek bildirmiştir. Çalışmamızda ise erkeklerde üst ekstremiteler (%89.4/%83.8), alt ekstremiteler (%89/%83) ve tırnak tutulumu (%43.1/%26.6); kadınlarda ise

intertriginöz tutulum (%14.2/%7.2) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Alt ekstremitte, üst ekstremitte ve tırnak tutulumunun erkeklerde daha sık görülmesi çalışmamızdaki erkek hastaların PAŞİ skorunun daha yüksek olması ve erkeklerin daha aktif iş hayatları nedeni ile köbnerizasyona bağlı olarak; intertriginöz tutulumun kadınlarda daha sık görülmesi ise inframammarian bölge tutulumunun sadece kadınlarda görülebilmesi ve kadınların iç çamaşırı kullanımlarındaki ve giysilerindeki farklılıklara bağlı olarak köbnerizasyon gelişimi ile ilişkili olabilir.

Tutulum bölgelerinin ayrı ayrı aile öyküsü oranlarına baktığımızda skalp ve genital bölge tutulumu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek aile öyküsü tespit ettik. Literatürde aile öyküsü ile tutulum bölgeleri arasında herhangi bir ilişkiiden bahseden veriye rastlanılmadı.

Tırnak tutulumunu Rigopoulos ve ark. %27, Truong ve ark. %41.4 olarak bulmuşlardır [147, 151]. Türkiye’den yapılan çalışmalarda bu oran %16 ile %62.2 arasında bulunmuştur [7, 140-142, 144, 145]. Bizim çalışmamızda da bu oran %35.6 olarak bulundu. Tırnak tutulumunu ile eklem tutulumunun ilişkili olduğu pek çok araştırmada bildirilmiştir [140-142, 144, 145, 162]. Bizim çalışmamızın sonucu da bu bilgilerle uyumluydu. Çalışmamızda ayrıca tırnak tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oranda saçlı deri, yüz ve genital bölge tutulumu tespit edildi. Literatürde tırnak tutulumunu bu bölgelerle kıyaslayan başka bir çalışmaya rastlayamadık. Literatürde tırnak tutulumunun psoriasisın diğer parametreleri ile kıyaslandığı bir tane makaleye ulaşıldı. Akoğlu çalışmasında tırnak tutulumu olan hastalarda hastalık süresinin daha uzun, hastalığın daha şiddetli seyrettiğini, eklem tutulumunun daha sık görüldüğünü, sistemik tedavi alım oranlarının daha yüksek olduğunu ve tırnak tutulumunun erkeklerde daha sık görüldüğünü tespit etmiştir [144]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde erkeklerde (%43.1) kadınlara (%26.6) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tırnak tutulum oranı mevcuttu. Hastalık süresi ve PAŞİ skoru tırnak tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı derecede yüksekti.

Artropati sıklığı yabancı literatürde %6.5 - 29,8; Türkiyeden yapılan çalışmalarda ise %4.1 - 16.7 arasında bulunmuştur [140-142, 144, 145, 147, 150, 151, 153, 154, 158, 162]. Psoriatik artritli hastaların cinsiyet açısından

değerlendirildiği çalışmaların bir kısmında cinsiyet açısından fark görülmezken, Hägg ve ark. kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksek eklem tutulumu saptamışlardır [142, 151, 152, 162]. Psoriatik artritin yaş, hastalığın başlama yaşı, sigara-alkol kullanımı, ailede psoriatik artrit öyküsü, VKİ, ve hastalık süresi açısından değerlendirildiği çalışmalarda anlamlı fark bulunamamıştır [142, 151, 162]. İran'dan Jamshidi ve ark. 320 psoriasis hastasını kesitsel olarak değerlendirerek psoriatik artrit prevalansını ortaya koydukları ve psoriatik artriti olan ve olmayan hastaların epidemiyolojik ve klinik özelliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında eklem tutulumu olan hastalarda PAŞİ'yi daha yüksek bulmuşlardır [162]. Turan ve ark. ise eklem tutulumu ile PAŞİ arasında anlamlı fark bulamamışlardır [142]. Bizim çalışmamızda ise artropati sıklığı %8 olarak bulundu. Eklem tutulumu ile cinsiyet, aile öyküsü, hastalık süresi ve PAŞİ şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi. Eklem tutulumu, tırnak tutulumu olan hastaların %11.7'sinde görülürken tırnak tutulumu olmayan hastaların %5.9'sunda görülüyordu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Literatürde eklem tutulumunu diğer spesifik bölge tutulumları ile kıyaslayan çalışmalara baktığımızda skalp, intergluteal/perianal ve sırt tutulumu ile eklem tutulumu arasında anlamlı korelasyonlar bildirilmiştir [163-165]. Bizim çalışmamızda ise eklem tutulumu ile tırnak hariç diğer spesifik bölge tutulumları arasında anlamlı fark tespit edilemedi. İntergluteal bölge tutulumu kaydedilmediği için bununla istatistiksel bir kıyaslama yapılamadı.

Yurt dışından yapılan çalışmalarda ortalama PAŞİ 8,3 - 8,6 arasındaydı [150, 153, 154, 160]. Türkiye'den yapılan çalışmalarda bu değer 4.4 ile 14.3 arasındaydı [7, 140-142, 144, 145, 150]. Çalışmamızda hastaların ortalama PAŞİ değerini 9,25 olarak tespit ettik. Çalışmamızdaki PAŞİ ortalamasının literatüre göre daha yüksek olmasını merkezimizin 3.basamak tedavi ünitesi olmasına ve şiddetli hastaların başvurmasına bağlayabiliriz.

İtalya'dan Sampogna ve ark.'nın 936 psoriasis hastasının farklı klinik tiplerinin semptomlarının prevalansını ortaya koydukları çalışmada orta ve şiddetli olarak kabul edilen PAŞİ 10'dan büyük hasta oranını %24.1 olarak bulmuşlardır [153]. Türkiye'den yapılan çalışmalarda bu %15 ile %34 arasında bulunmuştur [140, 141, 144, 145]. Bizim çalışmamızda ise PAŞİ 10'dan büyük hasta oranını %34

olarak bulundu. Sonuçlar literatür ile genel olarak uyumlu olup orta ve şiddetli psoriasisın, hastaların yaklaşık 1/3'ünü oluşturduğunu söyleyebiliriz.

Aile hikayesine göre PAŞİ ortalaması literatürde Tekin ve ark. ile Akoğlu tarafından incelenmiş olup bu çalışmalarda ailede psoriasis hikayesi ile PAŞİ arasında korelasyon olmadığı saptandı.[140, 144]. Bizim çalışmamızda da aile hikayesi ile PAŞİ değeri arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Hägg ve ark. çalışmalarında ortalama PAŞİ değerini erkeklerde anlamlı derecede daha yüksek olarak tespit etmişler ve çoklu lineer regresyon analizine göre kadın cinsiyetin daha düşük PAŞİ skoru için anlamlı bir değişken olduğunu bildirmişlerdir [152]. Akoğlu'nun yaptığı çalışmada da PAŞİ benzer şekilde erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur [144]. Ancak diğer bazı çalışmalarda ise cinsiyet ile PAŞİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [7, 140, 150]. Bizim çalışmamızda da erkek hastaların ortalama PAŞİ değeri kadın hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Aynı zamanda hastalık süresi arttıkça PAŞİ değerinin istatistiksel olarak arttığı tespit edildi. İsveç'ten Berg ve ark. 9 psoriasis hastası ile yapmış oldukları prospektif çalışmada stres seviyeleri ile psoriasisle kötüleşme arasında anlamlı bir ilişki tespit edememişlerdir [166]. Kanada'dan Gaston ve ark. ise yapmış oldukları prospektif çalışmada çok değişkenli istatistiksel analizde psoriasis şiddeti ile psikolojik stres arasında anlamlı korelasyon bildirmişlerdir [167]. Çalışmamızda sigara ve stres de PAŞİ ile anlamlı ilişkisi olan parametreler olarak saptandı. PAŞİ ile ilişkili bulunan parametreler ile çoklu lojistik regresyon analizi yapıldığında yalnızca erkek cinsiyet ve hastalık süresinin PAŞİ yüksekliği için bağımsız risk faktörleri olduğu bulundu. Hastalık süresindeki her bir yıllık artış PAŞİ 10'un üzerinde olma olasılığını %1.6 oranında arttırırken, erkek cinsiyet PAŞİ 10'un üzerinde olma olasılığını %62 oranında arttırıyordu. Hastalık süresinin PAŞİ'ye olan etkisiyle ilgili literatürde herhangi bir veriye rastlamadık.

Literatürde psoriasis hastalarının daha önce kullanmış oldukları tedavileri içeren az sayıda veriye rastlandı. ABD'den Truong ve ark. 568 hasta ile yapmış oldukları 2015 yılında yayınlanan çalışmada hastaların daha önce aldığı tedaviler, almakta olduğu tedaviler, tedavide kalım süresi ve fayda görme oranlarını

kıyaslamışlardır. Hastaların daha önce aldığı tedaviler bakıldığında antralin %29.4, topikal steroid %29.6, topikal retinoid %17.6, fototerapi %43.1, oral retinoid %7.2, metotreksat %19.2, siklosporin %4.8, adalimumab %5.8, etanercept %13.9, infliksimab %4.9, ustekinumab %0.4 ve golimumab %0.2 olarak bulunmuştur [151]. Menter ve arkadaşları 2001 yılında en sık reçetelenen sistemik ajanın %42.5 ile metotreksat olduğunu bildirilmiştir [168]. Çalışmamızda hastaların daha önce kullanmış oldukları tedavilerden topikal steroid ve nemlendirici kullanımı oranları %90'ın üzerinde iken D vitamin analogları %73.3, fototerapi %36, asitretin %21, metotreksat %44, siklosporin %19, adalimumab %5.2, infliksimab %3.5, etanercept %1.5 ve ustekinumab %0.5 idi. Topikal antralin kullanan hasta bulunmuyordu. Bu da antralinin hasta konforu açısından yavaş yavaş terk edilmesi ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda da en sık reçetelenen sistemik ajanın metotreksat olduğu görüldü. Türkiye'den bununla ilgili yapılmış başka bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda hastaların daha önce kullanmış oldukları tedaviler ile cinsiyet arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi.

Hastaların başvuru sırasında almakta olduğu veya başlanan tedavilere bakıldığında Truong ve ark.'nın çalışmasında hastaların %72.6'sı topikal tedavi, %5.9' u fototerapi, %14.1 konvansiyonel, %12,3 biyolojik tedavi alıyordu [151]. Türkiye'den yapılan çalışmalarda topikal tedavi kullanım oranı %57,9 ile %68.7 arasında, sistemik tedavi kullanım oranı ise %31.2 ile %42 arasında değişmektedir [140, 141, 144]. Rifaioğlu ve ark.'nın çalışmasında ise topikal steroidler %88,3, kalsipatriol %53,7, metotreksat %25,7, asitretin %47, siklosporin %10,2, DbUBV %47,3, infliksimab %2.4 ve etanercept %2,6 olarak bulunmuştur [145]. Tekin ve ark. hastalığın başlama yaşı ve cinsiyet ile tedavi seçenekleri arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır [140]. Akoğlu ise çalışmasında erkek hastalarda sistemik tedavi kullanım oranını kadın hastalara kıyasla daha yüksek olarak bulmuştur [144]. Tekin ve ark. ile Akoğlu çalışmalarında sistemik tedavi verilen hastalarda PAŞİ skorunu topikal tedavi verilen hastalara göre daha yüksek olarak buldular [140, 144]. Çalışmamızda hastaların almakta olduğu tedavi oranları; topikal tedavi %13.6, fototerapi %13, metotreksat %40, asitretin %11, siklosporin %10, adalimumab %7, infliksimab %0.7, etanercept %0.5, ustekinumab %2.8 idi. Gruplara göre hastaların %62'si konvansiyonel, %14'ü topikal, %13 fototerapi ve %11 biyolojik tedavi

almaktaydı. Bu çalışmalara göre bizim çalışmamızdaki hastaların daha az topikal ve daha fazla sistemik tedavi kullanmaları PAŞİ ortalamalarının daha yüksek olması ile açıklanabilir. Biyolojik tedavi alan hastalarda hastalık süresi ve yaş ortalaması diğer gruplara göre anlamlı derecede daha yüksek tespit edildi. Bunun nedeni biyolojik tedavilerin diğer tedavilere yanıtsız ya da uyumsuz olan hastalarda ve sadece 3. basamak tedavi merkezlerinde tercih edilmesi nedeni hastaların bu tedaviye ulaşmasına kadar geçen süreye bağlı olabilir. Hastaların almakta olduğu tedaviler ile cinsiyet arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi. Bunun nedeni hastalığın erkeklerde daha şiddetli seyretmesine rağmen kadınların yaşam kalitesini daha fazla etkilemesine bağlı olarak benzer şekilde sistemik tedavi başlanmasıyla ilişkili olabilir. Rifaioğlu ve ark. çalışmalarında artropatik hastalarda daha fazla biyolojik tedavi kullanım oranı bildirmişlerdir [145]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde biyolojik tedavi ve konvansiyonel tedavileri alan grupta tırnak ve eklem tutulumu oranı daha yüksek olarak saptandı.

Çalışmamızın eksik yönleri hastaların hesaplanan PAŞİ değerlerinin hastaların dosyalarının açıldığı tarihteki değerleri olup burada tedavi alan ve almayan hastaların PAŞİ değerleri ayrı ayrı hesaplanamamıştır. Yine PAŞİ değerinin psoriasis takip poliklinimizde farklı zamanlarda farklı doktorlar tarafından hesaplanması da standardizasyon açısından çelişkili olabilir. Ayrıca her veri her hastada kaydedilememiş olup verisi olan hastalar üzerinden istatistik yapılmıştır.

Çalışmamızda psoriasisin sosyodemografik, klinik ve tedavi özellikleri geniş bir hasta serisi ile değerlendirilerek yurt içi ve yurt dışından daha önce yapılmış çalışmalarla benzerlik ve farklılık ortaya konulmuştur. Çalışmamız her ne kadar Türkiye’den şimdiye kadar yapılmış psoriasis hastalarının değerlendirildiği en geniş hasta serisini içerse de verileri daha iyi değerlendirebilmek ve daha doğru yargılara varabilmek için psoriasis ile ilgili çok merkezli bir kayıt sistemi kullanılarak yapılacak daha geniş çaplı ulusal çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Psoriasis gerek epidemiyolojisi ve etyopatogenezi, gerek eşlik edebildiği sistemik hastalıklar, gerekse tedavisiyle ilgili çok sayıda çalışmaların halen devam ettiği, hakkındaki bilgilerimizi sürekli güncellememiz gereken yaygın bir hastalıktır. Biz de bu hastalığı her yönüyle daha iyi tanıyabilmek, sosyodemografik ve klinik özelliklerini inceleyerek diğer çalışmalarla benzer ve farklı yönlerini ortaya koyabilmek ve psoriasise yaklaşıma ışık tutabilmek amacıyla araştırmayı uygun gördük.

Bu çalışma ile kliniğimizde takip ettiğimiz 915 psoriasis hastasının sosyodemografik ve klinik özellikleri ile tedavi seçeneklerini retrospektif olarak kapsamlı bir şekilde değerlendirdik. Çalışmamız Türkiye’den yapılmış olan psoriasis hastalarının değerlendirildiği en geniş hasta serisini içeren çalışmadır. Aynı zamanda diğer birçok çalışmadan daha fazla parametreyi değerlendirmiş ve literatürlerle benzerlikleri ve farklı yönleri tartışılmıştır.

Çalışmamızda öne çıkan bazı anlamlı sonuçlar elde ettik:

- Aile hikayesi olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük hastalık başlama yaşı ve daha uzun hastalık süresi,
- Eşlik eden sistemik hastalığı olanlarda yaş ortalamasının ve başlangıç yaş ortalamasını istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu,
- Erkeklerde üst ekstremitte, alt ekstremitte ve tırnak tutulumu; kadınlarda ise intertriginöz tutulumun istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olması,
- Saçlı deri ve genital tutulumu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek aile öyküsü,
- Saçlı deri, yüz, genital ve intertriginöz tutulumların istatistiksel olarak anlamlı şekilde birbiri ile ilişkili olduğu; saçlı deri ve genital tutulumun ayrıca tırnak tutulumu ile ilişkili iken eklem tutulumunun yalnızca tırnak tutulumu ilişkili olduğu,
- Sigara içmenin cinsiyete bağımlı bir risk faktörü olduğu, şiddetli psoriasis için sadece erkek cinsiyetin ve hastalık süresinin bağımsız risk faktörü

olduğu, hastalık süresindeki her bir yıllık artış PAŞİ 10'un üzerinde olma olasılığını %1.6 oranında arttırırken, erkek cinsiyet PAŞİ 10'un üzerinde olma olasılığını %62 oranında arttırdığı,

- En sık reçetelenen sistemik ajanın metotreksat olduğu,
- Biyolojik tedavi alan hastalarda hastalık süresi ve yaş ortalaması diğer gruplara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu,
- Biyolojik tedavi ve konvansiyonel tedavileri alan grupta tırnak ve eklem tutulumu oranı daha yüksek olduğu sonuçlarına ulaştık. Bu veriler daha önceki çalışmalarda hiç ya da yetersiz düzeyde değerdendirildiğinden, daha doğru sonuçlara ulaşabilmek için bu verileri de içeren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Psoriasis beraberinde birçok birlikteliği gösterebilen, komorbiditeleri olan, yaygın görülen kronik bir hastalık olması açısından hastalarının kayıtları dikkatli ve kapsamlı bir şekilde tutulmalıdır. Hastalığın demografik ve klinik özelliklerinin bilinmesi hastaların daha doğru değerdendirilmesi ve tedavisinde dermatoloğa yol gösterici olacaktır.

ÖZET

Amaç: Psoriasis sık görülen, komorbiditeleri olan kronik, tekrarlayıcı, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Ülkemizde psoriasisin sosyodemografik, klinik ve tedavi özellikleri ile ilgili geniş hasta serileri ile yapılmış ve kapsamlı çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışma ile kliniğimizde yeni tanıli veya takipli 915 hastanın sosyodemografik, klinik ve tedavi özelliklerinin kapsamlı bir şekilde araştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Mart 2013-Şubat 2017 tarihleri arasında Psoriasis polikliniğimize başvurmış klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış yeni tanıli veya takipli toplam 915 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi (VKİ), hastalık başlangıç yaşı ve süresi, aile öyküsü, sigara ve alkol kullanma öyküsü, eşlik eden hastalıkları, psoriasis tipi, tutulum bölgeleri, psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) ve kullandığı tedaviler kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda erkek kadın oranı 1.18, ortalama hasta yaşı 43.57, ortalama hastalık başlangıç yaşı 29.01 ve ortalama hastalık süresi 14.55 yıldır. Hastaların %38.7'si sigara, %5.6'sı alkol kullanıyordu. Hastaların ortalama VKİ 27.95 olup VKİ ile PAŞİ arasında anlamlı korelasyon yoktu. Hastaların %32.8'inde ailede psoriasis öyküsü mevcut olup ailede psoriasis öyküsü olanlarda hastalık daha erken yaşta başlıyordu ve hastalık süresi daha uzundu. Hastaların %35.08'inde eşlik eden en az bir sistemik hastalık vardı ve eşlik eden hastalığı olanların ortalama yaşı daha fazla ve ortalama hastalık başlangıç yaşı daha geçti. En sık görülen hastalık tipi plak psoriasis idi. Saçlı deri, yüz, genital ve intertriginöz tutulumların istatistiksel olarak anlamlı şekilde birbiri ile ilişkili olduğu görüldü. Saçlı deri ve genital tutulum ayrıca tırnak tutulumu ile ilişkili iken eklem tutulumu ile yalnızca tırnak tutulumu ilişkili bulundu. Hastaların ortalama PAŞİ değeri 9,25 olup hastaların %33.7'sinde PAŞİ 10'dan büyüktü. Erkek cinsiyet ve uzun hastalık süresi PAŞİ yüksekliği için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Hastaların %62'si sistemik konvansiyonel, %14'ü topikal, %13'ü fototerapi ve %11'i biyolojik ajan tedavisi alıyordu.

Sonuç: Bu çalışma psoriasis hastalarının sosyodemografik, klinik ve tedavi verilerinin araştırıldığı ülkemizde yapılmış en geniş hasta serisi ve en çok parametrenin kullanıldığı bir çalışmadır. Ortalama hasta yaşı, ortama hastalık başlanma yaşı, kadınlarda daha düşük hastalık başlama yaşı, ortalama hastalık süresi, ailede psoriasis öyküsü oranı, aile hikayesi olanlarda daha düşük hastalık başlama yaşı, erkek hastalarda daha fazla sigara ve alkol kullanım oranı, sigara kullananlarda daha yüksek PAŞİ değeri, eşlik eden sistemik hastalık oranı, psoriasis klinik tiplerinin ve tutulum bölgelerinin oranları, erkeklerde kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tırnak tutulum oranı, hastalık süresi ve PAŞİ skorunun tırnak tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek olması, ortalama PAŞİ değeri, PAŞİ 10'dan büyük hasta oranı, ailede psoriasis hikayesi ile PAŞİ arasında ilişki olmadığı, en sık kullanılan sistemik tedavinin metotreksat olması, konvansiyonel tedavi ve biyolojik tedavi alan grupta tırnak ve eklem tutulumu oranı daha yüksek olması gibi bulgularımız literatürle benzerlik göstermekteydi. Erkeklerde üst ekstremitte, alt ekstremitte ve tırnak tutulumunun; kadınlarda ise intertriginöz tutulumun istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olması, skalp ve genital bölge tutulumu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek aile öyküsü, tırnak tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oranda saçlı deri, yüz ve genital bölge tutulumu, erkek cinsiyetin ve hastalık süresinin uzamasının PAŞİ'yi arttıran bağımsız birer risk faktörü olduğu, aile hikayesi olanlarda daha uzun hastalık süresi, eşlik eden sistemik hastalığı olanlarda yaş ortalaması ve hastalık başlangıç yaşı ortalamasının daha yüksek olması, biyolojik tedavi alan hastalarda hastalık süresi ve yaş ortalaması diğer gruplara göre anlamlı derecede daha yüksek olması çalışmamızda tespit ettiğimiz ancak daha önce literatürde incelenmemiş parametrelerdir. Bu nedenle çalışmamızın literatüre katkıları olacağını ve dermatologlara psoriasis hastalarını değerlendirirken yol gösterici olacağını düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Psoriasis, sosyodemografi, klinik özellikler

ABSTRACT

Aim: Psoriasis is a common, repetitive, inflammatory skin disease with comorbidities. The number of the comprehensive sociodemographic study of psoriasis conducted with a large number of patient series is very limited in our country. This study aimed to investigate sociodemographic, clinical and therapeutic characteristics of 915 newly diagnosed or follow-up patients from our clinic.

Materials and methods: In total, the file records of 915 newly diagnosed or follow-up patients who admitted our psoriasis applied clinic and/or were diagnosed with psoriasis histopathologically between March 2013- February 2017 were retrospectively investigated. Patients' age, gender and body mass index (BMI), the age of onset and duration of disease, family history, history of smoking and alcohol consumption, concomitant diseases, psoriasis type, involvement zones, psoriasis area severity index (PASI) and treatments were recorded.

Results: In our study, the male to female ratio was 1.18, the mean age of patients was 43.57, the mean age of onset was 29.01 and the mean duration of illness was 14.55 years. 38.7% of the patients were smoking and 5.6% were using alcohol. The mean BMI of the patients was 27.95 and there was no significant correlation between BMI and PASI. In 32.8% of the patients who have psoriasis in their family history have earlier disease onset and longer disease duration. 35.08% of the patients had at least one concomitant systemic disease and the mean age and mean age at onset of disease were higher in these patients. The most common type of disease was plaque psoriasis. It was seen that the scalp, face, genital and intertriginous involvements were statistically associated with each other. Scalp and genital involvement were also associated with nail involvement while joint involvement was associated only with nail involvement. The mean value of PASI is 9.25 as PASI is greater than 10 in 33.7% of the patients. Being male and prolonged disease duration were found as independent risk factors for PASI level. 62%, 14%, 13% and 11% of the patients were getting systemic conventional therapy, topical therapy, phototherapy and biologic agent therapy, respectively.

Conclusion: This study investigates sociodemographic, clinic and therapeutic data of psoriasis patients using the largest patient series and the veriest number of parameters ever used in our country. The findings such as the mean age of patients, the mean age of onset, lower age of onset in women, mean duration of illness, rate of psoriasis in family history, earlier age of onset in patients with family history, more smoking and alcohol use rate in male patients, higher PASI value in smokers, the rate of comorbid systemic disease, the ratio of clinical types of psoriasis and areas of involvement, statistically significant higher nail involvement rate in women than in men, the higher disease duration and PASI score in patients with nail involvement compared to patients without nail involvement, average PASI value, the rate of patients with PASI score higher than 10, lack of association of family history with PASI, having methotrexate is the most frequently used systemic treatment, higher rate of nail and joint involvement in the group receiving conventional treatment and biological treatment were similar to the literature. Following parameters including the statistically higher upper and lower extremity and nail involvement in man and intertriginous involvement in women; statistically significantly higher family history in the patients with scalp and genital region involvement; significantly higher scalp, face and genital area involvement in patients with nail involvement compared to patients without it; the fact that being male and prolongation of the duration of disease are the independent risk factors that increase PASI; longer disease duration in patients with family history; higher mean age and age of onset in patients with comorbid systemic disease; significantly longer disease duration and higher mean age in patients taking biological treatment compared to other groups were detected in our study but were not reported in the literature before. For this reason, we think that our work will contribute to the literature and will guide dermatologists in evaluation of psoriasis patients.

Keywords: Psoriasis, sociodemography, clinical features

KAYNAKLAR

1. van de Kerkhof PCM, J. S. Psoriasis. in Dermatology, Bologna JL JJ, Rapini RP ve ark., Editor. 2.th ed. İspanya: Mosby, 2008; 115-135.
2. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. in Dermatoloji, Tüzün Y GM, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL., Editor. 3.th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008; 745-763.
3. Pathirana D, Ormerod A, Saiag P., et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009; 23(s2): 1-70.
4. Erkek E. Psoriasis Etiyopatogenezi. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2008; 1(3): 1-14.
5. Braun-Falco O PG, Wolff HH, Burgdorf WHC. in Dermatology, O B-F, Editored. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2000; 585-610..
6. Gürer MA, Adışen E. Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. Turkderm-Türk Arch Dermatol Venerology 2008(42): 15-17.
7. Kundakci N, Türsen Ü, Babiker MO., et al. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. Int J Dermatol. 2002; 41(4): 220-224.
8. Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. Clin Exp Dermatol. 2001; 26(4): 321-325.
9. Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies. J Am Acad Dermatol 2003; 49(2): 51-56.
10. Brandrup F, Holm N, Grunnet N., et al. Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution. Acta Derm Venereol. 1981; 62(3): 229-236.

11. Capon F, Munro M, Trembath R., et al. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol.* 2002; 118(5): 745-751.
12. Veal C, Clough R, Barber R., et al. Identification of a novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS1 and candidate loci. *Journal of medical genetics* 2001; 38(1): 7-13.
13. Chandra A, Ray A, Senapati S., et al. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Molecular immunology* 2015; 64(2): 313-323.
14. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13(3): 450-456.
15. Burden AD, Hodgins M, Tillman D., et al. Genetics of psoriasis: paternal inheritance and a locus on chromosome 6p. *J Invest Dermatol.* 1998; 110(6): 958-960.
16. Asumalahti K, Laitinen T, Itkonen-Vatjus R., et al. A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8), is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. *Human molecular genetics* 2000; 9(10): 1533-1542.
17. Naldi L, Peli L, Parazzini F., et al. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44(3): 433-438.
18. Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE., et al. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol.* 2010; 130(5): 1213-1226.
19. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002; 16(3): 241-248.

20. Burden AD KB. Psoriasis and Related Disorders. in Rook's Textbook of Dermatology, Griffiths C BJ, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, Editor. 9.th ed. Oxford: Blackwell, 2016; 35.1-.46.
21. Şanlı B. Psoriyazis Epidemiyolojisi ve Genetiği. Türkiye Klinikleri J Dermatol Special Topics 2012; 5(3): 1-7.
22. Hazneci E, Doğan G. Psoriasisli olgularda tüberkülin reaksiyonu ve koebner gelişimi: kontrollü çalışma. Turkderm; 1(37): 108-112.
23. Hone S, Donnelly M, Powell F., et al. Clearance of recalcitrant psoriasis after tonsillectomy. Clin Otolaryngol Allied Sci. 1996; 21(6): 546-547.
24. Gudjonsson J, Thorarinsson A, Sigurgeirsson B., et al. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. Br J Dermatol. 2003; 149(3): 530-534.
25. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. Clin Dermatol. 2007; 25(6): 606-615.
26. Herman SM, Shin MH, Holbrook A., et al. The Role of Antimalarials in the Exacerbation of Psoriasis. Am J Clin Dermatol. 2006; 7(4): 249-257.
27. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Am J Clin Dermatol. 2000; 1(3): 159-165.
28. Richards H, Fortune D, Weidmann A., et al. Detection of psychological distress in patients with psoriasis: low consensus between dermatologist and patient. Br J Dermatol. 2004; 151(6): 1227-1233.
29. Kumbasar H, Yılmaz A. Psoriyazis Patogenezinde Psikonöroimmünolojik Mekanizmalar ve Hastalığın Yaşam Kalitesi Üzerine Etkileri. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1(13): 50-55.
30. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. Clin Exp Dermatol. 2000; 25(2): 107-110.

31. Adamzik K, McAleer M, Kirby B. Alcohol and psoriasis: sobering thoughts. *Clin Exp Dermatol*. 2013; 38(8): 819-822.
32. Attwa E, Swelam E. Relationship between smoking-induced oxidative stress and the clinical severity of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25(7): 782-787.
33. Habif T. Psoriasis. in *Clinical Dermatology*, Habif T, Editor. 4.th ed. New York: Mosby, 2004; 209-239..
34. Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A., et al. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012; 166(3): 505-510.
35. Kamangar F, Koo J, Heller M., et al. Oral vitamin D, still a viable treatment option for psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2013; 24(4): 261-267.
36. Ben-David G, Sheiner E, Hallak M., et al. Pregnancy outcome in women with psoriasis. *J Reprod Med*. 2008; 53(3): 183-187.
37. Gudjonsson JE EJ. Psoriasis. in *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, Wolff K GA, Katz IS, Gilchrest AB, Paller SA, Leffell JD., Editor. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008; 169-193.
38. Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol*. 2005; 153(4): 706-714.
39. Ortonne J. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol*.-SUPPLEMENT- 1999; 140: 1-7.
40. Kapsenberg ML. Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3(12): 984-993.
41. Bozduman T. Psöriazis' Li Hastalarda Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör Polimorfizminin Araştırılması. 2014.
42. Paukkonen K, Naukkarinen A, Horsmanheimo M. The development of manifest psoriatic lesions is linked with the invasion of CD8+ T cells and

CD11c+ macrophages into the epidermis. Arch Dermatol Res. 1992; 284(7): 375-379.

43. Fierlbeck G, Rassner G, Müller C. Psoriasis induced at the injection site of recombinant interferon gamma: results of immunohistologic investigations. Arch Dermatol Res. 1990; 126(3): 351-355.
44. Snowden J, Heaton D. Development of psoriasis after syngeneic bone marrow transplant from psoriatic donor: further evidence for adoptive autoimmunity. Br J Dermatol. 1997; 137(1): 130-132.
45. BAKER BS, Swain A, FRY L., et al. Epidermal T lymphocytes and HLA-DR expression in psoriasis. Br J Dermatol. 1984; 110(5): 555-564.
46. Onsun N. Psöriazis özel sayısı. Türkderm 2008(42): 15-72.
47. Galadari I, Sharif MO, Galadari H. Psoriasis: a fresh look. Clin Dermatol. 2005; 23(5): 491-502.
48. Fitch E, Harper E, Skorcheva I., et al. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. Curr Rheumatol Rep. 2007; 9(6): 461-467.
49. Prinz J. The role of T cells in psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003; 17(3): 257-270.
50. Friedrich M, Krammig S, Henze M., et al. Flow cytometric characterization of lesional T cells in psoriasis: intracellular cytokine and surface antigen expression indicates an activated, memory/effector type 1 immunophenotype. Arch Dermatol Res. 2000; 292(10): 519-521.
51. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T., et al. The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon- γ , interleukin-2, and tumor necrosis factor- α , defining TC1 (Cytotoxic T Lymphocyte) and TH1 effector populations: 1 a type 1 differentiation bias is

also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol.* 1999; 113(5): 752-759.

52. Ozawa M, Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy* 2004; 3(2): 137-144.
53. Gudjonsson J, Johnston A, Sigmundsdottir H., et al. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin. Exp. Immunol.* 2004; 135(1): 1-8.
54. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004; 113(12): 1664-1675.
55. Boyman O, Hefti HP, Conrad C., et al. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor- α . *J Exp Med.* 2004; 199(5): 731-736.
56. Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2): 44-50.
57. Vissers W, Arndtz C, Muys L., et al. Memory effector (CD45RO+) and cytotoxic (CD8+) T cells appear early in the margin zone of spreading psoriatic lesions in contrast to cells expressing natural killer receptors, which appear late. *Br J Dermatol.* 2004; 150(5): 852-859.
58. Sweeney CM, Tobin A-M, Kirby B. Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2011; 303(10): 691-705.
59. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(3): S67-S80.
60. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ., et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol.* 2009; 129(1): 79-88.

61. Bos J, De Rie M, Teunissen M., et al. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol.* 2005; 152(6): 1098-1107.
62. Vasiadi M, Therianou A, Alysandratos K., et al. Serum neurotensin (NT) is increased in psoriasis and NT induces vascular endothelial growth factor release from human mast cells. *Br J Dermatol.* 2012; 166(6): 1349-1352.
63. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO., et al. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007; 25(6): 568-573.
64. Das P, De Boer O, Visser A., et al. Differential expression of ICAM-1, E-selectin and VCAM-1 by endothelial cells in psoriasis and contact dermatitis. *Acta Derm Venereol. Supplementum* 1993; 186: 21-22.
65. Bos JD. Psoriasis, innate immunity, and gene pools. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(3): 468-471.
66. Pernet I, Reymermier C, Guezennec A., et al. Calcium triggers β -defensin (hBD-2 and hBD-3) and chemokine macrophage inflammatory protein-3 α (MIP-3 α /CCL20) expression in monolayers of activated human keratinocytes. *Exp Dermatol.* 2003; 12(6): 755-760.
67. Boyman O, Conrad C, Dudli C., et al. Activation of dendritic antigen-presenting cells expressing common heat shock protein receptor CD91 during induction of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2005; 152(6): 1211-1218.
68. Pietrzak AT, Zalewska A, Chodorowska G., et al. Cytokines and anticytokines in psoriasis. *Clinica Chimica Acta* 2008; 394(1): 7-21.
69. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis—recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(1): S94-S100.
70. Chamian F, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: an interplay of T lymphocytes, dendritic cells, and inflammatory cytokines in pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004; 16(4): 331-337.

71. Bilen N. Non-püstüler psoriyazis. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1(13): 22-26.
72. Odom RB JW, Berger IG. Psoriasis. in *In Andrew's Diseases of The Skin*, Odom RB JW, Berger IG, Editor. 9.th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000; 218-235.
73. N Ş. Saçlı deri psoriazisi. *T Klin Dermatol Özel Sayı* 2008; 1(3): 24-30.
74. Tüzün Y, Kotağyan A, EH A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. in *Dermatoloji*, Tüzün Y KyA, Aydemir EH, Editor. 2.th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994; 315-332.
75. Katsambas A, Stavropoulos P, Katsiboulas V., et al. Impetigo herpetiformis during the puerperium. *Dermatology* 1999; 198(4): 400-402.
76. AKTAŞ A. Püstüler Psoriyazis ve Tedavisi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1(13): 27-31.
77. Pettey AA, Balkrishnan R, Rapp SR., et al. Patients with palmoplantar psoriasis have more physical disability and discomfort than patients with other forms of psoriasis: implications for clinical practice. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49(2): 271-275.
78. de Berker D. Management of psoriatic nail disease. in *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2009. Frontline Medical Communications.
79. Myers WA, Gottlieb AB, Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clin Dermatol*. 2006; 24(5): 438-447.
80. Fearon U, Veale DJ. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Clin Exp Dermatol*. 2001; 26(4): 333-337.
81. Costello PJ, Winchester RJ, Curran SA., et al. Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 T cell clonal expansions that appear antigen driven. *J Immunol*. 2001; 166(4): 2878-2886.

82. Jones S, Armas J, Cohen M., et al. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Rheumatology* 1994; 33(9): 834-839.
83. Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets en psoriatic arthritis. *Rheumatology* 1994; 33(2): 133-138.
84. Şahin N, Kemal N. Psöriyatik Artritte Tanı ve Klinik Takip. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2014; 7(3): 44-50.
85. Alper S, Atakan N, Gürer M., et al. Güncellenmiş Türkiye Psoriasis Biyolojik Ajan Kullanım Klavuzu. *Türkderm* 2010; 44: 105-12.
86. Güneş G. Psoriyazisde Klinik Spektrum. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012; 5(3): 21-26.
87. Mobini N TS, Kamino H.. Noninfectious Erythematous, Papular, and Squamous Diseases.. in *Lever's Histopathology of the Skin.*, Elder DE JBE, Editored. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 179-214.
88. Brasie FRA. Psoriyazisde dermatopatolojik özellikler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1(13): 16-21.
89. Akkaya VB, Ceyhan AM. Psoriyazisde tanı ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1(13): 62-67.
90. K. B. Psoriasis Tedavisi Algoritmik Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2004(14): 92-95.
91. Bayramgürler D, Demirsoy EO. Psoriyaziste Topikal Tedavi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012; 5(3): 32-42.
92. Kutlubay Z, Karakuş Ö, Engin B., et al. Psoriasis: klinik tiplere göre tedavi yaklaşımı. *Dermatoz* 2012; 3(1): 33-8.

93. Tüzün Y, Serdaroğlu, S., Erdem, C., Özpoyraz, M., Önder, M., Öztürkcan. in Dermatolojide Tedavi, Tüzün Y, Editore. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010; 703-710.
94. Onsun N. Psoriasis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology 2008; 42.
95. Ashcroft D, Li Wan Po A, Griffiths C. Therapeutic strategies for psoriasis. J Clin Pharm Ther. 2000; 25(1): 1-10.
96. Menter A, Korman N, Elmetts C., et al. American Academy of Dermatology guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. J Am Acad Dermatol 2009; 60(4): 643-659.
97. McGill A, Frank A, Emmett N., et al. The anti-psoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. FASEB J. 2005; 19(8): 1012-1014.
98. Kaya Tİ. Psoriyazisin topikal tedavisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1(13): 68-73.
99. Ruzicka T, Assmann T, Lebwohl M. Potential future dermatological indications for tacrolimus ointment. Eur J Dermatol. 2003; 13(4): 331-342.
100. van de Kerkhof P, Barker J, Griffiths C., et al. Psoriasis: consensus on topical therapies. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008; 22(7): 859.
101. Morton C, McKenna K, Rhodes L. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. Br J Dermatol. 2008; 159(6): 1245-1266.
102. Cantürk MT, Aydın F. Psoriyazis tedavisinde fototerapi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1(13): 80-83.

103. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U., et al. S3–Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. J Dtsch Dermatol Ges 2012; 10(s2): S1-s95.
104. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. J Am Acad Dermatol 2001; 45(4): 487-502.
105. Zanolli M. Phototherapy treatment of psoriasis today. J Am Acad Dermatol 2003; 49(2): 78-86.
106. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA., et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. J Am Acad Dermatol 2009; 61(3): 451-485.
107. Özdemir M, Koç, E. in Psoriasis Güncel Yaklaşımlar, Özdemir M, Editored. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; 29-42.
108. Akyol M, Alper S, Atakan N., et al. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016. Turkderm 2016; 50: 2.
109. Başkan EB. Psoriyazisde Sistemik Konvansiyonel Tedaviler. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2012; 5(3): 51-64.
110. Carneiro S, Cássia F, Lamy F., et al. Methotrexate and liver function: a study of 13 psoriasis cases treated with different cumulative dosages. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008; 22(1): 25-29.
111. Nast A, Gisondi P, Ormerod A., et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris–Update 2015–Short version–EDF in cooperation with EADV and IPC. J Am Acad Dermatol. 2015; 29(12): 2277-2294.
112. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA., et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. J Am Acad Dermatol 2011; 65(1): 137-174.

113. Brun P. Prescription of retinoids in psoriasis. *Rev Prat.* 2004; 54(1): 48-51.
114. Nijsten TE, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: a nested cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49(4): 644-650.
115. Levin AA, Gottlieb AB, Au S. A comparison of psoriasis drug failure rates and reasons for discontinuation in biologics vs conventional systemic therapies. *J Drugs Dermatol.* 2014; 13(7): 848-853.
116. Gniadecki R, Bang B, Bryld L, et al. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2015; 172(1): 244-252.
117. Smith CH, Anstey AV, Barker J, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009; 161(5): 987-1019.
118. Rustin M. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data. *Br J Dermatol.* 2012; 167(s3): 3-11.
119. Alwawi EA, Krulig E, Gordon KB. Long-term efficacy of biologics in the treatment of psoriasis: what do we really know? *Dermatol Ther.* 2009; 22(5): 431-440.
120. Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(1): 94-105.
121. Durmaz EÖ. Psoriyazis tedavisinde biyolojik ajanlar. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012; 5(3): 65-76.
122. Gall JS, Kalb RE. Infliximab for the treatment of plaque psoriasis. *Biologics* 2008; 2(1): 115-24.

123. Poulalhon N, Begon E, Lebbé C., et al. A follow-up study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity. *Br J Dermatol.* 2007; 156(2): 329-336.
124. Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor- α antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol.* 2008; 159(6): 1217-1228.
125. Koo J, Khera P. Update on the mechanisms and efficacy of biological therapies for psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2005; 38(2): 75-87.
126. Kofoed K, Skov L, Zachariae C. New drugs and treatment targets in psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2015; 95(2): 133-139.
127. Leonardi CL, Gordon KB. New and emerging therapies in psoriasis. in *Seminars in cutaneous medicine and surgery.* 2014.
128. AbuHilal Md, Walsh S, Shear N. The Role of IL-17 in the Pathogenesis of Psoriasis and Update on IL-17 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2016; 20(6): 509-516.
129. Lebwohl M, Menter A, Koo J., et al. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(3): 416-430.
130. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *The Lancet* 2007; 370(9583): 272-284.
131. Baker BS, Fry L. Immunotargeting: A biological approach to the treatment of psoriasis. *Drug Discov Today.* 2007; 4(3): 201-207.
132. Sanz LP. Psoriasis, a systemic disease? *Actas Dermosifiliogr.* 2007; 98(6): 396-402.
133. Machado-Pinto J, Diniz MdS, Bavoso NC. Psoriasis: new comorbidities. *An. Bras. Dermatol.* 2016; 91(1): 8-14.

134. Gisondi P, Tessari G, Conti A., et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol.* 2007; 157(1): 68-73.
135. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I., et al. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta* 2001; 303(1): 33-39.
136. Güllülü S, Bülbül Baskan E, Cordan J. Echocardiographic findings in subjects with psoriatic arthropathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003; 17(4): 414-417.
137. Aytekin S, Inalöz HS, Harman M., et al. Coexistence of psoriasis vulgaris and bullous disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999; 12(2): 185-187.
138. Kumar S, Kachhawha D, Koolwal GD., et al. Psychiatric morbidity in psoriasis patients: a pilot study. *Indian J Dermatol.* 2011; 77(5): 625.
139. Je G. elder Jt Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol.* 2007.
140. Solak Tekin N, Rafet K, Altınyazar HC., et al. Zonguldak Bölgesindeki psoriasis hastalarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2005; 15(3): 141-146.
141. Aykol C, Mevlitoğlu İ, Özdemir M., et al. Konya yöresindeki psoriasis hastalarının klinik ve sosyodemografik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türk J Dermatol* 2011; 5: 71-4.
142. Turan H, Acer E, Aliağaoğlu C., et al. Psoriazisli Hastaların Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Türk J Dermatol* 2013; 7(2).
143. Yaylı S, Topbaş M, Arıca DA., et al. Trabzon ilinde psoriasis prevalansı. 2016.
144. Akoğlu G. Psoriasis: Kırsal Bölge Dermatoloji Kliniğinden Sosyodemografik ve Klinik Veriler. *Türk J Dermatol* 2014; 8(1).

145. Rifaioğlu E, Özarmağan G. Clinical and demographic characteristics of 626 patients with moderate and severe psoriasis. *J Clin Anal Med* 2016; 7: 18-23.
146. Ferrándiz C, Puig S, Pujol R., et al. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001; 15(1): 20-23.
147. Rigopoulos D, Gregoriou S, Katrinaki A., et al. Characteristics of psoriasis in Greece: an epidemiological study of a population in a sunny Mediterranean climate. *Eur J Dermatol.* 2010; 20(2): 189-195.
148. Sampogna F, Chren M, Melchi C., et al. Age, gender, quality of life and psychological distress in patients hospitalized with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2006; 154(2): 325-331.
149. Gelfand JM, Stern RS, Nijsten T., et al. The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(1): 23-26.
150. Sampogna F, Sera F, Mazzotti E., et al. Performance of the self-administered psoriasis area and severity index in evaluating clinical and sociodemographic subgroups of patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003; 139(3): 353-358.
151. Truong B, Rich-Garg N, Ehst B., et al. Demographics, clinical disease characteristics, and quality of life in a large cohort of psoriasis patients with and without psoriatic arthritis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015; 8: 563.
152. Hägg D, Sundström A, Eriksson M., et al. Severity of Psoriasis Differs Between Men and Women: A Study of the Clinical Outcome Measure Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in 5438 Swedish Register Patients. *Am J Clin Dermatol.* 2017: 1-8.
153. Sampogna F, Gisondi P, Melchi C., et al. Prevalence of symptoms experienced by patients with different clinical types of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2004; 151(3): 594-599.

154. Sampogna F, Sera F, Abeni D. Measures of clinical severity, quality of life, and psychological distress in patients with psoriasis: a cluster analysis. *J Invest Dermatol*. 2004; 122(3): 602-607.
155. Danielsen K, Wilsgaard T, Olsen AO., et al. Overweight and Weight Gain Predict Psoriasis Development in a Population-based Cohort. *Acta Derm Venereol*. 2017; 97(3): 332-339.
156. Naldi L, Chatenoud L, Linder D., et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*. 2005; 125(1): 61-67.
157. Neimann AL, Shin DB, Wang X., et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55(5): 829-835.
158. Rawat SDS, Bhardwaj N, Jain E. Psoriasis-a clinical study from Garhwal region of Uttarakhand
159. Leovigildo ÉS, David RAR, Mendes AS. Stress level of people with psoriasis at a public hospital. *An Bras Dermatol*. 2016; 91(4): 446-454.
160. Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K., et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol*. 2005; 141(12): 1580-1584.
161. Sanchez-Carazo JL, López-Estebanz JL, Guisado C. Comorbidities and health-related quality of life in Spanish patients with moderate to severe psoriasis: A cross-sectional study (Arizona study). *J Dermatol*. 2014; 41(8): 673-678.
162. Jamshidi F, Bouzari N, Seirafi H., et al. The prevalence of psoriatic arthritis in psoriatic patients in Tehran, Iran. *Arch Iran Med* 2008; 11(2): 162-5.
163. Wilson FC, Icen M, Crowson CS., et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Care & Research* 2009; 61(2): 233-239.

164. Yang Q, Qu L, Tian H., et al. Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25(12): 1409-1414.
165. Zanolli MD, Winkle JS. Joint complaints in psoriasis patients. *Int J Dermatol.* 1992; 31(7): 488-491.
166. Berg M, Svensson M, Brandberg M., et al. Psoriasis and stress: a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22(6): 670-674.
167. Gaston L, Lassonde M, Bernier-Buzzanga J., et al. Psoriasis and stress: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17(1): 82-86.
168. Menter MA, Krueger GC, Feldman SR., et al. Psoriasis treatment 2003 at the new millennium: position paper on behalf of the authors. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2): 39-43.

EKLER

Ek-1: Psoriasis hasta takip formu

DERMATOLOJİ KLİNİĞİ HASTA TAKİP FORMU

ADI SOYADI: TELEFON:
BAŞVURU TARİHİ: ADRES:
YAŞ(DOĞUM TARİHİ): BOY:
CİNSİYET: KİLO:

PSORİASİS KLİNİK ALT TİPİ:

LOKALİZE PLAK PSORİASİS
GENERALİZE PLAK PSORİASİS
GUTTAT PSORİASİS
PALMOPLANTAR PSORİASİS
GENERALİZE PÜSTÜLER PSORİASİS
PALMOPLANTAR PÜSTÜLER PSORİASİS
ERİTRODERMİK PSORİASİS
İNVERS PSORİASİS

İLK TANI MI? EVET HAYIR

HASTALIĞIN BAŞLANGIÇ YAŞI:

HASTALIK SÜRESİ:

HASTALIĞI ORTAYA ÇIKARTAN NEDEN VARMI?

EŞLİK EDEN DERMATOLOJİK HASTALIKLAR:

EŞLİK EDEN SİSTEMİK HASTALIKLAR:

EKLEM TUTULUMU:

STRES:

SİGARA KULLANIMI:

ALKOL KULLANIMI:

ÖZGEÇMİŞ:

SOYGEÇMİŞ:

AİLEDE PSORİASİS VARMI?

SİSTEMİK MUAYENE:

DERMATOLOJİK MUAYENE:

PASI:

SAÇLI DERİ:

YÜZ TUTULUMU:

GÖVDE TUTULUMU:

ÜST EKSTERMİTE:

ALT EKSTREMİTE:

GENİTAL BÖLGE:

İNERTRİJİNÖZ BÖLGELER:

PALMOPLANTAR:

TIRNAK TUTULUMU:

TEDAVİ:

ÖNCE DEN KULLANILAN TEDAVİLER

TOPIKAL: TOPIKAL STEROİD NEMLENDİRİCİLER
D VİTAMİN ANALOGLARI

FOTO(KEMO)TERAPİ:

SİSTEMİK TEDAVİ: METOTREKSAT
ASİTRETİN SİKLOSPORİN
ETANERCEPT İNFLİKSİMAB
ADALİMUMAB USTEKİNUMAB

BAŞLANAN TEDAVİ:

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : İbrahim Özcan
Doğum Tarihi ve Yeri : 1988, Çifteler, Eskişehir
Medeni Durumu : Evli
Adres : Gökkuşığı Mahallesi 1197. Cadde 6/18 Çankaya
Ankara
Telefon : 05052386086
E-posta : dr.ibrahimozcan@gmail.com
Mezun olduğu Tıp Fakültesi : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2012
Yabancı Diller : İngilizce, Almanca