

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

PSÖRİASİS HASTALARINDA FEKAL KALPROTEKTİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

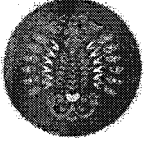
Dr. Rabia YAMAK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet MELİKOĞLU

(Bu tez Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2022-10242 proje numarası ile desteklenmiştir.)

ERZURUM-2023



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : RABİA YAMAK	Sınav tarihi: 21 / 03 / 2023
Anabilim Dalı : DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI	
Tez Danışmanı : DOÇ. DR. MEHMET MELİKOĞLU	
Tezin Konusu : PSÖRIAZİS HASTALARINDA FEKAL KALPROTEKTİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR
Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçen tezin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak; ☒ Kabulüne
1. Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)
2. Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişkisinin kesilmesine)
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR
Tezin kabulüne karar verilmiştir.

IV. JÜRİ ÜYELERİ				
	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Doç. Dr. Mehmet MELİKOĞLU	Deri ve Zührevi Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Handan BİLEN	Deri ve Zührevi Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Erdal PALA	Deri ve Zührevi Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar DİZİNİ	v
GRAFİKLER DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TEŞEKKÜR	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	14
2. GENEL BİLGİLER.....	16
2.1. Psöriasis.....	16
2.1.1. Tanım, Tarihçe	16
2.1.2. Epidemiyoloji	16
2.1.3. Etiyoloji	17
2.1.3.1. Genetik Faktörler.....	17
2.1.3.2. Tetikleyici Faktörler	19
2.1.3.2.1. Mekanik Stres	19
2.1.3.2.2. Hava Kirliliği ve Güneş Maruziyeti.....	19
2.1.3.2.3. İlaçlar	20
2.1.3.2.4. Aşılar.....	20
2.1.3.2.5. Enfeksiyonlar	20
2.1.3.2.6. Yaşam Tarzı.....	21
2.1.3.2.7. Obezite	22
2.1.3.2.8. Mental Stres	22
2.1.3.2.9. Vitamin D Eksikliği.....	22
2.1.4. İmmunpatogenez	23
2.1.4.1. Makrofaj ve Nötrofiller	23
2.1.4.2. Mast	23
2.1.4.3. Dentritik Hücreler(DH) ve Keratinositler.....	23
2.1.4.4. T Hücre	24
2.1.5. Klinik.....	24
2.1.6. Psöriasis Hastalığının Klinik Fenotipleri	25

2.1.6.1. Psöriasis Vulgaris (Kronik Plak Tip)	25
2.1.6.2. Guttat Psöriasis	26
2.1.6.3. Püstüler Psöriasis	26
2.1.6.3.1. Jeneralize Püstüler Psöriasis	26
2.1.6.3.1.1. Akut Jeneralize Püstüler Psöriasis Hastalığı (von Zumbusch Tipi).....	26
2.1.6.3.1.2. Gebeliğin Jeneralize Püstüler Psöriasisi (İmpetigo Herpetiformis).....	27
2.1.6.3.2. Lokalize Püstüler Psöriasis	27
2.1.6.3.2.1. Hallopeau'nun Akrodermatitis Continua.....	27
2.1.6.3.2.2. Palmoplantar Püstülosis	27
2.1.6.4. Eritrodermik Psöriasis	27
2.1.7. Psöriasis Özel Bölge Tutulumları.....	28
2.1.7.1. İnvers (Ters / Bükülme) Psöriasis	28
2.1.7.2. Palmoplantar Psöriasis	28
2.1.7.3. Genital Psöriasis	28
2.1.7.4. Tırnak Psöriasisi	28
2.1.7.5. Sebopsöriasis	29
2.1.8. Psöriasis ve Komorbiditeler	29
2.1.8.1. Psöriatik Artrit	29
2.1.8.2. Psöriasis ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı İlişkisi	30
2.1.9. Tanı.....	31
2.1.10. Ayırıcı Tanı	31
2.1.11. Histopatoloji	32
2.1.12. Psöriasis Şiddetinin Belirlenmesi	32
2.1.12.1. Psöriasis Alan Şiddet İndeksi	32
2.1.12.2. Vücut Yüzey Alanı (VYA).....	33
2.1.12.3. Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi	33
2.1.12.4. Tırnak Psöriasisi Şiddet İndeksi.....	33
2.1.13. Tedavi.....	33
2.1.13.1. Topikal Tedaviler	33
2.1.13.1.1. Kortikosteroidler	34
2.1.13.1.2. Antralin	34

2.1.13.1.3. Katran.....	34
2.1.13.1.4. Kerotalitik Ajanlar	34
2.1.13.1.5. D Vitamini Analogları	34
2.1.13.1.6. Tazaroten	34
2.1.13.1.7. Yerel Kalsinörin İnhibitörleri	35
2.1.13.2. Fototerapi.....	35
2.1.13.3. Sistemik Konvansiyonel Tedaviler.....	35
2.1.13.3.1. Metotreksat	35
2.1.13.3.2. Asitretin	36
2.1.13.3.3. Siklosporin.....	36
2.1.13.3.4. Apremilast.....	36
2.1.13.4. Biyolojikler.....	36
2.1.13.4.1. TNF-a İnhibitörleri	37
2.1.13.4.1.1. Etanercept	37
2.1.13.4.1.2. İnflaksimab	37
2.1.13.4.1.3. Adalimumab.....	37
2.1.13.4.1.4. Sertolizumab	37
2.1.13.4.2. Anti IL12/23	38
2.1.13.4.2.1. Ustekinumab	38
2.1.13.4.3. Anti IL17.....	38
2.1.13.4.3.1. Sekukinumab.....	38
2.1.13.4.3.2. İksekuzimab	39
2.1.13.4.4. Anti IL23 İnhibitörleri	39
2.1.13.4.4.1. Guselkumumab, Tildrakizumab ve Risankizumab	39
2.2. Kalprotektin ve Fekal Kalprotektin(FK)	39
2.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ve Fekal Kalprotektinin İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Tanısal Değeri.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Etik Kurul	44
3.2. Çalışma Şekli.....	44
3.3. Numunelerin Alınması, Saklanması, Çalışmaya Hazırlanması	45
3.4. Fekal Kalprotektin Analizi	46

3.5. İstatistiksel Analiz	46
3.6. Finansal Destek	47
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	67
KAYNAKLAR	68



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Fekal kalprotekin değerinin yükselten nedenler.....	41
Tablo 2. Vaka grubu için çalışma kriterleri.....	44
Tablo 3. Kontrol grubu için çalışma kriterleri.....	45
Tablo 4. Vaka- kontrol grubuna ait sosyo demografik veriler	48
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubuna ait sürekli değişkenler.....	49
Tablo 6. Vaka ve kontrol gruplarına ait sürekli değişkenlere ait verilerinin karşılaştırılması	49
Tablo 7. Vaka ve kontrol gruplarının sosyo demografik verilerinin karşılaştırılması	50
Tablo 8. Vaka grubu katılımcılarının hastalıkla ilgili değişkenleri	50
Tablo 9. Vaka ve kontrol gruplarının fekal kalprotekin düzeyi ile ilgili analizleri	51
Tablo 10. Vaka grubu katılımcılarının fekal kalprotekin düzeyi ile sürekli değişkenlerin(yaş, boy, kilo, VKİ) ve hastalıkla ilgili değişkenlerin(hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, PASI) korelasyon analizi.....	52
Tablo 11. Kontrol grubu katılımcılarının fekal kalprotekin düzeyi ile sürekli değişkenlerin (yaş, boy, kilo, VKİ) korelasyon analizi.....	52
Tablo 12. Vaka ve kontrol gruplarında FK düzeyleri ve cinsiyet, sigara, alkol kullanımı arasındaki ilişki	53
Tablo 13. PASI açısından vaka grubu katılımcıların sürekli değişkenlerinin analizi	53
Tablo 14. PASI açısından vaka grubu katılımcılarının bazı demografik değişkenlerinin analizi.....	54

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Vaka ve kontrol gruplarına ait fekal kalprotektin düzeyleri dağılım grafiği	51
--	----



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AMP	: Antimicrobial peptides
APC	: antigen-presenting cells
CH	: crohn hastalığı
CRH	: kortikotropin serbestleştirici hormon
CRP	: C-reaktive protein
DH	: dentiritik hücre
DAMP	: hasarla ilişkili bir moleküler model
DNA	: deoksiribo nükleik asit
ESR	: erythrocyte sedimentation rate
FDA	: Food and Drug Administration
GİS	: gastrointestinal sistem
HIV	: human Immunodeficiency Virus
HLA	: human leucocyte antigen
H.pylori	: Helicobacter pylori
IFN	: İnterferon
IL	: interlökin
İBH	: inflamatuvar bağırsak hastalığı
MHC	: major histocompatibility complex
NAPSI	: nail psoriasis severity index
NK	: natural killer
NSAİİ	: nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
PASI	: psoriasis area and severity index
PS	: psöriasis
PsA	: Psöriatik artrit
RA	: romatoid artrit
SCLE	: subakut kutane lupus eritematosus
SLE	: sistemik lupus eritematosus
TGF	: transforming growth factor

Th	: T helper
TLR	: toll like receptor
TNF	: tumor necrosis factor
TPO	: tiroid peroksidaz
Treg	: regulatory T cells
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VYA	: vücut yüzey alanı



TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olan, bilgi ve tecrübeleriyle yetişmeme katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Mehmet MELİKOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Handan BİLEN, Dr. Öğr. Üyesi Erdal PALA, Dr. Öğr. Üyesi Merve Hatun ERKAYMAN ve Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KARACA URAL'ya teşekkürlerimi sunuyorum.

Eğitim sürecimin yanında tez sürecinde de gösterdiği anlayış ve verdiği destek için tez danışmanım olan sayın hocam Doç.Dr. Mehmet MELİKOĞLU'na ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık süreci boyunca yanımda olan Dr.Hatice GENCER, Dr.Ebru KARAKAŞ, Dr.Büşra SOLAK, Dr.Rümeysa CALP, Dr. Melike GÜVEN, Dr.Betül GÖKÇEK, Dr.Sanem ÇOLAK, Dr.Gizem KUYUMCU, Dr. Ceren ÖZAĞAÇHANLI ve diğer mesai arkadaşlarıma dostlukları ve yardımları için teşekkür ediyorum.

Hayatımın her anında yanımda olan ve beni ileriye taşıyan her adımında büyük emekleri olan babam Hüseyin YAMAK, annem Meral YAMAK, ablam Nur Benil YAMAK YABACI ve kardeşim Gani YAMAK'a sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Rabia YAMAK

ÖZET

Psöriasis Hastalarında Fekal Kalprotektin Düzeylerinin Araştırılması

Giriş: Psöriasis, papüloskuamöz deri lezyonlarıyla karakterize, kronik immün aracılı sistemik bir hastalıktır. Psöriatik artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı(İBH) gibi komorbidit durumlarla ilişkilidir. İBH ve psöriasis ilişkisi genetik düzeyde doğrulanmıştır. Hastalıkları yönlendiren sitokinler de oldukça benzerdir.

Patogenezdaki belirgin benzerlikler, terapötik yaklaşımlarının örtüşmelerine yansır. Anti-tümör nekroz faktörü (TNF) ve anti-interlökin 23 gibi birçok biyolojik tedavi, her iki durumda da etkilidir ve bu da ortak immünolojik mekanizmaların altını çizer. Fakat anti-IL-17 denemelerinde İBH alevlenmeleri bildirilmiştir. Bu yüzden İBH'yi düşündüren kişisel öyküsü olan hastalarda bu ilaçların reçetelenmesinde dikkatli olunması gerektiği belirtilmektedir.

Fekal kalprotektin, İBH'nin tarama ve izleme uygulamalarında standart belirteç olarak benimsenmiştir.

Çalışmamızda bağırsak inflamasyonun çok hassas bir belirteci olarak kabul edilen fekal kalprotektin düzeyi üzerinden psöriasis ve bağırsak ilişkisini değerlendirmeyi hedefledik.

Yöntem: Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniğine başvuran 45 psöriasis hastası vaka grubuna, 45 sağlıklı gönüllü kişi kontrol grubuna dahil edildi. Fekal kalprotektin düzeylerini etkileyebileceği için psöriatik artriti, inflamtuvar bağırsak hastalığı ya da bağırsakla ilgili şikayeti olan, son 2 haftalık periyotta antiinflamatuvar ilaç kullanım hikayesi olan ve sistemik tedavi alan hasta ve gönüllüler çalışmaya dahil edilmedi. Fekal kalprotektin düzeyi ELİSA yöntemi ile eş zamanlı kantitatif olarak çalışıldı.

Bulgular: Psöriasis vaka grubunda ortalama fekal kalprotektin düzeyi 97.59 ± 20.3 pg/mL, kontrol grubunda 13.05 ± 14.3 pg/mL olarak belirlendi. Vaka

grubunun fekal kalprotektin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı($p<0,007$).

Sonuç: Psöriasis tanılı hastalarda fekal kalprotektin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu veri psöriasis hastalarında değişen derecelerde subklinik bağırsak inflamasyonu olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: fekal kalprotektin, psöriasis, subklinik bağırsak inflamasyonu



ABSTRACT

Investigation of Fecal Calprotectin Levels in Psoriasis Patients

Introduction: Psoriasis is a chronic immune-mediated systemic disease characterized by papulosquamous skin lesions. It is associated with comorbid conditions such as psoriatic arthritis and inflammatory bowel disease (IBD). The association of IBD and psoriasis has been confirmed at the genetic level. The cytokines in diseases are also quite similar.

Significant similarities in pathogenesis are reflected in their overlap in therapeutic approaches. Many biological therapies, such as anti-tumor necrosis factor (TNF) and anti-interleukin 23, are effective in both conditions, underlining common immunological mechanisms. However, IBD exacerbations have been reported in anti-IL-17 trials. Therefore, it is stated that caution should be exercised in prescribing these drugs in patients with a personal history suggestive of IBD.

Fecal calprotectin has been adopted as a standard marker in IBD screening and monitoring practices.

In our study, we aimed to evaluate the relationship between psoriasis and intestines through the fecal calprotectin level, which is considered a very sensitive marker of intestinal inflammation.

Method: Forty-five psoriasis patients who applied to Atatürk University Research Hospital Skin and Venereal Diseases Clinic were included in the case group, and 45 healthy volunteers were included in the control group. Patients and volunteers who had psoriatic arthritis, inflammatory bowel disease or intestinal complaints, had a history of anti-inflammatory drug use in the last 2 weeks and received systemic therapy, were not included in the study because it may affect fecal calprotectin levels. Fecal calprotectin level was measured simultaneously with ELISA method quantitatively.

Results: Mean fecal calprotectin level was 97.59 ± 20.3 pg/mL in the psoriasis case group and 13.05 ± 14.3 pg/mL in the control group. The fecal calprotectin level of the case group was statistically significant compared to the control group ($p < 0.007$).

Conclusion: Fecal calprotectin levels were significantly higher in patients with psoriasis compared to the control group. detected. These data suggest that patients with psoriasis have varying degrees of subclinical intestinal inflammation.

Keywords: fecal calprotectin, psoriasis, subclinical intestinal inflammation



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriasis, dünya çapında görülen, her yaşta ortaya çıkabilen, bireyler ve toplum için önemli yüke yol açan, papüloskuamöz deri lezyonları ile karakterize, kronik immün aracılı bir hastalıktır(1,2). Etiyolojisinde, genetik risk faktörleri ve çevresel tetikleyiciler yer alır(2).

Psöriasisde görülen inflamasyon cilt ile sınırlı değildir, çeşitli organ ve sistemlerini içerebilir. Bu nedenle psöriasisin basit bir dermatolojik hastalıktan ziyade sistemik bir antite olduğu öne sürülmüştür(3). Genel popülasyona kıyasla, psöriatik artrit(PsA), kardiyovasküler hastalık, diyabetes mellitus, obezite, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı gibi artan pek çok komorbidit durumlarla ilişkilidir(1).

Kalprotektin 1980’lerde tanımlanan kalsiyum ve çinko bağlayıcı heterodimer bir polipeptittir. S-100 protein ailesine aittir(4). Kalprotektin esas olarak polinükleer nötrofiller içindeki granüllerde bulunur ve antimikrobiyal aktivite, hücre farklılaşması, bağışıklık düzenlemesi, apoptoz ve iltihaplanma gibi birçok fizyolojik fonksiyonda yer alır. Kalprotektin, inflamasyonda önemli bir rol oynar ve pozitif bir akut faz proteini olarak kabul edilir. Çeşitli vücut sıvılarında iltihaplanma derecesiyle orantılı seviyelerde bulunur. Dışkıdaki varlığı, bağırsak yolunda nötrofillerin, monositlerin veya makrofajların göçünü/sızmasını gösterir ve gastrointestinal sistem içindeki lokal inflamasyonu yansıtır (5–9). Fekal kalprotektinin inflamatuvar bağırsak hastalığında; hastalık aktivitesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi, nüksün tahmin edilmesi, inflamatuvar bağırsak hastalığının irritabl bağırsak sendromundan ayırt edilmesi konularında güvenilir bir belirteç olduğu gösterilmiştir(10). Sonuç olarak, fekal kalprotektin, dünyanın birçok yerinde inflamatuvar bağırsak hastalığının tarama ve izleme uygulamalarının standart bir bileşeni olarak benimsenmiştir(8).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve psöriasis ilişkili durumlardır. Crohn’u olan hastalarda psöriasis gelişme riski 7 kat, psöriasisi olanlarda crohn gelişme riski genel popülasyona göre 2,9 kat daha fazladır (11,12). İki hastalıkta ortak duyarlılık lokuslarının ve DNA polimorfizmlerinin tanımlanması, korelasyonu genetik düzeyde

doğrulamaktadır(13). Genetik örtüşmenin yanında sitokinler de benzerdir. Özellikle IL-23, IL-12, IL-17 ve TNF-a ortak sitokinlerdir(14). Patogenezdeki belirgin benzerlikler, terapötik yaklaşımlarında örtüşmelerine yansır. Anti-TNF ve anti-IL 23 biyolojik tedavileri her iki hastalıkta tedavide yarar sağlar ve bu da yine paylaşılan immünolojik mekanizmaların altını çizer(13,15). Fakat hastalık immunopatogenezinde önemli yeri olan IL-17'nin blokajı psöriasis tedavisi için oldukça etkiliyken anti-IL-17 denemelerinde inflamatuvar bağırsak hastalığının alevlenmeleri bildirilmiştir. İBH'da anti-IL17 blokajı hasarlı ve sızdıran bağırsak epitelinin kötüleştirir bu yüzden İBH tanısı konmuş veya İBH'yi düşündüren kişisel öyküsü olan hastalarda bu ilaçların reçetelenmesinde dikkatli olunması gerektiğini belirtilmektedir(16,17).

Bu çalışmayla bağırsak inflamasyonun çok hassas bir belirteci olarak kabul edilen fekal kalprotektinin; sistemik inflamatuvar hastalık olarak kabul görülen psöriasis hastalarındaki düzeylerini saptamak böylece saptanan fekal kalprotektin düzeyi üzerinden bağırsak hastalığı açısından asemptomatik psöriasis hastalarında subklinik bağırsak inflamasyonu varlığını, prevalansını belirlemek, yine elde edilen fekal kalprotektin düzeyi üzerinden komorbid durumlar hakkında bilgi sahibi olmak ve hastalığın daha iyi yönetilmesini sağlamak, özellikle tedavide anti IL-17 uygulanacak hastalar için teröpatik yaklaşımlara yol gösterici olmak birincil hedeflerken bununla birlikte fekal kalprotektinin PASI, hastalık süresi, hastalığın başlangıç yaşı, hastaların demografik özellikleriyle ilişkisini saptamak amaçlanmıştır.

Bu amaçlara çalışmaya bağırsak hastalığı veya bağırsakla ilgili semptom ve bulgusu olmayan 45 psöriasis hastasıyla (PsA'sı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi) birlikte 45 sağlıklı gönüllü dahil edildi ve ELİSA testiyle fekal kalprotektin düzeyleri değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psöriasis

2.1.1. Tanım, Tarihçe

Psöriasis her yaşta görülebilmekte olup toplum ve bireyler için önemli yüke yol açan kronik ve yaygın papüloskuamöz deri hastalığıdır(18). Sistemik ve immün aracılı bir hastalıktır(1). Etiyolojisi tam anlaşılamamış olup genetik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır(19). Patogenezi, proinflamatuvar sitokinler tarafından yönlendirilir(1). Doğal ve kazanılmış immün sistem arasındaki karmaşık etkileşimi içerir(18).

Psöriasisin klasik lezyonları, sıklıkla ekstansör taraflarda sınırlı, eritemli, skuamlı plaklar şeklindedir. Guttat, püstüler, palmopantar, eritrodermik gibi çeşitli varyantları tanımlanmıştır(19).

Genel popülasyona kıyasla artan komorbidit durumlarla ilişkilidir(1). Ayrıca hastalığın yaşam kalitesi üzerine büyük etkisi olup; hastalar damgalanma, anksiyete, depresyon ve intihar davranışı yaşayabilirler(20).

Psora yunanca kaşıntı anlamına gelmektedir. Psöriasis ilk kez m.ö. 460-377 yıllarında Hipokrat tarafından genital bölge ve göz kapağındaki kaşıntılı deri bulgularını anlatmak için ‘psora’ kelimesiyle tanımlanmıştır. Viyana’lı dermatolog Ferdinand von Hebra 1841’de ‘psöriasis’ ismini hastalığa veren ilk kişi olmuştur(21).

2.1.2. Epidemiyoloji

Psöriasis, popülasyonun %2-4’ünü etkileyen, deri ve eklemin kronik inflamatuvar hastalığıdır(22). Dünya çapında 125 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir(23).

Tüm dünyada görülmesine rağmen prevalansı oldukça değişkendir ve coğrafi bölgelere eşit olmayan bir şekilde dağılmıştır, beyaz bireylerde daha sık görülür. Prevelansı yüksek gelirli ülkelerde daha fazladır. Çocuklarda hastalığın insidans ve prevelansı yetişkinlere göre düşüktür(24).

2014 yılında Dünya Sağlık Örgütünün “kronik, bulaşıcı olmayan, ağrılı, şekil bozucu ve tedavisi olmayan sakatlayıcı bir hastalık” olarak kabul ettiği psöriasis erkeklerde ve kadınlarda eşit olarak görülmektedir ancak yakın tarihli bir çalışmanın sonuçları, ortalama olarak erkeklerin kadınlardan daha şiddetli hastalık biçimlerine sahip olduğunu göstermiştir.

16-22 yaşlarında ve 55-60 yaşlarında olmak üzere bimodal başlangıç yaşı gösterir. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 33 olup kadınlarda erkeklerden daha erken yaşlarda ortaya çıkabilir.

Genetik ve immünolojik temele dayalı iki farklı alt tipi vardır. Tip 1 psöriasis(erken başlangıçlı tip), 40 yaşından önce başlangıca sahip olup vakaların %75 ini oluşturan tipi iken, tip 2 psöriasis(geç başlangıçlı tip), 40 yaş sonra başlangıç gösteren tiptir. Tip I psöriasis hastalığı olanlarda aile öyküsü daha fazla, daha şiddetli hastalığa sahip ve insan lökosit antijeni (HLA)-Cw6 ile daha güçlü ilişkiler bildirilmiştir(18,24,25).

2.1.3. Etiyoloji

Psöriasisin karmaşık bir etiyolojisi olup genetik risk faktörleri ve çevresel tetikleyicileri içermektedir(2).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Psöriasisde genetik yatkınlık yıllar önce ortaya konmuştur(26). Psöriasis insidansı hastaların birinci ve ikinci derece akrabalarında genel popülasyona göre anlamlı derecede yüksektir ve yine yapılan çalışmalarda monozygotik ikizlerin uyum

oranı yaklaşık %70 ve dizigotik ikizler içinse yaklaşık %20 olduğu saptanmıştır(27,28).

Psöriasis hastalığı genlerini barındırdığı düşünülen kromozom bölgeleri, başlangıçta *PSORS* lokusları olarak adlandırılmıştır ve en az 12 *PSORS* lokusu tesbit edilmiştir(29). *PSORS1*'de kromozomal pozisyon 6p21.3'te bulunan HLA-Cw6 yatkınlıkla önemli derecede ilişkili olduğu belirlenen ilk gendir(30). HLA-Cw6, majör histo-uyumluluk kompleksi I (MHCI) alelini kodlamaktadır(2). HLA-Cw6 ile etkileşime giren ve yalnızca HLA-Cw6 pozitif bireylerde psöriasis yatkınlığını artıran ERAP1 alleli, görülebilen bir diğer genetik bozukluktur(18,21). HLA-Cw06 varlığı aile öyküsü olan erken başlangıçlı, daha şiddetli psöriasisle ve aynı zamanda streptokokal farenjit, guttat psöriasis ile güçlü bir ilişkiye sahiptir(23). HLA-Cw6 geç başlangıçlı hastalarda %50'sinde görülürken erken başlangıçlı hastaların %90'ında görülmektedir(26). Tırnak değişiklikleri HLA-Cw0606 negatif hastalarda daha sık gözlenmektedir(15,16).

HLA-Cw6 ile birlikte HLA-Cw04 ve HLA-Cw12 allelerine de psöriasislilerde sık görülmektedir(31). HLA-Cw12 ayrıca psöriatik artrit için de risk faktörü olarak bildirilmiş ve Türk populasyonunda psöriasisle güçlü ilişkisi saptanmıştır (32). HLA B27 de sık rastlanan bir allel olup özellikle sakroileit ve psöriatik artrit ile ilişkilidir(26).

Fonksiyonel değişikliklere neden olan çok sayıda polimorfizm tanımlanmıştır. Bunlardan doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile ilgili iki gen olan CARD14 ve IL36RN mutasyonları, psöriasisin genetiğiyle ilgili son gelişmelerdendir.

CARD14 (eski adıyla PSORS2), NF- κ B yolunun aktivasyonunda önemli bir proteini kodlar. Tek başına CARD14'teki mutasyonlar, IL-23/IL-17 ekseninin güçlendirilmiş aktivasyonu yoluyla farelerde psöriasis hastalığı benzeri cilde yol açar (33).

Generalize püstüler psöriasisde gösterilen IL36RN mutasyonu NF-κB yolağının aktivasyonunu engelleyen IL36RN'nin stabil olmayan bir formunun sentezlenmesine ve deriye fazla inflamatuvar hücre göçüne neden olur(34).

2.1.3.2. Tetikleyici Faktörler

Genetik olarak psöriasisse yatkın kişilerde, çeşitli tetikleyiciler hastalığı ortaya çıkarabilir(35).

2.1.3.2.1. Mekanik Stres

Psöriasis hastalarında travma sonrasında başlangıçta etkilenmemiş ciltte psöriasisiform lezyonların oluşumu köbner fenomeni olarak bilinmektedir. Sadece fiziksel travma değil, böcek ısırıkları, yanıklar, alerjik ve tahriş edici reaksiyonlar, cerrahi insizyon ve radyasyona maruz kalma da köbnerizasyona neden olabilir(36).

2.1.3.2.2. Hava Kirliliği ve Güneş Maruziyeti

Hava kirleticileri oksidatif stresi indükleyerek cilde zarar vermektedir(37). Kadmiyum, hastalık patogenezinde etkili hava kirleticilerinden olup şiddetli psöriasisi olan hastalarda genel popülasyonla karşılaştırıldığında daha yüksek kan kadmiyumu gözlenmiştir(38).

Dünyaya ulaşan UV'lerden %95'ten fazlası UVA (315–400 nm) ve %1–5'i UVB (280–315 nm)'dir. Psoralen UVA (PUVA), dar bant UVB (311 nm), excimer lazer (308 nm) psöriasis tedavisinde kullanılabilmektedir(39). Bununla birlikte yaz aylarında şiddetlenen, ciddi derecede ışığa duyarlı olan bir hasta alt grubu vardır. Işığa duyarlı hastalığı olan grupta kadın baskınlığı, erken başlangıç yaşı, ailede öyküsü, güçlü HLA-Cw*0602 ilişkisi bulunmuştur(40).

2.1.3.2.3. İlaçlar

Bazı ilaçlar hastalığının indüklenmesine veya alevlenmesine sebep olabilir. İlaçla ilişkili psöriasis hastalığı üzerine iyi yürütülmüş sistematik çalışmalar sonucunda beta blokerler, lityum, antimalaryal ilaçlar, interferonlar, imikimod ve terbinafin gibi ilaçlar için geleneksel olarak güçlü ilişkiler belgelenmiştir. Yakın zamanlarda, tümör nekroz faktörü-alfa antagonistleri ve anti-programlanmış hücre ölümü protein 1 immün kontrol noktası inhibitörleri için yeni ilişkiler raporlanmıştır(41).

Psöriasis semptomlarının biyolojik tedavi sırasında şiddetlenmesi veya tetiklenmesi paradoksal reaksiyonlar olarak kabul edilmekte olup bu reaksiyonların çoğu, tümör nekroz faktörü (TNF)- α inhibitörlerinin kullanımı ile ilişkilendirilmiştir(42).

2.1.3.2.4. Aşılar

Th1 ve Th17 yanıtları üzerinden aşıların psöriasisin başlamasına ve alevlenmesine neden olduğu düşünülmektedir. Grip aşısı, BCG aşısı, adenovirüs aşısı, tetanoz-difteri aşısı ve pnömokok polisakkarit aşısı sonrasında psöriasis vakaları bildirilmiştir(35).

COVID pandemisinde psöriasis hastalarının aşılanması ile sistemik tedavi alanlarda hastalık aktivitesinde bir artış gözlenmezken, topikal tedavi alanlarda veya tedavisiz takip edilen hastalarda inflamatuvar sürecin tetiklenmesiyle psöriasisde yoğun bir aktivasyon gözlenebilmektedir(43).

2.1.3.2.5. Enfeksiyonlar

Streptokok enfeksiyonu ile guttat psöriasis ilişkili durumlar olup bu durum streptokok serotipinden bağımsızdır(44). Streptokokla ilişkili guttat formda semptomlar kendi kendini sınırlamakta ve streptokok enfeksiyonunun tekrarlaması ile

psöriasis nüks edebilmektedir. Bu grup hastalarda tonsillektomi potansiyel bir tedavi seçeneği olabilir(22).

Staphylococcus (S.) aureus psöriasis gelişimi ile ilişkilidir ve hastalık şiddeti, izole edilmiş S.aureus suşları tarafından enterotoksin üretimi ile önemli ölçüde ilişkilidir(45,46).

Normal insan mikrobiyotasında bulunan candida türleri psöriasisli bireylerin derisinde veya mukozal zarlarında yüksek miktarda tespit edilmiştir(47).

Malassezia deri yüzeyinde bulunan lipofilik bir maya olup hastalığın alevlenmesine neden olabilir(45).

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) de iyi bilinen bir risk faktörüdür(48). Papilloma virüsleri, retrovirüsler ve endojen retrovirüsler hastalıkta risk faktörü olarak rol oynar(33).

2.1.3.2.6. Yaşam Tarzı

Sigara içmek, psöriasis riskini artırır(49). Sigara daha çok püstüler psöriasis lezyonlarına güçlü şekilde ilişkilidir. Sigara kullanımı ile azalmış tedavi etkinliği arasında da pozitif ilişki mevcuttur(50). Çoğu veri, sigara içmenin ya da sigara dumanına maruz kalmanın hastalık açısından bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir. Psöriasis hastalarında sigara içme prevalansının arttığı ve daha fazla sigara içme süresine sahip oldukları belirlenmiştir(26).

Sigara kullanımı ile psöriasis şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir raporda sigara kullanan psöriasis hastalarında sigara kullanmayan hastalara göre daha yüksek PASI skorları gözlenmiştir(51). Hojgaard ve arkadaşları da fazla sigara kullanımının TNF- α inhibitörleriyle olan tedavinin etkinliğini azaltabileceğini belirlemişlerdir(52).

Kanıtlar, alkolün psöriasisi tetiklediğini ve psöriasisi olan hastalarda alkol kötüye kullanımının daha yaygın olduğunu göstermektedir.

Randomize, kontrollü çalışmalar hala eksik olsada çölyak hastalığı ile ilişkili antikorları olan psöriasisli hastalarda glutensiz diyet kutanöz semptomları iyileştirmede etkili olabilmektedir(53).

Psöriasis, bağırsak mikrobiyotasının disbiyozu ile de ilişkilidir(54). Mevcut kanıtlara göre diyet yaklaşımları, probiyotikler ve prebiyotikler ile takviyelerin yeni bir terapötik yaklaşımı temsil edebileceğini göstermektedir(55).

2.1.3.2.7. Obezite

Çeşitli çalışmalar, obezitenin psöriasis hastalığının başlangıcı ve şiddeti için bağımsız bir risk faktörü olduğunu kanıtlamıştır. Kilo vermek aşırı kilolu psöriasis hastalarında hastalık şiddetini iyileştirebilmektedir(56,57).

Obezite, beyaz yağ dokusunun genişlemesi olarak tanımlanabilir ve adipoz doku tarafından salgılanan çeşitli TNF- α , IL-6, leptin ve adiponektin gibi proinflamatuvar mediyatörler inflamatuvar duruma yol açarak hastalık patogenezinin katkıda bulunur(57).

2.1.3.2.8. Mental Stres

Vakaların %31-88'inde stresin psöriasis için tetikleyici olduğunu bildirmekte ve önceki yıl stresli bir olay yaşayan bireylerde daha yüksek psöriasis hastalığı insidansı raporlanmıştır. Bu da stresin genetik yatkınlığı olan bireylerde hastalığı tetiklemede rolü olabileceğini düşündürmektedir(58).

2.1.3.2.9. Vitamin D Eksikliği

25-hidroksi D vitamini, doğal bağışıklığı güçlendirerek ve kazanılmış bağışıklığı modüle ederek bağışıklık düzenleyici görev alır. Anjiyogenez,

proliferasyon, apoptoz ve farklılaşma gibi hücresel fonksiyonları etkileyen genlerin ekspresyonunu değiştirir. Aynı zamanda T hücresi reseptörünün neden olduğu T hücresi çoğalmasını iyileştirir ve düzenleyici T hücrelerinin oluşumunu teşvik eder. 25(OH)D eksikliği, antiproliferatif, anti-inflamatuar ve anti-anjiyojenik aktivitelerde azalma yoluyla psöriasis patogeneze katkıda bulunabilir. 25(OH)D düzeyleri ve psöriasis şiddeti arasında anlamlı negatif bir korelasyon olduğunu belirlenmiştir(59).

2.1.4. İmmunpatogeneze

Psöriasisin başlıca Th1, Th17 ve dendritik hücreler olmakla birlikte çok sayıda immün sistem hücresinin katkısıyla ve bu hücrelerin ürettiği IL-17, IL22, IL-12, IL-23, TNF- α , IFN- γ , IL-1 β gibi sitokinler aracılığıyla oluştuğu anlaşılmıştır. Ayrıca, keratinositlerin de, AMP, kemokin ve sitokinleri üreterek süreci başlattığı ve süregelenleşmesine katkıda bulunduğu saptanmıştır(60).

2.1.4.1. Makrofaj ve Nötrofiller

Epidermiste erken lezyonlarda nötrofil kümeleri bulunur. Bunlara Kogoj ve Munro abseleri adı verilmektedir. AMP ve IL-17'yi üretir(61).

2.1.4.2. Mast

Mast hücreleri IL-8, IL-22, IL-17 gibi sitokinleri üreterek patogeneze katkı sağlarlar(62).

2.1.4.3. Dendritik Hücreler(DH) ve Keratinositler

Psöriasis oluşumundaki önemli DH'ler dermiste bulunan, miyeloid DH ve plazmasitoid DH'lerdir. Bu hücreler, IFN- γ ve IL-17 salınımını çok kuvvetli biçimde uyaran hücrelerdir.

Profesyonel antijen sunan hücreler (APC'ler) olan dendritik hücreler, hastalığın ilk aşamalarında önemli rol oynar. Dendritik hücreler hasara yanıt olarak

keratinositlerin saldığı antimikrobiyal peptitleri (LL37, β -defensinler ve S100 proteinleri) tanır. Bu peptitler (esas olarak LL37) hasarlı hücrelerin DNA'sına bağlanır ve bağlanma, psöriatik plaklarda plazmasitoid dentritik hücrelerin aktivasyonu ve IFN α üretimiyle sonuçlanır. IFN α , miyeloid dentritik hücrelerin olgunlaşmasına ve aktivasyonuna yol açar. Bu aktive edilmiş dentritik hücreler, naif T lenfositleriyle etkileşime girmek ve yüksek miktarlarda TNF- α , IL-23, IL-12 ve IL-6 üretmeye başlamak amacıyla antijen sunan hücrelere dönüştürülür. IL-23'ü üreten en önemli hücrelerdendir(63–65).

2.1.4.4. T Hücre

Th17 farklılaşması için IL-1 β , IL-6 ve TGB- β 'nın, Th1 farklılaşması için ise IL-12'nin ortamda bulunması gereklidir. Farklılaşma gerçekleşikten sonra, bu hücreler, sunulan antijeni tanıyan, belirli sitokinleri üreterek immün yanıt gelişiminde aktif rol oynayan hücreler haline gelirler. Th17 lenfositler IL-17 ve IL-22, Th1 lenfositler ise TNF- α ve IFN- γ üretirler. Th17 hücrelerin aktivasyonu, proliferasyonu ve sağkalımı için ortamda IL-23 ve IL-21 bulunması gerekmektedir. Bu nedenle hastalıktaki tedavi hedefleri arasına IL-23 de katılmış ve bu sitokini antagonize eden moleküllerle yüksek tedavi etkinliği saptanmıştır. Bu T hücresi alt tipleri, DH'lerce sunulan antijenlerin uyarımı sonucunda, yukarıda belirtilen sitokinleri üreterek keratinosit hiperproliferasyonu, inflamasyon ve angiogenesise yol açmaktadır. IL-23'ün regülasyonu altında, yüksek miktarda IL-17 üreten T lenfositleri, kendi kendini güçlendiren, ileri beslemeli inflamatuvar yanıt oluşturur(66).

2.1.5. Klinik

Psöriasis, skuamlı eritematöz plaklarla sonuçlanan keratinositlerin aşırı proliferasyonu ve anormal farklılaşmasıyla karakterize bir hastalıktır. Tipik olarak, dizler, dirsekler, kafa derisi, göbek ve bel bölgesinde gümüş beyaz renkli pullarla kaplı sınırları belirgin kronik eritemli plaklara sahiptir. Sıklıkla psöriatik artrit, kronik inflamatuvar barsak hastalığı, kardiyovasküler problemler, diabetes mellitus, metabolik sendrom ve diğer komorbiditelerle ilişkilidir. Ayrıca, hastalarda depresyon, anksiyete ve intihar eğilimi artmaktadır(63).

Lezyon toplu iğne başından 20 cm çapa kadar değişken boyutta olabilir. Sınırları genellikle oval yuvarlak veya polisiklidir(67). Primer lezyonları makül, papül, plaklardan püstüllere kadar değişkenlik gösterebilir(68).

Başlangıç yaşına göre Tip 1 psöriasis ve Tip 2 psöriasis; vücut yüzey alanı (VYA)'na göre hafif şiddetli (VYA %5'ten az), orta şiddetli (VYA %5-10) ve şiddetli (VYA %10'dan fazla); dağılım paternine göre invers(ters), fleksör, seboreik, yaygın; morfolojik görünümüne göre püstüler, punktat, guttat, plak, numuler girat, rupoid, elefantine; anatomik dağılımına göre saçlı deri psöriasisi, genital psöriasis, tırnak psöriasisi, palmoplantar psöriasis; yayılım hızına göre stabil psöriasis ve stabil olmayan psöriasis gibi farklı sınıflandırmalar yapılabilmektedir(69).

2.1.6. Psöriasis Hastalığının Klinik Fenotipleri

2.1.6.1. Psöriasis Vulgaris (Kronik Plak Tip)

Beyaz veya gümüş skuamla kaplı kırmızı veya somon pembesi rengindeki papüloskuamöz plaklar normal deriden iyi bir şekilde ayrılır. Genellikle simetrik dağılım gösterir ve en yaygın diz ve dirseklerin ekstansör yüzlerinde, lumbosakral bölge, saçlı deri ve umblikal bölgede oluşur(70).

Psöriatik plağın yüzeyi künt bir cisimle kazınırsa, skuamlar mum benzeri beyaz lamel katmanları şeklinde dökülür. Bu durum "balmumu fenomeni" olarak adlandırılır ve parakeratotik hiperkeratozun belirtisidir. Plak daha fazla kazınmaya devam ederse lezyona yapışmış ıslak bir tabaka ortaya çıkabilir. Bu, psöriasisin patognomonik bir belirtisidir ve "son zar fenomeni" olarak bilinir. Plağın daha fazla kazınması, eritematöz arka plan ve dermal papilla uçlarında papillomatoz anlamına gelen "Auspitz işareti" olarak bilinen küçük kırmızı noktacıkların görünümü ile kanama odaklarını ortaya çıkarır. İyileşmiş psöriatik plakların çevresinde "Woronoff halkası" adı verilen hipopigmente bir maküler halka görülebilir. Patogenezi tam aydınlatılamamıştır fakat iyileşen lezyonlardaki azalan prostaglandin seviyeleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir(67).

2.1.6.2. Guttat Psöriasis

Guttat psöriasis, gövde ve ekstremitelerde genellikle 1 cm'den küçük yuvarlak eritematöz ekzantemlerin akut başlangıcı ile karakterizedir. Özellikle ailesinde psöriasis öyküsü olan çocuk ve genç erişkinlerde yaygındır. Streptokok enfeksiyonu ve/veya akut stresli yaşam olaylarını takiben alevlenebilir(68,69). Bu form en sık HLA-Cw6 geni ile ilişkilidir(67).

2.1.6.3. Püstüler Psöriasis

Eritematöz zeminde çok sayıda hassas steril püstülle karakterizedir. Histolojik olarak yaygın dermal nötrofilik infiltrasyon ve intraepidermal mikropüstüller mevcuttur. Hastalığın çeşitli formları tarif edilmiştir(69).

2.1.6.3.1. Jeneralize Püstüler Psöriasis

Sepsis benzeri sistemik semptomlarla birlikte ağırlı ve bazen şekil bozukluğuna neden kutanöz bulgularla karakterize püstüler psöriasis alt tipidir(71). Epidemiyolojik olarak kadınlarda daha sık görülür. Sistemik veya potent topikal kortikosteroidlerin hızla azaltılması, hipokalsemi, gebelik ve enfeksiyonla tetiklenebilir(18).

2.1.6.3.1.1. Akut Jeneralize Püstüler Psöriasis Hastalığı (von Zumbusch Tipi)

Akut jeneralize püstüler psöriasis hastalığı atağının başlangıcında, cilt çok kırmızı ve hassas hale gelir. Ateş, iştahsızlık, bulantı gibi sistemik semptomlar olabilir ve saatler içinde, eritematöz zeminde sayısız toplu iğne başı büyüklüğünde püstüller meydana gelir. Püstüller birleşerek irin gölleri oluşturabilir(68). Yaşamı tehdit edici olabilir(18).

2.1.6.3.1.2. Gebeliğin Jeneralize Püstüler Psöriasisi (İmpetigo Herpetiformis)

Gebenin jeneralize püstüler psöriasisi, impetigo herpetiformis olarak bilinmektedir. Bu durum maternal ve fetal morbidite yaratmakta olup gebelikte en tehlikeli dermatolojik durum olarak bilinir. Genellikle son trimesterde olur ve doğum sonrası dönemde düzelir(71).

2.1.6.3.2. Lokalize Püstüler Psöriasis

2.1.6.3.2.1. Hallopeau'nun Akrodermatitis Continua

Akrodermatitis continua el ve ayak parmaklarının püstüler erüpsiyonu ile karakterizedir. Tırnak yatağının ve matriksinin püstülasyonu onikodistrofi ve hatta anoşi ile sonuçlanabilir.

2.1.6.3.2.2. Palmopantar Püstülosis

Palmopantar püstüler psöriasis, hiperkeratoz ve ellerin ve/veya ayakların ventral yönleri üzerinde eritemli bir taban üzerinde avuç içi ve tabanlarda püstüller ve pullanma olarak kendini gösterir. Tanı genellikle taze veya aşınmış püstüllerin veya daha sonraki bir aşamada koyu kahverengi lezyonların veya sarı kabukların varlığı ile konur. Sıklıkla psöriatik tırnak tutulumuyla ilişkilidir. Barber'ın palmopantar psöriasis hastalığı olarak adlandırılan kronik bir formu ve Andrews tarafından akut bir çeşit “püstüler bakteriid” olarak tanımlanmış formu bulunur(68,69,72).

2.1.6.4. Eritrodermik Psöriasis

Klinik olarak vücut yüzey alanının en az %75-90'ını etkileyen belirgin eritem ve pullanma olarak tanımlanır. Kortikosteroidler gibi sistemik ilaçların aniden kesilmesi; lityum gibi bir ilaç reaksiyonuna yanıt olarak; veya altta yatan bir sistemik enfeksiyon nedeniyle hastalık tetiklenebilir (73).

Ciddi, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir formudur. Hastalarda ateş, taşikardi, yorgunluk, halsizlik, titreme, dehidratasyon, lenfadenopati, artralji, kas ağrısı, uykusuzluk, terleme, ishal, kabızlık, kilo değişiklikleri, allodini, elektrolit dengesizliği ve nadiren yüksek debili kalp yetmezliği gibi sistemik semptomlar olabilir. Tırnak değişiklikleri onikodistrofiye neden olabilir(18,69,74).

2.1.7. Psöriasis Özel Bölge Tutulumları

2.1.7.1. İnvers (Ters / Bükülme) Psöriasis

Diz ve dirsek gibi ekstensör bölgelerin aksine perineal, meme altı, aksiller, kasık ve intergluteal alanlar gibi kıvrım bölgelerinde ortaya çıkan psöriasis tipidir. Karakteristik pullanma görülmez ve mantar enfeksiyonu ile karıştırılabilir(18,69).

2.1.7.2. Palmopantar Psöriasis

Avuç içi ve ayak tabanlarında hiperkeratotik, fissürlü plaklar olarak ortaya çıkan psöriasis tipidir(18,69).

Tenar bölgeler hipotenar bölgelere göre daha sık etkilenir. Kalın skuamları nedeni ile keratoderma görünümü verebilir(67).

2.1.7.3. Genital Psöriasis

Genital psöriasis, her yaşta görülebilir ve yaşam kalitesini etkilediği için dikkat edilmesi gerekir(69).

2.1.7.4. Tırnak Psöriasisi

Matriks içeren tutulum pitting, transvers oluklanma, lökonishi ve lunulada kırmızı noktalanmaya neden olabilirken, tırnak yatağı tutulumu onikoliz, splinter hemoraji, salmon lekeleri(yağ lekes) ve subungual hiperkeratoza neden olabilir(75).

Tırnak tutulumu artrit ve saçlı deri tutulumu ile ilişkilidir(68).

Tırnak hastalığı özellikle de onikolizin varlığı tırnak hastalığı olmayanlara göre daha uzun hastalık süresi ile ilişkilidir(18).

Psöriasis tırnak şiddet indeksi(NAPSI) ile tırnak tutulum şiddeti skorlanabilmektedir(76).

2.1.7.5. Sebopsöriasis

Yüzün seboreik bölgeleri (örneğin kaşlar ve nazolabial kıvrımlar), saçlı deri, presternal ve postauriküler bölgelerde oluşur(18).

2.1.8. Psöriasis ve Komorbiditeler

Psöriasis artık sistemik inflamatuvar bozukluk olarak kabul edilmekte olup psöriatik artrit, psöriasisin iyi bilinen bir komorbiditesidir. Psöriasisli hastalarda komorbid hastalıkların patogenezi bilinmemektedir; ancak, paylaşılan inflamatuvar yollar, hücresel araçlar, genetik yatkınlık ve ortak risk faktörlerinin katkıda bulunan unsurlar olduğu varsayılmaktadır(77). Psöriasis ile ilişkili komorbiditeler klasik, yaşam tarzıyla ilgili, yeni ortaya çıkan ve hastalık tedavileriyle ilgili olarak sınıflandırılabilir(78).

Çalışmalar, psöriasisin inflamatuvar barsak hastalığı, üveit, psikiyatrik bozukluklar, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini göstermiştir. Sistemik inflamatuvar durum, tüm bu komorbiditelerin ortak paydası gibi görünmektedir. Son yıllarda osteoporoz, obstrüktif uyku apnesi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi psöriasis ile ilişkili bazı yeni komorbiditeler ortaya konmuştur(79).

2.1.8.1. Psöriatik Artrit(PsA)

PsA'nın genel prevalansı %0.02-0.1 arasında değişirken, psöriatik hastalarda prevalansı %5.4-7 arasında değişmektedir(67).

Erkekleri ve kadınları neredeyse eşit olarak etkiler ve PsA'nın en yüksek insidansı 30 ila 50 yaşları arasında ortaya çıkar. Periferik ve aksiyal eklemleri, entezleri, deri ve tırnakları etkileyen bir hastalıktır. Psöriasis hastalığının şiddeti PsA riskini artırır(80). Hastaların %75'inde artrit önceden deri tutulumu vardır ve %10'unda ise artrit ve deri eş zamanlı olarak tutulur. Diğer %15'inde ise cilt lezyonundan önce artrit gelişebilir Tırnak değişiklikleri, PsA'lı bireylerin %90'ında görülürken, psöriasisli hastaların sadece %45'inde görülür(78).

2.1.8.2. Psöriasis ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı İlişkisi

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ve psöriasis ilişkili durumlardır, aynı hastada tesadüfen beklenenden daha sık bir arada bulunurlar. Crohn hastalarında psöriasis riski 7 kat artarken, psöriasis hastalarında crohn gelişme riski genel popülasyona göre 2,9 kat fazladır (11,12). Epingo ve ark. yaptıkları çalışmada psöriasislilerde İBH prevalansı, genel popülasyondan yaklaşık 4 kat daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca psöriasis ve PsA birlikteliği olan hastalarda bu risk daha da yüksek saptanmıştır. Psöriasis ve crohn birlikteliği olan hastalarda hafif daha erken başlangıçlı psöriasis ve erken ve daha şiddetli crohn fenotipi tesbit edilmiştir(81).

Ortak duyarlılık lokuslarının ve DNA polimorfizmlerinin bulunması, bu korelasyonu genetik düzeyde doğrulamıştır. İki hastalığın patogeneğinde de bağışıklık sisteminin doğal ve adaptif bölümleri rol oynar. Deride ve bağırsakta epidermal bariyerin artan geçirgenliği, alerjenlerin ve patojenlerin bağışıklık hücrelerinin enflamatuvar reseptörleri ile artan etkileşiminin temelini oluşturur. İki hastalıktada benzer bağışıklık tepkisi oluşmaktadır. Dendritik hücreler ve Th17 lenfositleri arasındaki etkileşim, temel patolojidir.

İkizlerdeki iki hastalığın yüksek uyumuyla ve birçok ortak yakınlık geni ile gösterildiği gibi güçlü bir genetik yakınlık mevcuttur(82,83). Genom ilişkilendirme araştırmaları, iki hastalıkta 11 ortak yakınlık genini tanımlayabildi(13). Crohn ve psöriasis arasında paylaşılan 7 HLA olmayan duyarlılık lokusu tanımlandı(84). Bu örtüşen lokuslar, Smad3 /4 ve p53 ve TGF- β /SMAD sinyali dahil olmak üzere çeşitli

transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini düzenleyen ve retinoik asit tarafından indüklenen protein çinko parmak MIZ tip 1'i kodlayan ZMIZ1'i içerir(85).

IL-23, IL-12, IL-17 ve TNF-a gibi sitokinler iki hastalıkta paylaşılan ana araçlardır(14).

Yatkınlık genlerinin ve ortak immünolojik mekanizmaların paylaşılmasından kaynaklı belirgin ortaklıklar, tedavininde iki hastalıkta örtüşmesine yansır. Anti-tümör nekroz faktörü ve anti-interlökin 23 her iki durumda da etkili olmaktadır(13,15)

Psöriasisin yaygın gastrointestinal hastalıklarla (çölyak hastalığı, reflü özofajit, irritabl bağırsak hastalığı) ilişkili olduğunun gösterilmesi, genel olarak bağırsak iltihabı için kırmızı bir bayrak olduğunu düşündürür(86,87).

Mevcut veriler doğrultusunda psöriasisi olan hastaları inflamatuvar barsak hastalığı açısından aktif taramaya yönelik herhangi bir kılavuz veya öneri bulunmamak birlikte hekimler inflamatuvar bağırsak hastalıkları belirti ve semptomlarına açısından dikkatli olmalıdır ve gerektiğinde hastaları gastroenteroloğa yönlendirmelidir(14).

2.1.9. Tanı

Psöriasis tanısı tipik deri lezyonlarının bulunmasıyla konabilmektedir. Fakat bazı durumlarda ayırıcı tanı yapabilmek için histopatolojik incelemeye gerek duyulabilir(69). Histolojik inceleme en çok atipik, yaygın, tedaviyle modifiye edilmiş hastalık (ilaç etkisi veya ilaç yan etkisi) veya iki veya daha fazla ayırt edici dermatoz arasında bir örtüşme olduğunda faydalıdır(88).

2.1.10. Ayırıcı Tanı

Psöriasis vulgaris; tinea corporis, pitiriazis rubra pilaris (PRP), numuler ekzema ve mikozis fungoides (MF) ile, guttat psöriasis; pitiriazis rozea, sifiliz ve pitiriazis likenoides kronika (PLK) ile, invers psöriasis; bakteriyel, fungal intertrigo ve

hailey-hailey hastalığı ile, psöriasis skalp tutulumu; seboreik dermatit ile, püstüller psöriasis ise akut generalize ekzentamatöz püstülozis (AGEP) ile ayırıcı tanıya girebilmektedir(24).

2.1.11. Histopatoloji

Psöriasisde normalde 13 gün olan epidermal hücre döngüsü 3-4 güne düşer, bazal tabaka ve bazal keratinositlerde hiperproliferasyon vardır. Psöriasis plaklarının histopatolojik görünümü lezyonun süresine göre değişiklik gösterebilmektedir. Tam olgunlaşmış bir plakta epidermiste kalınlaşma, stratum korneumda çekirdeklerini kaybetmemiş keratinositlerin oluşturduğu parakeratoz, nötrofil egzositozu görülmektedir. Nötrofil egzositozuyla stratum korneum tabakasında mikroabse formasyonu oluşur ve “munro mikroabseleri” olarak adlandırılır. Munro mikroabseleri erken lezyonlarda da sık gözlenir. Nötrofillerin stratum spinosumda toplanmasına da “Kogoj’un spongioform püstülleri” adı verilmektedir. Hipogranüloz izlenir. Retelerde uzama belirgindir, düzenli akantoz görülür. Dermal papillalarda uzama, ödem, kapiller genişleme görülürken dermiste de lenfosit, langerhans hücrelerinden oluşan perivasküler infiltrasyon görülmektedir(60,69,88).

2.1.12. Psöriasis Şiddetinin Belirlenmesi

Psöriasisde hastalığın tüm boyutlarını değerlendiren, global tek bir ölçek yoktur(60).

2.1.12.1. Psöriasis Alan Şiddet İndeksi

PASİ dört vücut bölgesi (baş/boyun, üst ekstremiteler, gövde ve alt ekstremiteler) için lezyonların 0-4 arasında derecelendirilen eritem, deskuamasyon ve endürasyon puanları toplanır ve bu değer tutulan alan puanı ile (0-6) çarpılır. Bu skor, o bölgenin ağırlık katsayısı ile çarpılır. Her bir bölge için elde edilen sonuçlar toplanarak PASİ skoru belirlenir(60).

PASİ halen hastalık şiddetini ve tedavi yanıtını takipte altın standarttır. PASİ yalnızca plak tip psöriasisin değerlendirilmesinde kullanılır. PASİ’de teorik olarak 0-72 arasında bir değer elde edilebilir(89).

2.1.12.2. Vücut Yüzey Alanı (VYA)

Bir diğer nesnel ölçüt olan VYA, lezyonların kapladığı alanın belirlenmesini hedefler. Sıklıkla %10’dan geniş tutulumlar orta-şiddetli hastalık göstergesi olarak kabul edilir ve kişinin sistemik tedaviye aday olduğuna işaret eder.

2.1.12.3. Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi

Psöriasis özgün değildir. On sorudan oluşur ve skoru 0-30 arasında değişir. Skorun 10’dan büyük olması yaşam kalitesinin ciddi boyutta etkilendiğine işaret eder(60).

2.1.12.4. Tırnak Psöriasisi Şiddet İndeksi

Değerlendirmek üzere seçilen hedef tırnak dört kadrana ayrılarak, her bir kadranda tırnak yatağı tutulumu bulguları (yağ lekesi, onikoliz, subungual hiperkeratoz, splinter hemoraji) ve tırnak matriks tutulumu bulguları (pitting, lökonişi, lunulada kırmızı noktalar, ufalanma) değerlendirilir. Şiddet düzeyine bakılmadan her bir bulgu, var olduğu kadrana sayısına göre 0-4 arasında skorlanır. Tüm tırnaklardaki bulguların skorları toplamı NAPSI skorunu vermektedir(90).

2.1.13. Tedavi

Tedavi seçenekleri klinik tipe, hastalığın şiddetine, süresine, önceki tedaviler ve yanıtına göre değişebilmektedir(91).

2.1.13.1. Topikal Tedaviler

Hastaların yaklaşık %80’i gibi büyük kısmı, topikal ilaçlarla takip ve tedavi edilen edilebilen hafif ila orta şiddette psöriasis sahiptir(92).

2.1.13.1.1. Kortikosteroidler

Psöriasis tedavisinde kortikosteroidlerin antiinflamatuvar, antiproliferatif ve immunsupresif özelliklerinden faydalanılmaktadır. Hastaların çoğu için topikal kortikostreoidler birinci basamak tedavi seçeneğidir. Tek başına olarak veya diğer tedavilerle kombine kullanılabilir(91)

2.1.13.1.2. Antralin

Serbest radikaller oluşturarak gösterdiği antipsöriatik ve antimitotik etkinin DNA sentezi inhibisyonuna bağlıdır(91).

2.1.13.1.3. Katran

Kömür katranı antiinflamatuvar, antibakteriyel, antipruritik ve antimitotik etkileri ile psöriasis tedavisinde kullanılır(91).

2.1.13.1.4. Kerotalitik Ajanlar

Yerel ajanların penetrasyonunu arttırmak amacıyla kalın skuamlı plaklara keratolitik ajanlar uygulanmaktadır (91).

2.1.13.1.5. D Vitamini Analogları

Keratinositlerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını düzenler. T hücrelerinin aktivitesini inhibe ederek yarar sağlar. Monoterapi veya daha sık şekilde kombinasyon tedavisi olarak kullanılır(93).

2.1.13.1.6. Tazaroten

Antiinflamatuvar ve keratinosit farklılaşmasını ve proliferasyonunu düzenleyici etkisi vardır. Tedavi kesildikten sonra kortikosteroidlere göre nüks oranı daha düşüktür(91).

2.1.13.1.7. Yerel Kalsinörin İnhibitörleri

Yerel takrolimus ve pimekrolimus aktive T hücrelerinde sitokin transkripsiyon faktörünün aktivasyonunu inhibe ederek IL-2, 4, 5, 13, GM-CSF, IFN-gama ve TNF-alfa üretimini azaltır. İnvers psöriasisde etkili bulunmuştur. Günde 2 kez sürülmesi önerilmektedir(91).

2.1.13.2. Fototerapi

Fototerapi, psoralen artı UVA (PUVA), geniş bant UVB (280-320 nm) ve dar bant UVB (dUVB) (311-313 nm) olarak psöriasis hastalığında kullanılabilir. Dar-bant UVB, geniş bant UVB'ye göre daha fazla etkinliğe sahiptir ve PUVA'dan daha güvenlidir(94). UVB fototerapisi, hem terapötik hem de maliyet etkin olması itibarıyla psöriasisde en yaygın kullanım alanına sahip fototerapi seçeneğidir(95). UVB'ye yanıt vermeyen veya kalın plaklar ve el, ayak tabanı tutulumu olan psöriasisli hastalarda psoralen artı ultraviyole A (PUVA) tedavisini kullanılabilir. PUVA ile uzun süreli fototerapiden sonra cilt kanseri riski artar; ancak ne geniş bant-UVB ne de darbant-UVB ile aynı karsinogenez riski saptanmamıştır(94). Dar bant UVB fototerapisi, gebelerde ve emzirme döneminde güvenli ve etkilidir(95).

2.1.13.3. Sistemik Konvansiyonel Tedaviler

2.1.13.3.1. Metotreksat

Tedaviye dirençli orta-şiddetli plak psöriasis, püstüler, eritrodermik formlar ve psöriatik artrit tedavisinde kullanılmaktadır. Metotreksat dihidrofolat redüktaza bağlanarak purin sentezini ve hücre proliferasyonu azaltır. Gebelik kategorisi X olup metotreksat kullanan kadın ve erkeklerde ilaç kesildikten 3 ay sonrasına kadar kontrasepsiyon sağlanmalıdır(95).

Hastalar metotreksat kullanırken miyelosupresyon ve hepatotoksisite açısından dikkatle izlenmelidir hemato-poez ve gastrointestinal sistem üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmak için folik asit takviyesi önerilmektedir(18,92).

2.1.13.3.2. Asitretin

Topikal tedavilere ve fototerapiye cevap vermeyen veya uygun olmayan orta /şiddetli plak tip psöriasis, jeneralize püstüler psöriasis, lokalize püstüler psöriasis tedavisi için kullanılabilir(95). Keratinosit proliferasyonunu normalleştirir ve immünomodülatör etkileri mevcuttur(18). Hastalar kserozis, keilitis, fotosensitivite, hiperlipidemi, kas ağrısı, hepatit, sarılık, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, gece görüşünde bozulma açısından dikkatle takip edilmelidir(92). Asitretin teratojeniktir, gebe veya gebelik planlayan ya da 3 yıl kontrasepsiyon sağlayamayacak doğurganlık çağındaki kadınlarda ve laktasyonda kullanılmamalıdır(95).

2.1.13.3.3. Siklosporin

İmmüsupresan bir ajan olup özellikle T''helper'' lenfositlerinin oluşturduğu interlökin-2 ve diğer sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe eder(95). Hızlı etkili bir ilaçtır (18). 1 ila 2 yıl boyunca düşük dozlarda (3-5 mg/kg/gün) kullanılabilir ve hastalar nefrotoksisite, artmış enfeksiyon riski, bulantı, hirsutizm, dişeti hiperplazisi, ilaç-ilaç etkileşimleri ve elektrolit bozuklukları ve potansiyel ilaç etkileşimleri açısından izlenmelidir(92).

2.1.13.3.4. Apremilast

Fosfodiesteraz 4 inhibitörleri olup, siklik adenosin monofosfatı artırarak proinflamatuvar TNF alfa ve IFN γ üretimini azaltır(96). Yan etki olarak mide bulantısı, ishal ve kilo kaybını yapabilir(18).

2.1.13.4. Biyolojikler

Biyolojikler, belirli patojenik hücreleri veya bağışıklık aracılarını hedef almak ve bloke etmek için üretilen rekombinant proteinlerdir(97). Biyolojik ajanlar; siklosporin, asitretin, metotreksat veya fototerapi gibi sistemik tedavilere cevap vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği orta ve şiddetli

plak psöriasis, stabil olmayan psöriasis ve psöriatik artritli hastaların tedavisinde kullanılırlar(95).

Anti-TNF ilaçlar ve ustekinumab IgG yapısında olduklarından gebeliğin ikinci döneminde fetusa transfer olabilirler, bunların gebelik kategorisi B'dir(95).

2.1.13.4.1. TNF-a İnhibitörleri

2.1.13.4.1.1. Etanercept

Tamamen insan dimerik füzyon proteini olan etanercept, insan IgG1'inin Fc kısmıyla birleştirilmiş insan TNF- α reseptöründen oluşmaktadır. Tedaviyle ilişkili olarak düşük de olsa tüberküloz görülme olasılığı bulunmaktadır. Diğer yan etkileri arasında hematolojik anomaliler (pansitopeni, aplastik anemi) ve allerjik reaksiyonlar yer alır. Otoantikör (ANA, anti-DsDNA) oluşumu, nadiren SLE/SCLE görülebilir. Multipl skleroz gibi demyelinizan hastalıklarda kötüleşme meydana gelebilir(98).

2.1.13.4.1.2. İnflaksimab

İnflaksimab, insan antikoru sabit bölgeleri ve murin antikoru değişken bölgeleri içeren, TNF-a'ya özgü kimerik bir monoklonal antikordur(99). Dozun kilograma göre belirlenmesi obez hastalarda kullanımında avantaj oluşturmaktadır(100).

2.1.13.4.1.3. Adalimumab

Orta ila şiddetli kronik plak psöriasisi olan yetişkinlerin tedavisinde ve 4 yaşından büyük çocuklarda şiddetli kronik plak psöriasis tedavisinde kullanılmaktadır(101).

2.1.13.4.1.4. Sertolizumab

TNF- α 'ya karşı humanize bir monoklonal antikoru polietilen glikol ile pegilize edilmiş Fab kısmından oluşur. Fc kısmının olmaması ve pegile oluşu ile diğer TNF- α inhibitörlerinden ayrılan monoklonal antikordur. Neonatal Fc reseptörüne

bağlanmayışı gebelikte plasental geçişin ihmal edilebilir düzeyde olmasını sağlar. Pegilasyon ayrıca sertolizumabın dolaşımdaki yarı ömrünü uzatıp 14 gün civarına çıkarmaktadır(102).

2.1.13.4.2. Anti IL12/23

2.1.13.4.2.1. Ustekinumab

Ustekinumab IL12 ve IL23'ün p40 alt birimini hedef alan ve IL12 ve 23'ü bloke ederek etkili olan bir ajandır. Demiyelizan hastalıklar, lupus eritematozus, kalp yetmezliğinde ilk tercih, inflamatuvar barsak hastalığında ikinci tercih olarak komorbiditelerde kullanılabilmesi ayrıca psöriatik artritte de etkili olması avantajıdır(95,96).

2.1.13.4.3. Anti IL17

2.1.13.4.3.1. Sekukinumab

Psöriasis patogenezinde rol oynayan bir proinflamatuvar sitokin olan interlökin (IL)-17A'ya karşı hedeflenen rekombinant, tamamen insan immünoglobulin (Ig) G1κ monoklonal antikordur. Sekukinumab kronik plak tip psöriasis yanı sıra palmopantar, tırnak ve saçlı deri, püstüler, eritrodermik psöriasis tedavisinde de monoterapi olarak hızlı ve etkili bulunmuştur. Sık görülen istenmeyen reaksiyonlar nazofarenjit, herpes labialis, burun akıntısı, diare ve bazı olgularda mukozal ve kütanöz kandida enfeksiyonunda artış olmuştur. Yaygın olarak görülmeyen diğer advers etkiler ise tinea pedis, eksternal otit, nötropeni, konjonktivit ve ürtikerdir(103). Anti-IL-17'ler inflamatuvar bağırsak hastalıkları alevlenmesiyle bağlantılı bulunmuştur. İBH tanısı konmuş veya İBH'nı düşündüren öyküsü olanlarda bu ilaçların kullanımında dikkatli olunmalıdır(16).

2.1.13.4.3.2. İksekuzimab

IL-17A'ya bağlanarak reseptörüne bağlanmasını inhibe eder. Genital, saçlı deri, tırnak, palmopantar, eritrodermik, invers ve generalize püstüler psöriasisde etkili bulunmuştur(95,104).

2.1.13.4.4. Anti IL23 İnhibitörleri

2.1.13.4.4.1. Guselkumumab, Tildrakizumab ve Risankizumab

Seçici interlökin-23 inhibitörleri, interlökin-17 inhibitörlerine göre daha seyrek dozlama gerektirir ve kandidiyaz veya inflamatuvar bağırsak hastalığı riskinde artışa neden olmazlar. Psöriasis ve psöriatik artrit tedavisinde etkili ajanlardır(105).

2.2. Kalprotektin ve Fekal Kalprotektin(FK)

Kalprotektin ilk kez 1980'de Fagerhol ve arkadaşları tarafından 'L1 proteini' olarak tanımlanmıştır. 1992'de Roseth ve arkadaşları, ELISA ve tavşan anti-kalprotektin kullanarak fekal kalprotektini izole etmek ve ölçmek için yöntem geliştirmişlerdir. Son yirmi yılda FK'in mide kanseri, kolorektal adenom veya kanser, crohn hastalığı ve ülseratif kolit de dahil olmak üzere birkaç gastrointestinal hastalıkta yararlı bir belirteç olduğu açıklanmıştır(10).

S-100 protein ailesine ait kalsiyum ve çinko bağlayıcı heterodimer bir polipeptit olan kalprotektin MRP8/14 ve S100A8/A9 olarak da bilinir. İlk olarak kan lökositlerinden izole edilmiştir. Toplam moleküler kütlesi yaklaşık 36.5 kDa olup iki hafif (11 kDa) ve bir ağır (13 kDa) alt birimi vardır. Kalprotektin alt birimleri için genler 1q21 kromozomunda bulunur(5).

Antimikrobiyal aktivitesi, çinko bağımlı enzimlerin bozulmasına neden olan Zn^{2+} sekestrasyonu ve bunun sonucunda ve bakteriyel büyümenin inhibisyonu ile sağlanır. Bakteriyostatik etkisi yanı sıra fungistatik aktiviteye de sahiptir. Bununla birlikte kalprotektinin hücre farklılaşması, bağışıklık düzenlemesi, apoptoz ve

iltihaplanma gibi birçok fizyolojik olayda rolü bulunmaktadır. Kalprotektin ayrıca, hasarla ilişkili bir moleküler model (DAMP) olarak hareket ederek doğuştan gelen bağışıklığa katkıda bulunur. İnflamasyondaki rolü nedeniyle pozitif akut faz proteini olarak kabul edilir. Nötrofillerin kemotaksisi ve adhezyonunu destekler.

Kalprotektin esas olarak polinükleer nötrofiller içindeki granüllerde bulunur. Nötrofil sitozolik proteinlerinin yaklaşık %60'ını oluşturur. Monositlerde ve makrofajlarda da az miktarda bulunmaktadır. İnsan vücudunda başlıca plazma, idrar, beyin omurilik sıvısı, dışkı, tükürük veya eklem sıvısında bulunabilir. Vücut sıvılarındaki düzeyi iltihaplanma derecesiyle orantılıdır. Dışkıda kalprotektin miktarı, nötrofil, monosit veya makrofajların bağırsak boyunca sızmasını gösterir ve bu miktar, gastrointestinal sistem içindeki lokal inflamasyonun göstergesidir. Normal koşullarda dışkıdaki konsantrasyonu plazmadakinden altı kat yüksektir bu da bağırsak iltihabı için doğru bir biyobelirteç olma potansiyelinin altını çizerek(5-9).

Önceden fekal kalprotektinin proteolize dirençli olduğu ve bu nedenle oda sıcaklığında 7 gün boyunca stabil olduğu düşünülmekteydi(106). Ancak, yeni araştırmalar tripsinin kalprotektini bozduğu göstermektedir(107). 2-8 °C'de 10 güne kadar stabilitesini korurken, -20 °C'de bir yıl kadar stabil kalabilmektedir. Oda sıcaklığında ise 72 saatten fazla olmamak üzere saklanabilir(108). Ekstrakte edildikten sonra kalprotektinin oda sıcaklığında en az 24 saat ve -20 °C'de en az 6 ay stabil olduğunu destekleyen kanıtlar vardır(109).

Kalprotektin dışkıda homojen olarak dağılır ancak konsantrasyonda günden güne ve gün içinde farklılık gösterebilir. Fekal kalprotektin ölçümünün günün ilk bağırsak hareketinin olduğu zaman ölçülmesini önerildiği gibi(110), FK konsantrasyonlarının ilk sabah numunelerinde tutarlı bir şekilde en yüksek olmadığını gösteren kanıtlar da vardır(111). Bunun için toplanma saatinden ziyade birden fazla örnek toplamak daha uygun gibi gözükmektedir(8).

Kalprotektin ölçüm yöntemleri, immünokimyasal tekniklere dayanır. Kantitatif enzime bağlı immünosorbent tahlili (ELISA) en sık kullanılan yöntemdir(8).

Bazı faktörler, yüksek fekal kalprotektin seviyelerine neden olabilir. Gastrointestinal sisteme kanama, fekal kalprotektin konsantrasyonlarının yükselmesine neden olabilir, ancak FK seviyelerinin ≥ 150 $\mu\text{g/g}$ elde edilmesi için oldukça önemli kan kaybının (300 mL/gün'ün üzerinde) gerekli olacağı tahmin edilmektedir. Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), proton pompa inhibitörleri (PPI'ler) de fekal kalprotektin miktarını yükseltebilmektedir bunun için numune alımından yaklaşık 2 hafta önce kesilmelidirler. Fekal kaprotekin değerinin yükselten nedenler Tablo 1'de gösterilmektedir(8,112,113).

Tablo 1. Fekal kaprotekin değerinin yükselten nedenler

YÜKSEK FEKAL KALPROTEKTİN İLE İLİŞİLİ FAKTÖRLER
Bulaşıcı Bulaşıcı ishal(viral, bakteriyal, parazitik) Helikobakter pilori gastriti
Neoplastik Bağırsak lenfoması Kolonorektal kanser Mide kanseri Kolonik/mide polipleri
İlaçla ilgili Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar(NSAİ) Proton pompa inhibitörleri
Alerjik Gıda alerjisi(tedavi edilmemiş)
Yaşa bağlı Genç yaş(<5 yıl)
İltihaplı Enflamtuvar bağırsak hastalığı Otoimmün enteropati Divertikülit Eozinofilik gastroenterit Mikroskobik kolit Çölyak hastalığı(tedavi edilmemiş) Ülser Siroz Kistik fibroz Gastroözafajial reflü Juvenil polip

Fekal kalprotektin konsantrasyonu, $\mu\text{g/g}$ dışkı olarak ifade edilir. Hem ELISA hem de hızlı testler kullanıldığında, yetişkinler ve 4 yaşından büyük çocuklar için normal seviyesinin 50 $\mu\text{g/g}$ 'nin altı olduğu kabul edilir. Fekal kalprotektin seviyeleri yaşa göre değişebilir. Fekal kalprotektinin seviyelerinin yaşların uç noktalarında arttığı

gösterilmiştir. Sağlıklı bebeklerde fizyolojik olarak yetişkinlerden çok daha yüksek miktarda fekal kalprotektin bulunmaktadır. Bu durum muhtemelen mukozadan artan sızıntıya, mukozanın lümen içi antijenlerle immünolojik uyarımına ve gastrointestinal sistemin bakteriler tarafından kolonizasyonuna bağlıdır(6,8,114). 65 yaşın üzerindeki bireyler içinse 112 µg/g'lik bir eşik değeri önerilmiştir. Yaşlılarda fekal kalprotektin yüksekliği diyet, yaşam tarzındaki değişiklikleri, gastrointestinal mukozadaki inflamatuvar hücrelerde yaşa bağlı değişiklikler, hücrel ve humoral immünitedeki değişikliklerden kaynaklıdır(6,8).

2.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ve Fekal Kalprotektinin İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Tanısal Değeri

İnflamatuvar bağırsak hastalığı crohn, ülseratif kolit ve sınıflandırılmamış inflamatuvar bağırsak hastalığından oluşur ve bu hastalarda sindirim sistemi duvarının kronik iltihabı mevcuttur(115). Batı dünyasında %0,3'ü aşan bir prevalansa sahiptir(9). Sıklıkla 20-30 yaş arası görülür(116). Hastaların %15 kadarını çocuklar oluşturur(117). Crohn hastalığı tüm gastrointestinal sistemi etkileyebilirken, ülseratif kolit kolonla sınırlı kalmaktadır(118). Sınıflandırılmamış inflamatuvar bağırsak hastalığı, cohn ve ülseratif kolit ayrımının net olmadığı vakalar için kullanılmaktadır(119). Karın ağrısı, ishal ve kanlı dışkı İBH'nın yaygın semptomlarıdır.

Fekal kalprotektin, inflamasyonda artan nötrofil degranülasyonunun sonucu ortaya çıkmakta olduğu için intestinal mukozal inflamasyonunun doğrudan bir belirteçidir(120). Fekal kalprotektinin intestinal mukoza enflamasyonunu değerlendirmede güvenilir ve non invaziv bir belirteç olduğu gösterilmiş olup barsağın akut faz reaktanı olarak değerlendirilmektedir. Fekal kalprotektinin İBH'yı fonksiyonel gastrointestinal bozukluklardan ayırt etmede kullanılan güvenilir bir fekal biyomarker olduğu, şüpheli İBH vakalarındaki düzeylerinin kolonoskopi gereksinimini belirleyen değerli bir tarama tetkiki olduğu gösterilmiştir(121–123). Fekal kalprotektinin İBH'yı tespitinde %93 duyarlı ve %96 özgül olduğu bulunmuştur(122). Artık İBH tarama ve izleme uygulamalarında FK ölçümü standart bileşen olarak benimsenmiştir(8). Divertikülit, enfeksiyöz kolit, bağırsak

neoplazmaları, siroz gibi patolojilerde ve ilaç (nonsteroid antiinflamatuvarlar, proton pompası inhibitörleri) kullanımıyla seviyeleri yükselebilmektedir(124). Hem CRP hem de fekal kalprotektin, İBH tedavisine yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir parametredir (125).

Yapılan bir meta-analizde cut-off 50 µg/g alındığında sırasıyla %83 ve %85'lik bir duyarlılık ve özgüllük verilmiş, cut-off değeri 100 µg/g'a yükseltildiğinde duyarlılık ve özgüllük %98 ve %97'ye yükselmiştir(126). Negatif tahmin değeriye literatüre göre 0,5 ile 0,91 arasında değişmektedir(127).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul 04.11.2021 B.30.2.ATA.0.01.00/491 Toplantı sayısı: 07, Karar No: 54 onayıyla Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Anabilim Dallarında yapıldı.

3.2. Çalışma Şekli

Deri ve Zührevi Hastalıkları kliniğine başvuran gastrointestinal sistem yakınması olmayan psöriasis hastalarında fekal kalprotektin düzeylerinin araştırılması planlandı. Çalışma vaka kontrol türünde kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı.

Örneklem büyüklüğü G*Power 3.1 programıyla bağımsız gruplar için t testi ; iki yönlü, α değeri 0,05, güç (1- β) ve değer 0.80 alınarak kabul edildi. Vaka kontrol gruplarında 1/1katılımcı şeklinde tasarlandı. Yapılmış benzeri çalışma olmadığından etki büyüklüğü testin orta (0,5) ile yüksek (0,8) arasında olacağı düşünülüp 0,6 olarak alınarak grup başına 45 kişi hesaplandı. Vaka ve kontrol gruplarının çalışmaya kabul edilme ve dışlanma kriterleri Tablo 2. ve Tablo 3’de sunulmuştur.

Tablo 2. Vaka grubu için çalışma kriterleri

Vaka grubunda çalışmaya kabul edilme kriterleri
1. Psöriasis tanılı olmak(psöriatik artriti olanlar dahil edilmedi)
2. 18-65 arasında yaşa sahip olmak
3. Bilgilendirilmiş onamı kabul etmek ve imzalamak
Vaka grubunda çalışmadan dışlama kriterleri
1. İnflamatuvar bağırsak hastalığı sahibi olanlar
2. Gastrointestinal sistemle ilgili şikayeti olanlar
3. Psöriasis tedavisi için sistemik ilaç kullananlar
4. Alkol ve madde bağımlısı olanlar
5. Gebe olanlar
6. 2 haftadan uzun süredir non steroid antiinflamatuvar veya proton pompa inhibitörü tedavisi alanlar

Tablo 3. Kontrol grubu için çalışma kriterleri

Kontrol grubunda çalışmaya kabul edilme kriterleri
1. 18-65 arasında yaşa sahip olmak
2. Bilgilendirilmiş onamı kabul etmek ve imzalamak
Kontrol grubunda çalışmadan dışlama kriterleri
1. İnflamatuvar bağırsak hastalığı veya başka bir sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar
2. Gastrointestinal sistemle ilgili şikayeti olanlar
3. Alkol ve madde bağımlısı olanlar
4. Gebe olanlar
5. 2 haftadan uzun süredir non steroid antiinflamatuvar veya proton pompa inhibitörü tedavisi alanlar

Aralık 2021 – Ağustos 2022 arası tarihlerde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar kliniğine başvuran ve çalışma koşullarını karşılayan, psöriasisli hastalar çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya davet edildi. Çalışma kriterlerini karşılayan 45 hastanın aydınlatılmış onamı alındıktan sonra gaita örnekleri toplandı. Katılımcıların cinsiyet, yaş, boy, kilo, VKI, alkol ve sigara kullanımları, varsa kullanmakta olduğu ilaç ve kronik hastalık öyküsü kaydedildi. Katılımcıların dermatolojik muayenesi sonrasında Psöriasis Alan Şiddet İndeksi kullanılarak psöriasis şiddeti belirlenip kaydedildi. Ayrıca hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süreside not alındı. Yine Aralık 2021-Ağustos 2022 tarihleri arasında çalışma katılma kriterlerini karşılayan, 45 adet sağlıklı gönüllü de bilgilendirme sonrasında çalışmaya davet edildi. Çalışma kriterlerini karşılayan 45 gönüllüden aydınlatılmış onam sonrası gaita örneği toplandı. Katılımcıların cinsiyet, yaş, boy, kilo, VKI, alkol ve sigara kullanımları, varsa kullanmakta olduğu ilaç ve kronik hastalık öyküsü kaydedildi.

3.3. Numunelerin Alınması, Saklanması, Çalışmaya Hazırlanması

Gaita örneği toplanması hakkında bilgilendirildikten sonra katılımcılara kaşıkla gaita kapları verildi ve gaita örneği toplanması hakkında bilgilendirdi. Gaita örnekleri alındıktan sonra yine aynı gün içinde Atatürk Üniveristesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına -80 °C de saklanmak için götürüldü. Gaita örnekleri, FK

analizinden bir gün önce -80°C'den 2-6°C'ye getirildi ve yine analizeden hemen önce oda sıcaklığına alındı ve analize hazır hale getirildi.

3.4. Fekal Kalprotektin Analizi

FK analizinde Alegria Calprotectin ELISA kullanıldı. Kitler 0-1000 µg/g ölçüm aralığına sahip olup 'cut-off' değeri 50 µg/g kabul edilmektedir. Analize kadarki süreçte kitler 2-6°C'de saklandı. Numuneler Atatürk Üniveristesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında analiz edildi. FK analizinde aşağıdaki adımlar uygulandı:

1. Gaita numuneleri ve FK ELİSA kitleri oda sıcaklığına getirildi.
2. 1/50 oranında olacak şekilde gaita örnekleri stool extraction mediumla sulandırıldı
3. Sulandırma sonrasında örnekler 1800 devirde ve 30 saniye boyunca vortekslendi.
4. Vortekslenen bu örnekler 15 dakika ve en yüksek hızda (1800 devirde) çalkalayıcıda homojenize edildi.
5. Homojenize hale getirilen bu örneklerin 2 dakika süresince ve 3000 xg de santrifüjü gerçekleştirildi.
6. Oluşturulmuş olan bu supernatant başka bir mikrotüpe aktarıldı.
7. Hazırlanan örnekten 10 µl alındı ve Alegria test şeridinde eklendikten sonra Alegria ELISA cihazında çalışıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler Microsoft Excel programında toplandıktan sonra SPSS versiyon 21 paket programında analiz edildi. Sürekli verilerin normalliği Kolmogrov Smirnov ve Shapiro Wilk testlerinden uygun olanıyla histogram ve Q-Q plot grafikleriyle incelendi. Varyansların homojenliğiyle Levene's testiyle incelendi. Sürekli veriler eğer normal dağılım gösteriyorsa ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermiyorsa ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Kategorik verilerse frekans ve yüzdeyle belirtildi. Sürekli verilerin iki grup karşılaştırmasında bağımsız

gruPlarda t test veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmasında ise Pearson Ki kare kullanıldı. Tüm testler çift yönlüydü. $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

3.6. Finansal Destek

Bu tez Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Birimi tarafından TTU-2022-10242 proje kodlu Lisans Üstü Tez Projesi olarak desteklenmiştir.



4. BULGULAR

Tek merkezden yürütülen çalışmamıza, 1 Aralık 2021 ile 15 Ağustos 2022 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları kliniğine başvuran 45 psöriasis hastası ve 45 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, kilosu, vücut kitle indeksi, boyu, sigara ve alkol kullanıp kullanmama durumları, psöriasis hastalığı başlangıç yaşı ve hastalık süresi, PASI değerleri kaydedildi. Aynı şekilde çalışmaya katılan 45 sağlıklı gönüllünün de cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, sigara ve alkol kullanımı kaydedildi.

Psöriasis hastalarının %46,6'sı (n:21) kadın, %53,4'ü (n:24) erkekti. %33,3'ü (n:15) sigara, %17,7'si (n:8) alkol kullanmaktaydı. Kontrol grubundaki kişilerin %60'ı (n:27) kadın, %40'ı (n:18) erkekti. %26,6'sı (n:12) sigara, %17,7'si (n:8) alkol kullanmaktaydı. Vaka ve kontrol grubuna ait sosyo demografik veriler Tablo 4'de sunulmuştur.

Tablo 4. Vaka- kontrol grubuna ait sosyo demografik veriler

Değişkenler	Vaka grubu		Kontrol grubu	
	n	%	n	%
Cinsiyet				
Kadın	21	46.6	27	60
Erkek	24	53.4	18	40
Sigara öyküsü				
Var	15	33.3	12	26.6
Yok	30	66.7	33	73.3
Alkol öyküsü				
Var	8	17.7	8	17.7
Yok	37	82.3	37	82.3

n:kişi sayısı

Hastaların yaş ortalaması $36,98 \pm 12,0$ yıldır (18-64 yaş aralığında). Hastaların kilo ortalaması $74,47 \pm 15,1$ kilogramdır (45-118 kg aralığında). Hastaların boy ortalaması $166,4 \pm 7,7$ santimetreydi (155-183 cm aralığında) ve VKİ ortalaması $26,88 \pm 5,70$ (18,03-40,83)'di.

Kontrol grubunda yaş ortalaması $37,53 \pm 11,7$ yıldır (20-65 yaş aralığında). Kilo ortalaması $68,49 \pm 15,01$ kilogramdır (45-95 kg aralığında). Boy ortalaması $167,7 \pm 8,4$ santimetre (150-185 cm aralığında) ve VKİ ortalaması $24,25 \pm 4,7$ 'ydi (16-37 aralığında).

Hasta ve kontrol grubuna ait sürekli değişkenler Tablo 5’de sunulmuştur.

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubuna ait sürekli değişkenler

	Değişkenler	Ortalama-SD	Min	max
Vaka grubu				
	Yaş	36.98 ± 12.0	18	64
	Kilo	74.47 ± 15.1	45	118
	Boy	166.4 ± 7.7	155	183
	VKİ*	26.88 ± 5.6	18	40
Kontrol grubu				
	Yaş	37.53 ± 11.7	20	65
	Kilo	68.49 ± 15.0	45	95
	Boy	167.7 ± 8.4	150	185
	VKİ*	24.25 ± 4.7	16	37

*:Vücut kitle endeksi(kg/m²)

Vaka ve kontrol grupları arasında sürekli değişkenlere bakıldığında boy kilo, yaş için istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu fakat VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.(p=0,020). Vaka ve kontrol gruplarına ait sürekli değişkenlere ait verilerinin karşılaştırılması Tablo 6’da sunulmuştur.

Tablo 6. Vaka ve kontrol gruplarına ait sürekli değişkenlere ait verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	İstatistiksel analiz	P değeri
Boy	t=-0.768	=0.444
Kilo	t=1.880	=0.063
VKİ*	t=2.368	= 0.020
Yaş	t=-0.221	=0.825

t=Student testi değeri

p= anlamlılık düzeyi

*:Vücut kitle endeksi(kg/m²)

Vaka ve kontrol grupları arasındaki sosyo demografik değişkenlere bakıldığında cinsiyet, sigara, alkol kullanımını açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Vaka ve kontrol gruplarının sosyo demografik verilerinin karşılaştırılması Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Vaka ve kontrol gruplarının sosyo demografik verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	İstatistiksel analiz	p değeri
Cinsiyet	$X^2=1.607$	=0.209
Sigara öyküsü	$X^2=0.476$	=0.490
Alkol öyküsü	$X^2=0$	=1

X^2 = Ki-Kare test değeri

p=anlamlılık düzeyi

Psöriasis hastalarında ortalama hastalık başlangıç yaşı 25.73 ± 12.4 (7-55) yıl, ortalama hastalık süresi 135.20 ± 139.2 (3-504) ay ve ortalama PASİ 8.86 ± 9.1 (0,6-57,2)’di. Vaka grubunun hastalıkla ilgili değişkenleri Tablo-8.’ te sunuldu.

Tablo 8. Vaka grubu katılımcılarının hastalıkla ilgili değişkenleri

Değişkenler	Ortalama -SD	min	max
Hastalığın başlama yaşı	25.73 ± 12.4	7	55
Hastalık süresi	135.20 ± 139.2	3	504
PASİ*	8.86 ± 9.1	0.6	57.2

*:Psöriasis alan ve şiddet indeksi

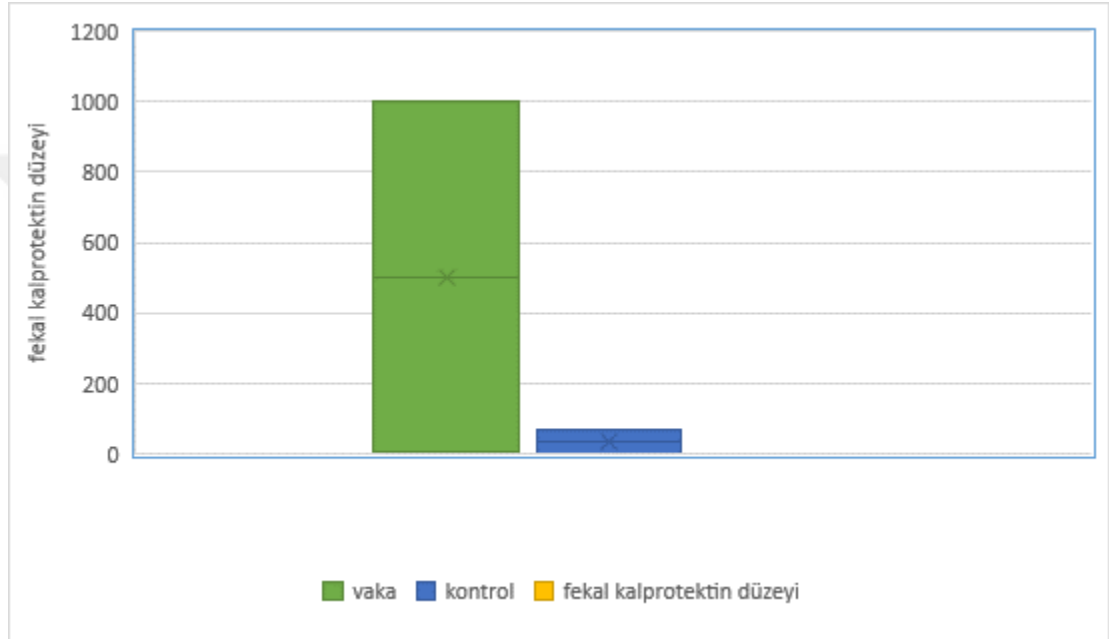
Çalışmaya alınan vaka grubunun ortalama fekal kalprotektin düzeyi 97.59 ± 20.3 iken kontrol grubunun fekal kalprotektin düzeyi 13.05 ± 14.3 ’di. Vaka ve kontrol grubu fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0.007$). Vaka ve kontrol gruplarının fekal kalprotektin düzeyi ile ilgili analizler Tablo 9 ve vaka ve kontrol gruplarına ait fekal kalprotektin düzeyleri dağılım grafiği Grafik 1’de sunulmuştur.

Tablo 9. Vaka ve kontrol gruplarının fekal kalprotektin düzeyi ile ilgili analizleri

	Ortalama -SD	Medyan (min-mak)	İstatistiksel analiz	p-anlamlılık düzeyi
Vaka grubu	97.59±20.3	42,10 (4,5-1000)	t=2.773	p=0.007
Kontrol grubu	13.05±14.3	7,20 (2-70,10)		

t=Student testi değeri

p= anlamlılık düzeyi



Grafik 1. Vaka ve kontrol gruplarına ait fekal kalprotektin düzeyleri dağılım grafiği

Psöriasis hastası olan 45 kişilik vaka grubunun fekal kalprotektin düzeyi ile sürekli değişkenlerin (yaş, boy, kilo, VKİ) ve hastalıkla ilgili değişkenlerin (hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, PASI) arasındaki korelasyon analizinde yaş ve hastalık süresi ile fekal kalprotektin düzeyleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulundu (yaş için $p=0.018$, hastalık süresi için $p=0.026$). Boy, kilo, VKİ, hastalık başlangıç yaşı, PASI arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Vaka grubu katılımcılarının fekal kalprotektin düzeyi ile sürekli değişkenlerin (yaş, boy, kilo, VKİ) ve hastalıkla ilgili değişkenlerin (hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, PASI) korelasyon analizi Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10. Vaka grubu katılımcılarının fekal kalprotektin düzeyi ile sürekli değişkenlerin(yaş, boy, kilo, VKİ) ve hastalıkla ilgili değişkenlerin(hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, PASI) korelasyon analizi

Değişkenler	n	r	P
Yaş	45	=0.353	=0.018
Boy	45	=-0.006	=0.967
Kilo	45	=0.252	=0.095
VKI	45	=0.232	=0.124
Hastalık süresi	45	=0.331	=0.026
Başlangıç yaşı	45	=0.032	=0.836
PASI*	45	=-0.106	=0.489

r= korelasyon katsayısı

p=anlamlılık düzeyi

n= katılımcı sayısı

*:Psöriasis alan ve şiddet indeksi

VKI: Vücut kitle endeksi(kg/m²)

Kontrol grubu olan 45 kişinin fekal kalprotektin düzeyi ile sürekli değişkenlerin (yaş, boy, kilo, VKİ) korelasyon analizinde anlamlı korelasyon saptanmadı. Vaka grubu katılımcılarının fekal kalprotektin düzeyi ile sürekli değişkenlerin(yaş, boy, kilo, VKİ) korelasyon analizi Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Kontrol grubu katılımcılarının fekal kalprotektin düzeyi ile sürekli değişkenlerin (yaş, boy, kilo, VKİ) korelasyon analizi

Değişkenler	n	r	p
Yaş	45	=-0.103	=0.502
Boy	45	=-0.169	=0.268
Kilo	45	=-0.181	=0.235
VKI	45	=-0.119	=0.437

r= korelasyon katsayısı

p=anlamlılık düzeyi

n= katılımcı sayısı

VKI:Vücut kitle endeksi(kg/m²)

Vaka ve kontrol grubu katılımcıların fekal kalprotektin düzeyleri ile cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı arasındaki ilişki analizinde anlamlılık saptanmadı. Vaka ve kontrol gruplarında FK düzeyi ve cinsiyet, sigara, alkol kullanımı arasındaki ilişki Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Vaka ve kontrol gruplarında FK düzeyleri ve cinsiyet, sigara, alkol kullanımı arasındaki ilişki

Değişkenler	Vaka grubu		Kontrol grubu	
	n	İstatistiksel analiz	n	İstatistiksel analiz
Cinsiyet				
Kadın	21	t=1.483	27	t=1.388
Erkek	24	p=0.180	18	p=0.173
Sigara öyküsü				
Kullanmıyor	30	t=0.723	33	t=0.745
Kullanıyor	15	p=0.473	12	p=0.460
Alkol öyküsü				
Kullanmıyor	37	t=0.234	37	t=0.715
Kullanıyor	8	p=0.816	8	p=0.478

n:katılımcı sayısı
P:anlamlılık düzeyi
T:student t testi değeri

Psöriasis alan ve şiddet indeksi ile vaka grubu katılımcılarının sürekli demografik değişkenlerinin korelasyon analizi Tablo 13'te sunuldu. PASI ile yaş, kilo, boy ve VKI arasında ilişki saptanmadı.

Tablo 13. PASI açısından vaka grubu katılımcıların sürekli değişkenlerinin analizi

Değişkenler	n	r	p
Yaş	45	-0.036	0.816
Kilo	45	0.002	0.990
Boy	45	0.266	0.077
VKI	45	-0.119	0.437

n: katılımcı sayısı r: korelasyon katsayısı p: anlamlılık düzeyi
VKI: Beden kitle indeksi

Psöriasis alan ve şiddet indeksi açısından vaka grubu katılımcılarının diğer demografik değişkenlerle analizi Tablo 14'de sunuldu. PASI ile cinsiyet, sigara, alkol kullanımı arasında ilişki saptanmadı.

Tablo 14. PASI açısından vaka grubu katılımcılarının bazı demografik değişkenlerinin analizi

Değişkenler	Ortalama - SD	İstatiksel analiz	p-anlamlılık düzeyi
Cinsiyet			
Kadın	7.5±5.3	t=-0.871	p=0.389
Erkek	9.9±11.5		
Sigara öyküsü			
Kullanmıyor	8.4±6.1	t=-0.432	p=0.668
Kullanıyor	9.7±13.5		
Alkol öyküsü			
Kullanmıyor	8.0±5.7	t=-1.351	p=0.184
Kullanıyor	17.7±18.3		

5. TARTIŞMA

Psöriasis, dünya çapında görülen, her yaşta ortaya çıkabilen, bireyler ve toplum için önemli yüke yol açan, papüloskuamöz deri lezyonları ile karakterize, güçlü genetik yatkınlık ve otoimmün patogenezi olan kronik immün aracılı bir hastalıktır(1,2). Etiyolojisinde, genetik risk faktörleri ve çevresel tetikleyiciler yer alır(2).

Psöriasis hastalarında yalnızca cilt ile sınırlı kalmayan organ ve sistemleri de etkilenen bir inflamasyon olup bu nedenle psöriasis yalnızca dermatolojik değil sistemik bir hastalık olarak da kabul edilmektedir(3). Genel popülasyona kıyasla, psöriatik artrit, kardiyovasküler hastalık, diyabetes mellitus, obezite, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı gibi artan komorbidit durumlarla ilişkilidir(1).

Kalprotektin, kalsiyum ve çinko bağlayıcı proteinler olan S100A8 ve S100A9'dan oluşan bir dimerdir. Kalprotektin esas olarak polinükleer nötrofiller içindeki granüllerde bulunur. Bununla birlikte monositler, makrofajlar, dendritik hücreler, keratositler ve skuamöz mukozal epitelden de yapısal olarak eksprese edilir. Kalprotektin antimikrobiyal aktivite, hücre farklılaşması, bağışıklık düzenlemesi, apoptoz gibi fizyolojik olaylarda ve inflamasyonda önemli görev alır. Pozitif akut faz proteini olarak kabul edilir. İnflamasyonda ekspresyonu artar. Serum, idrar, beyin omurilik, sinovyal ve plevral sıvılarda mevcut herhangi bir inflamasyonun derecesi ile orantılı olarak kalprotektin düzeyi saptanabilir. Dışkıdaki kalprotektin düzeyi bağırsağa nötrofillerin, monositlerin veya makrofajların sızmasını olduğunu gösterir. FK, gastrointestinal sistem içindeki lokal inflamasyonu yansıtır ve gastrointestinal sistem iltihabının çok hassas bir belirtecidir(5–9,128).

Klinikte pratikte kalprotektinin hem bağırsak hem bağırsak dışı hastalıklarda faydalıdır. Son veriler, bağırsak inflamasyonunun dermatolojik, nörolojik ve romatolojik hastalıklarla da ilişkili olduğunu göstermektedir(3). Çeşitli hastalık gruplarında hastalık ayırıcı tanısı, hastalık aktivitesi değerlendirilmesi gibi amaçlarla serum, gaita gibi vücut sıvı ve ortamlarında kalprotektin düzeyi ölçümleri yapılmıştır.

Özellikle fekal kalprotektinin değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında fekal kalprotektinin İBH'da kullanımı bu hastalıklar içinde en bilinenidir.

İBH'da fekal kalprotektinin; hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi, nüksün tahmin edilmesi, İBH'nın irtabl bağırsak sendromundan ayırt edilmesi konularında güvenilir bir belirteç olduğu gösterilmiştir(10). Yine yapılan bir çalışmada İBH'lı hastaların birinci derece sağlıklı akrabalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek FK tespit edilmiş ve İBH'lı hastaların birinci derece akrabalarında subklinik bağırsak iltihabı olduğu belirtilmiştir ($P<0.0001$)(129).

Romatolojik hastalıklardan ankilozan spondilite, 200'den fazla hastanın incelendiği bir çalışmada, ankilozan spondilitli hastalarda FK düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuş aynı zamanda FK düzeyleriyle, etkilenen eklem sayısı, artan hasta yaşı ve hastalık süresi arasında ilişki tespit edilmiştir(130). Aksiyal spondilartli hastalarda FK düzeyinin incelendiği farklı bir çalışma aksiyal spondilartritli hastalarda fekal kalprotektin düzeyini hastalık aktivitesi ile ilişkili bulmuş aynı zamanda çalışma aksiyal spondilartritli hastalardaki subklinik bağırsak iltihabını, eksenel eklem iltihabından çok periferik eklem iltihabı ile ilişkilendirmiştir. Fakat bu hastalarda FK düzeyi ile psöriasis hastalığı, üveit öyküsü veya mevcut üveit semptomları arasında ilişki saptanmamıştır(7). Behçette bağırsak tutulumunun değerlendirilmesinde fekal kalprotektinin rolünü araştıran bir çalışma GİS semptomu olmayan behçet hastası ve kontrol grubunu karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında behçetli hastalarda FK düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur($p < 0.001$). Aynı zamanda FK ile hastalık aktivitesinin belirteçleri (CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı) arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca çalışmada gis semptomu olmayan bu behçet hastalarında kolonoskopik inceleme yapılmış ve terminal ileum ve kolonda ülser saptanan hastalarda FK düzeyleri bağırsak tutulumu olmayan behçet hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır($p=0.01$). Sonuçta yazarlar gastrointestinal tutulum açısından asemptomatik behçetli hastalardaki FK düzeylerinin ölçümünün, altta yatan olası bağırsak tutulumunu tespit etmede yardımcı olabileceğini düşünmüşlerdir(131). Behçet hastalarında yapılan farklı bir çalışma da yine benzer şekilde FK'nın behçetli

hastalarda gastrointestinal tutulumu teşhis etmek için yararlı bir araç olduğunu önerir. Bu çalışmada da hastaların fekal ve serum kalprotektin düzeyleri, CRP seviyeleri bakılmış ve aynı zamanda hastalar kolonoskopi ile değerlendirilmiş. Yazarlar hastalık aktivitesi için diğer çalışmaya benzer şekilde FK'nin hastalık aktivitesini değerlendirmek için yararlı bir noninvaziv araç olarak görüldüğünü belirtmişlerdir. Ancak serum kalprotektin ile böyle bir ilişki kurulamamıştır(132).

Nörolojik hastalıklardan parkinson hastalığı ile FK arasında çalışmalar yapılmış ve parkinsonda kontrol gruplarına göre daha yüksek FK düzeyleri bulunmuş fakat bu yüksek FK ile hastalık şiddeti arasında bağ kurulamamıştır. Yine yapılan bir çalışmada serum kalprotektinde de yükselme saptanmıştır(3).

2019 yılında Çin'de başlayıp tüm dünyaya yayılan Covid -19 ile ilgili Shokri Afra ve arkadaşları yaptıkları çalışmada covid ile enfekte hastalarda FK'nın yükseldiğini ve bu yüksekliğin enfeksiyon seyrindeki inflamasyon derecesini ve olası COVID-19 progresyonunu belirlemede yardımcı olabileceğini saptamışlardır(133). Yine yapılan bir çalışmada serum ve fekal kalprotektin ile hastalık tanısı, prognoz ve hastalık şiddeti arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir(134). Son zamanda yapılan bir metaanaliz de COVID-19 hastalarındaki serum kalprotektin düzeylerinin yükseldiğini gösterdi. Bu yüksekliğin şiddetli ve şiddetli olmayan COVID-19 formlarını ayırabileceği, hastalık progresyonunu tahmin edebileceği ve COVID-19'lularda bağırsak iltihabını belirleyeceği belirlenmiştir. Bu nedenle kalprotektinin, hem tanısal hem de prognostik açıdan COVID-19 enfeksiyonları için önemli ve en önde gelen aday bir biyobelirteç olduğu sonucuna varılmıştır(135).

Kalprotektin düzeylerinin dermatolojik hastalıklarda bakıldığı çalışmalar da mevcuttur. Atopik dermatit hastalarında yapılan bir çalışmada fekal kalprotektin düzeyleri yüksek veya düşük olan gruplar arasında cinsiyet, yaş, doğum ağırlığı ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun yanı sıra, yüksek FK düzeyi olan çocuklarda atopik dermatitin daha şiddetli seyrettiği ayrıca bu çocukların daha yüksek kan eozinofil ve IgE seviyelerine sahip oldukları saptanmıştır(136). Orivuori ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, iki aylıkken FK değeri yüksek olan çocukların daha sonra atopik dermatit geliştirme riskinin arttığını göstermişlerdir. Bu

riskin, erken çocukluk döneminde bağırsak mikrobiyotasının dengesizliğinden, bağışıklık sistemini etkileyen ve atopik dermatit gelişimini destekleyen bağırsak iltihabının artmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür(137).

Çeşitli hastalık gruplarında fekal kalprotektin düzeyleri; hastalık aktivitesini belirlemek; behçet, aksiyal spondilartropati gibi hastalarda hastalığın bağırsak tutulumunu değerlendirmek, hastalık tanısını kolaylaştırmak, nüks tahmini yapmak gibi amaçlarla çalışılmıştır. Buna rağmen psöriasis hastalarında fekal kalprotektin düzeyini araştıran çok az sayıda literatür verisi bulunmaktadır(3).

Çok sayıda çalışma; romatoid artrit, Still hastalığı, ankiloz spondilit, psöriatik artrit, primer Sjögren sendromu, juvenil idiyopatik artrit, sistemik lupus eritematozus ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi inflamatuvar ve otoimmün bozukluklarda hastalıkların aktivitesi ile kalprotektin arasında ilişkiyi saptamıştır(138). Psöriasisde de hastalık aktivitesi ile kalprotektin arasında ilişkiyi araştıranlar çalışma mevcuttur. Ama bu durum genel olarak serum kalprotektin üzerinden araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda serum kalprotektin düzeyiyle yüksek hastalık aktivitesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır(139). Garcia-Rodriguez ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada yüksek düzeyde plazma kalprotektini belirlemişlerdir; ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aochi ve diğerleri bir kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, psöriasisli hastalarda serum kalprotektin düzeylerini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır(140). Skali ve ark'nın çalışmasında da, serum kalprotektin düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterilmiştir(141). Güzel ve ark. psöriasis vulgariste hastalık aktivitesi ve serum kalprotektin seviyesini araştırdıkları çalışmada şiddetli psöriasis grubunda kalprotektin seviyelerini hafif gruptan anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Ayrıca kalprotektin düzeyleri ile PASI ve CRP arasında pozitif korelasyon gözlemlenmiştir(140). Benzer şekilde, Benoit ve ark. yüksek hastalık aktivitesine sahip psöriasisli hastalarda yüksek düzeyde kalprotektin saptamışlardır ve kalprotektin düzeyleri ile PASI skoru arasında pozitif bir korelasyon bildirmişlerdir(140). Zaki ve ark da kalprotektin düzeyini psöriasis hastalarında anlamlı olarak daha yüksek belirlemiş ve kalprotektin düzeyi ile hastalık şiddeti (PASI skoru) arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Ayrıca kalprotektin düzeyi ile yaş,

cinsiyet veya hastalık süresi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmada, yaş, cinsiyet veya hastalık süresiyle ilişki bulunmamıştır. Yazarlar kalprotektinin, psöriasis şiddeti ve progresyonu için bir belirteç olarak kullanılabileceğini ve kalprotektinin, psöriasis hastalığının patogenezinde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir(142).

Elwan ve ark. psöriatik hastalarda subklinik entezit saptamak için serum kalprotektin kullanmış ve serum kalprotektin düzeyinin psöriatik hastalarda entezit tespiti için umut verici bir biyobelirteç olarak kabul edilebileceğini belirtmişlerdir(138).

Bir çalışmada psöriasis hastalarında stratum korneumdaki kalprotektin düzeyleri çalışılmış ve psöriasis hastalarının lezyonlu cildinin stratum korneumundaki S100A8/A9 ekspresyonu, lezyonlu olmayan cilde göre yüksek saptanmış. Psöriasis vulgarisli ve psöriatik artritli hastalar arasında stratum korneumdaki S100A8/A9 düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiş. Psöriasis hastalarının stratum korneumundaki S100A8/A9 seviyeleriyle, PASI skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Tedaviye yanıt olarak hastaların cilt lezyonları temizlendiğinde, stratum korneumdaki S100A8/A9 ekspresyonun saptanabilir düzeyin altına indiği tespit edilmiştir. Yazarlar stratum korneumdaki S100A8/A9 protein seviyelerinin, PASI puanlamasını tamamlamak için psöriasis aktivitesinin objektif, invazif olmayan bir biyobelirteci olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir(143).

Literatürde psöriasis hastalarında fekal kalprotektin düzeyinin bakıldığı bir adet çalışmaya rastlandı. Bu çalışmada psöriasis hastalarında ve psöriatik artritli hastalarda subklinik bağırsak iltihabının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hastalarda fekal kalprotektin düzeyleri ölçülmüş aynı zamanda kolon mukozal biyopsisi yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen psöriatik artritli hastaların %58'inde, psöriasisli hastaların %26'sında yüksek düzeyde fekal kalprotektin düzeyi saptanmıştır. Fekal kalprotektin düzeyleri ile artrit veya psöriasis hastalık süresi arasında korelasyon bulunmamıştır. Yüksek PASI ve VYA'sı olan psöriatik artritli hastalarda fekal kalprotektin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek belirlenmiştir. Psöriatik artritli 20, psöriasisli 8 hastaya sigmoidoskopik kolon biyopsisi yapılmıştır. Kaba muayenede, psöriasisli hastaların tümünde kolon normal, psöriatik artritli iki hastanın mukozal

eritemi saptanırken biyopsi örneklerinin mikroskopik incelemesinde, psöriatik artritli 15 hastada (%75) ve psöriasisli tüm hastalarda lamina propriada lenfoplazmositik infiltrasyon tespit edilmiştir. Sonuçta yazarlar psöriasisli ve psöriatik artritli hastalarda belirgin subklinik bağırsak iltihabı olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca psöriatik artritli hastaların aksiyal hastalık fenotipine sahip alt grubunda daha fazla bağırsak iltihabının olduğu belirlenmiştir. Psöriasisli hastalarda psöriatik artritli hastalara göre daha şiddetli cilt hastalığı olmasına rağmen, kalprotektin seviyelerini daha düşük saptanmıştır(144).

Literatürde psöriasis hastalarında fekal kalprotektin düzeyleriyle ilgili az sayıda veri olması nedeniyle çalışmamızda psöriasis hastalarında fekal kalprotektin düzeylerini değerlendirmeyi istedik. Bu çalışmayla bağırsaktaki inflamasyonun çok hasas bir belirteci olarak kabul edilen fekal kalprotektinin psöriasis hastalarında düzeylerini saptamak ve böylece fekal kalprotektin düzeyleri üzerinden bağırsak hastalığı açısından asemptomatik psöriasis hastalarında subklinik bağırsak inflamasyonunu belirlemek, değerlendirmek ve aynı zamanda fekal kalprotektinin PASI, hastalık süresi, hastalığın başlangıç yaşı, hastaların demografik özellikleriyle ilişkisini saptamak amaçlanmıştır. Psöriasis hastalığına eşlik eden komorbid durumlar hakkında bilgi sahibi olmak hastalığın daha iyi yönetilmesini sağlarken aynı zamanda hastalar için uygulanacak teröpatik yaklaşımlarda yol gösterici olacaktır(64).

Bu amaçlarla çalışmaya bağırsak hastalığı veya bağırsakla ilgili semptom ve bulgusu olmayan 45 psöriasis hastasıyla(PsA'sı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi) birlikte 45 sağlıklı gönüllü dahil edildi ve ELISA testiyle fekal kalprotektin düzeyleri değerlendirildi.

Çalışmamızda psöriasis hastalarında ortalama fekal kalprotektin düzeyi 97.59 ± 20.3 , kontrol grubunda 13.05 ± 14.3 'tü. Psöriasis hastalarının %40'ında(18 kişi), kontrol grubunda ise %2'sinde(1 kişi) fekal kalprotektin yüksekti. Psöriasislilerdeki fekal kalprotektin yüksekliği vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı($p=0.007$). Vaka grubuna bilinen İBH ya da bağırsak ile ilgili şikayeti olan hastalar dahil edilmemesine rağmen yine de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek FK düzeyleri saptanması psöriasisin sistemik bir inflamatuvar

hastalık olduğu şeklindeki literatür verileri ile uyumlu olup, psöriasis hastalarında bağırsak şikayeti olmasa bile subklinik bağırsak inflamasyonu olduğunu göstermektedir. Bu sonucumuz Adarsh ve ark(144) psöriasis ve psöriatik artritle hastalarda subklinik bağırsak iltihabının değerlendirilmesi amacıyla yaptıkları çalışmasıyla uyumluydu bununla birlikte bizim çalışmamızda psöriatik hastalardaki FK prevalansı daha yüksekti (bizim çalışmamızda %40 iken Adarsh ve arkadaşlarının çalışmasında %26'ydı).

Psöriasis hastalarında artmış bağırsak inflamasyonunun fekal kalprotektin düzeyi üzerinden gösterilmesi özellikle psöriasis tedavi seçimine yön verilebilmesi açısından önemli bir adımdır. IL-17 genellikle birçok otoimmün hastalığın patogeneğinde rol oynayan bir proinflamatuvar interlekin olarak kabul edilir. Deri ve bağırsak epiteli, IL-17 A'ya benzer şekilde tepki verir. Hem psöriasis hem de İBH'de çeşitli uyarılarla ortaya çıkan IL-17 proinflamatuvar mediyatörlerin salınmasına böylece İBH'de bağırsak epitelinde hasara, psöriasisde plak formasyonuna neden olur. Hastalık immunopatogeneğinde önemli yeri olan IL-17'nin blokajı psöriasis tedavisi için oldukça etkilidir fakat anti-IL-17 denemelerinde inflamatuvar bağırsak hastalığının alevlenmeleri bildirilmiştir. İBH'de anti-IL17 blokajı hasarlı ve sızdıran bağırsak epitelini kötüleştirir(16,17). IL-17, maya mantarlarına karşı bağışıklıkta kritiktir. Kronik mukokutanöz kandidiyaz hastalarında IL17RA ve IL17F gen kusurları bulunmaktadır(145–147). Bazı yazarlar IL-17 A eksikliğinin gastrointestinal kanalda kandida albicansın aşırı büyümesine neden olabileceğini ve böylece iltihabı tetikleyebileceğini öne sürmüşlerdir ve anti-IL17 ile alevlenmelerin bu mikrobiyata değişimine bağlı artan inflamasyon ile ilgili olabileceğini belirtmişlerdir(148). Anti-IL17 ve İBH ilişkisi üzerine yaptıkları derlemede Hohenberger ve arkadaşları; çalışmalarda görülen İBH insidansının kısmen İBH ile psöriasis, psöriatik artrit ve ankilozan spondilit arasındaki temel korelasyonla ilişkili olabileceğini, fakat İBH'nin biyolojinin kendisinin olumsuz bir etkisi olma olasılığının göz ardı edilemeyeceğini bunun için de İBH tanısı konmuş veya İBH'yi düşündüren kişisel öyküsü olan hastalarda bu ilaçların reçetelenmesinde dikkatli olunması gerektiğini belirtmişlerdir(16). Daha sonra yapılan 16.690 hastayı içeren metaanalizde, mevcut otoimmün hastalıkları olan hastalarda (çalışma popülasyonu psöriasis, psöriatik artrit,

romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarını içermiştir) anti-IL-17 ajanları ile toplam 12 yeni İBH vakasının advers olay olarak rapor edildiği(Brodalumab için sıfır vaka, ixekizumab için dört vaka ve secukinumab için sekiz vaka), bunun yılda anti-IL-17 ajanları ile tedavi edilen 1000 hasta başına 2.4 yeni başlangıçlı İBH vakası insidansına karşılık geldiği belirtilmiştir. Plasebo gruplarındaysa İBH vakası bildirilmemiştir. Rastgele etkiler modeline dayanan meta-analiz sonucuna göre yeni başlangıçlı İBH riskinin düşük olduğunu ve plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı görünmediğini fakat mevcut metaanalizde rapor edilen istatistiksel anlamlılığın olmamasının, kesinlikle İBH olaylarının nadirliğine ve çok küçük bir riski belirlemek için genel örneklem büyüklüğüne bağlanabileceğini, metaanalizin 16 690 hastayı içerse de, örneklem büyüklüğü önemli ölçüde artarsa, küçük İBH geliştirme riskinin sonunda istatistiksel olarak anlamlı hale gelebileceği belirtilmiştir(149). Bu literatür verileri ışığında anti IL-17 başlanacak olan hastalarda klinik olarak bağırsak şikayet ve semptomlarını sorgulamanın yanında, laboratuvar tetkiki olarak fekal kalprotektin düzeyinin bakılması istenmeyen advers olayları engelleyebilmek adına yapılacak mantıklı bir eylem gibi görünmektedir.

Çalışmamızda hastalar ileokolonoskopik olarak değerlendirilmemiştir. Fakat literatüre baktığımızda İBH'da FK düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalar FK düzeyleri ile hastalığın klinik, endoskopik ve histolojik aktivitesi arasında korelasyon olduğu belirtmektedir(6). Ayrıca Adarsh ve ark. da subklinik bağırsak inflamasyonunu belirlemek için yaptıkları çalışmada yüksek FK düzeyine sahip psöriasis hastalarının kolonoskopik değerlendirilmesinin makroskopik olarak sağlam olmasına rağmen kolon biyopsisi sonucunda psöriasisli tüm hastalarda lamina propriada lenfoplazmositik infiltrasyon tespit etmişlerdir(144). Yine gastrointestinal tutulum açısından asemptomatik olan behçetli hastalarda kolonoskopik incelemede terminal ileum ve kolonda ülser saptanan hastalarda FK düzeyleri bağırsak tutulumu olmayan behçet hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır(131,132).

Çok sayıda çalışma; romatoid artrit, Still hastalığı, ankiloz spondilit, psöriatik artrit, primer Sjögren sendromu, juvenil idiyopatik artrit, sistemik lupus eritematozus ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi inflamatuvar ve otoimmün

bozukluklarda hastalıkların aktivitesi ile kalprotektin arasında ilişkiyi saptamış(138) ve yine psöriasis hastalarındaki PASI ile serum kalprotektin arasında pozitif ilişki pek çok çalışmada tesbit edilmiştir(139,140,143). Bu verilerden yola çıkarak hastalarımızda FK düzeyi ile PASI skoru arasında ilişkiyi değerlendirdik. Çalışmamızda PASI ve FK arasında ilişki bulunmadı. Yine benzer şekilde Adarsh ve ark(144) yaptıkları çalışmada psöriatik artritli hastalarda FK ile PASI ve VKI arasında pozitif ilişki olduğunu belirtirken psöriasis hastaları için böyle bir ilişkiden bahsedilmemişti. Hastalarımızda serum kalprotektin çalışılmadığı için PASI ve serum kalprotektin arasında değerlendirme yapılamadı.

Hastaların FK düzeyi ile hastalık süre ve başlangıç yaşı arasındaki ilişkiye bakıldığında hastalık başlangıç yaşı ile FK düzeyleri arasında ilişki tesbit edilmedi fakat FK düzeyleri ile hastalık süresi arasında pozitif yönlü ilişki saptadı($p=0.026$). Fakat bizim çalışmamızdan farklı olarak Adarsh ve ark.'nın(144) çalışmasında FK düzeyleri ile hastalık süresi arasında ilişki saptanmamıştı ve yine Zaki ve ark.(142)'nin da serum kalprotektin ile yaptıkları çalışmada hastalık süresiyle serum kalprotektin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştı.

Psöriasis için yapılan epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında prevalansı erişkin çağda kadın ve erkeklerde eşit olarak görülmektedir(18). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer kadın (%46,6) erkek (%53,4) dağılımı vardı. Çalışmamızda hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda, erkek ve kadınlarda fekal kalprotektin düzeyi arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Literatürde fekal kalprotektinin cinsiyet ile ilişkisine dair çalışma bulunmamaktadır.

Psöriasis her yaşta görülmekle birlikte 16-22 yaşlarında ve 55-60 yaşlarında olmak üzere bimodal başlangıç yaşı gösterir. Ortalama başlangıç yaşı 33'tür(1,8,9). Bizim çalışmamızda hastalık başlangıç yaşı 7 ile 55 yaş arasındaydı. Ortalama başlangıç yaşı 25.73'tü. Çalışmamızda ortalama başlangıç yaşı daha küçük olmakla birlikte bu durum örneklem sayısı ile ilgili olabilir.

Fekal kalprotektin düzeyi ve yaş arasındaki ilişkiye bakıldığında fekal kalprotektinin düzeylerinin yaşların uç noktalarında arttığı gösterilmiştir. Sağlıklı

bebeklerde fekal kalprotektin konsantrasyonları fizyolojik olarak yetişkinlerdekinden çok daha yüksektir. Bu durum mukozadan artan sızıntıya bağlı kalprotektinin mukozada birikmek yerine dışkıya atılması, mukozanın lümen içi antijenler tarafından immünolojik olarak uyarılması ve gastrointestinal sistemin bakteriler tarafından kolonizasyonu kaynaklı olabilir. Yaşlılarda ise fekal kalprotektin artışının nedenleri arasında yaşa bağlı yaşam tarzı ve diyet değişiklikleri, gastrointestinal mukozadaki inflamatuvar değişiklikler ve hem hücresel hem humoral immunitedeki değişiklikler yer alır(6,8,114). Çalışmamız 18-65 yaş arası kişileri kapsayacak şekilde tasarlanmış olup psöriasis hasta grubunda yaş ve FK düzeyi arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı fakat kontrol grubunda yaş ve FK düzeyi arasında ilişki saptanmadı(kontrol grubu için $p=0.502$, psöriasisli hasta grubu için $p=0.018$).

Psöriasis, genetik risk faktörleri ve çevresel tetikleyicileri içeren karmaşık bir etiyolojiye sahiptir(2). Sigaranın, psöriasis riskini arttırdığı bilinmektedir(49). Çoğu veri, sigara içmenin ve sigara dumanına maruz kalmanın psöriasis hastalığında bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiş ve psöriasisli hasta gruplarında sigara içme prevalansının arttığı gözlenmiştir(26). Sigara kullanımı ile psöriasis şiddeti arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, sigara kullanan grupta daha yüksek PASI skorları saptanmıştır(51). Çalışmamızdaki psöriasis hastalarının %33,3'ünde sigara kullanımı mevcuttu ve kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmadı($p=0.490$). Bu durum örneklem sayımızla ilgili olabilir. Ayrıca psöriasisli hastalarda sigara kullanan ve kullanmayan gruplarda PASI açısından anlamlı fark bulunmadı($p=0.668$).

Literatürde sigara kullanımı ve fekal kalprotektin düzeyi ilişkisine dair çalışmaya rastlanmamıştır. Fakat serum kalprotektin ile ilgili çocuklarda yapılan bir vaka kontrol çalışmasında ev içi tütün dumanına maruziyeti olan çocukların serum kalprotektin düzeyleri, evi içi tütün maruziyeti olmayan çocuklara göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur($p=0,003$)(150). Bizim çalışmamızda hem vaka hem kontrol gruplarında FK düzeyi ve sigara kullanımı arasında bir ilişki saptanmadı(vaka grubu $p=0,473$ kontrol grubu $p=0,460$).

Çalışmalar psöriasis hastalarında alkol kullanımının genel popülasyona göre daha yaygın olduğunu ve alkolün psöriasisi tetiklediğini göstermektedir(53).

Çalışmamızda psöriasis hastalarının %17,7'sinde alkol kullanımı mevcuttu. Psöriasis ve kontrol grubu arasında alkol kullanımı açısından fark yoktu($p=1$). Ayrıca psöriasisli hastalarda alkol kullanan ve kullanmayan gruplarda PASI açısından anlamlı fark bulunmadı($p=0.184$). Bu durum örneklem sayımızdan kaynaklanıyor olabilir.

Alkol kullanımı ve fekal kalprotektin düzeyleri arasında ilişkinin incelendiği bir çalışmada 28 aktif alkolik ve 40 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırmış. Aktif içici alkoliklerdeki FK düzeyleri ile sağlıklı kontrollere ait FK düzeyleri arasında önemli ölçüde fark gözlenmemiştir. Sonuç olarak yazarlar, alkoliklerde nötrofilleri içeren subklinik bir bağırsak iltihabının olmadığına düşünölebileceğini belirtmişlerdir(151). Bu çalışmaya ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da hem hasta hem kontrol grubunda FK düzeyi ve alkol kullanımı arasında bir ilişki saptanmadı(vaka grubu $p=0,816$ kontrol grubu $p=478$).

Psöriasis hastalarında boy ortlaması 166.4 ± 7.7 olarak bulundu. Psöriasis hastaları ile yapılan demografik çalışmalarda boy ortalamasıyla ilgili veriye rastlanmadığından karşılaştırılamadı. Boy psöriasis hastalarında prognostik bir faktör olarak görölmemektedir.

Çeşitli çalışmalar, obezitenin psöriasis hastalığının başlangıcı ve şiddeti için bağımsız bir risk faktörü olduğunu kanıtlamıştır. Kilo vermek aşırı kilolu bireylerde psöriasis hastalığının şiddetini iyileştirebilmektedir(56,57). Çalışmamızda psöriasis hastalarında ortalama kilo 74.47 ± 15.1 , ortalama VKİ 26.88 ± 5.6 'di. Psöriasis grubu ile kontrol grubu arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu($p=0.020$). Psöriasis hasta grubunun hastalık şiddeti ile VKİ açısından değerlendirilmesinde ise PASI ile VKİ arasında ilişki bulunmadı(VKİ için $p=0,437$). Bu durum örneklem büyüklüğü ile ilgili olabilir.

Obezite, kronik düşük dereceli inflamasyonla ilişkilidir ve bu inflamatuvar yolaklar obezite ile ilişkili komplikasyonların altında yatan mekanizmalardır. Kalprotektin obezitenin yeni bir belirteci olarak tanımlanmıştır(152). Demirbaş ve ark yaptıkları bir çalışmada obez ve non alkolik yağlı karciğer hastalığı olan çocuk hastalarda bağırsak iltihabı belirtisi olarak FK düzeyinin yükseldiğini

belirtmişlerdir(153). Yine obez ve aşırı kilolu kişilerde kilo kaybından önce ve sonra dışkı kalprotektin seviyelerinin ölçüldüğü bir çalışmada fekal kalprotektin seviyelerinin VKİ yüksek kişilerde artmış olduğu ve diyet ile VKİ azaltıldığında fekal kalprotektin düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir(154). Çeşitli ağırlıklara sahip 28 yetişkin üzerinde yapılan bir çalışma, obez deneklerde saptanabilir FK olduğunu gösterilmiştir(155). Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında FK düzeyiyle kilo ve VKİ arasında yapılan analizlerde ilişki saptanmadı.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda psöriasis tanılı hastalarda fekal kalprotektin düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu sonuç psöriasis hastalarında değişen derecelerde subklinik bağırsak inflamasyonu olduğunu ortaya koymaktadır. Psöriasis sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmekte olup komorbid durumları iyi bilinmektedir. Ayrıca biyolojik ajanların tedavide sık kullanıldığı bir hastalıktır. Fekal kalprotektin düzeylerinin psöriasis hastalarında kontrole grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi($p=0,007$). Bağırsak ve psöriasis arasında bilinen komorbiditenin fekal kalprotektin düzeyleri üzerinden gösterilmesi bu ilişkili durumun psöriasis hastalarında objektif olarak analiz yapabilmesine olanak sağlamaktadır. Aynı zamanda subklinik inflamasyonun fekal kalprotektin düzeyleri üzerinden gösterilmesi özellikle anti-IL17 tedavisi başlangıcında hasta seçiminde yine objektif bir yol gösterici olma imkanı sağlayabilir. Psöriasis hastalarında fekal kalprotektin düzeyi ve PASI, hastalık başlangıç yaşı arasında ilişki saptanmadı(pası için $p=0,489$, hastalık başlangıç yaşı için $p=0,836$). Bununla birlikte fekal kalprotektin düzeyleri ile hastalık süresi arasında pozitif yönlü bir korelasyon tespit edildi($p=0,0026$). Bu sonuç uzamış hastalık süresi olan hastalarda bağırsak ile ilişkili komorbiditeler açısından daha dikkatli davranmamız yönünde yol gösterici olabilir. Fekal kalprotektinin cinsiyet, yaş, kilo, VKİ, sigara kullanımı ve alkol kullanımıyla olan ilişkisine bakıldığında psöriasis hastalarının olduğu grupta fekal kalprotektin düzeyi ile yaş arasında pozitif yönlü bir ilişki($p=0,018$) tespit edildi; FK ile cinsiyet, kilo, VKİ, sigara kullanımı, alkol kullanımı arasında ilişki tespit edilmedi. Sağlıklı gönüllüleri içeren kontrol grubundaysa fekal kalprotektin ile cinsiyet, yaş, kilo VKİ, sigara kullanımı ve alkol kullanımı arasında ilişki bulunmadı.

KAYNAKLAR

1. Korman N j. Management of psöriazisis as a systemic disease: what is the evidence? British Journal of Dermatology. 2020;182(4):840-8.
2. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psöriazisis: A comprehensive review. Journal of Autoimmunity. 01 Kasım 2015;64:66-73.
3. Saviano A, Candelli M, Zanza C, Piccioni A, Migneco A, Ojetti V. Gastrointestinal Involvement in Extra-Digestive Disease: Which Is the Role of Fecal Calprotectin? Medicina (Kaunas). 02 Ekim 2022;58(10):1384.
4. Jukic A, Bakiri L, Wagner EF, Tilg H, Adolph TE. Calprotectin: from biomarker to biological function. Gut. Ekim 2021;70(10):1978-88.
5. Pathirana WGW, Chubb SP, Gillett MJ, Vasikaran SD. Faecal Calprotectin. Clin Biochem Rev. Ağustos 2018;39(3):77-90.
6. Ayling RM, Kok K. Chapter Six - Fecal Calprotectin. İçinde: Makowski GS, editör. Advances in Clinical Chemistry [Internet]. Elsevier; 2018 [a.yer 10 Eylül 2022]. s. 161-90. (Advances in Clinical Chemistry; c. 87). Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065242318300404>
7. Kang K, Park SH, Hong Y. Relationship between faecal calprotectin and inflammation in peripheral joints and entheses in axial spondyloarthritis. Scandinavian Journal of Rheumatology. 02 Eylül 2020;49(5):397-404.
8. Ricciuto A, Griffiths AM. Clinical value of fecal calprotectin. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. 04 Temmuz 2019;56(5):307-20.
9. Manceau H, Chicha-Cattoir V, Puy H, Peoc'h K. Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: update and perspectives. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 01 Mart 2017;55(4):474-83.
10. Alibrahim B, Aljasser MI, Salh B. Fecal calprotectin use in inflammatory bowel disease and beyond: A mini-review. Can J Gastroenterol Hepatol. Nisan 2015;29(3):157-63.
11. Christophers E. Psöriazisis--epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol. Haziran 2001;26(4):314-20.
12. Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psöriazisis. Br J Dermatol. Ağustos 2008;159 Suppl 2:2-9.

13. Cottone M, Sapienza C, Macaluso FS, Cannizzaro M. Psöriazisis and Inflammatory Bowel Disease. DDI. 2019;37(6):451-7.
14. Schadler ED, Ortel B, Mehlis SL. Biologics for the primary care physician: Review and treatment of psöriazisis. Disease-a-Month. 01 Mart 2019;65(3):51-90.
15. Vlachos C, Gaitanis G, Katsanos KH, Christodoulou DK, Tsianos E, Bassukas ID. Psöriazisis and inflammatory bowel disease: links and risks. Psöriazisis (Auckl). 20 Temmuz 2016;6:73-92.
16. Hohenberger M, Cardwell LA, Oussedik E, Feldman SR. Interleukin-17 inhibition: role in psöriazisis and inflammatory bowel disease. Journal of Dermatological Treatment. 02 Ocak 2018;29(1):13-8.
17. Maxwell JR, Zhang Y, Brown WA, Smith CL, Byrne FR, Fiorino M, vd. Differential Roles for Interleukin-23 and Interleukin-17 in Intestinal Immunoregulation. Immunity. 20 Ekim 2015;43(4):739-50.
18. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psöriazisis. The Lancet. Nisan 2021;397(10281):1301-15.
19. Kimmel GW, Lebwohl M. Psöriazisis: Overview and Diagnosis. Evidence-Based Psöriazisis. 01 Temmuz 2018;1-16.
20. Georgescu SR, Tampa M, Caruntu C, Sarbu MI, Mitran CI, Mitran MI, vd. Advances in Understanding the Immunological Pathways in Psöriazisis. Int J Mol Sci. 10 Şubat 2019;20(3):739.
21. Tüm Yönleriyle Psöriazisis. Türk Dermatoloji Derneği Yayınları. 2020;(7):3-6.
22. Boehncke WH. Etiology and Pathogenesis of Psöriazisis. Rheumatic Disease Clinics. 01 Kasım 2015;41(4):665-75.
23. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ, vd. Psöriazisis. Nat Rev Dis Primers. 24 Kasım 2016;2(1):1-17.
24. Boehncke WH, Schön MP. Psöriazisis. The Lancet. 05 Eylül 2015;386(9997):983-94.
25. Langley R, Krueger G, Griffiths C. Psöriazisis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann Rheum Dis. Mart 2005;64(Suppl 2):ii18-23.

26. Roszkiewicz M, Dopytalska K, Szymańska E, Jakimiuk A, Walecka I. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psöriazisis. *Ann Agric Environ Med*. 11 Eylül 2020;27(3):335-42.
27. Dand N, Mahil S, Capon F, Smith C, Simpson M, Barker J. Psöriazisis and Genetics. *Acta Derm Venerol*. 2020;100(3):55-65.
28. Bowcock AM. The Genetics of Psöriazisis and Autoimmunity. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2005;6(1):93-122.
29. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of Psöriazisis. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:227-55.
30. Elder JT. PSORS1: Linking Genetics and Immunology. *Journal of Investigative Dermatology*. 01 Haziran 2006;126(6):1205-6.
31. Lawry M. Biological therapy and nail psöriazisis. *Dermatologic Therapy*. 2007;20(1):60-7.
32. Onsun N, Pirmir S, Ozkaya D, Çelik Ş, Rezvani A, Cengiz FP, vd. The HLA-Cw12 Allele Is an Important Susceptibility Allele for Psöriazisis and Is Associated with Resistant Psöriazisis in the Turkish Population. *ScientificWorldJournal*. 25 Haziran 2019;2019:7848314.
33. Lee EB, Wu KK, Lee MP, Bhutani T, Wu JJ. Psöriazisis Risk Factors and Triggers. :3.
34. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraitag S, vd. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psöriazisis. *N Engl J Med*. 18 Ağustos 2011;365(7):620-8.
35. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psöriazisis. *Int J Mol Sci*. 05 Eylül 2019;20(18):4347.
36. Arias-Santiago S, Espiñeira-Carmona MJ, Aneiros-Fernández J. The Koebner phenomenon: psöriazisis in tattoos. *CMAJ*. 16 Nisan 2013;185(7):585-585.
37. Effects of air pollution on the skin: A review - *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* [İnternet]. [a.yer 31 Ağustos 2022]. Erişim adresi: <https://ijdv1.com/effects-of-air-pollution-on-the-skin-a-review/>
38. Liaw FY, Chen WL, Kao TW, Chang YW, Huang CF. Exploring the link between cadmium and psöriazisis in a nationally representative sample. *Sci Rep*. 11 Mayıs 2017;7(1):1723.

39. A clinical review of phototherapy for psöriazisis | SpringerLink [İnternet]. [a.yer 31 Ağustos 2022]. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10103-017-2360-1>
40. Rutter KJ, Watson REB, Cotterell LF, Brenn T, Griffiths CEM, Rhodes LE. Severely Photosensitive Psöriazisis: A Phenotypically Defined Patient Subset. *Journal of Investigative Dermatology*. 01 Aralık 2009;129(12):2861-7.
41. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psöriazisis: clinical perspectives. *Psöriazisis (Auckl)*. 2017;7:87-94.
42. Munera-Campos M, Balleca F, Carrascosa JM. Paradoxical Reactions to Biologic Therapy in Psöriazisis: A Review of the Literature. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 01 Kasım 2018;109(9):791-800.
43. Sotiriou E, Tsentemidou A, Bakirtzi K, Lallas A, Ioannides D, Vakirlis E. Psöriazisis exacerbation after COVID-19 vaccination: a report of 14 cases from a single centre. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021;35(12):e857-9.
44. Telfer NR, Chalmers RJG, Whale K, Colman G. The Role of Streptococcal Infection in the Initiation of Guttate Psöriazisis. *Archives of Dermatology*. 01 Ocak 1992;128(1):39-42.
45. Fry L, Baker BS. Triggering psöriazisis: the role of infections and medications. *Clinics in Dermatology*. 01 Kasım 2007;25(6):606-15.
46. Tomi NS, Kränke B, Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psöriazisis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects. *J Am Acad Dermatol*. Temmuz 2005;53(1):67-72.
47. Pietrzak A, Grywalska E, Socha M, Roliński J, Franciszkiewicz-Pietrzak K, Rudnicka L, vd. Prevalence and Possible Role of Candida Species in Patients with Psöriazisis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:9602362.
48. Mallon E, Bunker CB. HIV-associated psöriazisis. *AIDS Patient Care STDs*. Mayıs 2000;14(5):239-46.

49. Li W, Han J, Choi HK, Qureshi AA. Smoking and Risk of Incident Psöriazisis Among Women and Men in the United States: A Combined Analysis | American Journal of Epidemiology | Oxford Academic [İnternet]. [a.yer 01 Eylül 2022]. Erişim adresi: <https://academic.oup.com/aje/article/175/5/402/174827>
50. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, vd. Cigarette Smoking, Body Mass Index, and Stressful Life Events as Risk Factors for Psöriazisis: Results from an Italian Case–Control Study. Journal of Investigative Dermatology. 01 Temmuz 2005;125(1):61-7.
51. The relationship between oxidative stress, smoking and the clinical severity of psöriazisis - PubMed [İnternet]. [a.yer 09 Kasım 2022]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23004342/>
52. Association between tobacco smoking and response to tumour necrosis factor α inhibitor treatment in psoriatic arthritis: results from the DANBIO registry - PubMed [İnternet]. [a.yer 09 Kasım 2022]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25063827/>
53. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psöriazisis. Journal of the American Academy of Dermatology. 01 Aralık 2014;71(6):1053.e1-1053.e16.
54. Kanda N, Hoashi T, Saeki H. Nutrition and Psöriazisis. Int J Mol Sci. 29 Temmuz 2020;21(15):E5405.
55. Buhaş MC, Gavriluş LI, Candrea R, Căţinean A, Mocan A, Miere D, vd. Gut Microbiota in Psöriazisis. Nutrients. 20 Temmuz 2022;14(14):2970.
56. Kunz M, Simon JC, Saalbach A. Psöriazisis: Obesity and Fatty Acids. Front Immunol. 31 Temmuz 2019;10:1807.
57. Jensen P, Skov L. Psöriazisis and Obesity. DRM. 2016;232(6):633-9.
58. Rousset L, Halioua B. Stress and psöriazisis. International Journal of Dermatology. 2018;57(10):1165-72.
59. Lee YH, Song GG. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and psöriazisis, and correlation with disease severity: a meta-analysis. Clinical and Experimental Dermatology. 2018;43(5):529-35.
60. psöriazisis-kitap-kucuk.pdf [İnternet]. [a.yer 02 Eylül 2022]. Erişim adresi: <https://turkdermatoloji.org.tr/media/files/file/psöriazisis-kitap-kucuk.pdf>

61. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, vd. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psöriazisis. *J Immunol.* 01 Temmuz 2011;187(1):490-500.
62. Mashiko S, Bouguermouh S, Rubio M, Baba N, Bissonnette R, Sarfati M. Human mast cells are major IL-22 producers in patients with psöriazisis and atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 01 Ağustos 2015;136(2):351-359.e1.
63. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current Developments in the Immunology of Psöriazisis. *Yale J Biol Med.* 27 Mart 2020;93(1):97-110.
64. Johnson-Huang LM, McNutt NS, Krueger JG, Lowes MA. Cytokine-producing dendritic cells in the pathogenesis of inflammatory skin diseases. *J Clin Immunol.* Mayıs 2009;29(3):247-56.
65. Rendon A, Schäkel K. Psöriazisis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 23 Mart 2019;20(6):1475.
66. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psöriazisis. *J Immunol.* 15 Eylül 2018;201(6):1605-13.
67. Sarac G, Koca TT, Baglan T. A brief summary of clinical types of psöriazisis. *North Clin Istanbul.* 14 Haziran 2016;3(1):79-82.
68. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psöriazisis. *Clinics in Dermatology.* 01 Kasım 2007;25(6):510-8.
69. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psöriazisis. *Autoimmunity Reviews.* 01 Nisan 2014;13(4):490-5.
70. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psöriazisis. *The Lancet.* 21 Temmuz 2007;370(9583):263-71.
71. Hoegler K m., John A m., Handler M z., Schwartz R a. Generalized pustular psöriazisis: a review and update on treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2018;32(10):1645-51.
72. Bachelez H. Pustular psöriazisis and related pustular skin diseases. *British Journal of Dermatology.* 2018;178(3):614-8.

73. Lo Y, Tsai TF. Updates on the Treatment of Erythrodermic Psöriazisis. Psöriazisis (Auckl). 09 Haziran 2021;11:59-73.
74. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, Brodsky M, Atanelov Z, Farahnik B, vd. Erythrodermic psöriazisis: pathophysiology and current treatment perspectives. Psöriazisis (Auckl). 20 Temmuz 2016;6:93-104.
75. Ji C, Wang H, Bao C, Zhang L, Ruan S, Zhang J, vd. Challenge of Nail Psöriazisis: An Update Review. Clinic Rev Allerg Immunol. 01 Aralık 2021;61(3):377-402.
76. Rich P, Scher RK. Nail Psöriazisis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psöriazisis. J Am Acad Dermatol. Ağustos 2003;49(2):206-12.
77. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, vd. Psöriazisis and comorbid diseases: Epidemiology. Journal of the American Academy of Dermatology. 01 Mart 2017;76(3):377-90.
78. de Oliveira M de FSP, Rocha B de O, Duarte GV. Psöriazisis: classical and emerging comorbidities. An Bras Dermatol. 2015;90(1):9-20.
79. Machado-Pinto J, Diniz M dos S, Bavoso NC. Psöriazisis: new comorbidities. An Bras Dermatol. Şubat 2016;91(1):8-14.
80. Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic arthritis. F1000Res. 20 Eylül 2019;8:F1000 Faculty Rev-1665.
81. Eppinga H, Poortinga S, Thio HB, Nijsten TEC, Nuij VJAA, van der Woude CJ, vd. Prevalence and Phenotype of Concurrent Psöriazisis and Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory Bowel Diseases. 01 Ekim 2017;23(10):1783-9.
82. Santos MPC, Gomes C, Torres J. Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. Ann Gastroenterol. Şubat 2018;31(1):14-23.
83. Lønnberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, Thomsen SF. Heritability of psöriazisis in a large twin sample. Br J Dermatol. Ağustos 2013;169(2):412-6.
84. Ellinghaus D, Ellinghaus E, Nair RP, Stuart PE, Esko T, Metspalu A, vd. Combined Analysis of Genome-wide Association Studies for Crohn Disease and Psöriazisis Identifies Seven Shared Susceptibility Loci. The American Journal of Human Genetics. 06 Nisan 2012;90(4):636-47.

85. Hedin C r. h., Sonkoly E, Eberhardson M, Ståhle M. Inflammatory bowel disease and psöriazisis: modernizing the multidisciplinary approach. *Journal of Internal Medicine*. 2021;290(2):257-78.
86. Zohar A, Cohen AD, Bitterman H, Feldhamer I, Greenberg-Dotan S, Lavi I, vd. Gastrointestinal comorbidities in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. Kasım 2016;35(11):2679-84.
87. Imperatore N, Rispo A, Capone P, Donetto S, De Palma GD, Gerbino N, vd. Gluten-free diet does not influence the occurrence and the Th1/Th17-Th2 nature of immune-mediated diseases in patients with coeliac disease. *Dig Liver Dis*. Temmuz 2016;48(7):740-4.
88. Ferreli C, Pinna AL, Pilloni L, Tomasini CF, Rongioletti F. Histopathological aspects of psöriazisis and its uncommon variants. *G Ital Dermatol Venereol*. Nisan 2018;153(2):173-84.
89. Yalçın B. Psöriyazis Şiddet Ölçekleri. : Türkiye Klinikleri. 2018;p:20-9.
90. Bilaç C, Şahin MT, Öztürkcan S. Disease severity scoring systems in dermatology. *TURKDERM*. 13 Haziran 2016;50(2):42-53.
91. kutlubay zekai, karakuş özge, engin burhan, serdaroğlu server. Psöriazisis: Klinik Tiplere Göre Tedavi Yaklaşımı. *dermatoz*. 2012;3(1):33-8.
92. Ladizinski B, Lee KC, Wilmer E, Alavi A, Mistry N, Sibbald RG. A Review of the Clinical Variants and the Management of Psöriazisis. *Advances in Skin & Wound Care*. Haziran 2013;26(6):271.
93. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psöriazisis. *Canadian Family Physician*. 01 Nisan 2017;63(4):278-85.
94. Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psöriazisis treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 01 Mayıs 2011;64(5):936-49.
95. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021. Çınar Matbaacılık ve Yayıncılık Sanayi Ticaret Limited Şirket; 2021.
96. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, vd. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psöriazisis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 Nisan 2021;2021(4):CD011535.

97. Berger EM, Gottlieb AB. Developments in systemic immunomodulatory therapy for psöriazisis. *Current Opinion in Pharmacology*. 01 Ağustos 2007;7(4):434-44.
98. Goffe B, Cather JC. Etanercept: An overview. *J Am Acad Dermatol*. Ağustos 2003;49(2 Suppl):S105-111.
99. Gottlieb AB. Infliximab for psöriazisis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 01 Ağustos 2003;49(2, Supplement):112-7.
100. Mrowietz U, Reich K. Ten years of infliximab: Its role in dermatology. *European Journal of Pharmacology*. 25 Kasım 2009;623:S10-6.
101. Burness CB, McKeage K. Adalimumab: A Review in Chronic Plaque Psöriazisis. *Drugs*. 01 Aralık 2015;75(18):2119-30.
102. Lee A, Scott LJ. Certolizumab Pegol: A Review in Moderate to Severe Plaque Psöriazisis. *BioDrugs*. 01 Nisan 2020;34(2):235-44.
103. Blair HA. Secukinumab: A Review in Moderate to Severe Pediatric Plaque Psöriazisis. *Paediatr Drugs*. 2021;23(6):601-8.
104. Syed YY. Ixekizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psöriazisis. *Am J Clin Dermatol*. 01 Şubat 2017;18(1):147-58.
105. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psöriazisis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(2):173-92.
106. RØseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjønby H. Assessment of the Neutrophil Dominating Protein Calprotectin in Feces: A Methodologic Study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 01 Ocak 1992;27(9):793-8.
107. Dumoulin EN, Van Biervliet S, Langlois MR, Delanghe JR. Proteolysis is a confounding factor in the interpretation of faecal calprotectin. *Clin Chem Lab Med*. Ocak 2015;53(1):65-71.
108. Reenaers C, Bossuyt P, Hindryckx P, Vanpoucke H, Cremer A, Baert F. Expert opinion for use of faecal calprotectin in diagnosis and monitoring of inflammatory bowel disease in daily clinical practice. *United European Gastroenterol J*. Ekim 2018;6(8):1117-25.

109. Tøn H, Brandsnes null, Dale S, Holtlund J, Skuibina E, Schjønsby H, vd. Improved assay for fecal calprotectin. *Clin Chim Acta*. 25 Şubat 2000;292(1-2):41-54.
110. Lasso A, Stotzer PO, Öhman L, Isaksson S, Sapnara M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. Ocak 2015;9(1):26-32.
111. Calafat M, Cabré E, Mañosa M, Lobatón T, Marín L, Domènech E. High within-day variability of fecal calprotectin levels in patients with active ulcerative colitis: what is the best timing for stool sampling? *Inflamm Bowel Dis*. Mayıs 2015;21(5):1072-6.
112. Vavricka SR, Heinrich H, Buetikofer S, Breitenmoser F, Burri E, Schneider-Yin X, vd. The Vampire Study: Significant elevation of faecal calprotectin in healthy volunteers after 300 ml blood ingestion mimicking upper gastrointestinal bleeding. *United European Gastroenterol J*. Ağustos 2018;6(7):1007-14.
113. Tibble J, Sigthorsson G, Foster R, Sherwood R, Fagerhol M, Bjarnason I. Faecal calprotectin and faecal occult blood tests in the diagnosis of colorectal carcinoma and adenoma. *Gut*. Eylül 2001;49(3):402-8.
114. Burri E, Beglinger C. The use of fecal calprotectin as a biomarker in gastrointestinal disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. Şubat 2014;8(2):197-210.
115. Desreumaux P. [Digestive tract immunology and Crohn disease]. *Arch Pediatr*. Haziran 2004;11(6):539-41.
116. Hugot JP, Bellaiche M. Inflammatory bowel diseases: the paediatric gastroenterologist's perspective. *Pediatr Radiol*. Kasım 2007;37(11):1065-70.
117. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, vd. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. Temmuz 2006;101(7):1559-68.
118. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 19 Kasım 2009;361(21):2066-78.

119. Birimberg-Schwartz L, Zucker DM, Akriv A, Cucchiara S, Cameron FL, Wilson DC, vd. Development and Validation of Diagnostic Criteria for IBD Subtypes Including IBD-unclassified in Children: a Multicentre Study From the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis*. 01 Eylül 2017;11(9):1078-84.
120. Ministro P, Martins D. Fecal biomarkers in inflammatory bowel disease: how, when and why? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. Nisan 2017;11(4):317-28.
121. Manz M, Burri E, Rothen C, Tchanguizi N, Niederberger C, Rossi L, vd. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. *BMC Gastroenterol*. 10 Ocak 2012;12:5.
122. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 15 Temmuz 2010;341:c3369.
123. Fagerberg UL, Lööf L, Lindholm J, Hansson LO, Finkel Y. Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Ekim 2007;45(4):414-20.
124. Bressler B, Panaccione R, Fedorak RN, Seidman EG. Clinicians' guide to the use of fecal calprotectin to identify and monitor disease activity in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. Ekim 2015;29(7):369-72.
125. Roblin X, Duru G, Williet N, Del Tedesco E, Cuilleron M, Jarlot C, vd. Development and Internal Validation of a Model Using Fecal Calprotectin in Combination with Infliximab Trough Levels to Predict Clinical Relapse in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. Ocak 2017;23(1):126-32.
126. von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, vd. Diagnostic Precision of Fecal Calprotectin for Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Malignancy. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. Nisan 2007;102(4):803-13.
127. Schröder O, Naumann M, Shastri Y, Povse N, Stein J. Prospective evaluation of faecal neutrophil-derived proteins in identifying intestinal inflammation: combination of parameters does not improve diagnostic accuracy of calprotectin. *Aliment Pharmacol Ther*. 01 Ekim 2007;26(7):1035-42.

128. Emerging role of calprotectin in gastroenterology - PubMed [İnternet]. [a.yer 07 Kasım 2022]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12795745/>
129. Thjodleifsson B, Sigthorsson G, Cariglia N, Reynisdottir I, Gudbjartsson DF, Kristjansson K, vd. Subclinical intestinal inflammation: an inherited abnormality in Crohn's disease relatives? *Gastroenterology*. 01 Haziran 2003;124(7):1728-37.
130. Klingberg E, Carlsten H, Hilme E, Hedberg M, Forsblad-d'Elia H. Calprotectin in ankylosing spondylitis--frequently elevated in feces, but normal in serum. *Scand J Gastroenterol*. Nisan 2012;47(4):435-44.
131. Özşeker B, Şahin C, Özşeker HS, Efe SC, Kav T, Bayraktar Y. The Role of Fecal Calprotectin in Evaluating Intestinal Involvement of Behçet's Disease. *Dis Markers*. 2016;2016:5423043.
132. Esatoglu SN, Hatemi I, Ozguler Y, Hatemi G, Uzun H, Celik AF, vd. Faecal but not serum calprotectin levels look promising in predicting active disease in Behçet's syndrome patients with gastrointestinal involvement. *Clin Exp Rheumatol*. Aralık 2018;36(6 Suppl 115):90-6.
133. Ojetti V, Saviano A, Covino M, Acampora N, Troiani E, Franceschi F, vd. COVID-19 and intestinal inflammation: Role of fecal calprotectin. *Dig Liver Dis*. Kasım 2020;52(11):1231-3.
134. Shokri-Afra H, Alikhani A, Moradipoodeh B, Noorbakhsh F, Fakheri H, Moradi-Sardareh H. Elevated fecal and serum calprotectin in COVID-19 are not consistent with gastrointestinal symptoms. *Sci Rep*. 09 Kasım 2021;11(1):22001.
135. Udeh R, Advani S, de Guadiana Romualdo LG, Dolja-Gore X. Calprotectin, an Emerging Biomarker of Interest in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 15 Şubat 2021;10(4):775.
136. Seo SC, Ahn SH, Ri S, Yoon Y, Byeon JH, Kim SH, vd. Elevated fecal calprotectin levels are associated with severity of atopic dermatitis in children. *Asian Pac J Allergy Immunol*. Haziran 2018;36(2):82-7.

137. Orivuori L, Mustonen K, de Goffau MC, Hakala S, Paasela M, Roduit C, vd. High level of fecal calprotectin at age 2 months as a marker of intestinal inflammation predicts atopic dermatitis and asthma by age 6. *Clin Exp Allergy*. Mayıs 2015;45(5):928-39.
138. Elwan SA, El-Saadany HM, El-Banna HS, Ameen TE, Hay DIA, Gado SE. Serum calprotectin as a potential biomarker for subclinical enthesitis in psoriatic patients. *The Egyptian Rheumatologist*. 01 Haziran 2021;43(3):241-5.
139. Farag A, Shoaib M, Labeeb A, Sleem A, Hussien H, Elshaib M, vd. S100A8 (rs3806232) gene polymorphism and S100A8 serum level in psöriazisis vulgaris patients: A preliminary study. *J Cosmet Dermatol*. 22 Mart 2022;
140. Guzel S, Erfan G, Kulac M, Guzel EC, Kucukyalcin V, Kaya S, vd. Chemerin and calprotectin levels correlate with disease activity and inflammation markers in psöriazisis vulgaris. *Dermatologica Sinica*. 01 Mart 2015;33(1):1-4.
141. Evaluation of serum calprotectin as novel biomarker in psoriatic patients: a prospective pilot study - *Minerva Medica* 2022 Feb 15 [Internet]. [a.yer 10 Eylül 2022]. Erişim adresi: <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-medica/article.php?cod=R10Y9999N00A22021504>
142. Zaki AM, Amer MA, Mohamed NMA, Abdelkhalik MAE saeed. Evaluation of Serum Level of Calprotectin in Patients with Psöriazisis and Its Relation to The Clinical Severity of The Disease. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 01 Temmuz 2019;76(4):3919-23.
143. Matsunaga Y, Hashimoto Y, Ishiko A. Stratum corneum levels of calprotectin proteins S100A8/A9 correlate with disease activity in psöriazisis patients. *J Dermatol*. Ekim 2021;48(10):1518-25.
144. Adarsh M b., Dogra S, Vaiphei K, Vaishnavi C, Sinha S k., Sharma A. Evaluation of subclinical gut inflammation using faecal calprotectin levels and colonic mucosal biopsy in patients with psöriazisis and psoriatic arthritis. *British Journal of Dermatology*. 2019;181(2):401-2.
145. Poulain D, Sendid B, Standaert-Vitse A, Fradin C, Jouault T, Jawhara S, vd. Yeasts: neglected pathogens. *Dig Dis*. 2009;27 Suppl 1:104-10.

146. Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, vd. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med*. 02 Ekim 2006;203(10):2271-9.
147. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, Wright JF, Liu L, Lim HK, vd. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science*. 01 Nisan 2011;332(6025):65-8.
148. Secukinumab failure in Crohn's disease: the yeast connection? - PubMed [İnternet]. [a.yer 08 Kasım 2022]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23232049/>
149. Yamada A, Wang J, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Sakuraba A. Systematic review with meta-analysis: risk of new onset IBD with the use of anti-interleukin-17 agents. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2019;50(4):373-85.
150. Cobanoglu N, Dalkan C, Galip N, Tekguc H, Uncu M, Bahceciler NN. Is calprotectin a marker of tobacco smoke related inflammation?: a pilot study in children. *Inhalation Toxicology*. 01 Temmuz 2012;24(8):486-91.
151. Montalto M, Gallo A, Ferrulli A, Visca D, Campobasso E, Cardone S, vd. Fecal calprotectin concentrations in alcoholic patients: a longitudinal study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. Ocak 2011;23(1):76-80.
152. Mortensen OH, Nielsen AR, Erikstrup C, Plomgaard P, Fischer CP, Krogh-Madsen R, vd. Calprotectin — A Novel Marker of Obesity. *PLOS ONE*. 12 Ekim 2009;4(10):e7419.
153. Demirbaş F, Çaltepe G, Comba A, Abbasguliyev H, Yurttan Uyar N, Kalaycı AG. Association of obesity and non-alcoholic fatty liver disease with the fecal calprotectin level in children. *Arab Journal of Gastroenterology*. 01 Aralık 2020;21(4):211-5.
154. Kant P, Fazakerley R, Hull MA. Faecal calprotectin levels before and after weight loss in obese and overweight subjects. *Int J Obes*. Şubat 2013;37(2):317-9.

155. Verdam FJ, Fuentes S, de Jonge C, Zoetendal EG, Erbil R, Greve JW, vd. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. *Obesity*. 2013;21(12):E607-15.

