

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PSORİASİS HASTALARINDA ONİKOMİKOZ ETKENLERİNİN
SAPTANMASI VE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Neslihan YÜKSEL BOZDEMİR

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Esmâ İNAN YÜKSEL

**ELAZIĞ
2021**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Demet ÇİÇEK

Deri ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üyesi Esmâ İNAN YÜKSEL _____ Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Birlikte çalışma onuruna eriştiğim, uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her konuda yardım ve desteklerini gördüğüm tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Esmâ İnan Yüksel'e, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Demet Çiçek'e, Anabilim Dalı öğretim üyemiz Doç. Dr. Betül Demir'e saygılarımı ve içten teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmamın mikrobiyolojik analizlerini yapan Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Zülal Aşçı Toraman'a değerli katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışma şansı bulduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellerine yardım ve destekleri için teşekkür ederim.

Varlıklarından güç bulduğum, her koşulda bana destek olan kıymetli aileme, sevgili eşim Dr. Bilal Çağrı Bozdemir'e, Elazığ'a gelmemeye vesile olan değerli dostum Uzm. Dr. Hatice Nur Genç'e, birçok zorlu süreci beraber atlattığımız çocukluk arkadaşım Uzm. Dr. Beyza Nur Deveci'ye teşekkür ederim.

ÖZET

Psoriasis, deri, tırnak ve eklemleri tutabilen kronik seyirli inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriasis hastalarında görülen tırnak değişikliklerinin onikomikoza yatkınlık yapıp yapmadığına ilişkin çelişkili yayınlar bulunmaktadır. Psoriasiste eşlik eden diabetes mellitus, obezite, metabolik sendrom gibi komorbiditeler ve birçoğu immünsupresif etki gösteren antipsoriatik tedavi ajanlarının kullanımı bu ilişkiyi karmaşıktırmaktadır. Ayrıca onikomikoz ve psoriatik tırnak ortak klinik görünüm sergileyebilmekte ve psoriasis hastalarında onikomikoz tanısı güçleşebilmektedir.

Bu çalışmada, psoriasis hastalarında onikomikoz sıklığının ortaya konulması, sorumlu mikolojik ajanların identifiye edilmesi, antipsoriatik tedavi ajanları ve diğer faktörlerle onikomikoz ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya, psoriasis olup tırnak bozukluğu bulunan 81 hasta dahil edildi. Psoriasis olmayıp onikomikoz düşünülen, benzer yaş ve cinsiyet dağılımlı 30 hasta kontrol grubu olarak alındı. Eşlik eden komorbiditeleri, psoriasis klinik özellikleri, hastalık süreleri, kullandıkları tedavi ajanları ve tedavi süreleri, PASI, NAPSİ skorları, tırnak bulguları, geçmiş mantar enfeksiyonu öyküleri, vücut kitle indeksleri ve laboratuvar özellikleri kayıt altına alındı. Tırnak bozukluğu bulunan tırnaktan kazıma yöntemiyle örnekler alındı. Alınan materyal %10 Potasyum hidroksit kullanılarak nativ preparat şeklinde hazırlanıp, ışık mikroskopunda mantar hifaları varlığı değerlendirildi. Örneklerden eş zamanlı olarak Sabouroud-Dextroz-Agar ve iki tane Mycobiotic Agar'a ekimler yapılarak mantar kültürü çalışıldı.

Psoriasis hastalarında onikomikoz prevalansı %27,2 iken, kontrol grubunda bu oran %80 saptandı. Psoriasis hastalarının %55,6'sına dermatolojik muayenede onikomikoz ön tanısı konuldu. Bu hastalardaki onikomikoz prevalansı %40 bulundu. Mantar kültüründe 2 ve daha fazla sayıda ajan üreme oranı; kontrol grubunda %20,8 iken psoriasis grubunda %52,7 olup, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,05$). Mantar kültüründe üreyen dermatofit dışı küf sıklığı kontrol grubunda %4,2 iken psoriasis grubunda %52,6 bulundu. Dermatofit ve *Candida* prevalansı, psoriasis ve kontrol gruplarında benzerdi. Mantar kültüründe *Aspergillus* üreyen psoriasisli hastalarda, artmış obezite sıklığı, yüksek ferritin düzeyi ile anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$).

Psoriasis hastalarında tedavi gruplarında onikomikoz sıklığı; tedavi kullanmayan hastalarda %31,3, topikal tedavi kullananlarda %25, metotreksat kullananlarda %60, asitretin kullananlarda %8,3, anti-TNF- α tedavi alanlarda %42,9 (adalimumab %42,9, sertolizumab %50, infliksimab %50 ve etanersept %0), ustekinumab kullananlarda %20 ve sekukinumab kullananlarda %15,4 olarak bulundu. Onikomikoz varlığı ile NAPSİ skoru arasında korelasyon izlenmedi. Psoriasisli hastalarda tırnak değişiklikleri incelendiğinde; onikodiskromi bulgusu olanların %34,3'ünde onikomikoz saptanırken ($p<0,05$) diğer tırnak değişiklikleri ile onikomikoz arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0,05$).

Sonuç olarak; psoriasisli hastalarda onikomikoz prevalansı artmıştır. Psoriasis hastalarındaki tırnak değişikliklerinin onikomikozdan klinik olarak ayırımı her zaman mümkün olmadığından, tırnak bulgusu olan hastalarda mikolojik inceleme gerekmektedir. Psoriasis hastalarında birden fazla fungal ajanın üreyebilmesi ve dermatofit dışı küflerin daha sık görülmesi nedeniyle, bu hastalarda nativ ve mantar kültürü incelemesinin birlikte yapılması gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca metotreksat ve anti-TNF- α tedavi alan psoriasis hastalarında onikomikoz sıklığı, tedavi almayan hastalardan yüksek olduğundan, bu hastalardaki tırnak değişiklikleri onikomikoz varlığı açısından daha detaylı değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: psoriasis, tırnak psoriasisi, onikomikoz, psoriasis tedavisi, biyolojik tedavi

ABSTRACT

DETECTION OF ONYCHOMYCOSIS AGENTS AND INVESTIGATION OF FACTORS AFFECTING THE DEVELOPMENT OF ONYCHOMYCOSIS IN PSORIASIS PATIENTS

Psoriasis is a chronic inflammatory disease that can affect the skin, nails and joints. There are conflicting publications on whether nail changes seen in psoriasis patients predispose to onychomycosis. Comorbidities such as diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome accompanying psoriasis and the use of antipsoriatic treatment agents, many of which have immunosuppressive effects, complicate this relationship. In addition, onychomycosis and psoriatic nail may exhibit common clinical manifestations, and the diagnosis of onychomycosis may be difficult in psoriasis patients.

In this study, it was aimed to reveal the frequency of onychomycosis in psoriasis patients, to identify the responsible mycological agents, to evaluate the relationship of onychomycosis with antipsoriatic treatment agents and other factors.

81 patients with psoriasis which have nail disorders were included in the study. Thirty patients with similar age and gender distribution, who were not psoriasis but were thought to have onychomycosis, were taken as the control group. Concomitant comorbidities, psoriasis clinical features, disease duration, treatment agents and duration of treatment, PASI, NAPSI scores, nail findings, past fungal infection history, body mass indexes and laboratory characteristics were recorded. Samples were taken from the nail with nail disorder by scraping method. The obtained material was prepared as a native preparation using 10% potassium hydroxide, and the presence of fungal hyphae was evaluated under the light microscope. Fungal culture was studied by inoculating the samples simultaneously on Saburoud-Dextroz-Agar and two Mycobiologic Agars.

While the prevalence of onychomycosis was 27.2% in psoriasis patients, this rate was 80% in the control group. Onychomycosis was prediagnosed in the dermatological examination in 55.6% of the psoriasis patients. The prevalence of onychomycosis in these patients was 40%. Growth rate of 2 or more agents in fungal culture; While it was 20.8% in the control group and 52.7% in the psoriasis group, the

difference was statistically significant ($p<0.05$). The frequency of non-dermatophyte molds grown in fungal culture was 4.2% in the control group, while it was 52.6% in the psoriasis group. The prevalence of dermatophytes and *Candida* was similar in psoriasis and control groups. A significant correlation was found with increased obesity frequency and high ferritin level in psoriasis patients with *Aspergillus* growth in fungal culture ($p<0.05$).

The frequency of onychomycosis in the treatment groups in psoriasis patients; 31.3% in patients not using treatment, 25% in those using topical therapy, 60% in those using methotrexate, 8.3% in those using acitretin, 42.9% in those receiving anti-TNF- α therapy (adalimumab 42.9%, certolizumab 50%, infliximab 50% and etanercept 0%), 20% in ustekinumab users and 15.4% in secukinumab users. No correlation was observed between the presence of onychomycosis and the NAPSI score. When nail changes in patients with psoriasis are examined; while onychomycosis was found in 34.3% of those with onychodyschromia findings ($p<0.05$), no statistically significant correlation was observed between other nail changes and onychomycosis ($p>0.05$).

As a result; The prevalence of onychomycosis is increased in patients with psoriasis. Since it is not always possible to clinically distinguish nail changes from onychomycosis in patients with psoriasis, mycological examination is required in patients with nail findings. Since more than one fungal agent can grow in psoriasis patients and non-dermatophyte molds are seen more frequently, the necessity of performing native and fungal culture examinations should be considered in these patients. In addition, since the incidence of onychomycosis in psoriasis patients receiving methotrexate and anti-TNF- α treatment is higher than in patients not receiving treatment, nail changes in these patients should be evaluated in more detail for the presence of onychomycosis.

Keywords: psoriasis, nail psoriasis, onychomycosis, psoriasis treatment, biological therapy

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xiii
ŞEKİL LİSTESİ	xiv
KISALTMALAR LİSTESİ	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Tırnak	2
1.1.1. Tırnak Tanımı	2
1.1.2. Tırnak Embriyolojisi	3
1.1.3. Tırnak Anatomisi	3
1.1.3.1. Tırnak Plağı	4
1.1.3.2. Tırnak Katlantıları (Tırnak Kıvrımları)	4
1.1.3.3. Tırnak Matriksi	5
1.1.3.4. Tırnak Yatağı	6
1.1.3.5. Onikodermal Bant	6
1.1.3.6. Vasküler Yapı	6
1.1.4. Tırnak Anomalileri	7
1.1.4.1. Tırnakta Şekil Bozuklukları	7
1.1.4.1.1. Çomak Parmak	7
1.1.4.1.2 Koilonişi (Kaşık Tırnak)	7
1.1.4.1.3 Kerpeten Tırnak	8
1.1.4.2. Tırnakta Renk Değişiklikleri	8
1.1.4.2.1. Lökonişi	8
1.1.4.2.1.1. Gerçek Lökonişi	9
1.1.4.2.1.2. Görünür Lökonişi	9
1.1.4.2.2. Sarı Kromonişi	10
1.1.4.2.3. Eritronişi	10

1.1.4.2.4. Melanonişi	11
1.1.4.3. Tırnak Bağlantı Bozuklukları	11
1.1.4.3.1. Onikoliz	11
1.1.4.3.2. Pterjium	12
1.1.4.4. Tırnak Yüzey Değişiklikleri	12
1.1.4.4.1. Onikoreksis (Longitudunal Sırtlanma)	12
1.1.4.4.2. Onikoşizis	12
1.1.4.4.3. Yüksük Tırnak (Pitting)	13
1.1.4.4.4. Trakionişi	13
1.1.4.4.5. Beau Çizgileri ve Onikomadezis	14
1.1.4.5. Tırnak Yatağı ve Vasküler Değişiklikler	14
1.1.4.5.1. Periungual Telenjektaziler	14
1.1.4.5.2. Subungual Splinter Hemoraji	15
1.1.5. Tırnak Hastalıkları	15
1.1.5.1. İnflamatuvar Deri Hastalıklarında Tırnak Tutulumu	15
1.1.5.2. Sistemik Hastalıklarda Tırnak Tutulumu	16
1.1.5.3. İlaça Bağlı Tırnak Hastalıkları	17
1.1.5.4. Enfeksiyöz Tırnak Hastalıkları	18
1.1.5.4.1. Onikomikoz	18
1.1.5.4.2. Risk Faktörleri	18
1.1.5.4.3. Patojen Mikroorganizmalar	19
1.1.5.4.3.1. Dermatofitlere Bağlı Onikomikoz	20
1.1.5.4.3.2. Kandida Onikomikozu	20
1.1.5.4.3.3. Dermatofit Olmayan Küflere Bağlı Onikomikoz	20
1.1.5.4.4. Klinik	21
1.1.5.4.4.1. Distal Lateral Subungual Onikomikoz	22
1.1.5.4.4.2. Beyaz Superfisysel Onikomikoz	22
1.1.5.4.4.3. Proksimal Subungual Onikomikoz	22
1.1.5.4.4.4. Total Distrofik Onikomikoz	23
1.1.5.4.4.5. Endoniks Onikomikoz	23
1.1.5.4.4.6. Miks Paternli Onikomikoz	23
1.1.5.4.4.7. Sekonder Onikomikoz	23

1.1.5.4.5. Onikomikozda Tanı	23
1.1.5.4.5.1. Potasyum Hidroksit ve Mikroskobi	25
1.1.5.4.5.2. Kalkoflor Beyazı	25
1.1.5.4.5.3. Fungal Kültür	25
1.1.5.4.5.4. Histopatoloji	26
1.1.5.4.5.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)	26
1.2. Psoriasis	27
1.2.1. Tanım	27
1.2.2. Epidemiyoloji	27
1.2.3. Etyopatogenez	27
1.2.3.1. Genetik Faktörler	28
1.2.3.2. Epigenetik Bulgular	28
1.2.3.3. İmmünpatogenez	29
1.2.3.3.1. Keratinositler	29
1.2.3.3.2. Doğal İmmün Sistem Hücreleri	30
1.2.3.3.3. Edinsel İmmün Sistem Hücreleri	30
1.2.3.4. Mikrobiota	31
1.2.3.5. Tetikleyici Faktörler	32
1.2.3.5.1. Fiziksel Travma	32
1.2.3.5.2. Enfeksiyonlar	32
1.2.3.5.3. İlaçlar	33
1.2.3.5.4. Sigara	33
1.2.3.5.5. Stres	33
1.2.4. Klinik	33
1.2.4.1. Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Psoriasis)	34
1.2.4.2. İnvers Psoriasis	35
1.2.4.3. Guttat Psoriasis	35
1.2.4.4. Püstüler Psoriasis	35
1.2.4.4.1. Generalize Püstüler Psoriasis	36
1.2.4.4.2. İmpetigo Herpetiformis	36
1.2.4.4.3. Palmoplantar Püstülozis	37
1.2.4.4.4. Akrodermatitis Continua	37

1.2.4.5. Eritrodermik Psoriasis	37
1.2.4.6. Saçlı Deri Psoriasis	38
1.2.4.7. Palmopantar Psoriasis	38
1.2.4.8. Genital ve Perianal Bölge Tutulumu	38
1.2.4.9. Psoriasiste Mukoza Tutulumu	39
1.2.5. Psoriasisle Eşlik Eden Komorbiditeler	39
1.2.6. Psoriatik Artrit	39
1.2.7. Psoriasiste Tırnak Tutulumu	40
1.2.7.1. Tırnak Yatağı Tutulumu Bulguları	41
1.2.7.2. Tırnak Matriksi Tutulumu Bulguları	42
1.2.8. Ayırıcı Tanı	43
1.2.9. Histopatoloji	43
1.2.9.1. Tırnak Psoriasiste Histopatoloji	43
1.2.10. Psoriasiste Şiddet Skalası	44
1.2.10.1. Psoriasis Alan Şiddet İndeksi	44
1.2.10.2. Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi	44
1.2.11. Psoriasiste Tedavi	45
1.2.11.1. Psoriasiste Topikal Tedaviler	45
1.2.11.1.1. Nemlendiriciler	45
1.2.11.1.2. Salisilik Asit	46
1.2.11.1.3. Antralin	46
1.2.11.1.4. Kömür Katranı	47
1.2.11.1.5. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri	47
1.2.11.1.6. Topikal Retinoidler	47
1.2.11.1.7. Topikal Kortikosteroidler	48
1.2.11.1.8. Vitamin D Analogları	48
1.2.11.2. Fototerapi	49
1.2.11.3. Sistemik Tedaviler	49
1.2.11.3.1. Asitretin	49
1.2.11.3.2. Siklosporin	50
1.2.11.3.3. Metotreksat	50
1.2.11.3.4. Apremilast	51

1.2.11.3.5. Biyolojik Tedaviler	51
1.2.11.3.5.1. TNF-alfa (TNF- α) İnhibitörleri	51
1.2.11.3.5.1.1. Etanersept	52
1.2.11.3.5.1.2. İnfliksimab	52
1.2.11.3.5.1.3. Adalimumab	53
1.2.11.3.5.1.4. Sertolizumab	53
1.2.11.3.5.2. IL 12/23 İnhibitörleri	53
1.2.11.3.5.2.1. Ustekinumab	53
1.2.11.3.5.2.2. Guselkumab	54
1.2.11.3.5.3. IL-17 İnhibitörleri	54
1.2.11.3.5.3.1. Sekukinumab	54
1.2.11.3.5.3.2. İksekizumab	55
1.3. Psoriasis Hastalarında Onikomikoz	55
1.3.1. Tırnak Psoriasis ve Onikomikoz İlişkisi	55
1.3.2. Psoriasis Hastalarında Onikomikoz Sıklığı ve Sorumlu Patojenler	57
1.3.3. Tırnak Psoriasis ve Onikomikozun Ayırıcı Tanısı	57
2. GEREÇ VE YÖNTEM	59
2.1. Çalışma Planı	59
2.2. İstatistiksel Değerlendirme	61
3. BULGULAR	62
3.1. Psoriasis ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri	62
3.2. Psoriasis Tedavi Gruplarında Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması	67
3.3. Psoriasis ve Kontrol Gruplarının Mikolojik İnceleme Sonuçları ve Grupların Karşılaştırılması	68
3.4. Psoriasis Tedavi Gruplarında Mikolojik İnceleme Sonuçları ve Grupların Karşılaştırılması	74
4. TARTIŞMA	76
5. KAYNAKLAR	88
6. ÖZGEÇMİŞ	107

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	İnflamatuvar dermatozlarda tutulum sıklığı ve tırnak bulguları	16
Tablo 2.	Sistemik hastalıklarda görülen tırnak bulguları	17
Tablo 3.	İlaç kullanımıyla ilişkilendirilen tırnak bulguları	18
Tablo 4.	Onikomikoz için risk faktörleri	19
Tablo 5.	Onikomikoz etkenleri	20
Tablo 6.	Onikomikoz tanı tekniklerinin kıyaslanması	27
Tablo 7.	Psoriasisın sınıflandırması	34
Tablo 8.	Psoriasise eşlik eden komorbiditeler	39
Tablo 9.	Tırnak psoriasis ve onikomikozun ayırıcı tanısı	58
Tablo 10.	Psoriasis ve kontrol grubunun demografik özellikleri	62
Tablo 11.	Psoriasis grubu ve kontrol grubunda komorbiditelerin karşılaştırılması	63
Tablo 12.	Psoriasis grubunun hastalığa özgü verileri	63
Tablo 13.	Psoriatik hastalarda tırnak bulguları ve NAPSI skoru	64
Tablo 14.	Psoriasis hastalarının laboratuvar özellikleri	65
Tablo 15.	Psoriasis hastalarının kullandıkları tedavi ajanları	66
Tablo 16.	Psoriasis hastalarının daha önce kullandıkları tedaviler	66
Tablo 17.	Psoriasis ve kontrol gruplarının mikolojik inceleme sonuçları ve onikomikoz oranları	69
Tablo 18.	Psoriasisli hastalarda onikomikoz ön tanısı ile nativ ve kültür ilişkisi	70
Tablo 19.	Psoriasis ve kontrol gruplarında mantar kültürü sonuçları	70
Tablo 20.	Psoriasis ve kontrol gruplarında mantar kültüründen izole edilen fungal ajanlar	71
Tablo 21.	Psoriasisli hastalarda tırnak bulguları ile kültür ilişkisi	72
Tablo 22.	Kutanöz mantar varlığı ile mikolojik ajanların ilişkisi	73
Tablo 23.	Psoriasis tedavi gruplarında mantar kültüründe üreyen mikolojik ajanlar	75

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Tırnak anatomisi	3
Şekil 2.	Tırnak matriksinin lokalizasyonu	5
Şekil 3.	Yüksük tırnak	13
Şekil 4.	Onikomikoz tanısı akış şeması	24
Şekil 5.	Tırnak yatağı tutulumuna bağlı bulgular:	41
Şekil 6.	Tırnak matriksi tutulumuna bağlı bulgular:	42
Şekil 7.	Psoriasis Alan Şiddet İndeksi hesaplanması	44
Şekil 8.	Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi	45
Şekil 9.	Psoriasis hastalarının biyolojik tedavi deneyimi	67
Şekil 10.	Psoriasis tedavi gruplarında psoriatik tırnak varlığı	68
Şekil 11.	Hastaların tırnaklarına ait klinik ve besiyeri fotoğrafları:	74

KISALTMALAR LİSTESİ

AIDS	: Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
AMP	: Antimikrobiyal Peptidler
CRP	: C-reaktif Protein
GMS	: Gomori's Methenamine Silver
HDL	: High Density Lipoprotein
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IgA	: Immunoglobulin A
IL	: İnterlökin
KOH	: Potasyum Hidroksit
LDL	: Low Density Lipoprotein
MALDI-TOF	: Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight
mDC	: Miyeloid Dendritik Hücreler
NAPSI	: Nail Psoriasis Severity Index
nb-UVB	: Narrow-band Ultraviolet B
NK	: Natural Killer Hücreler
NSAI	: Non-steroid Antiinflatuar İlaçlar
PAS	: Periodic Acid-Schiff
PASI	: Psoriasis Area and Severity Index
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
pDC	: Plazmasitoid Dendritik Hücreler
PUVA	: Psoralen Ultraviolet A
Th	: T Helper Hücre
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Factor
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein

1. GİRİŞ

Psoriasis; deri ve eklemleri tutan, çok sayıda komorbid hastalığa eşlik eden, etyolojisinde genetik yatkınlığın ve immünolojik faktörlerin rol aldığı kronik seyirli inflamatuvar bir hastalıktır (1). Genetik ve epigenetik faktörler ile epidermis ve immün sistem arasındaki ilişkide meydana gelen bozukluklar psoriasis oluşumuna katkıda bulunmaktadır (2). Tüm yaş gruplarında psoriasis prevalansı %0,09 ile %5,1 arasında bildirilmiştir (3).

Psoriasiste tırnak tutulumu prevalansı %15 ile %79 arasında değişmektedir. Psoriasisli hastalarda, cinsiyet veya yaştan bağımsız olarak, yaşam boyu yaklaşık %90 oranında tırnak tutulumu gelişir (4).

Onikomikoz; dermatofitler, dermatofit dışı küfler ve mayaların neden olduğu tırnağın mantar enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır (5). Onikomikoz, dünya genelinde yetişkin nüfusunun %3'ünü etkileyen en yaygın tırnak rahatsızlığıdır. Özellikle yaşlılarda yaygın olup, 70 yaş üstü grubun %50'sini etkilemektedir. Çocukluk döneminde nadiren görülmektedir (6).

Onikomikozun risk faktörleri arasında tırnak travması, dar ayakkabılar, uzun süreli nemli ortam, hiperhidroz, HIV enfeksiyonu, malignite, immünsupresyon, sigara, psoriasis ve periferik vasküler hastalık gibi komorbid durumlar ve genetik yatkınlık yer almaktadır. Onikomikoz erkeklerde daha sık görülür ve diabetes mellituslu bireylerin yaklaşık %34'ünü etkilemektedir (6, 7)

Onikomikoz, psoriatik hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yaygındır ve psoriasisli hastalarda onikomikoz görülme riskinin, psoriasis olmayan kişilere kıyasla %50 daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (7). Onikomikoz ve psoriasis arasındaki kesin ilişki belirsizliğini korumaktadır (5). Psoriasis, tırnak plağının tırnak yatağından ayrılmasına neden olarak mantar kolonizasyonuna neden olabilmekte ve onikomikoza yatkınlığı arttırabilmektedir. Bunun tam tersine, distal tırnak plağının uzama hızındaki artış, psoriasis lezyonlarında bulunan glikoprotein materyalinin fungal ajanlar üzerindeki inhibe edici etkileri ve spesifik peptitlerin yüksek regülasyonu, kanıtlandığı üzere psoriasiste mantar enfeksiyonlarına karşı ekstra koruma sergileyebilmektedir.

Psoriasis hastalarında topikal ve sistemik immünsupresif ilaç kullanımı onikomikoz gelişimini kolaylaştırabilir, nitekim literatürde bu konuda az sayıda

çalışma bulunmaktadır (8). Tırnak psoriasisinin tedavisinde topikal kortikosteroidlerin yaygın kullanımı, immünsupresif etkileri nedeniyle mantar enfeksiyonu gelişimini kolaylaştıran bir faktör gibi görünmektedir. Sistemik siklosporin immünsupresif etki göstererek onikomikoza yol açabilmektedir. Ancak bir çalışmada, sağlıklı kontrollere kıyasla böbrek transplantasyonu olan ve immünsupresif tedavi gören hastalarda onikomikozun istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olmadığı bulunmuştur (9). Metotreksatın tırnak büyümesini önemli ölçüde yavaşlattığına ve ayrıca immünsupresif bir etkiye sahip olduğuna, mantarların artışı için zemin oluşturduğuna dair kanıtlar vardır (9). Randomize, prospektif, açık etiketli bir çalışmada etanersept, infliksimab, adalimumab kullanan tırnak tutulumu olan psoriatik hastalar ile herhangi bir biyolojik ajan almayan hastalardan oluşan kontrol grubu onikomikoz riski açısından karşılaştırılmıştır. Anti-TNF- α tedavi kullanan tırnak tutulumu olan psoriatik hastalarda onikomikoz insidansı %20,3 iken, kontrol grubunda bu oran %13,89 saptanmış ve infliksimab için risk istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (9).

Biyolojik tedavi alan hastalarda, mantar enfeksiyonlarına yatkınlık açısından en çok göze çarpan biyolojik ajan sekukinumab olmuştur. Sekukinumab ve iksekizumab kullanan hastalarda plasebo gruplarına göre kandida enfeksiyonları anlamlı derecede sık görülmüştür (10). TNF- α inhibitörü kullanan hastalarda kandida enfeksiyonları 5-10/100000 oranında saptanmıştır (11). *Aspergillus* enfeksiyonu diyabetik hastalarda daha sık izlenmektedir. Özellikle kemik iliği transplantasyonu ve solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda *Aspergillus spp.* daha sık saptanmaktadır. Romatoid artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda da arttığına dair olgular bildirilmiştir (12).

Bu çalışmada, psoriasis hastalarında onikomikoz oluşumuna etki eden faktörlerin araştırılması ve onikomikoza yol ajan fungal ajanların belirlenmesi amaçlanmıştır.

1.1. Tırnak

1.1.1. Tırnak Tanımı

Tırnak ünitesi, oldukça karmaşık yapıda olup en büyük deri eklentisidir. El ve ayak parmaklarının terminal falankslarının dorsal yüzünde yer alan sert yapıda keratin

plaklardır. Önemli koruyucu ve duyuşal fonksiyonları vardır. El ve ayak parmaklarının distallerini travmalardan korur. Kaşınmaya ve cisimleri kavramaya yardımcı olur (13, 14).

1.1.2. Tırnak Embriyolojisi

El ve ayak parmaklarının uç kısımlarında gebeliğin sekizinci ve dokuzuncu haftasında tırnak primordiası belirmeye başlar. Onüçüncü haftada tırnak yapısı ve matriksi şekillenir. Ondördüncü haftada tırnak plağı ortaya çıkar ve yirminci gebelik haftasında tırnak plağı tüm tırnak yatağını kaplar (15). Doğumda oluşumu tamamlanmıştır. Doğru tırnak gelişimi için, çok sayıda sinyal yolağının sağlıklı bir şekilde çalışması gerekmektedir (13).

Tırnak gelişimi yaşam boyunca sürer ve hormon bağımsız bir gelişime sahiptir. Tırnağın uzaması stratum germinativum tabakasının karşılığı olan matriksin çoğalma hızına bağlıdır. El tırnakları günde 0,1 mm, ayak başparmak tırnağı ise günde 0,03 mm uzamaktadır (14). Normal bir el tırnağı yaklaşık 6 ayda tamamen yenilenirken, ayak tırnakları el tırnaklarının üçte biri ile yarısı kadar sürede büyür; bu nedenle ayak tırnaklarının tamamen yenilenmesi 12-18 ay sürer. İmmüsuprese, immobil, yetersiz beslenen, akut enfeksiyon geçiren veya antimitotik ilaç tedavisi gören kişilerde tırnak büyüme hızı normalden daha yavaştır (16).

1.1.3. Tırnak Anatomisi

Tırnak ünitesi, tırnak plağı ve dört epitel yapıdan oluşur: proksimal tırnak katlantısı, matriks, tırnak yatağı ve hiponişyum (Şekil 1)(17).



Şekil 1. Tırnak anatomisi

1.1.3.1. Tırnak Plağı

Tırnak plağı, tırnak yatağı ve matriksini örten lamine keratinize bir yapı sağlayan modifiye bir stratum korneumdan oluşmuştur (18). Tırnak plağı, büyük miktarlarda kükürt içeren bir skleroprotein (lifli protein) olan keratinden oluşur (16).

Tırnak plağında bulunan mineral ve elektrolit miktarları oldukça değişkendir. Sodyum, potasyum, nitrojen, magnezyum, kalsiyum, demir, bakır, çinko, fosfor, selenyum, kükürt gibi elementleri içermektedir. Kolesterol, tırnak plağının birincil lipid bileşenidir. Stratum korneumdaki %10 lipid içeriği ve %20-40 su içeriğinin aksine, tırnak plağı %0,1-1 lipid ve %7-12 su içermektedir (16).

Nükleus içermeyen keratinositler tırnak plağını oluştururken yassılaşmaktadır, ara filamentler büyüme düzlemine dik olarak konumlanmaktadır. Bu düzenlenmenin tırnak plağının enine ve uzunlamasına eğriliğini, yapısal sertliğini sağladığı düşünülmektedir. Tırnak plağı kabaca dikdörtgen ve düzdür, ancak bireysel farklılıklar gösterir. Plak aslında yarı saydamdır; ancak, üstteki tırnak plağına sıkıca yapışan tırnak yatağından geçen zengin kılcıl damar ağından dolayı genel muayenede pembe görünmektedir (19).

Tırnak plağının kavisli yapısı, proksimal ve lateral kenarların tırnak katlantılarına gömülmesine izin verir ve serbest kenarı kullanışlı bir araç haline getirir (18).

1.1.3.2. Tırnak Katlantıları (Tırnak Kıvrımları)

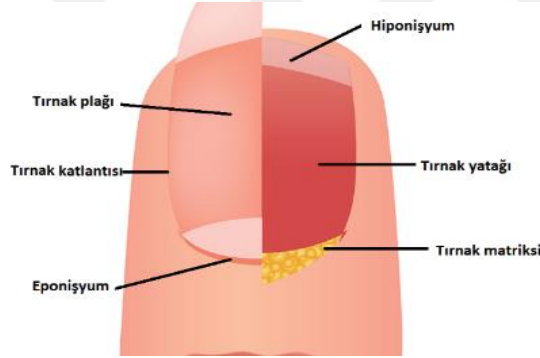
Proksimal tırnak katlantısının bir dorsal ve bir ventral epitel yüzeyi vardır. Dorsal ve ventral yüzeyler arasındaki bağlantı noktasında, matriksi çevresel zararlardan koruyarak proksimal tırnak katlantısı ile tırnak plağı arasındaki potansiyel boşluğu kapatmaya yarayan eponişyum (kutikula) dediğimiz yapı bulunur (17).

Proksimal tırnak katlantısı, tırnak plağının dorsal tarafına yapışık ve klinik olarak “lunula” olarak görünen tırnak matriksinin tamamını veya bir kısmını örter. Matriks üzerinde koruyucu bir tabaka oluşturmak için tırnak plağıyla birleşir. Bu koruma görevi, melanosit içeren tırnak matriksinin ultraviyole radyasyonundan korunmasını da kapsamaktadır. Proksimal tırnak katlantısı ayrıca iritanlara, çözücülere ve matriks işlevini, dolayısıyla tırnak büyümesini bozabilecek diğer ajanlara karşı bir sızdırmazlık sağlamak için kutikula ile birleşir (18).

Lateral tırnak katlantıları (perionişyum), tırnağın kutanöz lateral kenarlarını oluşturur ve tırnak yatağı ile birleşirler. Ayak parmaklarında el parmaklarından daha belirgindirler (17, 18).

1.1.3.3. Tırnak Matriksi

Tırnak plağı altındaki dokular, matriks (%15-25) ve tırnak yatağı (%75-85) olmak üzere ikiye ayrılır. Bazı tırnaklarda matriksin distal kısmı, lunula olarak adlandırılan bölümden görülebilir. Bazı tırnaklarda ise matriks, proksimal tırnak katlantısı tarafından tamamen örtülmüştür (Şekil 2). Matriksin proksimal kısmı, tırnak katlantısından distal interfalangeal eklemin merkezine olan mesafenin ortalama yarısına ulaşır (18).



Şekil 2. Tırnak matriksinin lokalizasyonu

Tırnak matriksi, tırnak yatağı ile birlikte tırnak plağının oluşmasından sorumludur. Üç bölgeye ayrılabilir: matriksin dorsal bölümü tırnak plağının en yüzeysel katmanlarına katkıda bulunurken, matriksin orta bölgesi daha derin katmanları oluşturur. Son olarak, tırnak plağının ventral alt kısmı, tırnak matriksinin en distalinden, tırnak yatağının da katkılarıyla oluşmaktadır (17). Tırnak matriksinin hasar görmesi kalıcı tırnak hasarına yol açabilmektedir (18).

Tırnak plağının %81'i tırnak matriksinin proksimal %50'si tarafınca oluşturulduğundan proksimal matriks fonksiyonel açıdan distal matriksten daha aktiftir. Bu nedenle distal matrikse yapılan cerrahi müdahaleler, proksimal cerrahiye göre daha az skarla sonuçlanmaktadır (18).

Melanositler ve yaygın melanosit belirteçlerine sahip hücreler tırnak yatağına kadar uzanmayıp matrikse sınırlı yerleşirler. Histolojik olarak hem tırnak yatağı hem de matrikste granüler tabaka bulunmamaktadır (18).

1.1.3.4. Tırnak Yatağı

Tırnak yatağı, ince epitel katman ve distal kısmında parakeratotik hücre tabakası ile tırnak plağına yapışmıştır. Tırnak yatağı altında bağ dokusu, distal falanksın periostu ve kortikal kemik yapısı bulunur (20). Tırnak yatağı, düşük proliferasyon oranına sahiptir ve keratin sentezleyebilmektedir (18).

Hiponişyum, tırnak plağının serbest kenarının altında bulunan tırnak yatağının sonlanmış olduğu anatomik alandır (20).

1.1.3.5. Onikodermal Bant

Tırnak yatağının distal uç kısmı, tırnak yatağının geri kalanına kıyasla farklı bir renge sahiptir. Normalde, bu daha koyu pembe veya kahverengi renkte, 1-1,5 mm boyutunda enine şerittir. Rengi veya varlığı; Fitzpatrick deri tipi, vaskülaritesini etkileyen hastalıklar veya kompresyona göre değişebilir (18).

1.1.3.6. Vasküler Yapı

El parmaklarının arteriyel beslenmesi, radyal ve ulnar arterlerinin anastomozlarıyla oluşturulan derin ve yüzeysel arkuslarla sağlanır. Bir parmak, her iki taraftan ikişer tane olmak üzere dört arter tarafından beslenir. Dorsal dijital arterler küçüktür ve radyal arterden dallanır. Palmar dijital arterler parmağın ana beslenmesinden sorumludur, derin ve yüzeysel arkuslardan beslenir. Bu arterler distal falanks etrafında anastomoz yapmaktadır. Tırnak ünitesinin etrafında kompleks ve bol vasküler ağ mevcuttur. Parmakların venöz drenajı yüzeysel ve derin yerleşimli iki sistem tarafından sağlanmaktadır. Derin yerleşimli sistem arteriyel beslenmeye karşılık gelmektedir. Arteriovenüler anastomozlar oluşturmaktadırlar. El ve ayak parmaklarının damarsal beslenmesi büyük oranda benzerlik gösterir (18).

1.1.4. Tırnak Anomalileri

1.1.4.1. Tırnakta Şekil Bozuklukları

1.1.4.1.1. Çomak Parmak

Hipokrat parmağı ve saat camı tırnak olarak da adlandırılan çomak parmak, parmak distalinde yumuşak doku hipertrofisi nedeniyle proksimal tırnak kıvrımı ile tırnak plağı arasındaki açının 180°'nin üstüne çıkmasıyla oluşmaktadır. Karşıt terminal falanksların dorsal yüzeylerinin birleştirilmesiyle oluşan elmas şeklindeki pencerenin silinmesi olarak tanımlanan “Schamroth işareti” çomak parmak tanısını desteklemektedir (21).

Çomak parmak patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Vazodilatasyon, hipervaskülerizasyon, nörosirkulator mekanizmalar, artmış plazma growth hormon (GH) düzeyi, hipoksi, fragmente olmamış megakaryositlerden salınan platelet aktive edici growth faktör, tırnak yatağı gibi duyarlı vasküleritesi olan alanları hedefleyen profibrotik doku tamir faktörlerini salgılayan makrofajların immün aracılı aktivasyonu mevcut teoriler arasında sayılmaktadır (21).

Kapsamlı bir sistemik hastalık ilişkisi olması nedeniyle, üç ana kategoriye ayrılabilir; idiyopatik, kalıtsal-doğuştan ve edinilmiş. Siyanotik konjenital kalp hastalıkları, enfektif endokardit, primer ve metastatik akciğer kanseri, bronşektazi, pulmoner abse, kistik fibrozis, mezotelyoma, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, siroz gibi pek çok sistemik hastalıkla ilişkilendirilmiştir. HIV pozitif pediatrik hastalarda AIDS'in erken belirtisi olabilir. Hipertrofik osteoartropati ile ilişkili olabilmektedir (22).

1.1.4.1.2. Koilonişi (Kaşık Tırnak)

Dışa dönük kenarlara sahip konkav tırnak plağı “kaşık tırnak” olarak nitelendirilmektedir. Özellikle başparmak tırnağı olmak üzere el tırnaklarında görülmektedir (21). Etyopatogenezi bilinmemektedir. Bağ dokusu değişikliklerine ikincil olarak gelişebileceği düşünülmektedir (22).

Kaşık tırnak infantlarda sık görülür, ancak çoğunlukla yaşamın ilk yıllarında düzelme eğilimindedir (22). Endüstriyel irritan ajanlara maruziyet (asit, alkali, yağlar, çözücüler), minör travma, hiperkeratotik dermatozların (liklen planus, psoriasis,

onikomikoz) tırnak yatağına baskısı lokalize olarak kaşık tırnağa neden olabilmektedir. Sistemik hastalıklar arasında en sık neden demir eksikliği anemisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Akromegali, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, hemokromatozis, malnutrisyon, polisitemia vera, tiroid hastalıkları ilişkilendirilen diğer sistemik hastalıklardır (21).

1.1.4.1.3. Kerpeten Tırnak

Tırnağın longitudinal eksenini boyunca transvers eğriliğin artışı ile karakterizedir (21). Kalıtsal veya kazanılmış olabilir. Kesin etiolojisi bilinmemektedir (23).

Beta bloker kullanımı, uygunsuz ayakkabılar, psoriasis, onikomikoz, tırnak aparatı tümörleri, sistemik lupus eritematozus, Kawasaki hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus ve malignite ile ilişkilendirilmiştir (21, 23).

1.1.4.2. Tırnakta Renk Değişiklikleri

Şeffaf olan tırnağın renk değişikliklikleri diskromi veya kromonişi olarak tanımlanır. Tırnak plağını, subungual veya periungual dokuları ilgilendiren ekzojen veya endojen bir süreçten kaynaklanabilir. Dış maruziyetten kaynaklanan diskromi, proksimal tırnak kıvrımının şeklini takip eden renk değişikliğine neden olurken, sistemik hastalık veya ilaçlardan kaynaklanan diskromi lunula şekline karşılık gelen renk değişikliğine neden olmaktadır. Tek veya sınırlı sayıda tırnak diskromisi genellikle lokalize patolojiden (fokal travma, periungual enfeksiyon, tümör gibi) kaynaklanırken, çok sayıda tırnağın tutulumu sistemik bir durumun göstergesi olarak düşünülmektedir (21).

1.1.4.2.1. Lökonişi

Lökonişi, tırnaktaki beyaz renk değişikliğini ifade etmektedir. Neden olan patolojiye göre üç alt tipe ayrılabilir. Gerçek lökonişide patoloji matrikstedir, görünür lökonişide patoloji tırnak yatağındadır. Psödolökonişide ise tırnak plağı patolojisi onikomikoz gibi ekzojen nedenlerden kaynaklanmaktadır (22).

Görünür lökonişi basınçla solar ve tırnak büyümesi ile hareket etmezken, gerçek lökonişi basınçla solmaz ve tırnak büyümesiyle distal olarak hareket eder (21).

1.1.4.2.1.1. Gerçek Lökonişi

Gerçek lökonişi, distal tırnak matriksinin keratinizasyonundaki bozukluktan kaynaklanmaktadır (21). Opak beyaz renk değişikliğinin dağılımına dayanan dört klinik formda gruplandırılabilir (24):

Lökonişi punktata, beyaz noktalar görülür, sıklıkla minör travmalar neden olur.

Lökonişi striata, tranvers ve longitudinal bantlarla karakterizedir. Mee çizgileri örnek olarak verilebilir.

Lökonişi totalis, tırnağın tamamı beyazdır. Bart Pumphrey, Lowry-Wood, Heimler gibi sendromların bir parçası olarak görülebilmektedir. Genellikle kalıtsaldır.

Lökonişi parsiyalis, tamamen beyaz olmayan tırnaklarla karakterizedir. Lökonişi totalisin ilk evresini temsil edebilir. Çoğunlukla idiyopatikdir; ancak pernio, lepra, Hodgkin lenfoma, metastatik karsinomlar, nefrit ve tüberküloz gibi sistemik patolojilerle ilişkili olarak bildirilmiştir.

Mee çizgileri, tırnak plağında bir veya çok sayıda enine beyaz çizgilerle karakterizedir. En sık akut arsenik veya talyum toksisitesiyle ilişkilidir. İlişkili sistemik hastalıklar arasında Hodgkin lenfoma, lepra, zona, tüberküloz, böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği sayılabilmektedir (21, 22).

1.1.4.2.1.2. Görünür Lökonişi

Görünür lökonişiye tırnak yatağı damar yapısı ile ilgili patolojiler veya tırnak plağında madde birikimi neden olmaktadır. Görünür lökonişi, her ne kadar kalıtsal bir özellik olarak veya sağlıklı bireylerde doğal yaşlanma sürecinin bir parçası olarak ortaya çıkabilse de, genellikle sistemik bir hastalığın belirtisidir (21).

Muercke tırnakları, çift beyaz transvers çizgi olarak tanımlanan görünür lökonişi tipidir. Vasküler yapıya bası yapan tırnak yatağında lokalize ödem neden olmaktadır (22). Hipoalbuminemi (albumin <2g/dL) ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. Nefrotik sendrom, glomerülo nefrit, karaciğer hastalığı, kemoterapötik ilaçlar ve yetersiz beslenmede görülür (21, 22).

Terry tırnağında, tırnağın proksimal kısmında lunulayı oblitere eden buzlu cam benzeri görünüm ile beraber distal serbest kenarda 1-2 mm bir alan bant şeklinde normal pembe rengini korumaktadır (24). Siroz, konjestif kalp yetmezliği, diabetes

mellitus, lepra, HIV/AIDS, yetersiz beslenme, periferik vasküler hastalık, Reiter sendromu ve tüberküloz ilişkilendirildiği hastalıklardandır (21).

Half-and-half tırnak (yarı yarıya tırnak), Lindsay tırnağı olarak da bilinir. Tırnağın proksimal bölümü beyaz, distal bölümü ise pembe veya kırmızımsı kahverengidir. Tırnak plağı etkilenmemiştir. Kronik böbrek hastalığı olan hastaların %28-40'ında bildirilmiştir. Daha az ilişkili olan diğer sistemik patolojiler arasında Behçet hastalığı, Crohn hastalığı, Kawasaki hastalığı, pellegra ve çinko eksikliği yer alır (21, 24).

1.1.4.2.2. Sarı Kromonişi

Yaşlılarda fizyolojik olarak ortaya çıkabilmektedir. Sistemik hastalıklarla veya ilaçlarla ilişkili olarak gelişebilmektedir. Sarı kromonişiyle bağlantılı sistemik hastalıklar arasında karotenemi; alopesi areata, onikomikoz, psoriasis gibi inflamatuvar dermatozlar; sarılık ve sarı tırnak sendromu yer alır (21).

Klasik olarak sarı tırnak sendromu; tırnakta sarı renk değişikliği, solunum sistemi patolojileri (örn. sinüzit, bronşit, bronşektazi, plevral efüzyon, pulmoner neoplazm) ve lenfödem üçlüsü ile tanımlanmaktadır (21).

1.1.4.2.3. Eritronişi

Eritronişi, tırnakların kırmızı görünümüne denir. Tırnak plağı, lunula veya tırnak yatağındaki kırmızılığın konumuna göre sınıflandırılmaktadır (25). Tırnak plağını tutan kırmızılık genellikle fuskin, hidrokinon gibi ekzojen ajanlara maruziyeti göstermektedir (21).

Kırmızı lunula; tırnak plağı altında yer alan hemovasküler yapıdaki değişikliklere veya subungual dokuların daha görünür olacağı, daha az basıya maruz kalacağı şekilde tırnak plağındaki değişikliklere bağlanmaktadır (26). Kardiyovasküler, kutanöz, endokrinolojik, gastrointestinal, hematolojik/onkolojik, hepatik, pulmoner, renal ve romatolojik nedenli çok sayıda sistemik hastalıkta görülmektedir (21).

Tırnak makriksi ve tırnak yatağını tutan tırnak proksimalinden distaline uzanan doğrusal kırmızı bir hat longitudinal eritronişi olarak adlandırılır. Longitudinal izole eritronişi nedenleri arasında generalize tutulumun erken dönemi, subungual matriks tümörleri, matriks epitel displazisi ve matriks epitel papilloması yer alabilir.

Longitudinal generalize eritronişi nedenleri olarak liken planus, Darier hastalığı, Hailey Hailey hastalığı sayılabilir veya idiyopatik olabilir. İzole kırmızı tırnak yatağı nedenleri; subungual tümör, generalize tutulumun erken dönemi ve travmaya bağlı veya travmasız kanamadır. Generalize kırmızı tırnak yatağının başlıca nedenleri, karbonmonoksit zehirlenmesi, travmaya sekonder veya travmasız kanama, psoriasis, liken planus, diskoid lupus eritematozus ve amiloidozdur (26).

1.1.4.2.4. Melanonişi

Melanonişi, melanin varlığına bağlı oluşan tırnak plağının kahverengi, siyah veya gri pigmentasyonudur. Matriksten başlayıp tırnak plağının distaline doğru ilerleyen ve genellikle longitudinal bir bant (longitudinal melanonişi) oluşturan görünüm melanonişi striata olarak tanımlanır. Daha az sıklıkla pigmentasyon tüm tırnak plağını tutabilmektedir (total melanonişi) veya transvers bir bant (transvers melanonişi) oluşabilmektedir (21, 27).

Melanonişi striata için ayırıcı tanı geniştir; malign melanom, melanositik nevus, lentigo, normal etnik pigmentasyon, ilaca bağlı pigmentasyon, travma nedenli pigmentasyon, mantar enfeksiyonları, endokrin bozukluklar ve inflamatuvar durumlar bunların başlıcalarıdır. İnflamatuvar durumlara örnek olarak kronik radyodermatit, liken planus, onikomikoz, püstüler psoriasis, skleroderma, sistemik lupus eritematozus verilebilir (21).

1.1.4.3. Tırnak Bağlantı Bozuklukları

1.1.4.3.1. Onikoliz

Onikoliz, tırnak plağının tırnak yatağından ayrılması anlamına gelmektedir. Tırnağın altındaki hava ve biriken döküntü nedeniyle ayrılma alanları beyaz veya sarı renkte görünmektedir (22).

Sistemik hastalıklardan daha çok travma, psoriasis, mantar ve kontakt irritanlar (tırnak kozmetikleri), ilaçlara bağlı fototoksik dermatit gibi çeşitli durumlarla ilişkilidir (22, 28). Onikomikoz ve psoriatik tırnak, onikolizin sık nedenleri arasındadır. Mikolojik inceleme yapmak tanıya yardımcı olabilmektedir (29) .

Onikolize neden olan ilaçlardan bazıları beta blokerler, oral kontraseptifler, tetrasiklin, psoralenler, florokinolonlar ve kemoterapi ajanlarıdır (29). Sistemik olarak

ilişkilendirilen hastalıklar arasında anemi, bronşektazi, akciğer kanseri, kutanöz T hücreli lösemi, diabetes mellitus, tiroid bozuklukları, porfiri, lupus eritematozus, psoriatik artrit, Sezary sendromu ve vitamin C eksikliği bulunmaktadır (22). Onikoliz, hipertiroidizm durumunda ortaya çıktığında Plummer tırnakları olarak adlandırılır (30).

1.1.4.3.2. Pterjium

Pterjium, tırnak kıvrımını içeren tırnak matriksine uzanan bir skardan kaynaklanmaktadır. Proksimal tırnak kıvrımının matrikse ve daha sonra tırnak yatağına kaynaşması “dorsal pterjium”, hiponişyumun distal uzantısının tırnak plağının alt yüzeyine bağlanarak distal tırnak oluşunu kapatması “ventral pterjiyum” olarak tanımlanmaktadır. Dorsal pterjium, klasik olarak liken planusta görülür. Ayrıca yanıklarda, sikatrisyel pemfigoidde, diskeratozis konjenitada, graft versus host hastalığında, radyodermatitte ve lupus eritematozusta görülebilmektedir. Ventral pterjium; lepra, nörofibromatozis, subungual ekzositoz, lupus eritematozus ve sistemik sklerozda görülmektedir. (22)

1.1.4.4. Tırnak Yüzey Değişiklikleri

1.1.4.4.1. Onikoreksis (Longitudinal Sırtlanma)

Uzunlamasına sırtlanma ve tırnağın yüzeyel tabakası üzerinde uzanan sık paralel oluklarla karakterizedir (31).

Onikoreksis en çok kimyasal maruziyet, kozmetik ürünlerin kullanımı, sık el yıkama, manikür ve mikrotravma gibi ekzojen faktörlerle tetiklenmektedir. Anoreksiya nervoza, bulimia nervoza ve hipertiroidizm gibi metabolik bozukluklarla ilişkili olarak bildirilmiştir (21). Demir, folik asit veya protein eksikliğinden de kaynaklanabilmektedir. Sistemik amiloidoz, tırnak-patella sendromu, kollajen vasküler hastalıklar, graft versus host hastalığı ve romatoid artrit gibi sistemik hastalıklarla bağlantılı olabilmektedir (22).

1.1.4.4.2. Onikoşizis

Tırnak plağının distal serbest kenarının lameller bölünmesi, ayrışması onikoşizis olarak tanımlanmaktadır. En sık travma, dehidratasyon ve biyotinidaz

eksikliği ile ilişkilidir (21). X'e bağlı kondrodisplazi punktata, polisitemia vera ve sistemik retinoid tedavisi ile ilişki bildirilmiştir (22).

1.1.4.4.3. Yüksük Tırnak (Pitting)

Yüksük tırnak, tırnak plağında noktasal depresyonlarla karakterizedir (Şekil 3). Bu deprese alanlar, dorsal tırnak plağı keratinize olurken proksimal tırnak matriksinin stratum korneumundaki parakeratotik hücre odaklarına karşılık olarak görülen klinik bulgudur (21).



Şekil 3. Yüksük tırnak

Tipik olarak kutanöz hastalıklara bağlı olarak gelişir. Psoriasis ve alopesi areata ile ilişkili en yaygın tırnak anomalisidir. Psoriasisli hastalarda çukurcuklar genellikle çok sayıdadır, düzensiz olarak dağılmıştır, sık veya derin olabilmektedir. Alopesi areata hastalarında, tırnak plağında geometrik veya doğrusal bir şekilde sık ve düzenli olarak dağılma eğilimindedir (21). Sistemik nedenler arasında Reiter hastalığı, dermatomiyozit, sistemik lupus eritematozus, sarkoidoz, sifiliz, pemfigus, inkontinensia pigmenti gibi çok sayıda hastalık sayılmaktadır (21, 24).

1.1.4.4.4. Trakionişi

Trakionişi; pürüzlü, uzunlamasına çıkıntılı opak tırnaklar veya daha az sıklıkla tekdüze çukurcukları olan parlak tırnaklar ile ortaya çıkan bir tırnak ünitesi bozukluğudur. Tüm tırnakları tuttuğu idiyopatik formu yirmi tırnak distrofisi olarak adlandırılmış olup, daha çok çocuklarda bildirilmiştir (32).

Olguların çoğu idiyopatikdir. Genetik yatkınlık düşündüren olgular vardır. Alopesi areata, liken planus, psoriasis gibi dermatolojik hastalıklar ve IgA eksikliği, immün trombositopenik purpura, refleks sempatik distrofi gibi dermatolojik olmayan

hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bazı kemoterapötik ajanların ve kinaz inhibitörlerinin de trakionişiye neden olduğu bildirilmiştir (32).

1.1.4.4.5. Beau Çizgileri ve Onikomadezis

Beau çizgileri, matriks içinde başlayan ve tırnak büyüdükçe distale ilerleyen tırnak plağındaki transvers lineer depresyon ile karakterizedir. Onikomadezis tırnak plağının tamamen ayrılmasını, daha sonra olası dökülmesini içerir ve Beau çizgilerinin daha şiddetli bir şeklini temsil etmektedir. Tırnak matriksinde tırnak plağı üretiminin yavaşlaması veya durmasına bağlı olarak oluşmaktadır (33).

En yaygın olarak, Beau çizgilerine mekanik travmalar, yüksek ateş, inflamatuvar dermatozlar gibi lokalize stres etkenleri neden olur. Sistemik hastalık veya ilaç toksisitesi gibi bir stres etkeni neden olduğunda, Beau çizgileri tüm tırnaklarda aynı seviyede ve lunulalara paralel olarak gelişir. Beau çizgileri genellikle sistemik süreçlerle bağlantılı olmasına rağmen, nadiren spesifik ve altta yatan patoloji için tanısaldır (21). Difteri, sifiliz, kabakulak, ailesel akdeniz ateşi, Steven-Johnson sendromu, Hodgkin lenfoma ile ilişkili Pel-Ebstein ateşi ve kemoterapötik ajanlar Beau çizgilerine yol açabilen sistemik nedenlerden birkaçıdır (33).

1.1.4.5. Tırnak Yatağı ve Vasküler Değişiklikler

Bağ dokusu hastalıklarında, romatolojik ve romatolojik olmayan hastalıklarla ilişkili periferik vaskülopatilerde tırnak katlantısının kılcıl damarlarında meydana gelen iskemik hasar ve bozulmuş perfüzyon, tırnak katlantısında anormal kapiller damar görüntüsüne neden olur. Tırnak yatağı kılcıl damarlarına direkt travma ile oluşan subungual hemoraji ve hematoma en sık sebepleri travma, arteriyel emboli ve romatolojik hastalıklardır (21).

1.1.4.5.1. Periungual Telenjektaziler

Tırnak kıvrımı video desmoskopisi, bağ dokusu hastalıkları arasında ayırıcı tanı yapmaya yardımcıdır. Üç tane iyi bilinen tırnak kıvrımı kapiller morfolojik modeli vardır: Normal patern, skleroderma paterni ve spesifik olmayan patern. Skleroderma benzeri model; sistemik skleroz, dermatomiyozit, miks konnektif doku hastalığı, farklılaşmamış bağ dokusu hastalığı veya overlap sendromları olan hastalarda tespit edilen paternidir. Sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu gibi diğer bağ dokusu

hastalıkları genellikle özel tırnak kıvrımı kılcal patern değişiklikleri içermez. Sistemik lupus eritematosus veya Sjögren sendromlu hastalarda skleroderma paterninin varlığı, overlap sendromuna doğru dönüşüme işaret olabilir (21).

Tırnak kıvrımı kılcal damar değişiklikleri kardiyovasküler, endokrin, gastrointestinal, nörolojik ve multisistemik romatolojik olmayan hastalıklarda da bildirilmiştir (24).

1.1.4.5.2. Subungual Splinter Hemoraji

Splinter hemorajiler, lineer, bastırmakla solmayan, kırmızı-kahverengiden siyaha değişen renklerde, tırnak plağının altında görünen, genellikle 1-3 mm boyutunda uzunlamasına çizgilerdir. Çoğunlukla tırnağın distal üçte birinde bulunmasına rağmen, orta ve proksimal üçte birinde de bulunabilirler. Tırnak uzadıkça genellikle distale doğru hareket ederler, ancak tırnak plağı yerine tırnak yatağına yerleştiği durumlarda sabit kalırlar (34).

Kapiller toksik hasar, kapiller fragilitenin artması veya terminal tırnak yatağında vasküler emboli gelişimi sonucu epidermal retelerdeki kapiller sızıntıya bağlı görülürler (21).

Dermatozlar, bağ dokusu hastalıkları, vaskülit, ilaç reaksiyonları, infektif endokardit, böbrek yetmezliği gibi birçok patoloji splinter hemoraji ayırıcı tanısında yer almaktadır. Psoriasis ve liken planusta sık karşılaşılabilmektedir (34).

1.1.5. Tırnak Hastalıkları

Tırnak bozuklukları her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Tırnak plağı sağlam deriye göre 1000 kat daha fazla suya geçirgendir ve ilaç, uyuşturucu madde ve arsenik gibi ekzojen maddeler birikebilmektedir. Tüm tırnak bozukluklarının yaklaşık yarısı enfeksiyöz kökenlidir, %15'i inflamatuvar veya metabolik durumlardan, %5'i maligniteler ve pigment bozukluklarından kaynaklanmaktadır (15).

1.1.5.1. İnflamatuvar Deri Hastalıklarında Tırnak Tutulumu

İnflamatuvar deri hastalıklarında tırnak tutulumu yaygın deri hastalığına eşlik edebilir veya daha nadiren hastalık sadece tırnakta görülebilmektedir (35). Tırnak tutulumu yapan inflamatuvar deri hastalıklardan başlıcaları; alopesi areata, atopik dermatit, kontakt egzema, psoriasis, liken planus, Darrier hastalığı, pitriazis rubra

pilaris olarak sayılabilmektedir (Tablo 1) (15). Bu hastalıklar bazen sadece tırnak tutulumu ile karşımıza gelebilirler. İnflamatuvar deri hastalıklarının tırnak bulguları genelde birbirine benzemekle beraber, ilk başvurusunda eritrodermi tablosu olan ve önceki deri hastalıklarına dair net bilgi veremeyen hastalarda ayırıcı tanıda kilit rol oynayabilmektedir (35).

Tablo 1. İnflamatuvar dermatozlarda tutulum sıklığı ve tırnak bulguları

Dermatoz	Tırnak Tutulum Sıklığı (%)	Tırnak Bulguları
Alopesi Areata	7-66	Pitting, Trakionişi, Longitudinal oluklanma, Lökonişi
Atopik Dermatit	25	Tırnaklarda parlaklık, Transvers oluklanma, Pitting, Paronişi
Darrier Hastalığı	90	Onikodistrofi, Pakionişi, Anonişi
Kontakt Egzema	80 (Eller)	Transvers oluklanma, Paronişi, Kutikula hiperkeratozu veya yokluğu, Kırılğan tırnak
Liken Planus	10	Onikoşizis, Anonişi, Distrofi
Pitriazis Rubra Pilaris	80	Pakionişi, Trakionişi
Psoriasis	50	Pitting, Lökonişi, Lunulada kırmızı alan, Plakta ufalanma, Yağ lekesi, Onikoliz, Subungual hiperkeratoz, Splinter hemoraji
Skleroderma	80	Trakionişi, Paronişi, Ventral pterjium, Splinter hemoraji
Sistemik Lupus Eritematozus	20	Kırmızı lunula, Splinter hemoraji

1.1.5.2. Sistemik Hastalıklarda Tırnak Tutulumu

Sistemik hastalıklar tırnak matriksi, tırnak plağı, tırnak yatağı, tırnağın damarsal yapısı ve periungual dokular olmak üzere tırnak aparatının herhangi bir bölümünü etkileyebilmektedir (Tablo 2)(21). Tırnak değişiklikleri, sistemik hastalığın diğer klinik belirtileri ortaya çıkmadan ortaya çıkabilmektedir (22).

Sistemik hastalıklara bağlı tırnak tutulumuna demir eksikliği anemisinde görülen kaşık tırnak; kronik böbrek yetmezliği, siroz ve malnutrisyonda görülen Muehrcke çizgileri örnek olarak verilebilmektedir. Çomak parmak; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akciğer kanseri, asbestoz, kronik bronşit, konjenital kalp hastalığı,

endokardit, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi birçok sistemik hastalıkta görülebilmektedir (15).

Tablo 2. Sistemik hastalıklarda görülen tırnak bulguları

Etkilenen Organ	Tırnak Bulguları
Renal	Half-And-Half tırnak, Muehrcke çizgileri, Terry tırnağı, Splinter hemoraji, Mee çizgileri
Pulmoner	Sarı tırnak sendromu
Gastrointestinal	Terry tırnağı, Mavi lunula, Muehrcke çizgileri, Kırılğan tırnak, Longitudunal çizgilenme, Gerçek lökonişi
Kardiyovasküler	Splinter hemoraji, Koilonişi, Kırmızı lunula, Tırnağın dökülmesi
Hematolojik	Hemoraji, Gri veya mavi tırnaklar, Lökonisi
Endokrin	Longitudunal melanonişi, Kısa ve kırılğan tırnak, Periungual eritem ve telenjiyektazi
Psikolojik	Onikotilomani
Lupus Eritematozus, Sistemik Skleroz, Romatoid Artrit, Dermatomiyoit	Beau çizgileri, Periungual telenjiyektazi, Splinter hemoraji, Distrofik kutikula

1.1.5.3. İlaça Bağlı Tırnak Hastalıkları

Tırnak değişikliklerinin gelişmesinde çok sayıda farklı sınıftan ilaç sorumlu olabilir (Tablo 3). İlaça bağlı tırnak değişiklikleri genellikle tırnakların birkaçını veya tümünü tutabilmektedir. Genellikle dozla ilişkili olan ve ilaç kesildikten sonra kaybolan çeşitli klinik belirtilerle kendini gösterebilir. Tırnak matriksi, tırnak yatağı, kan damarları veya periungual dokulardaki hasardan kaynaklanabilmektedir. Klinik belirtiler, tırnağın hasar görmüş anatomik bileşenine bağlıdır (36).

Kanser tedavisi gören hastaların %10-60'ında tırnak bozuklukları ortaya çıkmaktadır (15). Tüm antineoplastik ajanlar; tırnakların büyüme hızının azalmasına, tırnak kırılğanlığına, Mee çizgilerine ve Beau çizgilerine neden olabilir.

Tablo 3. İlaç kullanımıyla ilişkilendirilen tırnak bulguları

İlaçlar	Tırnak Bozukluğu
A Vitamini	Distrofi
Antrasiklinler ve Taksanlar	Ağrılı (Foto-)onikoliz, Subungual abseler, Melanonişi
EGFR İnhibitörleri	Paronişi, Tırnak batması, Piyojenik granülom
D-Penisilamin, Bukilamin	Sarı tırnak sendromu
Hidroksiüre	Melanonişi
Indinavir, Retinoidler, Kemoterapötikler	Onikomadezis, Beau çizgileri
mTOR İnhibitörleri	Distrofi, Sarı tırnak sendromu, Distal onikoliz, Paronişi
Rituksimab	Multipl piyojenik granülom
Tetrasiklinler, Retinoidler, Klofazimin, Zidovudin, Kinolonlar	Foto-onikoliz, Diskolorasyon

EGFR, epidermal growth factor receptor; mTOR, mammalian target of rapamycin

1.1.5.4. Enfeksiyöz Tırnak Hastalıkları

1.1.5.4.1. Onikomikoz

Onikomikoz, dermatofitler, dermatofit olmayan küfler ve mayaların neden olabileceği tırnağın mantar enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır (5).

Onikomikoz, dünya genelinde yetişkin nüfusunun %3'ünü etkileyen en yaygın tırnak rahatsızlığıdır. Büyük ölçekli prevalans çalışmalarının olmaması nedeniyle kesin oranlar olmasa da 40 ila 60 yaş arasındaki bireylerin %20'sinin etkilendiği tahmin edilmektedir. Onikomikoz, özellikle yaşlılarda yaygındır ve 70 yaş üstü grubun %50'sini etkilemektedir; çocuklar nadiren etkilenmektedir (6). Enfeksiyonun yaygınlığı ve türü coğrafi olarak değişir (37).

1.1.5.4.2. Risk Faktörleri

Onikomikozun risk faktörleri arasında tırnak travması, dar ayakkabılar, uzun süreli nemli ortam, hiperhidroz, HIV enfeksiyonu, malignite, immünsupresyon, sigara içme, psoriasis, periferik vasküler hastalık gibi komorbid durumlar ve genetik yatkınlık

yer almaktadır (Tablo 4). Tırnak mantarı hastalığı erkeklerde daha sık görülür ve diabetes mellituslu bireylerin yaklaşık %34'ünü etkilemektedir (6, 7).

Onikomikoz, aile üyeleri arasında daha yaygındır ve otozomal dominant olarak aktarılan kalıtsal yatkınlık olabilir. HLA-DR8, onikomikozlu kişilerde normal kontrollere göre daha sıktır. Dermatofite bağlı ayak ve ayak tırnağı enfeksiyonlarında bir kişi etkilendiğinde diğer aile üyelerinde görülme riski %44 ila 47 arasındadır (7).

Onikomikoz, psoriatik hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yaygındır ve psoriasis hastalarında onikomikoz riskinin, psoriasis olmayan kişilere kıyasla %50 daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (7).

Tablo 4. Onikomikoz için risk faktörleri

Dermatolojik Hastalıklar	Komorbiteler	Ekzojen faktörler	Diğer faktörler
Tinea pedis Psoriasis Hiperhidroz	Diabetes Mellitus İmmüsupresyon (HIV, kemoterapi, transplant, diyaliz dahil) Venöz yetmezlik Maligniteler Periferik arter hastalığı Obezite İnflamatuvar bağırsak hastalığı	Travma Kötü tırnak bakımı Spor faaliyetleri Sigara Dar ayakkabılar	İleri yaş Genetik Halluks valgus Hane içi bulaş

Son birkaç dekat içinde onikomikoz prevalansındaki artış, nüfusun yaşlanması, bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların kullanımının artması, HIV ve diabetes mellitus gibi bağışıklık durumunu baskılayan komorbit hastalıkların yaygınlığında artış, artan kentleşme ile kaplıcalara ve halka açık yüzme havuzlarına maruz kalmanın artması, moda için sıkı oturan ayakkabıların kullanılması ve atletik oyunlarda uzun mesafe koşusu gibi bir dizi nedene bağlanmıştır (38, 39).

1.1.5.4.3. Patojen Mikroorganizmalar

Onikomikoz etkenleri üç gruba ayrılır; dermatofitler , mayalar ve dermatofit olmayan küfler (psödodermatofitler ve çevresel fırsatçı küfler) (16, 40, 41). Tablo 5'te başlıca etkenler listelenmiştir. Onikomikoz, birden fazla organizmadan, örneğin bir dermatofitin yanı sıra dermatofit olmayan bir küften de kaynaklanabilmektedir (5, 16).

Tablo 5. Onikomikoz etkenleri

Dermatofitler	<i>Trichophyton rubrum</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i> , <i>Epidermophyton floccosum</i> , <i>Microsporum spp.</i> , <i>Trichophyton verrucosum</i> , <i>Trichophyton tonsurans</i> , <i>Trichophyton violaceum</i> , <i>Trichophyton soundanense</i>
Mayalar	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida tropicalis</i> , <i>Candida parapsilosis</i>
Dermatofit olmayan küf mantarları	<i>Acremonium spp.</i> , <i>Alternaria spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Botryodiplodia theobromae</i> , <i>Fusarium spp.</i> , <i>Onychochola canadensis</i> , <i>Scytalidium dimidiatum</i> , <i>Scytalidium hyalinum</i> , <i>Geotrichum candidum</i> , <i>Cladosporium carrionii</i> , <i>Scopulariopsis brevicaulis</i>

1.1.5.4.3.1. Dermatofitlere Bağlı Onikomikoz

Dermatofitler, onikomikozda başlıca etken patojenlerdir ve dermatofitlerin neden olduğu tırnak onikomikozuna *tinea unguim* adı verilir. Ayak tırnağı onikomikozunun yaklaşık %90'ına *Trichophyton rubrum* ve *Trichophyton interdigitale* neden olmaktadır (5, 16). Bölgesel farklılıklar görülebilmektedir (40, 42). Genellikle kronik *tinea pedis* sonrası gelişir (39).

Dermatofitler bazı çalışmalarda el tırnağı enfeksiyonlarının % 50'sinin nedeni olarak gösterilmektedir (5, 16). Birçok yayında ise el tırnak onikomikozlarında vakaların yaklaşık dörtte birinde patojen etken olarak dermatofitler saptanmıştır. *T. rubrum* hem ellerde hem de ayaklarda başlıca izole edilen türdür (40, 42).

1.1.5.4.3.2. Candida Onikomikozu

El tırnağı onikomikozunda vakaların %75'ine *Candida* cinsi mayalar neden olmaktadır. Literatür verileri esas olarak el tırnaklarından izole edilen türlerin *C. albicans* ve ardından *C. parapsilosis* olduğunu göstermektedir (40, 42). En sık gözlenen kandida onikomikozu, kronik paronişi sonrası el tırnaklarında tırnak lateralinden gelişen tiptir. Elleri suyla sık temas eden kişilerde sık gözlenir. Ayak parmakları genellikle tutulmaz (39).

1.1.5.4.3.3. Dermatofit Olmayan Küflere Bağlı Onikomikoz

Dermatofit olmayan küflere bağlı onikomikoz, özellikle ayak tırnaklarında saptanmaktadır. Bu saprofitik küfler arasında *Fusarium*, *Aspergillus*, *Acremonium*, *Scytalidium* ve *Scopulariopsis brevicaulis* bulunmaktadır. Tırnak enfeksiyonlarının yaklaşık %8'ini oluşturmaktadırlar (43). Dermatofitlerin onikomikozda en yaygın

bulaşıcı organizmalar olduğu düşünülse de, dermatofit olmayan küfler özellikle sıcak iklimlerde daha sık rapor edilmektedir. Dermatofitler ve dermatofit olmayan küflerin birlikte patojen olduğu miks paternli enfeksiyonlar onikomikoz vakalarının yaklaşık %3-11'ini temsil etmektedir; ancak bu oran daha da yüksek olabilir. Dermatofit olmayan küfler, özellikle bir dermatofit mevcutsa, onikomikoz etkeni olarak sıklıkla göz ardı edildiğinden tanısı zordur (37).

1.1.5.4.4. Klinik

Genellikle asemptomatik olup fiziksel şikayete yol açmaz. Birçok hasta tarafından önemli bir kozmetik problem olarak kabul edilir. Hastalık ilerledikçe ağrı, rahatsızlık, el becerisi kaybına neden olabilmektedir (16).

Tinea pedis öyküsü veya ayaklarda hiperhidroz yaygındır. Onikomikozlu hastalar genellikle zamanla kötüleşen tırnakta renk değişikliği, tırnak plağının yatağından ayrılması, tırnak plağında kırılabilirlik veya kalınlaşmadan şikayet etmektedirler. Onikomikoz tırnaklarda ağrı, uygun ayakkabı bulmakta zorlanma ve sosyal ortamlardan çekinmeye neden olabilmekte ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir (7).

Onikomikoz en sık ayak tırnaklarını, özellikle birinci ayak tırnağını, tutmaktadır. Travma veya immünsupresyon öyküsü olmadıkça, ayak tırnağı tutulumu olmaksızın birden fazla el tırnağı tutulumu olağandışıdır. Tipik fizik muayene bulguları arasında subungual hiperkeratoz bulunmaktadır ve bu genellikle değişen derecelerde tırnak plağı onikolizine neden olmaktadır. Tırnak plağında beyaz-sarı renk değişikliği yaygındır. Uzun süreli veya ağır vakalarda, tırnak plağı kalınlaşması, ufalanma, tırnak batması, kısmi veya tam tırnak kaybı ile birlikte yaygın onikodistrofi olabilmektedir (7).

Tipik olarak onikomikoz, tırnakta beyaz veya sarı-kahverengi renk değişikliği olarak kendini göstermektedir. Tırnak plağında yeşil ve siyah renk değişikliği de gözlenmiştir (41). Travma onikomikoza zemin hazırlamakta ve travmaya uğrayan tırnaklarda mor-siyah-kahverengi renk değişiklikleri gözlenebilmektedir. Bir dermatofitoma veya mantar apsesi, tırnak plağında beyaz-sarı veya turuncu-kahverengi uzunlamasına bir hat şeklinde görünmektedir ve onikomikoz için oldukça spesifik görüntü oluşturmaktadır. *Scytalidium dimidiatum*, *Aspergillus niger* ve *A.*

alternatifi tırnak plağında diffüz olarak kahverengi-siyah pigmente görünüm oluşturabilmektedir. *T. rubrum* var. *nigricans* tırnak proksimalinde ince, distalinde kalın görünen longitudinal melanonişiye neden olabilmektedir. Bazı *Candida* türlerinin sebep olduğu benign melanositik aktivasyon nedeniyle, özellikle Fitzpatrick cilt tipi koyu olan hastalarda longitudinal melanonişi görülebilmektedir (7).

Kandida onikomikozu kronik paronişi kliniğine neden olabilmektedir. Bu tabloda tırnak kıvrımları eritemli ve ödemlidir. Kutikula kaybı ve onikoliz izlenebilmektedir (39).

1.1.5.4.4.1. Distal Lateral Subungual Onikomikoz

En yaygın klinik alt tiptir. Tırnağın distal köşesinde sarımsı, beyazımsı veya kahverengimsi renk değişikliği olarak kendini göstermektedir. Distal lateral subungual onikomikozda, mantar invazyonu hiponişyumda başlar ve daha sonra distal tırnak yatağını ve ardından tırnak plağını kapsayacak şekilde ilerler (41). Distal lateral subungual onikomikoz genellikle büyük ayak tırnaklarından birini veya her ikisini etkiler ve tinea pedis ile ilişkili olabilir (44). *T. rubrum* en yaygın patojendir, *T. mentagrophytes* var. *interdigitalis* ve *Epidermophyton floccosum* nispeten nadirdir (29).

1.1.5.4.4.2. Beyaz Superfisyal Onikomikoz

Tırnak plağının üst yüzeyi mantardan, özellikle *Trichophyton interdigitale* ve *Trichophyton mentagrophytes*'ten etkilenmektedir (41, 44). Tipik olarak, tırnak plağının yüzeyinde beyaz nokta veya yamalar şeklinde kendini göstermektedir (41).

1.1.5.4.4.3. Proksimal Subungual Onikomikoz

Proksimal tırnak katlantısının alt yüzeyini fungusların işgaliyle başlayan ve daha sonra distal kısma doğru uzanan onikomikoz tipidir. Genellikle *Trichophyton rubrum* ve *Fusarium* türlerinden kaynaklanmaktadır (45). Proksimal subungual tip onikomikoz immün yetmezlikle ve özellikle HIV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (41).

1.1.5.4.4.4. Total Distrofik Onikomikoz

Tırnağın total distrofisi ile karakterizedir ve genellikle diğer alt tipleri takip eder. Klinik olarak total distrofik onikomikoz, doğal yapısı bozulmuş, ufalanmış, sarımsı, diffüz olarak kalınlaşmış ve kırılğan tırnak plağı ile kendini göstermektedir (41). Genellikle diğer formlara sekonder olarak ortaya çıkar. Primer formu çoğunlukla kronik mukokutanöz kandidiazisli hastalarda veya diğer immünsupresif hastalarda görülebilmektedir (45).

1.1.5.4.4.5. Endoniks Onikomikoz

Tırnak yatağında enfeksiyon olmaksızın tırnak plağının mantar enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Bu klinik alt tip oldukça nadirdir ve genellikle *Trichophyton soundanense* ve *Trichophyton violaceum*'dan kaynaklanmaktadır. Klinik olarak, etkilenen tırnakta lameller ayrışma ve süt beyazı renk değişikliği görülebilir. Tırnak plağı tırnak yatağına sıkıca tutunmuştur ve tırnak yatağında hiperkeratoz veya onikoliz yoktur (41, 44).

1.1.5.4.4.6 Miks Paternli Onikomikoz

Aynı tırnak içinde birden fazla tip enfeksiyon vardır; en yaygın olarak görülen proksimal subungual onikomikoz veya superfisyel onikomikoz ile kombine distal lateral subungual onikomikozdur (7, 45).

1.1.5.4.4.7. Sekonder Onikomikoz

Psoriasis veya travma gibi başka bir tırnak rahatsızlığını takiben mantar istilası olarak tanımlanmaktadır. Klinik olarak hem mantar hem de mantar dışı tırnak tutulumlarına benzemektedir (7).

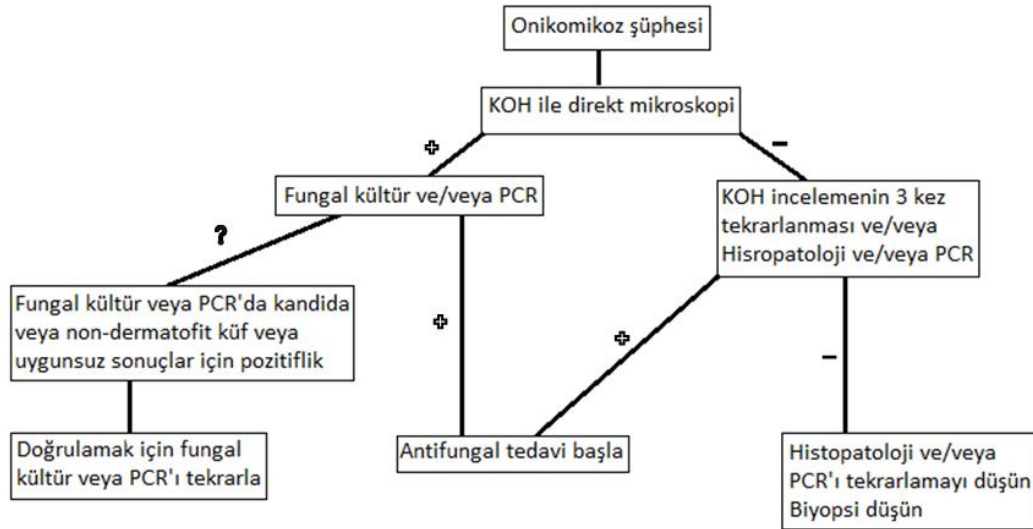
1.1.5.4.5. Onikomikozda Tanı

Öykü, fizik muayene ve dermoskopi onikomikoz teşhisinde yardımcı olurken, kesin tanı için mikolojik laboratuvar testleri gerekmektedir (7).

Onikomikoz teşhisi için kullanılan testler arasında doğrudan potasyum hidroksit (KOH) incelemesi, kültür, histopatoloji, konfokal lazer mikroskobu, faz kontrast mikroskobu ve Vitek, matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spektrometresi, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi

teknikler kullanılabilir. Bunlardan en yaygın kullanılan yöntemler KOH incelemesi, kültür ve daha az ölçüde tırnak biyopsisidir. Bu testlerin hiçbiri, tek başına standart bir test olarak kabul edilememiştir. Bu nedenle, tanısal geçerlilik çalışmaları için testlerin kombinasyonu kullanılabilir, çünkü bunların eşzamanlı kullanımı duyarlılığı ve özgüllüğü artırabilmektedir. Ancak, en uygun test kombinasyonu konusunda fikir birliği yoktur (46). Şekil 4'te onikomikoz şüphesi olan hastaya yaklaşım önerisi verilmiştir. Tablo 6'da tanı tekniklerinin özellikleri karşılaştırılmıştır.

Kültür için %23-84,6, KOH inceleme için %44-100, biyopsi için %81-91,6 arasında duyarlılık değerleri bildirilmiştir. Kombine testlerde duyarlılık değerleri biyopsi ve KOH inceleme için %57, biyopsi ve kültür için %98,3 saptanmıştır (46).



Şekil 4. Onikomikoz tanısı akış şeması

Numune kontaminasyonunu önlemek veya en aza indirmek için, numune toplamadan önce tırnak plağını ve çevresindeki yumuşak dokuyu temizlemek için %70 izopropanol gibi dezenfektan bir solüsyonun kullanımı gerekmektedir. Çalışılacak numuneyi almak için steril bir tırnak makası veya bistüri kullanılmalıdır. Yeterli miktarda numune almak önemlidir (47).

Numunenin alınacağı yer, onikomikoz tipine bağlı olarak değişmektedir: distal lateral subungual onikomikoz için örnek, distal onikolitik tırnak plağının kırılmasından sonra en proksimal bölgeden alınmalıdır; proksimal subungual onikomikozda üst tırnak plağı debride edilmeli ve alttaki tırnak debrisini içeren bir

numune alınmalıdır; yüzeysel beyaz onikomikoz için ise örnek etkilenen yüzeysel tırnak plağından alınmalıdır (47).

1.1.5.4.5.1. Potasyum Hidroksit ve Mikroskopi

Tırnaktan kazıma ya da makasla kesme yöntemiyle alınan numune, lam üzerine alınarak %10'luk potasyum hidroksit (KOH) damlatılması ile keratin materyal uzaklaştırarak mantar elemanları ışık mikroskobu altında görünür hale getirilir. Bu tekniğin avantajları, ofis ortamında uygulanabilmesi, ucuz olması ve sonuçların dakikalar içinde alınabilmesidir. Bununla birlikte duyarlılığı tartışmalıdır, kişi deneyimine bağlı sübjektif sonuçlar vermektedir. Dermatofit dışı küflerin tespiti için duyarlılığı kötüdür (7). Bu test, nedensel ajan (yani cins ve türler) hakkında kesin bilgi verememekte ve mantar canlılığını belirleyememektedir (47).

1.1.5.4.5.2. Kalkoflor Beyazı

Fungal hücre duvarını boyamak için KOH ile karıştırılan ve böylece fungal elemanları konakçı hücresel materyalin arka planına karşı daha kolay görünür hale getiren bir floresan ajandır; ancak KOH'da olduğu gibi, enfekte eden mikroorganizmaların türü ve canlılığı belirlenemez. Floresan mikroskobu gerekmesi uygulanmasını kısıtlamaktadır (47).

1.1.5.4.5.3. Fungal Kültür

Kültür, etiyolojik ajanın izolasyonuna ve tespitine izin vermekte ve çoğu vakada türlerin tanımlamasına olanak sağlamaktadır. Bu teknikle, etiyolojik ajanı göstermek için farklı kültür ortamlarının kombinasyonunun kullanılması gerekmektedir (46).

Onikomikoz tanısında mantar kültürü “altın standart” teknik olarak kabul edilmiştir. Klinik numuneler, bakteriyel kontaminantlar tarafından aşırı büyümeyi inhibe etmek için antibiyotikler (kloramfenikol, gentamisin) eklenmiş patates dekstroza agar ve saprofit mantarların büyümesini inhibe eden sikloheksimid gibi seçici bir ortam sağlayan plaklara ekilmektedir. Saprofitik küf veya bakteriyel aşırı çoğalma meydana gelmesi numune alma yöntemiyle ilgili bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yöntemin olumsuz tarafları; sonuçların elde edilmesi için 2-4 hafta

gibi nispeten uzun bir süre gerekmesi ve yüksek yanlış negatif oranlar görülmesidir (7, 47).

1.1.5.4.5.4. Histopatoloji

Tırnak kırpma ile histopatoloji, onikomikoz teşhisi için kolay, duyarlı ve nispeten hızlı (24-48 saat) bir yöntemdir. Duyarlılığı KOH ve mantar kültürü tekniklerinden daha yüksektir. En önemli dezavantajı, spesifik nedensel ajanın doğrulanamaması ve canlı-cansız organizmaların ayırt edilememesidir (47). Periyodik asit-Schiff (PAS) veya metanamin gümüş boyaları ile boyama tercih edilmektedir (7). Bu boyama teknikleri, kanserojen ve cildi tahriş edici maddeler olan formalin ve fenol gibi kimyasallara maruz bıraktığı için laboratuvar personelinin koruyucu başlık kullanmasını gerektirmektedir. Gomori'nin metanamin gümüş (GMS) boyama tekniği, dermatofitleri tanımlamak için kullanılan en duyarlı tekniktir ve PAS boyamasından üstün olduğu gösterilmiştir (47).

1.1.5.4.5.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Onikomikoz teşhisi için kullanılmaya başlanan laboratuvar testlerindendir. Dermatofitler, dermatofit olmayan küf mantarları ve *Candida* türlerini tanımlamak için belirli primerler kullanarak uygulanabilen DNA tabanlı bir stratejidir. Yaygın olarak kullanılan hedef, insanlarda bulunmayan ancak mantarlarda bulunan küçük ribozomal alt birim 18S rRNA'nın gen fragmanıdır (48). Sonuçlar, laboratuvar kapasitesine bağlı olarak birkaç saat ile 48 saat içinde elde edilebilmektedir. Onikomikoz teşhisinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (7).

Gerçek zamanlı PCR benzer bir tekniktir, ancak göreceli miktarlarda transkript miktarını belirleyebilir, bu da organizmanın olası canlılığı hakkında bilgi anlamına gelmektedir (7).

Tablo 6. Onikomikoz tanı tekniklerinin kıyaslanması

Teknik	Tırnak plağına penetrasyon	Fungal canlılık	Patojen saptama	Sensitivite	Spesifite	Deneyim gerekliliği	Kullanım yaygınlığı
KOH	-	-	-	67-93	38-78	+	+
Fungal kültür	-	+	+	31-59	83-100	-	+
PAS ile Histo- patoloji	+	-	-	92	72	-	+
PCR	-	-	+	95	100	-	Artıyor

1.2. Psoriasis

1.2.1. Tanım

Psoriasis; deri ve eklemleri tutan, çok sayıda komorbid hastalığa eşlik edebilen, etyolojisinde genetik yatkınlığın ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülen kronik seyirli inflamatuvar bir hastalıktır (1).

1.2.2. Epidemiyoloji

Tüm yaş grupları baz alındığında psoriasis prevalansı %0,09 ile %5,1 arasında bildirilmiştir. Psoriasis sıklığı etnik gruplar arasında değişmektedir. Avrupa nüfusunda yaygınlığı, Afrika ve Asya toplumlarından daha yüksektir (3). Yetişkinlerdeki (>15 yaş) prevalansı %0,51-11,43 arasında değişmektedir. Çocuk popülasyonuna (<18 yaş) dayanan çalışmalarda prevalans %0-1,37 arasında bildirilmiştir (3). Türkiye’de yapılan Trabzon ve Mudurnu çalışmalarında sırasıyla %1,1 ve %0,5’lik prevalans değerleri saptanmıştır (49, 50).

Psoriasis infantil dönemden yaşlılığa kadar herhangi bir dönemde ortaya çıkabilmektedir. Hastalık başlangıcı için, 20-30 ve 50-60 yaşlarında iki pik bulunduğu ifade edilmektedir. Çocuklardaki sıklığı daha az olmakla birlikte; hastaların dörtte üçünde hastalık, genç erişkin dönemde, 40 yaş altında başlar. 20 yaş altında başlangıç oranı %35-50 olarak ifade edilmektedir (51).

1.2.3. Etyopatogenezi

Günümüzde inflamatuvar yolakların anlaşılması ve psoriasiste anahtar rol oynayan sitokinleri antagonize eden tedavi ajanlarının yaygın olarak kullanılmasına

karşın, psoriasisin etyopatogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik, epigenetik faktörler ile epidermis-immün sistem ilişkisindeki patolojilerin her biri hastalık oluşumuna katkıda bulunmaktadır (2).

1.2.3.1. Genetik Faktörler

Çevresel tetikleyicilerin rolü (örn. stres, mekanik travma ve streptokok enfeksiyonları) psoriasis hastalığında iyi bilinmekle birlikte epidemiyolojik çalışmalar bu durumun önemli bir genetik bileşene sahip olduğunu defalarca göstermiştir. Monozigotik-dizigotik ikizlerde hastalık uyumu yüksektir (52-54). Psoriasisli hastaların yaklaşık %30-40'ında birinci dereceden akrabalar da psoriasis saptanmaktadır. Yakın akrabalarında psoriasis olanlarda hastalığın daha erken yaşlarda ortaya çıkabildiği ve daha şiddetli seyredebildiği görülmüştür (55).

Psoriasise yatkınlığa katkıda bulunacağı düşünülen dokuz farklı bölge (PSORS 1-9) belirlemiştir. Bunlardan sadece PSORS1 gen lokusu, incelenen gruplarda net bir şekilde doğrulanmıştır (56, 57). Psoriasis ile ilişki kurulan genetik bölgelerden en önemlisi, 6. kromozomda majör histokompatilite kompleksi bölgesinde yer alan HLA-Cw6'dır. Psoriasisli bireylerin %30'unda ve toplumdaki bireylerin %10-15'inde saptanmıştır. HLA-Cw*0602 olarak tanımlanan allelinin psoriasis geliştirme riskini 10-20 kat arttırdığı gösterilmiştir (58-60). Sadece HLA-Cw6 pozitif bireylerde psoriasis yatkınlığını arttıran ve HLA-Cw6 ile etkileşime giren ERAP1 alleli, bir diğer genetik bozukluktur (61). Ayrıca IL-12/IL-23 yolağındaki gen polimorfizmleri ile psoriasis ilişkisi gösterilmiştir (62).

Genç yaşta başlayan, şiddetli seyreden ve ailevi geçişin ön planda olduğu Tip 1 psoriasis; guttat psoriasis, psoriatik artrit, Koebner fenomeni ve gebelikte şiddetlenmeyle ilişkili bulunmuştur (60, 62, 63).

1.2.3.2. Epigenetik Bulgular

Epigenetik değişiklikler; DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın, genin işlevini değiştiren ve kalıtılabilen gen ifadesindeki değişikliklerdir. Psoriasis gelişiminde mikroRNA (miRNA) ve "long noncoding RNA (lncRNA)" rolünün olabileceğine ilişkin araştırmalar mevcuttur. Bu epigenetik değişikliklerin immün yanıt ve epidermal farklılaşmayla ilgili belirleyici roller oynayabileceği ileri sürülmüştür (58).

1.2.3.3. İmmünpatogenez

Genetik ve immünoloji araştırmalarından elde edilen keşifler, psoriasis hastalığının patogenezi modelini şekillendirmek için birlikte incelenmiştir. Özellikle tüm genom bağlantı çalışması (GWAS) gibi büyük çaplı genetik analizler elde edilen veriler, doğal ve kazanılmış immün sistemin regülasyonunda rol alan yolların patogenezi anahtar rollerini vurgulamıştır (64).

Psoriatik plağın histolojik özellikleri, hastalığın immünolojik karmaşıklıkları hakkında fikir vermektedir. Keratinosit döngüsündeki artışa bağlı olarak epidermiste akantoz meydana gelmektedir (65, 66). Anormal farklılaşma nedeniyle stratum korneumda oluşan parakeratoz, hastalığın gelişiminde bu hücrelerin önemini göstermektedir. Psoriatik lezyonlar ayrıca T hücreleri ve dendritik hücreler tarafından yoğun şekilde infiltre edilir. Nötrofiller epidermiste toplanır ve Munro'nun mikroabseleri adı verilen yapıyı oluşturur. Plaklarda yeni damar oluşumuna, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiyojenik faktörler aracılık etmektedir (64).

1.2.3.3.1. Keratinositler

Keratinositlerin hiperproliferasyonu ve anormal farklılaşmasının, immün aktivasyonun neden olduğu ikincil bir fenomen olduğu ortaya konulmuştur. Esas olarak dendritik hücre ve T hücresi patojenik fonksiyonlarına dayanan bu hipotez, biyolojik tedavilerin etkililiğiyle doğrulanmıştır. Bununla birlikte, keratinositlerin erken patojenik olayları tetiklemede ve hastalığın kronik fazını sürdürmede çok önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir (67, 68).

Deri travması, enfeksiyonlar (streptokoklar) veya ilaçlar gibi tetikleyici faktörlerle aktivasyon üzerine hasarlı keratinositlerden açığa çıkan ve psoriasis neden olabileceği ileri sürülen otoantijenlerden birisi “self” DNA ve RNA’dır. Keratinositlerin hasarı sonrasında açığa çıkardıkları moleküller arasında LL37 ve S100 gibi antimikrobiyal peptidler (AMP) yer alır. AMP, IL-1 ailesinin sitokinleri, kemokinler; plazmasitoid dendritik hücreler (pDC), nötrofiller, mast hücreleri ve makrofajlar gibi doğal bağışıklık elemanlarının toplanmasını sağlar (67).

Keratinositlerin, bellek T hücrelerinin işlevini etkileyen IL-23 heterodimerini salgılayabildiği gösterilmiştir (69). Ayrıca anjiyogenezi de rol aldığını, vasküler

endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi mediatörleri sentezlediği çalışmalarda gösterilmiştir (70).

1.2.3.3.2. Doğal İmmün Sistem Hücreleri

Doğal bağışıklık sistemi elemanlarından nötrofillerin psoriasis hastalığındaki rolü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Psoriatik lezyonlarda görülen Munro'nun mikroabeslerinde nötrofiller birikir ve IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi çeşitli proinflatuar sitokinler üretir. Nötrofillerce sentezlenen IL-17'nin psoriasis plaklarındaki toplam IL-17 miktarına önemli ölçüde katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca nötrofiller reaktif oksijen türleri ve antimikrobiyal peptid α -defensinleri üretir (71).

Psoriasisın başlangıç aşamasında önemli hücrelerden biri plazmasitoid dendritik hücrelerdir. Virüs ve bakteri partikülleri, toll-like reseptör 7 (TLR7) ve TLR9'u aktive ederek pDC'leri uyarabilir. Aktive olan pDC'ler, epidermise göç eder ve burada keratinositlerce eksprese edilen otoantijenleri tanıyarak patojenik mekanizmayı devam ettirebilir (2).

Miyeloid dendritik hücreler (mDC), pDC ile aktive edilmesine ek olarak, cilt mikrobiyomu, ilaçlar ve travma gibi diğer tetikleyici faktörler tarafından aktive edilir. Psoriatik derideki bu hücreler, T hücre proliferasyonunda ve Th1 hücrelerinin polarizasyonunda rol alan bir kemokin olan IL-12'nin salgılanmasında rol almaktadır (2).

İnflatuar tip mDC'ler, Th17 hücrelerinin IL-23 aracılı uyarılmasından sorumludur. İnflatuar mDC'ler ayrıca, TNF- α , IL-12 dahil olmak üzere sitokinleri eksprese eder. TNF- α sadece mDC'leri ve Langerhans hücrelerini aktive etmekle kalmaz, aynı zamanda makrofajların dendritik hücrelere dönüşümünü de uyarır (2).

IL-12/IL-23 yolunun psoriasis hastalığının patofizyolojisindeki önemi gösterilmiştir. IL-23, psoriatik deride yüksek miktarda eksprese edilir. IL-23'ün Th17 hücreleri tarafından eksprese edilen reseptörüne bağlanması, IL-17 üretimi yoluyla hücre içi yolları uyarır (2).

1.2.3.3.3. Edinsel İmmün Sistem Hücreleri

CD4(+) ve CD8(+) T hücrelerinin psoriasis katkısı birçok çalışmada gösterilmiştir. In situ immünohistokimyasal çalışmalar, CD8(+) T lenfositlerinin epidermal

infiltratta baskın olduğunu, dermal lenfositlerin çoğunluğunun ise CD4(+) T hücre fenotipi sergilediğini göstermiştir (72).

Th17'ler hastalığın oluşumundaki en kritik hücrelerdendir. Psoriasis patogenezi aydınlatmaya yönelik araştırmalar, psoriasis ve psoriatik artrit (PsA) oluşumunda IL-23/Th17 aksının temel yolak olduğunu göstermiştir. Psoriatik plaklarda ve PsA'lı olguların sinovyumunda IL-23/Th17 aksının tüm elemanlarının yüksek miktarda izlenmesi, hastaların IL-17 ve IL-23'ü antagonize eden biyolojik ilaçlara verdikleri hızlı ve dramatik yanıt, bu bulguları doğrular niteliktedir (73,74)

Th1 ve NK hücrelerince üretilen bir diğer kritik sitokin olan IL-22 ise keratinosit mobilitesini, antimikrobiyal yanıtı ve akut faz yanıtını güçlendirerek, keratinositlerin hiperproliferasyonunu uyararak patogeneizde rol oynamaktadır (75).

Psoriasis oluşumunda inflamasyonu dizginleyen regülatuar Treg'lerin disfonksiyonu da suçlanmaktadır (76).

1.2.3.4. Mikrobiota

Psoriasis, bakteriler (*S. aureus* ve *Streptococcus pyogenes*), virüsler (insan papilloma virüsü ve endojen retrovirüsler) ve mantarlar (*Malassezia* ve *Candida albicans*) dahil olmak üzere belirli patojenler tarafından tetiklenebilir veya şiddetlenebilir. Psoriatik deride streptokokların arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Çelişkili sonuçlar olmakla birlikte ağırlıklı olarak *Propionibacterium* kolonizasyonunun psoriatik lezyon örneklerinde önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Bir çalışmada, psoriasis hastalarında *Malassezia* kolonizasyon seviyesi, sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Psoriasis grubunda; sağlıklı kontrollere göre, fungal mikrobiyomunun daha çeşitli organizma grubu bulundurduğu saptanmıştır (77).

Psoriasis hastalarında bağırsak mikrobiyomunu inceleyen çalışmalar yapılmış ve sağlıklı popülasyon ile karşılaştırıldığında, bağırsak mikrobiyomunun daha zengin tür çeşitliliğine sahip olduğu gösterilmiştir (78).

1.2.3.5. Tetikleyici Faktörler

1.2.3.5.1. Fiziksel Travma

Sağlam deriye fiziksel travma psoriasis lezyonlarının tetiklemektedir. Bu durum Koebner fenomeni (izomorfik yanıt) olarak literatüre geçmiştir. Deri lezyonları genellikle travmadan 2-6 hafta sonra oluşmaktadır. Diğer deri hasarı yapan durumlarda psoriatik lezyonlara neden olabilir. Böcek ısırıkları, yanıklar, sürtünme, basınç, laserasyon, deri greftleri, yama testleri, aşılama, fotosensitivite, dövme, PPD testi koebnerizasyona neden olan faktörlerden bazılarıdır. Dermatitler, fronkül, herpes zoster, liken planus, dermatitis herpetiformis, dermatofitozlar da koebnerizasyona neden olabilmektedir (79).

Psoriasisın indüksiyonu için kesin mekanizmalar bu çevresel faktörlerin birçoğu için henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da, fiziksel travma gibi bazı faktörler, keratinositler tarafından antimikrobiyal peptit LL37'nin (katelisinidin) salınmasına neden olur ve bu da kendine ait nükleik asitlere toleransın bozulmasına aracılık eder (64).

1.2.3.5.2. Enfeksiyonlar

Psoriasisın provokasyonu veya alevlenmesi ile çeşitli mikroorganizmalar ilişkilendirilmektedir. Bunlar arasında bakteriler (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*) mantarlar (*Malassezia*, *Candida albicans*) ve virüsler (papillomavirüsler, retrovirüsler, endojen retrovirüsler) bulunur. En güçlü ilişki, *S. pyogenes* ile tanımlanmıştır (80, 81).

Guttat psoriasisı olan hastaların üçte ikisinde, döküntüden 1 ila 2 hafta önce akut boğaz ağrısı öyküsü olduğu ve yeni bir streptokok enfeksiyonunun serolojik kanıtı olduğu bildirilmiştir. Plak tip psoriasis hastalığının guttat alevlenmelerinin streptokokal boğaz enfeksiyonları tarafından tetiklendiğini gösteren benzer kanıtlar vardır (80).

HIV ile enfekte hastalarda psoriasisın tetiklenebileceği, alevlenebileceği ve tedavide direnç görülebileceği ileri sürülmüştür (80).

1.2.3.5.3. İlaçlar

Mevcut psoriasis hastalığını şiddetlendirebilecek veya tetikleyebilecek birçok ilaç rapor edilmiştir. Lityum tuzları, kalsiyum kanal blokerleri, β -blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, büyüme faktörleri, antimalaryaller, non-steroidal antiinflamatuvarlar hastalık başlangıcı ile bağlantılı bulunmuştur (80, 82).

1.2.3.5.4. Sigara

Epidemiyolojik veriler, sigara içimi ile psoriasis gelişimi arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Bu ilişkiyle tutarlı olarak sigara içmek oksidatif hasarı artırır, inflamatuvar olayları tetikler ve psoriasis ile ilişkili genlerin ekspresyonunu artırır (83).

1.2.3.5.5. Stres

Çok sayıda çalışma, psoriasis başlangıcından ve alevlenmesinden önceki stresli olayların rolünü vurgulamıştır. Birkaç çalışma haricinde, stresin yoğunluğu ile psoriasis şiddeti arasında ilişki kurulamamıştır. PASI skoru ile tükürük kortizol, ICAM-3 ve sIL-2R gibi stres yoğunluğunu gösteren laboratuvar testleri arasında korelasyon gösterilememiştir. Öte yandan, remisyon dönemlerinde yüksek düzeyde psikolojik stresi olan hastalarda daha yüksek oranda psoriasis alevlendiğine dair raporlar vardır. Stres, damgalanma duyguları ve yaşam kalitesinin bozulması arasında yakın bir ilişki vardır (84).

1.2.4. Klinik

Psoriasis kronik tekrarlayıcı deri lezyonları ile karakterizedir. Deri tutulumun tipik görünümü sedefi skuamlı, eritemli plaklar olarak tarif edilebilir. Hastalığın başlangıcı, guttat psoriasis olduğu gibi ani olabilir veya yavaş ilerleyen bir seyir izleyebilir. Herhangi bir yaşta başlayabilir, ancak hastaların yarısından fazlasında 40 yaşından önce başlamaktadır. Başlangıç yaşının iki farklı dağılıma sahip olduğu öne sürülmüştür. Erken başlangıçlı tip olan tip 1 psoriasis 40 yaşından önce başlamaktadır. HLA-CW6 genel popülasyondan daha sık saptanır. Ailesel kalıtım vardır. Geç başlangıçlı tip olan tip 2 psoriasis, 40 yaşından sonra başlayıp HLA birlikteliği zayıftır.

Ailesel risk artışı yoktur. Bazı çalışmalar psoriasisin kadınlarda erkeklerden daha erken yaşta ortaya çıkma eğiliminde olduğunu göstermektedir (82).

Psoriasisin klinik belirtileri değişkendir. Primer deri lezyonları maküller, papüller, plaklardan püstüllere kadar değişebilir. Deri bulguları sınırlı veya generalize, monomorfik veya polimorfik olabilir. Hastalığın seyri, hastadan hastaya büyük ölçüde değişmektedir. Bu nedenle, psoriasis bir hastalık spektrumu olarak görülebilir ve klinik görünümdeki bu değişkenlik nedeniyle, psoriasis için kesin tanı kriterleri yoktur. Hastalık spektrumu veya klinik fenotipler, psoriasisin başlangıç yaşı, cilt tutulumunun derecesi, morfolojik patern ve vücudun spesifik anatomik lokasyonunun baskın tutulumu gibi çeşitli özelliklerine göre sınıflandırılmıştır (Tablo 7)(85).

Tablo 7. Psoriasisin sınıflandırması

Sınıflandırma Kriterleri	Klinik Fenotipler
1. Başlangıç yaşı	Tip I psoriasis - 40 yaşından önce başlama yaşı Tip II psoriasis - 40 yaşından sonra başlama yaşı
2. Vücut yüzey alanı (BSA) tutulumu veya tutulan alanların sayısına göre şiddet derecesi	Hafif şiddette psoriasis <%5 BSA Orta şiddette psoriasis %5-10 BSA Şiddetli psoriasis >%10 BSA Lokalize psoriasis/yaygın psoriasis
3. Dağılım paterni 4. Morfoloji	İnvers, fleksör, seboreik Plak, guttat, eritrodermik, püstüler (generalize/lokalize), rupioid
5. Anatomik bölge	Saçlı deri psoriasis, palmoplantar psoriasis, genital ve anal psoriasis, tırnak psoriasis
6. Gelişim durumu	Stabil plak tip psoriasis Stabil olmayan erüptif tip psoriasis

1.2.4.1. Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Psoriasis)

Tüm vakaların % 90'ını oluşturan en yaygın psoriasis tipidir. Normal deriden sınırların iyi ayrıldığı papüloskuamöz plaklarla karakterizedir. Plaklar kırmızı veya somon pembesi rengine, beyaz veya gümüşü skuamlarla kaplıdır. Aktivasyonun en fazla olduğu alan lezyon sınırıdır; hızlı ilerleyen lezyonlar, merkezde normal deri görünümüyle beraber annüler şekilli olabilir. Plak psoriasis lezyonları vücudun herhangi bir yerinde meydana gelebilir (86). Plaklar az sayıda olabilir, geniş alanlara yayılabilir ve ayrıca neredeyse tüm vücut yüzeyini etkileyen eritodermi tablosu gelişebilir (87). Plaklar genellikle simetrik olarak dağılmıştır ve sıklıkla dirseklerin ve

dizlerin ekstansör kısımlarında, saçlı deri, lumbosakral bölge ve umblikusta görülür. Aktif inflamatuvar psoriasis, travma veya basınç bölgelerinde yeni lezyonların geliştiği Koebner fenomeni ile karakterizedir (88). Plaklardan skuam kaldırıldığında, noktasal kanama meydana gelebilir, bu durum Auspitz işareti olarak adlandırılmaktadır (86).

1.2.4.2. İnvers Psoriasis

Intertrijinöz bölgelerdeki fleksural (invers) psoriasis parlak kırmızı renktedir ve tipik olarak skuamlar yoktur. Seboreik dermatit ile karıştırılabilen sebopsoriasis, yağlı pullara sahiptir ve kaşlarda, nazolabial kıvrımlarda, postauriküler ve presternal bölgelerde görülür (88).

1.2.4.3. Guttat Psoriasis

Genellikle çocuk ve ergenlerde farenjit ve tonsilit gibi beta hemolitik streptokoksik enfeksiyonlardan veya viral enfeksiyonlardan yaklaşık 2 hafta sonra gelişen 1 cm'den küçük çapta papüllerden oluşan psoriasis tipi guttat psoriasis olarak adlandırılmaktadır. Çoğunlukla kendi kendini sınırlar. Uzun dönem prognozu bilinmemekle birlikte, başlangıcından sonraki 3-4 ay içinde düzelir (88). İlk guttat psoriasis atağından sonra daha kronik psoriasis geliştirme riskinin %40 olduğu tahmin edilmektedir. Kronik plak psoriasis ve guttat psoriasis, PSORS1 genetik lokusuyla güçlü bir ilişkisi olan genetik olarak benzer durumlar gibi görünmektedir (82).

1.2.4.4. Püstüler Psoriasis

Psoriasisin seyri sırasında hastaların yaklaşık %20'sinde herhangi bir zamanda püstüler lezyonlar geliştiği bildirilmiştir. Bunların çoğu psoriasisin plak lezyonları üzerinde gelişen izole püstüllerdir. Püstüllerin klinik tabloya hakim olduğu gerçek püstüler psoriasis grubu, psoriasis hastalarının %2-5'inden azdır (82).

Püstüler psoriasis , tekrarlayan püstüler döküntü ile kendini gösteren bir grup inflamatuvar cilt hastalığıdır. Bu hastalık grubu, akut ataklar şeklinde gelişen püstüler döküntü ve sistemik semptomların eşlik ettiği generalize püstüler psoriasis; kronik seyir gösteren avuç içlerini ve ayak tabanlarını tutan püstüllerin görüldüğü palmoplantar püstülozis; el ve ayak parmak uçlarını etkileyen kronik püstüler döküntülerle (Hallopeau akrodermatitis continua) karşımıza çıkabilmektedir. Hastalığın tüm formları, eş zamanlı psoriasis vulgaris ile komplike olabilir (89).

1.2.4.4.1. Generalize Püstüler Psoriasis

Generalize püstüler psoriasis olan hastalarda öncesinde plak psoriasis olabilir veya püstüler ataklardan sonra plaklar gelişebilir (82). Akut püstüler psoriasis; enfeksiyon, hamilelik, ilaçlar, hipokalsemi, psoriasis vulgarisin iritanlarla topikal tedavisi sonrası veya kortikosteroid tedavisinin ani kesilmesiyle tetiklenebilir (85). Suçlanan medikasyonlardan bazıları; terbinafin, ramipril, rituksimab, klopidoğrel, amoksisilin, topikal kalsipotriol ve steroid kombinasyonları, NSAİ, aspirin, sülfonamidler, lityum, morfin, topikal kömür katranı, potasyum iyodür, progestinler ve hidroksiklorokindir. *Trichophyton rubrum*, *Cytomegalovirus*, Streptokok türleri, varicella zoster virüsü ve Epstein–Barr virüsü gibi çeşitli enfeksiyonlar da bu hastalığın tetiklenmesi ile ilişkilendirilmiştir (90, 91).

Akut generalize püstüler psoriasis (von Zumbusch tipi) atak başlangıcında, cilt çok kırmızı ve hassas hale gelir. Yüksek ateş, halsizlik, iştahsızlık, bulantı gibi sistemik semptomlar ve nötrofilik lökositoz, yüksek C-reaktif protein seviyeleri gibi laboratuvar bulgular görülür. Genellikle ağrılı, eritemli cilt üzerinde 2 ila 3 mm'lik steril püstüllerle kendini gösterir. Püstüller veya akut coğrafik dil gibi oral mukoza tutulumu mevcut olabilir. Subungual püstüller görülebilir (82). Deri dışı tutulum hastaneye yatışı ve acil tedaviyi gerektirir. Ekstrakutanöz belirtiler arasında kolestaz, kolanjit, epigastrik ağrı, artrit, interstisyel pnömoni, oral lezyonlar, akut böbrek yetmezliği ve orta kulak iltihabı bulunur. Ek olarak polimikrobiyal bakteriyel enfeksiyonlar meydana gelebilir (91). Akut ataklardan sonra hasta eritrodermik hale gelebilir veya kronik plak tip psoriasis evrilebilir (82).

1.2.4.4.2. İmpetigo Herpetiformis

Generalize püstüler psoriasisın gebelik sırasında ortaya çıkan formu impetigo herpetiformis olarak adlandırılır. Nadir görülür. Genellikle gebeliğin ilk altı ayında gelişir (82).

En sık suçlanan neden hipokalsemidir. Hipokalsemiye sebep olduğu düşünülen durumlar arasında hipoparatiroidizm, hipoalbuminemi, düşük D vitamini seviyeleri ve malabsorpsiyon yer alır. Hem anne hem de fetus için risk oluşturabilen püstüler psoriasis varyantıdır. Genellikle doğumdan sonra düzelir; ancak sonraki gebeliklerde tekrarlama olasılığı vardır (92).

1.2.4.4.3. Palmopantar Püstülozis

Palmopantar püstülozis, hiperkeratoz ve ellerin veya ayakların ventral kısımları üzerindeki püstül kümeleri ile karakterizedir. Psoriasis spektrumunda palmopantar püstülozun sınıflandırılması tartışmalıdır. Hastalık kadınlarda sıktır. Sigara ile plak tip psoriasisten çok daha güçlü bir şekilde ilişkilidir. Generalize püstüller psoriasis ile ilerleme tarif edilmemiştir. Hastaların yaklaşık %20'si ailede psoriasis öyküsü bildirebilir ve vücudun başka yerlerinde psoriatik lezyonlara dair kanıtlara sahip olabilir. Palmopantar püstülozis, osteoartiküler anormallikle ilişkilendirilmiştir. Sinovit, akne, püstüloz, hiperosteo ve osteit bulgularından oluşan SAPHO sendromu örnek verilebilir (82).

1.2.4.4.4. Akrodermatitis Kontinua

Akrodermatitis kontinua el ve ayak parmaklarının nadir görülen, kronik püstüller döküntüsü ile karakterizedir. Genellikle, tek bir parmağın uç kısmından ve lokalize bir travmadan sonra başlar. Püstüller birleşerek püstül gölcükleri oluşturabilir ve zamanla ellerin, kolların ve ayakların dorsal yüzlerini kapsayacak şekilde proksimale doğru yayılabilirler. Tırnak yatağı ve tırnak matriksinde püstül gelişmesi sıklıkla onikodistrofi ve anonişiye neden olabilir. Distal falanksta osteoliz gelişebilir ve püstüller generalize olabilir (82, 85).

1.2.4.5. Eritrodermik Psoriasis

Eritrodermik psoriasis, vücut yüzey alanının en az %90'ını kaplayan psoriasis formudur. Psoriatik hastalar arasında tahmini prevalansı %1-2,25 arasında değişir. Hastalığın nadir ve şiddetli bir varyantıdır. Psoriatik eritrodermi aynı zamanda tüm vakaların yaklaşık %25'inden sorumlu olup, eritroderminin en yaygın nedenidir (93).

Eritem, ödem, kaşıntı, psoriatik plaklar, skuam, saç dökülmesi, bazen eksüdatif lezyonlar ve palmopantar yaygın deskuamasyon gibi deri bulguları ile kendini gösterir. Hastalarda ateş, taşikardi, halsizlik, üşüme, dehidratasyon, lenfadenopati, artralji, miyalji, uykusuzluk, terleme, ishal, kabızlık, allodini, nadiren yüksek debili kalp yetmezliği ve kaşeksi gibi sistemik semptomlar olabilir. Laboratuvar sonuçları; masif protein ve sıvı kaybı, lökositoz, anemi, yüksek C-reaktif protein ve eritrosit

sedimentasyon hızı, elektrolit anormallikleri, hipotermi veya hipertermi ve nadiren anormal karaciğer fonksiyon testleri gösterebilir (93).

Eritrodermik psoriasis, alevlenmiş psoriasis lezyonlarının zayıf kontrolü, kortikosteroidler gibi sistemik ilaçların aniden kesilmesi, ilaç reaksiyonu veya altta yatan sistemik enfeksiyonlar nedeniyle tetiklenebilir. Önceden psoriasis tanısı olan bir hastada eritrodermik psoriasisin teşhis edilmesi zor olmayabilir. Tanı konulmamış bir eritrodermi hastasında tırnak değişiklikleri eritrodermik psoriasis için bir ipucu olabilir (85).

1.2.4.6. Saçlı Deri Psoriasis

Saçlı deri, psoriasis için iyi bilinen bir predileksiyon bölgesidir. Saç çizgisi dışına taşan saçlı deri tutulumu, görünürlüğü nedeniyle yaşam kalitesini önemli ölçüde bozabilmektedir (85). Genellikle başlangıç bölgesidir ve psoriasis hastalarının neredeyse %80'inde saçlı deri tutulumu görülür (94).

1.2.4.7. Palmoplantar Psoriasis

Püstüler olmayan palmoplantar psoriasis çoğu çalışmada tüm psoriasis vakalarının %3-4'ünü oluşturmaktadır. Sadece avuç içi ve ayak tabanında lokalize olmasına rağmen, ağrılı fissürler, kalın skuamalar, dokunun sertleşmesi ve hiperkeratoz günlük rutin aktiviteleri etkiler (85, 95).

1.2.4.8. Genital ve Perianal Bölge Tutulumu

Genital psoriasis, psoriasis hastalarının yaklaşık %63'ünü yaşamları boyunca en az bir kez etkilemekte, hasta psikolojisini ve yaşam kalitesini diğer vücut bölgelerinden daha fazla bozmaktadır (96).

Vulvar psoriasis parlak, skuamsız, ince kırmızı plaklar şeklinde görünür; ancak fiziksel sürtünme ve tahriş, kalın skuamlı plaklara neden olabilir. Penil psoriasis genellikle glans veya corpus üzerinde skuamlı veya parlak olabilen küçük kırmızı yamalar olarak görünür. Hem sünnetsiz hem de sünnetli erkekleri etkiler. Psoriasis sıklıkla intergluteal bölgeyi de etkiler (97).

İki yaşın altındaki çocuklarda, genital psoriasis tipik olarak bez bölgesinde keskin sınırlı eritemli plak olarak ortaya çıkar ve buna napkin psoriasis adı verilir (96).

1.2.4.9. Psoriasiste Mukoza Tutulumu

Psoriasis hastalarında oral belirtilerin prevalansı bilinmemektedir. Nadiren tutulduğu düşünülmektedir. Psoriatik hastalarda coğrafik dil ve fissürlü dil sıklığının arttığı bildirilmiştir (98). Özellikle coğrafik dil olmak üzere oral lezyonların generalize püstüler psoriasiste görüldüğü rapor edilmiştir (99).

1.2.5. Psoriasise Eşlik Eden Komorbititeler

Psoriasis kronik inflamatuvar sistemik bir hastalıktır. Yapılan araştırmalar psoriasisin; artrit, depresyon, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini göstermektedir. Son zamanlarda, psoriasis hastalığının kronik inflamatuvar yapısı ile ilişkili olarak birkaç başka komorbit durum öne sürülmüştür (100). Tablo 8’de psoriasisin ilişkilendirildiği durumlar listelenmiştir.

Tablo 8. Psoriasise eşlik eden komorbititeler

Psoriasise eşlik eden komorbititeler
Psoriatik artrit
İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
Psikolojik ve psikiyatrik bozukluklar
Üveit
Metabolik sendrom ve bileşenleri
Kardiyovasküler hastalıklar
Ateroskleroz
Non-alkolik karaciğer yağlanması
Lenfomalar
Uyku apnesi
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Osteoporoz
Parkinson hastalığı
Çölyak hastalığı
Erektile disfonksiyon
Sigara alışkanlığı
Alkolizm
Anksiyete
Dislipidemi (Asitretin, Siklosporin)
Nefrotoksitite (Siklosporin)
Hipertansiyon (Siklosporin)
Hepatotoksitite (Metotreksat, Leflunomid, Asitretin)
Deri kanseri (PUVA)

1.2.6. Psoriatik Artrit

Psoriasis ile ilişkili oldukça heterojen, genellikle seronegatif, kronik inflamatuvar bir eklem hastalığıdır. Prevalansı tam olarak bilinmemektedir, ancak tahminler batı ülkelerinde 20–420/100.000’de vaka ve Japonya’da 1/100.000’dir (100).

Psoriasisli hastaların yaklaşık üçte birinde psoriyatik artrit gelişir (101). Erkekleri ve kadınları hemen hemen eşit oranda etkiler ve başlangıç gösterdiği pik yaş 40-50 yaşlardır (102). Klinik görünümü ve hastalık seyri açısından heterojendir. Önemli morbidite ve kalıcı hasar ile yıkıcı bir artrit formudur. Psoriasisli kutanöz belirtileri atritten ortalama 7 yıl önce başlar, bu durum psoriyatik artrite erken müdahale için önemli bir fırsat sağlayabilir (101).

Özellikle tırnak, kafa derisi ve invers psoriasis, psoriyatik artrit riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Tırnak psoriasisli, entezise benzerliği olan tırnak yatağı veya tırnak matriksindeki inflamasyon ile bağlantılıdır, bu da tırnak hastalığının bir entezit şeklini temsil edebileceğini düşündürmektedir. Tırnak lezyonları, psoriyatik artrit hastalarının %41-93'ünde mevcuttur ve bu değer, tek başına kutanöz psoriasisli hastalarda tırnak tutulumu prevalansından daha yüksektir (%15-50 arasında değişir). Ayrıca, tırnak distrofisi (özellikle pitting ve onikoliz), distal interfalangeal eklem artrit ile kombinasyon halinde, psoriyatik artrit prevalansının artmasıyla ilişkilidir (101).

Psoriyatik artrit farklı paternlerde tutulum göstermektedir. Beş modele ayrılmıştır: distal interfalangeal, asimetrik oligoartiküler, simetrik poliartiküler, spondilit ve artrit mutilans (103).

1.2.7. Psoriasisli Tırnak Tutulumu

Psoriasisli tırnak tutulumu prevalansı %15 ile %79 arasında değişmektedir. Psoriasisli hastalarda cinsiyet veya yaştan bağımsız olarak, yaşam boyu izlemi halinde tırnak tutulumu gelişme ihtimali %90'dır (4). Tırnak psoriasisinin %27'si sadece el tırnaklarında ve %16'sı sadece ayak tırnaklarında lokalizedir. Hastaların %57'sinde hem el hem de ayak tırnakları tutulur (9).

Çocuklarda görülme sıklığı %7-13 arasında değişirken, yetişkin hastalarda daha yaygındır. Tırnak tutulumu genellikle psoriasis süresi, cilt ve eklem tutulumunun şiddeti ile doğru ilişkilidir (104).

Tırnak psoriasisinde tırnak yatağı, tırnak matriksi, hiponükiyum ve tırnak katlantıları etkilenebilmektedir. Pitting, lökonişi, lunulada kırmızı noktalar, transvers oluklanmalar (Beau çizgileri) ve tırnak plağının ufalanması tırnak matriksine bağlı belirtilerdir. Yağ damlası renk değişikliği, tırnak plağının distal üçte birini tutan splinter hemorajiler, subungual hiperkeratoz ve onikoliz tırnak yatağı tutulumunun

karakteristik işaretleridir. Periungual bölgenin sedef hastalığı paronişi ile karakterizedir (104).

1.2.7.1. Tırnak Yatağı Tutulumu Bulguları

Tamamı tırnak yatağında bulunan psoriatik lezyonlar, üstteki tırnak plağından görülebilen “yağ damlası” veya “somon rengi” lekelere yol açabilir. Bununla birlikte, aynı parakeratotik lezyonlar hiponişyumda yer alıyorsa, onikolize yol açabilmektedir (17).

Splinter hemoraji kılcak damarların artmış fragilitesine bağlı olarak psoriasiste ortaya çıkabilmektedir. Doğası gereği tırnağın dermal oluklarına karşılık gelen transvers ve longitudinal epidermal sırtlar, bu küçük kanamaların klinik tezahürünü kolaylaştırır (17).

Subungual hiperkeratoz, deskuamasyona uğrayan hücrelerin tırnak plağının altında birikmesinden kaynaklanır. Psoriasiste genellikle beyaz-sedefi renkte iken, diğer nedenlerden kaynaklandığı durumlarda sarı-yağlı bir görünüm vardır. Histolojik olarak bu tip subungual hiperkeratoz, hiponişyumun stratum granülozum tabakasında kaybolma dışında, tırnak yatağıyla hemen hemen aynı epidermal özellikler gösterir. (17). Şekil 5’te psoriasisin tırnak yatağı tutulumuna bağlı bulgularının klinik görünümü sunulmuştur.



Şekil 5. Tırnak yatağı tutulumuna bağlı bulgular: A: Yağ damlası, B: Onikoliz ve çevreleyen eritemli proksimal kenar, C: Subungual hiperkeratoz, D: Splinter hemoraji.

1.2.7.2. Tırnak Matriksi Tutulumu Bulguları

Tırnak psoriasisinde tırnak matriksinin farklı kısımlarının etkilenmesi ve tutulum şiddeti, tırnak plağında çok çeşitli klinik bulgulara yol açmaktadır. Pitting normal bireylerde görülebilmesine rağmen, kronik egzama, alopesi areata ve liken planus gibi diğer hastalıklarda da görülebilir, ancak tipik olarak tırnak psoriasis olan kişilerde daha derindir. Bir çukurcuk, proksimal matriksten kaynaklanan, tırnak plağının en üst katmanındaki defekti gösterir. Tırnak matriksindeki psoriatik lezyonlar, esas olarak, stratum korneumdaki normal keratinizasyon sürecini bozan parakeratotik hücre kümelerinden oluşur (17).

Genellikle proksimal tırnak kıvrımının aralıklı inflamasyonunun neden olduğu kısa süreli matriks lezyonları, genellikle Beau çizgileri olarak bilinen tırnak plağı içinde transvers oluklara yol açmaktadır. Tersine, psoriasis tırnak matriksini uzun vadeli tuttuğu patolojilerde onikoreksis olarak bilinen longitudinal sırtlanmalar ortaya çıkabilmektedir. Orta ve ventral matriks tutulumu ile lunula, benekli veya eritemli görünebilmektedir. Ayrıca matriks tutulumuna bağlı olarak lökonişi bulgusu saptanabilmektedir. Nihayetinde, tüm tırnak matriksinin şiddetli tutulumunda, tırnak plağı ufalanmış bir görünüm alıp, tırnak yatağına zayıf yapışma gösterebilmektedir (17). Şekil 6'da psoriasis tırnak matriksi tutulumuna bağlı bulgularının klinik görüntüleri sunulmuştur.



Şekil 6. Tırnak matriksi tutulumuna bağlı bulgular: A: Pitting, B: Lökonişi, C: Plakta ufalanma, D: Lunulada kırmızı alan, E: Onikoreksis.

1.2.8. Ayırıcı Tanı

Psoriasisde başlıca ayırıcı tanılar; atopik dermatit, kontakt dermatit, liken planus, sekonder sifiliz, mikozis fungoides, tinea corporis ve pityriasis rosea'dır (105).

1.2.9. Histopatoloji

Tanı genellikle klinik bulgularla konur; kesin tanı için gerektiğinde deri biyopsisine başvurulmaktadır (87).

Psoriasisın üç temel histolojik özelliği vardır: epidermal hiperplazi; dermis içinde genişlemiş belirgin kan damarları; ve dermiste lökosit ağırlıklı inflamatuvar infiltrat (88). Psoriasisde ilk ortaya çıkan ve hastalığın her döneminde saptanan patolojik değişiklik papiller dermiste kıvrıntılı, genişlemiş kapiller damarlar ve ödemdir. Düzenli akantoz görülür. Akantoz nedeniyle reteler ve papillalar uzamıştır. Uzamış retelerin alt kısmı daha kalındır ve birleşme eğilimindedir. Uzayan papillaların üzerinde kalan epidermin incilmesi suprapapiller incelmeye olarak ifade edilmektedir. Parakeratoz stratum korneum hücrelerinin çekirdeklerini kaybetmemeksizin artışıdır. Psoriasisde granüler tabaka kaybolmuş ya da çok incelmıştır. Stratum korneumdaki nötrofiller Munro mikroabselerini oluşturur. Stratum spinosumdaki nötrofiller Kogoj püstüllerini oluşturur. Munro mikroabsesi ve Kogoj spongiform püstülü her ne kadar psoriasisin klasik histopatolojik özellikleri arasında olsa da patognomonik değildir (88, 106).

1.2.9.1. Tırnak Psoriasisinde Histopatoloji

Kırpma yöntemiyle alınan psoriasisli tırnak örneklerinde, tırnak plağında kalınlaşma, subungual kalınlaşma, korneosit tabakalarında artış, yaygın olmayan nötrofiller, seröz göller, muhtemelen splinter hemorajilere karşılık gelen küçük kan kolleksiyonları, onikokaryozis (tırnak plağında nükleusların birikmesi), hipeozinofilik nükleer gölgelenme (onikositlerin "nükleus hayaletlerinin" boyanmasını tanımlar) saptanmaktadır. Çoğunluğu spesifik bulgular olmamakla beraber hem normal görünümlü hem de distrofik görünümlü psoriasisli tırnaklarda farklı oranlarda izlenmektedir (107, 108).

1.2.10. Psoriasis Şiddet Skorlaması

1.2.10.1. Psoriasis Alan Şiddet İndeksi

Psoriasis şiddetini belirlemede en sık kullanılan yöntem psoriasis alan şiddet indeksi (PASI)'dir. Plak tip psoriasis için etkin olarak kullanılmakta fakat diğer tiplerin şiddet skorlamasında kısıtlılıklar bulunmaktadır (109).

Psoriatik plakların hem tutulma şiddeti hem de tutulan alan oranı, doktor tarafından dört anatomik bölge (baş, gövde, üst ve alt ekstremiteler) için ayrı ayrı hesaplanmaktadır. Eritem, deskuamasyon ve indurasyon teker teker 5 puanlık bir ölçekte derecelendirilir. Dört anatomik bölgeye tutulum yüzdesine göre 0–6 arasında sayısal bir değer atanır (Şekil 7). PASI puanı 0 ile 72 arasında değişir (109).

Skor	0	1	2	3	4	5	6
Eritem (E) İndurasyon (İ) Deskuamasyon(D)	Yok	Hafif	Orta	Belirgin	Çok belirgin		
Etkilenen yüzey alanı %	0	1-9	10-29	30-49	50-69	70-89	90-100
Baş (b) Eritem İndurasyon Deskuamasyon Toplam Skor x Alan (A) x 0,1 = (...)	Skor			Üst ekstremiteler (ü) Eritem İndurasyon Deskuamasyon Toplam Skor x Alan (A) x 0,2 = (...)	Skor		
Gövde (g) Eritem İndurasyon Deskuamasyon Toplam Skor x Alan (A) x 0,3 = (...)	Skor			Alt ekstremiteler (a) Eritem İndurasyon Deskuamasyon Toplam Skor x Alan (A) x 0,4 = (...)	Skor		

Şekil 7. Psoriasis Alan Şiddet İndeksi hesaplanması

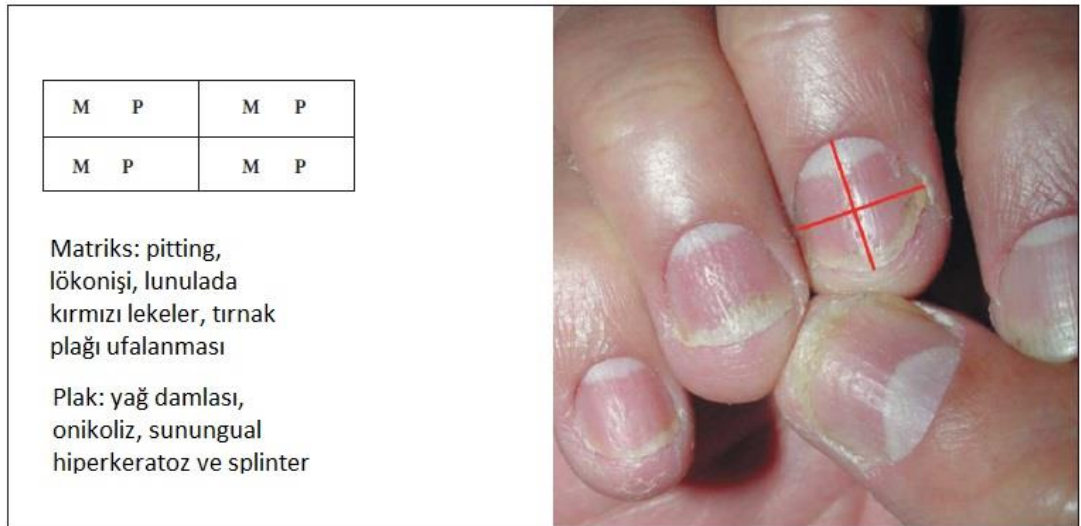
PASI hesaplanırken şu formül kullanılır: $0,1x(Eb+İb+Db)xA_b + 0,2x(Eü+İü+Dü)xA_ü + 0,3x(Eg+İg+Dg)xA_g + 0,4x(Ea+İa+Da)xA_a$

1.2.10.2. Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi

Tırnak psoriasis şiddet indeksi (NAPSI) tırnak psoriasisinin değerlendirilmesi için sayısal, tekrarlanabilir, objektif, basit bir araç olarak önerilmektedir. Bu ölçek, tırnak ünitesinde tutulum alanına göre tırnak yatağı ve tırnak matriks şiddetini değerlendirmek için kullanılmaktadır (110).

Herbir tırnak ünitesi orta hattan geçen dikey ve yatay çizgilerle dört kadrana ayrılır, tırnak matriks (çukurlaşma, lökonişi, lunulada kırmızı lekeler, tırnak plağı ufalanması) ve tırnak yatağı (yağ damlası, onikoliz, hiperkeratoz ve splinter hemoraji) tutulumunun varlığı veya yokluğu açısından değerlendirilir (Şekil 8). Tüm tırnaklar için puanların toplamı, tırnak psoriasis şiddet puanını verir. Bir tırnak için maksimum puan 8, tüm tırnaklar için toplam puan maksimum 160 olarak hesaplanabilmektedir (110).

	1. parmak	2. parmak	3. parmak	4. parmak	5. parmak																																								
Sol	<table><tr><td>M</td><td>P</td><td>M</td><td>P</td></tr><tr><td>M</td><td>P</td><td>M</td><td>P</td></tr></table>	M	P	M	P	M	P	M	P	<table><tr><td>M</td><td>P</td><td>M</td><td>P</td></tr><tr><td>M</td><td>P</td><td>M</td><td>P</td></tr></table>	M	P	M	P	M	P	M	P	<table><tr><td>M</td><td>P</td><td>M</td><td>P</td></tr><tr><td>M</td><td>P</td><td>M</td><td>P</td></tr></table>	M	P	M	P	M	P	M	P	<table><tr><td>M</td><td>P</td><td>M</td><td>P</td></tr><tr><td>M</td><td>P</td><td>M</td><td>P</td></tr></table>	M	P	M	P	M	P	M	P	<table><tr><td>M</td><td>P</td><td>M</td><td>P</td></tr><tr><td>M</td><td>P</td><td>M</td><td>P</td></tr></table>	M	P	M	P	M	P	M	P
M	P	M	P																																										
M	P	M	P																																										
M	P	M	P																																										
M	P	M	P																																										
M	P	M	P																																										
M	P	M	P																																										
M	P	M	P																																										
M	P	M	P																																										
M	P	M	P																																										
M	P	M	P																																										
Sağ	<table><tr><td>M</td><td>P</td><td>M</td><td>L</td></tr><tr><td>M</td><td>P</td><td>M</td><td>L</td></tr></table>	M	P	M	L	M	P	M	L	<table><tr><td>M</td><td>P</td><td>M</td><td>P</td></tr><tr><td>M</td><td>P</td><td>M</td><td>P</td></tr></table>	M	P	M	P	M	P	M	P	<table><tr><td>M</td><td>P</td><td>M</td><td>P</td></tr><tr><td>M</td><td>P</td><td>M</td><td>P</td></tr></table>	M	P	M	P	M	P	M	P	<table><tr><td>M</td><td>P</td><td>M</td><td>P</td></tr><tr><td>M</td><td>P</td><td>M</td><td>P</td></tr></table>	M	P	M	P	M	P	M	P	<table><tr><td>M</td><td>P</td><td>M</td><td>P</td></tr><tr><td>M</td><td>P</td><td>M</td><td>P</td></tr></table>	M	P	M	P	M	P	M	P
M	P	M	L																																										
M	P	M	L																																										
M	P	M	P																																										
M	P	M	P																																										
M	P	M	P																																										
M	P	M	P																																										
M	P	M	P																																										
M	P	M	P																																										
M	P	M	P																																										
M	P	M	P																																										



Şekil 8. Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi

1.2.11. Psoriasiste Tedavi

1.2.11.1. Psoriasiste Topikal Tedaviler

1.2.11.1.1. Nemlendiriciler

Nemlendiriciler, psoriasis tedavisinde monoterapi olarak her durumda tek başına yeterli olmasa da adjuvan olarak tercih edilebilmektedir (111). Derinin bariyer fonksiyonunu iyileştirerek psoriasis alevlenmelerini azaltıp aynı zamanda kuru cildi nemlendirir, skuamlanmayı azaltır, kaşıntıyı hafifletir ve diğer topikal ajanların

penetrasyonunu artırır. Antiinflamatuvar etkileri vardır (111, 112). Koebner reaksiyonlarını azaltmada kısmen etkilidir. Deri bariyerini güçlendirerek enfeksiyon ajanlarına karşı koruyucu olabilir (113).

Hafif tutulumlu psoriasis, napkin psoriasis, fleksural tutulum, önceki lokal tedaviler nedeniyle hasar görmüş cilt, hamilelikte ve doğurganlık çağındaki kadınlardaki lezyonlarda nemlendiriciler özellikle ön plana çıkmaktadır (113).

1.2.11.1.2. Salisilik Asit

Salisilik asit, keratinositler arasında hücrelerarası bağları gevşetir ve stratum korneumun pH değerini düşürerek hidrasyon ve yumuşamayı sağlar. Özellikle kalın skuamlı psoriasis plaklarında etkili ve tercih edilen bir tedavidir. Skuamları azaltması ve penetrasyonu artırması nedeniyle diğer topikal tedavi seçeneklerinin etkisini artırmak için, kombine ajan olarak kullanılır (111).

Tipik olarak kullanılan alanlar; saçlı deri, yüz, el ve ayaklardır. Nadiren gövdede kullanılır. Bu bölgede irritasyona neden olabilmektedir. Bu özelliğinden dolayı mukozalar, genital bölge ve göz çevresinde kullanımından kaçınılmalıdır. Sistemik toksik etki olasılığı nedeniyle oral salisilatlarla birlikte kullanılmaları önerilmez. Geniş vücut yüzey alanlarına (>%20) uygulanmamalıdır. Karaciğer veya böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda da benzer toksik etki riski nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır. Sistemik emilim ve toksik etki riski çocuklarda daha yüksek olduğundan bu yaş grubunda kullanımlarından olabildiğince kaçınılmalıdır (111).

1.2.11.1.3. Antralin

Stabil plak psoriasisde etkili topikal tedavilerinden biri olduğu gösterilmiştir. Gövde veya saçlı deride lokalize, kalın skuamlı plakların tedavisi için kısa süre temasslı antralin tedavisi kullanılabilir (111).

Monoterapi olarak antralin, güçlü topikal steroid veya Vitamin D türevlerinden daha düşük etkinliğe sahip gibi görünmektedir. Diğer randomize kontrollü çalışmalar D vitamini analoglarının kısa süreli temasslı ditranol rejimi ile eşit derecede etkili olduğunu, ancak D vitamini analoglarının daha iyi tolere edilebilirliği ve kabul edilebilirliği olduğunu bulmuşlardır (111, 114). Antralin'in en yaygın yan etkisi doz bağımlı irritasyondur (111).

1.2.11.1.4. Kömür Katranı

Kömür katranının etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Muhtemelen kömür katranı DNA sentezini baskılayarak keratinositlerin hiperproliferasyonunu azaltır ve antiinflamatuvar etkileri vardır (115, 116). Kömür katranının başarısı kronik plak psoriasisde, palmoplantar ve saçlı deri tutulumlarında gösterilmiştir. Diğer topikal tedavilere göre daha uzun süre remisyon sağlayabilmektedir (111).

Kömür katranının yan etkileri arasında koku, lekelenme, iritan kontakt dermatit, kızarıklık, batma, folikülit ve keratoakantom oluşumu sayılabilir. PUVA ve kömür katranı ile tedavi cilt kanseri riski nedeniyle önerilmemektedir (111).

1.2.11.1.5. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Topikal kalsinörin inhibitörleri, IL-2 ve IFN- γ sentezini inhibe ederek T hücresi aktivasyonunu bloke eder (86). Takrolimus ve pimekrolimus başlıca kullanılan topikal kalsinörin inhibitörleridir (111).

Yüz, genital ve fleksural bölgeleri etkileyen psoriasis tedavisi ile ilgili çalışmalar, etkinliklerini göstermektedir. Topikal steroid kullanımına önemli bir alternatif olduğu düşünülmektedir. Kutanoz atrofi, telenjiektazi ve stria dahil kortikosteroid tedavisinin olumsuz etkileri, bu vücut bölgelerinin cilt yapısı nedeniyle kullanımlarını sınırlandırmaktadır (117).

Yan etkiler arasında hafif kaşıntı, batma hissi ve tedavinin başlangıcında uygulama yerinde görülen sıcaklık hissi vardır, tedavinin devamı ile azalır (111, 117). Uzun süreli kullanımı ile teorik bir kanser riski vardır. Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi'nin (FDA) önerisi; topikal immünomodülatörlerin uzun süreli, geniş yüzey alanlarında veya 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanımından kaçınılmasıdır (111).

1.2.11.1.6. Topikal Retinoidler

Bu gruptan tazaroten psoriasis tedavisi için kullanılmaktadır. Epidermal hiperproliferasyonun azalmasına, keratinosit farklılaşmasının normalleşmesine ve inflamasyonun azalmasına neden olur (111).

Topikal kortikosteroid ve kalsipotrien ile kombinasyon halinde stabil plak psoriasis için endikedir. Psoriasis için etkili bir idame tedavisi olduğu kanıtlanmıştır. Oklüzyon yöntemiyle uygulandığında tırnak psoriasis tedavisinde de etkilidir (111).

Yaygın yan etkiler arasında yanma ve tahriş bulunur (86). Yüz, intertriginöz ve genital bölge gibi hassas bölgelerde kullanılmamalıdır. Gebelik kategorisi X'tir (111).

1.2.11.1.7. Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler, proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerin down-regülasyonu yoluyla antiinflamatuvar, antiproliferatif ve lokal olarak vazokonstriktif etkiler gösterir. Topikal kortikosteroidler, hafif veya lokalize psoriasis olan çoğu hasta için ana tedavidir (86).

Topikal kortikosteroidlerin gücü ve farmasötik formu, olumsuz etkileri en aza indirmek ve hasta uyumunu en üst düzeye çıkarmak için uygulanacak vücut bölümüne göre seçilmelidir (86). Topikal vitamin D analogları veya keratolitik ajanlarla (tazaroten, salisilik asit) birlikte kombine kullanılabilir (86).

Lokal yan etkileri atrofi, stria, telenjektazi ve sekonder enfeksiyondur. Bu nedenle, güçlü topikal steroidler yüz veya intertriginöz alanlarda kullanılmamalıdır. Uzun süre veya yüksek miktarlarda kullanıldığında taşiflaksiye ve sistemik advers olaylara neden olabilmektedir. Güçlü kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı, hipotalamus-hipofizer-adrenal aks baskılanmasına, Cushing sendromuna ve hiperglisemiye yol açabilen önemli sistemik emilim ile sonuçlanabilmektedir. Pediatrik popülasyonda özellikle sistemik yan etkiler açısından dikkatli olunmalı ve büyüme-gelişme düzenli olarak değerlendirilmelidir (111).

1.2.11.1.8. Vitamin D Analogları

Keratinosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını modüle ederek ve T lenfosit aktivitesini inhibe ederek semptomları azaltmaktadır. Çok sayıda randomize çalışma, kalsipotriolün hafif plak psoriasis olan hastalar için güvenli ve etkili olduğunu; etkinlik açısından çoğu kortikosteroidten daha düşük olmadığını göstermiştir (105).

Kronik plak psoriasis, saçlı deri psoriasis ve oklüzyon ile tırnak psoriasisinde etkinliği gösterilmiştir (94, 111). Süperpotent topikal steroidler ile karşılaştırıldığında, kalsipotriolün etkisi geç başlamaktadır, ancak hastalıksız süreyi uzatmaktadır. Kombinasyonunun, tek başına kullanılan her iki ajandan da üstün olduğu kanıtlanmıştır (111, 118).

En sık yan etki irritasyondur. Yüz ve intertriginöz alanlarda irritasyon daha sık görülür. Maksimum doz aşılmazsa hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve paratiroid hormonu

baskılanması gibi sistemik yan etkiler çok nadir olarak görülmektedir. Bu nedenle hiperkalsemisi olan hastalarda kaçınılmalı, böbrek yetmezlikli hastalarda dikkatli olunmalıdır (111).

1.2.11.2. Fototerapi

Etkinlik ve güvenliğe dayalı olarak nb-UVB, psoriasis tedavisi için altın standardı temsil etmektedir (119, 120). PUVA dirençli plak psoriasisde tercih edilmektedir (121). UV'nin tırnak psoriasis için terapötik etkisinin zayıf olduğu düşünülmektedir (121).

Fototerapinin kısa vadede görülen yan etkileri eritem, ödem, kaşıntı, ağrı, purpura, geçici peteşi, bül ve kurutlanma olarak sayılabilir. Uzun vadeli yan etkiler arasında pigment bozukluğu, fotoyaşlanma, katarakt ve karsinogenez bulunur (121).

1.2.11.3. Sistemik Tedaviler

1.2.11.3.1. Asitretin

Sentetik bir retinoid olan asitretin, etretinatın aktif metabolitidir. Etretinattan farklı olarak asitretin yağ dokusunda depolanmaz, ancak etanol varlığında küçük miktarlarda etretinata esterifiye olur ve 50 kat daha fazla lipofilik olduğu için uzun süre yağ dokuda kalabilmektedir (122). Gen transkripsiyonunu düzenleyici, epidermal hiperproliferasyonu ve farklılaşmayı azaltıcı etkileri gösterilmiştir (123). İmmünsupresyon ile ilişkili değildir (122).

Asitretin özellikle eritrodermik ve püstüler psoriasisde, ayrıca fototerapi ve immünsupresif olan diğer ajanlara yardımcı olarak tercih edilmektedir (123). Psoriatik artrit için mütevazı etkinliğe sahiptir ve tek başına kullanılmamaktadır (123). Tırnak psoriasis tedavisinde, özellikle tırnak yatağı belirtileri üzerinde orta derecede etkilnlığe sahiptir ve oldukça yavaş etki göstermektedir (124).

Asitretinin deri ve mukozalarda kuruluk, dislipidemi, anormal karaciğer fonksiyon testleri, miyalji ve alopesi gibi yan etkileri bulunmaktadır (123). Teratojeniteden dolayı gebelerde ve gebelik planlayan kadınlarda kontrendikedir. İkili kontrasepsiyon kullanılmalı ve ilaç kesildikten sonra en az üç yıl daha kontrasepsiyon devam etmelidir. Bu nedenle hastalar asitretin alırken ve bıraktıktan sonraki 3 yıl

boyunca kan bağışı yapmamalıdır. Laktasyon, ağır karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu diğer kontrendikasyonlarıdır (122).

1.2.11.3.2. Siklosporin

Psoriasis hastalarında siklosporinin birincil etki mekanizması T hücresi aktivasyonunun ve sitokin üretiminin engellenmesi olarak kabul görmektedir (125). Orta ile şiddetli psoriasis tedavisi için endikasyonu olan bir kalsinörin inhibitörüdür. Ayrıca psoriatik artritte etkinliğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır (105). Plak, püstüler ve eritrodermik formlarda psoriasis olan hastalarda endikedir. Palmoplantar püstülozis, tırnak psoriasis, guttat psoriasis formlarında etkinliğine ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır (126).

Psoriasis lezyonları hızlı yayılan, eritrodermik veya püstüler alevlenme gelişen hastalarda, güçlü ve hızlı etkinlik için siklosporin kısa süreli tedavide uygun seçim olabilmektedir. Özellikle metotreksat ve retinoidlerin teratojenisitesi göz önüne alındığında, şiddetli alevlenmesi olan reproduktif kadın hastalarda cazip bir seçenek olarak sayılabilmektedir (125).

Hipertansiyon, irreversibl nefrotoksisite en çok korkulan yan etkileridir (125). İmmüsupresyon yapmaktadır. Yüksek doz, uzun süreli siklosporin ile tedavi edilen transplant hastalarında hem deri kanserleri hem de lenfoproliferatif bozukluklar olmak üzere malignite riski artmaktadır (125).

1.2.11.3.3. Metotreksat

Orta şiddetli ve şiddetli psoriasis tedavisinde sitostatik ve antiinflamatuvar özellikleri ile fayda sağlayan bir folat biyosentez inhibitörüdür (105). T hücre proliferasyonunu azalttığı bildirilmiştir (127). Psoriatik artrit ve tırnak psoriasisinde etkinliği gösterilmiştir (127). Çocukluk yaş grubunda haftalık düşük doz metotreksat tolere edilebilmektedir (128).

Mide bulantısı, alopesi, mukokutanöz ülserasyon, tüberkülozun reaktivasyonu, miyelosupresyon, hepatotoksisite başlıca yan etkileridir. Nadir fakat önemli komplikasyonlar arasında pulmoner fibroz/alveolit, enfeksiyon, osteopati ve mutajenite yer alır. Hem kadın hem de erkek hastaların ilacı kullanırken ve bıraktıktan sonra üç ay kadar kontrasepsiyon sağlaması gerekmektedir (127). Folat takviyesi hematolojik, gastrointestinal yan etkileri ve hepatotoksisiteyi azaltmaktadır (128).

1.2.11.3.4. Apremilast

Apremilast, oral yoldan uygulanan küçük moleküllü bir fosfodiesteraz-4 inhibitörüdür. Orta ila şiddetli plak psoriasis tedavisinin yanı sıra psoriatik artrit, tırnak, saçlı deri ve palmoplantar psoriasis de etkili bulunmuştur (129).

Apremilast çoğunlukla iyi tolere edilir. İmmüsupresif etki mekanizmasından çok, antiinflamatuvar bir etkiye sahiptir. Fırsatçı ciddi enfeksiyon riskinde artış tespit edilmemiştir ve klinik deneyler sırasında tüberkülozun reaktivasyonu bildirilmemiştir. Ayrıca, önemli organ toksisitesi bulunmamaktadır. Kısa ve uzun vadede apremilast kullanımıyla ilişkili herhangi bir laboratuvar anormalliği görülmemiştir, bu nedenle laboratuvar takibi gerekmez (130).

1.2.11.3.5. Biyolojik Tedaviler

Biyolojik tedaviler; şiddetli psoriasis olan, eklem tutulumu bulunan, sıklıkla konvansiyonel tedavilere yanıt alınamayan ya da yan etki ve kontrendikasyon nedeniyle konvansiyonel tedaviler kullanılamayan hastalarda tercih edilmektedir (131).

Biyolojik tedavilerde ortak güvenlik sorunları, ciddi enfeksiyon, hepatit B ve C reaktivasyonu, interstisyel pnömoni, malignite, zamanla tedavi etkisizliğine neden olabilen immünojenite olarak sıralanabilmektedir (132). Biyolojik ilaç tedavisi sırasında canlı aşılardan kaçınılmalıdır (131).

1.2.11.3.5.1. TNF-alfa (TNF- α) İnhibitörleri

TNF- α inhibisyonu, psoriasis tedavisinde moleküler düzeyde etkinlik göstermektedir. Farklı biyolojik ajanlar kullanılarak yapılan bir çalışmada, ustekinumab ile karşılaştırıldığında TNF- α inhibitörlerine bağlı ciddi enfeksiyonlar daha sık saptanmıştır. TNF- α inhibitörleri ile tedavi edilen psoriasis hastaları arasında iç organ malignite oranları, genel popülasyonla karşılaştırıldığında artmamıştır. Kontrendike olduğu durumlar; aktif tüberküloz, ileri konjestif kalp yetmezliği, hepatit B enfeksiyonu ve multipl skleroz dahil demiyelinizan hastalıklardır (86). TNF- α inhibitörleri psoriasis de kullanılan etkili tedaviler olmasına rağmen, “paradoksal reaksiyon” olarak adlandırılan psoriatik deri lezyonlarına neden olabildiği bildirilmiştir (132).

1.2.11.3.5.1.1. Etanersept

Etanersept, psoriasis patogeneğinde merkezi bir molekül olan TNF- α 'nın proinflatuar aktivitesini nötralize eden tümör nekroz faktör reseptörünün çözünür bir versiyonudur (133). Psoriasis ve psoriatik artritte etkili bulunmuştur. Tırnak psoriasisinde de faydalı olduğu gösterilmiştir (134).

Etanersept; eşzamanlı psoriatik artriti olan hastalarda, yaşlı hastalarda, hamileliği düşünüen hastalarda ve kısa yarılanma ömrünün önemli olduğu durumlarda tercih edilebilecek bir biyolojik ajandır. Ayrıca, HIV ve HCV enfeksiyonu gibi kronik viral enfeksiyonu olan hastalarda tercih edilebilir ve diğer TNF- α inhibitörlerine göre daha düşük bir tüberküloz riski ile ilişkilidir. Diğer biyolojiklerin aksine, etanersept, nötralize edici antikorların indüksiyonu ile ilişkilendirilmemiştir ve bu nedenle, geçmişte anti-ilaç antikorları geliştirmiş hastalar için iyi bir seçenek olabilir (91, 134).

Diğer TNF- α inhibitörleri gibi etanersept de enfeksiyon (bakteriyel, viral ve mantar), nörolojik hastalık (multipl skleroz), kalp hastalığı, ilaca bağlı lupus benzeri sendrom, lenfoma, melanom ve melanom dışı deri kanserleri ve hematolojik hastalıklar gibi riskleri barındırmaktadır (135).

1.2.11.3.5.1.2. İnfliksımab

TNF- α inhibitörü ilaç gurubundandır (136). İlaç dozu, hastanın kilosuna göre ayarlanabilir (136). Psoriasisın özellikle şiddetli ve stabil olmayan klinik tiplerinin tedavisinde, etkisinin hızlı ortaya çıkması ve yüksek etki gücü nedeniyle önemli bir tedavi seçeneği olarak yer almaktadır (137). Eritrodermik ve generalize püstüler psoriasis formlarında üst basamak seçeneklerdendir. Ayrıca gebelerde görülen generalize püstüler psoriasis formu impetigo herpetformiste, özellikle konvansiyonel tedavilere dirençli, şiddetli ve unstabil olgularda, infliksımab ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (91, 136, 138). Tırnak psoriasis ve psoriatik artritte etkinliği gösterilmiştir (137).

Enfeksiyon (sepsis, invazif mantar enfeksiyonları, fırsatçı enfeksiyonlar, hepatit ve latent tüberküloz reaktivasyonu) ve infüzyon reaksiyonları açısından özellikle dikkatli olunmalıdır (137).

1.2.11.3.5.1.3. Adalimumab

Adalimumab, TNF- α 'ya karşı rekombinant, tamamen insan monoklonal antikorudur (139). Orta ve şiddetli kronik plak psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca eritrodermik ve generalize püstüler psoriasisde de etkin olduğu bildirilmektedir (140). Dört yaş ve üzerindeki şiddetli kronik plak tip pediatrik psoriasisli hastaların tedavisi için onay almıştır (141). Palmoplantar, tırnak, saçlı deri psoriasisinde de faydalıdır (91, 142).

Adalimumab ve infliksimab kullanımı ile nötralizan antikorlar gösterilmiştir, ancak adalimumabın otoantikor oluşumuna infliksimaba göre daha dirençli olduğu bildirilmiştir (91). Diğer TNF- α inhibitörleriyle aynı yan etkileri paylaşmaktadır (86).

1.2.11.3.5.1.4. Sertolizumab

TNF- α 'yı bağlayan ve nötralize eden, humanize monoklonal antikorun antijen bağlayan fragmente (Fab) parçası ile iki polietilen glikol (PEG) molekülünün birleştirilmiş halidir. Psoriatik artrit ve orta-şiddetli psoriasisde etkinliği gösterilmiştir (143).

Plasentadan düşük miktarda transferi ve emzirme sırasında anneden bebeğe minimum geçişini gösteren veriler mevcuttur. Etiketinde bu tür veriler bulunan tek biyolojik ajandır (144).

1.2.11.3.5.2. IL 12/23 İnhibitörleri

1.2.11.3.5.2.1. Ustekinumab

Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ün ortak protein alt birimi p40'ı hedefleyen bir insan IgG1 (immünoglobülin G1) monoklonal antikorudur. Psoriasis patogeneğinde önemli olan IL-12/Th1 ve IL-23/Th17 yollarını hedeflemektedir (141). Geleneksel tedavilere yanıtız plak psoriasis, psoriatik artrit, 12 yaş ve üstü pediatrik psoriasisde etkili bulunmuş ve onaylanmıştır (144). Eritrodermik psoriasis ve püstüler psoriasisde de faydalı olduğunu gösteren olgu bildirileri mevcuttur (145).

Yapılan retrospektif bir çalışmada, TNF- α inhibitörlerine kıyasla ustekinumab için daha uzun süre tedavide kalım ve daha düşük etkinlik kaybı gösterilmiştir (141).

Plaseboya kıyasla ciddi enfeksiyon veya malignite oranlarında artış yoktur (86). TNF- α inhibitörleri gibi olumsuz kardiyovasküler olay riskini artırmadığı

bildirilmiştir (146). İnflamatuvar bağırsak hastalığı, multipl skleroz, latent tüberküloz, konjestif kalp yetmezliği, sistemik lupus eritematosus gibi komorbiditelerde etkili ve avantajlı güvenlik profili sebebiyle önerilen tedavi seçeneklerinden biridir (144).

1.2.11.3.5.2.2. Guselkumab

Guselkumab, IL-23'ün p19 alt birimine bağlanan tamamen insan IgG1 λ monoklonal antikorudur. Orta ve şiddetli plak psoriasis olan yetişkin hastaların tedavisi için onaylanmıştır. Guselkumab, generalize püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis, psoriatik artrit, romatoid artrit ve Crohn hastalığı gibi diğer hastalıkların tedavisi için de değerlendirilmektedir (147).

Güvenlik profili kabul edilebilir olup, bugüne kadar ciddi enfeksiyon veya malignite oranlarında anlamlı artış bildirilmemiştir. Üst solunum yolu enfeksiyonları ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonları en sık bildirilen ancak yönetilebilir yan etkilere (86).

1.2.11.3.5.3. IL-17 İnhibitörleri

1.2.11.3.5.3.1. Sekukinumab

Psoriasis ve psoriatik artrit tedavisi için onaylanan ilk IL-17a inhibitörüdür. IL-17a'yı seçici olarak bağlayan ve nötralize eden tamamen insan anti-IL-17a IgG1 monoklonal antikorudur (141). Palmoplantar psoriasis, skalp ve tırnak psoriasisinde de etkili bulunmuştur (148). Hızlı bir etki başlangıcına sahiptir, diğer biyolojik ajanlarla kıyaslandığı çalışmalarda oldukça etkili bulunmuştur (141).

Farklı biyolojik tedavi gruplarıyla güvenlik açısından kıyaslandığı çalışmalarda IL-17 inhibitörlerinin dikkat çeken yan etkisi artmış mukokutanöz kandidiazis sıklığı olmuştur, ancak bu enfeksiyonlar genellikle IL-17 inhibitörlerinin kesilmesine yol açmaz. Diğer yan etkiler nadir de olsa görülen nötropeni ve inflamatuvar bağırsak hastalığıdır (132). Anti-ilaç antikorlarının gelişimiyle tedavi başarısızlığına neden olan biyolojik ilaçlara karşı immünojenite geliştirme sekukinumab için bildirilmemiştir (132).

1.2.11.3.5.3.2. İksekizumab

Orta-şiddetli plak psoriasis ve psoriatik artritte kullanım için onay almış IL-17a antagonistidir (149). İksekizumab'ın psoriasis tedavisinde en hızlı ve etkili ajanlardan biri olduğu söylenmektedir. Tedavi sırasında sıklıkla kandidaya bağlı enfeksiyonlar ile karşılaşılabilir ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda IL-17 inhibitörlerinden kaçınılmalıdır (149).

1.3. Psoriasis Hastalarında Onikomikoz

Onikomikoz ve tırnak psoriasisin her ikisi de oldukça sık görülür. Birçok ortak klinik bulguyu paylaşırlar ve aynı tırnakları etkilemektedirler. Tırnak psoriasis ile onikomikoz arasında klinik ayırım yapmak genellikle zordur. Direkt mikroskopi, mantar kültürü ve polimeraz zincir reaksiyonlarını içeren tanı teknikleri, onikomikozu belirleyebilir ve tırnak psoriasisini ayırmaya yardımcı olabilir. Bununla birlikte, her ikisi de genel popülasyonda sık görülen bozukluklar olduğu için onikomikoz ve tırnak psoriasisinin bir arada bulunması da söz konusu olabilmektedir (8).

Psoriasis hastalarının yaklaşık %80'i hayatlarının bir anında tırnak tutulumu gösterirler. Tırnak psoriasisinin %27'si sadece el tırnaklarında ve %16'sı sadece ayak tırnaklarında lokalizedir. Hastaların %57'sinde hem el hem de ayak tırnakları tutulur (9). Psoriatik artritten muzdarip hastalar bu klinik durumdan daha sık etkilenmektedir (150).

Onikomikoz, tüm tırnak bozukluklarının %50'sini oluşturmaktadır. Genel popülasyondaki prevalansı oldukça yüksektir ve %29,7'ye kadar ulaşabilmektedir. Erkek hastaları daha sık etkiler ve görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Onikomikoz el tırnaklarının %17'sini ve ayak tırnaklarının %83'ünü etkilemektedir (9).

1.3.1. Tırnak Psoriasis ve Onikomikoz İlişkisi

Psoriasis hastalığının, onikomikoza yatkınlaştırıcı özellikler sergileyebildiği gibi mantar enfeksiyonlarına karşı koruyucu etkileri olabileceği de düşünülmektedir. Onikomikoz ve psoriasis arasındaki ilişki hala belirsizliğini korumaktadır (5).

Fiziksel bariyer görevi gören kompakt ortokeratotik tırnak plağı, mikroorganizmaların penetrasyonuna karşı konakçı savunması sağlar. Tırnak

psoriasisinde bu koruma kaybolur. Ayrıca, hastalığın neden olduğu tırnak plağının tırnak yatağından ayrılması, mikroorganizmalar tarafından kolayca kolonize edilebilen nemli bir subungual boşluğun ortaya çıkmasına neden olur. Bu nedenle tırnak psoriasis onikomikoz gelişmesine katkıda bulunabilir (9).

Psoriasiste tırnakların hızlı büyümesinin, distal tırnak plağının hızlı turnoverının onikomikoz gelişimini önleyici etkisi olabilir ve mantarların tırnak keratinine yerleşme fırsatını azaltabilir. Psoriatik yağ damlası lekelerinde bulunan serum benzeri glikoprotein materyali de dermatofitlere karşı inhibe edici bir etkiye sahip olabilir. Ek olarak, ciltte antimikrobiyal peptitlerin varlığı, patojenlere karşı bağışıklık savunmasını güçlendirir. Bu peptitler ayrıca tırnağın içinde bulunur ve *Candida albicans* gibi tırnak patojenlerinin büyümesini engelleyebilir. “Psoriasin” gibi peptidlerin psoriasiste regülasyonu ve cilt enfeksiyonlarına karşı artan bir korumaya yol açtığı bilinmektedir. Dermatofitlerin, sağlıklı tırnaklardaki büyümeye kıyasla psoriatik tırnakların keratininde daha yavaş büyüdüğü gösterilmiştir (9).

Onikomikozun, Koebner fenomeni yoluyla tırnak psoriasisinin kötüleşmesine ve hatta tetiklenmesine neden olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada tırnak psoriasis ve onikomikozu olan psoriasis hastalarında NAPSI değeri, tırnak değişikliği olan ancak onikomikozu olmayan psoriasis hastalarından elde edilenden daha yüksektir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu daha çok mantar enfeksiyonunun Koebner fenomeni yoluyla psoriasisin tırnak tutulumunu alevlendirdiği şeklinde yorumlanmıştır (150).

Psoriasis hastalarında topikal ve sistemik immünsupresif ilaç kullanımı onikomikoz gelişimini kolaylaştırabilir, nitekim literatürde bu konuda az sayıda çalışma bulunmaktadır (8). Tırnak psoriasisinin tedavisinde topikal kortikosteroidlerin yaygın kullanımı, immünsupresif etkileri nedeniyle mantar enfeksiyonunu kolaylaştırıcı bir faktör gibi görünmektedir. Sistemik siklosporin immünsupresif etkili bir ajan olup, onikomikozu yatkınlık yaratması muhtemel olsa da bir çalışmada, sağlıklı kontrollere kıyasla böbrek transplantasyonu olan ve immünsupresif tedavi gören hastalarda onikomikozun istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olmadığı bulunmuştur (9). Metotreksatin tırnak büyümesini önemli ölçüde yavaşlattığına, aynı zamanda immünsupresif bir etki yaparak mantarların artışı için zemin oluşturduğuna dair kanıtlar vardır (9). Randomize, prospektif, açık etiketli bir çalışma; etanersept,

infliksimab, adalimumab alan tırnak tutulumu olan psoriatik hastalarda ve herhangi bir biyolojik ajan almayan hastalardan oluşan kontrol grubunda onikomikoz riskini karşılaştırmıştır. Çalışma sonucunda anti-TNF- α ajanlarla tedavi gören tırnak tutulumu olan psoriatik hastalarda onikomikoz insidansı, kontrollere göre yüksek bulunmuştur (sırasıyla %20,3 ve %13,89) Aynı çalışmada infliksimab için risk istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (9).

1.3.2. Psoriasis Hastalarında Onikomikoz Sıklığı ve Sorumlu Patojenler

Psoriasis hastalarında onikomikoz sıklığı ile ilgili çalışmalar, farklı sonuçlar bildirmektedir (9). Yapılan bir metanalizde çalışmaların heterojenliği nedeniyle güvenilir bir karşılaştırma imkansız hale gelmekle beraber değerlendirilmeye alınan on çalışma olmuştur. Bu çalışmalar değerlendirilerek psoriatik hastalarda onikomikoz prevalansı %18 iken psoriatik olmayan popülasyonda %9.1 olarak hesaplanmıştır. Ayrı ayrı ele alındığında, psoriatik hastalarda onikomikoz prevalansı %4,6 ile %63,1 arasında değişirken, kontrollerde %2,4 ile %66,0 arasında değişmiştir. Üç çalışma, sağlıklı kontrollere kıyasla psoriasisli hastalarda onikomikoz prevalansının anlamlı derecede daha yüksek olduğu sonucuna varmıştır. Kalan yedi çalışma, psoriatik hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiş, ancak biri hariç tümü psoriatik hastalarda daha yüksek prevalans değerleri saptamıştır (8). Beş çalışma, psoriatik olmayan hastaların tırnaklarında bulunan patojenlere kıyasla psoriatik tırnaklarda maya veya dermatofit olmayan küflerin daha sık bulunduğu sonucuna varmıştır. Ancak anlamlı fark yalnızca bir çalışmada saptanmıştır. Üç çalışma, farklı türlerin dağılımının kontrol popülasyonu ile karşılaştırılabilir olduğu sonucuna varmış, en sık dermatofitler bulunmuştur. Bir çalışmada ise farklı olarak psoriatik hastalarda kontrollere göre daha yüksek bir dermatofit prevalansı bulunmuş, ancak bu çalışmadaki pozitif kültürlerin sayısı oldukça düşük izlenmiştir. Kalan iki çalışmada ise fark saptanmamıştır (8).

1.3.3. Tırnak Psoriasis ve Onikomikozun Ayırıcı Tanısı

Tırnak psoriasis için ergenlik dönemi ve 40-60 yaş arası olmak üzere iki pik dönem vardır. Onikomikozun görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Tırnak psoriasis daha çok el tırnaklarını tutar ve genellikle birkaç parmak birden etkilenir, oysa onikomikoz ayak tırnaklarında daha sık gelişir. Pitting bulgusu tırnak

psoriasisinde çok yaygındır, onikomikozda ise oldukça nadirdir. Psoriasiste subungual hiperkeratozun rengi genellikle gümüşü-beyazdır. Kahverengi ve yeşil renk değişimi daha çok enfeksiyon göstergesidir. Onikomikozda yağ damlası işareti görülmez. Onikolizin proksimal kenarında eritemli-kahverengi hale olması, psoriasis için karakteristiktir. Sarı-beyaz çizgilerle birlikte proksimal yayılma yaygın olarak onikomikozda görülür. Spontan remisyonlar ve sık relaps öyküsü psoriasis lehinedir (9). Tablo 9’da tırnak psoriasis ve onikomikozun ayırıcı tanısında faydalanabilecek özellikler sıralanmıştır.

Tablo 9. Tırnak psoriasis ve onikomikozun ayırıcı tanısı

	Tırnak Psoriasis	Subungual Onikomikoz
Yaş	Ergenlik dönemi ve 40-60 yaş	Yetişkinler-yaşlılar (> 60 yaş)
İlişkili cilt lezyonları	Genellikle saçlı deri dahil, diğer vücut bölgelerinde psoriatik lezyonlar	İnflamatuvar olmayan tinea pedisle birlikte olabilir
Etkilenen tırnak sayısı	Genellikle birkaç tırnak	Ayak başparmak tırnaklarının biri veya her ikisi
Etkilenen tırnaklar	El tırnakları	Ayak başparmak tırnakları
Tırnak plağı yüzeyi	Pitting sık, diffüz yüzey anormallikleri	Normal
Tırnak plağı rengi	Tırnağın ortasında veya onikoliz çevresinde bulunan yağ damlası işareti	Genellikle uzunlamasına çizgilerde beyazdan sarı-turuncuya renk değişikliği (dermoskopi paterni aurora borealis)
Onikoliz	Dermoskopi: Proksimal dekolman kenarı hafifçe girintili bir kenara sahip	Dermoskopi: Proksimal dekolman kenarı tipik bir düzensiz kenara sahip
Subungual hiperkeratoz	Olası, gümüşü-beyaz renkte	Sık, beyaz-sarı renkte
Proksimal tırnak kıvrımı	Psoriasis plakları bulunabilir	Normal veya mantara bağlı akut inflamasyon

Psoriasis hastalarında görülen nispeten yüksek onikomikoz prevalansı nedeniyle, tırnak bozukluklarını psoriasise bağlamadan önce onikomikozun dışlanması genel olarak tavsiye edilmektedir (8, 9).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne Mart 2020–Mart 2021 tarihleri arasında başvuran, psoriasis tanısı almış, tırnak bozuklukları izlenen, 18 yaş ve üzerinde 81 hasta alındı. Psoriasis hastalarında, el veya ayak tırnaklarında en az birinde lunulada kırmızı alan, lökonişi, pitting, plakta ufalanma, yağ damlası, splinter hemoraji, onikoliz, subungual hiperkeratoz, onikodiskromi, onikodistrofi, onikoreksis, tranvers sırtlanma, longitudinal çizgilenme, onikoşizis, trakionişi, onikomadezis, Beau çizgileri, psoriatik paronişi, akut paronişi, kronik paronişi, kutikula yokluğu, kutikula hipertrofisi veya periungual telenjiektazi bulgularından en az birisinin varlığı tırnak bozukluğu olarak kabul edildi. En az bir tırnağında lunulada kırmızı alan, lökonişi, pitting, plakta ufalanma, yağ damlası, splinter hemoraji, onikoliz, subungual hiperkeratoz, onikodiskromi, onikodistrofi, onikoreksis, tranvers sırtlanma, longitudinal çizgilenme, onikoşizis, trakionişi, onikomadezis, Beau çizgileri, psoriatik paronişi, akut paronişi, kronik paronişi, kutikula yokluğu, kutikula hipertrofisi, periungual telenjiektazi patolojilerinden en az biri bulunması şartı arandı. Psoriasis olmayan, tırnaklarında onikomikoz ile uyumlu klinik bulgular izlenen, yaş ve cinsiyet olarak benzer dağılım gösteren 30 kişi ile kontrol grubu oluşturuldu. Psoriasis tanısı dermatolojik muayene bulguları doğrultusunda konuldu. Hasta grubu ve kontrol grubunu oluşturan bireylere bilgi verilerek, gönüllü bildirim formu doldurulup yazılı onamları alındı.

Bu çalışma Fırat Üniversitesi İnsanlar Üzerinde Yapılacak Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 28/11/2019 tarihli toplantıda 2019/18-11 nolu kararla onaylanmıştır. Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklendi (02.12.2019 tarihli TF.20.15 nolu proje).

2.1. Çalışma Planı

Psoriasisli hastalar ile birebir görüşme yapılarak; yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, sigara, alkol kullanımı, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, dislipidemi, eşlik eden ek hastalıklar, artrit, kullandığı ilaçlar, immünsupresif tedavi alıp almadığı, alıyorsa tedavi süresi, tırnağa travma öyküsü, eşlik eden deri veya deri dışı fungal enfeksiyon öyküsü, daha önce antifungal tedavi alıp almadığı sorgulandı. Psoriasisli hastaların PASI ve NAPSİ ölçümleri yapıldı.

Tırnak değişiklikleri sorgulandı ve fotoğraflanarak kayıt altına alındı. Hastaların tam kan sayımı ve rutin biyokimyasal tetkikleri dosyalarından tarandı ve tüm bulgular sosyodemografik veri formunda kayıt altına alındı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri şu şekilde belirlendi:

- Son 1 ay içerisinde sistemik ve topikal antifungal ilaç kullanımı
- Diabetes mellitus, HIV enfeksiyonu, malignite öyküsü, solid ve hematolojik malignite öyküsü
- Tırnakta şekil bozukluğuna yol açan herhangi bir sistemik hastalık (renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği vb.) ve tırnak distrofisinin eşlik ettiği konjenital hastalık öyküsü (pakionişi konjenita, diskeratozis konjenita vb.)
- Psoriasis dışında tırnakta şekil bozukluğuna yol açan dermatolojik hastalık öyküsü (liklen planus, Darier hastalığı gibi)
- Konjenital tırnak distrofisi, Terry tırnağı, Hipokrat tırnağı, koilonişi, longitudinal melanonişi, tırnak batması, yarı yarıya tırnak, kerpeten tırnak, onikogrifoz, median tırnak distrofisi, onikotillomani, piterjium, yirmi tırnak distrofisi, benign veya malign tırnak tümörü varlığı
- Son 1 ay içerisinde tırnağa travma öyküsü olan hastalar

Hastalar psoriasis ve psoratik artrit için kullandıkları tedavilere göre 4 gruba ayrıldı: 1. Herhangi bir tedavi almayan hastalar, 2. Topikal tedavi kullanan hastalar, 3. Konvansiyonel tedavi alan hastalar (asitretin, siklosporin veya metotreksat), 4. Biyolojik ajan tedavisi alan hastalar (etanersept, adalimumab, infliksimab, sertolizumab, ustekinumab, sekukinumab). Herhangi bir tedaviyi kullanan hastalarda en az 3 aydır aynı tedaviyi kullanıyor olması şartı arandı.

Psoriasis hastalarındaki tırnak değişiklikleri hekim tarafından dermatolojik muayene ile değerlendirildi. Tırnak değişiklikleri onikomikozu düşündürden hastalar onikomikoz düşünülen grup, onikomikozu düşündürmeyen hastalar ise onikomikoz düşünölmeyen grup şeklinde iki gruba ayrıldı. Hastaların onikomikoz ile en çok uyumlu olduğu düşünülen tırnağından veya belirgin onikomikoz ile uyumlu tırnak bulgusu yoksa en distrofik görünümlü tırnaktan örnek alındı. Örnek alınacak tırnak plağı %70'lik alkollü pamukla silindikten sonra kuruması beklendi. Daha sonra tırnak distal ucundan makasla kırpma yöntemiyle ya da tırnak altındaki hiperkeratotik dokudan kazıma yöntemiyle tırnak dokusu alındı. Alınan materyal %10 Potasyum

hidroksit kullanılarak nativ preparat şeklinde hazırlanıp, ışık mikroskopunda, 10 ve 40'lık büyütmelemlerde değlerlendirildi ve mantar hifaları varlığı değlerlendirildi. Daha sonra örneklerden, deney tüplerine yatık olarak hazırlanmış iki tane antibiyotikli Sabouroud-Dextroz-Agar ve iki tane Mycobiotic Agar'a ekimler yapıldı. Her iki ekinden bir tanesi 26 °C'de, bir tanesi 37 °C'de, üç hafta süreyle inkübe edildi. Tüpler her üç günde bir kontrol edilerek üreme olanlar cins ve türleri saptamak için incelemeye alınıp, sonuçlar kaydedildi. Üreyen mantarlar koloni morfolojileri, pigment durumu yönünden incelendikten sonra mikro lam kültürü ve selofan bant yöntemiyle mikroskobik yapıları incelenerek cins ve tür saptamaları yapıldı.

2.2. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadan elde edilen veriler istatistiksel olarak değlerlendirilip anlamlılık düzeyleri ölçüldü. İstatiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanıldı. Çalışmada elde edilen numerik değışkenler ortalama $\pm$ SD, kategorik değışkenler sayılar ve yüzde oranları şeklinde verildi. Numerik değışkenlerin karşılaştırılmasında gruplar arası karşılaştırmalarda student t-test ve Mann-Whitney U test, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (one way ANOVA) ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda Bonferoni post hoc testi kullanıldı. Kategorik değışkenlerin analizinde ki-kare testi ve Fisher's exact test kullanıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Psoriasis ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

Çalışmaya toplam 111 hasta dahil edildi. Bunlardan 81'i psoriasis olan hastalar, 30'u ise onikomikoz düşünülen kontrol grubu hastalarıydı. Psoriasis hastalarının yaş ortalamaları $44,41 \pm 1,54$ olup, 35'i (%43,2) kadın, 46'sı (%56,8) erkekti. Kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması $50,8 \pm 2,80$ olup, 12'si (%40) kadın ve 18'i (%60) erkek cinsiyetteydi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 10, $p > 0,05$).

Tablo 10. Psoriasis ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Psoriasis grubu	Kontrol grubu	p değeri
Yaş (yıl)*	$44,41 \pm 1,54$	$50,8 \pm 2,80$	$p > 0,05$
Cinsiyet			
Kadın	35 (%43,2)	12 (%40)	$p > 0,05$
Erkek	46 (%56,8)	18 (%60)	$p > 0,05$
Toplam	81 (%100)	30 (%100)	

*: Ortalama $\pm$ Standart Deviasyon

Psoriasis hastalarının %30,9'unda (25 hasta) psoriatik artrit vardı. Psoriasis grubunun %30,9'unda obezite, %12,3'ünde hipertansiyon, %13,6'sında metabolik sendrom, %9,9'unda tiroid hastalıkları en sık eşlik eden komorbid hastalıklar olarak saptandı. Viral hepatiti olan 5 (%6,2) hasta vardı. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve üveit hiçbir hastada saptanmadı. Obezitesi olan 25 hastanın 11'inde (%44), obezitesi olmayan 56 hastanın 14'ünde (%25) psoriatik artrit eşlik ediyordu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber dikkat çekiciydi ($p > 0,05$).

Psoriasis hastalarının %14,8'inde (12 kişi) tam idrar tetkikinde idrar yolu enfeksiyonu bulguları tespit edildi. Psoriasis hastalarının 9'u (%11,1) kutanöz mantar enfeksiyonuna sahipti. Sigara kullanan hastaların sayısı 33 (%40,7), sigara ve alkol kullananların sayısı 3'tü (%3,7). Psoriasis hastalarının geçmişe yönelik tıbbi öyküsünde 7'sinin (%8,6) onikomikoz, 5'inin (%6,2) kutanöz mantar enfeksiyonu, 6'sının (%7,4) travma bulunmaktaydı.

Psoriasis grubu ve kontrol grubu hastalarında eşlik eden komorbiditelerin karşılaştırılması Tablo 11'de verilmiştir. Kontrol grubunda obezite tanısı olan hasta yoktu, psoriasis grubuna kıyasla bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Kardiyovasküler hastalık tanısı, kontrol grubunun %20'sinde (6 kişi) varken, psoriasis

hastalarının %6,2'sinde (5 kişi) bulunmaktaydı. Bu fark hasta sayısının azlığından dolayı istatistiksel olarak kıyaslanamadı. Kontrol grubunun %20'sinde hipertansiyon tanısı vardı ve psoriasis grubuyla arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 11. Psoriasis grubu ve kontrol grubunda komorbiditelerin karşılaştırılması

	Psoriasis grubu (%)	Kontrol grubu (%)	p değerleri
Kardiyovasküler hastalık	5 (6,2)	6 (20)	$p>0,05$
Hipertansiyon	10 (12,3)	6 (20)	$p>0,05$
Obezite	25 (30,9)	0 (0)	$p<0,05$
Dislipidemi	5 (6,2)	0 (0)	$p>0,05$
Metabolik sendrom	11 (13,6)	0 (0)	$p>0,05$
Viral hepatit	5 (6,2)	0 (0)	$p>0,05$
Tiroid hastalıkları	8 (9,9)	0 (0)	$p>0,05$
Diğer	13 (16)	8 (26,7)	$p>0,05$

Psoriasis hastalarının ortalama PASI skoru $3,56\pm0,52$, hastalık süresi $166,11\pm16,60$ ay, tedavi süresi $12,96\pm1,79$ aydı. Hastaların 76'sı (%93,8) plak tip psoriasisle sahipti. Psoriasis lezyonlarının en sık lokalizasyonları, ekstremiteler (%65,4) ve saçlı deriydi (%58). Hastaların 27'sinde (%33,3) psoriatik tırnakla uyumlu bulgular saptandı. Morfolojilerine göre psoriasis tipleri ve tutulum alanları Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. Psoriasis grubunun hastalığa özgü verileri

PASI skoru	$3,56\pm0,52^*$
Hastalık süresi (ay)	$166,11\pm16,60^*$
Tedavi süresi (ay)	$12,96\pm1,79^*$
Morfolojilerine göre psoriasis tipleri	n (%)
Plak	76 (93,8)
Guttat	1 (1,2)
Püstüller	
Generalize	2 (2,4)
Lokalize	1 (1,2)
Eritrodermik	0 (0)
İzole tırnak	1 (1,2)
Toplam	81 (100)
Psoriasis lezyonlarının lokalizasyonu	n (%)
Saçlı deri	47 (58,0)
Yüz	3 (3,7)
Gövde	36 (44,4)
Ekstremiteler	53 (65,4)
Palmoplantar	6 (7,4)
Genital	4 (4,9)
İntertriginöz	6 (7,4)
Tırnak	27 (33,3)

*: Ortalama±Standart Deviasyon

Çalışmaya dahil edilen psoriasis hastalarının ortalama NAPSI skoru $22,63 \pm 2,06$ olarak hesaplandı. Tırnak bozuklukları 6 (%7,4) psoriasis hastasında sadece elde, 32'sinde (%39,5) sadece ayakta, 43'ünde (%53,1) hem el hem ayakta lokalizeydi. Hastaların 40'ında (%49,4) psoriasisın matriks bulgularından en az biri, 79'unda (%97,5) yatak bulgularından en az biri bulunmaktaydı. Pitting 32 (%39,5) hastada görülmesiyle en sık, plakta ufalanma 10 (%12,3) hastayla ikinci en sık saptanan matriks bulgusuydu. Hastaların 76'sında (%93,8) izlenen subungual hiperkeratoz, 25'inde (%30,9) izlenen onikoliz en sık görülen yatak bulgularıydı.

Otuzbeş (%43,2) psoriasis hastasında onikodiskromi, 24'ünde (%29,6) onikodistrofi, 3'ünde (%3,7) onikoreksis, 5'inde (%6,2) transvers sırtlanma, 9'unda (%11,1) longitudinal çizgilenme, 1'inde (%1,2) onikoşizis, 1'inde (%1,2) trakionişi, 4'ünde (%4,9) psoriatik paronişi, 4'ünde (%4,9) kutikula yokluğu, 1'inde (%1,2) kutikula hipertrofisi bulguları saptandı. Beau çizgileri, onikomadezis, akut paronişi, kronik paronişi, periungual telenjiyektazi bulguları hiçbir hastada görülmedi. Tablo 13'te psoriasis hastalarının tırnak bulgularına yer verilmiştir.

Tablo 13. Psoriatik hastalarda tırnak bulguları ve NAPSI skoru

Tırnak bulguları	Etkilenen hasta sayısı (%)
Matriks bulguları	40 (49,4)
Lunulada kırmızı alan	1 (1,2)
Lökonişi	5 (6,2)
Pitting	32 (39,5)
Plakta ufalanma	10 (12,3)
Yatak bulguları	79 (97,5)
Yağ damlası	14 (17,3)
Splinter hemoraji	12 (14,8)
Onikoliz	25 (30,9)
Subungual hiperkeratoz	76 (93,8)
Diğer tırnak bozuklukları	48 (59,3)
Onikodiskromi	35 (43,2)
Onikodistrofi	24 (29,6)
Onikoreksis	3 (3,7)
Tranvers sırtlanma	5 (6,2)
Longitudinal çizgilenme	9 (11,1)
Onikoşizis	1 (1,2)
Trakionişi	1 (1,2)
Onikomadezis	0 (0)
Beau çizgileri	0 (0)
Psoriatik paronişi	4 (4,9)
Akut paronişi	0 (0)
Kronik paronişi	0 (0)
Kutikula yokluğu	4 (4,9)
Kutikula hipertrofisi	1 (1,2)
Periungual telenjiyektazi	0 (0)
NAPSI skoru	22,63±2,06*

*: Ortalama±Standart Deviasyon

Psoriasis hastalarının laboratuvar özellikleri Tablo 14’te sunulmuştur. Psoriasis hastalarının ortalama vücut kitle indeksi $28,13 \pm 0,52$ olarak hesaplandı. Laboratuvar özellikleri incelendiğinde hastalarımızda CRP düzeyi $5,43 \pm 0,60$ mg/l ile hafif yüksekti. Bunun dışında patolojik özellik saptanmadı.

Tablo 14. Psoriasis hastalarının laboratuvar özellikleri

Parametreler	Sonuçlar*	Referans değerler
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	$28,13 \pm 0,52$	18-25
Hemoglobin (g/dl)	$14,39 \pm 0,21$	11,1-17,1
Toplam lökosit sayısı (hücre/ μ L)	$8050,41 \pm 264,38$	3800-8600
Trombosit sayısı (hücre/ μ L)	$259012,35 \pm 7125,71$	140000-360000
Sedimantasyon (mm/saat)	$13,70 \pm 1,41$	0-20
CRP (mg/l)	$5,43 \pm 0,60$	0-5
Açlık kan şekeri (mg/dl)	$92,23 \pm 1,25$	75-115
ALT (U/l)	$20,43 \pm 0,70$	5-40
ALT (U/l)	$23,84 \pm 1,74$	5-40
Üre (mg/dl)	$29,91 \pm 1,10$	10-50
Kreatinin (mg/dl)	$0,75 \pm 0,02$	0,6-1,2
LDL kolesterol (mg/dl)	$124,02 \pm 3,52$	<130
VLDL kolesterol (mg/dl)	$33,39 \pm 2,06$	8-30
HDL kolesterol (mg/dl)	$42,62 \pm 1,43$	35-60
Total kolesterol (mg/dl)	$188,32 \pm 4,03$	120-200
Trigliserid (mg/dl)	$165,48 \pm 10,41$	40-180
Feritin (ng/ml)	$69,97 \pm 6,21$	Kadın 7,0-276,8 Erkek 18,5-306,5
Vitamin B12 (pg/ml)	$301,11 \pm 15,46$	174-878
TSH (IU/ml)	$2,39 \pm 0,39$	1,57-4,71
Serbest T4 (ng/dl)	$1,24 \pm 0,04$	0,89-1,76

*: Ortalama $\pm$ Standart Deviasyon

Psoriasis hastalarının 16’sı (%19,8) tedavi almıyordu. Hastaların 16’sı (%19,8) topikal tedavi, 5’i (%6,2) metotreksat, 12’si (%14,8) asitretin, 14’ü (%17,3) TNF- α inhibitörü, 5’i (%6,2) ustekinumab, 13’ü (%16) sekukinumab tedavisi almaktaydı. TNF- α inhibitörü kullananların 7’si adalimumab, 4’ü sertolizumab, 2’si infliksimab, 1’i etanersept tedavilerini almaktaydı. Toplam konvansiyonel tedavi alan hasta sayısı 17 (%21), biyolojik tedavi alan hasta sayısı 32’ydi (%39,5)(Tablo 15).

Tablo 15. Psoriasis hastalarının kullandıkları tedavi ajanları

Tedavi grupları	Kullanılan tedavi	n (%)	Toplam (%)
Topikal tedaviler	Topikal steroid	8 (9,9)	16 (19,8)
	Topikal steroid ve kalsipotriol	8 (9,9)	
Konvansiyonel tedaviler	Metotreksat	5 (6,2)	17 (21)
	Asitretin	12 (14,8)	
	Siklosporin	0 (0)	
Biyolojik tedaviler	TNF- α inhibitörleri	Adalimumab	14 (17,3)
		Sertolizumab	
		İnfliksımab	
		Etanersept	
	IL-12/23 inhibitörü	Ustekinumab	5 (6,2)
	IL-17 inhibitörü	Sekukinumab	13 (16,0)

Psoriasis hastalarının daha önce aldığı tedaviler kayıt altına alındı (Tablo 16). Buna göre 8 (%9,9) hasta psoriasis tanısı aldıktan sonra hiçbir tedavi almamıştı. On üç hasta (%16), tanı başlangıcından itibaren topikal steroid tedavisi almaktaydı. Asitretin tedavisi alan hastaların %75'i daha önce topikal steroid kullanmıştı. TNF- α inhibitörü kullanan hastaların %35,7'sinin bir önceki tedavisi metotreksat tedavisi olmuştu. Sekukinumab tedavisi alan hastaların ise %61,5'u daha önce TNF- α inhibitörü kullanmıştı.

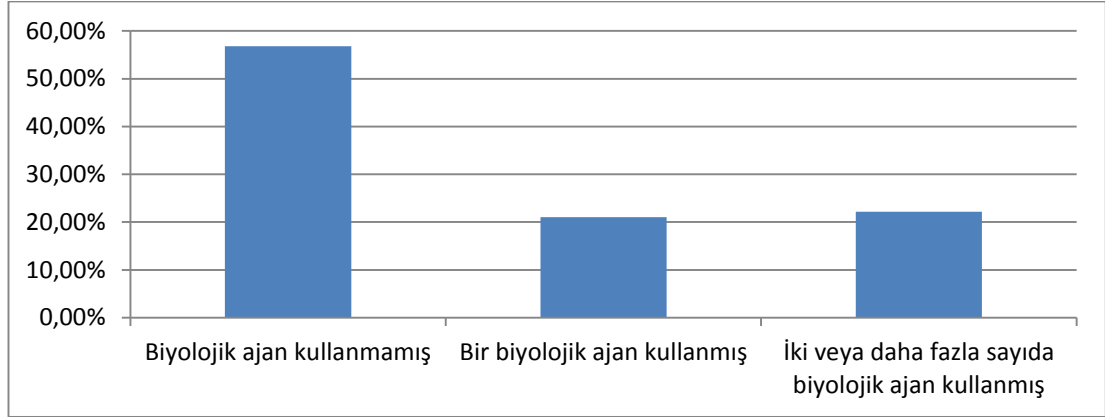
Tablo 16. Psoriasis hastalarının daha önce kullandıkları tedaviler

Önceki tedavi	Halen kullanmakta oldukları tedavi							Toplam
	Yok	TT	MT	AS	Tİ	U	S	
Yok	8	0	0	0	0	0	0	8
TT	2	13	1	9	1	0	0	26
MT	4	0	0	0	5	2	2	13
AS	1	2	3	1	2	0	2	11
Tİ	0	0	1	1	2	2	8	14
U	0	0	0	0	1	0	1	2
S	1	0	0	0	3	1	0	5
FT	0	1	0	1	0	0	0	2
Toplam	16	16	5	12	14	5	13	81

TT: Topikal tedavi, MT: Metotreksat, AS: Asitretin, Tİ: TNF- α inhibitörü, U: Ustekinumab, S: Sekukinumab, FT: Fototerapi

Daha önce biyolojik ajan kullanmamış toplam hasta sayısı 46 (%56,8), iki veya daha fazla sayıda biyolojik ajan kullanmış hasta sayısı ise 18'di (%22,2)(Şekil 9). Sekukinumab kullanan 13 hastanın 9 tanesi, TNF- α inhibitörü kullanan 14 hastanın

6'sı, ustekinumab kullanan 5 hastanın 3'ü daha önce iki ve daha fazla sayıda biyolojik tedavi kullanmıştı.



Şekil 9. Psoriasis hastalarının biyolojik tedavi deneyimi

Psoriasis hastalarından tırnak örneği alınırken onikomikoz düşündüren tırnak değişiklikleri bulunan ya da en distrofik olan tırnak seçildi. Buna göre 36 (%44,4) hastada sağ ayak birinci tırnak, 23'nde (%28,4) sol ayak birinci tırnaktan örnek alındı. Sadece 8 (%9,9) hastada örnek, el tırnaklarından alındı. Kontrol grubunda yer alan 1 (%3,3) hastanın el tırnağından, kalan 29'unun (%96,7) ayak tırnaklarından onikomikoz ön tanısıyla örnek alındı.

3.2. Psoriasis Tedavi Gruplarında Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması

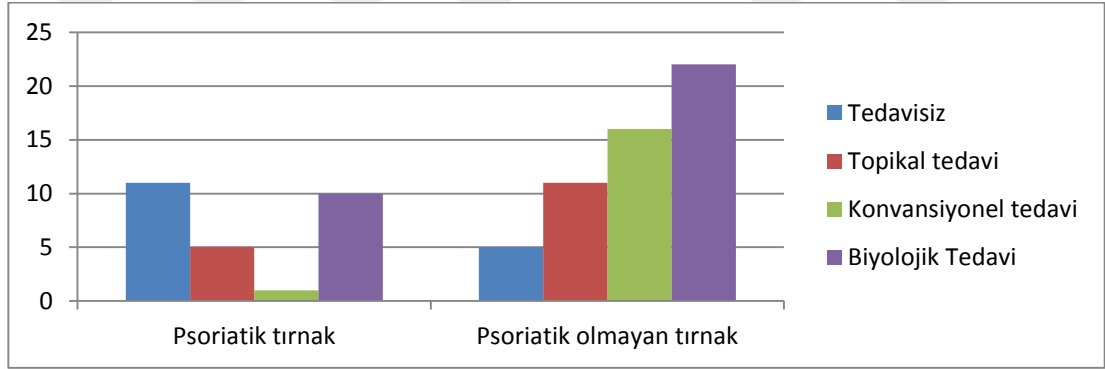
Hastaların ortalama PASI skoru $3,56 \pm 0,52$, ortalama NAPSİ skoru $22,63 \pm 2,06$ olarak hesaplandı. Ortalama hastalık süresi $166,11 \pm 16,60$ ay, tedavi süresi $12,96 \pm 1,79$ aydı. PASI ve NAPSİ skorları arasında korelasyon izlenmedi ($p > 0,05$). PASI ve hastalık süresi arasında zayıf korelasyon izlendi ($0,270$)($p < 0,05$). NAPSİ ve hastalık süresi arasında korelasyon izlenmedi ($p > 0,05$).

Tedavi grupları arasında cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi bakımından anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$). Tedavi grupları, komorbid hastalıklar açısından incelendiğinde obezite ile aralarında anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Tedavi almayan 16 hastanın 3'ünün (%18,8), topikal tedavi kullanan 16 hastanın 1'inin (%6,3), konvansiyonel tedavi alan 17 hastanın 4'ünün (%23,5), biyolojik tedavi alan 32 hastanın 17'sinin (%53,1) obezitesi vardı. Biyolojik tedavi alan grup ile topikal tedavi

alan grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Biyolojik tedavi kullananların %46,9'u, tedavi almayan ve topikal tedavi kullanan hastaların %18,8'i, konvansiyonel tedavi kullananların %23,5'u psoriatik artrit tanısına sahip olsa da aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0,05$). Diğer komorbiditeler açısından tedavi grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Tedavi grupları arasında onikomikoz ve kutanöz mantar enfeksiyonu öyküsü, travma öyküsü, aktif kutanöz mantar enfeksiyonu, PASI, NAPSİ skorları, tutulan tırnak sayısı, tırnak matriksi bulguları ve sayısı, tırnak yatağı bulguları ve sayısı, diğer tırnak bulguları varlığı açısından yapılan analizleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı ($p>0,05$).

Tedavi grupları psoriatik tırnak varlığı açısından karşılaştırıldı (Şekil 10). Biyolojik ajan kullanan hastaların %31,3'ünde (10 hasta), konvansiyonel tedavi alanların %5,9'unda (1 hasta), topikal tedavi alanların %31,3'ünde (5 hasta) psoriasis tırnak tutulumu bulunmaktaydı. Herhangi bir tedavi almayan hastaların ise %68,8'i (11 hasta) psoriatik tırnağa sahipti. Tedavi almayan ve konvansiyonel tedavi alan hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).



Şekil 10. Psoriasis tedavi gruplarında psoriatik tırnak varlığı

3.3. Psoriasis ve Kontrol Gruplarının Mikolojik İnceleme Sonuçları ve Grupların Karşılaştırılması

Psoriasis hastalarının 19'unda (%23,5) nativ pozitif izlendi ve 19'unda (%23,5) mantar kültüründe üreme oldu. Nativ pozitif hastaların 3'ünde (%15,8) mantar kültüründe üreme olmadı. Mantar kültüründe üreme olan hastaların ise 3'ünün (%15,8) nativ sonucu negatifti. Kontrol grubunda 20 (%66,7) hastanın nativ sonucu

pozitif ve tümünün mantar kültüründe üreme oldu. Dört (%13,3) hastanın nativ sonucu negatif olmasına rağmen mantar kültüründe üreme izlendi. Psoriasis ve kontrol grubunda, nativ ve kültür pozitiflikleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). Nativ veya mantar kültürü sonuçlarından herhangi birisinin pozitifliği ile onikomikoz tanısı konuldu ve psoriasis grubundan 22 (%27,2) hasta, kontrol grubundan 24 (%80) hasta onikomikoz tanısı aldı (Tablo17).

Tablo 17. Psoriasis ve kontrol gruplarının mikolojik inceleme sonuçları ve onikomikoz oranları

	Nativ pozitif	Kültür pozitif	Onikomikoz
Psoriasis grubu	19 (%23,5)	19 (%23,5)	22 (%27,2)
Kontrol grubu	20 (%66,7)	24 (%80)	24 (%80)

Psoriasis grubunun mantar kültüründe üreme olan hastaların yaş ortalaması $44,53\pm13,75$ 'ti, 7'si (%36,8) kadın, 12'si (%63,2) erkekti. Kontrol grubunun mantar kültüründe üreme olan hastaların yaş ortalaması $48,67\pm15,33$, 8'i (%33,3) kadın, 16'sı (%66,7) erkekti. Psoriasis ve kontrol grubunun tümü değerlendirildiğinde, yaş ve cinsiyete göre mantar kültürü pozitifliği açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). Kültür sonucu pozitif olan psoriasis grubu ile kontrol grubu hastaları cinsiyete göre karşılaştırıldığında, her iki grupta da erkek baskınlığı olmasına rağmen gruplar arasındaki cinsiyet farkı anlamlı değildi ($p>0,05$).

Psoriasis hastalarındaki tırnak değişiklikleri, dermatolojik muayenede hekim tarafından düşünülen öncelikli olarak ön tanıda onikomikoz düşünülen grup (45 hasta) ve ön tanıda onikomikoz düşünülme-yen grup (36 hasta) şeklinde iki gruba ayrıldı. Onikomikoz düşünülen hastalarda hem nativ hem de kültür pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (Tablo 18, $p<0,05$). Total distrofik tip onikomikoz düşünülen 30 hastanın 9'unda (%30), distal lateral tip onikomikoz düşünülen 15 hastanın 6'sının (%40) nativ sonucu pozitif olarak bulundu. Onikomikoz tipi ile nativ pozitifliği arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Kültürde üreyen mikolojik etken sayısı ve üreyen fungal ajanın türü ile onikomikoz tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 18. Psoriasisli hastalarda onikomikoz ön tanısı ile nativ ve kültür ilişkisi

Mikrobiyolojik inceleme	Onikomikoz düşünülen	Onikomikoz düşünülmeyen	Toplam	p değeri
Nativ				
Pozitif	15 (%33,3)	4 (%11,1)	19	p<0,05
Negatif	30 (%66,7)	32 (%88,9)	62	
Kültür				
Pozitif	15 (%33,3)	4 (%11,1)	19	p<0,05
Negatif	30 (%66,7)	32 (%88,9)	62	

Mantar kültüründe üreme olan 19 psoriasis hastasının 7'sinde (%36,8) etken sadece dermatofit iken, 2'sinde (%10,5) sadece *Candida*, 9'unda (%47,4) dermatofit ve dermatofit dışı küf, 1'inde (%5,3) *Candida* ve dermatofit dışı küf üremesi vardı. Kültüründe üreme olan kontrol grubundaki 24 hastanın 19'unda (%79,2) sadece dermatofit, 3'ünde (%12,5) dermatofit ve *Candida*, 1'inde (%4,2) dermatofit ve *Aspergillus*, 1'inde (%4,2) sadece *Candida* üremesi saptandı (Tablo 20).

Mantar kültürlerinden izole edilen mikolojik ajan sayısı karşılaştırıldığında, 19 psoriasisli hastanın 10'unda (%52,7) iki veya üstü sayıda ajan ürerken, kontrol grubundaki 24 hastanın 5'inde (%20,8) iki veya üstü sayıda ajan üredi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 19, p<0,05). Tablo 20'de her iki grubun mantar kültürlerinde izole edilen ajanlar sunulmuştur.

Tablo 19. Psoriasis ve kontrol gruplarında mantar kültürü sonuçları

	Psoriasis grubu	Kontrol grubu
Dermatofit	6 (%31,6)	17 (%70,8)
Maya	2 (%10,5)	1 (%4,2)
Dermatofit dışı küf	-	-
Dermatofit + Dermatofit	1 (%5,3)	1 (%4,2)
Dermatofit + Dermatofit dışı küf	9 (%47,4)	1 (%4,2)
Dermatofit + Maya	-	3 (%12,5)
Maya + Dermatofit dışı küf	1 (%5,3)	-
Toplam	19 (%100)	24 (%100)

Tablo 20. Psoriasis ve kontrol gruplarında mantar kültüründen izole edilen fungal ajanlar

Mikolojik ajanlar	Psoriasis grubu	Kontrol grubu
<i>Trichophyton rubrum</i>	7	14
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	9	7
<i>Epidermophyton floccosum</i>	0	4
<i>Microsporum spp.</i>	1	-
<i>Candida spp.</i>	2	1
<i>Candida albicans</i>	-	1
<i>Candida glabrata</i>	1	-
<i>Candida parapsilosis</i>	-	2
<i>Aspergillus niger</i>	5	1
<i>Aspergillus flavus</i>	2	-
<i>Aspergillus fumigatus</i>	3	-
<i>Penicillium spp.</i>	1	-

Psoriasis hastalarında kültür pozitifliği ile PASI, NAPSİ skoru, vücut kitle indeksi, hastalık süresi, tedavi süresi analizleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmedi ($p>0,05$).

Psoriasis hastalarının nativ ve mantar kültürü pozitiflikleri ile tırnak bulguları karşılaştırıldığında onikodiskromi varlığı ile kültür pozitifliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğu görüldü (Tablo 21, $p<0,05$). Onikodiskromisi olan hastaların %34,3'ünün mantar kültüründe üreme izlendi. Psoriatik paronişisi olan 4 hastanın 3'ünde mantar kültüründe üreme oldu. Psoriasis hastalarında tutulan tırnak sayısı, matriks ve yatak bulgu sayısı, tırnak matriksi bulguları, tırnak yatağı bulguları ve diğer tırnak değişiklikleri; mantar kültüründe üreyen mikolojik ajan, ajan birlikteliği, üreyen ajan sayısı açısından değerlendirildiğinde anlamlı istatistiksel bulgu elde edilemedi ($p>0,05$).

Tablo 21. Psoriasisli hastalarda tırnak bulguları ile kültür ilişkisi

Tırnak bulguları (n)	Mantar kültürü		p değeri
	Pozitif (%)	Negatif (%)	
Matriks bulguları (40)	10 (25)	30 (75)	p>0,05
Lunulada kırmızı alan (1)	0 (0)	1 (100)	p>0,05
Lökonişi (5)	1 (20)	4 (80)	p>0,05
Pitting (32)	6 (18,8)	26 (81,2)	p>0,05
Plakta ufalanma (10)	4 (40)	6 (60)	p>0,05
Yatak bulguları (79)	19 (24,1)	60 (75,9)	p>0,05
Yağ damlası (14)	3 (21,4)	11 (78,6)	p>0,05
Splinter hemoraji (12)	4 (33,3)	8 (66,7)	p>0,05
Onikoliz (25)	6 (24)	19 (76)	p>0,05
Subungual hiperkeratoz (76)	19 (25)	57 (75)	p>0,05
Diğer tırnak bozuklukları (48)			
Onikodiskromi (35)	12 (34,3)	23 (65,7)	p<0,05
Onikodistrofi (24)	8 (33,3)	16 (66,7)	p>0,05
Onikoreksis (3)	1 (33,3)	2 (66,7)	p>0,05
Tranvers sırtlanma (5)	2 (40)	3 (60)	p>0,05
Longitudinal çizgilenme (9)	1 (11,1)	8 (88,9)	p>0,05
Onikoşizis (1)	0 (0)	1 (100)	p>0,05
Trakionişi (1)	0 (0)	1 (100)	p>0,05
Onikomadezis (0)	0 (0)	0 (0)	p>0,05
Beau çizgileri (0)	0 (0)	0 (0)	p>0,05
Psoriatik paronişi (4)	3 (75)	1 (25)	p>0,05
Akut paronişi (0)	0 (0)	0 (0)	p>0,05
Kronik paronişi (0)	0 (0)	0 (0)	p>0,05
Kutikula yokluğu (4)	1 (25)	3 (75)	p>0,05
Kutikula hipertrofisi (1)	0 (0)	1 (100)	p>0,05
Periungual telenjektazi (0)	0 (0)	0 (0)	p>0,05
Toplam	19 (23,5)	62 (76,5)	

Psoriasis hastalarının laboratuvar parametreleriyle kültür pozitifliği ve kültürde üreyen ajanlar karşılaştırıldı. *Aspergillus* kültürü pozitif olan hastaların $107,66 \pm 57,99$ ferritin değerine karşılık, negatif olanlarda ortalama değer $64,66 \pm 53,88$ olup *Aspergillus* üreyen hastalarda ortalama ferritin değeri anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$).

Komorbid hastalıklar ile mantar kültüründe üreyen ajanlar arasında yapılan karşılaştırmalarda, obezitesi olan 25 hastanın 5'inde (%20) *Aspergillus* üremesi görülürken, obezitesi olmayan 86 hastanın sadece 5'inde (%5,8) üreme saptandı. Obezitesi olan hastalarda *Aspergillus spp.* üremesinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı saptandı ($p<0,05$). Tiroid hastalığı olan 8 hastanın hiçbirinin (%0) mantar kültüründe üreme olmadı ($p<0,05$). Diğer komorbiditelerle mantar kültüründe üreyen ajanlar arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Psoriatik artriti

olan hastalarda kültürde üreyen mikolojik ajan, ajan birlikteliği, üreyen ajan sayısı açısından anlamlı istatistiksel bulgu elde edilemedi ($p>0,05$).

Psoriasis hastalarının 9'u (%11,1) kutanöz mantar enfeksiyonuna sahipti ve bunların tamamı tinea pedisli hastalardı. Sistemik mantar enfeksiyonu olan hasta bulunmamaktaydı. Kutanöz mantar enfeksiyonu olan hastaların 4'ünde (%44,4) mantar kültüründe üreme oldu ve kutanöz mantarı olmayan hastalarla aralarında mantar kültürü pozitifliği açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). Bu 4 kültürden 1'inde sadece dermatofit üremesi olurken, diğer 3'ünde dermatofit ve *Aspergillus spp.* üremesi birlikte oldu, *Candida spp.* üremesi ise olmadı. *Aspergillus spp.*, *Trichophyton spp.* ve dermatofit üremesi kutanöz mantar varlığında istatistiksel olarak ayrı ayrı anlamlıydı (Tablo 22, $p<0,05$).

Tablo 22. Kutanöz mantar varlığı ile mikolojik ajanların ilişkisi

	Kutanöz mantar		p değeri
	Var	Yok	
Dermatofit	4	12	$p<0,05$
<i>Trichophyton spp.</i>	4	11	$p<0,05$
<i>Micsporum spp.</i>	0	1	$p>0,05$
<i>Aspergillus spp.</i>	3	7	$p<0,05$
<i>Candida spp.</i>	0	3	$p>0,05$

Onikomikoz öyküsü olan 7 (%8,6), kutanöz mantar enfeksiyonu öyküsü olan 5 (%6,2) hasta vardı. Geçmişte travma öyküsü olan 6 (%7,4) hastanın 2'sinde kültürde üreme oldu. İkisinde de ajan *Trichophyton spp.* olarak saptandı. Travmaya uğrayan tırnak sayısının az olmasından dolayı, travma öyküsü ile kültür pozitifliği ve üreyen ajanlar arasında istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Psoriasis grubundan 8 hastanın el tırnağından örnek alındı. Bunlardan 3'ünde (%37,5) kültür pozitifliği vardı. Bir hastada *T. mentagrophytes*, bir hastada *Microsporum spp.*, diğer hastada *T. mentagrophytes* ve *Aspergillus niger* üredi. Yetmiş üç hastanın ayak tırnaklarından örnek alındı ve 16 (%21,9) tane kültür pozitifliği saptandı. Kontrol grubunda tek bir örnek el tırnağından alınmıştı, kültüründe *T. Mentagrophytes* ve *Candida spp.* üredi.



Şekil 11. Hastaların tırnaklarına ait klinik ve besiyeri fotoğrafları: a) Hasta 6'da el tırnağında *Microsporum spp.* üredi, b) Hasta 77'de ayak tırnağında *T. rubrum* ve *A. niger* üredi, c ve d) Hasta 51'in ayak tırnağına ait örnekte *T. rubrum* (c) ve *A. fumigatus* (d) üredi.

3.4. Psoriasis Tedavi Gruplarında Mikolojik İnceleme Sonuçları ve Grupların Karşılaştırılması

Tedavisiz hastalarda %31,3 (5/16), topikal tedavi kullananlarda %25 (4/16), asitretin kullananlarda %8,3 (1/12), adalimumab kullananlarda %28,6 (2/7), sertolizumab kullananlarda %25 (1/4), infliksimab kullananlarda %50 (1/2), etanersept kullananlarda %0 (0/1), ustekinumab kullananlarda %20 (1/5), sekukinumab kullananlarda %15,4 (2/13) oranlarında mantar kültüründe üreme izlendi. Metotreksat, adalimumab, sertolizumab kullanan hastalardan birer kişide nativ incelemede hifalar görülürken, mantar kültüründe üreme izlenmedi. Psoriasis tedavi grupları arasında nativ ve kültür pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 23, $p>0,05$).

Tablo 23. Psoriasis tedavi gruplarında mantar kültüründe üreyen mikolojik ajanlar

Kullanılan tedavi		<i>Trichophyton spp.</i>	<i>Microsporum spp.</i>	<i>Candida spp.</i>	<i>Trichophyton spp.+küf*</i>	<i>Candida spp.+Aspergillus spp.</i>	K/T#
Yok		-	1	-	4	-	5/16
Topikal tedavi		2	-	1	1	-	4/16
Konvansiyonel tedaviler	Metotreksat	1	-	-	1	-	2/5
	Asitretin	1	-	-	-	-	1/12
TNF-α inhibitörleri	Adalimumab	1	-	-	-	1	2/7
	Sertolizumab	-	-	-	1	-	1/4
	İnfliksımab	-	-	1	-	-	1/2
	Etanersept	-	-	-	-	-	0/1
IL-12/23 inhibitörü	Ustekinumab	1	-	-	-	-	1/5
IL-17 inhibitörü	Sekukinumab	-	-	-	2	-	2/13

*: Tedavisiz gruptan 1 hastada *Penicillium spp.* üredi. Diğerlerinde üreyen dermatofit dışı küf ajanı *Aspergillus spp.* olarak saptandı.

#: Tedavi grubundaki kültür sonucu pozitif olan hasta sayısı/Belirtilen tedavi grubundaki toplam hasta sayısı

Nativ ve kültür sonuçları birlikte değerlendirildiğinde onikomikoz oranları; tedavisiz hastalarda %31,3 (5/16), topikal tedavi kullananlarda %25 (4/16), metotreksat kullananlarda %60 (3/5), asitretin kullananlarda %8,3 (1/12), adalimumab kullananlarda %42,9 (3/7), sertolizumab kullananlarda %50 (2/4), infliksımab kullananlarda %50 (1/2), etanersept kullananlarda %0 (0/1), ustekinumab kullananlarda %20 (1/5), sekukinumab kullananlarda %15,4 (2/13) olarak bulundu.

4. TARTIŞMA

Günümüzde psoriasisın onikomikoz için risk faktörü mü yoksa bir direnç faktörü mü olduğu ile ilgili sorular, psoriasis-onikomikoz ilişkisini araştıran çok sayıda çalışmaya zemin oluşturmuştur. Psoriasisli hastalarda artan obezite, diabetes mellitus, eşlik eden metabolik sendromlar ve önemli bir kısmı immünsupresif etki de gösterebilen tedavi ajanlarının kullanımı bu ilişkiyi daha da karmaşıktırılmaktadır. Onikomikozla psoriasis arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır (5). Ayrıca onikomikozun psoriasisın tırnak tutulumu ile benzer klinik bulgular göstermesi nedeniyle ayrıca tanıda da bir takım zorluklar ortaya çıkmakta ve psoriasis hastalarında onikomikoz varlığı dikkatten kaçabilmektedir.

Psoriasis hastalarında sağlıklı kontrollere göre onikomikoz prevalansının arttığını ve psoriasisın onikomikoz için yatkınlaştırıcı bir faktör olduğunu iddia eden bir takım çalışmalar bulunmaktadır (5, 8, 9). Tırnak plağının kompakt ortokeratotik yapısı; fiziksel bariyer görevi görür, mikroorganizmaların penetrasyonuna karşı konakçı savunması sağlamaktadır. Tırnak psoriasisinde bu koruma kaybolmaktadır (151, 152). Ayrıca hastalığın neden olduğu tırnak plağının tırnak yatağından ayrılması, mikroorganizmalar tarafından kolayca kolonize edilebilen nemli bir subungual boşluğun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu nedenle tırnak psoriasisı onikomikoz gelişmesine katkıda bulunabilmektedir (152). Onikomikozun, Koebner fenomeni yoluyla tırnak psoriasisinin kötüleşmesine ve hatta tetiklenmesine neden olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda Napsi skoru yüksek olan hastalarda artan onikomikoz sıklığı bu düşünceyi pekiştirmektedir (152-154). Ayrıca psoriasis hastalarında, topikal ve sistemik immünsupresif ilaç kullanımının onikomikoz gelişimini kolaylaştırabileceği düşünülmektedir (8).

Psoriasisın mantar enfeksiyonlarına karşı koruyucu etkileri olabileceği de ileri sürülmektedir (9). Psoriasiste tırnakların hızlı büyümesinin, onikomikoz gelişimini önleyici etkisi olabilmekte ve mantarların tırnak keratinine yerleşme fırsatını azaltabilmektedir (155). Psoriatik tırnaklarda bulunan yağ damlası bulgusundaki serum benzeri glikoprotein materyali, dermatofitlere karşı inhibe edici bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir (156). Ciltte ve tırnakta bulunan antimikrobiyal peptitlerin varlığı; patojenlere karşı bağışıklık savunmasını güçlendirmekte, *Candida albicans* gibi tırnak patojenlerinin büyümesini engelleyebilmektedir (157). “Psoriasisın”

gibi peptidlerin psoriasisde regülasyonu ve cilt enfeksiyonlarına karşı koruyuculuğu arttırdığı bilinmektedir (158). Dermatofitlerin, sağlıklı tırnaklardaki büyümeye kıyasla psoriatik tırnakların keratininde daha yavaş büyüdüğü gösterilmiştir (9).

Bu çalışmada biz; psoriasis hastalarında onikomikoz sıklığını ve sorumlu patojen mikroorganizmaları tespit etmeyi, aynı zamanda psoriasis olmayan popülasyona göre farklılıklarını ve başta tedavi ajanları olmak üzere onikomikoz zemin hazırlayabilecek diğer faktörleri saptamayı amaçladık. Bu çalışmanın diğer çalışmalardan önemli bir farkı; diabetes mellitus, immünsupresyon ve yakın zamanlı travma öyküsü olan hastaların çalışma dışı bırakılarak onikomikoz yanlılığının azaltılmasıdır. Bu nedenle çalışmamızda, onikomikoz zemin hazırlayan birçok risk faktöründen bağımsız olarak psoriasis ve antipsoriatik tedavi ajanlarının onikomikoz ile olan ilişkisini incelemeye yönelik daha sağlıklı veriler elde edeceğimizi düşündük. Ayrıca geniş bir tedavi yelpazemiz vardı ve tedavi gruplarını onikomikoz açısından karşılaştırma şansımız oldu.

Psoriasis tırnak yatağı ve matriksini tutup, tırnağın anatomik ve fonksiyonel yapısını değiştirebildiğinden, bu hastalarda onikomikozun, klasik onikomikozdan farklı klinik görünüm sergilemesi muhtemeldir. Bu nedenle biz, bir yandan dermatolojik muayenede onikomikoz ön tanısı koyduğumuz hastalardan mikolojik inceleme yaparken, diğer yandan da onikomikoz düşünmesek de gerek psoriatik tırnak bulgularından herhangi birisi gerekse onikodiskromi, onikoreksis, longitudinal çizgilenme, onikoşizis gibi direk psoriasisle ilişkilendirilmemiş tırnak bozukluklarının herhangi birisinin bulunması halinde ilgili tırnaktan mikolojik inceleme yaptık.

Çalışmamızda nativ veya mantar kültürü sonuçlarından herhangi birisinin pozitif olması durumunda onikomikoz tanısı koyduk. Psoriasis hastalarının %27,2'sinde, kontrol grubunun ise %80'inde onikomikoz saptadık. Çalışmamızda psoriasis hastalarında onikomikoz sıklığı kontrol grubundan daha az görünse de, kontrol grubumuz onikomikoz düşünülen hastalar olduğundan bu fark beklenen bir durumdur.

Literatürde psoriasis ve onikomikoz ilişkisini araştıran çalışmalar olmasına rağmen, maalesef bu çalışmalarda hasta seçme kriterleri arasındaki heterojenlik genel bir değerlendirmeyi imkansız kılmaktadır (8). Psoriasis hastalarında artmış onikomikoz prevalansını bildiren çok sayıda çalışma olmakla beraber, risk artışı

göstermeyen yayınlar da mevcuttur (155, 159). Onikomikozun yetişkin nüfusunun %3'ünü etkilediği düşünülmektedir (6). Yakın tarihte yayınlanan 10 çalışmanın göz önünde bulundurulduğu sistematik bir derlemede onikomikoz prevalansının psoriasisli hastalarda %18, psoriatik olmayan popülasyonda %9,1 olduğu değerlendirilse de bu çalışmalarda hasta seçiminde farklılıklar olması objektif değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. (8).

Jendoubi ve ark. tırnak bulguları olan psoriasis hastalarını değerlendirmiş ve onikomikoz prevalansını %53 olarak bulmuş, bu yüksek prevalansın askeri popülasyonda yürütülmesi ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir (160). Gallo ve ark., 15 yılı kapsayan retrospektif çalışmasında psoriasisli olan ve olmayan hastalarda onikomikoz prevalansını değerlendirmiş, onikomikoz prevalansı sırasıyla; %49,1 ve %51,3 olarak saptamış ve psoriasis hastalarında onikomikoz sıklığını benzer bulmuştur (153). Alves ve ark.'nın çalışmasında ise onikomikoz düşündürecek tırnak bulguları olan psoriasis hastalarının %57.89'unda onikomikoz tespit etmiştir (154).

Biz çalışmamızda psoriasisli olup, tırnak değişikliği olan hastaların dörtte birinden fazlasında (%27,2) onikomikoz tespit etsek de bu oran literatürdeki çalışmalardan düşüktü. Biz çalışmamızda onikomikozla uyumlu olmasa da tırnak bozukluğu olan her tırnaktan mikolojik inceleme yaptığımızdan, literatürde tespit edilenden daha düşük sıklıkta onikomikoz saptadık.

Psoriasis grubundaki hastaların %55,6'sının ön tanısı onikomikozdu. Onikomikoz düşündüğümüz hastalarda onikomikoz sıklığını %40 oranında, literatürle benzer şekilde bulduk. Ancak dermatolojik muayenede onikomikoz düşünülmeyen hastaların yaklaşık %11'inde nativ ve kültürde mantar elemanı tespit ettik. Bu nedenle biz, psoriasis hastalarında tırnak değişiklikleri onikomikozla uyumlu olmasa da onikomikozun eşlik edebileceği, tırnak değişikliği olan tüm hastalardan mikolojik inceleme yapılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz.

Psoriasisli hastaların %57,8'sinde mantar kültüründe 2 ve daha fazla sayıda ajan ürerken bu oran kontrol grubunda %20,8'di. Bizim çalışmamız, psoriasis hastalarında birden fazla fungal ajan üreme sıklığının, normal popülasyondan daha sık olduğunu gösteren ilk çalışma olup, literatürde buna ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Buradan yola çıkarak biz, psoriasis hastalarındaki onikomikoz taramasında nativ incelemeyle yetinilmeyip, mantar kültürünün de yapılmasının, olası dermatofit veya

dermatofit dışı diğer fungal ajanları da ortaya çıkaracağını ve bu hastalarda daha uygun tedavi ajanlarının seçimine olanak sağlayacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızda dikkat çeken diğer bulgu kontrol grubuna göre psoriasis hastalarının mantar kültüründe artan sıklıkta dermatofit dışı küflerin üremesiydi. Dermatofit ve dermatofit dışı küf birlikteliği, kontrol grubunda %4,2 oranındayken, psoriasis grubunda bu oran %47,4'tü. Sadece dermatofit üremesi oranı kontrol grubunda %79,2'ken, psoriasis grubunda %36,8'di. *Candida* üreme oranları ise her iki grupta benzerdi.

Psoriasis hastalarında onikomikoz etkenleri ile ilgili literatür verileri oldukça çelişkilidir. Çalışmaların heterojenliği ise genel değerlendirmeyi zorlaştıran en önemli sınırlayıcıdır. Bazı çalışmalarda psoriasis hastalarında onikomikoz etkenlerinin psoriasis olmayan hastalarla benzer olduğu gösterilmiştir (161). Bazı çalışmalarda dermatofitlere bağlı onikomikoz sıklığında artış bildirilirken (162), birçok çalışmada ise mayaların yüksek prevalansından söz edilmiştir (8, 163, 164). Salomon ve ark., Leibovici ve ark., Romaszkievicz ve ark., bizim çalışmamıza benzer şekilde artmış dermatofit dışı küf oranından çalışmalarında bahsetmişlerdir (165-167).

Gallo ve ark., retrospektif çalışmalarında birçok çalışmadan farklı olarak mayaların, psoriatik olmayan hastalarda psoriatik hastalardan önemli ölçüde daha yaygın olduğunu bildirmişlerdir (153). Türkiye'den Kaçar ve ark. çalışmalarında psoriasis grubunda dermatofitlere bağlı onikomikoz riskinin arttığını, kontrol grubunda ise dermatofit dışı küflerin sık ürediğini ancak sıklığının psoriasis grubuyla benzer olduğunu ifade etmişlerdir (162). Leibovici ve ark. çalışmalarında tırnak bulguları olan psoriasis hastalarında sağlıklı kontrollerle yaklaşık olarak aynı yüzdelerde dermatofit ve maya bulmuşlardır. Bununla birlikte, psoriatik hastalarda daha yüksek oranda dermatofit dışı küf üremesi olmuştur (%5,2 oranına karşılık %0)(166). Romaszkievicz ve ark.'nın çalışmasında tırnak değişikliği olan hastalar, psoriasis olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmış ve iki grup arasında onikomikoz sıklığı açısından fark saptanmamakla beraber psoriasis grubunda dermatofit dışı küf üremesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuş (167). Bahsi geçen son iki çalışmanın verileri bizim sonuçlarımızı desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda saptadığımız psoriasisli hastalarda artan dermatofit dışı küf üremesinin yüksek sıklığının onikomikoz tedavisinde önemli olup olmayacağı net

değildir. Bir çalışmada dermatofitlere dermatofit dışı küflerin eşlik etmesinin tedavi direncine sebep olmadığı görüşüne yer verilmiştir (168). Fakat başka bir çalışmada *Aspergillus*'a bağlı onikomikozun tedaviye iyi yanıt verdiği belirtilirken; *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium spp.*, *Acremonium spp.*'e bağlı onikomikozun klasik tedavilere (sistemik itrakonazol, sistemik terbinafin, tırnak plağı avulsiyonundan sonra topikal terbinafin ve siklopiroks tırnak cilası) dirençli olduğu sonucuna varılmıştır (169). Psoriasisli hastalarda onikomikoz tedavisini değerlendiren literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada psoriasisli hastalarda dermatofitik onikomikoz riskinin arttığı düşünülmüş ve terbinafin tedavisi verilmiş, kontrol grubuna göre terapötik sonuçlar benzer bulunmuştur. Hasta sayısının az olması çalışmanın en önemli kısıtlayıcısıdır (162). Başka bir çalışmada kendi çalışmalarında bu veriyi sunmamakla beraber psoriatik tırnaklarda *Candida* ve dermatofit olmayan küflerin artmış sıklığı nedeniyle daha etkili olabileceği düşünülerek pulse itrakonazol tedavisi verilmiş (170, 171), psoriasis hastalarında onikomikozun itrakonazol ile tedavisine yanıtın genel popülasyondan daha düşük olduğu bulunmuştur. Çalışmanın kısıtlılığı vaka sayısının azlığı ve kontrol grubunun olmamasıdır (171).

Çalışmamızda psoriasis grubunun mantar kültüründe üreyen ajanların ilişkisi olduğu komorbiditeler ve laboratuvar özelliklerini de değerlendirdik. Mantar kültüründe *Aspergillus* üreyen hastaların ferritin düzeylerini anlamlı olarak yüksek saptadık. Demir, mantar büyümesi için önemli bir elementtir ve *Aspergillus* için temel besin maddesidir (172). Birkaç çalışmada hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda *Aspergillus* etkeninin de dahil olduğu invaziv küf enfeksiyonlarının, demir yükü artmış ve ferritin düzeyi yüksek (>1000ng/ml) hastalarda daha sık geliştiği saptanmıştır (173, 174). Bu çalışmalarda referans alınan ferritin değeri, demir yükünü bu şekilde arttıracak hematolojik maligniteye sahip olmayan bizim hastalarımızla ilişkilendirilmesi eldeki verilerle mümkün görünmemektedir. Yanı sıra obezitesi olan psoriasis hastalarında mantar kültüründe *Aspergillus* üremesini obez olmayan hastalardan daha sık bulduk. Obezite onikomikoz için risk faktörlerindendir. Literatürde obezite ile kandidal onikomikoz ilişkilendirilse de bu çalışmalarda diabetes mellituslu hastalar ekarte edilmemiştir. (175-177). Bizim çalışmamızda diabetes mellituslu hastaların çalışma dışı tutulması, kandidal onikomikoz sıklığını psoriasisli olmayan hastalarla benzer düzeyde bulmamıza neden olmuş olabilir.

Biz tiroid hastalığına sahip hastaların hiçbirinde mantar kültüründe üreme izlemedik. Hastaların tamamının hipotiroidisi vardı, ortalama TSH ve serbest T4 düzeyleri referans değer aralığındaydı. Onikomikoz ve tiroid hastalıkları ile ilgili veriler daha çok vaka bildirileri düzeyindedir (178, 179). Bir çalışmada hipo- ve hipertiroidizmli hastalarda tırnağın mantar enfeksiyonları araştırılmış ve tiroid bozuklukları ile *C. albicans* ile artmış risk saptanmıştır; ancak tiroid hastalığının türüne göre fark saptanmamıştır (180).

Psoriasis hastalarında topikal ve sistemik immünsupresif ilaç kullanımı onikomikoz gelişimini kolaylaştırabilir, nitekim literatürde bu konuda az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda psoriasis hastalarının kullandıkları tedavi ajanları göz önünde bulundurulmamıştır. Biz çalışmamızda psoriasis hastalarında, tedavi gruplarındaki nativ ve kültür sonuçlarını ayrıca değerlendirdik. Onikomikoz oranları tedavi kullanmayan hastalarda %31,3, topikal tedavi kullananlarda %25, metotreksat kullananlarda %60, asitretin kullananlarda %8,3, anti-TNF- α tedavi grubunda %42,9 (adalimumab kullananlarda %42,9, sertolizumab kullananlarda %50, infliksimab kullananlarda %50, etanersept kullananlarda %0), ustekinumab kullananlarda %20, sekukinumab kullananlarda ise %15,4 olarak tespit ettik. Metotreksat ve anti-TNF- α tedavi ajanları alan hastalarda onikomikoz daha sıklıkla görüldü. Tedavi almayan gruba göre asitretin, ustekinumab, sekukinumab kullanan hastalardaki düşük prevalans dikkat çekiciydi. Sekukinumab kullanan onikomikozlu hastaların kültüründe *Candida* üremesi olmazken, *Trichophyton spp.* ve dermatofit dışı küf birlikteliği saptadık. Tedavi gruplarında onikomikoz sıklığı ve mantar kültüründe üreyen ajanlar arasında anlamlı istatistiksel ilişki izlemedik ($p>0,05$).

Bir çalışmada topikal ve sistemik immünsupresif tedavi almayan, onikomikoz şüphesi taşıyan psoriasisli hastalardan alınan örneklerde onikomikoz sıklığı %34,8 olarak verilmiş ve genel popülasyona göre bu oranın yüksek bulunduğu belirtilmiştir. En sık izole edilen mikolojik etkenler mayalar ve dermatofit dışı küfler olmuştur. Ancak çalışmanın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır (181). Birkaç çalışmada sistemik tedavi kullanımının yalnızca topikal tedavi kullanımına göre onikomikoz riskini arttırdığı bildirilmiş; ancak spesifik tedavi ajanı konusunda anlamlı veri sunamamışlardır (167, 182).

Metotreksatın tırnak büyümesini önemli ölçüde yavaşlattığına, aynı zamanda immüsupresif bir etki yaparak mantarların artışı için zemin oluşturduğuna dair kanıtlar vardır (183). Psoriasis hastalarında sistemik tedavilere göre onikomikoz riskinin incelendiği Alves ve ark.'nın çalışmasında diğer tedavi gruplarında hasta sayısı az olmakla beraber metotreksat kullanımı artmış onikomikoz riski ile ilişkilendirilmiştir (154). Bizim çalışmamız da metotreksat ile bu ilişkiyi desteklemektedir.

Al-Mutairi ve ark. yaptıkları randomize, prospektif, açık etiketli çalışmada; etanersept, infliksimab, adalimumab alan, tırnak tutulumu olan psoriatik hastalarda ve herhangi bir biyolojik ajan almayan hastalardan oluşan kontrol grubunda onikomikoz riskini karşılaştırmış, anti-TNF- α ajanlarla tedavi gören hastalardan 24. haftada tırnak örnekleri alınmış ve onikomikoz insidansı, kontrollerin %13,9'una kıyasla %20,3 saptanmış ve infliksimab için risk istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (184). Bizim çalışmamızda saptanan anti-TNF- α ile tedavi edilen hastalarda artmış onikomikoz prevalansı bu ilişkiyi doğrulamaktadır.

IL-17 inhibitörleri ile tedavi edilen psoriasisli hastalarda mukokutanöz *Candida* enfeksiyonlarının gelişimini inceleyen bir derleme yapılmış. Derlemede *Candida* enfeksiyonlarının insidansının sadece küçük bir derece arttığı tespit edilmiştir. Bu enfeksiyonların genellikle hafif-orta şiddette ve klasik tedaviye yanıt veren enfeksiyonlar olduğu bildirilmiştir. Tırnağın *Candida* enfeksiyonundan hiçbir çalışmada kayda değer düzeyde bahsedilmemiştir (185). Yukarıda bahsi geçen Alves ve ark. çalışmasında sekukinumab tedavisi alan 2 hastada onikomikoz saptanmamıştır (154). Bizim çalışmamızda Sekukinumab tedavisiyle *Candida* onikomikozu arasında ilişki gösterilmemiştir.

Psoriasisin tedavisi ve onikomikoz ilişkisi ile ilgili göz önünde bulundurulması gereken bir konu da, kullanılan tedavi ajanlarının, tırnak psoriasisini tedavi ederek aktif psoriasis hastalığından kaynaklı onikomikoza zemin oluşturan faktörlerin ortadan kaldırabilmesi olasılığıdır (186-188). Nitekim tedavi kullanmayan hastalarımızdaki onikomikoz oranına (%31,3) göre, asitretin, sekukinumab ve ustekinumabtaki düşük onikomikoz sıklığı dikkat çekicidir. Çalışmamızın bu bulgusu, birçoğu immüsupresyona neden olan ve bu yüzden onikomikoza yatkınlaştırıcı rol oynayabileceği düşünülen psoriasise yönelik sistemik tedavi seçeneklerinin, bunun

aksine tırnak değışikliklerini iyileştirerek onikomikoz sıklığını azaltabileceğini ortaya koymaktadır.

Psoriasis ve onikomikoz ilişkisini incelemeye yönelik yapılan çalışmalarda önemli bir diğer konu ayırıcı tanıda klinik bulguların yol gösterici olup olamayacağıdır. Psoriasisin tırnak tutulumunun onikomikoz ile klinik benzerlikleri tırnak bozukluğu olan hastalarda ayırıcı tanıyı zorlaştırmaktadır. Bu konuyu aydınlatmaya yönelik çalışmalar olmakla beraber örtüşen bulguların olması ve kesin kriterlerin belirlenememesi nedeniyle yazarların çoğu; tırnak bozukluğu olan tüm psoriasisli hastalarda, özellikle topikal steroid ya da immünsupresif sistemik tedavi başlamadan önce mikolojik inceleme yapılmasını önermektedir (8, 160, 166).

Çalışmamıza katılan psoriasisli hastaların tırnak bulgularını incelediğimizde klinik olarak hastalarımızın %33,3'ünde psoriatik tırnak düşündük. Literatürde psoriasis hastalarının %10-82'si gibi geniş aralıkta tırnak tutulumu prevalansı bildirilmektedir (189). Bizim çalışmamızdaki psoriatik tırnak oranının nispeten düşük olmasının sebebi hastaların yüksek oranda (%80,2) tedavi kullanıyor olması ile açıklanabilir. Nitekim herhangi bir tedavi almayan hastalarımızın %68,8 gibi yüksek bir oranında psoriatik tırnak mevcuttu.

Çalışmamıza katılan psoriasis hastalarının %49,4'ünde psoriasisin matriks bulgularından en az biri, %97,5'inde ise yatak bulgularından en az biri bulunmaktaydı. Pitting %39,5 görülme oranıyla en sık, tırnak plağında ufalanma %12,3 ile ikinci en sık saptanan matriks bulgusuydu. Subungual hiperkeratoz %93,8, onikoliz %30,9, yağ damlası %17,3 oranlarıyla en sık görülen yatak bulgularıydı. Çeşitli çalışmalarda psoriasisli hastalarda en sık tırnak bulgusu %72,5-84 oranlarında pitting, ikinci en sık bulgu %52,7-73,8 oranlarında onikoliz olarak saptanmıştır. Subungual hiperkeratoz %23,1-43,7, plakta ufalanma %7,7-17,5, yağ damlası %3,1-42,5 geniş değer aralıklarında bildirilmiştir (190-193). Tunus'ta askeri hastanede yapılan bir çalışmada ise subungual hiperkeratoz %65,5 ile en sık bulgu, onikoliz %62,9 ile ikinci en sık bulgu olarak bildirildi (160). Salomon ve ark. çalışmasında da en sık bulgu subungual hiperkeratoz olarak belirtildi (165). Bizim hastalarımızdaki tırnak bulgularının sıklığı literatüre benzerdir. Bazı tırnak bulgularındaki geniş oran aralığı ise muhtemelen sübjektif değerlendirmenin sonucudur.

Literatürde bazı çalışmalarda bildirilen yüksek NAPSİ skoru ile onikomikoz varlığı ilişkili bulunmuştur (152-154). Yapılan bir çalışmada onikomikozu olan hastalarda yüksek NAPSİ skoru hesaplanmasının yanı sıra izole *Candida* enfeksiyonu olan hastalarda bu skorun daha da yüksek olduğunu bildirilmiştir. Antipsoriatik tedavi ile ilgili ise yeterli bilgi sunulmamıştır (194). Bizim çalışmamızda onikomikoz varlığı ve mikolojik ajan ile NAPSİ skoru arasında ilişki tespit edilmedi. Bunun nedeni, muhtemelen hastalarımızın büyük çoğunluğunun tedavi altında (%80,2) olmasıdır.

Tırnak psoriasis ve onikomikoz ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma olmasına rağmen ayırıcı klinik bulgular ile ilgili veriler maalesef sınırlıdır ve çok az sayıda çalışmada bahsedilmektedir (167, 194). Genel popülasyonda onikomikozun en sık klinik bulguları renk değişikliği, subungual hiperkeratoz, onikoliz olarak sunulmaktadır (5). Jendoubi ve ark. tırnak psoriasisinde diğer bulgulardan daha özgül kabul edilen pitting, yağ damlası ve splinter hemoraji gibi tırnak bulgularının, onikomikozun yokluğu ile ilişkili olmadığını, tırnak bozukluğunun tipi ile onikomikoz varlığı arasında bir ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir (160). Gallo ve ark. ise istatistiksel veri sunmamakla beraber klinik deneyimlerinin hiperkeratotik tırnakların ve uzamış onikolizin (tırnak plağının yaklaşık >%50'si) genellikle psoriatik tırnağa eşlik eden onikomikoz ile daha fazla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (153). Bir çalışmada psoriasisli hastalarda klinik olarak onikomikoz ile uyumlu tırnak değişiklikleri olarak onikoliz ve/veya subungual hiperkeratoz bulguları belirtilmiş, ancak bu seçimin sebebi yeterince izah edilmemiştir (154). Piraccini ve ark. dijital dermoskopi yardımı ile onikomikoz düşündürecek dermoskopik bulguları; proksimal kıvrıma doğru uzanan onikolitik alanın keskin sınırlı, tırtıklı proksimal kenarı, onikolitik tırnak plağına yerleşmiş beyazdan sarı-turuncu-kahverengiye kadar değişen farklı renklerde longitudinal çizgiler, “aurora borealis’e” benzeyen renklerde mat tırnak plağı olarak sunmuştur (195).

Bizim çalışmamızda dermatolojik muayenede onikodiskromi bulgusunu onikomikoz varlığı açısından anlamlı bulduk ($p<0,05$). Onikodiskromisi olan hastaların %34,3'ünde mantar kültüründe üreme izledik. Mantar kültüründe üreyen ajana göre onikodiskromi ve diğer tırnak bozukluklarıyla ilişkili anlamlı bir bulguya rastlamadık ($p>0,05$). Literatürde psoriasis hastalarında onikodiskromi ile onikomikoz ilişkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Psoriasis hastalarında her ne kadar

onikomikoz öntanısı düşünülmesine de onikodiskromi varlığında hastalardan mikolojik inceleme yapılmasının gerektiğini düşünüyoruz.

Psoriasisın sadece bir deri hastalığı olmadığı son yıllarda anlaşılmıştır. Psoriasisın geniş klinik spektrumlu sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğu ve psoriasisle ilişkili sitokinlerin başka hastalıkları indükleyebildiği kabul gördü. Yapılan bir kohort çalışmada, orta ila şiddetli psoriasisli hastaların, sağlıklı bireylere göre yaklaşık 6 yıl daha kısa ömre sahip olduğu bulunmuştur ve bunun, inflamasyonun neden olduğu kardiyovasküler patolojilere bağlı olduğu varsayılmıştır (196). Yanı sıra biyolojik tedavilerin sistemik inflamasyonu baskılayarak kardiyometabolik komorbiditeleri azaltabileceğine yönelik çalışmalar bulunmaktadır (196).

Çalışmamızda psoriasisli hastalarda hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık prevalansları %12,5, kontrol grubunda ise %20 olarak bulundu. Ancak kontrol grubuyla arasındaki fark anlamlı değildi. Psoriasisli hastalarımızın %30,9 gibi yüksek bir oranda obezitesi vardı. Kontrol grubuna kıyasla bu fark anlamlıydı ($p<0,05$). Psoriasis grubunun ortalama vücut kitle indeksi $28,13\pm0,52$ 'ydi. Diabetes mellituslu hastaları çalışmamıza dahil etmememize rağmen metabolik sendrom prevalansımız %13,6, dislipidemi %6,2 olarak saptandı.

Birçok çalışma, psoriasiste artan hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskini göstermiştir (197). Psoriasis hastalarında miyokard infarktüsü ve diğer vasküler patolojiler için risk faktörlerinin insidansını araştıran bir çalışmada; diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite ve hiperlipidemi için psoriasis olmayan popülasyona göre artmış risk oranları buldular (198). Psoriasis ve obezite ilişkisini inceleyen bir derlemede genel popülasyona göre psoriasis hastalarında obezite prevalansı ve insidansı yüksek bulunmuştur (199). Retrospektif bir çalışmada vücut kitle indeksindeki artışın psoriasis gelişim riski arasında dereceli bir ilişki kanısına varılmıştır (200). Epidemiyolojik çalışmalarda psoriasisli hastalarda metabolik sendrom prevalansı %20 ile %50 arasında değişmektedir ve metabolik sendroma sahip olma riskinin psoriatik hastalarda psoriatik olmayan bireylere göre arttığı ifade edilmiştir (201).

Çalışmamıza katılan psoriasisli hastalarda %9,9 tiroid hastalığı oranına karşılık, kontrol grubunda tiroid hastalığına sahip hasta yoktu. Psoriasis ve tiroid hastalıkları ilişkisini incelemeye yönelik çalışmaların çoğu pozitif bir ilişki

gösteriyorken, birkaç makale bağlantı göstermemiştir (202-204). Psoriasisli hastalarda tiroid otoantikörlerinin arttığını söyleyen yayınlar mevcuttur (204). Literatür verileri; psoriasisli hastalarda rutin tiroid patolojilerine yönelik testlerin yapılmasına yönelik öneriler için, ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda psoriatik artrit prevalansı %30,9'dur. Alinaghi ve ark.'nın yaptıkları yakın tarihli bir derlemede psoriasisli hastalarda psoriatik artrit prevalansı %19.7 (%18.5-20.9) olarak bildirilmiştir (205). Çalışmamızda tırnak bulgusu olan hastaları dahil etmemiz ve biyolojik ajan kullanan hastaların fazla sayıda olması nedeniyle psoriatik artriti literatürden daha sık izledik.

Çalışmamızda obezitesi olan psoriasis hastaların %44'ünün, obezitesi olmayanların %25'inin psoriatik artriti izlememize rağmen aradaki fark anlamlı değildi. Ancak literatürde obezite ile psoriatik artrit gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur (206). Ayrıca çalışmamızda biyolojik tedavi kullanan hastalarda obezite sıklığı, topikal tedavi kullananlardan çok daha fazlaydı. Çalışmalar obezitesi olan hastaların tedaviye daha dirençli olduğunu bildirmektedir (207). Obezitenin hem psoriatik artrit ile ilişkisi hem de tedaviye direnç sebeplerinden olması, obezitesi olan hastalarda yüksek biyolojik tedavi kullanımını açıklayabilir.

Psoriasis grubuna, belirtilen tırnak değişiklikleri olan hastalar dahil edilirken; kontrol grubu, sadece onikomikoz düşünülen hastalardan oluşturuldu. Böylece iki grup arasında mikolojik ajan farklılıklarını tespit edebildik. Ancak normal popülasyondan oluşan kontrol grubumuzun olmaması psoriasis hastaları ile genel popülasyonun onikomikoz prevalansını kıyaslamamızı engelledi. Bazı tedavi gruplarında hasta sayısının az olması ise istatistiksel değerlendirme yapamamıza neden oldu. Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı, antipsoriatik tedavi başlanmadan önce, hastaların onikomikozları olup olmadığıydı. Antipsoriatik tedavi ile onikomikoz ilişkisini incelemek için daha geniş tedavi gruplarında ve prospektif yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak psoriasis ve onikomikoz ilişkisini incelemek, komorbiditeler, antipsoriatik tedavi başta olmak üzere çok sayıda faktörü değerlendirmeyi gerektirdiği için oldukça zor ve karmaşıktır. Psoriasisli hastalarda onikomikozun artmış prevalansı ve ayırıcı tanının klinik olarak zor olması nedeniyle tırnak bulgusu olan tüm psoriasisli hastalarda mikolojik inceleme gerekmektedir. Ayrıca psoriasis hastalarında birden

fazla fungal ajanın üreyebilmesi ve dermatofit dışı küflerin daha sık görülmesi, bunun da potansiyel antifungal tedaviye direnç sebebi olabilmesinden dolayı, nativ ve mantar kültürü incelemelerinin birlikte yapılması gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır. Metotreksat ve anti-TNF- α tedavi alan psoriasis hastalarında onikomikoz sıklığı, tedavi almayan hastalardan yüksek olduğundan, bu hastalardaki tırnak değişiklikleri onikomikoz varlığı açısından daha detaylı değerlendirilmelidir.



5. KAYNAKLAR

1. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci* 2019; 20(6):1475-1479.
2. Benhadou F, Mintoff D, Del Marmol V. Psoriasis: Keratinocytes or Immune Cells - Which Is the Trigger? *Dermatol (Basel, Switzerland)*. 2019; 235(2): 91-100.
3. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *JJEADV* 2017; 31(2): 205-212.
4. Bardazzi F, Starace M, Bruni F, Magnano M, Piraccini BM, Alessandrini A. Nail Psoriasis: An Updated Review and Expert Opinion on Available Treatments, Including Biologics. *Acta Dermato-Venereologica*. 2019; 99(6): 516-23.
5. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH. Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. *J Cutaneous Med Surgery* 2017; 21(6): 525-539.
6. Beuscher TL, Kelechi TJ. Onychomycosis: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Journal of wound, ostomy, and continence nursing : official publication of The Wound. Ostomy Continence Nurs Soci* 2019; 46(4): 333-335.
7. Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80(4): 835-851.
8. Klaassen KM, Dulak MG, van de Kerkhof PC, Pasch MC. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereo JEADV*. 2014;28(5):533-41.
9. Rigopoulos D, Papanagiotou V, Daniel R, 3rd, Piraccini BM. Onychomycosis in patients with nail psoriasis: a point to point discussion. *Mycoses* 2017; 60(1): 6-10.
10. Notario J, Deza G, Vilarrasa E, Valentí F, Muñoz C, Mollet J, et al. Treatment of patients with plaque psoriasis with secukinumab in a real-life setting: a 52-week, multicenter, retrospective study in Spain. *J Dermatol Treatment* 2019; 30(5): 424-429.

11. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, Blanco R, Maradiaga M, Tahir H, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Research & Therapy* 2017; 19(1): 285-290
12. Filler SG, Yeaman MR, Sheppard DC. Tumor necrosis factor inhibition and invasive fungal infections. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious. Dis Soci Am* 2005; 41(3): 208-212.
13. Haneke E. Anatomy of the nail unit and the nail biopsy. *Semin Cutan Med Surg.* 2015; 34(2): 95-100
14. Karakaş, AA, Sarıkcıoğlu L. Tırnak anatomisi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2016(3): 1-4.
15. Wollina U, Nenoff P, Haroske G, Haenssle HA. The Diagnosis and Treatment of Nail Disorders. *Deutsches Arzteblatt International* 2016; 113(29-30): 509-518.
16. Baswan S, Kasting GB, Li SK, Wickett R, Adams B, Eurich S, et al. Understanding the formidable nail barrier: A review of the nail microstructure, composition and diseases. *Mycoses* 2017; 60(5): 284-295.
17. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(1): 1-27.
18. de Berker D. Nail anatomy. *Clin Dermatol* 2013; 31(5): 509-515.
19. Cashman MW, Sloan SB. Nutrition and nail disease. *Clin Dermatol* 2010; 28(4): 420-425.
20. Rodriguez-Takeuchi SY, Villota V, Renjifo M. Anatomy and pathology of the nail and subungual space: Imaging evaluation of benign lesions. *Clin İmag* 2018; 52: 356-364.
21. Zaiac MN, Walker A. Nail abnormalities associated with systemic pathologies. *Clin Dermat* 2013; 31(5): 627-649.

22. Singal A, Arora R. Nail as a window of systemic diseases. Indian Dermatol online J 2015; 6(2): 67-74.
23. Tully AS, Traves KP, Studdiford JS. Evaluation of nail abnormalities. Am Family Physician 2012; 85(8): 779-787.
24. A. FK. Sistemik hastalıklarda tırnak bulguları. Koçyiğit P. Tırnaklarımız. 1. Baskı. Ankara. Türkiye Klinikleri. 2020: 47-53.
25. Şahin MT. Eritronişi. Koçyiğit P. Tırnaklarımız. 1. Baskı. Ankara. Türkiye Klinikleri. 2020: 13-15.
26. de Berker D. Erythronychia. Dermatol Therapy 2012; 25(6): 603-611.
27. Demirdağ HG, Akay BN. Melanonişi. Koçyiğit P. Tırnaklarımız. 1. Baskı. Türkiye Klinikleri. 2020: 16-22.
28. Zaias N, Escovar SX, Zaiac MN. Finger and toenail onycholysis. JEADV 2015; 29(5): 848-853.
29. Shemer A, Daniel CR, 3rd. Common nail disorders. Clin Dermatol 2013; 31(5): 578-586.
30. Malan M, Dai Z, Jianbo W, Quan SJ. Onycholysis an early indicator of thyroid disease. Pan African Med J 2019; 32: 31-35.
31. Chessa MA, Iorizzo M, Richert B, López-Estebarez JL, Rigopoulos D, Tosti A, et al. Correction to: Pathogenesis, Clinical Signs and Treatment Recommendations in Brittle Nails: A Review. Dermatol Therapy 2020; 10(1): 231-232.
32. Haber JS, Chairatchaneeboon M, Rubin AI. Trachyonychia: Review and Update on Clinical Aspects, Histology, and Therapy. Skin App Disord 2017; 2(3-4): 109-115.
33. Braswell MA, Daniel CR, 3rd, Brodell RT. Beau lines, onychomadesis, and retronychia: A unifying hypothesis. J Am Acad Dermatol 2015; 73(5): 849-855.
34. Haber R, Khoury R, Kechichian E, Tomb R. Splinter hemorrhages of the nails: a systematic review of clinical features and associated conditions. Int J Dermatol 2016; 55(12): 1304-1310.

35. Okut EB, Dereli T. Tırnağı tutan inflamatuvar hastalıklar. Koçyiğit P. Tırnaklarımız. 1. Baskı. Türkiye Klinikleri, 2020: 54-9.
36. Piraccini BM, Alessandrini A. Drug-related nail disease. Clin Dermatol 2013; 31(5): 618-626.
37. Gupta AK, Stec N, Summerbell RC, Shear NH, Piguet V, Tosti A, et al. Onychomycosis: a review. JEADV 2020; 34(9): 1972-1990.
38. Bitew A, Wolde S. Prevalence, Risk Factors, and Spectrum of Fungi in Patients with Onychomycosis in Addis Ababa, Ethiopia: A Prospective Study. J Tropical Med 2019; 2019: 6526- 6534.
39. Güvenç U, Özkan K, Kaya Tİ. Tırnak mantar hastalıkları ve medikal tedavisi. Koçyiğit P. Tırnaklarımız. 1. Baskı. Türkiye Klinikleri. 2020: 23-29.
40. Youssef AB, Kallel A, Azaiz Z, Jemel S, Bada N, Chouchen A, et al. Onychomycosis: Which fungal species are involved? Experience of the Laboratory of Parasitology-Myecology of the Rabta Hospital of Tunis. J Mycolog Med 2018; 28(4): 651-654.
41. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Hon KL, Barankin B, Leung AAM, et al. Onychomycosis: An Updated Review. Recent Patents İnflammation & Allergy Drug Discovery. 2020; 14(1): 32-45.
42. Haghani I, Shams-Ghahfarokhi M, Dalimi Asl A, Shokohi T, Hedayati MT. Molecular identification and antifungal susceptibility of clinical fungal isolates from onychomycosis (uncommon and emerging species). Mycoses 2019; 62(2): 128-143.
43. Bodman MA, Krishnamurthy K. Onychomycosis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, Stat Pearls Publishing LLC, 2021.
44. Piraccini BM, Alessandrini A. Onychomycosis: A Review. J Fungi (Basel, Switzerland). 2015; 1(1): 30-43.
45. Shemer A. Update: medical treatment of onychomycosis. Dermatol Therapy 2012; 25(6): 582-593.

46. Velasquez-Agudelo V, Cardona-Arias JA. Meta-analysis of the utility of culture, biopsy, and direct KOH examination for the diagnosis of onychomycosis. *BMC Infect Dis* 2017; 17(1): 166.
47. Ghannoum M, Mukherjee P, Isham N, Markinson B, Rosso JD, Leal L. Examining the importance of laboratory and diagnostic testing when treating and diagnosing onychomycosis. *Int J Dermatol* 2018; 57(2): 131-138.
48. Bock M, Maiwald M, Kappe R, Nickel P, Näher H. Polymerase chain reaction-based detection of dermatophyte DNA with a fungus-specific primer system. *Mycoses*. 1994; 37(3-4): 79-84.
49. Yaylı S, Topbaş M, Arıca DA, Tuğcugil S, Çapkin E, Bahadır S. Trabzon ilinde psoriasis prevalansı. *Turkderm*. 2016; 141-144.
50. Serdaroğlu S, Parlak A, Engin B, Bahçetepe N, Keskin S, Antonova M. The Prevalance of Psoriasis and Vitiligo in a Rural Area in Turkey. *J Turk Acad Dermatol*. 2012; 6: 1261-1265.
51. Kerkhof P, Nestle F. Psoriasis. *Dermatology*. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (edt) 3rd ED. 2012: 135-156.
52. Duffy DL, Spelman LS, Martin NG. Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29(3): 428-434.
53. Generali E, Ceribelli A, Stazi MA, Selmi C. Lessons learned from twins in autoimmune and chronic inflammatory diseases. *J Autoimmunity* 2017; 83: 51-61.
54. Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L, Skytthe A, Junker P. On the heritability of psoriatic arthritis. Disease concordance among monozygotic and dizygotic twins. *Ann Rheumatic Dis* 2008; 67(10): 1417-1421.
55. Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2): 51-56.
56. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *Int J Mol Sci* 2017; 18(12):141-145.

57. The International Psoriasis Genetics Study: assessing linkage to 14 candidate susceptibility loci in a cohort of 942 affected sib pairs. *Am J Human Gen* 2003; 73(2): 430-437.
58. Alexander H, Nestle FO. Pathogenesis and immunotherapy in cutaneous psoriasis: what can rheumatologists learn? *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29(1): 71-78.
59. Mallon E, Newson R, Bunker CB. HLA-Cw6 and the genetic predisposition to psoriasis: a meta-analysis of published serologic studies. *J Invest Dermatol* 1999; 113(4): 693-695.
60. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Jónsson HH, et al. Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients--an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol* 2006; 126(4): 740-745.
61. Strange A, Capon F, Spencer CC, Knight J, Weale ME, Allen MH, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nature Gen* 2010; 42(11): 985-990.
62. Nair RP, Ruether A, Stuart PE, Jenisch S, Tejasvi T, Hiremagalore R, et al. Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008; 128(7): 1653-1661.
63. Eder L, Chandran V, Gladman DD. What have we learned about genetic susceptibility in psoriasis and psoriatic arthritis? *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27(1): 91-98.
64. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Seminars in Immunopathol* 2016; 38(1): 11-27.
65. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clinics in Dermatol* 2007; 25(6): 524-528.
66. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Eng J Med* 2009; 361(5): 496-509.
67. Albanesi C, Madonna S, Gisondi P, Girolomoni G. The Interplay Between Keratinocytes and Immune Cells in the Pathogenesis of Psoriasis. *Frontiers in Immunol* 2018; 9: 1549-1560.

68. Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25(6): 616-624.
69. Piskin G, Sylva-Steenland RM, Bos JD, Teunissen MB. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *J Immunol (Baltimore)* 2006; 176(3): 1908-1915.
70. Heidenreich R, Röcken M, Ghoreschi K. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. *Int J Exper Pathol* 2009; 90(3): 232-248.
71. Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2011; 303(10): 691-705.
72. Bachelez H. Immunopathogenesis of psoriasis: recent insights on the role of adaptive and innate immunity. *J Autoimmunity* 2005; 25: 69-73.
73. Ergun T. Psoriasis Etiyopatogenezinde Güncel Bilgiler. Alpsoy E, Ergun T, Şendur N. Tüm yönleriyle Psoriasis. İstanbul: Galenos Yayınevi, 2020: 19-26.
74. Schön MP, Erpenbeck L. The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis Links Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis. *Frontiers in Immunol* 2018; 9: 1323.
75. Wolk K, Sabat R. Interleukin-22: a novel T- and NK-cell derived cytokine that regulates the biology of tissue cells. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2006; 17(5): 367-380.
76. Bovenschen HJ, van de Kerkhof PC, van Erp PE, Woestenenk R, Joosten I, Koenen HJ. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin. *J Invest Dermatol* 2011; 131(9): 1853-1860.
77. Wang WM, Jin HZ. Skin Microbiome: An Actor in the Pathogenesis of Psoriasis. *Chin Med J* 2018; 131(1): 95-98.
78. Codoñer FM, Ramírez-Bosca A, Climent E, Carrión-Gutierrez M, Guerrero M, Pérez-Orquín JM, et al. Gut microbial composition in patients with psoriasis. *Scientific Rep* 2018; 8(1): 3812-3818.

79. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *JEADV* 2002; 16(3): 241-248.
80. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clinics in Dermatol* 2007; 25(6): 606-615.
81. Qayoom S, Ahmad QM. Psoriasis and *Helicobacter pylori*. *Ind J Dermatol Venereol Leprol* 2003; 69(2): 133-134.
82. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25(6): 510-518.
83. Armstrong AW, Armstrong EJ, Fuller EN, Sockolov ME, Voyles SV. Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *Brit J Dermatol* 2011; 165(6): 1162-1168.
84. Rousset L, Halioua B. Stress and psoriasis. *Int J Dermatol* 2018; 57(10): 1165-1172.
85. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmunity Reviews* 2014; 13(4-5): 490-495.
86. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA* 2020; 323(19): 1945-1960.
87. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet (London)* 2015; 386(9997): 983-994.
88. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet (London)* 2007; 370(9583): 263-271.
89. Twelves S, Mostafa A, Dand N, Burri E, Farkas K, Wilson R, et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(3): 1021-1026.
90. Feily A, Namazi MR, Seifmanesh H. Generalized pustular psoriasis-like dermatophytosis due to *Trichophyton rubrum*. *ACTA Dermatovenereol Croatica ADC* 2011; 19(3): 209-211.
91. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *JEADV* 2018; 32(10): 1645-1651.

92. Namazi N, Dadkhahfar S. Impetigo Herpetiformis: Review of Pathogenesis, Complication, and Treatment. *Dermatol Res Practice* 2018; 2018: 5801280.
93. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, Brodsky M, Atanelov Z, Farahnik B, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckland, NZ)* 2016; 6: 93-104.
94. Wang TS, Tsai TF. Managing Scalp Psoriasis: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18(1): 17-43.
95. Engin B, Aşkın Ö, Tüzün Y. Palmoplantar psoriasis. *Clin Dermatol* 2017; 35(1): 19-27.
96. Beck KM, Yang EJ, Sanchez IM, Liao W. Treatment of Genital Psoriasis: A Systematic Review. *Dermatol Therapy* 2018; 8(4): 509-525.
97. Kelly A, Ryan C. Genital Psoriasis: Impact on Quality of Life and Treatment Options. *Am J Clin Dermat* 2019; 20(5): 639-646.
98. Mattsson U, Warfvinge G, Jontell M. Oral psoriasis-a diagnostic dilemma: a report of two cases and a review of the literature. *Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 120(4): 183-189.
99. Bruce AJ, Rogers RS, 3rd. Oral psoriasis. *Dermatol Clinic* 2003; 21(1): 99-104.
100. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *Anais Brasileiros De Dermatologia* 2015; 90(1): 9-20.
101. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nature Rev Rheumatol* 2019; 15(3): 153-166.
102. Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res*. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1665.
103. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005; 64(2): 14-17.

104. Ventura A, Mazzeo M, Gaziano R, Galluzzo M, Bianchi L, Campione E. New insight into the pathogenesis of nail psoriasis and overview of treatment strategies. *Drug Design, Development and Therapy* 2017; 11: 2527-35.
105. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Canadian family physician Medecin de Famille Canadien* 2017; 63(4): 278-285.
106. Kartal SP, Gökçe A. Psoriasis histopatolojisi. Alpsoy E, Ergun T, Şendur N. *Tüm Yönleriyle Psoriasis*. İstanbul: Galenos Yayınevi, 2020: 101-104.
107. Werner B, Fonseca GP, Seidel G. Microscopic nail clipping findings in patients with psoriasis. *Am J Dermatopathol* 2015; 37(6): 429-439.
108. Trevisan F, Werner B, Pinheiro RL. Nail clipping in onychomycosis and comparison with normal nails and ungual psoriasis. *Anais Brasileiros De Dermatologia* 2019; 94(3): 344-347.
109. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatol (Basel)* 2005; 210(3): 194-199.
110. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2): 206-212.
111. Torsekar R, Gautam MM. Topical Therapies in Psoriasis. *Ind Dermatol Online J* 2017; 8(4): 235-245.
112. Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clin Dermatol* 2008; 26(4): 380-386.
113. Gelmetti C. Therapeutic moisturizers as adjuvant therapy for psoriasis patients. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10: 7-12.
114. Kravvas G, Gholam K. Use of topical therapies for pediatric psoriasis: A systematic review. *Pediatric Dermatol* 2018; 35(3): 296-302.
115. Sekhon S, Jeon C, Nakamura M, Afifi L, Yan D, Wu JJ, et al. Review of the mechanism of action of coal tar in psoriasis. *J Dermatolog Treatment* 2018; 29(3): 230-232.

116. Arbiser JL, Govindarajan B, Battle TE, Lynch R, Frank DA, Ushio-Fukai M, et al. Carbazole is a naturally occurring inhibitor of angiogenesis and inflammation isolated from antipsoriatic coal tar. *J Invest Dermatol* 2006; 126(6): 1396-402.
117. Dattola A, Silvestri M, Bennardo L, Del Duca E, Longo C, Bianchi L, et al. Update of calcineurin inhibitors to treat inverse psoriasis: A systematic review. *Dermatologic Therapy* 2018; 31(6): e12728.
118. Devaux S, Castela A, Archier E, Gallini A, Joly P, Misery L, et al. Topical vitamin D analogues alone or in association with topical steroids for psoriasis: a systematic review. *JEADV* 2012; 26 (3): 52-60.
119. Morita A. Current developments in phototherapy for psoriasis. *J Dermatol* 2018; 45(3): 287-292.
120. Kemény L, Varga E, Novak Z. Advances in phototherapy for psoriasis and atopic dermatitis. *Exp Rev Clin Immunol* 2019; 15(11): 1205-1214.
121. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers in Med Sci* 2018; 33(1): 173-180.
122. Dunn LK, Gaar LR, Yentzer BA, O'Neill JL, Feldman SR. Acitretin in dermatology: a review. *J Drugs Dermatol* 2011; 10(7): 772-782.
123. Kaushik SB, Lebwohl MG. Review of safety and efficacy of approved systemic psoriasis therapies. *Int J Dermatol* 2019; 58(6): 649-658.
124. Pasch MC. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. *Drugs* 2016; 76(6): 675-705.
125. Feldman SR, Garton R. Cyclosporin in psoriasis: how? *JEADV* 2004; 18(3): 250-253.
126. Maza A, Montaudie H, Sbidian E, Gallini A, Aractingi S, Aubin F, et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *JEADV* 2011; 25(2): 19-27.
127. Warren RB, Griffiths CE. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol* 2008; 26(5): 438-447.

128. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(5): 824-837.
129. Keating GM. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs* 2017; 77(4): 459-472.
130. Torres T, Puig L. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Ame J Clin Dermatol* 2018; 19(1): 23-32.
131. Karakaş AA. Psoriasisde Kullanılan Tedavi Seçenekleri. Alpsoy E, Ergun T, Şendur N. Tüm yönleriyle Psoriasis. İstanbul: Galenos Yayınevi, 2020: 291-293.
132. Kamata M, Tada Y. Safety of biologics in psoriasis. *J Dermatol* 2018; 45(3): 279-286.
133. Strober BE. The treatment of psoriasis with etanercept. *Seminars Cutaneous Med Surgery* 2005; 24(1): 28-36.
134. Prinz JC, Puig L, Girolomoni G. Treatment of psoriasis with etanercept: the typical patient profile. *JEADV* 2016; 30(7): 1092-1099.
135. Ekin AP, Kobaner GB. Etanercept. Alpsoy E, Ergun T, Şendur N. Tüm yönleriyle Psoriasis. İstanbul: Galenos Yayınevi, 2020: 300.
136. Kobaner GB, Ekin AP. İnfliksımab. Alpsoy E, Ergun T, Şendur N. Tüm yönleriyle Psoriasis. İstanbul: Galenos Yayınevi, 2020: 312.
137. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(4): 534-542.
138. Trivedi MK, Vaughn AR, Murase JE. Pustular psoriasis of pregnancy: current perspectives. *Int J Women's Health* 2018; 10: 109-115.
139. Wu JJ, Valdecantos WC. Adalimumab in Chronic Plaque Psoriasis: A Clinical Guide. *JDD* 2017; 16(8): 779-790.
140. Doğan G. Adalimumab. Alpsoy E, Ergun T, Şendur N. Tüm yönleriyle Psoriasis. İstanbul: Galenos Yayınevi, 2020: 334.

- 141.** Rønholt K, Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *Int J Mol Sci* 2017; 18(11): 156-162.
- 142.** Elewski BE, Okun MM, Papp K, Baker CS, Crowley JJ, Guillet G, et al. Adalimumab for nail psoriasis: Efficacy and safety from the first 26 weeks of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(1): 90-99.
- 143.** Chimenti MS, Saraceno R, Chiricozzi A, Giunta A, Chimenti S, Perricone R. Profile of certolizumab and its potential in the treatment of psoriatic arthritis. *Drug Design, Develop Therapy* 2013; 7: 339-348.
- 144.** Gisondi P, Geat D, Pizzolato M, Girolomoni G. State of the art and pharmacological pipeline of biologics for chronic plaque psoriasis. *Curr Opin Pharmacol* 2019; 46: 90-99.
- 145.** Balcı DD. Ustekinumab. Alpsoy E, Ergun T, Şendur N. Tüm yönleriyle Psoriasis. Galenos Yayınevi, İstanbul, 2020: 369-375.
- 146.** Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2017; 176(4): 890-901.
- 147.** Nogueira M, Torres T. Guselkumab for the treatment of psoriasis - evidence to date. *Drugs Context* 2019; 8: 212594.
- 148.** Özden MG. Sekukinumab. Alpsoy E, Ergun T, Şendur N. Tüm yönleriyle Psoriasis. İstanbul: Galenos Yayınevi, 2020: 348.
- 149.** Craig S, Warren RB. Ixekizumab for the treatment of psoriasis: up-to-date. *Exp Opin Biolog Therapy* 2020; 20(6): 549-557.
- 150.** Rizzo D, Alaimo R, Tilotta G, Dinotta F, Bongiorno MR. Incidence of onychomycosis among psoriatic patients with nail involvement: a descriptive study. *Mycoses* 2013; 56(4): 498-499.
- 151.** Elewski BE. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 415-429.

152. Szepletowski JC, Salomon J. Do fungi play a role in psoriatic nails? *Mycoses* 2007; 50: 437–442.
153. Gallo L, Cinelli E, Fabbrocini G, Vastarella M. A 15-year retrospective study on the prevalence of onychomycosis in psoriatic vs non-psoriatic patients: A new European shift from dermatophytes towards yeast. *Mycoses* 2019; 62(8): 659-664.
154. Alves NCPOP, Moreira TA, Malvino LDS, Rodrigues JJ, Ranza R, de Araújo LB, Pedroso RDS. Onychomycosis in Psoriatic Patients with Nail Disorders: Aetiological Agents and Immunosuppressive Therapy. *Dermatol Res Pract* 2020-2; 2020: 7209518.
155. Larsen GK, Haedersdal M, Svejgaard EL. The prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis and other skin diseases. *Acta Derm Venereol* 2003; 83(3): 206-209.
156. Zaia N. Psoriasis of the nail. A clinical-pathologic study. *Arch Dermatol* 1969; 99(5): 567-579.
157. Dorschner RA, Lopez-Garcia B, Massie J et al. Innate immune defense of the nail unit by antimicrobial peptides. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 343–348.
158. Palatsi R, Hagg P. The immune response against microbial infections in the skin – weak in atopic dermatitis and strong in psoriasis. *Duodecim* 2011; 127: 127–134.
159. Hamnerius N, Berglund J, Faergemann J. Pedal dermatophyte infection in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2004; 150(6): 1125-1128.
160. Jendoubi F, Ben Lagha I, Rabhi F, Doss N, Mrabet A, Jaber K, Dhaoui MR. Nail Involvement in Psoriatic Patients and Association with Onychomycosis: Results from a Cross-Sectional Study Performed in a Military Hospital in Tunisia. *Skin Appendage Disord* 2019; 5(5): 299-303.
161. Gupta AK, Lynde CW, Jain HC, Sibbald RG, Elewski BE, Daniel CR 3rd, Watteel GN, Summerbell RC. A higher prevalence of onychomycosis in psoriatics compared with non-psoriatics: a multicentre study. *Br J Dermatol* 1997; 136(5): 786-789.
162. Kaçar N, Ergin S, Ergin C, Erdogan BS, Kaleli I. The prevalence, aetiological agents and therapy of onychomycosis in patients with psoriasis: a prospective controlled trial. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32(1): 1-5.

163. Ständer H, Ständer M, Nolting S. Incidence of fungal involvement in nail psoriasis. *Hautarzt* 2001; 52(5): 418-422.
164. Staberg B, Gammeltoft M, Onsberg P. Onychomycosis in patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1983; 63(5): 436-438.
165. Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg* 2003; 7(4): 317-321.
166. Leibovici V, Hershko K, Ingber A, Westerman M, Leviatan-Strauss N, Hochberg M. Increased prevalence of onychomycosis among psoriatic patients in Israel. *Acta Derm Venereol* 2008; 88(1): 31-33.
167. Romaszkievicz A, Bykowska B, Zabłotna M, Sobjanek M, Sławińska M, Nowicki RJ. The prevalence and etiological factors of onychomycosis in psoriatic patients. *Postepy Dermatol Alergol* 2018; 35(3): 309-313.
168. Ellis DH, Marley JE, Watson AB, Williams TG. Significance of non-dermatophyte moulds and yeasts in onychomycosis. *Dermatology* 1997; 194: 40-42.
169. Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S. Onychomycosis caused by nondermatophytic molds: clinical features and response to treatment of 59 cases. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(2): 217-224.
170. Chen SC, Sorrell TC. Antifungal agents. *Med J Aust* 2007; 1; 187(7): 404-409.
171. Shemer A, Trau H, Davidovici B, Grunwald MH, Amichai B. Onychomycosis in psoriatic patients - rationalization of systemic treatment. *Mycoses* 2010; 53(4): 340-343.
172. Matthaiou EI, Sass G, Stevens DA, Hsu JL. Iron: an essential nutrient for *Aspergillus fumigatus* and a fulcrum for pathogenesis. *Curr Opin Infect Dis* 2018 31(6): 506-511.
173. Dadwal SS, Tegtmeier B, Liu X, Frankel P, Ito J, Forman SJ, Pullarkat V. Impact of pretransplant serum ferritin level on risk of invasive mold infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2015; 94(3): 235-242.
174. Ozyilmaz E, Aydogdu M, Sucak G, Aki SZ, Ozkurt ZN, Yegin ZA, Kokturk N. Risk factors for fungal pulmonary infections in hematopoietic stem cell transplantation

recipients: the role of iron overload. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(10): 1528-1533.

175. Hirt PA, Castillo DE, Yosipovitch G, Keri JE. Skin changes in the obese patient. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81(5): 1037-1057.
176. Döner N, Yaşar S, Ekmekçi TR. Obez ve aşırı kilolu bireylerde obezite ile ilişkili dermatozların değerlendirilmesi. *Türkderm* 2011; 45: 146–151.
177. Gulcan A, Gulcan E, Oksuz S, Sahin I, Kaya D. Prevalence of toenail onychomycosis in patients with type 2 diabetes mellitus and evaluation of risk factors. *J Am Podiatr Med Assoc* 2011; 101(1): 49-54.
178. Montes LF, Pittman CS, Moore WJ, Taylor CD, Cooper MD. Chronic mucocutaneous candidiasis. Influence of thyroid status. *JAMA* 1972; 10: 221(2): 156-159.
179. Brasch J, Köppl G. Persisting onychomycosis caused by *Fusarium solani* in an immunocompetent patient. *Mycoses* 2009; 52(3): 285-286.
180. Macura AB, Gasińska T, Pawlik B. Nail susceptibility to fungal infections in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism. *Przegl Lek* 2005; 62(4): 218-221.
181. Tsentemidou A, Vyzantiadis TA, Kyriakou A, Sotiriadis D, Patsatsi A. Prevalence of onychomycosis among patients with nail psoriasis who are not receiving immunosuppressive agents: Results of a pilot study. *Mycoses* 2017; 60(12): 830-835.
182. de Lima Grynszpan R, Carvalho Barreiros MDG, do Nascimento Paixão M, Fernandes MF, Aguinaga F, Camargo C, et al. Coexistence of onychomycosis and nail psoriasis and its correlation with systemic treatment. *Mycoses* 2021.
183. Dawber RP. The effect of methotrexate, corticosteroids and azathioprine on fingernail growth in psoriasis. *Br J Dermatol* 1970; 83(6): 680-683.
184. Al-Mutairi N, Nour T, Al-Rqobah D. Onychomycosis in patients of nail psoriasis on biologic therapy: a randomized, prospective open label study comparing Etanercept, Infliximab and Adalimumab. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13(5): 625-629.

- 185.** Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol* 2017; 177(1): 47-62.
- 186.** Thomas L, Azad J, Takwale A. Management of nail psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2021; 46(1): 3-8.
- 187.** Saraceno R, Pietroleonardo L, Mazzotta A, Zangrilli A, Bianchi L, Chimenti S. TNF- α antagonists and nail psoriasis: an open, 24-week, prospective cohort study in adult patients with psoriasis. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13(4): 469-473.
- 188.** Reich K, Sullivan J, Arenberger P, Mrowietz U, Jazayeri S, Augustin M, et al. Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled transfigure trial. *Br J Dermatol* 2019; 181(5): 954-966.
- 189.** Rigopoulos D, Baran R, Chiheb S, Daniel CR, Di Chiacchio N, Gregoriou S, et al. Recommendations for the definition, evaluation, and treatment of nail psoriasis in adult patients with no or mild skin psoriasis: A dermatologist and nail expert group consensus. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81(1): 228-240.
- 190.** Kaur I, Saraswat A, Kumar B. Nail changes in psoriasis: a study of 167 patients. *Int J Dermatol* 2001; 40(9): 601-603.
- 191.** Wanniang N, Navya A, Pai V, Ghodge R. Comparative Study of Clinical and Dermoscopic Features in Nail Psoriasis. *Indian Dermatol Online J* 2020; 11(1): 35-40.
- 192.** Rajshekhar S, Vellaisamy SG, Manickam N. Prevalence of nail changes in patients and correlation of NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) with BSA (Body Surface Area) IP *Indian J Clin Exp Dermatol* 2018; 4: 116–22.
- 193.** Polat A, Kapıcıoğlu Y. Dermoscopic findings of psoriatic nail and their relationship with disease severity. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venerology* 2017; 51: 119–123.
- 194.** Zisova L, Valtchev V, Sotiriou E, Gospodinov D, Mateev G. Onychomycosis in patients with psoriasis-a multicentre study. *Mycoses* 2012; 55(2): 143-147.

- 195.** Piraccini BM, Balestri R, Starace M, Rech G. Nail digital dermoscopy (onychoscopy) in the diagnosis of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(4): 509-513.
- 196.** Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *J Dermatol* 2021; 48(6): 732-740.
- 197.** Duan X, Liu J, Mu Y, Liu T, Chen Y, Yu R, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and hypertension with adjustment for covariates. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(9): e19303.
- 198.** Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159(4): 895-902.
- 199.** Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes* 2012; 3: 2(12): 54-58.
- 200.** Norden A, Rekhtman S, Strunk A, Garg A. Risk of psoriasis according to body mass index: a retrospective cohort analysis. *J Am Acad Dermatol* 2021. (Online ahead of print.)
- 201.** Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* 2018; 36(1): 21-28.
- 202.** Zoabi A, Ziv M, Rozenman D, Lovoshitski R. Prevalence of thyroid abnormalities among psoriatic patients. *Harefuah* 2012; 151(10): 566-569
- 203.** Eapi S, Chowdhury R, Lawal OS, Mathur N, Malik BH. Etiological Association Between Psoriasis and Thyroid Diseases. *Cureus* 2021; 12: 13(1): e12653.
- 204.** Khan SR, Bano A, Wakkee M, Korevaar TIM, Franco OH, Nijsten TEC, et al. The association of autoimmune thyroid disease (AITD) with psoriatic disease: a prospective cohort study, systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2017; 177(4): 347-359.
- 205.** Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80(1): 251-265.

- 206.** Karmacharya P, Chakradhar R, Ogdie A. The epidemiology of psoriatic arthritis: A literature review. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2021; 18: 101692.
- 207.** Baeta IG, Bittencourt FV, Gontijo B, Goulart EM. Comorbidities and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol* 2014; 89(5): 735-744.



6. ÖZGEÇMİŞ

Ordu’da doğdum. 2009 yılında Ordu Fen Lisesi’nden mezun oldum. Aynı yıl Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni kazandım ve 2016 yılında mezun oldum. 2017 yılı Eylül ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları bölümünde göreve başladım ve halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

