

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**PSORİAZİSTE VÜCUT KOMPOZİSYON ANALİZİ,
METABOLİK SENDROM KRİTERLERİ VE ARTRİTİN
TEDAVİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. FUNDA TAMER

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET ALİ GÜRER

ANKARA
2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR VE SİMGELER	iii
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 Tarihçe	4
2.2 Epidemiyoloji	5
2.3 Etyoloji ve Patogenez	5
2.4 Psoriasis Patogenezi	11
2.5 Klinik Özellikler	21
2.6 Histopatoloji	31
2.7 Tanı	32
2.8 Tedavi	33
2.9 Komorbiditeler	48
3.GEREÇ VE YÖNTEM	60
3.1 Olgu Seçimi	60
3.2 Kullanılan Yöntemler	61
3.3 Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	64
4.BULGULAR	65
5.TARTIŞMA	112

6.SONUÇLAR	138
7.KAYNAKLAR.....	143
8.ÖZET.....	160
9.SUMMARY.....	163

KISALTMALAR VE SİMGELER

AICAR: 5-Aminoimidazole-4-Carboksamid ribonükleotid transformilaz

AKŞ: Açlık kan şekeri

antiT : Anti-tiroglobulin antikor

antiTPO : Anti-peroksidaz antikor

ApoE : Apolipoprotein E

Ark. : Arkadaşları

ASH : Antijen sunan hücre

BKİ : Beden kitle indeksi

CASPAR : Clasification criteria for poriatric arthritis

CD : Yüzey farklılaşma antijeni

CRP : C reaktif protein

DH : Dendritik hücre

DHFR : Dihidrofolat redüktaz

dUVB : Darbant UVB

EGF : Epidermal büyüme faktörü

GMCSF : Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör

hf : Hafta

HLA : İnsan lökosit antijen

hsCRP : Yüksek sensitif C reaktif protein

ICAM : İntraselüler kutanöz adezyon molekülü

IFN : İnterferon

Ig : İmmünglobulin

IL : İnterlokın

IM : İntramusküler

IV : İntravenöz

KAH : Koroner arter hastalıkları

KLA : Kutanöz lenfosit antijen

KOAH : Kronik obstruktif akciğer hastalıkları

LFA : Lökosit fonksiyon antijeni

MHC : Büyük doku uygunluk kompleksi

MTX : Metotreksat

NGF : Sinir büyüme faktörü

NK : Natural killer

PAI : Plazminojen aktivatör inhibitör

PAŞİ : Psoriasis alan şiddet indeksi

PsA : Psoriatik artrit

PSORS : Psoriasis duyarlılık geni

PUVA : Psoralen ve Ultraviyole A

RF : Romatoid faktör

SC : Subkutan

sT3 : Serbest triiyodotironin

sT4 : Serbest tiroksin

TG : Trigliserit

TGF : Dönüştürücü büyüme faktörü

Th : T yardımcı

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

Treg : T regülator

TSH : Tiroid stimüle edici hormon

TURDEP : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi

UV : Ultraviyole

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Psoriatik artritte CASPAR kriterleri	30
Tablo 2. Obezite tanımı ve sınıflandırılması	52
Tablo 3. Tedavi gruplarına göre olguların demografik özellikleri.....	74
Tablo 4. Biyolojik ajan tedavisi alan olguların tedavi alt gruplarına göre demografik özellikler	75
Tablo 5. Özgeçmişteki hastalıkların değerlendirilmesi	76
Tablo 6. Biyolojik ajan tedavisi alan olguların tedavi alt gruplarına göre özgeçmişleri	76
Tablo 7. Tedavi gruplarına göre olguların TANİTA ile vücut kompozisyon analizi ve obezite değerlendirmesi	80
Tablo 8. Biyolojik ajan tedavisi alan olguların tedavi alt gruplarına göre TANİTA ile vücut kompozisyon analizi ve obezite değerlendirmesi ..	81
Tablo 9. Tedavi gruplarına göre olguların laboratuvar değerleri	87
Tablo 10. Biyolojik ajan tedavisi alan olguların tedavi alt gruplarına göre laboratuvar değerleri	88
Tablo 11. Tedavi sonrası değerlendirilen parametrelerin tedavi gruplarına göre dağılımı	100
Tablo 12. Tedavi sonrası değerlendirilen parametrelerin biyolojik tedavi alt gruplarına göre dağılımı	101
Tablo 13. Tedavi sonrası gruplara göre olguların laboratuvar değerleri	107
Tablo 14. Tedavi sonrası biyolojik tedavi alt gruplarına göre olguların	

laboratuar değerleri	107
Tablo 15. Olguların tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösteren parametreleri	108
Tablo 16. Metotreksat grubundaki olguların tedavi öncesi ve sonrası değişim gösteren parametreleri	109
Tablo 17. Siklosporin grubundaki olguların tedavi öncesi ve sonrası değişim gösteren parametreleri	109
Tablo 18. Biyolojik grubundaki olguların tedavi öncesi ve sonrası değişim gösteren parametreleri	110
Tablo 19. İnfliksimab grubundaki olguların tedavi öncesi ve sonrası değişim gösteren parametreleri	110
Tablo 20. Adalimumab grubundaki olguların tedavi öncesi ve sonrası değişim gösteren parametreleri	111
Tablo 21. Tedavi öncesi ve sonrası gruplara göre obezite değerlendirilmesi	111
Tablo 22. Tedavi öncesi ve sonrası biyolojik alt gruplarına göre obezite değerlendirilmesi	111

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Psoriaziste Th1 sitokin profilinin artmış üretimi	19
Şekil 2. Psoriazis ve komorbiditelerini etkileyen faktörler	50

1. GİRİŞ

Psoriasis genel popülasyonda %1-3 oranında görülen ve immün aracılı mekanizmalarla geliştiği için, immün aracılı inflamatuvar hastalık olarak da tanımlanan, kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Etyolojisi net değildir. Genetik, immünolojik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır (2).

Son yıllarda psoriasis ve bazı komorbiditeler arasındaki ilişki ve birliktelik dikkat çekmektedir. Psoriasis ile komorbidite gösteren hastalıklar, psoriatik artrit, metabolik sendrom, otoimmün hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, uyku apnesi, alkolik olmayan steatohepatoz ve kronik obstruktif akciğer hastalığı olarak bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olan obezite, arteriyel hipertansiyon, dislipidemi ve tip 2 diyabetes mellitus sıklıkla metabolik sendrom terimi altında isimlendirilir. İnflamatuvar barsak hastalıkları ve lenfoma da psoriasisle ilişkili olabilir (3). Psoriazise eşlik eden komorbiditelerin araştırıldığı çalışmalar, psoriazisteki kronik inflamasyonun üzerinde durmaktadırlar. Kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (1). Temel patolojileri yaygın sistemik inflamasyon olan bu hastalıkların, birlikte sık görülmeleri ve yaşam kalitesini belirgin olarak olumsuz etkileyen, hatta yaşam süresini kısaltan komplikasyonların ortaya çıkışı, psoriasisin bir deri hastalığı olmaktan öte sistemik bir hastalık olabileceğini düşündürmektedir (4). Şiddetli psoriazisi olan hastalarda komorbiditelerin görülme riski daha fazladır ve mortaliteyi artırır (5).

Obezite sistemik inflamasyonu arttırarak psoriasis gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak rol oynar ve yine hastalık ciddiyeti ile ilişkilidir (6).

Psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) 10'un üzerinde ise, topikal tedaviye yanıtızsızlık, psikososyal morbidite veya işlevsel sorun varsa ve hastanın genel sağlığı açısından kullanımlarına engel durum yoksa, sistemik tedaviler gündeme gelmelidir (7).

Eşlik eden komorbiditelerin çoğu psoriasisle ortak inflamatuvar mekanizmaya sahip olduğu için, inflamasyonu hedefleyen ve/veya immün yanıtı baskılayan ilaçlar çoğu kez hem psoriasis hem de ilgili komorbiditelerin tedavisinde etkilidir (8). TNF- α (tümör nekrozis faktör alfa) psoriatik artrit ve inflamatuvar barsak hastalıkları patogeneğinde, insülin rezistansı ve lipid metabolizmasında, vücut ağırlığı homeostazisinde ve aterogeneşte temel rol oynar. Bu ilişki göz önünde bulundurulduğunda anti-TNF- α ajanların psoriasis komorbiditeleri üzerinde olumlu etki göstermeleri beklenmektedir (9).

Metotreksat, etanersept, infliksimab ve adalimumabın psoriatik artrit seyrinde yararlı olduğu, metotreksatın özellikle folik asitle kombine edildiğinde vasküler hastalık insidansını azalttığı bilinmektedir. Literatürde etanerseptin diyabetik hastalarda hipoglisemiye neden olarak antidiyabetik ilaç ihtiyacını azalttığı, adalimumabın ise hiperglisemiye neden olduğunu belirten yayınlar mevcuttur. Farklı çalışmalarda anti-TNF- α ajanlarla tedavi edilen hastalarda vücut ağırlığında, dolayısıyla beden kitle indekslerinde (BKİ) artış saptanmıştır (3).

Biz bu çalışmada psoriasis nedeniyle sistemik tedavi endikasyonu konulan hastaları almış oldukları tedaviye göre metotreksat, siklosporin ve biyolojik ajan

olmak üzere 3 gruba ayırıp, tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrasında hastaların demografik özelliklerini, tiroid fonksiyon testleri ve ilgili otoantikorlarını, vücut yağ oranı, su oranı, yağsız vücut kitlesi, beden kitle indeksi, bazal metabolizma hızını, metabolik sendrom ve CASPAR (Clasification criteria for psoriatic arthritis) kriterlerini, inflamasyon belirteçleri olan sedimentasyon ve C reaktif protein (CRP) düzeylerini değerlendirerek, bu tedavi ajanlarının bakılan parametrelere ve komorbiditelere olan etkisini değerlendirmeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

Psoriasis klasik olarak vücudun çeşitli yerlerinde kızarıklık kepekli plaklarla kendini gösteren, derinin kronik inflamatuvar bir hastalığı olarak tanımlanır. Geçmişte dermatolojik bir hastalık olarak değerlendirilmesine rağmen, günümüzde aslında multisistem bir hastalık olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. Multidisipliner bir yaklaşımla psoriasis tedavisinde önemli gelişmeler beklenmektedir (10).

2.1. Tarihçe

Psoriasis bilinen en eski deri hastalıklarındandır. Hastalığa ilişkin ilk bilgiler Hippocrates'e (MÖ 416-377) aittir. Celsus (MÖ 25-MS 45) psoriasisin kliniğini ve Auspitz fenomenini tanımlamıştır. Psoriasis terimini ise ilk kez Ferdinand von Hebra (1816-1880) kullanmıştır (11). 1818'de Alibert psoriasis ve eklem tutulumu arasındaki ilişkiyi (psoriatik artritis) tanımlamıştır (12). 1841'de Ferdinand von Hebra psoriasisin Hansen hastalığından ayırımını yapmıştır (13). Heinrich Koebner 1879'da psoriatik hastaların klinik olarak tutulum olmayan derilerinde, travmayı takiben psoriatik plakların görünmesini tanımlamış, Koebner bu olayı 'psoriatik plakların artifisyal üretimi' olarak adlandırmıştır (14). Psoriasis Yunanca'da kaşıntılı, kepekli hastalıklar anlamına gelen 'psora' sözcüğünden türetilerek kullanılmıştır (11). Psoriasisin muhtemelen en eski tedavisi güneş ışığına maruziyetti. Yakın zamana kadar psoriasis tedavileri ampirik gözlemlere dayanmaktaydı (14).

2.2 Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalarda toplumlar arasında değişmek üzere, hastalığa %0,3-3 sıklıkta rastlandığı bildirilmekte; Afrikalılarda, Amerika zencilerinde, Eskimolarda ve Moğol ırkında az görülürken, İsveç, Faroe adaları ve Danimarka'da daha fazla bulunduğu belirtilmektedir (15). Amerika'da 4,5 milyon erişkin hastalıktan etkilenmiştir ve her yıl yaklaşık 260 000 yeni vaka tanı almaktadır (16). Türkiye'den bildirilen çeşitli araştırmalarda, psoriazisin deri hastalıkları polikliniklerine başvuran hastaların önemli bir kısmını teşkil ettiği ve sık görülen hastalıklar içerisinde yer aldığı belirtilmektedir (15).

Psoriasis kadın ve erkekleri eşit sıklıkta etkiler ve her ırkta görülebilir. Hastalık herhangi bir yaşta başlayabilmekle birlikte, genellikle bimodal yaş dağılımı gösterir. Sıklıkla 15-20 yaş ve 50-60 yaşlarında artış yapar (17). Çocukluk psoriazisinde hastalığın başlangıç yaşı farklı çalışmalara göre değişiklik gösterir (13). Tip 1 psoriasis erken başlangıçlı psoriasis olarak da bilinir. Yaygın olmaya eğilimli ve relaps sayısı fazladır. HLA (İnsan lökosit antijen) -Cw6, HLA-DR7 taşıyanlarda ve aile öyküsü olanlarda siktir. Tip 2 psoriasis ise geç başlangıçlı psoriasis olarak adlandırılmakla beraber, 50 yaş veya sonrasında görülür (12). Bu tip, HLA-Cw2 ile ilişkilidir (13).

2.3. Etyoloji ve Patogenez

Psoriasis etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Son bilgiler genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan, kompleks bir hastalık olduğunu desteklemektedir (18).

2.3.1. Genetik Faktörler

Psoriazisin genetik faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündüren önemli epidemiyolojik ve gözlemsel veriler mevcuttur. Ebeveynlerden birinde psoriazisin varlığı halinde çocukta psoriazis görülme riski %20-30, her iki ebeveynde de varsa %50-70 olarak saptanmıştır. İkizler değerlendirildiğinde, ayrı yumurta ikizlerinin her ikisinde de psoriazis görülme oranı %20 iken, tek yumurta ikizlerinde bu oranın %55 olduğu saptanmıştır. Tüm bu veriler psoriazisin genetik faktörlerle güçlü bir ilişkisi olduğunu göstermekle birlikte, hastalıktan sorumlu tek bir gen lokusu belirlenmiş değildir. Ancak farklı kromozomlarda yer alan 9 adet psoriazis duyarlılık geni (PSORS 1-9) saptanmıştır (19).

Genetik yatkınlık altıncı kromozom üzerinde bulunan sınıf 1 ve sınıf 2 büyük doku uygunluk kompleksiyle (MHC) ilişkilidir. Hastalığın başlangıç yaşına ve eksprese edilen HLA'nın tipine göre psoriazisin iki alt tipi belirlenmiştir. Tip 1 erken başlangıçlı ve HLA-Cw6, B57 ve DR7 ile ilişkilidir, fakat tip 2 geç başlangıçlı ve HLA-Cw2 ile ilişkilidir (13).

Psoriatik hastaların %60'ından fazlasının HLA-Cw6 alleli taşıması ve oligoklonal CD8+ T hücrelerin lezyonel epidermiste varlığı, otoantijenle tetiklenen patojenik süreci düşündürebilir ve bu alleli taşıyan hastalar HLA-Cw6 ile sunulabilir (20). Psoriatik artritli hastaların %40-50'sinde HLA-B27 antijeni pozitifdir (21). Psoriazisin genetik temelini inceleyen çalışmalar, kromozom 6 dışındaki kromozomlarda da psoriazise yatkınlık genlerinin olduğunu ortaya çıkarmıştır (13). Çoğunun fonksiyonunun bilinmediği, değişen sayıda gen içeren 20'den fazla genetik lokusun, psoriazis yatkınlığıyla ilişkisi gösterilmiştir.

Bunların birçoğunun metabolik hastalıklara yatkınlıkla da beraberliği gösterilmiştir. Örneğin psoriasis duyarlılık genlerinden PSORS2, PSORS3 ve PSORS4, aynı zamanda metabolik sendrom, tip 2 diyabet, ailesel hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlıkla da ilişkilidir. Ayrıca CDKAL1 gibi bilinen fonksiyonu olmayan ve psoriasisle ilişkili olan farklı genler, yine tip 2 diyabetle ilişkilendirilmiştir. Apolipoprotein E (ApoE)'nin ApoE4 alt tipi gibi kardiyovasküler risk faktörü olduğu bilinen genlerin, kronik plak tip ve guttat psoriasisli hastalarda, kontrol grubuna göre belirgin olarak sık bulunduğu gösterilmiştir (22).

2.3.2 Tetikleyici Faktörler

Psoriasis etyopatogenezinde multipl genetik komponentler ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı bildirilmiştir. Genetik olarak yatkın kişilerde, başlıca ilaçlar ve enfeksiyonlar olmak üzere çeşitli faktörler, psoriasis lezyonlarını ilk kez ortaya çıkarabileceği gibi, mevcut lezyonlarda alevlenmelere de neden olabilir (23).

2.3.2.1. Enfeksiyonlar

Çevresel faktörler arasında yer alan enfeksiyonların, psoriasis olgularının %15-76'sında tetikleyici rol oynadığı gösterilmiştir. Tetikleyici faktör olarak bildirilen fokal enfeksiyonlardan ise, özellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarının rolü olduğundan söz edilmiştir. Fokal enfeksiyonlarla psoriasis alevlenmesinin bakteriyel süperantijenlerle ilişkili olduğu ve mikrobiyal ısı şok proteinlerine karşı

oluşan immün reaksiyonun, psoriatik deri inflamasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (24). Streptokokal enfeksiyonlar özellikle guttat psoriazisin alevlenmesinde önemli rol oynamaktadır (25). Yine *Stafilokokus aureus*, *Malassezia*, *Kandida albicans* kolonizasyonları tetikleyici enfeksiyon ajanlarıdır. Lezyonlu derideki papilloma virüs, insan immün yetmezlik virüs ve endojen retrovirüs gibi virüslerin rolü olup olmadığı bilinmemektedir (26).

2.3.2.2. İlaçlar

Çok sayıda ilacın psoriazisi uyardığı bildirilmiştir. Bunlar; Lityum, beta adrenerjik reseptör blokerleri, alfa ve beta adrenerjik bloker (labetolol), steroid dışı antienflamatuarlar, antimalaryaller, penisilin grubu, tetrasiklin, sulfonamid, foskarnet, trazodon, fluoksetin, klomipramin, risperidon, karbamazepin, valproik asit, stazepin, takrin, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, klonidin, klortalidon, asetazolamid, dipiridamol, digoksin, amiodaron, flekainid, kalsiyum antagonistleri, kortikosteroidler, klorambusil, alfa interferon, beta interferon, gama interferon, interlekin 2, iyot, arsenik, penisilamin, prokain, morfin, botulinum A toksin, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör, siklosporin, etretinat, isotretinoin, fumarik asit esterleri, antralin, katran, vitamin D analogları, psoralen ve ultraviyole A, fotodinamik terapidir (27).

2.3.2.3. Alkol ve Sigara

Alkol kullanımı psoriazis seyrini olumsuz etkileyen ve mortaliteyi artıran bir faktördür. Alkol alışkanlığı sıklığı psoriazisli hastalarda %17-30 arasında

değişmektedir. Psoriazisli hastalarda sigara içme alışkanlığının, normal popülasyona göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bununla beraber, sigara kullanımı ile psoriazis şiddeti arasındaki ilişki tartışmalıdır (28). Yapılan bir çalışmada günde 20'den fazla sigara içenlerde, şiddetli psoriazis gelişme riskinin 10 kat arttığı saptanmıştır (29).

2.3.2.4. Emosyonel Stres

Psoriazis hastalarının %40-80'i, stresi hastalığı ortaya çıkartan ya da şiddetlendiren en önemli etken olarak bildirmektedir. Fiziksel görünümün bozulması, kronik lezyonlar, damgalanma gibi hastalıktan kaynaklanan psikososyal sorunlar da hastalar için önemli bir stres kaynağı olarak bildirilir. Psoriazis ile stres ilişkisinde, stres yaratan yaşam olaylarının doğası ve şiddetinden çok, bireysel özellikler ve başa çıkma becerilerinin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Hastalarda depresyon, düşük benlik saygısı gibi psikiyatrik sorunlar oldukça sıktır (30).

2.3.2.5. Travma

Psoriazisi tetikleyen faktörlerden biri olan travma ve Koebner fenomeni önemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Fiziksel travmalar özellikle plak tip psoriazisle ilişkili bulunmuştur (31). Koebner fenomeni deriye endojen veya ekzojen kaynaklı travmalar sonucunda, normal görünümlü deride tipik lezyonların ortaya çıkışıdır. Bu fenomenin patogenetik mekanizmasının açıklaması, travmanın lokal sitokinlerde değişiklik oluşturduğu yönündedir (32).

2.3.2.6. Diyet

Psoriasis ve obezite arasındaki ilişkiyi inceleyen şu ana kadar çok sayıda klinik çalışma yapılmıştır. Obezitenin psoriazisi tetiklediği görüşü ilk kez ikinci dünya savaşı sırasında, psoriazisi olan tutukluların uzun süreli açlık sonrası lezyonlarında gerileme olması ile dikkat çekmiştir. Yapılan birçok çalışma BKİ'nin psoriasis prevalansı ve şiddeti ile korele olduğunu göstermiştir. Beden kitle indeksi arttıkça psoriasis riskinin arttığı öngörülmüş, mevcut psoriazisi olanlarda ise BKİ>25 olması, kötü prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmiştir. Ayrıca obez psoriasis hastalarının normal kilodaki hastalara göre, sistemik tedavilere özellikle de biyolojik tedavilere daha az cevap verdiği ve sistemik tedaviye bağlı hiperlipidemi, hepatotoksisite, nefrotoksisite gibi yan etkilerin bu hastalarda daha sık geliştiği gösterilmiştir (33).

Psoriasis hastalarında nutrisyonel destek alternatif bir tedavi yöntemi olabilir. Randomize kontrollü çalışmalar, topikal vitamin A ve D deriveleri, intravenöz ω -3 yağ asitleri, oral inozitol ve çeşitli kombine tedavilerin etkinliğini göstermiştir. Ayrıca çalışmalarda, alkol ve sigaranın olumsuz, vitamin B12, selenyum, retinoik asit blokerleri ve glutensiz diyetinse psoriasis tedavisindeki olumlu etkileri üzerinde durulmaktadır (34).

2.3.2.7. Güneş Işığı

Ultraviyole (UV) A ve B psoriasis tedavisinde kullanılan UV ışınlarıdır (35). Fototerapi, çeşitli biyolojik mekanizmaları indükleyerek antipsoriatik etkilerini gösterir. UV ile indüklenen immünsupresyon tedavide temel rol alıyor

olabilir (36). Psoriaziste güneşlenmenin önerilip önerilmemesi gerektiği tartışmalıdır. Güneş ışığı çoğu hastada psoriazisi olumlu yönde etkilerken, deri kanseri riskini de artırmaktadır (37).

2.4. Psoriazis Patogenezi

Psoriazis esas olarak deriyi etkilemesine rağmen, hastalığa immün sistemin aktivasyonu neden olmaktadır. Farklı immünolojik molekülleri hedefleyen klinik çalışmaların sonuçları psoriazis patogenezi anlamamızda dramatik bir gelişme sağlamıştır (38).

Patogenezi tam olarak anlaşılamamasına rağmen altta yatan nedenin, çok sayıda immün sistem hücresi ile, anormal epidermal keratinosit proliferasyonu ve diferansiasyonu arasındaki ilişki olduğu düşünülmektedir. Bu süreç, T hücreleri, keratinositler, dendritik hücreler, nötrofil, monosit ve makrofaj kaynaklı sitokinler ile pro ve antiapoptotik faktörler arasındaki dengenin bozulmasını içeren, doğal ve kazanılmış immün yanıt arasındaki karmaşık etkileşimi kapsar. Bu hiperaktif olaylar sonucunda, psoriazisin klasik histolojik özellikleri olan hiperkeratoz, parakeratoz, akantoz, rete çıkıntılarında uzama ve mikst inflamatuvar infiltrat ile klinik olarak eritemli, skuamli, endüre plaklar oluşur (39). Tedavide son zamanlara kadar keratinosit proliferasyonunun azaltılması amaçlanmıştır. Ancak psoriazisin primer olarak keratinosit hiperproliferasyonundan kaynaklanan bir hastalık olmadığı, keratinositlerin patogeneizde sekonder bir role sahip oldukları bilinmektedir (40).

2.4.1. T hücreleri

Günümüzde psoriazisin, sitokin ve kemokinlerin asıl rol aldığı ve bu süreçte lenfosit aktivasyonunun anahtar basamak olduğunun gösterildiği, T hücre bağımlı bir otoimmün hastalık olduğu düşünülmektedir (38). Psoriazis plaklarının oluşmasında T hücre aracılı immün yanıtın kritik bir rol oynadığı bilinmektedir (41).

T hücrelerin rolünü destekleyen bulgular şunlardır :

- 1- Büyüyen psoriazis lezyonlarındaki erken T hücre infiltrasyonu
- 2-MHC özellikle de HLA-Cw6 ile güçlü ilişki
- 3-Her ne kadar geçici olsa da anti-T hücre tedavilerinin terapötik etkinliği
- 4-Psoriatik plaklardaki artmış antijen sunumu
- 5-Singeneik kemik iliği naklinden sonra psoriazis gelişmesi
- 6-Ciddi kombine immün yetmezlikli farelere, psoriazisli hastaların lezyonsuz bölgelerinden alınan deri greftleri konulup, bu bölgeye otolog T hücreleri enjekte edildiğinde, psoriazis plağının ortaya çıktığının saptanması (42).
- 7-Psoriatik plakların, T hücre immünotoksini, Denilökin diftitox ile düzelmesi (20).

Psoriazis etyopatogenezi aydınlatmak amacıyla yapılan birçok çalışma, T hücreleri ve sitokinlerin psoriazis lezyonlarının gerek başlamasında, gerekse hastalığın sürdürülmesindeki rolü üzerinde yoğunlaşmıştır (43). T lenfositlerin psoriazis patogeneziindeki rolü, bu hücrelerin aktivasyonu, deriye göç etmesi ve salgılanan sitokinlerin etkisi olarak 3 basamakla özetlenebilir (44). En iyi tanımlanan T hücreleri CD (yüzey farklılaşma antijeni) 4+ (yardımcı T hücreleri)

ve CD8⁺ (sitotoksik T hücreleri) alt gruplarıdır. Özellikle CD45RO⁺ hafıza hücreleri, deri kapillerlerinde selektif olarak bulunan, E selektin için ligand görevi olan kutanöz lenfosit antijen (KLA) eksprese eder ve böylelikle deriye ulaşmaları sağlanmış olur. CD8⁺ T hücreler çoğunlukla epidermiste, CD4⁺ T hücreler ise üst dermiste yerleşir (45). Deriye göç eden T hücresi tarafından keratinosit değişikliklerinin indüksiyonu ve diğer inflamatuvar hücrelerin sekresyonuyla lokal immün yanıt başlatılır (40). Dermis veya epidermiste T lenfositler başlatıcı antijen ile karşılaştığında, özellikle interferon (IFN)- γ , interleukin (IL) -2 ve TNF- α olan tip-1 (TH1) sitokinler salgırlar (45). Th1 sitokin profili çoğunlukla IL-2, IL-12 ve IFN- γ ile karakterizeyken, Th2 sitokin profili IL-4, IL-5 ve IL-10 hakimiyetindedir (46). Bu, vasküler değişikliklerin eşlik ettiğı keratinosit matürasyonunda azalma ve proliferasyon ile sonuçlanır (38). IL-17/Th-23 aksı kronik inflamatuvar hastalıkların etyolojisinde yeni tanımlanan bir yolaktır (47). Son yıllarda yapılan çalışmalarda IL-23 ile uyarılan CD4⁺ T hücrelerinin IL-17 üreterek, psoriasis plaklarındaki kronik inflamasyonda önemli rol oynayabileceğı gösterilmiştir (45).

2.4.2 Regülator T hücreleri

Regülator T (Treg) hücreleri temelde CD25 eksprese eden CD4⁺ T lenfositlerdir. Treg' ler CD4⁺ ve CD8⁺ lenfosit aktivitesini, in vivo ve in vitro olarak, antijen spesifik olmayan tarzda baskılayabilir. T lenfosit yanıtının inhibisyonu, özgün olmayan iki mekanizmayla gerçekleşmektedir; bunlar, hücre hücre teması ile, IL-10 ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) gibi

baskılayıcı sitokinlerdir (44). Psoriaziste Treg hücrelerin regülator fonksiyonlarının bozuk olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak Treg hücrelerinin, fonksiyonel bozuklukları nedeniyle, psoriazisteki ana efektör hücreler olan Th1 ve Th17 hücrelerini inhibe edememeleri patogeneizde önemli olabilir (19).

Deri, antijen sunan hücreler, sitokin sentezleyen keratinositler, epidermotropik T hücreler, dermal kapiller endotelial hücreler, lenf nodları, mast hücreleri, doku makrofajları, granülositler, fibroblastlar ve non-Langerhans hücrelerle etkili bir immünolojik denetime sahip, primer lenfoid bir organdır. Bu hücreler sitokin salınımıyla etkileşerek, bakteri, kimyasallar, UV ve diğer tetikleyici faktörlere karşı yanıt oluşturur. İmmatür dendritik hücreler yani Langerhans hücreleri, henüz belirlenememiş antijenleri tanır, lenf nodlarına göç eder ve antijen sunumu ile T hücreleri aktive eder. Dendritik hücrelerin başlangıç aktivasyonu ile ilgili durum her ne kadar tam olarak aydınlatılamasa da, T hücreler, antijen sunan hücrelerin T hücre reseptörlerine klasik antijen sunumuyla aktive olmaktadır. T hücreleri çoğalarak hafıza hücreleri ve antijen tanıyan T hücrelerine dönüşür. Antijenle uyarılan T hücreleri dolaşıma geçerek inflamasyonlu deri bölgesine göç eder ve dermal kan damarları çevresinde toplanır. Deri lezyonlarındaki T lenfositlerin çoğu hafıza hücreleridir ve yüzeylerinde deriye özel KLA eksprese ederler (48). Deriye infiltre olan T hücrelerinden IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve IL-12 gibi çok sayıda proinflamatuvar sitokin sentezlenir (49). İntraepidermal T hücrelerinin, psoriazisteki epidermal değişikliklerin başlatılması ve sürdürülmesinde önemli bir rol üstlendikleri düşünülmektedir (50).

T hücrelerinin aktivasyonu için öncelikle antijen sunucu hücrelere, her iki tip hücre yüzeyinde bulunan adezyon molekülleri aracılığıyla bağlanması gerekmektedir. Daha sonra ilk sinyali oluşturan antijen spesifik aktivasyon ortaya çıkar. T hücrelerinin spesifik reseptörleri, antijen sunucu hücrelerde bulunan MHC-I ya da II ile sunulan antijeni tanır. Son olarak antijen spesifik olmayan hücre-hücre etkileşimi ile ikinci sinyal yada kostimülasyon oluşur (40).

T hücre aktivasyonu:

1. Basamak:

Antijen sunan hücre (ASH) üzerindeki ICAM (intraselüler kutanöz adezyon molekülü)-1 (CD54) ve lökosit fonksiyon antijeni (LFA3) ile T hücreleri arasındaki LFA-1 ve CD2 etkileşimi.

2. Basamak:

Primer olay uygun T hücre reseptörü ile MHC bağlı antijenin tanınmasıdır. Tanınma sonrasında IL-2 (CD25) salgılanmasında artış gözlenir.

3. Basamak:

Yeterli T hücre cevabının gelişiminde önemli olan kostimülatör bağlantılar ASH ile T hücreleri arasında gözlenir. Kostimülatör bağlantılar antijen spesifik değildir (51).

Dendritik hücreler tarafından sentezlenen en önemli kostimülatör moleküller; CD86, CD80 ve CD40' tır. CD86 ve CD80, T hücre molekülleri olan CD28 ve CD152 ile etkileşir. Antijen sunumundan sonra hücre yüzey molekülleriyle kostimülasyon gerçekleşmezse, T hücresi antijene yanıt vermez ve apoptoza gider (52).

İmmünolojik sinaps, dendritik hücre ve T hücrelerince eksprese edilen adezyon molekülleri tarafından stabilize edilir :

- 1) Dendritik hücredeki LFA3 ile T hücresindeki CD2
 - 2) Dendritik hücredeki CD40 ile T hücresindeki CD154
 - 3) Dendritik hücredeki CD80 ve 86 ile T hücresindeki CD28 ve CD152 (53).
- CD28 glikoproteiniyle CD80/CD86 arasındaki sinyal çeşitli sitokinlerin transkripsiyonunu artırır. Psoriazisteki T hücre aktivasyonunda, kritik medyatörler olan IL-2, IFN- γ , TNF- α , granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GMCSF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) sentezlenir (54).

Bugünkü bilgilerimize göre T hücreleri Th1, Th2, Th17 ve regülator T hücreleri olmak üzere dört farklı yöne polarize olur (53).

Aktif T hücreleri deriye göç ederken, plazma membranlarında eksprese olan KLA ve LFA-1 ile, aktive kutanöz endotel hücre membranındaki E selektin ve ICAM-1 etkileşime girer (56). Deriye göç eden T lenfositleri, uyarı halinde dokudan salgılanan kemokinlerle efektör fonksiyonlarını yerine getirirler (19).

2.4.3. Natural Killer ve Natural Killer T Hücreler

Psoriatik lezyonlardaki hücre infiltrasyonunun %5'ini natural killer (NK) hücreler oluşturur (53). NK T hücreler, ayrı bir CD3+ T hücre serisi olup NK reseptörleriyle etki eder. Bu hücreler CD4+ ve CD4-CD8- (çift negatif) alt gruplara ayrılır. Farklı sitokin üretimi (sırasıyla tip1/tip2 fenotipi ve selektif tip 1 fenotipi) ve kemokin reseptör ekspresyonları mevcuttur. NK T hücreler doğal immün sistemin bir kısmı olarak tanınıp, enfeksiyonların erken fazında çok

önemlidir. Çünkü direkt sitotoksik aktiviteleri ve hızla sitokin salgılama yetenekleriyle (IFN- γ ve diğerleri) adaptif immünite gelişimini sağlar. NK T hücreler psoriatik plaklarda, lezyonsuz ve normal insan derisine oranla fazla sayıdadır (20). Prepsoriatik deri örneklerinde gösterilen NK T hücreleri (CD4+CD161+ alt grubu) erken bulguları desteklemektedir. Ancak psoriazisliilerin dolaşımında NK T hücre sayısı azalmıştır ve bu azalma hastalık aktivitesiyle ilişkilidir (57).

2.4.4. Dendritik Hücreler

Dendritik hücreler (DH) profesyonel antijen sunan hücreler olup, T hücre anejisini uyarır veya Treg gelişimini sağlayarak periferal tolerans gelişimini sağlar (20). Özgün fonksiyonları olan farklı DH tipleri mevcuttur. Son çalışmalar psoriazis lezyonlarında, inflamatuvar dendritik epidermal hücreler, plazmasitoid DH'ler, CD11c+DH (indüklenebilir nitrik oksit sentaz ve TNF- α sentezler), immatür ve matür DH'lerin sayıca arttığını göstermiştir (58). İnflamatuvar dendritik epidermal hücreler ve plazmositoid DH'ler önemli TNF- α kaynağıdır (20). Psoriazis patogenezindeki tetikleyici faktörlerin, streptokokkal proteinler gibi yabancı antijenlerin ya da DH'ler tarafından sentezlenen henüz bilinmeyen self antijenlerin olup olmadığı hala tartışmalıdır (59).

2.4.5. Mast Hücreleri ve Makrofajlar

Mast hücreleri; TNF- α , IFN- γ , IL-8 ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi çok miktarda medyatör üretirler. Makrofajlar, TNF- α 'nın

temel kaynağı olup, inflamatuvar süreçte önemli rol oynarlar. Aktive makrofajlar, proteaz, VEGF ve diğer sitokinleri üreterek anjiogeneze rol oynarlar (50).

2.4.6. Keratinositler

Psoriasis lezyonlarında keratinosit sayısı yaklaşık 50 kat artmıştır. Keratinositler T1, Th17, DH ve makrofajlarca aktive edilerek, TGF- α , NGF (sinir büyüme faktörü), IL-19, IL-20 gibi medyatörleri üreterek, immün hücrelerin göçü ve anjiogeneze rol alır (53).

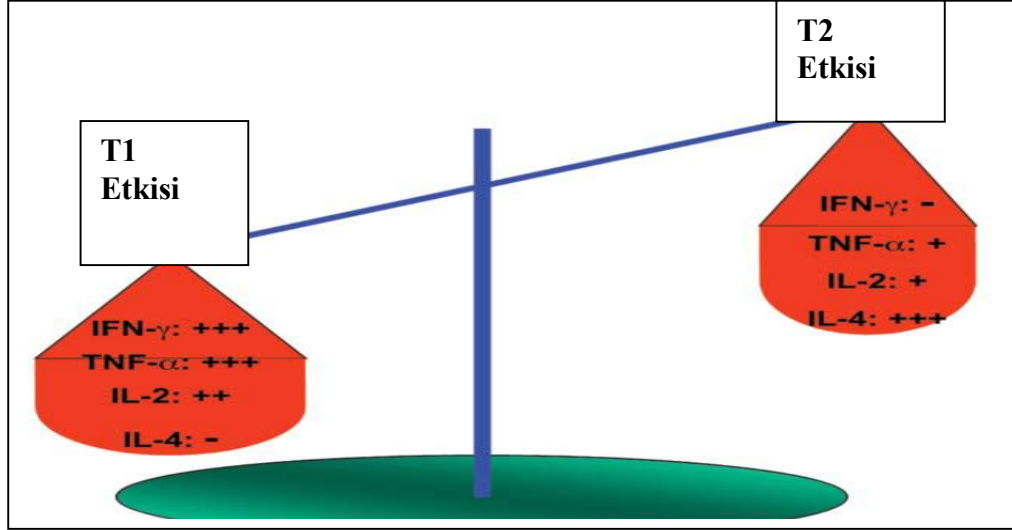
2.4.7. Nötrofiller

Nötrofillerin varlığı psoriatik deri lezyonu oluşumu için önemli olup, remisyonda agranülositoz olur. Nötrofiller, insan lökosit elastazının etkisiyle keratinosit hiperproliferasyonuna katkıda bulunabilir (20).

2.4.8. Sitokin ve Kemokinler

Psoriatik deri lezyonlarında IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , IFN- γ , TGF- α , TGF β ve GMCSF ekspresyonu artmıştır (60). Birçok çalışmada IL-1 β , IL-4, IL-10, IL-17, IL-18'in ve Th 1 ve 2 sitokin dengesindeki değişikliğin de, hastalığın patogenezinde anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (61, 62). Psoriasisin erken döneminde tip1 immün yanıt baskındır, ilerleyen süreçte ise IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin üretimiyle, Th 2 yanıtına kayma olabileceği düşünülmektedir (63).

Şekil 1’de psoriasis lezyonlarındaki sitokin paterni gösterilmiştir (60).



Şekil 1: Psoriaziste Th1 sitokin profilinin artmış üretimi

IL-1 esas olarak keratinositlerden sentezlenir ve anjiogenezi, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu, çeşitli sitokinlerin sentezini ve keratinosit proliferasyonunu artırır. IL-2 özellikle lenfosit büyüme faktörü gibi davranır. IL-6'nın görevleri arasında diğer sitokinlerin üretimini, hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunu düzenlemek, tümör büyüme inhibisyonu ve akut faz proteinlerinin indüksiyonu vardır. IL-8, nötrofil göçü, keratinosit proliferasyonu ve anjienez stimülasyonunda rol alır. Hatta lenfosit ve nötrofil arasındaki bağlayıcı köprülerden biri olabilir. IFN- γ , Langerhans hücrelerini aktive eder, keratinosit ve endotel hücrelerinin ICAM ekspresyonunu artırır ve TNF- α ile sinerjistik etki göstererek IL-1 ve IL-8 üretimini indükler. IL-12 ve IL-23 psoriatic lezyonların devam etmesinde kritik rol oynar. IL-23, Th-17 hücrelerinin çoğalmasına neden olur (60). IL-12, NK ve T hücrelerini aktive eder. CD4+T

hücrelerinin Th1 fenotipine diferansiasyonunu sağlar (64). Th 17 T hücrelerince üretilen IL-17'nin de, psoriasis patogenezindeki temel sitokinlerden biri olduğu düşünülmektedir (65).

TNF α , psoriazisteki inflamasyon ve anjiogenez açısından ve çeşitli inflamatuvar, enfeksiyöz ve malign durumların patogenezinde önemli rolü olan proinflamatuvar bir sitokindir (19). TNF- α 'nın endotelial ve keratinosit ICAM-1 ekspresyonunu aktive edip, hücre adezyonu ve trafiğinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. T lenfositleri aktive edip T hücre infiltrasyonu ve keratinosit proliferasyonunu sağlar. TNF- α diğer IL-1, 2, 4, 6, 10, 12, 18 ve IFN- γ gibi sitokinlerin kaskadını indükleyebilir. TNF- α fonksiyonu çok yönlüdür. Çok geniş hücre alt grupları tarafından üretilip, akut faz proteinlerinin karaciğerde sentezini artırır, osteoklast aktivitesini artırarak kemik rezorpsiyonuna neden olur, nötrofil ve lenfosit adezyonunu artırır (20).

TNF- α 'nın, psoriazisli hastaların serumunda ve psoriatik deride yüksek miktarda bulunması, etkili tedavi sonrası serum ve lezyonlu deride azaldığının gösterilmesi, TNF- α antagonistlerinin psoriasis tedavisinde etkili olması, TNF- α 'nın psoriasis patogenezindeki önemini desteklemektedir. Lezyonlu deri veya serumdaki TNF- α konsantrasyonlarının, PAŞİ skoru ile doğrusal ilişkisini gösteren yayınlar da bu hipotezle uyumludur (66).

TNF- α nötralizasyonu ile psoriasis ve psoriatik artrit patofizyolojisindeki inflamatuvar kaskad bozulmuş olur (67).

Değişik kemokin reseptörleri psoriatik plaklarda bulunup, psoriatik lezyonlarda kemik iliği kaynaklı hücrelerin migrasyonunu arttırdığı için

patogenezle hayli ilişkili bulunmuştur. Bunlar TARC (CCL17), MIG (CXCL19), IP10 (CXCL10), MDC (CCL22) ve RANTES (CCL5), CXCR2, CXCR3, CCR4, CCL27- CCR10, MIP3 α (CCL20), MIP3 β (CCL19) ve CCR6'dır. Kemokinler normal olarak lenf nodlarında ve formal lenfoid dokularda kısıtlı eksprese edilirken, psoriaziste artar. Bunlardan ikisi (sekonder lenfoid kemokin/CCL21, MIP3 β /CCL19) lenf nodlarında T hücrelerin yerleşmesi için kemokin reseptörü olan CCR7' ye bağlanıp, psoriatik lezyonlarda beklenmedik şekilde artmıştır. Bu grup kemokinin periferik dokularda artışı, dendritik ve T hücreleri uyarıp otoimmün destrüksiyona yol açar. VEGF, TGF- α , insülin benzeri büyüme faktörü, keratinosit büyüme faktörü, NGF, amfiredulin ve IL-20 gibi büyüme faktörleri de psoriazis lezyonlarında artmış olarak bulunmuştur. Bu büyüme faktörleri epidermal hiperplazi, apoptozise rezistans, neoanjiojeniz ve T hücre büyümesinde amplifikasyona yol açar (20).

2.5. Klinik Özellikler

Psoriazis, en sık diz, dirsek, saçlı deri, sakral bölge, umblikus çevresi ve tırnakları tutan, kronik tekrarlayıcı, inflamatuvar bir deri hastalığıdır (68). Tipik lezyon eritemli ve skuamlı bir plaktır. Kenarları keskin, hafifçe kabarık, bazen de soluk beyaz bir halka ile çevrelenmiştir. Lezyonlardaki eritem canlı ve sıcak olabileceği gibi, soluk renkli ve soğuk da olabilmektedir. Kepekler geniş yapraklar şeklinde ve çok katlı bir görünümündedir, renkleri gümüş-beyaz tonlardadır. Daha nadiren ince ve küçük skuamlı lezyonlar da görülebilir. Çoğunlukla 5 cm'yi aşan büyüklüklerdeki plakların orta kısımlarının involüsyona

uğradığı ve çevreye doğru yayıldığı izlenir. Bu şekilde annuler ve girat lezyonlar ortaya çıkabilir. Döküntüler genellikle simetrik ve sayıları bazen yüze kadar çıkabilir (69). Skuamlar künt bir cisimle kazınırsa beyaz lameller şeklinde dökülür buna ‘mum lekesi fenomeni’ denir, kazımaya devam edildiğinde skuamların altında eritemli bir zemin ve papillomatozis ve kapiller dilatasyonun neden olduğu kanama odakları ortaya çıkar, buna ‘Auspitz belirtisi’ denir. Skuamların kaldırılmasından sonra kazınmaya devam edilecek olursa, lezyondan yapışık, nemli bir tabaka kaldırılabilir. Bu, epidermin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psoriazis için patognomonik bir bulgudur. Perilezyonel hipopigmente alana ‘Woronoff halkası’ denir ve psoriazis için oldukça spesifiktir, fakat nadiren görülür. Lezyonsuz deriye travma uygulanmasıyla, 10 gün ile birkaç hafta sonra yeni lezyonlar oluşmasına izomorfik yanıt veya ‘Koebner fenomeni’ denir. Mum lekesi ve Auspitz fenomeni tanıda, Koebner fenomeni ise hastalığın aktivasyonunu belirlemede önemlidir. Psoriatik plağa travma uygulanmasıyla lezyonun gerilemesi ve yerini normal derinin almasına ‘Renbök fenomeni’ veya ‘ters Koebner’ denir (13, 69, 70).

Psoriazisin Klinik Tipleri (42, 45)

- 1) Psoriazis Vulgaris
- 2) Guttat Psoriazis
- 3) Küçük Plak Psoriazisi
- 4) İnvers Psoriazis
- 5) Eritrodermik psoriazis

6) Püstüler Psoriazis

a) Jeneralize Püstüler Psoriazis (Von Zumbusch Tipi)

b) Egzantematik Püstüler Psoriazis

c) Annuler Püstüler Psoriazis

d) Lokalize Püstüler Psoriazis

7) Sebopsoriazis

8) Napkin Psoriazisi

9) Lineer Psoriazis

10) Palmoplantar Psoriazis

2.5.1. Psoriazis Vulgaris

Psoriazis vulgaris, psoriazis hastalarının %90'ında görülen, en sık ve tipik belirtiler ile ortaya çıkan formudur. Parlak eritemli, keskin sınırlı, üzeri sedef rengi beyaz, kolayca dökülen skuamlar ile kaplı, simetrik dağılım gösteren papül ve plaklar ile karakterizedir. Lezyonların büyüklükleri ve şekilleri farklılık gösterir. Tipik yerleşim yerleri saçlı deri, lumbosakral bölge, diz ve dirseklerdir, ancak vücudun diğer alanlarında da lezyonlar görülebilir (35, 45, 71). Morfolojik özellikler açısından yeni tariflenen formlar arasında, rupioid ve eritema annulare sentrifigum benzeri psoriazis sayılabilir. Klinik olarak eritema annulare sentrifigum veya tinea korporise benzeyen bazı olgular 'primer annuler-plak tip psoriazis' olarak isimlendirilmektedir. Nadiren sarı, çok katlı tarzda lezyonlar şeklinde karşımıza çıkabilen form 'rupioid psoriazis' olarak nitelendirilir. Morfolojik tanımlamanın dışında ayrıca lezyonlar periferik yayılımlarına ve

merkezi iyileşmelerine göre oluşturdukları konfigürasyonlar açısından da değerlendirilebilir. Bu anlamda ortada iyileşme ve periferde ise halka formasyonu oluşmuşsa ‘annuler psoriazis’, birbirleriyle kesişen annuler lezyonların oluşturduğu daha kompleks görünüm ‘girat psoriazis’, pek çok lezyonun bir araya gelerek oluşturduğu haritaya benzer şekiller için ‘coğrafik psoriazis’ terimleri kullanılır. Çoğu kez bunlardan birkaçının bir arada bulunduğu gözlenmektedir (69).

2.5.2. Guttat Psoriazis

Gövde ve ekstremitelerin proksimalinde 0,5-1,5 cm çapında küçük papüllerle karakterize tipidir. Sıklıkla çocuk ve genç erişkinlerde görülür. HLA-Cw6 ve guttat psoriazis arasında güçlü bir ilişki vardır. Streptokokal boğaz enfeksiyonu sonrası atak veya alevlenme gözlenebilir (35, 45). Genellikle 3-4 ayda geriler ancak bazen lezyonlar büyüyüp plak psoriazis karakterini alabilir (13). Guttat psoriazite, remisyon periyodunun uzun olması ve spontan iyileşme görülebilmesi nedeniyle, diğer formlardan daha iyi prognozlu olduğu kabul edilir (72).

2.5.3. Küçük Plak Psoriazisi

Klinik olarak guttat psoriazise benzetmekle birlikte, daha yaşlı hastalarda görülmesi, kronikleşmesi, lezyonların daha büyük, kalın ve kepekli olmasıyla guttat psoriazisten ayrılır (45).

2.5.4. İnvers Psoriazis

Kepekli inflamatuvar lezyonlar, aksilla, kasık ve meme altı gibi kıvrım bölgelerine yerleştğinde invers psoriazis adını alır. Kıvrım bölgelerinde sürtünme ve nemden dolayı skuamlar oluşmaz. Lezyonlar canlı kırmızı, keskin sınırlı, simetrik yerleşimli, infiltratif plaklar şeklindedir (11, 73).

2.5.5. Eritrodermik Psoriazis

Psoriazisli hastalarda, tetikleyici faktörlerin araya girişi veya tedaviye bağlı komplikasyon olarak gelişebileceği gibi, direkt olarak da başlayabilir. Yaygın eritem, ödem ve değişik derecelerde deskuamasyonla seyreden, genel durum bozukluğu, ateş, halsizlik, lenfadenopati, dehidratasyon ve protein kaybının da eşlik edebileceği, nadir görülen bir klinik formdur. Hastaların vücut yüzeyinin %90'ı tutulmuştur. Bebek, çocuk ve erişkinlerde gelişebilir. Tedavide hastanın beslenme ve hidrasyonu dikkatle kontrol edilmelidir (11, 71, 74, 75).

2.5.6. Püstüler Psoriazis

2.5.6.1. Jeneralize Püstüler Psoriazis (Von Zumbusch Tipi)

Psoriazisin, yaygın eritemli zeminde jeneralize püstüller, sistemik belirtiler, ateş ve periyodik ataklarla seyreden ağır bir formudur. Gebelik, diyabet, stres, hipokalsemi, enfeksiyonlar, kontakt dermatit, iritan lokal tedaviler, güneş, kortikosteroidlerin aniden kesilmesi, psoriazisin püstüler forma dönmesine veya doğrudan püstüler psoriazis başlamasına neden olabilir. En çok gençlerde görülür, kadın erkek oranı eşittir. Tüm vücudu kaplayabilen, eritemli parlak zeminde

nonfoliküler yerleşimli, 2-3 mm çaplarında steril püstüller, 24 saat içinde ortaya çıkar. Püstüller birkaç günde kurur, bunu yeni püstü atakları izler. Lezyonlar tüm vücuda yerleşebilir ancak fleksural bölgelere daha fazla lokalize olur. Yüz genellikle korunmuştur. Ağız mukozası ve dilde de lezyonlara rastlanabilir. Coğrafik dil görülebilir. Lezyonların çıkmasıyla birlikte ateş, genel durum bozukluğu, lökositoz, sedimentasyon yüksekliği ve hipokalsemi görülür. Hastalarda poliartraljiler görülebilir. Sekonder enfeksiyonlar, genel toksisite, hipotermi veya anhidroz sonucu oluşan hipertermi ölüme neden olabilir (11, 76).

2.5.6.2. Egzantematik Püstüler Psoriasis

Egzantematik püstüler psoriasis, viral enfeksiyonlar sonrasında, generalize plak psoriasis ile beraber yaygın püstüler lezyonların görülmesi ile karakterizedir. Jeneralize formun aksine bu formda eşlik eden sistemik bulgular olmayıp, hastalık tekrar etmeye eğilimlidir (45).

2.5.6.3. Annuler Püstüler Psoriasis

Püstüler psoriasisın, daha çok çocuklarda görülen, annuler veya sirsine lezyonlar oluşturan nadir bir formudur. Keskin sınırlı eritem olarak başlayan lezyon, daha sonra ödematöz bir hal alıp eritema sentrifuguma benzer şekilde çevreye doğru genişler. Aktif olarak ilerleyen kenar üzerinde püstüller oluşur. Püstüller kuruyarak skuam bırakırlar (45, 76).

2.5.6.4. Lokalize Püstüler Psoriazis

Püstüler psoriazisin lokalize formu, palmopantar püstüler psoriazis ve akrodermatitis continua olmak üzere iki şekilde görülür. Palmopantar püstüler psoriaziste primer lezyon, normal görünümlü palmopantar bölge derisi üzerinde, birkaç saat içinde ortaya çıkan, 2-4 mm çapındaki steril püstüllerdir. Lezyonlar avuç içi, ayak tabanının orta kısımları ve kenar çıkıntılarında yerleşir ve genellikle simetriktr. Püstüller palmopantar bölgelerle sınırlı kalır ve bu hastalığın gidişi kroniktir. Tırnak turulumu sık değildir. Artropatiler ve steril inflamatuvar kemik lezyonlarına eşlik edebilir. Akrodermatitis continua, sıklıkla el parmak uçlarından başlayıp, yavaş olarak proksimale doğru yayılan steril püstüllerle karakterize kronik seyirli bir hastalıktır. Püstülasyonun ardından sıklıkla skuamlanma ve krut oluşur. Minör travmalarla tetiklenebilir. Hastalık yıllarca aynı lokalizasyonda kalabileceği gibi, eli kapsayacak şekilde dorsal yüze hatta dirseğe kadar yayılabilir. Başka psoriazis formlarına dönüşüm olabilir (14, 76).

2.5.7. Sebopsoriazis

Saçlı deri, glabella, nazolabial sulkus, perioral, peristernal ve intertriginöz alanlar gibi seboreik bölgelerde yağlı skuamlı eritematoz plaklarla karakterizedir. Seboreik dermatitten ayırmak zordur. Pityriosisporumun etyolojideki rolü net değildir (45).

2.5.8. Napkin psoriazisi

Genellikle 3-6 aylık bebeklerde arabezi bölgesinde izlenen psoriazisi

tanımlar. Lezyonlar tedaviye iyi cevap verir ve 1 yaşından sonra gerileme eğilimindedir, ancak bu bebekler yetişkin hayatta psoriasis açısından riskli bir gruptur (45, 69).

2.5.9. Lineer Psoriasis

Lineer psoriasis oldukça nadir görülür. Psoriatik lezyonlar en çok alt ekstremitelerde lineer olarak yerleşir, ancak gövdede bir dermatoma sınırlı da olabilmektedir (45).

2.5.10. Palmoplantar Psoriasis

Palmoplantar psoriasis, el içi ve ayak tabanında simetrik yerleşimli, eritemli, skuamli lezyonlarla karakterizedir. Eritem çok belirgin olmayıp, skuamlar hiperkeratotik karakterde ve hakim belirtidir. Ekzemadan ayırt etmek zor olabilir. (11, 42).

2.5.11. Psoriaziste Tırnak Tutulumu

Psoriasisli hastaların yaklaşık %50-56'sında tırnak tutulumu görülmektedir. Hastaların yaşam boyu izlenmesi halinde bu oranın %80-90'lara ulaştığı bildirilmektedir. Hastanın yaşı, hastalık süresi, şiddeti ve psoriatik artritin varlığı ile orantılı olarak tırnak tutulumunun şiddetinde artış görülür. El tırnakları ayak tırnaklarından daha fazla etkilenir. Tırnak psoriasisinde görülen başlıca bulgular, renk değişiklikleri, lökonişi, toplu iğne başı büyüklüğünde çukurcuklar (pitting), onikolizis, tırnak plağında kalınlaşma, tırnak yatağında yağ damlası

görünümü, transvers sırtlanmalar, Beau çizgileri, splinter hemorajiler, subungual hiperkeratoz ve psoriatik paronişidir. Tırnak yatağı ve tırnak kıvrımlarının püstüler psoriazisi, anonişi, onikomadezis ve tırnak yapımının durması da diğer klinik bulgulardır. Tırnak tutulumu olan hastalarda psoriatik artrit insidansı artmıştır (14, 77).

2.5.12. Coğrafik Dil

Filiform papillaların lokal kaybıyla sonuçlanan idiyopatik inflamatuvar bir hastalıktır. Serpenjiöz sınırlı eritemli asemptomatik harita benzeri yamalarla karakterizedir. Psoriatik hastalarda coğrafik dil prevalansı artmıştır (45).

2.5.13. Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit toplumdaki genel prevelansı %0,02-0,1 arasında değişirken, psoriazisli hastalardaki insidansı ise %5,4-7'dir. Şiddetli deri tutulumlu vakalarda, özellikle püstüler psoriaziste bu oran %30-40'a kadar yükselmektedir. Hastaların pek çoğunda (%75) psoriazis artritlen önce başlar, %15 vakada cilt lezyonları ve artrit eş zamanlıdır. %10 vakada ise artrit cilt lezyonlarından önce başlamaktadır. Psoriatik artrit önemli bir ayırt edici özelliği, varolan periartiküler inflamasyondan yıllar sonra oluşabilen eroziv değişikliklerdir. Hastalık kendini farklı klinik görünümde sergiler (14, 21).

1973'te ilk kez Moll ve Wright tarafından klasifikasyon kriterleri tanımlanmıştır. Bu kriterlere göre psoriazisli bir olgu, inflamatuvar artriti varsa, romatoid faktör negatif ise ve aşağıdaki 5 klinik tablodan birine sahipse psoriatik

artrit olarak sınıflandırılabilir:

- 1) Oligoartrit (5< hassas ve şiş eklemi varsa) asimetrik artrit
- 2) Poliartiküler artrit
- 3) Distal interfalangial eklem tutulumu hakim
- 4) Spondilit hakim
- 5) Arthritis mutilans

CASPAR (Classification of Psoriatic ARthritis) grubu 2006 yılında yeni bir sınıflama geliştirmiştir. Tablo 1’de CASPAR kriterleri gösterilmektedir (78).

Tablo 1. Psoriatik artritte CASPAR kriterleri (78).

İnflamatuvar artiküler hastalığa (eklem, omurga veya entezis) ilaveten aşağıdakiler
Psoriazis: varlığı (2), öyküsü (1), aile öyküsü (1)* Tırnak değişiklikleri (1) Romatoid faktör negatifliği (1) Daktilit: varlığı (1), öyküsü(1)** Radyografide (el veya ayak) jukstaartiküler yeni kemik formasyonu*** PsA 2006 CASPAR sınıflama kriterlerini taşımak için hasta inflamatuvar artiküler hastalığa ilaveten kalan kriterlerden parantez içinde belirtilen puanlamaya göre ≥ 3 puan almalıdır. Kriterlerin özgüllüğü %98,7 ve duyarlılığı %91,4’tür.
* Hastanın 1. veya 2. derece yakınlarında öykü bulunmalıdır ** Romatolog tarafından saptanmalıdır *** Osteofit formasyonu dışlanmalıdır

Psoriatik artritli hastaların yaklaşık üçte birinde inflamatuvar göz hastalığı mevcuttur. En yaygın problem konjonktivittir. Romatoid faktör (RF) negatifliği dışında psoriatik artrit tanısına yardım edecek spesifik bir test yoktur (RF %10' dan az pozitif). Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP ve diğer akut faz reaktanları hastalığın klinik aktivitesine paralellik gösterecek şekilde artmıştır (21).

2.6. Histopatoloji

Psoriazisin dermatopatolojik olarak sergilediği tablolar, lezyonların süreci ve klinik tiplere göre farklılık göstermektedir. Psoriazis vulgarisin erken lezyonlarında; dermiste hafif yüzeysel perivasküler lenfositik hücre infiltrasyonu, dermal papillalarda kapiller dilatasyon, ödem ve az sayıda eritrosit ekstrasvasyonu görülür. Epidermisin bazal katman ve hemen üstünde fokal spongioz ile birlikte lenfositik ekzositoz gelişir. Vasküler permeabilite artışı nedeniyle nötrofiller de ekstrasvaze olur ve hızla epidermise doğru çekilirler. Epidermis içinde Kogoj'un spongiform mikro püstülleri adı verilen, spongiotik vakuollerle çevrili tek tek nötrofiller ve daha sık olarak da kornifiye katmanda parakeratoz kubbeleri ile birlikte piknotik nötrofillerin debrisisi şeklinde izlenen Munro mikroabseleri ortaya çıkar. Tam gelişmiş lezyolarda; korneum katmanı hemen tamamen yada geniş tabakalar halinde parakeratotik biçimdedir. Munro mikroabseleri ve Kogoj'un spongiform püstülleri izlenebilir. Granüler tabaka incelmıştır. Epidermal rete çıkıntıları inceliyor uzar ve alt uçları genişleyip kıvrılır. Papiller dermiste dilate kapillerler ve üst dermiste lenfositik inflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır. Eritrodermik psoriaziste; psoriaziform epidermal hiperplazi

daha silik, spongioz daha belirgindir. Püstüler psoriaziste; papiller dermisteki dilate ve konjesyone kapillerlerden, az sayıda eritrosit ile birlikte çok sayıda nötrofil ekstravaze olur. Hızla gelişen ekzositoz ile birlikte, epidermis içinde Kogoj'un spongiform mikro püstülleri ve makro püstüller: pü gölcükleri oluşur (79).

2.7. Tanı

Tanı klinik görünüm ve histopatolojik inceleme ile konulur. Psoriasisin tanısında özel bir laboratuvar bulgusu yoktur (13).

2.7.1. Ayırıcı Tanı

Klasik plak tip psoriasis diğer hastalıklarla nadiren karışmakla birlikte, lezyonların atipik yerleşim ve prezentasyonunda ayırıcı tanı önemlidir (80). Plak tip psoriaziste, liken simpleks kronikus, pityriasis rubra pilaris, hipertrofik liken planus, nummuler dermatit, kontakt dermatit, tinea corporis, kutanöz T hücreli lenfoma, inflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevüs, subakut ve kronik kutanöz lupus eritematozus ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır (45). Guttat psoriasis, pityriasis likenoides kronika, sekonder sifiliz, pityriasis rozea, lenfomatoid papüloz ve ilaç erüpsiyonu ile karışabilir. Eritrodermik psoriasis, ilaç erüpsiyonu, kutanöz T hücreli lenfomalar, pityriasis rubra pilaris, bullöz dermatozlar ve dermatitler gibi diğer eritrodermi yapan nedenlerden ayrılmalıdır. Püstüler psoriaziste, akut generalize egzantematöz püstüloz, poststreptokokkal akut generalize püstüloz, Sneddon Wilkinson hastalığı, impetigo, ellerin püstüler

vaskülit ve yenidoğanın akropüstülozisi ayırıcı tanıda düşünülmelidir. İnvers psoriaziste, intertrigo, seboreik dermatit, eritrazma, kontakt dermatit, Hailey Hailey hastalığı, tırnak tutulumunda ise onikomikoz, kontakt dermatit, alopesi areata, travma ve pityriasis rubra pilaris dışlanmalıdır. Saçlı deri tutulumu seboreik dermatit, kontakt dermatit ve pityriasis amiantaseadan ayrılmalıdır (81).

2.8. Tedavi

Tedavi seçenekleri klinik tipe, hastalığın şiddetine, süresine, önceki tedaviler ve yanıtına göre değişebilmektedir. Lezyonların lokalizasyonu, tipi, yaygınlığı, şiddeti önemlidir. Bunun yanında hastanın kişisel özellikleri, aile öyküsü, tetikleyici faktörlerin varlığı, eşlik eden hastalıklar, eklem tutulumu, hastanın psikososyal durumu, beklentileri büyük önem taşımaktadır. Uygulanacak tedaviyi belirlemede en önemli kriter hastalığın şiddetidir (35).

Psoriazisin beslenmeyle ilişkisini araştıran çalışmalarda, düşük kalorili, vejetaryen ve ω -3 çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin beslenmenin psoriatik inflamasyonu baskıladığı saptanmıştır. Omega-3, vitamin gibi ürünlerin dışardan verilmesinin ise hiçbir ek katkısı olmamaktadır. Bu nedenle hastalara, genel sağlık açısından da yararları kanıtlanmış olan, sebze, meyve ve deniz ürünlerinden zengin, kırmızı etten fakir ve yağı azaltılmış beslenme önerilmelidir (7).

Tedavi seçenekleri, topikal tedaviler, fototerapiler ve sistemik tedaviler olarak sınıflandırılabilir. Tedavi modelleri, monoterapi, kombinasyon terapi ve rotasyon terapi olarak üç ana başlık altında toplanabilir. Genellikle tedaviye tek ajanla başlanır. Çeşitli tedavi ajanlarını dönüşümlü biçimde kullanarak tek ajan

toksisitesi önlenmeye çalışılır. Kombinasyon tedavisinde birden fazla ajan daha düşük dozda kullanılarak yüksek doza bağlı olası yan etkiler azaltılır, etkinlik artırılır (82).

2.8.1. Topikal Tedaviler

2.8.1.1. Kortikosteroidler

Psoriasis tedavisinde kortikosteroidlerin antiinflamatuvar, antiproliferatif ve immünsupresif özelliklerinden faydalanılmaktadır. Bu özellikleri sayesinde lezyonlarda eritem, skuam ve eşlik eden kaşıntının azalmasını sağlarlar (35). Değişik etki güçlerine sahip topikal kortikosteroidlerden yararlanılabilir. Güçlü kortikosteroidler 2 haftadan fazla kullanılmamalı ve kullanılan miktar haftada 50 mg'ı aşmamalıdır. Hipotalamik-hipofizer aksın supresyonu çocuklarda daha kolay meydana geleceğinden daha dikkatli kullanılmaları gerekir. Ayrıca sürekli kullanımları da etkisizliğe yol açabilir (taşıflaksi). Bu yüzden intermitan kullanımları daha uygundur (82). Kalın skuamlı lezyonlarda pomad formlarını tercih etmek, keratolitik bir ajanla kombine etmek ve oklüzyon şeklinde uygulamak etkinliği arttırabilmektedir. Olası yan etkileri; deri atrofisi, telenjiyektazi ve stria oluşumu, steroid aknesi, hipertrikoz, tedavi kesilmesi sonrası hızlı nüks veya püstüler forma dönüş sayılabilir (35).

2.8.1.2. Antralin

Serbest radikaller oluşturarak gösterdiği antipsoriatik ve antimitotik etkinin, DNA sentezi inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Kısa süreli

temas şeklinde tedavi tercih edilmektedir. Tedavi sonrası lezyon yerinde lökoderma ve çevresinde antraline bağlı kahverengi bir boyanma ortaya çıkar ve birkaç hafta içinde kaybolur. Yüz, genital bölge ve kıvrım bölgelerine, iritasyon riski nedeniyle uygulanmamalıdır. Stabil olmayan psoriazis ve püstüler psoriaziste kullanılmamalı, daha çok plak tip psoriaziste tercih edilmelidir (35).

2.8.1.3. Katran preparatları

Antiproliferatif ve antipruritik etkileri vardır. Ultraviyole duyarlılığını arttırır. Bu nedenle UVB fototerapisinde etkinliği arttırmak amacıyla kullanılır. Kötü kokusu ve iritasyon etkisi hastaları rahatsız edebilir. En sık görülen yan etki follik littir. (82, 83).

2.8.1.4. Vitamin D analogları

Kalsipotriol, kalsitriol ve takalsitol vitamin D3 analoglarıdır (17). Psoriazisteki etki mekanizması; epidermal keratinositlerin proliferasyonunu azaltır, terminal diferansiasyonu arttırır ve muhtemelen IL-2 üretiminin inhibe edilmesi yoluyla T lenfositlerin baskılanmasına yol açmaktadır. Haftalık dozu 120 g'ı geçmemelidir (35). Kortikostroidlerle kombine kullanımı etkinliği arttırırken kortikosteroidlerin yan etkilerini de azaltır (82). Lezyonel, perilezyonel ve yüzde iritasyon en sık görülen yan etkilerdir (13).

2.8.1.5. Tazaroten

Psoriazisin yerel tedavisinde endike ilk reseptör selektif retinoiddir. Hafif

ve orta şiddette plak psoriazis tedavisi için uygun bir ajandır. Aktif metaboliti olan tazarotenik aside metabolize olur ve retinoik asit reseptörlerine bağlanır. Antiinflamatuvar ve keratinosit farklılaşmasını ve proliferasyonunu düzenleyici etkisi vardır. Skuam azaltıcı etkisi daha belirginken, eritem azaltıcı etkisi daha azdır (35). %0,05 ve %0,1'lik jel ve krem formları mevcuttur. İritasyon, yanma hissi ve lokal eriteme neden olabilir (13). Kullanımda dikkat edilecek en önemli nokta vücut yüzeyinin %20'sinden fazlasına uygulanmamasıdır (82).

2.8.1.6. Keratolitik ajanlar

Yerel ajanların penetrasyonunu arttırmak amacıyla kalın skuamlı plaklara keratolitik ajanlar uygulanmaktadır. Yerel salisilik asit, üre ve glikolik asidin keratolitik etkisi vardır. Düşük konsantrasyonlarda alfa-hidroksi asit içeren solüsyonlar ve şampuanlar da saçlı deri psoriazisi tedavisinde kullanılmaktadır (35).

2.8.1.7. Topikal antimetabolitler

En sık kullanılan, topikal 5-florourasildir. Lezyonlu bölgede iritasyon oluşabilir, bunun yanında en büyük problem absorbe olabilmesidir. Sınırlı lezyonları olan vakalar ve tırnak psoriazisinde kullanılması önerilmektedir (83).

2.8.1.8. Topikal antimikrobiyaller

Topikal antibiyotiklerle fazla çalışma mevcut değildir. Klorheksidin ve povidon iyod ile jakuzi tarzı banyoların psoriaziste faydalı olabileceği iddia

edilmiştir. Bunlara ek olarak ketokonazol topikal olarak saçlı deri psoriazisinde etkili bulunmuştur (83).

2.8.1.9. Kalsinörin inhibitörleri

Yerel takrolimus ve pimekrolimus, aktive T hücrelerinde sitokin transkripsiyon faktörünün aktivasyonunu inhibe ederek, IL-2, 4, 5, 13, GM-CSF, IFN- γ ve TNF- α üretimini azaltır. Kollajen sentezi üzerine etkisi yoktur, o yüzden deride atrofi görülmez. Plak psoriaziste penetrasyonun yetersiz olmasına bağlı olarak tedavide çok etkili bulunmamıştır. İnvers psoriaziste etkili bulunmuştur (35).

2.8.1.10. Nemlendiriciler

Psoriazisin çok hafif olduğu vakalar sadece nemlendiricilerle tedavi edilebilir. Nemlendiriciler stratum korneumu hidrate ederek deskuamasyonu hızlandırırlar. Tedavi arası dönemlerde kullanılmaları kuruluğu engelleyerek relaps gelişmesini geciktirir (83).

2.8.2. Foto (kemo) terapi

Fototerapi, çeşitli biyolojik mekanizmaları indükleyerek antipsoriatik etki gösterir. UV ile indüklenen immünsupresyon tedavide temel rol alıyor olabilir. Fototerapinin antiinflamatuvar etkileri, antijen sunan hücrelerin hareketliliğinin azaltılması, T hücre aktivasyonunun inhibisyonu ve aktive T hücrelerinde apoptozun indüksiyonudur. UV ışığı keratinosit DNA'sı ile etkileşerek

epidermal hiperproliferasyonu inhibe eder. Antianjiogenik etkileri de tedavide önemli yere sahiptir. Psoriaziste kullanılan foto(kemo)terapi yöntemleri; geniş bant-UVB, darbant-UVB (dUVB), düşük yoğunlukta selektif UVB fototerapi, klimatoterapi (helioterapi), sistemik PUVA (psoralen+UVA), banyo PUVA ve krem PUVA'dır (36).

2.8.3. Excimer Lazer

308 nm excimer lazerle, teknik nedenlerden dolayı yalnızca birkaç psoriatik plak tedavi edilebilir. Lazer ışığının hedef lezyon üzerine maksimum etkin dalga boyunda verilebilmesi ve lezyonsuz deri alanlarının ışığa maruz kalmaması gibi avantajları vardır. Genellikle plakların tam düzelmesi için 8-10 seans yeterli olmaktadır (36).

2.8.4. Fotodinamik Tedavi

Porfirin gibi fotosensitizan bir ilaç (sistemik veya topikal) ve polikromatik ışık kullanımına dayanan bir yöntemdir. Psoriazis tedavisinde denenmiş ve iyi sonuçlar alınmıştır (84).

2.8.5. Sistemik Tedaviler

Yaklaşık son on yıla kadar sistemik tedavi endikasyonunda belirleyici olan hastalık şiddetiydi. Buna göre sistemik tedavi için PAŞİ 10 veya 15'in üzerinde olması gerekliydi. Güncel yaklaşım, hastalığın şiddetine ek olarak hastanın işlevsel ve psikososyal durumu, genel sağlığı, tedavi konusunda sağlık

otoritelerinin yönergelerinin birlikte düşünülerek en uygun yöntemin belirlenmesi şeklindedir. PAŞİ>10 ise, topikal tedaviye yanıtızsızlık, psikososyal morbidite veya işlevsel sorun varsa ve hastanın genel sağlığı açısından kullanımlarına engel durum yoksa sistemik tedaviler gündeme gelmelidir (7).

Psoriazisteki sistemik tedaviler geleneksel tedaviler, ikincil ajanlar ve biyolojik ajanlar olarak üçe ayrılır (11).

1. Geleneksel tedaviler:

- Metotreksat
- Siklosporin
- Asitretin

2. İkincil ajanlar:

- Hidroksiüre
- 6-Tiyoguanin
- Fumarik asit esterleri
- Sülfosalazin
- Mikofenolat mofetil
- Azatioprin
- Takrolimus ve Pimekrolimus

3. Biyolojik Ajanlar:

TNF α inhibitörleri:

- Etanersept
- Adalimumab
- İnflksimab

T hücre inhibitörü :

- Alefasept

IL-12-23 yolu inhibitörleri :

- Ustekinumab

2.8.5.1. Geleneksel Tedaviler

2.8.5.1.1. Metotreksat

Metotreksat (MTX) bir folik asit (folat) analogudur. Folattan tetrahidrofolat oluşmasında görevli hücre içi dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimini inhibe ederek, folinik asit oluşmasını engeller. Sonuç olarak protein, DNA ve RNA sentezi bloke edilir. Antiproliferatif etki dışında inflamatuvar cevabı inhibe ederek immünsupresif etki de göstermektedir (85). DNA sentezini S fazında durdurur (35). Psoriasis tedavisinde sitostatik özelliklerinden dolayı kullanılmıştır ancak günümüzde T hücre gen ekspresyonu üzerine etkisiyle direkt antiinflamatuvar etkisi tanımlanmıştır (86).

Psoriasis tedavisinde etki mekanizmasının, DHFR inhibisyonundan ziyade, purin metabolizmasında görev yapan 5-Aminoimidazole-4-Carboksamid ribonükleotid transformilaz (AICAR) üzerinden olduğu düşünülmektedir. AICAR inhibisyonu ile ekstraselüler ortamda biriken adenosin sayesinde antiinflamatuvar etki görülür (45). Metotreksat başlangıçta sıklıkla 5-15 mg/hafta (hf) dozda kullanılır. İyi tolere edilirse her iki haftada bir 2,5 mg arttırılarak maksimum 30 mg/hf'ya kadar çıkılabilir. İlaç haftada bir gün 15-25 mg parenteral olarak (intravenöz-IV veya intramusküler-IM) ya da 24 saatlik sürede iki, üç doza

bölünerek oral yolla alınabilir. Yaşlılarda, başlangıç dozu, böbrek fonksiyonları çok iyi olsa bile düşük (5-7,5 mg) olmalıdır ve doz kontrollü ve yavaş arttırılmalıdır. Genel olarak remisyon için gerekli haftalık doz 15-20 mg/hf'dır. Yanıtın yeterli olmadığı durumlarda parenteral formu kullanılmalıdır (7). Klinik iyileşme sağlandıktan sonra doz, 4 haftalık aralarla 2,5 mg azaltılır. %80'e varan oranlarda yanıt alınır. Hastalığın kronik plak, lokalize ve generalize püstüler, eritrodermik ve artropatik formlarının tümünde etkili bir ajandır (35).

Metotreksat ciddi toksisiteleri olabilen bir ajandır. En önemli ve kullanımını kısıtlayan yan etkisi hepatotoksisitedir. Bunun dışında kemik iliği supresyonu, bulantı, halsizlik, alopesi, pulmoner fibrozis görülebilmektedir. Ancak dermatolojik dozlarda bunlar arasından gastrointestinal yan etkiler dışındakilere rastlama olasılığı çok düşüktür. Hepatotoksiste dışındaki etkiler genellikle tedavinin ilk dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Güvenli tedavi için hastaların düzenli izlemi gereklidir (7). Böbrekle atıldığı için böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda, teratojenik etkili olduğu için gebelerde ve immünsupresif olduğu için aktif enfeksiyonu olanlarda kullanılmaz. Birçok ilaçla etkileşebilir. Yaşamı tehdit edebilecek kemik iliği toksisitesi gelişebileceğinden, diğer ilaç kullanımlarında dikkatli olunmalıdır. Erkeklerde de geçici olarak fertilitiyi etkileyebilir. Fetüste risk düşük olmasına rağmen eşleri hamile kalmadan üç ay öncesinde erkeklerde MTX kullanımının kesilmesi önerilir (87).

Karaciğer biyopsisi en tartışmalı konulardan biridir. Kişide karaciğer hastalığı açısından risk varsa, tedaviye başladıktan sonraki ilk 4 ay içinde ve tüm hastalarda ilk 1,5 g birikimsel dozun ardından ve sonrasında her 1-1,5 g doz

sonrasında biyopsi tekrarı önerilmektedir (7). Metotreksat tedavisine folik asit eklenmesi karaciğer, kemik iliği ve gastrointestinal trakt üzerine toksisiteyi azaltarak yan etkileri azaltmaktadır (35).

2.8.5.1.2. Siklosporin

Trichoderma polysporum ve *Cyclindra carponlucidum* isimli mantarlardan izole edilmiştir. IL-2 yapımını baskılayarak T lenfosit çoğalmasına seçici etki gösterir. İmmüsupresyon etkisini ayrıca monositler ve NK hücreleri, antijen sunan hücrelerin aktivasyonunu engelleyerek gösterir. Geleneksel ajanlar içinde en çabuk etki gösteren ajan olduğundan, hızlı remisyon gerektiğinde ilk seçilebilecek ajandır. Plak psoriasis, eritrodermik psoriasis ve püstüler psoriastide endikedir. Başlangıç dozu 2,5 mg/kg/gün olmalı ve bu doz ikiye bölünerek verilmelidir. Klinik yanıt doz bağımlı olduğu için 5 mg/kg/güne kadar çıkılabilir. Şiddetli olgularda hızlı yanıt istendiğinde 5 mg/kg/gün ile de tedaviye başlanabilir (35).

Toksisitesi nedeniyle kullanım süresi kısıtlı olduğundan, dönüşümlü tedavi kapsamında birkaç aylık kısa sürelerle kullanılabilir. Aralıksız kullanımı ise ancak 1-2 yıl sürmesi halinde olanaklıdır. İlacın kullanımını kısıtlayan temel sorun renal toksisitedir. Doz ve süreyle ilgilidir. Sıklıkla geri dönmekle birlikte bazen geri dönüşümsüz olabilir (7). Serum kreatinini %30 yükselirse, glomerül filtrasyon hızı bazal değerin %30 altına düşerse tedavi sonlandırılmalıdır. Diğer yan etkileri arasında; hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, elektrolit düzensizlikleri, kas ağrıları, pareteziler, baş ağrısı, akneiform döküntü, grip benzeri (flu-like)

sendrom, bulantı, kusma, hipertrikoz ve diş eti hipertrofileri görülebilmektedir. Potasyum düzeyini yükseltebileceğinden hastaya diyetle potasyumdan zengin beslenmemesi söylenir. Magnezyum düzeyini düşürebilir. Siklosporin AIDS ve malignite öyküsü olanlarda, radyoterapi veya PUVA alan hastalarda kullanılmamalıdır (35).

Birçok ilaçla etkileşebilmesine rağmen klinik cevap, serum kreatinin düzeyleri ve kan basıncı monitörizasyonu ile uygun dozlar korunabilir. Teratojenik olmaması nedeniyle doğurganlık çağındaki bayanlarda MTX ve asitretine göre avantajlıdır (87).

2.8.5.1.3. Asitretin

Keratinosit proliferasyonunu düzenlemesi, antiinflamatuvar etki ve apoptozisi indükleyici etkileri ile psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Plak, püstüler, palmoplantar, guttat ve eritrodermik psoriasis tedavisinde endikedir. Özellikle püstüler psoriasis etkili olduğu klinik tiptir. Yaygın püstüler psoriastte monoterapi şeklinde 25-50 mg/gün başlanabilir. Etkisi ve yan etkileri doz bağımlı olduğu için 0,3-0,5 mg/kg dozla tedaviye başlanıp, yanıtı olmadığı 1-1,5 mg/kg'a kadar çıkılabilir. Fototerapi ile kombine edildiğinde kalın, dirençli plak lezyonları olan hastalarda daha hızlı yanıt alınmaktadır (35).

Psoriasis tedavisinde kullanılan tüm diğer ajanlardan farklı olarak immünsupresyon yapmamaktadır (7).

Yan etkileri; deride kuruluk, karaciğer toksisitesi, kas ağrıları, hiperkolesterolemi, hiperosteoz, saç dökülmesi ve en önemlisi teratojenitedir (35).

Hiperosteozis ve tendon-ligament kalsifikasyon riski uzun dönem kullanımı engelleyebilir. Hiperlipidemisi olan hastalarda kontrolsüz kullanımı, aterojenik koroner hastalık riskini artırır. Karaciğer fonksiyon testleri ve lipid düzeyleri düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir (82).

2.8.5.2. İkincil Ajanlar:

2.8.5.2.1. Hidroksiüre

Monoterapi olarak ve birincil tedavi ajanlarıyla beraber kullanılabilir. Tedavi dozu 1-2 g/gün'dür. Dirençli palmopantar psoriaziste etkilidir. Hastaların %50'sinde lökopeni, trombositopeni ile kemik iliği toksisitesi gelişir. Bacak ülserleri gibi kutanöz reaksiyonlar da sıkıntılı diğer durumlardır. Belirgin sistemik hastalığı olan hiperlipidemili, hafif renal yetmezliği olan ve kardiyopulmoner hastalığı olan şiddetli psoriazislielerde tercih edilebilir (87).

2.8.5.2.2. 6-Tiyoguanin

Pürin analogudur. Haftada iki kez 80 mg peroral başlanılır, maksimum doz haftada üç kez 160 mg'dır. Kemik iliği supresyonu, gastrointestinal yan etkiler, karaciğer fonksiyonlarında bozulma oluşturabilir. İzole olarak hepatik venookluziv hastalık bildirilmiştir (87).

2.8.5.2.3. Fumarik asit esterleri

Psoriazisteki rolü tam olarak anlaşılamamış olsa da T hücre yanıtını Th2 yönüne çevirdiği ve keratinosit proliferasyonunu inhibe ettiği iddia edilmektedir.

Yan etkileri gastrointestinal sisteme ait yakınmalar, flushing, lenfopeni, eozinofili ve proteinüridir. Gastrointestinal sistemin ciddi kronik hastalıklarında, kronik böbrek hastalıklarında ve kemik iliği supresyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır. Gebelerde, emziren kadınlarda, malignite öyküsü olanlarda da kullanılmaz (35).

2.8.5.2.4. Sülfosalazin

Antiinflamatuvar bir ajandır. 5-lipooksijenazı inhibe eder, moleküler mekanizması net değildir. Şiddetli psoriaziste orta dercede etkilidir. Baş ağrısı, bulantı, kusma, pruritus, hemolitik anemi görülebilir. İntestinal ve üriner obstrüksiyonda, porfiriada kontrendikedir (45).

2.8.5.2.5. Mikofenolat mofetil

Yan etkileri oldukça az olup uzun remisyon süresi sağlar. Maksimum günlük doz 4 g'dır. Bulantı, kusma, diyare görülebilir. İmmüsupressif olduğundan şiddetli enfeksiyonu olanlara ve malignitesi bulunanlara verilmemelidir (82).

2.8.5.2.6. Azatioprin

Sentetik pürin analogudur. Hepatik ksantin oksidaz ile aktif metaboliti olan 6-merkaptopürine dönüştürülür. En önemli yan etki kemik iliği supresyonudur (42).

2.8.5.2.7. Takrolimus ve Pimekrolimus

Takrolimus ve pimekrolimus, toprak mantarı olan *Streptomyces tsukubaensis*'ten izole edilmiştir. Takrolimusun ciddi psoriaziste 0,05-0,15 mg/kg/gün oral kullanımı, 10 hafta gibi kısa bir sürede belirgin düzelme sağlar. Parestezi, baş ağrısı, serum kreatinin düzeyleri ve kan basıncında yükselme görülebilir. Oral pimekrolimusla ilgili ümit vaad edici çalışmalar mevcuttur (42).

2.8.5.3. Biyolojik Ajanlar

2.8.5.3.1. TNF- α inhibitörleri

2.8.5.3.1.1. Etanersept

Tamamen insan dimerik füzyon proteini olan etanersept, insan Ig (immünglobulin) G1'inin Fc kısmıyla birleştirilmiş insan TNF- α reseptöründen oluşmaktadır. TNF- α 'ya kompetitif olarak bağlanır ve aktivitesini bloke eder. Böylelikle hücre yüzey reseptörleriyle ilişkisini önlemiş olur. Psoriazisli hastaların deri lezyonlarında ve serumlarında TNF- α seviyelerinin arttığı ve bu değerlerin PAŞİ skorlarıyla korele olduğu ve etkili tedavi sonrasında klinik düzelmeye seviyesinin azaldığı gösterilmiştir. Haftada 2 kez subkutan (SC) olarak 25-50 mg ya da haftada 1 kez SC 50 mg uygulama şemaları mevcuttur. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, tüberküloz, hematolojik anomaliler, allerjik reaksiyonlar görülebilir. Malignite insidansında normal popülasyona oranla artış saptanmamakla birlikte, yedi hastada skuamöz hücreli karsinomun geliştiği bir yayın bulunmaktadır (40).

2.8.5.3.1.2. İnfliksimab

TNF- α 'ya spesifik şimerik monoklonal antikordur. TNF- α 'nın hem solubl hem de transmembran formları vardır. İnfliksimab, plazma ve hastalıklı dokuda her iki formunu da bağlar ve böylelikle reseptörüne bağlanmasını bloke eder. IgG1 izotipine sahip olması nedeniyle, transmembran TNF- α eksprese eden hücrelerin, antikor bağımlı ya da kompleman aracılı lizisine neden olur. Tedavinin başlangıcında, 2 ve 6. haftalarda 5 ve 10 mg/kg dozlarında IV 2-3 saatlik infüzyonla uygulanır. Klinik yanıt hızlı ortaya çıkmaktadır. İnfliksimab iyi tolere edilir. Yan etkileri arasında infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, baş ağrısı, diyare, ürtiker, serum hastalığı ve enfeksiyonlar yer alır. Lupus benzeri semptomlar ve geçici anti nükleer antikor pozitifliği de görülebilir. İnfliksimab tedavisiyle tüberküloz reaktivasyonu bildirildiğinden, tedavi öncesi tarama yapılmalıdır (40).

2.8.5.3.1.3. Adalimumab

İnsan anti-TNF- α monoklonal antikoru olup, hem çözünür hem de transmembran TNF- α 'yı baskılar. Transmembran TNF- α 'ya bağlandığında kompleman tetikli sitolize aracılık eder. Adalimumab SC olarak ilk hafta 80 mg ve ilk dozdan bir hafta sonra başlamak üzere, 15 günde bir 40 mg uygulanır. Adalimumab tedavisine bağlı olarak hastaların %15'inde, ağırlı enjeksiyon alanı reaksiyonları görülebilir, fakat bu reaksiyonlar tedavinin ilk 2 ayında kendiliğinden gerilemektedir. Diğer sık görülen yan etkiler baş ağrısı, nazofarenjit, rinit, bronşlit, trigliserit artışı, dispepsi, bulantı, üriner sistem

enfeksiyonları ve yorgunluktur. Nötralizan antikör gelişimine rastlanabilir ve bu durumu engellemek için beraberinde MTX kullanımı önerilir (67).

2.8.5.3.2. T hücre inhibitörü

2.8.5.3.2.1. Alefasept

İnsan LFA-3 (CD58)'inin ekstraselüler kısmı ile insan IgG'sinin Fc kısmının birleştirilmesi ile oluşan füzyon proteindir. T hücrelerindeki CD2'ye bağlanarak LFA-3 ile CD2 etkileşimini bloke eder. Böylelikle T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu inhibe olur. 7.5 mg IV/15mg IM dozda, haftada bir kez olmak üzere 12 hafta süreyle uygulanır. Yan etki olarak grip benzeri semptomlar gözlenebilir (40).

2.8.5.3.3. IL-12-23 yolu inhibitörleri

2.8.5.3.3.1. Ustekinumab

IL-12 ve IL-23'ün p40 subunitine bağlanarak IL-12 ve IL-23'ün biyolojik aktivitesini nötralize eder. Ustekinumaba yanıt, vücut ağırlığından etkilenen serum konsantrasyonu ile ilişkilidir. İyi tolere edilir. IL-12p40, IL-23p19 ve diğer inflamatuvar sitokinlerin lezyonel gen ekspresyonundaki azalma, tedavinin 2. haftası gibi kısa bir sürede belirginleşmektedir (64).

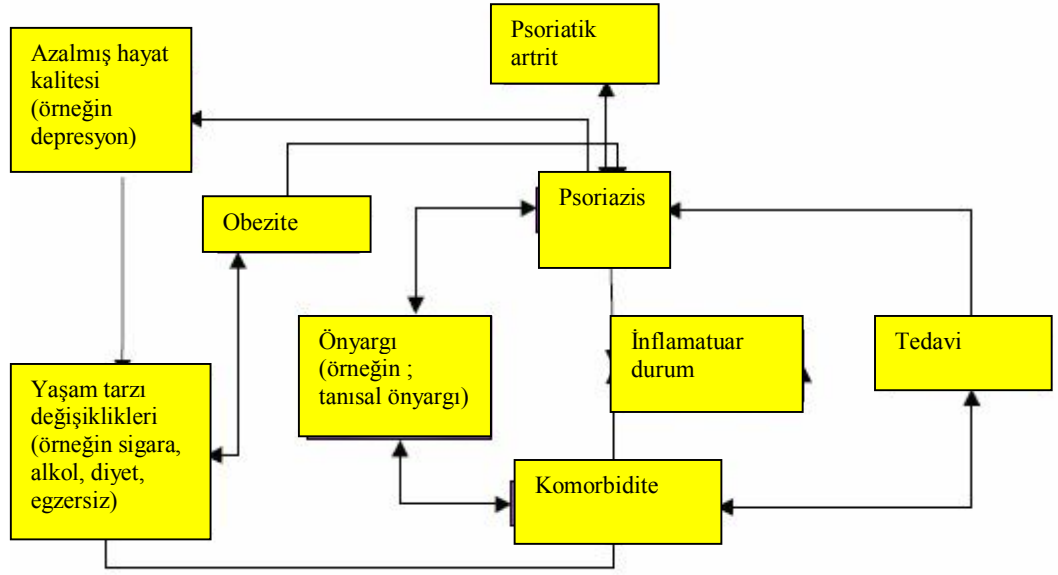
2.9. Psoriasis Komorbiditeleri

Psoriazisin immünopatogenezinde belirgin bir şekilde inflamasyonun ön plana çıktığı ve günümüzde inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edildiği

görülmektedir. Daha sonra diğer inflamatuvar hastalıklarla sık birliktelik göstermesi, şiddetli olgularda sistemik inflamasyon belirteçlerinin yüksek düzeylerde bulunması ile sistemik bir hastalık olabileceği gündeme gelmiştir. Son yıllarda literatür gözden geçirildiğinde, çalışmaların büyük ölçüde psoriasis ve komorbiditeler üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. Psoriasis için görüş birliğine varılan son yaklaşım da, psoriasisin immün sistem aracılı inflamatuvar bir hastalık olduğu ve psoriasisli hastaların bu inflamasyonun sistemik etkilerine maruz kaldığı yönündedir. Psoriatik hastalarda Th1 tipi sitokinlerin, çözünür adezyon moleküllerinin, VEGF, EGF ve akut faz reaktanlarının yüksek seviyelerde dolaşımda oldukları bilinmektedir. Güncel yaklaşımda artık sistemik inflamasyonun etkilerine maruz kalan psoriasisli hastaların takibinde, diğer inflamatuvar komorbiditelerin gelişim riskleri ve oluştuklarında, bu hastalıkların da tedavilerinin erken ve etkin olarak yapılabilmesi gerekmektedir. Psoriatik komorbidite olarak tanımlanan hastalıklar obezite/metabolik sendrom, otoimmün hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, uyku apnesi, alkolle bağımlı olmayan karaciğer hepatosteatozu ve kronik obstruktif akciğer hastalıkları (KOA) olarak tanımlanmaktadır (4).

Psoriasisin komorbiditelerle ilişkisi kronik inflamasyona, özellikle de multifonksiyonel sitokin olan TNF- α 'nın yüksek düzeylerine bağlansa da, diğer birçok faktör önemli roller oynayıp bu ilişkiyi daha karışık hale getirebilir. Farklı organ ve dokularda sentezlenip sistemik dolaşıma salgılanarak, diğer organlardaki inflamasyon riskini arttıran birçok inflamasyon medyatörleri mevcuttur (88, 89).

Şekil 2’de psoriazis ve komorbiditeleri arasındaki ilişkiyi etkileyen muhtemel faktörler şematize edilmiştir (88).



Şekil 2: Psoriazis ve komorbiditelerini etkileyen faktörler (88)

2.9.1. Obezite/Metabolik Sendrom

Adipoz doku vücuttaki en önemli IL-6 kaynağı olarak bilinmektedir. İnflamasyon asıl olarak adipoz doku ve karaciğerden salınan IL-1, IL-6 ve TNF- α kaynaklı sitokinler tarafından kontrol edilir. Psoriazis ve obezite için ortak sitokin yolları tanımlanmıştır ancak psoriazis ile birliktelik gösteren obezite/metabolik sendrom olgularında, hastalıkları tetikleyen sitokin yolağında, obezite veya psoriazisten hangisinin öncelik ederek diğerini tetiklediği konusu net olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca her iki hastalık için uygun bir ortam oluşmasına sebep olacak herhangi bir ortak genetik yatkınlığın olup olmadığı da tartışmalıdır. Obezite ve metabolik sendrom koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olarak

kabul edilmektedir. Aslında metabolik sendrom insülin rezistansı veya glukoz intoleransı, abdominal/visseral obezite, dislipidemi (yüksek trigliserit, düşük HDL kolesterol, yüksek LDL kolesterol seviyeleri), yüksek kan basıncı, protrombotik ve proinflamatuvar durum (yüksek CRP, TNF- α , IL-6 seviyeleri) gibi bir grup risk faktörünün birlikteliği olarak tanımlanmaktadır. Metabolik sendromun çoğu komponentinin psoriazisli hastalarda sık olarak görüldüğü bilinmektedir (4). Psoriazisli hastalarda yapılan bir çalışmada metabolik sendrom prevalansında anlamlı artış saptanmıştır. Yine psoriazisli hastalarda hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı sıklığı artmış olarak bulunmuş ve hastalarda sigara kullanımının da daha sık olduğu gösterilmiştir (90).

Obezite, psoriazisle ilişkili morbiditenin önemli komponentlerinden biridir. Psoriazisli hastalarda obezite prevalansının, genel popülasyondan daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Beden kitle indeksi, psoriazisli hastalarda özellikle de kadınlarda normal popülasyondan daha yüksektir. Bu nedenle de BKİ'nin 30'dan büyük olmasının psoriazis gelişme riskini arttırdığı öne sürülmektedir (1). Sakai ve ark. 169 psoriazisli hastayı 10 yıldan uzun sürelerle takip ettikleri çalışmalarında, BKİ'nin 25'in üzerinde olmasının psoriaziste kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (91). Psoriazisli hastalarda obezite sıklığındaki artış, psoriazisin kronik seyri ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemesi nedeniyle hastaların sedanter yaşaması ile ilişkili olabilir, bununla birlikte son yıllarda psoriazis ile obezitenin patofizyolojik olarak da ortak yönleri bulunduğu gösterilmiştir. Utah çalışmasında obezitenin psoriazis seyrinde ortaya çıktığı ve psoriazise yol açan inflamatuvar sürecin, obezite

gelişimine katkısının olduğu iddia edilmiştir. Bu çalışmada obez/aşırı kilolu psoriazisli olguların %71'i hastalık başladıktan sonra kilo değişimi tariflemişlerdir (92).

Adipoz doku ile psoriazis arasındaki ilişki konusunda çeşitli hipotezler vardır. Lenf nodları, dalak ve deri gibi, immün mekanizmalarda hayati fonksiyonları olan organların komşuluğundaki adipositler de dolaylı olarak doğal immüitenin parçası olurlar. Adipositlerin yabancı antijenlere erken immün yanıt oluşturmaya ve IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin salınmasına aracı olan toll benzeri reseptörler tanımlanmıştır. Bu sitokinler psoriazis gelişimiyle yakından ilişkili olan sitokinlerdir. Leptin adipoz doku sitokindir ve hem vücut ağırlığı hem de doğal ve kazanılmış immün yanıtın oluşturulmasında önemli rolleri vardır. Leptinin T lenfosit yanıtını uyarıcı etkisi vardır. Bu nedenle de derideki inflamasyon ve komşuluğundaki yağ dokunun sitokinleri birbirinin hiperproliferasyonuna olanak sağlayabilir (1).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenmiş sınıflamaya göre obezite tablo 2'de sınıflandırılmıştır (12).

Tablo 2: Obezite tanımı ve sınıflandırılması (12).

Sınıflandırma	BKİ (kg/m ²)
Düşük Vücut Ağırlıklı	<18,5
Normal kilolu	18,5-24,9
Fazla Kilolu-Preobez	25-29,9
1°Obez	30-34,9
2°Obez	35-39,9
3°Obez	>40

Metabolik sendrom tanısı ise santral obeziteye Uluslararası Diyabet Federasyonunun iki veya daha fazla kriterinin eşlik etmesiyle konulur. Bunlar;

- 1) Bel çevresinin kadınlarda ≥ 80 cm, erkeklerde ≥ 94 cm
- 2) Hipertrigliseridemi ≥ 150 mg/dL
- 3) HDL'nin erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL
- 4) Kan basıncının $\geq 130/85$ mmHg
- 5) Açlık kan şekerinin ≥ 100 mg/dL olmasıdır (93).

Yapılan birçok çalışmada psoriasis hastalarında, sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında serum total kolesterol, LDL kolesterol ve/veya trigliserit (TG) düzeylerinde belirgin yükselme ve HDL kolesterol seviyelerinde azalma görülmüştür. Antipsoriatik ilaçlardan siklosporin TG yüksekliğine, TNF- α inhibitörleri TG ve HDL kolesterol düzeylerinde yükselme ve kan insülin düzeylerinde azalmaya neden olarak lipid profilini etkileyebilir (94).

Obezite ve yüksek BKİ'nin sistemik tedavilere, özellikle de biyolojik ajanlara verilen yanıtta etkili olduğu gösterilmiş, tüm sistemik tedavilere verilen kısa süreli klinik yanıtta azalmayla ilişkilendirilmiştir. Obezite ve psoriasis arasındaki ilişki, anti-TNF- α tedavisinin psoriasisli hastalarda vücut ağırlığını arttırdığı gerçeğiyle daha da karmaşık bir hal almıştır (95).

2.9.2. Kardiyovasküler Hastalıklar

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, koroner arter hastalılarının (KAH) patogenezinde lokal ve sistemik inflamasyonun büyük rol oynadığını göstermiştir.

Bhagat ve Vallance TNF- α ve IL-1' in insanlarda geçici ve geri dönüşümlü olarak endotel disfonksiyonuna neden olduğunu göstermişlerdir. Diğer taraftan yüksek miktarda IL-6 ve çözünür IL-2 düzeylerinin, bozulmuş mikrovasküler fonksiyonlar ile ilgili olduğu düşünülmektedir. TNF- α aracılığı ile tetiklenen pek çok mekanizmanın endotel disfonksiyonuna neden olduğu saptanmıştır. TNF- α endotel adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırmaktadır. Endotel hücrelerinin TNF- α ile karşılaşmasını takiben, polimorfonükleer lökositlerin vasküler yapılara migrasyon gösterdiği görülmüştür. Ayrıca TNF- α 'nın, endotelde adezyonu ve dendritik hücrelerin vasküler invazyonunu sağladığı anlaşılmıştır. Dendritik hücreler en güçlü antijen sunan hücre tipidir. Bu nedenle bu hücrelerin uyarılmasını takiben T hücreleri, monosit ve makrofajların aktivasyonu gerçekleşmekte, bu da vasküler inflamasyon ve sitokin üretimini beraberinde getirmektedir. Yüksek konsantrasyonda TNF- α 'nın, insan endotel hücrelerinin nitrik oksit sentaz mesajcı RNA'sını doğrudan arttırdığı gösterilmiştir. Bu molekülün aynı zamanda nötrofiller, damardaki düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinde serbest radikal üretimine neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca TNF- α aracılığı ile gerçekleşen oksidatif stres, direkt olarak endotelyal hücrelerin apoptozuna neden olmaktadır. Bütün bu bilgiler endotel hücrelerinin, diğer damar hücreleri ve sitokinlerden oluşan sinyallerin hedefi olduğunu göstermektedir. Endotel hücreleri ile karşılaşan sitokinler, endotel aktivasyonunu sağlayarak vasküler inflamasyonu düzenler. Endotel hücreleri uzun süre proinflamatuvar sitokinlere maruz kaldığında, oksidatif stres ve apoptoz hızlanır ve trombüs gelişir. Hızlanmış inflamasyon, vasküler disfonksiyon ve plak

büyümesi iç içedir ve birbirlerini uyarır (96, 97). Son yapılan çalışmalarda da, psoriazisli hastalarda KAH için risk faktörlerinin prevalansı artmış olarak bulunmaktadır, özellikle hastanede yatarak tedavi gören şiddetli psoriazisli hastalarda, hipertansiyon ve miyokard infarktüsü riskinin arttığı gösterilmiştir. Yüksek TNF- α seviyeleri ile karakterize olan psoriazisli hastalarda KAH, pulmoner emboli ve serebrovasküler hastalık sıklığının da anlamlı olarak yüksek olduğu bilinmektedir (4). Ahlehoff ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, psoriazis şiddeti ile iskemik serebrovasküler hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (98). Kohort bir çalışmada, yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, sigara kullanımı ve hiperlipidemi gibi faktörler açısından düzeltmeler yapıldıktan sonra dahi, şiddetli psoriazisin major advers kardiyak olaylar açısından önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (99). Psoriatik hastalarda ayrıca fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) gibi aterotrombotik belirteçlerde de yükselme olduğu bilinmektedir (4).

2.9.3. Psoriatik artrit

Psoriatik artrit gibi inflamatuvar hastalıklar ile birlikte, ankilozan spondilit ve HLA-B27 pozitif spondiloartropatiler görülebilirler. Psoriatik artrit özellikle HLA-B27 pozitifliği ile ilişkili olup, sıklıkla tip 2 psoriazise eşlik eder (1).

2.9.4. Crohn Hastalığı

Psoriazisli hastalarda Crohn hastalığı görülme riski 3 kez artmışken, Crohn hastalığı olanlarda psoriazisin ortaya çıkışı, normal popülasyona göre yedi kez

daha fazla olarak bulunmuştur. Crohn hastalığının da psoriasis gibi Th1 dominant inflamatuvar bir hastalık olması nedeni ile, her iki hastalığın klinik birlikteliklerinden ortak patogeneze sorumlu tutulmaktadır (4).

2.9.5. Maligniteler

Psoriasis immünolojik bir hastalık olduğu için, psoriasisli hastalarda lenfoma gelişimine yatkınlık olabileceği öne sürülmüştür. Bu konuda yapılan en kapsamlı çalışmada, Gelfand ve ark. 153 197 psoriasis hastası ile 765 950 psoriasis olmayan olguyu karşılaştırmıştır. Bu çalışmada psoriasisli hastalarda lenfoma riski, özellikle de nonhodgkin lenfoma ve kutanöz T hücreli lenfoma gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (1, 100).

2.9.6. Akciğer hastalıkları

Dreier ve ark. popülasyon bazlı, vaka kontrollü çalışmalarında, yaş ve cinsiyet uyumlu 12 502 psoriasis ve 24 287 kontrol hastasında KOAH insidansını araştırmışlardır. Bu çalışmada psoriasisli olgularda KOAH sıklığının %5.7 oranında tespit edilmesi, psoriasisli KOAH riskinin arttığını düşündürmüştür. Bu çalışmada psoriasis gibi KOAH'ta da proinflamatuvar aktivitenin arttığı gösterilmiştir. KOAH'ta akciğer parankiminde tip 1 yardımcı T hücreleri ve sitotoksik T lenfositler, bronş ilişkili lenfoid dokularda B lenfosit aktivitesi, periferik kanda nötrofiller ve bu hastalarda TNF- α , IL-6, IL-8 ve CRP artmaktadır (1, 101).

2.9.7. Enfeksiyonlar

Psoriazisli hastalarda enfeksiyon sıklığı konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır. Henseler ve ark. psoriaziste kutanöz enfeksiyonlara dirençlilik olduğunu bildirmiştir. Psoriazis plaklarında keratinositlerde, antibakteriyel protein sekresyonunu arttıran bir sitokin profilinin bulunduğu belirtilmektedir (1, 102).

2.9.8. Psikiyatrik hastalıklar

Psoriazis kronik seyri, sürekli ilgi istemesi, şifa sağlanamaması, devamlı kaşıntı, ağrı, kanamalı lezyonlar, atakların beklenmedik zamanlarda olması, tedaviye uyum hallerinde bile atak gelişebilmesi nedeniyle yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Bu nedenle psoriazisli hastalarda depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar normal popülasyona oranla daha sık ortaya çıkmaktadır (1).

2.9.9. Sigara

Sigara polimorfonükleer lökositlerde fonksiyonel ve morfolojik değişikliklere ve kemotaktik faktörlerin salgılanmasına neden olur. İnterlökinler, TNF- α , TGF- β gibi psoriazis şiddetine etkili sitokinlerin salınımını uyarır (1).

2.9.10. Alkol

Alkol kullanımının psoriazis seyrini ve tedavilerini olumsuz etkilediği ve mortalite riskini artırdığı bilinmektedir (1).

2.9.11. Otoimmün hastalıklar

Sistemik lupus eritematosus, dermatomyozit, sistemik skleroz, Sjögren

sendromu, Hashimoto tiroiditi gibi birçok otoimmün hastalığın psoriasis ile birliktelikleri nadiren rapor edilmiştir (103). Otoimmün tiroid hastalıkları, tiroglobulin, tiroid peroksidaz, tirotropin reseptör otoantijenlerine gelişen antikorlarla karakterize organ spesifik hastalıklardır. Psoriasis ve otoimmün tiroid hastalıklarıyla ilgili veriler yetersizdir. Az sayıda çalışmada psoriatik artritli hastalarda tiroid otoimmünite prevalansının arttığı gösterilmiştir. Yine psoriatik hastalarda artmış serbest T3 ve total T4 düzeyleri bildirilmiştir. Deride eksprese olan tiroid hormon reseptörlerinin, epidermal proliferasyon ve diferansiasyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülür. Tiroid hormonları, hücre proliferasyonunda önemli bir rolü olan EGF'yi artırır. Psoriaziste epidermisteki EGF reseptörlerinin histokimyasal ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. EGF reseptör düzeylerindeki bu değişikliklerin psoriasis başlangıcı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (104).

2.9.12. Alkole bağımlı olmayan karaciğer hepatosteatozu

Alkol dışı nedenlere bağlı olarak meydana gelen karaciğer yağlanmalarını tanımlar. Yağlama ile neticelenen hastalık sürecinde belirleyici olan insülin direncidir. İnflamasyon ve fibrozise neden olan ise oksidatif stres, mitokondrial fonksiyon bozuklukları, TNF- α gibi sitokinler ve adiponektin, leptin gibi hormonlardır (105). Metotreksat tedavisi başlanmadan önce karaciğer biyopsisi yapılan psoriazisli hastalarda, kontrollerle karşılaştırıldığında yağ infiltrasyonu, periportal inflamasyon ve lokla nekroz daha fazla gözlenmiştir. Bu bulgunun muhtemel açıklaması psoriatik hastalarda artmış obezite prevelansı ve

steatohepatit ile obezite arasındaki ilişkidir. Psoriazisli hastalarda kronik metotreksat kullanımı hepatik hasar için önemli bir risk oluşturur, oysa romatoid artritli hastalarda benzer MTX dozları böyle bir hepatotoksik potansiyel oluşturmaz. Bu farklılığın nedeni bilinmemekle birlikte, genetik predispozisyon, psoriatiklerde artmış alkol tüketimi ve psoriazisle obezite birlikteliği gibi birkaç muhtemel açıklama ileri sürülmüştür (14).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Denek Seçimi

Çalışmada Kasım 2010-Mart 2013 tarihleri arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran psoriazisli hastaların dosya kayıt ve Avicenna arşiv bilgileri geriye dönük olarak incelenmiştir.

Gazi Üniversitesi Tıp fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran, klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriazis tanısı almış, 18-65 yaş arasında, sistemik tedavi endikasyonu konulmuş ve tedavide biyolojik ajan başlanılan 21, siklosporin başlanılan 26 ve metotreksat başlanılan 32 hasta olmak üzere toplam 79 kişiden oluşan 3 hasta grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Biyolojik ajan tedavisi başlanılan 21 hastanın 10'u infliksimab, 7'si adalimumab ve 4'ü etanersept tedavisi almış olup 3 alt grupta değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, dermatolojik muayenesi, psoriazis tipi, hastalık süresi, sigara ve alkol kullanımı, özgeçmişteki diğer sistemik hastalıkları, almış olduğu tedaviler ve aile öyküsü değerlendirilmiştir.

Metotreksat, siklosporin ve biyolojik ajan tedavisi başlanılan grupların tedavi öncesinde ve 3 aylık tedavi sonrasında alınmış olan tansiyon arteriyel değerleri, PAŞİ skoru, CASPAR kriterleri, bel çevresi ölçümleri, tanita cihazı ile değerlendirilmiş olan vücut ağırlığı, bazal metabolizma hızı, yağsız vücut kitlesi, vücut yağ oranı, su oranı ve beden kitle indeksi değerlendirilmiştir.

Tüm hasta gruplarının tedavi başlangıcında rutin yapılan tetkikler olan açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol, VLDL kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG, sedimentasyon, CRP, RF, serbest triiyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), tiroid stimüle edici hormon (TSH), anti-tiroglobulin antikor (antiT) ve anti-peroksidaz antikor (antiTPO) değerleri ve yine tedaviden 3 ay sonra bakılan AKŞ, total kolesterol, VLDL kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, sedimentasyon, C reaktif protein düzeyleri değerlendirilmiştir.

Gebelik, laktasyon, hepatik ve renal yetmezlik, sistemik inflamatuvar hastalık öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Yine herhangi bir hastalık için immünsupresif ilaç tedavisi alan, psoriasis dışında inflamatuvar deri hastalığı öyküsü olan ve son 1 ay içinde sistemik psoriasis tedavisi almış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Tedavi sürecinde hastalık aktivasyonunda değişiklik olan, farklı bir sistemik tedavi ihtiyacı doğan veya mevcut tedaviye bağlı yan etki görülmüş olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. Kullanılan Yöntemler

Aşağıdaki şekilde açıklanmıştır :

Çalışma öncesinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır.

Hastaların klinik değerlendirilmelerinin yapıldığı PAŞİ (Psoriasis Alan Şiddet İndeksi) skor formülü aşağıda belirtildiği şekilde hesaplanmıştır :

$$= 0,1 (Eb+Ib+Db)Ab+0,2 (Eu+Iu+Du)Au+0,3 (Eg+Ig+Dg)Ag+0,4 (Ea+Ia+Da)Aa$$

E: Eritem, I: İndurasyon, D: Deskuamasyon düzeyleri bakımından hafif: 1, orta: 2, şiddetli: 3 ve çok şiddetli: 4 şeklinde puanlandırılır ve her bir lezyon baş (b), üst ekstremité (u), gövde (g), alt ekstremité (a) olmalarına göre katsayılarıyla (baş: 0,1, üst ekstremité: 0,2, gövde: 0,3, alt ekstremité: 0,4) ve tutulum alanlarıyla (A) çarpılarak ve daha sonra ayrı ayrı toplanarak hesaplanır. Tutulum alanı değeri, vücut yüzeyinin tutulum oranına karşılık gelir. Tutulum alanı: A: 1 (%1-9) A: 2 (%10-29), A: 3 (%30-49), A: 4 (%50-69), A: 5 (%70-89), A: 6 (%90-100) şeklinde 1-6 arasında puanlama yapılır.

Beden kitle indeksi :

18.5 kg/m²'nin altında olanlar: Zayıf

18.5-24.9 kg/m² arasında olanlar: Normal kilolu

25-29.9 kg/m² arasında olanlar: Fazla kilolu/ pre-obez

30-34.9 kg/m² arasında olanlar: I. Derece obez

35-39.9 kg/m² arasında olanlar: II. Derece obez

40 kg/m²'nin üstü: ileri derece obez olarak değerlendirilmiştir.

CASPAR kriterleri :

İnflamatuvar eklem hastalığı (eklem, omurga, entezit) ve

1-Halen psöriazis olması (2 puan), kişisel psöriazis öyküsü (1 puan) veya ailede psöriazis öyküsü (1 puan)

2-Tipik tırnak değişikliği (1 puan): onikolizis, pitting, hiperkeratozis

3-Romatoid faktör negatifliği (1 puan): ELİSA veya nefrolometri tercih edilir

4-Daktilit (1 puan): halen daktilit olması veya bir romatolog tarafından daktilit atağının not edilmesi

5-Juksta-artikler yeni kemik formasyonu (1 puan): el veya ayak grafisinde

Psoriatik artrit (PsA) CASPAR sınıflama kriterlerini taşımak için hastanın inflamatuvar artiküler hastalığa ilaveten kalan kriterlerden parantez içinde belirtilen puanlamaya göre 3 veya üzerinde puan alması gerekmektedir.

Metabolik sendrom tanısı :

Santral obeziteye Uluslararası Diyabet Federasyonunun iki veya daha fazla kriterinin eşlik etmesiyle konulmuştur. Bunlar;

1-Bel çevresinin kadınlarda ≥ 80 cm, erkeklerde ≥ 94 cm

2-Hipertrigliseridemi ≥ 150 mg/dL

3-HDL'nin erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL

4-Kan basıncının $\geq 130/85$ mmHg

5-Açlık kan şekerinin ≥ 100 mg/dL olmasıdır.

Bel çevresi :

Arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçülmüştür.

Tanita :

Vücut kompozisyon analizi yapmak için bölümümüzde mevcut olan TANITA TBF 300 modelindeki cihaza yaş, cinsiyet, boy, vücut tipi (standart/atletik), elbise

ağırlığı bilgileri girilerek, hasta tartım platformunun üzerine çıkarılmıştır. Cihaz ölçüme başlayıp vücut analizini tamamladığında printerden çıktı alınmıştır.

Bu yöntemle, ağırlık, beden kitle indeksi, bazal metabolizma hızı, vücut yağının vücut ağırlığına oranı, vücutta bulunan yağ miktarı (kg olarak), yağsız kitle ağırlığı (kas ve diğer), toplam vücut sıvısı ile yağ miktarı ve yağ oranının uygun değerleri belirlenmiştir.

3.3. Verilerin İstatistiksel değerlendirilmesi

İstatistiksel analiz olarak tanımlayıcı bulgular kısmında kategorik veriler sayı, yüzde ve sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart hata, ortanca (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Ki-kare önemlilik testi, bağımlı grupların karşılaştırılmasında Mc Nemar testleri kullanılmıştır. Ölçümle belirtilen verilerin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis Varyans Analizi, Wilcoxon İşaretli Sıralar testi kullanılmıştır. Tüm verilerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza metotreksat tedavisi alan 32 (%40,5) hasta, siklosporin tedavisi alan 26(%32,9) hasta ve biyolojik ajan tedavisi alan 21 (%26,6) hasta olmak üzere toplam 79 hasta dahil edilmiştir. Biyolojik ajan tedavisi alan 21 (%26,6) hastanın 10'u (%12,7) infliksimab, 7'si (%8,9) adalimumab ve 4'ü (%5,1) etanersept tedavisi almış olup 3 alt grupta değerlendirilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması $41,11 \pm 12,60$ olup, 20 ile 65 yıl arasında değişmektedir Yaş ortalaması metotreksat alanlar için $39,0 \pm 12,6$; siklosporin alanlar için $38,8 \pm 10,1$; biyolojik ajan alanlar için $47,0 \pm 13,9$ olarak belirlendi. Yaş ortalaması infliksimab tedavisi alan hastalarda $47,2 \pm 12,5$, adalimumab tedavisi alanlarda $44,4 \pm 14,7$ ve etanersept tedavisi alanlarda $51,0 \pm 18,6$ 'ydı. Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Çalışmaya alınan hastaların 44'ü (%55,7) erkek, 35'i (%44,3) kadındı. Metotreksat tedavisi alan gruptaki hastaların 13'ü (%40,6) erkek, 19'u (%59,4) kadın, siklosporin tedavisi alan gruptaki hastaların 17'si (%65,4) erkek, 9'u (%34,6) kadın, biyolojik ajan tedavisi alan gruptaki hastaların ise 14'ü (%66,7) erkek, 7'si (%33,3) kadındı. Biyolojik ajan olarak infliksimab alan hastaların 7'si (%70,0) erkek, 3'ü (%30,0) kadın, adalimumab alan hastaların 4'ü (%57,1) erkek, 3'ü (%42,9) kadın, etanersept alan hastaların 3'ü (%75,0) erkek, 1'i (%25,0) kadındı. Gruplar arasında kadın erkek dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

Hastalarımızın 74'ü (%93,7) generalize plak, 3'ü (%3,8) eritrodermik ve 2'si (%2,5) palmoplantar psoriasis olarak değerlendirilmiştir. Metotreksat tedavisi alan gruptaki 32 (%100) hasta generalize plak, siklosporin tedavisi alan hastaların 24'ü (%92,3) generalize plak ve 2'si (%7,7) palmoplantar, biyolojik ajan tedavisi alan hastaların ise 18'i (%85,7) generalize plak ve 3'ü (%14,3) eritrodermik psoriasis olarak değerlendirilmiştir. Biyolojik ajan tedavisi alan grup değerlendirildiğinde, infliksimab tedavisi alan hastaların 9'u (%90) generalize plak, 1'i (%10) eritrodermik, adalimumab tedavisi alan hastaların 5'i (%71,4) generalize plak, 2'si (%28,6) eritrodermik, etanersept tedavisi alan hastaların 4'ü (%100) de generalize plak olarak belirlenmiştir. Çoğunluk plak tip olmasına rağmen, siklosporin alan 2 hasta palmoplantar psoriasis ve biyolojik ajan alan 3 hasta eritrodermik psoriasis olduğu için, gruplar arasında psoriasis tipi yönünden farklılık saptanmıştır. Ancak biyolojik ajan alt gruplarında bu dağılım yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hastalık süresi değerlendirildiğinde, ortalama $13,9 \pm 10,2$ yıl olup 0 ile 40 yıl arasında değiştiği belirlenmiştir. Metotreksat alan grupta ortalama $10,8 \pm 9,1$ yıl olup 1 ile 40 yıl arasında, siklosporin alan grupta ortalama $13,0 \pm 8,8$ yıl olup 0 ile 30 yıl arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama 19,7 yıl olup 2 ile 38 yıl arasında, infliksimab tedavisi alan grupta ortalama $17,3 \pm 13,7$ olup 2 ile 38 yıl arasında, adalimumab alan grupta ortalama $24,4 \pm 9,9$ olup 5 ile 34 yıl arasında, etanersept alan grupta ortalama $17,7 \pm 6,5$ yıl olup 12 ile 26 yıl arasında değişmektedir. Gruplar hastalık süresi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir. Bu farklılık biyolojik ajan grubunun hastalık süresinin,

metotreksat grubuna göre daha uzun olmasından kaynaklanmaktadır. Biyolojik alt gruplarında ise hastalık süresi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Hastalarımızın 73'ünde PAŞİ skoru değerlendirilmiş, 6'sında ise değerlendirilememiştir. Hastalarımızda PAŞİ skoru ortalama $8,5 \pm 4,3$ olup 1 ile 23 arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $6,9 \pm 3,4$ olup 1 ile 14 arasında, siklosporin alan grupta $8,4 \pm 3,9$ olup 1 ile 17 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $11,5 \pm 4,9$ olup 5 ile 23 arasında değişmektedir. PAŞİ'nin 1 olarak değerlendirildiği hastalara, topikal tedaviye dirençli ve semptomatik saçlı deri tutulumları olması nedeniyle sistemik tedavi verilmiştir. İnfliksımab tedavisi alan grupta PAŞİ ortalama $13,1 \pm 2,5$ olup 9 ile 18 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $11,4 \pm 7,3$ olup 5 ile 23 arasında, etanersept alan grupta ortalama $8,0 \pm 4,7$ olup 5 ile 15 arasında değişmektedir. Gruplar PAŞİ skoru yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir. Bu farklılık biyolojik ajan grubunun PAŞİ skorunun, metotreksat grubuna göre daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Biyolojik ajan alt gruplarında ise PAŞİ skoru yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Toplam 37 (%46,8) hastada sigara kullanımı mevcut olup, 42 (%53,2) hastada sigara kullanım öyküsü tespit edilmemiştir. Metotreksat tedavisi alan hasta grubunda sigara içen 13 (%40,6), içmeyen 19 (%59,4) hasta, siklosporin tedavisi alan hasta grubunda sigara içen 16 (%61,5), içmeyen 10 (%38,5) hasta, biyolojik ajan tedavisi alan hasta grubunda sigara içen 8 (%38,1), içmeyen 13 (%61,9) hasta saptanmıştır. Biyolojik ajan tedavisi alan hasta grubunda,

infliksimab ile tedavi edilen 4 (%40) hastada sigara kullanımı mevcut olup, 6 (%60) hastada mevcut değildir. Adalimumab ile tedavi edilen 3 (%42,9) hastada sigara kullanımı mevcut olup, 4 (%57,1) hastada mevcut değildir. Etanersept ile tedavi edilen 1 (%25) hastada sigara kullanımı mevcut olup, 3(%75) hastada mevcut değildir. Gruplar arasında sigara kullanım öyküsü yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

Alkol kullanımı 74 (%93,7) hastada yok, 5 (%6,3) hastada vardı. Metotreksat alan grupta alkol kullanımı 28 (%87,5) hastada yok, 4 (%12,5) hastada var, siklosporin alan 25 (%96,2) hastada yok, 1 (%3,8) hastada var, biyolojik ajan alan 21 (%100) hastada ise alkol kullanımı yoktu. Gruplar arasında alkol kullanım öyküsü yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

Özgeçmişteki hastalıklar değerlendirildiğinde;

Diyabetes mellitus toplam 72 (%91,1) hastada yok, 7 (%8,9) hastada vardı. Gruplara göre değerlendirildiğinde metotreksat alan grupta 31 (%96,9) hastada yok, 1 (%3,1) hastada vardı. Siklosporin alan grupta 25 (%96,2) hastada yok, 1 (%3,8) hastada vardı. Biyolojik ajan alan grupta 16 (%76,2) hastada yok, 5 (%23,8) hastada vardı. İnfliksımab alan grupta 8 (%80) hastada yok, 2 (%20) hastada var, adalimumab alan grupta 6 (%85,7) hastada yok, 1 (%14,3) hastada var, etanersept alan grupta 2 (%50) hastada yok, 2 (%50) hastada vardı. Gruplar arasında diyabetes mellitus öyküsü yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık

olup biyolojik ajan grubunda daha sık izlenmiştir. Biyolojik alt gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

Hiperlipidemi toplam 73 (%92,4) hastada yok, 6 (%7,6) hastada vardı. Metotreksat alan grupta 30 (%93,8) hastada yok, 2 (%6,3) hastada var, siklosporin alan grupta 24 (%92,3) hastada yok, 2 (%7,7) hastada var, biyolojik ajan alan grupta 19 (%90,5) hastada yok, 2 (%9,5) hastada vardı. İnfliksımab alan grupta 9 (%90) hastada yok, 1 (%10) hastada var, adalimumab alan grupta 7 (%100) hastada yok, etanersept alan grupta 3 (%75) hastada yok, 1 (%25) hastada vardı. Gruplar arasında hiperlipidemi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hipertansiyon toplam 73 (%92,4) hastada yok, 6 (%7,6) hastada vardı. Metotreksat alan grupta 32 (%100) hastada yok, siklosporin alan grupta 25 (%96,2) hastada yok 1 (%3,8) hastada var, biyolojik ajan alan grupta 16 (%76,2) hastada yok, 5 (%23,8) hastada vardı. İnfliksımab alan grupta 8(%80) hastada yok, 2 (%20) hastada var, adalimumab alan grupta 6 (%85,7) hastada yok, 1 (%14,3) hastada var, etanersept alan grupta 2 (%50) hastada yok ve yine 2 (%50) hastada vardı. Gruplar arasında hipertansiyon öyküsü yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup, biyolojik ajan grubunda daha sık izlenmiştir. Biyolojik alt gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Koroner arter hastalığı 77 (%97,5) hastada yok, 2 (%2,5) hastada vardı. Metotreksat alan grupta 31 (%96,9) hastada yok, 1 (%3,1) hastada var, siklosporin alan grupta 26 (%100) hastada yok, biyolojik ajan alan grupta 20 (%95,2) hastada yok, 1 (%4,8) hastada vardı. İnfliksımab alan grupta 10 (%100) hastada yok,

adalimumab alan 6 (%85,7) hastada yok, 1 (%14,3) hastada var, etanersept alan grupta 4 (%100) hastada yoktu. Gruplar arasında koroner arter hastalığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Hipotiroidi 77 (%97,5) hastada yok, 2 (%2,5) hastada vardı. Bu hastaların 1'i infliksimab diğeri ise adalimumab tedavisi alan gruptaydı. Gruplar arasında hipotiroidi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

Depresyon 76 (%96,2) hastada yok, 3 (%3,8) hastada vardı. Bu hastaların 1'i metotreksat, 1'i siklosporin, 1'i biyolojik ajan (adalimumab) tedavisi alan gruptaydı. Gruplar arasında depresyon yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Özgeçmişteki hastalıklar tablo 5 ve 6'da gösterilmiştir.

Özgeçmişindeki hastalıklara yönelik ilaç kullanımı sorgulandığında, 62 (%78,5) hastada ilaç kullanımı yok, 17 (%21) hastada vardı. Metotreksat alan 27 (%84,4) hastada ilaç kullanımı yok, 5 (%15,6) hastada var, siklosporin alan 23 (%88,5) hastada yok, 3 (%11,5) hastada var, biyolojik ajan kullanan 12 (%57,1) hastada yok, 9 (%42,9) hastada vardı. Biyolojik ajan olarak infliksimab tedavisi alan 7 (%70) hastada ilaç kullanımı yok 3 (%30) hastada var, adalimumab alan 3 (%42,9) hastada yok, 4 (%57,1) hastada var, etanersept alan 2 (%50) hastada yok ve yine 2 (%50) hastada vardı. Buna göre biyolojik ajan tedavisi alan grupta ilaç kullanım oranı daha fazla bulunmuştur. Biyolojik alt gruplarında ise ilaç kullanımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Aile öyküsü sorgulandığında 1° akrabalarda psoriasis öyküsü 16 (%20,3) hastada saptanmış, 63 (%79,7) hastada ise saptanmamıştır. Gruplara göre değerlendirildiğinde metotreksat tedavisi alan hasta grubunda aile öyküsü 8 (%25)

hastada pozitif, 24 (%75) hastada negatif, siklosporin tedavisi alan hasta grubunda 4 (%15,4) hastada pozitif, 22 (%84,6) hastada negatif, biyolojik ajan tedavisi alan grupta 4 (%19) hastada pozitif, 17 (%71) hastada negatif olarak belirlenmiştir. Biyolojik ajan grubunda infliksimab tedavisi alan 2 (%20) hastada pozitif, 8 (%80) hastada negatif, adalimumab tedavisi alan 7 (%100) hastada negatif, etanersept alan 2 (%50) hastada pozitif, 2 (%50) hastada negatifti. Gruplar arasında soygeçmişte psoriasis olup olmaması yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Metabolik sendrom hastaların 52 (%65,8)'inde yok, 27 (%34,2)'sinde vardı. Gruplara göre değerlendirildiğinde metabolik sendrom metotreksat alan 25 (%78,1) hastada yok, 7 (%21,9) hastada var, siklosporin alan 19 (%73,1) hastada yok, 7 (%26,9) hastada var, biyolojik ajan alan 8 (%38,1) hastada yok, 13 (%61,9) hastada vardı. İnfliksizimab alan 4 (%40) hastada metabolik sendrom yok, 6 (%60) hastada var, adalimumab alan 4 (%57,1) hastada yok, 3 (%42,9) hastada var, etanersept alan 4 (%100) hastanın tamamında vardı. Buna göre; metabolik sendrom biyolojik ajan tedavisi alan grupta daha sık görülmektedir. Biyolojik alt gruplarında ise metabolik sendrom eşlik edip etmemesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

Hastalarımızın bel çevresi ölçümü ortalama $96,0 \pm 14,6$ cm olup 67 ile 132 cm arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $93,1 \pm 15,7$ olup 67 ile 130 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $95,8 \pm 13,4$ olup 73 ile 132 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $100,4 \pm 13,9$ olup 72 ile 121 arasında, infliksizimab alan grupta ortalama $98,9 \pm 13,2$ olup 76 ile 117 arasında, adalimumab

alan grupta ortalama $97,2 \pm 16,6$ olup 72 ile 117 arasında, etanersept alan grupta ortalama $109,7 \pm 8,6$ olup 102 ile 121 cm arasında değişmektedir. Gruplar arasında bel çevresi ölçümü yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tırnak değişiklikleri açısından değerlendirilen hastaların 30'unda (%38,0) pitting, 5'inde (%6,3) renk değişiklikleri, 4'ünde (% 5,1) onikoliz, 1'inde (% 1,3) salmon lekesi, 11'inde (%13,9) subungual hiperkeratoz saptanmış olup 28 (%35,4) hastada herhangi bir tırnak tutulumu gözlenmemiştir. Metotreksat tedavisi alan gruptaki hastaların 10'unda (%31,3) pitting, 1'inde (%3,1) renk değişikliği, 2'sinde (%6,3) onikoliz, 1'inde (%3,1) salmon lekesi , 4'ünde (%12,5) subungual hiperkeratoz saptanmış olup 14'ünde (%43,8) herhangi bir tırnak tutulumu gözlenmemiştir. Siklosporin tedavisi alan gruptaki hastaların 11'inde (%42,3) pitting, 1'inde (%3,8) renk değişikliği, 1'inde (%3,8) onikoliz, 5'inde (%19,2) subungual hiperkeratoz saptanmış olup 8'inde (%30,8) tırnak tutulumu gözlenmemiştir. Biyolojik ajan tedavisi alan gruptaki hastaların 9'unda (%42,9) pitting, 3'ünde (% 14,3) renk değişikliği, 1'inde (%4,8) onikoliz, 2'sinde (%9,5) subungual hiperkeratoz saptanmış olup 6'sında (%28,6) tırnak tutulumu gözlenmemiştir. Biyolojik ajan tedavisi alan gruptaki hastalar değerlendirildiğinde infliksimab tedavisi alan hastaların 3'ünde (%30) pitting, 1'inde (%10) onikoliz, 2'sinde (%20) subungual hiperkeratoz saptanmış olup, 4'ünde (%40) tırnak tutulumu gözlenmemiştir. Adalimumab tedavisi alan hastaların 4'ünde (%57,1) pitting, 2'sinde (%28,6) renk değişikliği saptanmış olup 1 (%14,3) hastada tırnak tutulumu gözlenmemiştir. Etanersept tedavisi alan hastaların 2'sinde (%20)

pitting, 1'inde (%25) renk değişikliği saptanmış olup 1 (%25) hastada tırnak tutulumu gözlenmemiştir. Gruplar arasında tırnak değişiklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

67 (%84,8) hastada CASPAR kriterleri negatif, 12 (%15,2) hastada pozitif olarak belirlendi. Gruplara göre değerlendirildiğinde CASPAR kriterleri metotreksat tedavisi alan 28 (%87,5) hastada negatif, 4 (%12,5) hastada pozitif, siklosporin alan 23 (%88,5) hastada negatif, 3 (%11,5) hastada pozitif, biyolojik ajan alan 16 (%76,2) hastada negatif, 5 (%23,8) hastada ise pozitif. CASPAR kriterleri biyolojik ajan olarak infliksimab tedavisi alan 9 (%90) hastada negatif, 1 (%10) hastada pozitif, adalimumab alan 5 (%71,4) hastada negatif, 2 (%28,6) hastada pozitif, etanersept alan 2 (%50) hastada negatif ve yine 2 (%50) hastada pozitif olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında CASPAR kriterlerinin bulunması yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Yapılan ölçümlerde tansiyon arteriyel değerleri 76 (%96,2) hastada normal, 3 (%3,8) hastada yüksek bulunmuştur. Bu hastaların 1 (%3,1)'i metotreksat, 1 (%3,8)'i siklosporin, 1 (%4,8)'i biyolojik ajan (infliksimab) alan gruptaydı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir. Tedavi gruplarına göre olguların demografik özellikleri tablo 3 ve 4' de gösterilmiştir.

Tablo 3. Tedavi gruplarına göre olguların demografik özellikleri

Değişkenler	Metotreksat (n=32)	Siklosporin (n=26)	Biyolojik (n=21)	p- değeri
Yaş (yıl)	39,0±12,6	38,8 ±10,1	47,0±13,9	0,061
Cinsiyet Erkek Kadın	13 (%40,6) 19 (%59,4)	17 (%65,4) 9 (%34,6)	14 (%66,7) 7 (%33,3)	0,084
Psoriasis Tipi Generalize Plak Palmoplantar Eritrodermik	32 (%100) - -	24 (%92,3) 2 (%7,7) -	18 (%85,7) - 3(%14,3)	0,013
Hastalık Süresi (yıl)	10,8±9,1	13,0±8,8	19,7±11,5	0,012
PAŞİ	6,9±3,4	8,4±3,9	11,5±4,9	0,005
Sigara Öyküsü	13 (%40,6)	16 (%61,5)	8 (%38,1)	0,183
Alkol Öyküsü	4 (%12,5)	1 (%3,8)	-	0,154
İlaç Kullanımı	5 (%15,6)	3 (%11,5)	9 (%42,9)	0,020
Aile Öyküsü	8 (%25)	4 (%15,4)	4 (%19)	0,655
Metabolik Sendrom	7 (%21,9)	7 (%26,9)	13 (%61,9)	0,007
Bel Çevresi (cm)	93,1±15,7	95,8±13,4	100,4±13,9	0,159
Tırnak Değişiklikleri	18 (%56,3)	18 (%69,2)	15 (%71,4)	0,439
Caspar Kriterleri	4 (%12,5)	3 (%11,5)	5 (%23,8)	0,436
Yüksek Tansiyon Arteriyel	1 (%3,1)	1 (%3,8)	1(%4,8)	0,954

Tablo 4. Biyolojik ajan tedavisi alan olguların tedavi alt gruplarına göre demografik özellikleri

Değişkenler	İnfliksımab (n=10)	Adalimumab (n=7)	Etanersept (n=4)	p- değeri
Yaş (yıl)	47,2 ±12,5	44,4 ±14,7	51,0 ±18,6	0,660
Cinsiyet				0,794
Erkek	7 (%70,0)	4 (%57,1)	3 (%75,0)	
Kadın	3 (%30,0)	3 (%42,9)	1 (%25,0)	
Psoriasis Tipi				0,371
Generalize Plak	9 (%90)	5 (%71,4)	4 (%100)	
Palmoplantar	-	-	-	
Eritrodermik	1 (%10)	2 (%28,6)	-	
Hastalık Süresi (yıl)	17,3±13,7	24,4±9,9	17,7 ± 6,5	0,468
PAŞİ	13,1±2,5	11,4± 7,3	8,0±4,7	0,243
Sigara Öyküsü	4 (%40)	3 (%42,9)	1(%25)	0,830
Alkol Öyküsü	-	-	-	
İlaç Kullanımı	3 (%30)	4 (%57,1)	2 (%50)	0,511
Aile Öyküsü	2 (%20)	-	2 (%50)	0,126
Metabolik Sendrom	6 (%60)	3 (%42,9)	4 (%100)	0,169
Bel Çevresi (cm)	98,9±13,2	97,2±16,6	109,7±8,6	0,287
Tırnak Değişiklikleri	6 (%60)	6 (%85,7)	3 (%75)	0,505
CASPAR Kriterleri	1 (%10)	2 (%28,6)	2(%50)	0,266
Yüksek Tansiyon Arteriyel	1 (%10)	-	-	0,561

Tablo 5. Özgeçmişteki hastalıkların değerlendirilmesi

Değişkenler	Metotreksat (n=32)	Siklosporin (n=26)	Biyolojik (n=21)	p- değeri
Diyabetes Mellitus	1 (%3,1)	1 (%3,8)	5 (%23,8)	0,019
Hiperlipidemi	2 (%6,3)	2 (%7,7)	2 (%9,5)	0,907
Hipertansiyon	-	1 (%3,8)	5 (%23,8)	0,004
Koroner Arter Hastalığı	1 (%3,1)	-	1 (%4,8)	0,564
Hipotiroidi	-	-	2 (%9,5)	0,059
Depresyon	1 (%3,1)	1 (%3,8)	1 (%4,8)	0,954

Tablo 6. Biyolojik ajan tedavisi alan olguların tedavi alt gruplarına göre özgeçmişleri

Değişkenler	İnfliksımab (n=10)	Adalimumab (n=7)	Etanersept (n=4)	p-değeri
Diyabetes Mellitus	2 (%20)	1 (%14,3)	2 (%50)	0,379
Hiperlipidemi	1 (%10)	-	1 (%25)	0,396
Hipertansiyon	2 (%20)	1 (%14,3)	2 (%50)	0,379
Koroner Arter Hastalığı	-	1 (%14,3)	-	0,350
Hipotiroidi	1 (%10)	1 (%14,3)	-	0,738
Depresyon	-	1 (%14,3)	-	0,350

Hastalarımızın kilosu ortalama $81,4 \pm 17,1$ olup 43 ile 123 kg arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $79,6 \pm 18,2$ olup 43 ile 122 kg arasında, siklosporin alan grupta $80,7 \pm 14,4$ olup 60 ile 118 kg arasında, biyolojik ajan alan grupta $85,2 \pm 18,5$ olup 56 ile 123 kg arasında değişmektedir. İnfliksımab alan grupta $80,7 \pm 16,8$ olup 56 ile 108 arasında, adalimumab alan grupta $77,9 \pm 11,3$ olup 61 ile 91 arasında, etanersept alan grupta ise $109,1 \pm 15,5$ olup 87 ile 123 kg arasında değişmektedir. Gruplar arasında kilo yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Biyolojik alt gruplarında ise istatistiksel olarak farklılık mevcut olup etanersept alan hastaların kilosu daha fazla bulunmuştur.

Hastalarımızın beden kitle indeksi ortalama $28,5 \pm 5,8$ kg/m² olup 17 ile 42 arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta $28,65 \pm 6,4$ olup 17 ile 42 arasında, siklosporin alan grupta $27,5 \pm 4,7$ olup 22 ile 38 arasında, biyolojik ajan alan grupta $29,5 \pm 6,2$ olup 20 ile 41 arasında, infliksımab alan grupta $27,6 \pm 4,6$ olup 20 ile 33 arasında, adalimumab alan grupta $28,6 \pm 6,9$ olup 21 ile 41 arasında, etanersept alan grupta $36,0 \pm 4,9$ olup 30 ile 41 kg/ m² arasında değişmektedir. Gruplar arasında BKİ yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

Hastalarımızın bazal metabolizma hızı $7043,3 \pm 1039,1$ olup 5233 ile 9696 kJ arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta $6864,0 \pm 1069,0$ olup 5233 ile 9696 kJ arasında, siklosporin alan grupta $7192,5 \pm 942,2$ olup 5571 ile 9651 kJ arasında, biyolojik ajan alan grupta $7131,9 \pm 1114,1$ olup 5268 ile 9104 arasında, infliksımab alan grupta $6906,5 \pm 1157,7$ olup 5268 ile 9104 arasında, adalimumab alan grupta $6767,2 \pm 765,2$ olup 5756 ile 8050 arasında, etanersept alan grupta

8333,5±824,0 olup 7115 ile 8918 kJ arasında değişmektedir. Gruplar arasında bazal metabolizma hızı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Hastalarımızın vücut yağ oranı ortalama % 28,0±10,6 olup % 5 ile 48 arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama 29,0±11,4 olup 5 ile 48 arasında, siklosporin alan grupta 26,4±9,6 olup 12 ile 48 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama 28,5±10,9 olup 8 ile 47 arasında, infliksimab alan grupta ortalama 27,1±10 olup 14 ile 43 arasında, adalimumab alan grupta 26,4±13,1 olup 8 ile 47 arasında, etanersept alan grupta 35,7±8,2 olup %27 ile 47 arasında değişmektedir. Gruplar arasında vücut yağ oranı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Vücut yağ miktarı ortalama 24,6±13,3 kg olup 4 ile 58 kg arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta 28,1±14,5 kg olup 8 ile 58 arasında, siklosporin alan grupta ortalama 22,0±11,3 olup 8 ile 49 arasında, biyolojik ajan alan grupta 28,1±14,5 olup 8 ile 58 arasında, infliksimab alan grupta ortalama 22,9±11,9 olup 8 ile 43 arasında, adalimumab alan grupta ortalama 28,9±16,1 olup 14 ile 58 arasında, etanersept alan grupta ortalama 39,6±13,9 olup 24 ile 58 kg arasında değişmektedir. Gruplar arasında vücut yağ miktarı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Vücuttaki yağsız kitle ağırlığı (kas ve diğer) ortalama 57,5±9,8 kg olup 39 ile 83 kg arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta 55,3±10,6 olup 39 ile 83 arasında, siklosporin alan grupta ortalama 58,7±8,7 olup 44 ile 72 arasında,

biyolojik ajan alan grupta ortalama $59,5 \pm 9,4$ olup 47 ile 78 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $57,6 \pm 9,0$ olup 48 ile 78 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $56,4 \pm 8,4$ olup 47 ile 67 arasında, etanersept alan grupta ortalama $69,3 \pm 6,2$ olup 63 ile 75 kg arasında değişmektedir. Gruplar arasında yağsız kitle ağırlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Toplam vücut sıvısı ortalama $42,1 \pm 7,1$ kg olup, 28 ile 61 kg arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $40,5 \pm 7,8$ olup 28 ile 61 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $42,9 \pm 6,3$ olup 32 ile 53 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $43,5 \pm 6,8$ olup 34 ile 57 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $42,2 \pm 6,6$ olup 35 ile 57 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $41,3 \pm 6,1$ olup 34 ile 49 arasında, etanersept alan grupta ortalama $50,7 \pm 4,5$ olup 46 ile 55 kg arasında değişmektedir. Gruplar arasında toplam vücut sıvısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

Hastalarımızın 1 (%1,3)'ünün vücut ağırlığı düşük, 24 (%30,4)'ünün normaldi, 26 (%32,9) hasta preobez, 17 (%21,5) hasta 1° obez, 6 (%7,6) hasta 2° obez, 5 (%6,3) hasta 3° obezdi. Metotreksat alan grupta 1 (%3,1) hastanın vücut ağırlığı düşük, 9 (%28,1) hastanın vücut ağırlığı normaldi. 12 (%37,5) hasta preobez, 4 (%12,5) hasta 1° obez, 3 (%9,4) hasta 2° obez, 3 (%9,4) hasta 3° obezdi. Siklosporin alan grupta 8 (%30,8) hastanın vücut ağırlığı normal, 11 (%42,3) hasta preobez, 5 (%19,2) hasta 1° obez, 2 (%7,7) hasta 2° obezdi. Biyolojik ajan alan grupta 7 (%33,3) hastanın vücut ağırlığı normal, 3 (%14,3) hasta preobez, 8 (%38,1) hasta 1° obez, 1 (%4,8) hasta 2° obez, 2 (%9,5) hasta 3° obezdi. İnfliksımab alan grupta 4 (%40) hasta normal kilolu, 2 (%20) hasta

preobez, 4 (%40) hasta 1° obezdi. Adalimumab alan grupta 3 (%42,9) hasta normal kilolu, 1 (%14,3) hasta preobez, 2 (%28,6) hasta 1° obez, 1 (%14,3) hasta 3° obezdi. Etanersept alan grupta 2 (%50) hasta 1° obez, 1 (%25) hasta 2° obez, 1 (%25) hasta 3° obezdi. Vücut kompozisyon analizi ve obezite değerlendirilmesi tablo 7 ve 8’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Tedavi gruplarına göre olguların TANİTA ile vücut kompozisyon analizi ve obezite değerlendirmesi

Değişkenler	Metotreksat (n=32)	Siklosporin (n=26)	Biyolojik (n=21)	p- değeri
Vücut Ağırlığı (kg)	79,6 ± 18,2	80,7 ±14,4	85,2 ±18,5	0,509
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	28,65 ± 6,4	27,5 ± 4,7	29,5 ± 6,2	0,599
Bazal Metabolizma Hızı (kJ)	6864,0 ± 1069,0	7192,5 ±942,2	7131,9 ±1114,1	0,335
Vücut Yağ Oranı (%)	29,0±11,4	26,4 ±9,6	28,5 ±10,9	0,532
Vücut Yağ Miktarı (kg)	28,1±14,5	22,0±11,3	59,5 ±9,4	0,304
Vücuttaki Yağsız Kitle Ağırlığı (kg)	55,3 ± 10,6	58,7±8,7	59,5 ±9,4	0,168
Toplam Vücut Sıvısı (kg)	40,5±7,8	42,9±6,3	43,5±6,8	0,170
Obezite Sınıflandırması				
Düşük Vücut Ağırlığı	1 (%3,1)	-	-	
Normal	9 (%28,1)	8 (% 30,8)	7 (%33,3)	
Preobez	12 (%37,5)	11 (%42,3)	3 (%14,3)	
1 ° Obez	4 (%12,5)	5 (%19,2)	8 (%38,1)	
2 ° Obez	3 (%9,4)	2 (%7,7)	1 (%4,8)	
3 ° Obez	3 (%9,4)	-	2 (%9,5)	

Tablo 8. Biyolojik ajan tedavisi alan olguların tedavi alt gruplarına göre TANİTA ile vücut kompozisyon analizi ve obezite değerlendirmesi

Değişkenler	İnfliksımab (n=10)	Adalimumab (n=7)	Etanersept (n=4)	p- değeri
Vücut Ağırlığı (kg)	80,7±16,8	77,9±11,3	109,1±15,5	0,041
Beden Kitle İndeksi (kg/m²)	27,6±4,6	28,6±6,9	36,0±4,9	0,079
Bazal Metabolizma Hızı (kJ)	6906,5±1157,7	6767,2±765,2	8333,5±824,0	0,081
Vücut Yağ Oranı (%)	27,1±10	26,4±13,1	35,7±8,2	0,313
Vücut Yağ Miktarı (kg)	22,9±11,9	28,9±16,1	39,6±13,9	0,206
Vücuttaki yağsız kitle ağırlığı (kg)	57,6±9,0	56,4±8,4	69,3±6,2	0,064
Toplam vücut sıvısı (kg)	42,2±6,6	41,3±6,1	50,7±4,5	0,063
Obezite Sınıflandırması				
Düşük Vücut Ağırlığı	-	-	-	
Normal	4 (%40)	3 (%42,9)	-	
Preobez	2 (%20)	1 (%14,3)	-	
1 ° Obez	4 (%40)	2 (%28,6)	2 (%50)	
2 ° Obez	-	-	1 (%25)	
3 ° Obez	-	1(%14,3)	1 (%25)	

Hastalarda bakılan laboratuvar değerleri incelendiğinde;

Açlık kan şekeri düzeyi ortalama 91,5±13,9 mg/dl olup 60 ile 135 arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama 93,3±13,7 olup 72 ile

123 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $91 \pm 11,3$ olup 76 ile 135 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $89,6 \pm 17,3$ olup 60 ile 125 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $91,4 \pm 15,6$ olup 69 ile 117 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $82,5 \pm 18,9$ olup 60 ile 120 arasında, etanersept alan grupta ortalama $97,5 \pm 18,5$ olup 85 ile 125 mg/dl arasında değişmektedir. Gruplar arasında açlık kan şekeri düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

Sedimentasyon hızı ortalama $24,8 \pm 18,9$ mm/saat olup 1 ile 80 mm/saat arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $19,5 \pm 13,4$ olup 2 ile 54 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $19,1 \pm 16,7$ olup 1 ile 70 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $39,9 \pm 20,9$ olup 8 ile 80 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $42,9 \pm 19,7$ olup 8 ile 64 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $31,2 \pm 22,6$ olup 17 ile 80 arasında, etanersept alan grupta ortalama $47,5 \pm 21,4$ olup 24 ile 75 mm/saat arasında değişmektedir. Gruplar arasında sedimentasyon hızı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup, biyolojik ajan grubunda daha yüksek belirlenmiştir. Biyolojik alt gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

CRP değeri ortalama $11,19 \pm 23,0$ mg/L olup 1 ile 78 mg/L arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $6,4 \pm 8,6$ olup 1 ile 46 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $4,9 \pm 3,7$ olup 1 ile 18 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $26,2 \pm 40,1$ olup 3 ile 178 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $35,8 \pm 54,7$ olup 5 ile 178 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $20,2 \pm 22,6$ olup 6 ile 68 arasında, etanersept alan grupta ortalama $12,9 \pm 11,0$ mg/L

olup 3 ile 23 mg/L arasında değişmektedir. Gruplar arasında CRP değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup, biyolojik ajan grubunda daha yüksek belirlenmiştir. Biyolojik alt gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

RF düzeyleri değerlendirildiğinde 64 (%81) hastada negatif, 15 (%19) hastada pozitif olarak belirlenmiştir. Metotreksat alan grupta 26 (%81,3) hastada negatif, 6 (%18,7) hastada pozitif, siklosporin alan grupta 22 (%84,6) hastada negatif, 4 (%15,4) hastada pozitif, biyolojik ajan alan grupta 16 (%76,2) hastada negatif, 5 (%23,8) hastada pozitif, infliksimab tedavisi alan 8 (%80) hastada negatif, 2 (%20) hastada pozitif, adalimumab alan 4 (%57,1) hastada negatif, 3 (%42,9) hastada pozitif, etanersept alan 4 (%100) hastada negatif olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında RF düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Total kolesterol düzeyi ortalama $182,3 \pm 27,8$ mg/dl olup, 127 ile 247 mg/dl arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $188,3 \pm 24,8$ olup 140 ile 227 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $182,1 \pm 26,4$ olup 140 ile 238 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $172,6 \pm 31,9$ olup 127 ile 247 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $168,1 \pm 40,2$ olup 127 ile 247 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $174,1 \pm 28,8$ olup 135 ile 214 arasında, etanersept alan grupta ortalama $181,5 \pm 10,9$ olup 169 ile 195 mg/dl arasında değişmektedir. Gruplar arasında total kolesterol düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

HDL kolesterol düzeyi ortalama $43,5 \pm 11,1$ mg/dl olup 23 ile 75 mg/dl arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $48,6 \pm 12,5$ olup 27 ile 75 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $41,3 \pm 8,6$ olup 27 ile 62 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $38,2 \pm 8,2$ olup 23 ile 57 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $35,8 \pm 7,7$ olup 23 ile 49 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $40,8 \pm 9,9$ olup 28 ile 57 arasında, etanersept alan grupta ortalama $40,0 \pm 5,7$ olup 32 ile 45 mg/dl arasında değişmektedir. Gruplar arasında HDL kolesterol düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup, biyolojik ajan grubunda metotreksat grubuna göre daha düşük belirlenmiştir. Biyolojik alt gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

LDL kolesterol düzeyi ortalama $110,8 \pm 23,4$ mg/dl olup 58 ile 171 mg/dl arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $115,9 \pm 24,8$ olup 69 ile 171 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $110,8 \pm 22,0$ olup 58 ile 156 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $103,0 \pm 21,8$ olup 61 ile 138 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $100,2 \pm 26,5$ olup 61 ile 138 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $106,8 \pm 21,6$ olup 68 ile 130 arasında, etanersept alan grupta ortalama $103,5 \pm 7,9$ olup 92 ile 109 mg/dl arasında değişmektedir. Gruplar arasında LDL kolesterol düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Trigliserit düzeyi ortalama $138,4 \pm 68,4$ mg/dl olup 34 ile 383 mg/dl arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $117,3 \pm 47,6$ olup 38 ile 242 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $150,4 \pm 78,1$ olup 63 ile 383 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $155,6 \pm 76,8$ olup 34 ile 321 arasında,

infliksimab alan grupta ortalama $159,8 \pm 82,3$ olup 34 ile 321 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $131,2 \pm 65,5$ olup 69 ile 247 arasında, etanersept alan grupta ortalama $188 \pm 87,2$ olup 88 ile 301 mg/dl arasında değişmektedir. Gruplar arasında TG düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

VLDL kolesterol düzeyi ortalama $24,13 \pm 10,5$ mg/dl olup 7 ile 67 mg/dl arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $22,8 \pm 9,3$ olup 7 ile 48 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $22,7 \pm 9,8$ olup 7 ile 48 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $27,7 \pm 12,6$ olup 13 ile 67 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $32,5 \pm 15,8$ olup 13 ile 67 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $22,5 \pm 6,0$ olup 14 ile 33 arasında, etanersept alan grupta ortalama $25,0 \pm 9,4$ olup 13 ile 34 mg/dl arasında değişmektedir. Gruplar arasında VLDL kolesterol düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

ST3 düzeyi ortalama $3,2 \pm 0,3$ pg/mL olup 2 ile 4 pg/mL arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $3,2 \pm 0,3$ olup 3 ile 4 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $3,3 \pm 0,3$ olup 3 ile 4 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $3,2 \pm 0,4$ olup 2 ile 4 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $3,0 \pm 0,4$ olup 2 ile 4 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $3,2 \pm 0,4$ olup 3 ile 4 arasında, etanersept alan grupta ortalama $3,1 \pm 0,1$ pg/mL olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında ST3 düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

ST4 düzeyi ortalama $1,52 \pm 3,4$ ng/dL olup 1 ile 31 ng/dL arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $1,1 \pm 0,2$ olup 1 ile 2 arasında,

siklosporin alan grupta ortalama $1,1 \pm 0,2$ olup 1 ile 2 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $2,5 \pm 6,6$ olup 1 ile 31 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $1,1 \pm 0,3$ olup 1 ile 2 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $1,1 \pm 0,3$ olup 1 ile 2 arasında, etanersept alan grupta ortalama $8,6 \pm 15,1$ olup 1 ile 31 ng/dL arasında değişmektedir. Gruplar arasında ST4 düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

TSH düzeyi ortalama $1,7 \pm 1,2$ uIU/mL olup 0 ile 7 uIU/mL arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $1,7 \pm 1,1$ olup 1 ile 6 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $1,7 \pm 1,0$ olup 1 ile 5 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $1,6 \pm 1,5$ olup 0 ile 7 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $1,4 \pm 1,1$ olup 0 ile 4 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $1,9 \pm 2,4$ olup 0 ile 7 arasında, etanersept alan grupta ortalama $1,5 \pm 0,7$ olup 1 ile 2 uIU/mL arasında değişmektedir. Gruplar arasında TSH düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

AntiT düzeyi ortalama $77,1 \pm 310,7$ U/mL olup 1 ile 2500 U/mL arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $32,9 \pm 16,2$ U/mL olup 16 ile 88 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $173,5 \pm 535,0$ olup 9 ile 2500 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $25,2 \pm 18,4$ olup 1 ile 57 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $21,1 \pm 17,3$ olup 1 ile 54 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $22,7 \pm 19,3$ olup 1 ile 57 arasında, etanersept alan grupta ortalama $40,0 \pm 15,8$ olup 18 ile 52 U/mL arasında değişmektedir. Gruplar arasında AntiT düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Olguların laboratuvar değerleri tablo 9 ve 10'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Tedavi gruplarına göre olguların laboratuvar değerleri

Değişkenler	Metotreksat (n=32)	Siklosporin (n=26)	Biyolojik (n=21)	p-değeri
AKŞ (mg/dl)	93,3±13,7	91±11,3	89,6±17,3	0,576
Sedimentasyon Hızı (mm/saat)	19,5±13,4	19,1±16,7	39,9±20,9	<0,001
CRP (mg/L)	6,4±8,6	4,9±3,7	26,2±40,1	<0,001
RF Pozitifliği	6 (%18,7)	4 (%15,4)	5 (%23,8)	0,764
Total Kolesterol (mg/dl)	188,3±24,8	182,1±26,4	172,6±31,9	0,196
HDL Kolesterol (mg/dl)	48,6±12,5	41,3±8,6	38,2±8,2	0,011
LDL Kolesterol (mg/dl)	115,9±24,8	110,8±22,0	103,0±21,8	0,172
TG (mg/dl)	117,3±47,6	150,4±78,1	155,6±76,8	0,110
VLDL Kolesterol (mg/dl)	22,8±9,3	22,7±9,8	27,7±12,6	0,242
sT3 (pg/mL)	3,2±0,3	3,3±0,3	3,21±0,4	0,159
sT4 (ng/dl)	1,1±0,2	1,1±0,2	2,5±6,6	0,995
TSH (uIU/mL)	1,7±1,1	1,7±1,0	1,6±1,5	0,386
AntiT (U/mL)	32,9±16,2	173,5±535,0	25,2±18,4	0,296
AntiTPO (U/mL)	53,5±28,0	106,4±297,8	29,9±26,4	0,030

Tablo 10. Biyolojik ajan tedavisi alan olguların tedavi alt gruplarına göre laboratuvar değerleri

Değişkenler	İnfliksımab (n=10)	Adalimumab (n=7)	Etanersept (n=4)	p-değeri
AKŞ (mg/dl)	91,4±15,6	82,5±18,9	97,5±18,5	0,303
Sedimentasyon Hızı (mm/saat)	42,9±19,7	31,2±22,6	47,5±21,4	0,192
CRP (mg/L)	35,8±54,7	20,2±22,6	12,9±11,0	0,660
RF Pozitifliği	2 (%20)	3 (%42,9)	-	0,255
Total Kolesterol (mg/dl)	168,1±40,2	174,1±28,8	181,5±10,9	0,691
HDL Kolesterol (mg/dl)	35,8±7,7	40,8±9,9	40,0±5,7	0,460
LDL Kolesterol (mg/dl)	100,2±26,5	106,8±21,6	103,5±7,9	0,735
TG (mg/dl)	159,8±82,3	131,2±65,5	188±87,2	0,462
VLDL Kolesterol (mg/dl)	32,5±15,8	22,5±6,0	25,0±9,4	0,238
sT3 (pg/mL)	3,0±0,4	3,2±0,4	3,1±0,1	0,961
sT4 (ng/dl)	1,1±0,3	1,1±0,3	8,6±15,1	0,974
TSH (uIU/mL)	1,4±1,1	1,9±2,4	1,5±0,7	0,730
AntiT (U/mL)	21,1±17,3	22,7±19,3	40,0±15,8	0,251
AntiTPO (U/mL)	31,5±28,2	20,2±27,5	42,8±17,4	0,382

AntiTPO düzeyi ortalama $64,6 \pm 172,8$ U/mL olup 0 ile 1564 U/mL arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $53,5 \pm 28,0$ olup 24 ile 181 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $106,4 \pm 297,8$ olup 23 ile 1564 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $29,9 \pm 26,4$ olup 0 ile 70 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $31,5 \pm 28,2$ olup 0 ile 68 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $20,2 \pm 27,5$ olup 0 ile 70 arasında, etanersept alan grupta ortalama $42,8 \pm 17,4$ olup 20 ile 63 U/mL arasında değişmektedir. Gruplar arasında AntiTPO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup, biyolojik ajan grubunda daha düşük belirlenmiştir. Biyolojik alt gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

3 aylık tedavi sonrası değerlendirilen parametreler incelendiğinde;

74 hastada tedavi sonrası bakılan PAŞİ skoru ortalama $1,4 \pm 1,5$ olup 0 ile 10 arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $1,2 \pm 0,9$ olup 0 ile 3 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $0,9 \pm 1,3$ olup 0 ile 4 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $2,3 \pm 2,1$ olup 0 ile 10 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $1,5 \pm 1,1$ olup 0 ile 3 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $3,1 \pm 3,6$ olup 1 ile 10 arasında, etanersept alan grupta ortalama $3,1 \pm 1,2$ olup 2 ile 5 arasında değişmektedir. Gruplar arasında PAŞİ yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup biyolojik ajan grubunda daha yüksek belirlenmiştir. Biyolojik alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası PAŞİ karşılaştırıldığında, tüm hastalar değerlendirildiğinde PAŞİ ortalama 8,5 iken tedavi sonrası 1,4 olarak belirlenmiş

olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Metotreksat grubunda PAŞİ ortalama 6,9 iken tedavi sonrası 1,2; siklosporin grubunda PAŞİ ortalama 8,3 iken tedavi sonrası 0,9; biyolojik ajan grubunda PAŞİ ortalama 11,5 iken tedavi sonrası 2,3 olarak belirlenmiş olup gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası PAŞİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. İnfliksımab grubunda PAŞİ ortalama 13,1 iken tedavi sonrası 1,5; adalimumab grubunda PAŞİ ortalama 11,4 iken tedavi sonrası 3,1; etanersept grubunda PAŞİ ortalama 8,0 iken tedavi sonrası 3,1 olarak belirlenmiş olup, infliksımab ve adalimumab grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası PAŞİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmış, etanersept grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir.

Toplam 59 (%74,7) hasta 3 aylık tedavi sonunda PAŞİ 75 yanıtına ulaşmış, 16 (%20,3) hasta ulaşamamıştır. 4 (%5,1) hastada ise PAŞİ hesaplanmamıştır. Gruplara göre değerlendirildiğinde metotreksat alan 23 (%74,2) hasta PAŞİ 75 yanıtına ulaşmış, 8 (%25,8) hasta ulaşamamış, siklosporin alan 23 (%92) hasta ulaşmış, 2 (%8) hasta ulaşamamış, biyolojik ajan tedavisi alan 13 (%68,4) hasta ulaşmış, 6 (%31,6) hasta ulaşamamıştır. Biyolojik ajan olarak infliksımab alan 9 (%90) hasta ulaşmış, 1 (%10) hasta ulaşamamış, adalimumab alan 4 (%57,1) hasta ulaşmış, 3 (%42,9) hasta ulaşamamış ve etanersept alan 2 (%100) hasta da PAŞİ 75 yanıtına ulaşamamıştır. Gruplar arasında PAŞİ 75 yanıtına ulaşma yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Biyolojik alt gruplarında ise istatistiksel olarak farklılık mevcut olup etanersept alan hastalar PAŞİ 75 yanıtına ulaşamamıştır.

Metabolik sendrom 3 aylık tedavi sonrası 47 (%59,5) hastada yok, 32 (%40,5) hastada vardı. Metotreksat alan grupta 19 (%59,4) hastada yok, 13 (%40,6) hastada var, siklosporin alan grupta 16 (%61,5) hastada yok, 10 (%38,5) hastada var, biyolojik ajan alan grupta 12 (%57,1) hastada yok, 9 (%42,9) hastada var, infliksimab alan grupta 8 (%80) hastada yok, 2 (%20) hastada var, adalimumab alan 3 (%42,9) hastada yok, 4 (%57,1) hastada var, etanersept alan 1 (%25) hastada yok, 3 (%75) hastada vardı. Gruplar arasında metabolik sendrom yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde metabolik sendrom görülme sıklığı toplamda %34,2'den %40,5'e yükselmiştir. Gruplara göre değerlendirildiğinde metotreksat ve siklosporin alanlarda metabolik sendrom görülme sıklığı artarken biyolojik ajan tedavisi alanlarda azalmıştır.

Toplam hastalarımızın bel çevresi ölçümü, 3 aylık tedavi sonrası ortalama $97,6 \pm 14,9$ cm olup 69 ile 133 cm arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $94,1 \pm 15,5$ olup 69 ile 130 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $96,8 \pm 13,5$ olup 74 ile 133 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $103,9 \pm 14,3$ olup 76 ile 124 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $101,6 \pm 13,5$ olup 79 ile 119 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $101,1 \pm 17,3$ olup 76 ile 124 arasında, etanersept alan grupta ortalama $114,5 \pm 5,2$ olup 110 ile 122 cm arasında değişmektedir. Gruplar arasında bel çevresi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup biyolojik ajan grubunda daha yüksek belirlenmiştir. Biyolojik alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, tüm hastalar değerlendirildiğinde

bel çevresi ortalama 96 cm iken tedavi sonrası 97,6 cm olarak belirlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Bel çevresi metotreksat grubunda ortalama 93,1 cm iken tedavi sonrası 94,1 cm; siklosporin grubunda ortalama 95,8 cm iken tedavi sonrası 96,8 cm; biyolojik ajan grubunda ortalama 100,4 cm iken tedavi sonrası 103,9 cm olarak belirlenmiş olup gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası bel çevresi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Bel çevresi infliksimab grubunda ortalama 98,9 cm iken tedavi sonrası 101,6 cm; adalimumab grubunda ortalama 97,2 cm iken tedavi sonrası 101,1 cm; etanersept grubunda ortalama 109,7 cm iken tedavi sonrası 114,5 cm olarak belirlenmiş olup, infliksimab ve adalimumab grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası bel çevresi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmış, etanersept grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir.

CASPAR kriterleri, 3 aylık tedavi sonrası 71 (%89,9) hastada negatif, 8 (%10,1) hastada pozitif olarak değerlendirilmiştir. Metotreksat alan grupta 29 (%90,6) hastada negatif, 3 (%9,4) hastada pozitif, siklosporin alan grupta 24 (%92,3) hastada negatif, 2 (%7,7) hastada pozitif, biyolojik ajan alan 18 (%85,7) hastada negatif, 3 (%14,3) hastada pozitif. İnfliksimab alan 9 (%90) hastada negatif, 1 (%10) hastada pozitif, adalimumab alan 6 (%85,7) hastada negatif 1 (%14,3) hastada pozitif, etanersept alan 3 (%75) hastada negatif, 1 (%25) hastada pozitif. Gruplar arasında CASPAR kriterleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tedavi sonrası tansiyon arteriyel değerleri 77 (%97,5) hastada normal, 2 (%2,5) hastada yüksek bulunmuştur. Bu hastaların 1 (%3,1)'i metotreksat alan grupta, 1 (%3,8)'i siklosporin alan gruptaydı. Tedavi öncesi değerlerle benzerdir.

3 aylık tedavi sonrası hastalarımızın vücut ağırlığı ortalama $83,1 \pm 17,3$ kg olup 44 ile 123 kg arasında, metotreksat alan grupta $80,8 \pm 18,2$ olup 44 ile 122 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $81,7 \pm 14,6$ olup 61 ile 120 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $88,4 \pm 18,6$ olup 57 ile 123 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $84,1 \pm 18,0$ olup 57 ile 115 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $81,9 \pm 11,4$ olup 66 ile 93 arasında, etanersept alan grupta ortalama $110,6 \pm 15,9$ olup 88 ile 123 kg arasında değişmektedir. Gruplar arasında vücut ağırlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, tüm hastalar değerlendirildiğinde vücut ağırlığı ortalama 81,4 kg iken tedavi sonrası 83,1 kg olarak belirlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Vücut ağırlığı metotreksat grubunda ortalama 79,6 kg iken tedavi sonrası 80,8 kg; siklosporin grubunda ortalama 80,7 kg iken tedavi sonrası 81,7 kg; biyolojik ajan grubunda ortalama 85,2 kg iken tedavi sonrası 88,4 kg olarak belirlenmiş olup, gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlığı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Vücut ağırlığı infliksimab grubunda ortalama 80,7 kg iken tedavi sonrası 84,1 kg; adalimumab grubunda ortalama 77,9 kg iken tedavi sonrası 81,9 kg; etanersept grubunda ortalama 109,1 kg iken tedavi sonrası 110,6 kg olarak belirlenmiş olup, infliksimab ve adalimumab grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlığı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış

saptanmış, etanersept grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir.

Beden kitle indeksi 3 aylık tedavi sonrası ortalama $29,1 \pm 5,9$ kg/m² olup 17 ile 43 kg/m² arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $28,9 \pm 6,3$ olup 17 ile 43 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $27,9 \pm 4,8$ olup 21 ile 38 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $30,7 \pm 6,3$ olup 21 ile 43 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $28,7 \pm 4,9$ olup 21 ile 36 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $30,1 \pm 7,2$ olup 21 ile 43 arasında, etanersept alan grupta ortalama $36,5 \pm 5,4$ olup 30 ile 42 kg/m² arasında değişmektedir. Gruplar arasında BKİ yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, tüm hastalar değerlendirildiğinde BKİ ortalama 28,5 iken tedavi sonrası 29,1 olarak belirlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. BKİ metotreksat grubunda ortalama 28,6 iken tedavi sonrası 28,9; siklosporin grubunda ortalama 27,5 iken tedavi sonrası 27,9; biyolojik ajan grubunda ortalama 29,5 iken tedavi sonrası 30,7 olarak belirlenmiş olup gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası BKİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. BKİ infliksimab grubunda ortalama 27,6 iken tedavi sonrası 28,7; adalimumab grubunda ortalama 28,6 iken tedavi sonrası 30,1; etanersept grubunda ortalama 36,0 iken tedavi sonrası 36,5 olarak belirlenmiş olup, infliksimab ve adalimumab grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası BKİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmış, etanersept grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir.

Bazal metabolizma hızı 3 aylık tedavi sonrası ortalama $6988,7 \pm 1347,6$ kJ olup 1423 ile 9727 arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $6921,7 \pm 1091,8$ olup 5285 ile 9725 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $7234,1 \pm 944,5$ olup 5619 ile 9727 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $6787,0 \pm 1997,8$ olup 1423 ile 9443 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $7097,4 \pm 1220,7$ olup 5343 ile 9443 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $5414,4 \pm 2566,6$ olup 1423 ile 7419 arasında, etanersept alan grupta ortalama $8413 \pm 850,0$ olup 7161 ile 8973 kJ arasında değişmektedir. Gruplar arasında bazal metabolizma hızı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir. Biyolojik alt grupları değerlendirildiğinde etanersept grubunda, adalimumab grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, tüm hastalar değerlendirildiğinde bazal metabolizma hızı ortalama 7043,3 iken tedavi sonrası 6988,7 olarak belirlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bazal metabolizma hızı metotreksat grubunda ortalama 6864 iken tedavi sonrası 6921,7; siklosporin grubunda ortalama 7192,5 iken tedavi sonrası 7234,1; biyolojik ajan grubunda ortalama 7131,9 iken tedavi sonrası 6787,0 olarak belirlenmiş olup metotreksat ve biyolojik ajan grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası bazal metabolizma hızı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış, siklosporin grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. Bazal metabolizma hızı infliksimab grubunda ortalama 6906,5 iken tedavi sonrası 7097,4; adalimumab grubunda ortalama 6767,2 iken tedavi sonrası 5414,4 ; etanersept grubunda ortalama 8333,5 iken tedavi sonrası 8413,0 olarak belirlenmiş olup,

infliksimab grubunda tedavi öncesi ve sonrası bazal metabolizma hızında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmış, adalimumab ve etanersept grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir.

Vücut yağ oranı 3 aylık tedavi sonrası ortalama $28,9 \pm 9,9$ olup %10 ile 49 arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $30,1 \pm 10,4$ olup 10 ile 49 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $26,1 \pm 8,7$ olup 11 ile 47 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $30,4 \pm 10,3$ olup 10 ile 49 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $27,1 \pm 10,0$ olup 14 ile 43 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $26,4 \pm 13,1$ olup 8 ile 47 arasında, etanersept alan grupta ortalama $35,7 \pm 8,2$ olup %27 ile 47 arasında değişmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, tüm hastalar değerlendirildiğinde vücut yağ oranı ortalama 28,0 iken tedavi sonrası 28,9 olarak belirlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Biyolojik ajan grubunda tedavi öncesi ve sonrası vücut yağ oranı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış belirlenmiş, metotreksat ve siklosporin gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Biyolojik alt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir.

Vücut yağ miktarı 3 aylık tedavi sonrası ortalama $25,7 \pm 12,9$ kg olup 4 ile 64 kg arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $27,2 \pm 13,9$ olup 4 ile 64 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $21,9 \pm 10,3$ olup 7 ile 50 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $28,1 \pm 13,7$ olup 6 ile 59 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $22,9 \pm 11,9$ olup 8 ile 43 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $28,9 \pm 16,1$ olup 14 ile 58 arasında, etanersept alan grupta ortalama $39,6 \pm 13,9$ olup 24 ile 58 kg arasında değişmektedir. Gruplar arasında vücut yağ

miktarı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında vücut yağ miktarı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir.

Vücuttaki yağsız kitle ağırlığı (kas ve diğer) 3 aylık tedavi sonrası ortalama $58,1 \pm 10,1$ kg olup 40 ile 84 kg arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $55,4 \pm 10,8$ olup 40 ile 84 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $59,7 \pm 9,1$ olup 45 ile 80 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $60,3 \pm 9,8$ olup 44 ile 83 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $59,6 \pm 11,5$ olup 44 ile 83 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $57,7 \pm 8,9$ olup 44 ile 67 arasında, etanersept alan grupta ortalama $66,6 \pm 3,5$ olup 63 ile 71 kg arasında değişmektedir. Gruplar arasında vücuttaki yağsız kitle ağırlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, tüm hastalar değerlendirildiğinde yağsız kitle ağırlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir. Gruplara göre değerlendirildiğinde bu farklılığın, siklosporin grubunda belirlenen yağsız kitle ağırlığındaki artıştan kaynaklandığı bulunmuştur.

Toplam vücut sıvısı 3 aylık tedavi sonrası ortalama $42,5 \pm 7,4$ kg olup 29 ile 61 kg arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $40,5 \pm 7,9$ olup 29 ile 61 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $43,7 \pm 6,7$ olup 33 ile 58 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $44,1 \pm 7,1$ olup 32 ile 61 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $42,2 \pm 6,6$ olup 35 ile 57 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $41,3 \pm 6,1$ olup 34 ile 49 arasında, etanersept alan grupta ortalama $50,7 \pm 4,5$ olup 46 ile 55 kg arasında değişmektedir. Gruplar arasında toplam vücut

sıvısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, tüm hastalar değerlendirildiğinde toplam vücut sıvısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. Gruplara göre değerlendirildiğinde ise sadece siklosporin grubunda tedavi öncesi ve sonrası toplam vücut sıvısı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır.

Hastalar tedavi sonrası obezite açısından değerlendirildiğinde 1 (%1,3) hastanın vücut ağırlığı düşük, 21 (%26,6) hastanın vücut ağırlığı normal, 28 (%35,4) hasta preobez, 15 (%19) hasta 1° obez, 9 (%11,4) hasta 2° obez, 5 (%6,3) hasta 3° obezdi. Metotreksat alan grupta 1 (%3,1) hastanın vücut ağırlığı düşük, 8 (%25) hastanın vücut ağırlığı normal, 13 (%40,6) hasta preobez, 4 (%12,5) hasta 1° obez, 3 (%9,4) hasta 2° obez, 3 (%9,4) hasta 3° obezdi. Siklosporin alan grupta 9 (%34,6) hastanın kilosu normal, 10 (%38,5) hasta preobez, 4 (%15,4) hasta 1° obez, 3 (%11,5) hasta 2° obezdi. Biyolojik ajan alan grupta 4 (%19) hastanın vücut ağırlığı normal, 5 (%23,8) hasta preobez, 7 (%33,3) hasta 1° obez, 3 (%14,3) hasta 2° obez, 2 (%9,5) hasta 3° obezdi. İnfliksımab alan grupta 2 (%20) hastanın kilosu normal, 3 (%30) hasta preobez, 3 (%30) hasta 1° obez, 2 (%20) hasta 2° obezdi, Adalimumab alan grupta 2 (%28,6) hastanın kilosu normal, 2 (%28,6) hasta preobez, 2 (%28,6) hasta 1° obez, 1 (%14,3) hasta 3° obezdi. Etanersept alan grupta 2 (%50) hasta 1° obez, 1 (%25) hasta 2° obez, 1 (%25) hasta 3° obezdi.

Hastalar obezite açısından tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Gruplara göre

değerlendirildiğinde bu artışın biyolojik ajan tedavisi alan hastalardan kaynaklandığı belirlenmiştir.

Biyolojik ajan tedavisi alan normal kilolu 4 hasta tedavi sonrası normal kilolu, 3 hasta normal kiloluyken tedavi sonrası preobez, 2 hasta preobezken tedavi sonrası yine preobez, 1 hasta preobezken tedavi sonrası 1° obez, 6 hasta 1° obezken tedavi sonrası yine 1° obez, 2 hasta 1° obezken tedavi sonrası 2° obez, 1 hasta 2° obezken tedavi sonrası yine 2° obez, 2 hasta 3° obezken tedavi sonrası yine 3° obez olarak değerlendirilmiştir.

Metotreksat tedavisi alan düşük ağırlıklı 1 hasta tedavi sonrası düşük ağırlıklı olmaya devam etmiş, 8 hasta normal kilolu olmaya devam etmiş, 1 hasta normal kiloluyken tedavi sonrası preobez olarak değerlendirilmiş. 12 hasta preobez, 4 hasta 1° obez, 3 hasta 2° obez, 3 hasta 3° obez olmaya devam etmiştir.

Siklosporin tedavisi alan 7 hasta tedavi sonrası yine normal kilolu, 1 hasta normal kiloluyken tedaviyle preobez olarak, 2 hasta preobezken tedavi sonrası normal kilolu, 9 hasta preobezken tedavi sonrası yine preobez, 4 hasta 1° obezken tedavi sonrası yine 1° obez, 1 hasta 1° obezken tedavi sonrası 2° obez, 2 hasta tedavi sonrası yine 2° obez olarak değerlendirilmiştir.

Biyolojik ajan olarak infliksimab alan 2 hasta normal kiloluyken preobez, 1 hasta preobezken tedaviyle 1° obez, 2 hasta 2° obezken tedaviyle 3° obez olarak değerlendirilmiştir.

Adalimumab alan 1 hasta normal kiloluyken, tedaviyle preobez olarak değerlendirilmiştir.

Etanersept alan hastalarda obezite sınıflandırılmasında tedaviyle değişiklik belirlenmemiştir.

Tedavi sonrası bakılan parametreler tablo 11 , 12, 13 ve 14' te gösterilmiştir.

Tablo 11. Tedavi sonrası değerlendirilen parametrelerin tedavi gruplarına göre dağılımı

Değişkenler	Metotreksat (n=32)	Siklosporin (n=26)	Biyolojik (n=21)	p-değeri
PAŞİ	1,2±0,9	0,9±1,3	2,3±2,1	0,006
PAŞİ 75	23 (%74,2)	23 (%92)	13 (%68,4)	0,122
Metabolik Sendrom	13 (%40,6)	10 (%38,5)	9 (%42,9)	0,954
Bel Çevresi (cm)	94,1±15,5	96,8±13,5	103,9±14,3	0,046
Caspar Kriterleri	3 (%9,4)	2 (%7,7)	3 (%14,3)	0,745
Yüksek Tansiyon Arteriyel	1 (%3,1)	1(%3,8)	-	0,679
Vücut Ağırlığı (kg)	80,8±18,2	81,7±14,6	88,4±18,6	0,264
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	28,9±6,3	27,9±4,8	30,7±6,3	0,296
Bazal Metabolizma Hızı (kJ)	6921,7±1091,8	7234,1±944,5	6787,0±1997,8	0,288
Vücut Yağ Oranı (%)	30,1±10,4	26,1±8,7	30,4±10,3	0,180
Vücut Yağ Miktarı (kg)	27,2±13,9	21,9±10,3	28,1±13,7	0,101
Vücuttaki yağsız kitle ağırlığı (kg)	55,4±10,8	59,7±9,1	60,3±9,8	0,067
Toplam vücut sıvısı (kg)	40,5±7,9	43,7±6,7	44,1±7,1	0,070
Obezite Sınıflandırması				
Düşük Vücut Ağırlığı	1 (%3,1)	-	-	
Normal	8 (%25)	9 (%34,6)	4 (%19)	
Preobez	13 (%40,6)	10 (%38,5)	5 (%23,8)	
1 ° Obez	4 (%12,5)	4 (%15,4)	7 (%33,3)	
2 ° Obez	3 (%9,4)	3 (%11,5)	3 (%14,3)	
3 ° Obez	3 (%9,4)	-	2 (%9,5)	

Tablo 12. Tedavi sonrası değerlendirilen parametrelerin biyolojik tedavi alt gruplarına göre dağılımı

Değişkenler	İnfliksımab (n=10)	Adalimumab (n=7)	Etanersept (n=4)	p-değeri
PAŞİ	1,5±1,1	3,1±3,6	3,1±1,2	0,201
PAŞİ 75	9 (%90)	4 (%57,1)	2 (%100)	0,032
Metabolik Sendrom	2 (%20)	4 (%57,1)	3 (%75)	0,111
Bel Çevresi (cm)	101,6±13,5	101,1±17,3	114,5±5,2	0,216
Caspar Kriterleri	1 (%10)	1 (%14,3)	1 (%25)	0,769
Yüksek Tansiyon Arteriyel	-	-	-	
Vücut Ağırlığı (kg)	84,1±18,0	81,9±11,4	110,6±15,9	0,054
Beden Kitle İndeksi (kg/m²)	28,7±4,9	30,1±7,2	36,5±5,4	0,136
Bazal Metabolizma Hızı (kJ)	7097,4±1220,7	5414,4±2566,6	8413±850,0	0,044
Vücut Yağ Oranı (%)	27,1±10,0	26,4±13,1	35,7±8,2	0,214
Vücut Yağ Miktarı (kg)	22,9±11,9	28,9±16,1	39,6±13,9	0,099
Vücuttaki Yağsız Kitle ağırlığı (kg)	59,6±11,5	57,7±8,9	66,6±3,5	0,228
Toplam Vücut Sıvısı (kg)	42,2±6,6	41,3±6,1	50,7±4,5	0,228
Obezite Sınıflandırması				
Düşük Vücut Ağırlığı	-	-	-	
Normal	2 (%20)	2 (%28,6)	-	
Preobez	3 (%30)	2 (%28,6)	-	
1 ° Obez	3 (%30)	2 (%28,6)	2 (%50)	
2 ° Obez	2 (%20)	-	1 (%25)	
3 ° Obez	-	1 (%14,3)	1 (%25)	

3 aylık tedavi sonrası açlık kan şekeri düzeyi ortalama $95,5 \pm 16,4$ mg/dl olup 71 ile 150 mg/dl arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $91,8 \pm 13,7$ olup 71 ile 147 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $96,4 \pm 13,4$ olup 81 ile 131 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $100,2 \pm 21,9$ olup 73 ile 150 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $103,8 \pm 20,3$ olup 76 ile 137 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $86,5 \pm 11,3$ olup 73 ile 101 arasında, etanersept alan grupta ortalama $115,2 \pm 30,5$ olup 82 ile 150 mg/dl arasında değişmektedir. Gruplar arasında AKŞ düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, tüm hastalar değerlendirildiğinde AKŞ yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiştir. Gruplara göre değerlendirildiğinde bu farklılığın siklosporin ve biyolojik ajan grubunda belirlenen AKŞ düzeyindeki artıştan kaynaklandığı bulunmuştur. Biyolojik alt gruplarından sadece infliksimab alanlarda tedavi öncesi ve sonrası AKŞ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış belirlenmiştir.

Sedimentasyon hızı 3 aylık tedavi sonrası ortalama $21,9 \pm 14,2$ mm/saat olup 2 ile 64 mm/saat arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $22,2 \pm 16,0$ olup 5 ile 64 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $21,8 \pm 15,0$ olup 2 ile 62 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $21,6 \pm 10,5$ olup 2 ile 40 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $23,4 \pm 11,1$ olup 3 ile 37 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $18,7 \pm 6,6$ olup 11 ile 28 arasında, etanersept alan grupta ortalama $22,2 \pm 15,7$ olup 2 ile 40 mm/saat arasında değişmektedir. Gruplar arasında sedimentasyon hızı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, tüm hastalar

değerlendirildiğinde sedimentasyon hızı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. Gruplara göre değerlendirildiğinde biyolojik ajan grubunda tedavi öncesi ve sonrası sedimentasyon hızında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma belirlenmiştir. Bu farklılık infliksimab grubundan kaynaklanmaktadır.

CRP değeri 3 aylık tedavi sonrası ortalama $5,3 \pm 4,6$ mg/L olup 1 ile 21 mg/L arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $5,9 \pm 5,0$ olup 1 ile 18 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $4,2 \pm 3,7$ olup 1 ile 14 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $5,7 \pm 4,9$ olup 1 ile 21 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $5,7 \pm 5,6$ olup 1 ile 21 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $5,9 \pm 5,1$ olup 1 ile 15 arasında, etanersept alan grupta ortalama $5,3 \pm 4,1$ olup 1 ile 11 mg/L arasında değişmektedir. Gruplar arasında CRP değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, tüm hastalar değerlendirildiğinde CRP değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir azalma belirlenmiştir. Gruplara göre değerlendirildiğinde biyolojik ajan grubunda tedavi öncesi ve sonrası CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bu farklılık infliksimab ve adalimumab grubundan kaynaklanmaktadır.

Total kolesterol düzeyi 3 aylık tedavi sonrası ortalama $189,4 \pm 33,5$ mg/dl olup 135 ile 287 mg/dl arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $186,1 \pm 32,3$ olup 135 ile 256 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $197,0 \pm 38,0$ olup 146 ile 287 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $185,2 \pm 29,1$ olup 135 ile 247 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $188,0 \pm 31,2$ olup

139 ile 230 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $184,5 \pm 35,8$ olup 135 ile 247 arasında, etanersept alan grupta ortalama $179,5 \pm 9,1$ olup 167 ile 188 mg/dl arasında değişmektedir. Gruplar arasında total kolesterol düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, tüm hastalar değerlendirildiğinde total kolesterol değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlenmiştir. Gruplara göre değerlendirildiğinde bu farklılığın siklosporin grubundaki total kolesterol düzey artışından kaynaklandığı bulunmuştur.

HDL kolesterol düzeyi 3 aylık tedavi sonrası ortalama $43,8 \pm 9,2$ mg/dl olup 23 ile 69 mg/dl arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $46,2 \pm 9,9$ olup 23 ile 69 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $41,3 \pm 8,6$ olup 28 ile 61 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $43,1 \pm 8,2$ olup 28 ile 57 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $44,7 \pm 5,1$ olup 38 ile 54 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $43,1 \pm 12,7$ olup 28 ile 57 arasında, etanersept alan grupta ortalama $39,2 \pm 5,0$ olup 33 ile 45 mg/dl arasında değişmektedir. Gruplar arasında HDL kolesterol düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, tüm hastalar değerlendirildiğinde HDL kolesterol değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. Gruplara göre değerlendirildiğinde metotreksat ve biyolojik ajan grubunda tedavi öncesi ve sonrası HDL kolesterol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiş olup değerler metotreksat grubunda azalmış, biyolojik grubunda artmıştır. Biyolojik ajan grubundaki farklılığın ise infliksimab grubundan kaynaklandığı saptanmıştır.

LDL kolesterol düzeyi 3 aylık tedavi sonrası ortalama $116,6 \pm 27,2$ mg/dl olup 63 ile 123 mg/dl arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $115,0 \pm 28,5$ olup 65 ile 171 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $122,2 \pm 28,6$ olup 63 ile 173 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $112,0 \pm 23,3$ olup 73 ile 170 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $112,6 \pm 26,6$ olup 73 ile 150 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $112,8 \pm 27,0$ olup 85 ile 170 arasında, etanersept alan grupta ortalama $109,2 \pm 6,0$ mg/dl olup 104 ile 117 mg/dl arasında değişmektedir. Gruplar arasında LDL kolesterol düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, tüm hastalar değerlendirildiğinde LDL kolesterol değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlenmiştir. Bu farklılığın siklosporin grubundan kaynaklandığı saptanmıştır.

TG düzeyi 3 aylık tedavi sonrası ortalama $149,9 \pm 90,5$ mg/dl olup 37 ile 590 mg/dl arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta ortalama $122,1 \pm 69,9$ olup 37 ile 375 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $171,1 \pm 104,7$ olup 75 ile 590 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $166,1 \pm 92,8$ olup 47 ile 439 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $158,8 \pm 84,8$ olup 47 ile 271 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $184 \pm 129,5$ olup 66 ile 439 arasında, etanersept alan grupta ortalama $153,2 \pm 33,4$ mg/dl olup 110 ile 183 arasında değişmektedir. Gruplar arasında TG düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup metotreksat grubunda daha düşük bulunmuştur. Biyolojik alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, tüm hastalar değerlendirildiğinde TG değerleri yönünden

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. Gruplara göre değerlendirildiğinde ise siklosporin ve adalimumab grubunda tedavi öncesi ve sonrası TG değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur.

VLDL kolesterol düzeyi 3 aylık tedavi sonrası ortalama $28,5 \pm 14,7$ mg/dl olup 7 ile 80mg/dl arasında değişmektedir. Metotreksat alan grupta $24,1 \pm 14,0$ olup 7 ile 75 arasında, siklosporin alan grupta ortalama $32,4 \pm 15,4$ olup 15 ile 80 arasında, biyolojik ajan alan grupta ortalama $30,5 \pm 13,7$ olup 9 ile 54 arasında, infliksimab alan grupta ortalama $31,4 \pm 16,8$ olup 9 ile 54 arasında, adalimumab alan grupta ortalama $29,2 \pm 13,4$ olup 13 ile 49 arasında, etanersept alan grupta ortalama $30,4 \pm 6,4$ mg/dl olup 22 ile 36 mg/dl arasında değişmektedir. Gruplar arasında VLDL kolesterol düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup metotreksat grubunda daha düşük bulunmuştur. Biyolojik alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, tüm hastalar değerlendirildiğinde VLDL kolesterol değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlenmiştir. Bu farkın siklosporin grubundan kaynaklandığı saptanmıştır.

Tablo 13. Tedavi sonrası gruplara göre olguların laboratuvar değerleri

Değişkenler	Metotreksat (n=32)	Siklosporin (n=26)	Biyolojik (n=21)	p- değeri
AKŞ (mg/dl)	91,8±13,7	96,4±13,4	100,2±21,9	0,360
Sedimentasyon Hızı (mm/saat)	22,2±16,0	21,8±15,0	21,6±10,5	0,759
CRP (mg/L)	5,9±5,0	4,2±3,7	5,7±4,9	0,236
Total Kolesterol (mg/dl)	186,1±32,3	197,0±38,0	185,2±29,1	0,568
HDL Kolesterol (mg/dl)	46,2±9,9	41,3±8,6	43,1±8,2	0,126
LDL Kolesterol (mg/dl)	115,0±28,5	122,2±28,6	112,0±23,3	0,464
TG (mg/dl)	122,1±69,9	171,1±104,7	166,1±92,8	0,026
VLDL Kolesterol (mg/dl)	24,1±14,0	32,4±15,4	30,5±13,7	0,027

Tablo 14. Tedavi sonrası biyolojik tedavi alt gruplarına göre olguların laboratuvar değerleri

Değişkenler	İnfliksimab (n=10)	Adalimumab (n=7)	Etanersept (n=4)	p- değeri
AKŞ (mg/dl)	103,8±20,3	86,5±11,3	115,2±30,5	0,141
Sedimentasyon Hızı (mm/saat)	23,4±11,1	18,7±6,6	22,2±15,7	0,462
CRP (mg/L)	5,7±5,6	5,9±5,1	5,3±4,1	0,997
Total Kolesterol (mg/dl)	188,0±31,2	184,5±35,8	179,5±9,1	0,820
HDL Kolesterol (mg/dl)	44,7±5,1	43,1±12,7	39,2±5,0	0,470
LDL Kolesterol (mg/dl)	112,6±26,6	112,8±27,0	109,2±6,0	0,875
TG (mg/dl)	158,8±84,8	184±129,5	153,2±33,4	0,987
VLDL Kolesterol (mg/dl)	31,4±16,8	29,2±13,4	30,4±6,4	0,993

Olguların tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösteren parametreleri tablo 15’te gösterilmiştir.

Tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösteren parametrelerin gruplara göre değerlendirilmesi tablo 16, 17 ve 18’de gösterilmiştir.

Tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösteren parametrelerin biyolojik alt gruplarına göre değerlendirilmesi tablo 19 ve 20’de gösterilmiştir.

Tablo 21 ve 22 ‘de obezitenin gruplar arasında tedaviyle değişimi gösterilmiştir.

Tablo 15. Olguların tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösteren parametreleri

Değişkenler (Ortalama)	Tedavi Öncesi (n=79)	Tedavi Sonrası (n=79)	p-değeri
Vücut Ağırlığı (kg)	81,4	83,1	<0,001
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	28,5	29,1	<0,001
Bazal Metabolizma Hızı (kJ)	7043,3	6988,7	<0,001
Vücut Yağ Oranı (%)	%28,0	%28,9	0,047
Vücuttaki Yağsız Kitle Ağırlığı (kg)	57,5	58,1	0,049
Bel Çevresi (cm)	96	97,6	<0,001
AKŞ (mg/dl)	91,5	95,5	0,035
CRP (mg/L)	11,1	5,3	0,001
Total Kolesterol (mg/dl)	182,1	189,4	0,036
LDL Kolesterol (mg/dl)	110,8	116,6	0,026
VLDL Kolesterol (mg/dl)	24,1	28,5	0,004
PAŞİ	8,5	1,4	<0,001

Tablo 16. Metotreksat grubundaki olguların tedavi öncesi ve sonrası değişim gösteren parametreleri

Değişkenler (Ortalama)	Tedavi Öncesi (n=32)	Tedavi Sonrası (n=32)	p-değeri
Vücut Ağırlığı (kg)	79,6	80,8	0,005
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	28,6	28,9	0,017
Bazal Metabolizma Hızı (kJ)	6864,0	6921,7	0,006
Bel Çevresi (cm)	93,1	94,1	0,009
HDL Kolesterol (mg/dl)	48,6	46,2	0,047
PAŞİ	6,9	1,2	<0,001

Tablo 17. Siklosporin grubundaki olguların tedavi öncesi ve sonrası değişim gösteren parametreleri

Değişkenler (Ortalama)	Tedavi Öncesi (n=26)	Tedavi Sonrası (n=26)	p-değeri
Vücut Ağırlığı (kg)	80,7	81,7	0,019
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	27,5	27,9	0,023
Vücuttaki Yağsız Kitle Ağırlığı (kg)	58,7	59,7	0,030
Toplam Vücut Sıvısı (kg)	42,9	43,7	0,033
Bel Çevresi (cm)	95,8	96,8	0,043
AKŞ (mg/dl)	91,0	96,4	0,015
Total Kolesterol (mg/dl)	182,1	197,0	0,005
LDL Kolesterol (mg/dl)	110,8	122,2	0,008
TG (mg/dl)	150,4	171,1	0,034
VLDL Kolesterol (mg/dl)	22,7	32,4	0,009
PAŞİ	8,3	0,9	<0,001

Tablo 18. Biyolojik grubundaki olguların tedavi öncesi ve sonrası değişim gösteren parametreleri

Değişkenler (Ortalama)	Tedavi Öncesi (n=21)	Tedavi Sonrası (n=21)	p-değeri
Vücut Ağırlığı (kg)	85,2	88,4	<0,001
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	29,5	30,7	<0,001
Bazal Metabolizma Hızı (kJ)	7131,9	6787,0	0,011
Vücut Yağ Oranı (%)	%28,5	%30,4	0,033
Bel Çevresi (cm)	100,4	103,9	<0,001
AKŞ (mg/dl)	89,6	100,2	0,012
Sedimentasyon Hızı (mm/saat)	39,9	21,6	0,001
CRP (mg/L)	26,2	5,7	<0,001
HDL Kolesterol (mg/dl)	38,2	43,1	0,017
PAŞİ	11,5	2,3	<0,001

Tablo 19. İnfliksımab grubundaki olguların tedavi öncesi ve sonrası değişim gösteren parametreleri

Değişkenler (Ortalama)	Tedavi Öncesi (n=10)	Tedavi Sonrası (n=10)	p-değeri
Vücut Ağırlığı (kg)	80,7	84,1	0,005
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	27,6	28,7	0,014
Bazal Metabolizma Hızı (kJ)	6906,5	7097,4	0,005
Bel Çevresi (cm)	98,9	101,6	0,005
AKŞ (mg/dl)	91,4	103,8	0,028
Sedimentasyon Hızı (mm/saat)	42,9	23,4	0,011
CRP (mg/L)	35,8	5,7	0,005
HDL Kolesterol (mg/dl)	35,8	44,7	0,009
PAŞİ	13,1	1,5	0,008

Tablo 20. Adalimumab grubundaki olguların tedavi öncesi ve sonrası değişim gösteren parametreleri

Değişkenler (Ortalama)	Tedavi Öncesi (n=7)	Tedavi Sonrası (n=7)	p-değeri
Vücut Ağırlığı (kg)	77,9	81,9	0,018
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	28,6	30,1	0,028
Bel Çevresi (cm)	97,2	101,4	0,018
CRP (mg/L)	20,2	5,9	0,046
TG (mg/dl)	131,2	184,0	0,046
PAŞİ	11,4	3,1	0,043

Etanersept grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir.

Tablo 21. Tedavi öncesi ve sonrası gruplara göre obezite değerlendirilmesi

Tablo 22. Tedavi öncesi ve sonrası biyolojik alt gruplarına göre obezite değerlendirilmesi

Tablo 21

Gruplar	Tedavi öncesi-sonrası p-değeri
Metotreksat	0,317
Siklosporin	1,000
Biyolojik Ajan	0,014

Tablo 22

Gruplar	Tedavi öncesi-sonrası p-değeri
İnfliksımab	0,025
Adalimumab	0,317
Etanersept	1,000

5. TARTIŞMA

Psoriasis genel popülasyonda %1–3 oranında görülen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Kadın ve erkekleri eşit sıklıkta etkiler, 15-20 ve 50-60 yaşlarında artış gösterir (17). Çalışmamıza kliniğimizde, klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış toplam 79 hasta alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 44'ü (%55,7) erkek, 35'i (%44,3) kadın olup, yaş ortalaması $41,11 \pm 12,60$ yıl olarak belirlenmiştir. Gruplar yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden homojendir. Çalışmaya alınan 79 hastanın yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı literatürle paralellik göstermektedir.

Psoriasis vulgaris, psoriasis hastalarının %90'ında görülen en sık tipidir (71). Çalışmamızdaki hastaların 74'ü (%93,7) generalize plak psoriasis olarak değerlendirilmiş olup, kronik plak tip psoriasis vulgaris en sık görülen tip olarak belirlenmiştir. Bu bulgumuz literatüre göre beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızda hastalık süresi ortalama $13,9 \pm 10,2$ yıl olarak belirlenmiş olup, biyolojik ajan grubunun hastalık süresinin metotreksat grubuna göre daha uzun olduğu görülmüştür. Nükslerle giden kronik bir süreç olan psoriaziste hastalık sürelerinin uzun olup, biyolojik grubunda daha uzun olmasının nedeninin, konvansiyonel terapötiklerin psoriasis tedavisinde ilk basamakta yer alması, biyolojik ajanların konvansiyonel sistemik tedavilere yanıtızsızlık, kontrendikasyon veya yan etki gelişmesi, stabil olmayan ileri hastalık ve psoriatik artit gibi durumlarda kullanılması olduğu düşünülmüştür.

Hastalarımızda PAŞİ skoru ortalama $8,5 \pm 4,3$ olup 1 ile 23 arasında değişmektedir. Çalışmamıza PAŞİ skoru 10'un üzerinde olan hastaların alınması hedeflenmiş ancak görünür alanlar, saçlı deri, genital, avuç içi, ayak tabanı tutulumu, artrit, kaşıntı ağrı yanma gibi semptomların ve dirençli plakların varlığında, PAŞİ 10'un altında olmasına rağmen hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Biyolojik ajan grubunun PAŞİ skorunun metotreksat grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. PAŞİ skorunun biyolojik ajan kullananlarda daha yüksek bulunmasının nedeninin, biyolojik tedavilerin orta ve şiddetli hastalık, konvansiyonel sistemik tedavilere yanıtızsızlık, kontrendikasyon veya yan etki gelişmesi, ileri, stabil olmayan hastalık gibi durumlarda kullanılması olduğu düşünülmüştür. Tedaviyle etanersept alan hastalar dışındaki tüm gruplarda PAŞİ skorunda anlamlı azalma saptanmış olup, yine 3 aylık tedavi sonrası etanersept alan hastaların hiçbirisi PASİ 75 yanıtına ulaşamamıştır. Yakın zamanlarda Heydendael ve ark. metotreksat ve siklosporini karşılaştırdıkları bir çalışmada, 16. haftada hastaların %40'ında %90 (PAŞİ 90), %60'ında %75 (PAŞİ 75) iyileşme gözlemişler ve iki ilaç arasında etkinlik açısından anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir (106, 107). Yapılan çalışmalarda PAŞİ 75 yanıtı 12. haftada etanersept için %49, %47, %54; adalimumab için %53,3, %68, infliksimab içinse 10. haftada %75,5, %80 ve %88 olarak bulunmuş, Şen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise 12. haftada PAŞİ 75 yanıt oranlarının etanersept, infliksimab ve adalimumab için sırasıyla %75,75, %85,28 ve %66,66 olduğu görülmüştür (108). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulguların infliksimab ve adalimumab için literatürle uyumlu bulunduğu, etanerseptte yanıtın ise daha düşük olduğu görülmektedir.

Literatürdeki çalışmalar düşük kilolu hastaların etanersept tedavisine, vücut ağırlığı ortalamanın üzerinde olan hastalara göre daha iyi yanıt verdiğini desteklemekte, beden kitle indeksindeki artışla tedaviye yanıt oranlarının azalması arasındaki net ilişkiyi göstermektedir (95). Çalışmamızda etanersept alan hastaların kilosu infliksimab ve adalimumab alan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, vücut ağırlığının etanersept tedavisine yanıtı olumsuz etkilediğini düşündürmektedir.

Sigara polimorfonükleer lökositlerde fonksiyonel ve morfolojik değişikliklere ve kemotaktik faktörlerin salgılanmasına neden olur. İnterlökinler, TNF- α , TGF- β gibi psoriasis şiddetine etkili sitokinlerin salınımını uyarır. Epidemiyolojik çalışmalarda psoriasis ile sigara içiciliği arasında ilişki olduğu ve psoriasislilerde sigara alışkanlığının normal popülasyondan fazla olduğu tespit edilmiştir (1). Fortes ve ark.'nın çalışmasında 818 psoriasisli hastadan %65'inin sigara içtiği, oranın kadınlarda %50 erkeklerde ise %75 olduğu; günde 20'den fazla sigara içenlerde şiddetli psoriasis gelişme riskinin 10 kat arttığı gösterilmiştir (29). Psoriasisli hastalar, devamlı olarak hastalıkları ile baş etme mekanizmaları geliştirmek zorundadırlar. Bu mekanizmaları geliştirmede başarılı olamayan hastalarda alkol kullanımına yatkınlık ortaya çıkabilmektedir (1). Gupta ve ark. alkol kullanım oranını psoriasisli olgular arasında %18, deri hastalığı bulunan diğer gruplarda %2 olarak belirlemişlerdir (102). Bir çalışmada ise psoriasisli olguların %17-30'u değişik derecelerde alkol problemleri olduğunu belirtmişlerdir (109). Türkiye'den Kundakçı ve ark. (110) psoriasis hastalarında alkol kullanım oranını %12, Tekin ve ark. (111) %19.6, Aykol ve ark. (28) %1

olarak bildirmişlerdir. Alkol kullanımının psoriasis seyrini ve tedavilerini olumsuz etkilediği ve mortalite riskini artırdığı bilinmektedir (1). Çalışmamıza katılan 37 (%46,8) hastada sigara kullanımı, 5 (%6,3) hastada ise alkol kullanımı belirlenmiştir. Çalışmamızda sigara ve alkol kullanım oranlarının düşüklüğünün, hastaların bu alışkanlıklarını gizlemelerine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Hastalar sigara ve alkol kullanımının, literatür bilgilerinin aksine psoriasis şiddetini etkilemediğini düşünmektedirler.

Psoriasis hastalarına pek çok komorbidite eşlik edebilmektedir. Hastalığa başta hipertansiyon, depresyon ve kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere diyabet, dislipidemi, metabolik sendrom, obezite ve kronik akciğer hastalıkları eşlik edebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 114 512 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %51'inde bir veya daha fazla komorbidite saptanmıştır. Tüm eşlik eden komorbiditeler içerisinde %27 ile hiperlipidemi ve %25 ile hipertansiyon en sık karşılaşılanlar olarak rapor edilmiştir (28, 112). Psoriazise eşlik eden komorbiditelerin patogenezi kronik inflamasyonun bir sonucu olarak gelişen insülin direnci ile açıklanabilir. Kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişiminde rol oynadığı düşünülmekte olup, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6) aterogenez ve periferik insülin direncine, dolayısıyla da hipertansiyon ve tip 2 diyabet gelişimine yol açtığı öne sürülmektedir. Onsun ve ark. 418 psoriasis hastasını içeren çalışmalarında diyabet sıklığını %9,3 olarak bulmuşlardır (113). Bizim çalışmamızda da hastaların 33'ünde (%41,8) öyküde eşlik eden bir veya daha fazla komorbidite saptanmıştır. Diyabetes mellitus toplam 7 (%8,9) hastanın özgeçmişinde mevcut olup

çalışmamızda en sık izlenen komorbiditedir. Hiperlipidemi ve hipertansiyon ise diyabetten sonra en sık görülen komorbiditeler olarak belirlenmiştir. Diyabetes mellitus ve hipertansiyonun biyolojik ajan grubunda daha sık izlenmesinin, psoriazise eşlik eden komorbiditelerin patogenezindeki kronik inflamasyona, biyolojik ajan tedavisi alan gruptaki hastaların daha şiddetli ve uzun süre maruz kalmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir.

Psoriazis hastalarında aile öyküsü %27-33 arasında değişmektedir. Yapılan popülasyon çalışmalarında aile öyküsü olmayan bireylerde psoriazis gelişme riski %1-2'dir. Bir ebeveynde psoriazis mevcutsa bu oran %10'a, her iki ebeveyninde mevcutsa %50'lere çıkmaktadır (28). Literatürde psoriazisin ailesel özelliği konusundaki ilk çalışmalardan biri, bir Alman kasabasında olup %56 oranında aile öyküsü saptanmıştır. İsveç'teki bir çalışmada, 40 000 kişiden psoriazisli olmayanların akrabalarında psoriazis %1,96 oranında saptanırken, psoriazisli olan akrabalarında %6,4 bulunmuştur (114). Faroe adalarında yapılan bir çalışmada hastaların %91'inde aile öyküsü saptanmış, fakat bu sonucun kapalı toplum olma özelliğine bağlı bir yükseklik olabileceği düşünülmüştür (114, 115). Ankete dayalı bir çalışmada psoriatik hastaların yakınlarında psoriazis sıklığı %4,6, psoriatik olmayan hastaların yakınlarında ise %1,2 olarak bulunmuştur. Aynı grup psoriazisli hastaların %36'sında en az bir tane psoriazisli akraba bildirilmiştir (116). Aydemir ve ark.'nın psoriaziste ailevi tutulumu araştırdıkları çalışmalarında 86 psoriazisli hastanın 29'unun (%33,7) aile ve yakın akrabalarında psoriazis olduğu bildirilmiştir (114). Çalışmamızda aile öyküsü hastaların 16'sında (%20,3) mevcuttu. Aile öyküsünün literatürde bildirilen oranlardan düşük

olmasının nedeninin anamnezde verilen eksik bilgilere bağı olabileceği düşünülmüştür. Grupların aile öyküsü yönünden homojen bir dağılım göstermesi literatürle uyumlu bulunmuştur.

Metabolik sendrom; obezite, hipertansiyon, insülin direnci, hipertrigliseridemi ve yüksek dansiteli lipoproteinin düşük olduğu klinik ve metabolik bozukluklarının genel ismidir. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve felç gelişme riskinin önemli göstergelerinden biridir. Metabolik sendrom sıklığı özellikle ileri yaşlarda artar (1, 28). Prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir (117). Metabolik sendromun çoğu komponentinin psoriasisli hastalarda sık olarak görüldüğü bilinmektedir. Psoriasisli hastalarda yapılan bir çalışmada metabolik sendrom prevalansında anlamlı artış saptanmıştır (4). Zindancı ve ark.'nın psoriasisli hastalarda metabolik sendrom prevalansını araştırdığı çalışmada, 115 psoriasis vulgarisli hasta ve 140 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış, metabolik sendrom prevalansı psoriasis grubunda %53, kontrol grubunda ise %39 olarak belirlenmiştir (93). Bizim çalışmamızda da hastaların 27 (%34,2)'sinde metabolik sendrom saptanmış olup sıklığının normal popülasyona oranla arttığı belirlenmiştir. Bu bulgu literatürü destekler niteliktedir. Ayrıca çalışmamızda metabolik sendromun biyolojik ajan tedavisi alan grupta daha sık görüldüğü saptanmış olup, bu durumun biyolojik ajan tedavisi alan gruptaki hastalardaki kronik inflamasyonun şiddet ve süresinin daha fazla olmasına bağı olduğunu düşündürmüştür. Tedavi sonrası metabolik sendrom görülme sıklığı metotreksat ve siklosporin grubunda artmış, biyolojik ajan grubunda ise azalmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar bu değişikliklerin,

metotreksat alan hastalardaki HDL kolesterol azalışı, siklosporin alan hastalardaki TG artışı ve biyolojik ajan alan hastalarda ise HDL kolesterol düzeyindeki artışa bağlı olduğunu düşündürmektedir. Siklosporinin lipid profiline etkisi hafiftir, ancak TG yüksekliği gibi bazı anormalliklere neden olabileceği bilinmektedir (94). TNF- α antagonistlerinin serum lipidlerine etkisiyle ilgili çalışmaların sonuçları net değildir. Literatürde anti-TNF- α ile 6 aylık tedavi sonrası LDL/HDL kolesterol aterojenik indeksinin azaldığını, yine 2 haftada HDL kolesterol düzeyinin arttığı ve CRP ile IL-6'nın azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bunun tersine bazı olgularda anti-TNF- α tedavisinin LDL/ HDL kolesterol oranı ve TG düzeyini arttırdığı görülmüştür (9). Antipsoriatik ilaçlardan metotreksatın serum lipid profiline, bizim bulgumuzun aksine bilinen bir etkisi olmamakla birlikte, çalışmamızda siklosporin ve biyolojik ajan grubunda elde edilen bulgular literatürle uyumludur.

Psoriasis hastalarının yaklaşık %50-56'sında tırnak tutulumu görülmekle birlikte hastaların yaşam boyu izlenmesi halinde bu oranın %80-90'lara ulaştığı bildirilmektedir. Tırnak psoriasisinde görülen başlıca bulgular, renk değişiklikleri, lökonişi, toplu iğne başı büyüklüğünde çukurcuklar (pitting), onikolizis, tırnak plağında kalınlaşma, tırnak yatağında yağ damlası görünümü, transvers sırtlanmalar, Beau çizgileri, splinter hemorajiler, subungual hiperkeratoz ve psoriatik paronişidir (77). Kundakçı ve ark. (110) yaptıkları çalışmada psoriasis hastalarında tırnak tutulumunu %16 olarak bildirmişler ve en sık pitting (%13) ve subungual hiperkeratoz (%7) tespit etmişlerdir. Yine Türkiye'den Tekin ve ark. (111) yaptıkları çalışmada tırnak tutulumunu %62,2 hastada bildirmişlerdir. El

tırnaklarında en sık pitting, ayak tırnaklarında ise subungual hiperkeratoz gözlemlemiştirler. Akyol ve ark.'nın çalışmasında psoriazisli hastaların %37,6'sında tırnak bulgusu mevcut olup, en sık pitting (%20,9) görülmekteydi (28). Bizim çalışmamızda hastaların 51'inde (%64,6) tırnak tutulumu saptanmış olup pitting en sık görülen tırnak değişikliği olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında tırnak değişiklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Elde ettiğimiz bulgular literatürdeki çalışmaları desteklemektedir.

Psoriatik artritin psoriazisli hastalardaki insidansı %5,4-7 olup şiddetli deri tutulumlu vakalarda, özellikle püstüler psoriaziste bu oran %30-40'a kadar yükselmektedir. Karaoğlu ve ark.'nın psoriazis vulgarisli hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada PsA insidansı %13,7, Alper ve ark.'nın çalışmalarında %11,4, Özel ve ark.'nın çalışmalarında ise %20 olarak tespit edilmiştir (21). Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer olarak CASPAR kriterleri 12 (%15,2) hastada pozitif olarak belirlenmiştir. Metotreksat, siklosporin, etanersept ve infliksimab gibi birtakım tedavilerin hem psoriazis hem de psoriatik artrit tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (8). Psoriatik artritin kemik değişikliklerinin ilerlemesini durduran TNF- α antagonistleriyle etkili bir şekilde tedavi edilebilmesi erken tanının önemini arttırmıştır (73). Çalışmamızda tedavi sonrası CASPAR kriterleri 8 hastada pozitif olarak değerlendirilmiş, metotreksat, siklosporin, adalimumab ve etanersept alan birer hastanın CASPAR kriterleri tedaviyle negatifleşmiştir. Bu bulgu metotreksat, siklosporin ve biyolojik ajanların hem psoriazis hem de psoriatik artrit tedavisinde etkin olduğunu

düşündürmektedir. CASPAR kriterlerinin tedaviyle 8 hastada pozitif olmasının nedeni, tedavi takibinin 12 hafta ile kısıtlı olmasıyla açıklanabilir.

Psoriatik artritin tanısında kullanılan CASPAR kriterleri RF negatifliğini içermektedir. RF negatifliği dışında PsA tanısına yardım edecek spesifik bir test yoktur. Romatoid faktör romatoid artritte %80'den fazla oranda pozitif iken, PsA olgularında %12 seropozitiflik bildirilmiştir. IgA ve IgG RF, romatoid faktör için daha özgül olduğundan RF izotiplerine bakarak özgüllüğü artırmak olasıdır (21, 78). Bizim çalışmamızda RF düzeyleri toplam 15 (%19) hastada pozitif olarak belirlenmiş olup, literatürde belirtilen değerlerden bir miktar yüksek bulunmuştur. RF romatoid artrit dışındaki diğer bağ dokusu hastalıklarında, viral, bakteriyel, paraziter enfeksiyonlarda, neoplazilerde, bazı karaciğer hastalıklarında, yaşlılarda normal değerlerin üzerinde bulunabilir (118). Belirlediğimiz RF yüksekliğinin belirtilen nedenlere bağlı olarak artmış olabileceği düşünülmüştür.

Arteriyel tansiyon ölçümleri; metotreksat, siklosporin ve biyolojik ajan (infliksimab) alan birer hastada yüksek bulunmuş olup, sadece metotreksat alan hastanın öyküsünde hipertansiyon mevcut değildir. Bu durumun çalışmaya katılan hipertansif hastaların, yetersiz antihipertansif ilaç kullanımına bağlı olacağı düşünülmektedir. Tedavi sonrası ise infliksimab alan hastanın tansiyon arteriyeli normal sınırdadır, metotreksat ve siklosporin alan hastanın tansiyon arteriyeli ise yüksek olup, bu durumun yetersiz veya düzensiz antihipertansif tedavi alımıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda TANİTA cihazı ile hastalarımızın kilosu, beden kitle indeksi, bazal metabolizma hızı, vücut yağ oranı, yağ miktarı, yağsız kitle ağırlığı

ve toplam vücut sıvısı değerlendirilmiş ve obezite sınıflandırılması yapılmıştır.

Son yıllarda metabolik sendrom ve onun komponentlerinden olan obezite ile psoriasis arasında güçlü bir ilişki olduğu öne sürülmüştür. Obezite, vücudun gereksiniminden fazla enerji içeren gıda alımı nedeniyle yağ dokusu oranında artış olması ve bunun sonucunda da vücut ağırlığının artması olarak tanımlanmaktadır. Obezite için en yaygın kullanılan ölçüm BKİ ölçümüdür. Bu değer yaş ve cinsiyetten bağımsızdır (33). BKİ'nin 30 kg/m² olması obezite olarak tanımlanmaktadır (12). Son yıllarda yapılan çalışmalarda obezitenin inflamatuvar bir durum, yağ dokusunun ise immün ve endokrin bir organ olduğu öne sürülmüştür. Yağ dokusunun, salgıladığı adipokinler nedeniyle metabolik sendrom ve psoriazise eşlik eden komorbidite patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür. Obezitenin özellikle TNF- α , IL-6, PAI-1 ve CRP değerlerini artırarak kronik orta şiddette bir inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir. Aynı zamanda TNF- α , IL-6 ve PAI-1 düzeylerindeki yükseklik visseral yağlanmaya neden olmaktadır. Psoriasis etyopatogenezinde önemli role sahip serum TNF- α yüksekliği BKİ'de artışa, insülin direncine ve endotelial hücrelerden adezyon molekülleri salınımına neden olmaktadır. Ayrıca serum TNF- α yüksekliği serbest yağ asitlerinin ve serbest radikallerin artışına neden olarak oksidatif strese yol açmaktadır. Böylece diyabet, daha sıklıkta insülin direnç sendromu ve ateroskleroz ortaya çıkmaktadır. Obezite patogenezinde rol alan bu proinflamatuvar sitokinler aynı zamanda psoriasis seyrini de etkilemektedir. Zira kilo kaybı ile nörohormonlarda ve sitokinlerde azalma psoriasis seyrini de olumlu etkilemektedir (33).

Psoriasis obezite arasındaki ilişkiyi inceleyen şu ana kadar çok sayıda klinik çalışma yapılmıştır (33). Lindegard yaklaşık 10 yılı geçen çalışmasında, 159 200 İsveçli psoriasis hastasını takip etmiş ve psoriasis-obezite arasındaki ilişkiyi göstermiştir (119). Naldi ve ark.'nın 560 psoriatik hastayı dahil ettikleri vaka kontrollü çalışmalarında ise, kontrollerle karşılaştırıldığında BKİ 26-29 arasında olanlarda 1,6 kat, BKİ 30'un üzerinde olanlarda 1,9 kat daha fazla psoriasis olduğu gösterilmiştir (120). 16 851 psoriasisli hastanın katıldığı başka bir çalışmada ise özellikle 35 yaşından genç hastalarda, 65 yaşından yaşlı olanlara göre obezite riskinin arttığı gösterilmiştir (121). Neimann ve ark. tarafından İngiltere'de 127 706 hafif ve 3854 şiddetli psoriasisli hastada yapılan araştırmada, obezite-hafif psoriasis ilişkisi normal popülasyona göre 1,3 kat, obezite-şiddetli psoriasis ilişkisi ise 1,8 kat artmış olarak bulunmuştur (122). Herron ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise obezitesi olanlarda, normal kilodaki hastalara göre invers psoriasis oranları daha yüksek saptanmıştır (92). Yapılan birçok çalışma BKİ'nin psoriasis prevalansı ve şiddeti ile korele olduğunu göstermiştir. BKİ arttıkça psoriasis riskinin arttığı öngörülmüş, mevcut psoriasisli olanlarda ise BKİ>25 olması kötü prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmiştir. Ayrıca obez psoriasis hastalarının normal kilodaki hastalara göre sistemik tedavilere, özellikle de biyolojik tedavilere daha az cevap verdiği ve sistemik tedaviye bağlı hiperlipidemi, hepatotoksisite, nefrotoksisite gibi yan etkilerin bu hastalarda daha sık geliştiği gösterilmiştir. Obezitede görülen proinflamatuvar aktivite ve genetik yatkınlık psoriasis gelişiminde rol oynayabilmektedir. Ya da psoriasisli hastalarda artmış proinflamatuvar durum, hayat kalitesindeki düşme, sosyal izolasyon,

sağlıksız beslenme alışkanlıkları, artmış depresyon oranı, aşırı alkol tüketimi ve azalmış fiziksel aktivite obeziteye neden olabilmektedir (33).

Bizim çalışmamızda hastaların ortalama kilosu $81,4 \pm 17,1$ kg olup, etanersept alanlarda daha fazla bulunmuştur. Tedaviyle tüm hasta gruplarının vücut ağırlığında artış izlenirken, etanersept grubu dışındaki diğer gruplardaki kilo artışı anlamlı bulunmuştur. Etanersept grubunda anlamlı kilo değişikliğinin görülmemesinin gruptaki hasta sayısının azlığına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda, literatürdeki çalışmalardan farklı olarak sadece biyolojik ajan grubunda değil tüm gruplarda kilo artışı belirlenmiştir. Bu durumun hastaların beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivitelerindeki değişikliklere ve psikolojik semptomlara bağlı olduğu düşünülmektedir.

Bazı çalışmalarda, psoriazisli ve psoriatik artritli hastalarda anti-TNF- α tedavisiyle belirgin kilo alımı (ortalama 1 yılda 2 kg) ve BKİ artışı arasındaki ilişki gösterilmiştir. İlginç olarak vücut ağırlığındaki bu değişimin kortikosteroid kullanımına bağlı olmaması ve glukoz metabolizmasındaki düzelmeye engel olmaması, muhtemel yağsız kitle ağırlığındaki artışı akla getirmektedir (9). Saraceno R. ve ark.'nın psoriazisli hastalarda anti-TNF- α tedavisinin beden kitle indeksine olan etkisini değerlendirdikleri retrospektif çalışmada, 230 plak psoriazisli ve psoriatik artritli hasta incelenmiştir. İnfliksimumab tedavisi alan 50, adalimumab tedavisi alan 30, etanersept tedavisi alan 50 hasta ile, kontrol grubu olarak metotreksat ve efalizumab kullanan ellişer hasta karşılaştırılmış, 0, 12, 24 ve 48. haftada kilo, BKİ, hastalık aktivitesi değerlendirilmiştir. 24. haftada yapılan ölçümlerde anti-TNF- α grubunda kilo ve BKİ'nde kontrol grubuna göre belirgin

bir artış tespit edilmiştir. Çalışmada vücut ağırlığı ve BKİ'ndeki artışın hiçbir grupta tedaviye yanıtı etkilemediği görülmüş, yine plazma glukozu, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve TG düzeylerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir. Sonuç olarak TNF- α 'nın kas katabolizmasındaki multipl sistemik etkisi göz önünde bulundurulursa, kilo artışının yağsız kitle ağırlığındaki artışa bağlı olduğu düşünülmüş, kas kitlesinin vücuttaki protein rezervini oluşturduğu göz önünde bulundurulduğunda, yağsız kitle artışının TNF- α aracılı kas katabolizmasının inhibisyonu ve daha iyi immün yanıtı simgeliyor olabileceği düşünülmüştür (123). Literatürde, Franchimont ve ark. infliksimab ile tedavi edilen Crohn hastalarında vücut kompozisyonunu değiştirmeden, yağ kitlesinde belirgin bir farklılık meydana getirmeden, 4. haftada belirgin kilo artışı bildirmişlerdir (124). Briot ve ark. anti-TNF- α tedavisi alan spondiloartropatili hastalarda 6 ayın sonunda belirgin kilo artışı bildirmişlerdir (125). Gisondi ve ark.'nın infliksimab, adalimumab ve metotreksat ile 6 ay tedavi edilen psoriasis hastalarını değerlendirdikleri çalışmalarında, infliksimab ve etanersept tedavisi alan hastalarda vücut ağırlığı ve beden kitle indeksinde artış izlenmiş olup, metotreksat grubunda tedavi sonrası bu değerlerde anlamlı farklılık saptanmamıştır (126). Florin ve ark.'nın infliksimab tedavisinin plak psoriaziste neden olduğu kilo artışını inceledikleri çalışmalarında, infliksimab tedavisi alan 35 psoriasisli hasta ve siklosporin, asitretin veya metotreksat tedavisi alan 16 psoriasisli hasta karşılaştırılmış, 3 yıllık takipte infliksimab tedavisi alan hasta grubunda BKİ artışının, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlenmiştir (127). Hastalarımızın BKİ ortalama $28,5 \pm 5,8$ kg/m² olup gruplar

BKİ açısından benzerdir. Tedavi sonrası tüm gruplarda BKİ artarken, etanersept alanlarda anlamlı değişim saptanmamıştır. Hastalarımızda belirlenen BKİ'nin daha önce belirtilmiş olan vücut ağırlığı artışı ile orantılı olarak arttığı görülmektedir.

Dünya Sağlık Örgütüne göre, obezite popülasyonun %35'ini etkilemektedir. Bu oran Amerika Birleşik Devletleri gibi ülkelerde daha fazladır (12). TURDEP-II (Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi) çalışmasında Türk erişkin toplumunda obezite sıklığının, 1998'de %22,3'ten %40 artarak 2010'da %31,2'ye ulaştığı görülmüştür (128). Bulgularımız çalışmamıza dahil edilen hastaların, özellikle biyolojik ajan tedavisi alan grup olmak üzere, obeziteden normal popülasyona göre daha fazla etkilendiğini göstermektedir. Psoriasis ve obezite konusu, anti-TNF- α tedavisinin kronik plak psoriasisli hastalarda kilo artışına neden olduğunu da işaret etmektedir. Bu durum, farklı ajanlarla kilo artışının geri dönüşlü olması ve süresi ile ilgili olarak değişkenlik göstermekte ve metotreksat gibi diğer sistemik ajanlarla tedavi edilen hastalarda izlenmemektedir. Kilo alımı etanersept kullanan hastalarda daha fazla ve kalıcı gibi görünmektedir. Hem terapotik etkinliğin hem de yaşam kalite indeksi ve özeleştiriyeye bağlı oluşabilecek zararlı etkilerin görülebileceği hasta gruplarını belirlemek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Vücut ağırlığındaki %10'luk bir artışın 55 kg'lık genç bir bayanın kendisi hakkında hissettikleriyle ilgili yaratacağı etki, 105 kg'lık yaşlı bir erkektekinden çok daha fazladır (95). Anti-TNF- α ajanlarla tedavi edilecek hastalara normal kilolu olsalar bile beslenme ve diyet önerilerinde bulunulmalıdır (129). Leptin adipoz dokudan salgılanan temel sitokinlerdendir.

Temel görevinin iştahı kontrol ederek enerji dengesinin kontrolü olduğu düşünülmektedir. Kilo alımı leptin üretim ve salınımını uyaran TNF- α 'nın blokajının açlık hissini arttırmasıyla açıklanmaktadır (33). Çalışmamızda hastalar obezite açısından tedavi sonrasında değerlendirildiğinde, biyolojik ajan tedavisi alan hastalardan kaynaklanan istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmış olup, biyolojik ajan tedavisi alan 3 hasta normal kiloluyken tedavi sonrası preobez, 1 hasta preobezken tedavi sonrası 1° obez, 2 hasta 1° obezken tedavi sonrası 2° obez olarak değerlendirilmiştir. Ancak etanersept alan hastalarda obezite sınıflandırılmasında tedaviyle değişiklik görülmemiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar beklendiği gibi anti-TNF- α tedavisinin obezite üstünde daha belirgin etkisi olduğunu göstermiştir. Etanersept alan hastalarda tedaviyle obezite sınıflandırılmasında değişiklik görülmemesinin, gruptaki hasta sayısının yetersizliğinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Tedavi sonrası bel çevresi ölçümü tüm gruplarda artmış olup, biyolojik ajan grubunda anlamlı olarak daha yüksek belirlenmiştir. İnfliksımab ve adalimumab grupları arasında tedaviyle anlamlı artış saptanmış olup, elde ettiğimiz sonuçlar, literatürdeki anti-TNF- α tedavisinin kilo artışına neden olduğu bilgisini destekler niteliktedir. Etanersept grubunda ise, obezite konusunda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemesinin, etanersept grubundaki hasta sayısının yetersizliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hastalarımızın bazal metabolizma hızı $7043,3 \pm 1039,1$ olup, gruplar bazal metabolizma hızı yönünden benzerdir. Tedaviyle bazal metabolizma hızı metotreksat ve siklosporin grubunda artmış, biyolojik ajan grubunda ise

azalmıştır. Metotreksat ve biyolojik ajan gruplarında tedavi öncesi ve sonrası bazal metabolizma hızı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış, siklosporin grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. Bazal metabolizma hızı biyolojik alt gruplarından infliksimab ve etanersept alanlarda tedaviyle artmış, adalimumab grubunda azalmıştır. İnfliksimeab grubunda tedavi öncesi ve sonrası bazal metabolizma hızında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış, adalimumab ve etanersept grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir. Bazal metabolizma hızının beslenme alışkanlıkları, cinsiyet, yaş, boy, ağırlık, ırk, fiziksel aktivite, kalıtım, uyku, vücut ısısı, çevre ısısı, iklim, sempatik uyarı, hormonal faktörler ve sigara kullanımıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (130). Çalışmamızda ölçülen değerlerin belirtilen birçok faktörden etkilenerek değişkenlik gösterebileceği düşünülmektedir.

Hastalarımızın vücut yağ oranı ortalama $28,0 \pm 10,6$ olup gruplar vücut yağ oranı yönünden benzerdir. Tedaviyle biyolojik ajan grubunda vücut yağ oranında anlamlı artış belirlenmiştir. Anti-TNF- α ajanlarla tedavi sonrasında izlenen kilo alımının, yağsız vücut kitlesindeki artışa bağlı olduğu düşünüldüğünden, çalışmamızdaki bulgular literatürle farklılık göstermekte ve biyolojik ajan tedavisinin vücut yağ oranında artışa neden olduğunu düşündürmektedir. Ancak vücut yağ oranının beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktiviteden etkilenmiş olabileceğinin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Vücut yağ miktarı ortalama $24,6 \pm 13,3$ kg olup, gruplar vücut yağ miktarı

yönünden benzerdir. Tedaviyle vücut yağ miktarı yönünden anlamlı bir değişiklik belirlenmemiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular metotreksat, siklosporin ve biyolojik ajan tedavisinin vücut yağ kitlesinde herhangi bir değişiklik meydana getirmediğini düşündürmektedir.

Vücuttaki yağsız kitle ağırlığı (kas ve diğer) ortalama $57,5 \pm 9,8$ kg olup, tedavi sonrası bir miktar artmıştır. Tedaviyle sadece siklosporin grubundaki artış anlamlı bulunmuştur. Anti-TNF- α tedavisiyle yağsız kitle ağırlığında artış meydana geldiği bilgisinin aksine, tedaviyle yağsız kitle ağırlığının sadece siklosporin grubunda arttığı görülmüştür. Bu bulgu biyolojik ajan tedavisinin yağsız kitle ağırlığını değiştirmedini düşündürmektedir. Ancak yağsız kitle ağırlığının diyet ve egzersiz gibi diğer faktörlerden etkilenebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Toplam vücut sıvısı ortalama $42,1 \pm 7,1$ kg olup, sadece siklosporin grubunda tedaviyle istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Bu bulgu siklosporin tedavisinin vücut sıvısını arttırdığını göstermekle birlikte, vücut sıvısını belirleyen diğer faktörlerin de göz önünde bulunulması gerektiği düşünülmektedir. Literatürde siklosporinin toplam vücut sıvısına etkisini belirten bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği metabolik sendrom çalışma grubunun 2009'da yayınladığı metabolik sendrom klavuzunda, diyabetes mellitus tanı kriterleri belirlenmiştir. Buna göre açlık plazma glukozu <100 mg/dl normal, $100-125$ mg/dl ise bozulmuş açlık glukozu, ≥ 126 mg/dl ise diyabetes mellitustan söz edilir. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde

aşık ar diyabetes mellitus gelişme riski artmıştır ve bu hastalar ‘pre-diyabet’ olarak tanımlanmaktadır (117). Çalışmamızda AKŞ düzeyi ortalama $91,5 \pm 13,9$ mg/dl olup gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Saptadığımız değerler diyabetik hastaların açlık kan şekeri ortalamasını yükselttiğini düşündürmektedir. Literatürde, anti-TNF- α ajanların psoriasisli hastalardaki insülin direncine olan etkisini tanımlamayı amaçlayan çalışmalardan elde edilmiş sınırlı verilerde, insülin duyarlılığında artış olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar, yapılmış birçok romatoid artrit çalışmasında görülen anti-TNF- α ajanların yararlı etkilerini doğrular niteliktedir. Bu yararlı etkiler, insülin duyarlılığında değişikliklere neden olabilecek proinflatuar sitokinlerdeki inhibisyonla ilişkilendirilmiştir. Özellikle infliksimabın infüzyondan 120 dakika sonra, 1 yıla kadar insülin duyarlılığında artış meydana getirdiği ispatlanmıştır. Ayrıca literatürde az sayıda vaka raporunda, diyabeti olan psoriasis ve romatoid artritli hastalarda, TNF- α inhibitörleriyle tedaviye başlanmasından sonra beklenmedik hipoglisemi veya hiperglisemi geliştiği bildirilmiştir (9). TNF- α , yağ ve kas hücrelerinde tirozin kinaz inhibisyonu, adiponektin salınımının baskılanması gibi birçok mekanizmayla insülin sinyal defektleri meydana getirir. TNF- α ’nın insülin salınımına direkt etkisi olduğuna dair bulgular vardır. TNF- α blokajının insülin direncine olan etkisine dair veriler yetersizdir (89). Siklosporinin hiperglisemiyi indükleyebileceği, yine metotreksatın diyabeti tetiklediği ve hastalık progresyonunu arttırarak insülin ihtiyacında artışa neden olduğu bildirilmiştir (8). Çalışmamızda tedavi sonrası açlık kan şekeri düzeyi, metotreksat grubunda anlamlı bir değişim göstermezken, siklosporin ve biyolojik ajan grubunda ise

artmıştır. Biyolojik grubundaki artış infliksimab alanlardan kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda siklosporin grubunda belirlenen bulgular literatür bilgilerini desteklemekte ve siklosporinin hiperglisemiye indükleyebileceğini, biyolojik ajan grubunda elde edilen bulgular ise anti-TNF- α tedavisinin insülin duyarlılığında artış meydana getirmediğini düşündürmektedir. Çalışmamızda elde edilen bu sonuçların, hastalarımızın diyet alışkanlıkları, antidiyabetik ilaç kullanımı ve kan örneğinin verildiği açlık durumundan kaynaklanmış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Psoriazisin immünopatogenezinde belirgin bir şekilde inflamasyonun ön plana çıktığı, şiddetli olgularda sistemik inflamasyon belirteçlerinin yüksek düzeylerde bulunduğu görülmektedir (4). Aktif psoriazis lezyonlarında özellikle nötrofillerden oluşan bir hücre infiltrasyonu gözlenir. Nötrofillerin aktivasyonu, reaktif oksijen türlerinin oluşumu, bazı enzimlerin salgılanması ve degranülasyon gibi bir dizi fonksiyonel ve metabolik cevabı tetikler. Aktive nötrofillerin degranülasyonu, doku hasarı ve inflamatuvar cevapta önemlidir. Nötrofil degranülasyonu özellikle TNF- α ve IL-6 sekresyonunu artırır ve bunu takiben bir akut faz reaktanı olan CRP'nin karaciğerden salınımını da artırır. Psoriazis olgularında CRP ve yüksek sensitif CRP (hsCRP) seviyelerinin incelendiği farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (131). Strober ve ark.'nın çalışmasında psoriatik artritli olgularda daha belirgin olmakla birlikte, artriti olmayan orta ve şiddetli psoriazisli olgularda CRP seviyeleri yüksek bulunmuştur. (132). Balcı ve ark. psoriazisli olgular ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark olmadığını saptamışlardır (133). Sergeant ve ark. hsCRP'nin püstüler

psoriazisli olgularda diğ er psoriazis tiplerinden daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (134). Emre ve ark.'nın psoriazis hastalarında CRP, hsCRP ve hastalık ş iddeti ilişkisini araşt ırdığı ç alışmada, CRP ve hsCRP ile PAŞ İ arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (131). Bizim ç alışmamızda sedimentasyon hız ı ortalama $24,8 \pm 18,9$ mm/saat, CRP değ eri ise ortalama $11,19 \pm 23,0$ mg/L olup, bu parametreler biyolojik ajan grubunda daha yüksek bulunmuştur. Elde ettiğ imiz bu sonuçlar, biyolojik ajan grubunda PAŞ İ değ erinin yüksekliğı ve sıklıkla komorbiditelerin eşlik ettiğı ş iddetli inflamasyona bağı olarak inflamasyon belirteçlerinin yükseldiğini düş ündürmektedir. Kardiyovasküler hastalık riskindeki artış ın, yüksek CRP düzeyleriyle direkt ilişkisini ortaya koyan ç alışmalar arttıkça, psoriazis tedavisindeki temel öncelik kronik inflamasyonu baskılamak olmuştur. TNF- α 'nın sistemik inflamasyon medyatörü olarak tanımlanmasıyla TNF- α antagonistlerinin kalp koruyucu etkisi olabileceğı hipotezi ortaya atılmış tır (5). Yapılan bir ç alışmada etanerseptin, orta ve ş iddetli plak psoriazisi olan obez hastalarda CRP düzeyini belirgin olarak azaltt ığı gösterimiştir (132). Ç alışmamızda tedaviyle sedimentasyon hız ı ve CRP düzeylerine bakıld ığında; biyolojik ajan grubunda tedavi sonrası sedimentasyon hız ında anlamlı bir azalma belirlenmiş ve bu farklılığ ın infliksimab grubundan kaynakland ığı görülmüştür. Yine biyolojik ajan grubunda tedaviyle CRP değ erlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmış ve bu farklılığ ın infliksimab ve adalimumab grubundan kaynakland ığı görülmüştür. Bu sonuçlar anti-TNF- α tedavisiyle inflamasyonun baskılanması sonucunda, inflamasyon

belirteçleri olan sedimentasyon hızı ve CRP düzeylerinin biyolojik ajan tedavisiyle azaldığını göstermektedir.

Psoriaziste çeşitli plazma lipid seviyesi değişiklikleri gözlenebildiği bildirilmektedir. Yapılan çalışmaların çoğunda, sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırılan psoriazisli hastalarda, total kolesterol, LDL kolesterol ve/veya TG düzeylerinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Dahası, psoriatik hastaların HDL kolesterol düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Psoriazisli hastalarla sağlıklı kontrollerin serum lipid düzeylerinde farklılık gözlenmeyen çok az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmalar HDL fraksiyonu ile ilgili kolesterol ve fosfolipid düzeylerinin psoriazis şiddeti ve süresinden bağımsız olarak azaldığını göstermektedir. Şu ana kadar yapılan tüm çalışmalarda, temel olarak psoriazisli hastaların serum ve epidermis lipidleri miktar olarak incelenmiştir. İleride HDL yapı ve kompozisyon değişikliklerinin rolünü, lipid bozukluklarıyla immün yanıtın ilişkisini inceleyen çalışmalar gerekmektedir. Psoriatik hastalardaki lipid profil bozukluklarından, dolaşımdaki lipidler üzerine olan etkilerinden dolayı antipsoriatik ilaçlar da sorumlu olabilmektedir (94).

Çalışmamızda total kolesterol düzeyi ortalama $182,3 \pm 27,8$ mg/dl olup, tedaviyle total kolesterol değerleri yönünden anlamlı bir yükselme saptanmış ve bu durumun siklosporin grubundan kaynaklandığı belirlenmiştir. Gisondi ve ark.'nın psoriazis hastalarında sistemik tedavi başlanmasıyla birlikte oluşan metabolik değişiklikleri araştırdıkları 10 539 hastayı içeren çalışmalarında, 8. ve 16. haftada ölçtükleri ortalama total kolesterol ve trigliserit düzeylerindeki artışın, başlangıç değerlerine göre en belirgin olarak siklosporin ve asitretin alan

hastalarda görüldüğünü belirlemişlerdir (135). Bizim çalışmamızda da siklosporin tedavisinin total kolesterol düzeylerini yükselttiği belirlenmiştir.

HDL kolesterol düzeyi ortalama $43,5 \pm 11,1$ mg/dl olup, biyolojik ajan grubunda metotreksat grubuna göre daha düşük bulunmuştur. HDL kolesterol düzeylerindeki azalmanın, psoriasis hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha sık görülen bir bulgu olduğu bilinmekle beraber, çalışmamızda biyolojik ajan grubunda tespit edilen HDL düşüklüğünün nedeninin, bu grubun şiddetli kronik inflamasyona, vasküler ve metabolik bozukluklara daha uzun süre maruz kalması olduğu düşünülmektedir. Tedaviyle HDL kolesterol değerlerinde metotreksat alanlarda anlamlı bir azalma, biyolojik ajan alanlarda ise artış saptanmıştır. Biyolojik ajan grubundaki farklılığın özellikle infliksimab grubundaki artıştan kaynaklandığı saptanmıştır. Gisondi ve ark.'nın çalışmalarında, metotreksat ile tedavi edilen psoriasisli hastaların total, LDL kolesterol ve TG düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (135). Literatürde metotreksat tedavisi alan psoriasisli veya romatoid artritli hastalarda, almayanlara oranla vasküler hastalık riskinin belirgin bir şekilde azaldığı, dolayısıyla metotreksatın kardiyovasküler koruyucu etkisi olduğu belirtilmektedir (8). Çalışmamızda metotreksat grubunda belirlediğimiz HDL kolesterol azalışı, metotreksatın kardiyovasküler koruyucu etkisi olmadığını düşündürmekle birlikte, anti-TNF- α tedavisiyle saptadığımız HDL kolesterol artışı, serum lipid profilinin anti-TNF- α tedavisinden olumlu etkilendiğini düşündürmektedir.

LDL kolesterol düzeyi ortalama $110,8 \pm 23,4$ mg/dl olup, tedavi sonrası siklosporin grubunda LDL kolesterol düzeyinde anlamlı bir artış belirlenmiştir.

İnsanlarda siklosporinin uzun süre kullanımının plazma total, LDL, VLDL kolesterol ve TG düzeylerinde artışa neden olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (136). Çalışmamızda siklosporinle LDL kolesterol düzeyinde belirlenen artış daha önce yapılan bu çalışmaları desteklemektedir.

Trigliserit düzeyi ortalama $138,4 \pm 68,4$ mg/dl olup, çalışmamızda TG düzeyinin 3 aylık tedavi sonrası siklosporin ve adalimumab grubunda anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Gisondi ve ark.'nın çalışmasında, etanersept tedavisi alan psoriasis hastalarında trigliserit yüksekliği belirlenmiş olup, adalimumab ve infliksimab alanlarda ise böyle bir bulgu saptanmamıştır. TNF- α antagonistlerinin serum lipidlerine olan etkisi hala net olarak tanımlanmamıştır. Mevcut bilgiler romatoid artrit ve ankilozan spondilitli hastalarla yapılan çalışmalardan elde edilmiş olup, psoriasisli hastalarla yapılan çalışmalar yetersizdir (135). Son zamanlarda yayınlanan, TNF- α antagonistlerinin romatoid artritli hastalardaki lipid profiline etkisini inceleyen bir derlemede, bu ilaçların total kolesterol, TG ve HDL kolesterol düzeylerini arttırdığı doğrulanmıştır (137). Benzer şekilde etanersept, infliksimab veya adalimumabla tedavi edilen psoriasisli hastalarda belirgin hipertrigliserideminin saptandığı olgu sunumları yayınlanmıştır (135). Bizim çalışmamızda biyolojik grubunda sadece adalimumab alan hastalarda anlamlı TG yüksekliği saptanmıştır. Siklosporinle belirlediğimiz TG yüksekliği ise literatürle uyumlu bir bulgudur.

VLDL kolesterol düzeyi ortalama $24,13 \pm 10,5$ mg/dl olup, tedaviyle siklosporin grubunda VLDL kolesterol düzeyinde anlamlı bir artış saptanmıştır. Siklosporin tedavisinin uzun süreli kullanımının VLDL kolesterolü yükselttiği

gösterilmiştir. Vaziri ve ark. çalışmalarında siklosporinin VLDL üzerindeki etkisini araştırmışlar, siklosporinin VLDL reseptör protein miktarında belirgin bir değişiklik yapmadığını, lipoprotein lipaz eksikliğine neden olarak fonksiyonel aktivitesini azaltabileceğini belirtmişlerdir (136). Bizim çalışmamız da siklosporinin VLDL kolesterol yüksekliğine neden olduğu bilgisini desteklemektedir.

Buna göre çalışmamızda gruplar, tedavi öncesi HDL kolesterol dışında lipid düzeyleri açısından homojendir. HDL kolesterol düzeyleri, biyolojik ajan grubunda metotreksat grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak metotreksat tedavisiyle HDL kolesterol düzeylerinde azalış; siklosporin tedavisiyle total, LDL, VLDL kolesterol ve TG düzeylerinde artış; biyolojik ajan alanlarda HDL kolesterol düzeyinde artış saptanmıştır. Biyolojik ajan alan alt gruplar değerlendirildiğinde, infliksimab alanlarda HDL kolesterol, adalimumab alanlarda ise TG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış belirlenmiştir. Çalışmamız, literatürdeki bulguları destekler niteliktedir.

Otoimmün tiroid hastalıkları tiroglobulin, tiroid peroksidaz ve tirotropin reseptör otoantijenlerine karşı antikor gelişmesiyle karakterize, organ spesifik otoimmün hastalıklardır. Psoriaziste otoimmün tiroid hastalıklarıyla ilgili veriler sınırlıdır. Az sayıda çalışma psoriatik artritli hastalarda tiroid otoimmünitesinin artmış prevalansını göstermektedir. Literatürde psoriatik hastalarda artmış total T4 ve serbest T3 düzeyleri bildirilmiştir. Gül ve ark.'nın 105 psoriazisli ve kontrol grubu olarak 96 tinea pedisli hastayı içeren çalışmasında, sT3, sT4, TSH, antiT ve antiTPO değerleri incelenmiş, sT4 düzeyleri psoriazisli hastalarda kontrol

grubuna göre yüksek bulunurken, sT3, TSH, antiT ve antiTPO düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (104). Çalışmamızda sT3, sT4 ve TSH düzeyi açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. AntiT düzeyi ortalama $77,1 \pm 310,7$ U/mL olup gruplar benzerdi. AntiTPO düzeyi ise ortalama $64,6 \pm 172,8$ U/mL olup, biyolojik ajan grubunda daha düşük olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz değerler, otoantikör seviyelerinin dağılımının, siklosporin tedavisi alan grupta Hashimoto tiroiditi olan iki hastanın otoantikör düzey yüksekliğinden etkilendiğini düşündürmektedir.

Psoriasis son yıllarda yapılan çok sayıdaki çalışmalara karşın nedeni hala bilinmeyen bir hastalıktır. İmmün aracılı inflamatuvar hastalık olarak tanımlanan bir grup kronik inflamatuvar hastalık içerisinde en çok görülendir. Eşlik eden komorbiditelerin araştırıldığı çalışmalar kronik inflamasyonun üzerinde durmaktadır. Altta yatan immün disregülasyon ve inflamatuvar sürecin birçok organa zarar verdiği görülmektedir. Mevcut tedavilere yanıtızsızlık, yan etkiler, komorbiditeler, hedefe yönelik ilaçlar olan biyolojik ajan kullanımını gündeme getirmiştir. Biyolojik ajanlarla yapılan endikasyon, etkinlik, güvenilirlik, komorbiditelere olan etki ve takipte izlenen yan etkileri değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Patogenezdaki özgül basamakları hedeflediklerinden sistemik konvansiyonel tedavilere göre psoriasis tedavisinde daha etkin bulunmuşlardır. Çalışmamızda psoriasisli hastaların, demografik özellikleri, eşlik eden komorbiditeler ve bu komorbiditelere yönelik laboratuvar değerleri, tedaviye yanıtları ve vücut kompozisyon analizleri değerlendirilmiş, tedaviyle değişimleri

incelenmiştir. Hasta gruplarımız demografik özellikler yönünden benzer olarak bulunmuştur. Eşlik eden komorbiditeler, hastalık süresinin daha uzun ve PAŞİ skorunun diğer gruplardan daha yüksek olması nedeniyle, biyolojik ajan alan hastalarda daha sık izlenmiştir. İnflamasyona daha uzun süre ve şiddetli bir şekilde maruz kalan biyolojik ajan grubundaki hastalarda, metabolik sendrom ve obezitenin daha sık izlendiği belirlenmiştir. Literatürde psoriasis hastalarının vücut kompozisyon analiziyle ilgili verilerin kısıtlı olması nedeniyle, elde ettiğimiz bulguların karşılaştırılması kısıtlı olarak yapılabilmektedir. Laboratuvar değerlerindeki değişiklikler genel anlamda literatür bilgilerini destekler nitelikte olup, bu değerlerin birçok dış faktörden etkilenebileceği göz önünde bulundurulmuştur. Çalışmamızda küçük bir hasta grubundan elde ettiğimiz sonuçlar değerlendirilmiştir. Dolayısıyla psoriasis patogenezi aydınlatmak, komorbiditelerle ilişkisini, komorbiditelerin ve vücut kompozisyonunun tedavisiyle değişimini belirlemek için büyük hasta gruplarında yapılacak çalışmalar gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Hastalarımızın %93,7'si generalize plak tip olması psoriazisin en sık tipinin psoriasis vulgaris olduğu bilgisini desteklemektedir.
2. Hastalık süresinin biyolojik ajan grubunda daha uzun olması, bu durumun biyolojik tedavi alan hastaların daha önce sistemik konvansiyonel tedaviler almış olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir.
3. PAŞİ skorunun tedavi öncesi biyolojik ajan grubunda diğer gruplara göre yüksek bulunmasının, biyolojiklerin konvansiyonel sistemik tedavilere yanıtızlık ve yan etki gelişmesi gibi durumlarda kullanılmasına bağılı olduğu düşünölmüş olup, tedaviyle etanersept alan hastalar dışındaki tüm gruplarda PAŞİ skorunda anlamlı azalma saptanması ve etanersept alan hastaların PASİ 75 yanıtına ulaşamaması, vücut ağırlığı diğer gruplara göre yüksek olan hastalarda obezitenin etanersept tedavisine verilen yanıtı olumsuz etkilediğini ve yine etanersept grubundaki hasta sayısının az olmasının da sonuçları etkileyebileceğini düşündürmektedir.
4. Çalışmamızda psoriazisli hastalardaki sigara ve alkol kullanım oranının literatürdeki verilerden daha düşük bulunmasının nedeninin, hastalarımızın bu alışkanlıklarını gizlemelerine bağılı olabileceğı düşünölmektedir. Bilinenin aksine hastaların sigara ve alkolün hastalık şiddetini etkilemediğini düşünüyor olması psikojenik faktörleri akla getirmektedir.
5. Diyabet ve hipertansiyonun biyolojik ajan grubunda daha sık izlenmesi, biyolojik ajan grubunda hastalık süresinin daha uzun ve hastalığın daha

şiddetli olması nedeniyle, bu hastaların komorbidite patogenezindeki kronik inflamasyona daha uzun süre ve şiddetli bir şekilde maruz kalmalarının etkisi olduğunu desteklemektedir.

6. Aile öyküsünün literatürdekinden biraz daha düşük oranda bulunmasının, öyküdeki bilgi eksikliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir.
7. Çalışmamızda metabolik sendromun, biyolojik ajan tedavisi alan grupta daha sık görülmekle birlikte, sıklığının normal popülasyona oranla arttığının belirlenmesinin, kronik inflamasyon sürecinin biyolojik ajan grubunda daha uzun olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir.
8. Tedavi sonrası metabolik sendrom görülme sıklığının metotreksat ve siklosporin grubunda artması, biyolojik ajan grubunda ise azalmasının, metotreksat alan hastalardaki HDL kolesterol azalışı, siklosporin alan hastalardaki TG artışı ve biyolojik ajan alan hastalarda ise HDL kolesterol düzeyindeki artışa bağlı olduğunu düşündürmektedir.
9. Bel çevresi ölçümünün biyolojik ajan grubunda anlamlı olarak yüksek bulunması, TNF- α inhibitör kullanımıyla kilo artışı olduğu bilgisini desteklemektedir.
10. Hastalarımızın %64,6'sında tırnak tutulumu izlenmiş olup, psoriaziste tırnak tutulumunun yaşam boyu %80-90'lara ulaştığı bilgisi göz önünde bulundurulursa, elde ettiğimiz bu sonuçlar literatürle benzer özellik göstermektedir.
11. CASPAR kriterlerinin %15,2 hastada pozitif olup, önceki çalışmalarla benzer olması ve tedaviyle tüm gruptaki hastalarda CASPAR

kriterlerinin negatifleşmesi, bu tedavilerin hem psoriasis hem de psoriatik artritte etkin olduğunu düşündürmektedir.

12. Çalışmamızda etanersept tedavisi alan gruptaki hastaların vücut ağırlığının daha yüksek belirlenip, tedaviyle etanersept hariç tüm gruplarda kilo artışının anlamlı bulunması, anti-TNF- α tedavisiyle kilo alımı olduğunu göstermekle birlikte, diğer gruplarda görülen kilo artışının, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite ve psikolojik semptomlarla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.
13. Hastalarımızın tedaviyle BKİ'de görülen artışın, etanersept dışındaki tüm gruplarda anlamlı bulunması diğer bulgularımızla uyushmaktadır.
14. Tedaviyle bazal metabolizma hızının metotreksat ve siklosporin grubunda artması, biyolojik ajan grubunda ise azalması, bazal metabolizma hızının beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite, kalıtım, uyku, vücut ısısı, sempatik uyarı, hormonal faktörler ve sigara kullanımı gibi birçok faktörden etkilenerek değişkenlik gösterebileceğini düşündürmektedir.
15. Tedaviyle biyolojik ajan grubunda anlamlı olmak üzere, tüm hastalarda vücut yağ oranında artış gözlenmiş olup, bu bulgu anti-TNF- α tedavisinin vücut yağ oranını etkilediğini düşündürmekle birlikte, literatürdeki anti-TNF- α tedavisinin yağsız kitle ağırlığındaki artışa neden olabileceği bilgisiyle çelişmekte ve vücut yağ oranının beslenme alışkanlıkları ile fiziksel aktiviteden etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

16. Tedaviyle vücut yağ miktarında anlamlı değişiklik izlenmemesi, vücut yağ miktarının metotreksat, siklosporin ve biyolojik ajan tedavisiyle değişmediğini düşündürmektedir.
17. Tedaviyle yağsız kitle ağırlığının sadece siklosporin grubunda artması, bizim çalışmamızda biyolojik ajan tedavisinin yağsız kitle ağırlığını değiştirmediğini düşündürmektedir. Ancak yağsız kitle ağırlığının diyet ve egzersiz gibi diğer faktörlerden etkilenebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.
18. Çalışmamızda sadece siklosporin grubundaki hastalarda vücut sıvısının arttığı tespit edilmekle birlikte, vücut sıvısını belirleyen diğer faktörlerin de göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmektedir. .
19. Hastalarımızın özellikle biyolojik ajan tedavisi alan grup olmak üzere, obeziteden normal popülasyona göre daha fazla etkilendiğinin görülmesinin, bu grubun kronik inflamasyona daha uzun süre ve şiddetli olarak maruz kalmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir.
20. Çalışmamızda açlık kan şekeri düzeyinin biyolojik ajan grubunda artmasının, hastalarımızın diyet alışkanlıkları, antidiyabetik ilaç kullanımı, kan örneğinin verildiği açlık durumundan kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir.
21. Sedimentasyon ve CRP düzeylerinin biyolojik ajan grubunda daha yüksek belirlenmesinin, bu grupta PAŞİ değerinin yüksekliği ve sıklıkla komorbiditelerin eşlik ettiği şiddetli ve uzun süreli inflamasyona bağlı olabileceği düşünülmekle birlikte, biyolojik ajan tedavisiyle

sedimentasyon hızı ve CRP değeriinde saptanan azalma, kronik inflamasyonun baskılanması sonucu inflamasyon belirteçlerinin azaldığını göstermektedir.

22. Çalışmamızda metotreksat tedavisiyle HDL kolesterol düzeylerinde belirlediğimiz azalma, literatür bilgilerinin aksine metotreksatin kardiyovasküler koruyucu etkisi olmadığını; siklosporin tedavisiyle total, LDL, VLDL kolesterol ve TG düzeylerinde belirlediğimiz artış siklosporinin lipid profilinde değişikliklere neden olduğunu; biyolojik ajan alanlarda belirlenen HDL kolesterol düzeyinde artış serum lipid profilinin anti-TNF- α tedavisinden olumlu etkilendiğini düşündürmektedir.

23. Bu araştırmada, psoriazise eşlik eden komorbiditeler, komorbiditelerin neden olabileceği laboratuvar değişiklikleri, vücut kompozisyon analizi ve tedavinin bu parametrelere etkisi küçük bir grupta değerlendirilmiştir.

7. KAYNAKLAR

- 1) Gülekon A, Adışen E. Psoriasis ve komorbiditeler. *Türkderm* 2008; 42 Özel Sayı 2: 23-25.
- 2) Hercogova J, Ricceri F, Tripo L, Lotti L, Prignano F. Psoriasis and body mass index. *Dermatol Ther* 2010; 23: 152-154.
- 3) Dauden E, Castaneda S, Suarez C, Garcia-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012. doi:10.1111/jdv.1202.
- 4) Atakan N, Doğan S. Psoriazis sistemik bir hastalık mıdır? *Turk J Dermatol* 2012; 6: 119-122.
- 5) Yost J, Gudjonsson JE. The role of TNF inhibitors in psoriasis therapy: new implications for associated comorbidities. *F1000 Med Rep.* 2009; 1:30. doi: 10.3410/M1-30.
- 6) Gelfand JM, Abuabara K. Diet and weight loss as a treatment for psoriasis. *Arch Dermatol* 2010; 146: 544-546.
- 7) Ergun T. Psoriasisın sistemik tedavi kılavuzu: yöntem seçimi ve izlemle ilgili pratik öneriler, tartışmalı konular. *Turk J Dermatol* 2007; 1: 8-14.
- 8) Mrowietz U, Elder JT, Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 309–319.

- 9) Vena GA, Vestita M, Cassano N. Can early treatment with biologicals modify the natural history of comorbidities? *Dermatol Ther* 2010; 23: 181–193.
- 10) Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in psoriasis patients. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29: 10-15.
- 11) Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. *Dermatoloji* 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008; 745-756.
- 12) Duarte GV, Cavaleiro CM, Oliveira Mde F, Follador I, Silva TS. Psoriasis and obesity: literature review and recommendations for management. *An Bras Dermatol* 2010; 85: 355-360.
- 13) Tüzün Y, Kutlubay Z, Zara T, Engin B. Çocukluk çağı psoriasis. *Dermatoz* 2011; 2: 299-306.
- 14) Kıran R. Psoriasis. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Sarıcaoğlu H, Başkan E, çeviri editörleri. *Dermatoloji Türkçe* 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2012; 115-135.
- 15) Metin A, Güzeloğlu M, Subaşı Ş, Delice İ, Aracı M. Van ve çevresinde psoriasis. *Van Tıp Dergisi* 1999; 6: 22-26.
- 16) Ahdout J, Kotlerman J, Elashoff D, Kim J, Chiu MW. Modifiable lifestyle factors associated with metabolic syndrome in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37: 477-483.
- 17) McDonald I, Connolly M, Tobin AM. A review of psoriasis, a known risk factor for cardiovascular disease and its impact on folate and

homocysteine metabolism. J Nutr Metab 2012; 965385. doi: 10.1155/2012/965385

- 18) Abdulghani M, Al Sheik A, Alkhawajah M, Ammoury A, Behrens F, Benchikhi H, et al. Management of psoriasis in africa and the middle east: a review of current opinion, practice and opportunities for improvement. J Int Med Res 2011; 39: 1573–1588.
- 19) Ergun T. Psoriasisın etyopatogenezi. Türkderm 2008; 42 Özel Sayı 2: 18-22.
- 20) Türsen Ü. Psoriasis etyolojisi. Dermatöz 2010; 1: 91-108.
- 21) Erdem HR. Psoriatik artritın klinik özellikleri. Romatizma 2000; 15: 31-38.
- 22) Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. Curr Opin Rheumatol 2008; 20: 416–422.
- 23) Akarsu S, İlknur T, Avcı C, Çarşanbalı S, Özbağcıvan Ö, Fetil E ve ark. Psoriyazisli kadın olgularda genitoüriner enfeksiyonlar; demografik ve klinik özellikler. Türkderm 2011; 45: 174-178.
- 24) Akarsu S, İlknur T, Avcı C, Özbağcıvan Ö, Çarşanbalı S, Fetil E ve ark. Psoriyazisli olgularda üst solunum yolu enfeksiyonları; demografik ve klinik özellikler. DEÜ Tıp Fakültesi Derg 2011; 25: 83-91.
- 25) Türkmen D, Özcan H, Kekilli E. Psoriazis ile Helicobacter pylori enfeksiyonu ilişkisi. Turk J Dermatol 2011; 5: 39-42.
- 26) Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. Clin Dermatol 2007; 25: 606-615.

- 27) Fetil E, İlknur T, Birgin B, Özkan Ş, Güneş AT, Öztürk B ve ark. İlaçla uyarılan psoriyazis. *Türkderm* 2002; 36: 105-109.
- 28) Aykol C, Mevlitoğlu İ, Özdemir M, Ünal M. Konya yöresindeki psoriasis hastalarının klinik ve sosyodemografik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Turk J Dermatol* 2011; 5: 71-74.
- 29) Fortes C, Mastroeni S, Leffondre K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 14: 1580-1584.
- 30) Karadağ F, Oğuzhanoğlu N, Özdel O, Ergin Ş, Kaçar N. Psöriyazis hastalarında psikodrama: stres ve stresle baş etme. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2010; 11: 220-227.
- 31) Adışen E, Tekin Ö, Gülekon A, Gürer MA. Çocukluk dönemi psoriazisi: 130 olgunun retrospektif değerlendirmesi. *Turk J Dermatol* 2008; 2: 43-46.
- 32) Doğramacı AÇ, Balcı D, Çelik E. Vitiligo ve psoriasis birlikteliği: dört olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Turk J Dermatol* 2009; 3: 22-24.
- 33) Gürer MA, Gökalp H. Psoriasis ve obezite. *Türkderm* 2012; 46: 3-6.
- 34) Ricketts JR, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Nutrition and psoriasis. *Clin Dermatol*. 2010; 28: 615-626.
- 35) Kutlubay Z, Karakuş Ö, Engin B, Serdaroğlu S. Psoriasis: Klinik tiplere göre tedavi yaklaşımı. *Dermatoz* 2012; 3: 33-38.

- 36) Şanlı H, Akay BN. Psoriasisde foto(kemo)terapi. *Türkderm* 2010; 44 Özel Sayı 2: 91-96.
- 37) Luba KM, Stulberg DL. Chronic plaque psoriasis. *Am Fam Physician*. 2006; 73: 636-644.
- 38) Ferahbaş A. Psoriazis tedavisinde yeni biyolojik ajanlar. *Türkderm* 2004; 38: 174-184.
- 39) Goldminz AM, Au SC, Kim N, Gottlieb AB, Lizzul PF. NF- κ B: An essential transcription factor in psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2013; 69: 89-94.
- 40) Özbilir Ö, Gülekon A. Psöriaziste biyolojik tedaviler. *Türkderm* 2005; 39: 233-240.
- 41) Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, Abe M, Baker DR, Konno P. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol* 2013; 168: 412-421.
- 42) CEM Griffiths, RDR Camp, JNWN Barker. Psoriasis. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed. London, Blackwell Publ, 2004; 35.1-35.69.
- 43) Kökçam İ, Dilek N, Gödekmerdan A, Akpolat N, İlhan F. Psöriazisli hastalarda deri lezyonlarında T hücreleri ve periferik kanda sitokin düzeyleri. *Dicle Tıp Derg* 2011; 38: 26-30.
- 44) El-Darouti M, Abdel Hay R. Psoriasis: highlights on pathogenesis, adjuvant therapy and treatment of resistant and problematic cases (part I). *J Egypt Women Dermatol Soc*. 2010; 7: 64-70.

- 45) Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York, McGraw-Hill Inc, 2008; 169-193.
- 46) Griffiths CE, Voorhees JJ. Psoriasis, T cells and autoimmunity. J R Soc Med 1996; 89: 315-319.
- 47) Wang WJ, Yin XY, Zuo XB, Cheng H, Du WD, Zhang FY, et al. Gene–gene interactions in IL23/Th17 pathway contribute to psoriasis susceptibility in Chinese Han population. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 27: 1156-1162.
- 48) Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. Ann Rheum Dis 2005; 64: 30–36.
- 49) Ceyhan AM, Yıldırım M, Ceyhan B, Sütçü R. Psoriasisde serum neopterin ve TNF- α düzeyleri ve hastalık şiddeti ile ilişkisi. Türkderm 2012; 46: 7-10.
- 50) Coimbra S, Figueiredo A, Castro E, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. Int J Dermatol. 2012; 51: 389–398.
- 51) Galadari I, Sharif MO, Galadari H. Psoriasis: a fresh look. Clin Dermatol. 2005; 23: 491-502.
- 52) Joshi R. Immunopathogenesis of psoriasis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2004; 70: 10-12.
- 53) Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K. Immunopathogenesis of psoriasis. Exp Dermatol. 2007; 16: 779-798.

- 54)** Narahari S, Bashian S, West C, Feldman SR. Immunopathogenesis of psoriasis and mechanism of biologics. *The dermatologist*. 2012; 20: 38-43.
- 55)** Lima Ede A, Lima Mde A. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2011; 86: 1151-1158.
- 56)** Sanchez AP. Immunopathogenesis of psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2010; 85: 747-749.
- 57)** Peternel S, Kastelan M. Immunopathogenesis of psoriasis: focus on natural killer T cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23: 1123-1127.
- 58)** Jariwala SP. The role of dendritic cells in the immunopathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 359–366.
- 59)** Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007; 25: 574-580.
- 60)** Brotas AM, Cunha JM, Lago EH, Machado CC, Carneiro SC. Tumor necrosis factor-alpha and the cytokine network in psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2012; 87: 673-681.
- 61)** Verghese B, Bhatnagar S, Tanwar R, Bhattacharjee J. Serum cytokine profile in psoriasis-a case-control study in a tertiary care hospital from northern India. *Indian J Clin Biochem*. 2011; 26: 373–377.
- 62)** Jadali Z, Izad M, Eslami MB, Mansouri P, Safari R, Bayatian P et al. Th1/Th2 cytokines in psoriasis. *Iranian J Publ Health* 2007; 36: 87-91.

- 63)** Jain S, Kaur IR, Das S, Bhattacharya SN, Singh A. T helper 1 to T helper 2 shift in cytokine expression: an autoregulatory process in superantigen-associated psoriasis progression? *J Med Microbiol.* 2009; 58: 180-184.
- 64)** Yeilding N, Szapary P, Brodmerkel C, Benson J, Plotnick M, Zhou H. Development of the IL-12/23 antagonist ustekinumab in psoriasis: past, present, and future perspectives. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011; 1222: 30–39.
- 65)** Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, Haslett PA, Phipps KM, Cameron GS et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 145-154.
- 66)** Yıldırım Y, Polat P, Serin E, Parlak AH. Kronik plak tip psoriasiste TNF- α , IL-6 ve resistin seviyeleri. *Türkderm* 2012; 46: 138-142.
- 67)** Başkan E. Psoriasiste biyolojik ajanlar. *Türkderm* 2008; 42 Özel Sayı 2: 42- 50.
- 68)** Uz N, Aktan Ş, Ergin Ş, Erdoğan B, Evliyaoğlu D. Psoriasisli hastalarda kontakt duyarlılığın araştırılması. *Pamukkale Tıp Derg* 2008; 1: 5-8.
- 69)** Bilen N. Non-püstüler psoriyazis, *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 22-26.
- 70)** Cohen SN, Baron SE, Archer CB. Guidance on the diagnosis and clinical management of psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2012; 37: 13-18.

- 71) Laws PM, Young HS. Update of the management of chronic psoriasis: new approaches and emerging treatment options. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2010; 3: 25-37.
- 72) Ko HC, Jwa SW, Song M, Kim MB, Kwon KS. Clinical course of guttate psoriasis: long-term follow-up study. J Dermatol. 2010; 37: 894-899.
- 73) Mrowietz U, Reich K. Psoriasis—new insights into pathogenesis and treatment. Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 11–19.
- 74) Göktay F, Aydingöz İE, Caferler N, Pekcan Ş, Güney O. Eritrodermik psoriasisli hastaların deri ve serumlarında karsinoembriyonik antijen araştırılması. Türkderm 2002; 36: 254-260.
- 75) Teran CG, Teran-Escalera CN, Balderrama C. A severe case of erythrodermic psoriasis associated with advanced nail and joint manifestations: a case report. J Med Case Rep. 2010; 4: 179.
- 76) Aktaş A. Püstüler psoriyazis ve tedavisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 27-31.
- 77) Kulluk P, Utaş S. Psoriatik tırnak tanı ve tedavisi. Turk J Dermatol 2009; 3: 83-88.
- 78) Eser F, Bodur H, Seçkin Ü, Eroğlu P. Cilt bulguları 20 yıl sonra ortaya çıkan psoriatik artrit olgusu. Turk J Rheumatol 2009; 24: 110-112.
- 79) Anadolu R. Psoriyazisde dermatopatolojik özellikler. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 16-21.
- 80) Meier M, Sheth PB. Clinical spectrum and severity of psoriasis. Curr Probl Dermatol. 2009; 38: 1-20.

- 81)** Lisi P. Differential diagnosis of psoriasis. Reumatismo 2007; 59: 56-60.
- 82)** Onsun N. Psoriasis tedavi yöntemleri ve algoritmik yaklaşım. Türkderm 2008; 42 Özel Sayı 2: 31-41.
- 83)** Kaya Tİ, Psoriyazisin topikal tedavisi, Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 68-73.
- 84)** Cantürk MT, Aydın F. Psoriyazis tedavisinde fototerapi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 80-83.
- 85)** Koca R, Mungan AG, Altınyazar HC, Yenidünya S, Eşürk E, Aksu N. Düşük doz metotreksat ile tedavi edilen psoriasis vulgaris hastalarında homosistein, folik asit ve vitamin B12 düzeyleri. Türkderm 2005; 260-264.
- 86)** Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Duffin KC et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. Arch Dermatol. 2012; 148: 95-102.
- 87)** Aytekin S. Psoriyazis tedavisinde sistemik ilaçlar ve tedavi rejimleri. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 74-79.
- 88)** Nijsten T, Wakkee M. Complexity of the association between psoriasis and comorbidities. J Invest Dermatol. 2009; 129: 1601-1603.
- 89)** Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, Puig L, Emery P, Barker JN. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. J Invest Dermatol. 2010; 130: 1785-9176.

- 90)** Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 321-328.
- 91)** Sakai R, Matsui S, Fukushima M, Yasuda H, Miyauchi H, Miyachi Y. Prognostic factor analysis for plaque psoriasis. *Dermatology* 2005; 211: 103-106.
- 92)** Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1527-1534.
- 93)** Zindancı I, Albayrak O, Kavala M, Kocaturk E, Can B, Sudogan S et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *Scientific World Journal* 2012; 312463. doi: 10.1100/2012/312463.
- 94)** Pietrzak A, Michalak-Stoma A, Chodorowska G, Szepietowski JC. Lipid disturbances in psoriasis: an update. *Mediators Inflamm*. 2010; 535612. doi: 10.1155/2010/535612.
- 95)** Puig L. Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25: 1007-1011.
- 96)** Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immun Today* 1994; 15: 74- 80.
- 97)** Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. The inflammatory response in mild and severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 917-928.

- 98)** Ahlehoff O, Gislason GH, Jorgensen CH, Lindhardsen J, Charlot M, Olesen JB et al. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a danish nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2012; 33: 2054-2064.
- 99)** Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, Krishnamoorthy P, Shin DB, Troxel AB et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med* 2011; 124: 775.e1-775.e6.
- 100)** Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1493-1499.
- 101)** Dreiherr J, Weitzman D, Shapiro J, Davidovici B, Cohen AD. Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 956-960.
- 102)** Henseler T, Christophers E: Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 982- 986.
- 103)** Bahadır S, Yaylı S. Psoriyazise eşlik eden sistemik bozukluklar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 56-61.
- 104)** Gul U, Gonul M, Kaya I, Aslan E. Autoimmune thyroid disorders in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 221-223.
- 105)** Sonsuz A. Nonalkolik karaciğer yağlanması. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitim etkinlikleri. Türkiye’de sık karşılaşılan hastalıklar II sempozyum dizisi No: 58, 2007; 91-98.

- 106)** Alper S, Akyol M, Atakan N, Başkan E, Güner MA, Koç E ve ark. Türkiye psoriasis tedavi kılavuzu-2012. *Türkderm* 2012; 46: 1-36.
- 107)** Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 658-665.
- 108)** Şen A, Onsun N, Su Ö, Cinkaya A. Psoriasis vulgarisli hastalarda etanersept, infliksimab ve adalimumabın etki ve yan etkilerinin karşılaştırılması. *Türkderm* 2012; 46: 11-14.
- 109)** Kirby B, Richards HL, Mason DL, Fortune DG, Main CJ, Griffiths CE. Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 158: 138- 140.
- 110)** Kundakçı N, Türsen U, Babiker N, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002; 41: 220-224.
- 111)** Tekin NS, Koca R, Altınyazar HC, Çınar S, Muhtar Ş, Aslaner NN. Zonguldak Bölgesindeki psoriasis hastalarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2005; 15: 141-146.
- 112)** Kimball AB, Guérin A, Tsaneva M, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR et al. Economic burden of comorbidities in patients with psoriasis is substantial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 157-163.

- 113)** Onsun N, Su Ö, Eriş Z, Davutoğlu M, Cebeci F, Şenocak M. Psoriasisli hastalarda diyabet görülme sıklığına karşılık diyabetli hastalarda psoriasis görülme sıklığı. *Turkderm* 2010; 44: 12-14.
- 114)** Aydemir EH, Arzuhal N, Küçükoğlu S, Engin B, Mete A. Psoriasisde ailevi tutulum. *Turkderm* 2002; 36: 102-104.
- 115)** Camp RDR: Psoriasis. *Textbook of Dermatology*. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. 6th ed. Oxford, Blackwell Science, 1998: 1589-1649.
- 116)** Watson W, Cann HM, Farber EM, Nall ML. The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol* 1972; 105: 197-207.
- 117)** Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği. Metabolik sendrom klavuzu. 1. Baskı. Ankara: Tuna matbaacılık 2009; 7-13.
- 118)** Özdoğan H. Romatizmal Hastalıklarda Laboratuar. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitim etkinlikleri. Romatolojik hastalıklar sempozyum dizisi No: 34, 2003; 51-54.
- 119)** Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159 200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986; 172: 298-304.
- 120)** Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 61-67.

- 121)** Cohen AD, Sheif M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology* 2008; 216: 152-155.
- 122)** Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 829-835.
- 123)** Saraceno R, Schipani C, Mazzotta A, Esposito M, Di Renzo L, De Lorenzo A et al. Effect of anti-tumor necrosis factor- α therapies on body mass index in patients with psoriasis. *Pharmacol Res.* 2008; 57: 290-295.
- 124)** Franchimont D, Roland S, Gustot T, Quertinmont E, Toubouti Y, Gervy MC, et al. Impact of infliximab on serum leptin levels in patients with Crohn's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3510–3516.
- 125)** Briot K, Garnero P, Le Henanff A, Dougados M, Roux C. Body weight, body composition, and bone turnover changes in patients with spondyloarthropathy receiving anti-tumour necrosis factor- α treatment. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1137–1140.
- 126)** Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 341–344.
- 127)** Florin V, Cottencin AC, Delaporte E, Staumont-Sallé D. Body weight increment in patients treated with infliximab for plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: 186-190.

- 128)** Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği. Obezite, dislipidemi, hipertansiyon hekim için tanı ve tedavi rehberi. 5. Baskı. Ankara: Miki matbaacılık 2011; 50-80.
- 129)** Puig L. Anti-tumour necrosis factor- α treatment and weight gain in psoriasis: the ‘pudgy blanching’ conundrum. Br J Dermatol. 2013; 168: 923-924.
- 130)** Cantekinler E, Gökbel H. Metabolik hız ve tayini. Genel Tıp Derg 1998; 8: 49-53.
- 131)** Emre S, Kılınç F, Demirseren D, Akyol M. Psoriasis hastalarında C-reaktif protein, yüksek sensitif C-reaktif protein ve hastalık şiddeti ilişkisi. Cumhuriyet Tıp Derg 2011; 33: 179-182.
- 132)** Strober B, Teller C, Yamauchi P, Miller JL, Hooper M, Yang YC et al. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. Br J Dermatol 2008; 159: 322-330.
- 133)** Balcı DD, Yönden Z, Doğramacı ÇA, Duran N. Hafif ve orta şiddetli psoriyazis hastalarında serum yüksek sensitif C-reaktif protein ve homosistein düzeyleri. Türkderm 2009; 43: 53-57.
- 134)** Sergeant A, Makrygeorgou A, Chan WC, Thorrat A, Burden D. C-reactive protein in psoriasis. Br J Dermatol 2008; 158: 417-419.
- 135)** Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S, Giannetti A, Maccarone M, Picardo M et al. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian psocare registry. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013; 27: 30-41.

- 136)** Vaziri ND, Liang K, Azad H. Effect of cyclosporine on HMG-CoA reductase, cholesterol 7 α -hydroxylase, LDL receptor, HDL receptor, VLDL receptor, and lipoprotein lipase expressions. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000; 294: 778-783.
- 137)** Pollono EN, Lopez-Olivo MA, Martinez Lopez JA, Suarez-Almazor ME. A systematic review of the effect of TNF- α antagonists on lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 947– 955.

8. ÖZET

Psoriaziste vücut kompozisyon analizi, metabolik sendrom kriterleri ve artrit tedavisi ile ilişkisi

Psoriazis etyolojisi net olmayan, immün aracılı mekanizmalarla gelişen, kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Kronik inflamasyonun, vasküler ve metabolik bozuklukların gelişmesine neden olarak psoriazise eşlik eden komorbiditelerin patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Psoriazise eşlik eden hastalıklar arasında psoriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, akciğer hastalıkları ve depresyon yer almaktadır. Özellikle metabolik sendrom komponentlerinden olan obeziteyle psoriazis arasında güçlü bir ilişkiden bahsedilmekte, psoriazis, beden kitle indeksi ve psoriazis tedavisinin karmaşık ilişkisi üzerinde durulmaktadır. İnflamasyonu ve immün yanıtı baskılamayı hedefleyen ilaçların, komorbidite gelişme riskini azaltmada ve tedavide etkili olup olmadığı net değildir. Son dönemlerde psoriazis tedavisinde, psoriazis patogenezinin sorumlu immün yanıtın önlenmesini hedefleyen biyolojik ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda psoriazisin sistemik tedavisiyle ilişkili metabolik değişikliklerden ve anti-TNF- α tedavisiyle meydana gelen kilo değişikliklerinden bahsedilmektedir.

Biz de çalışmamızda, hastalarımızın vücut kompozisyon analizlerini ve eşlik eden komorbiditeleri değerlendirerek, tedaviyle ilişkisini ortaya koymayı amaçladık. Çalışmamıza metotreksat, siklosporin ve biyolojik ajan tedavisi alan

toplam 79 hasta dahil edilmiştir. Tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında olmak üzere, hastaların demografik özellikleri, vücut kompozisyon analizleri, PAŞİ skoru, eşlik eden komorbiditeler ve bunlarla ilgili laboratuvar bulguları değerlendirilmiş olup, sonuçlar tedavi öncesi ve sonrasında tedavi grupları arasında karşılaştırılmıştır. Elde edilen tüm bulgulara hasta dosya ve arşiv bilgilerinden ulaşılmıştır. Biyolojik ajan tedavisi alan hasta grubunda PAŞİ skoru yüksek ve hastalık süresi uzun olup, eşlik eden komorbidite ve metabolik sendromun bu grupta daha sık izlendiği görülmüştür. Hastalarımızın özellikle biyolojik ajan tedavisi alan grup olmak üzere, obeziteden normal popülasyona göre daha fazla etkilendiği tespit edilmiştir. Anti-TNF- α tedavisiyle inflamasyon belirteçlerinden olan sedimentasyon hızı ve CRP düzeylerinin azaldığı izlenmiş olup, yine anti-TNF- α tedavisinin kilo alımına neden olduğu gösterilmiştir. HDL kolesterol seviyelerinde metotreksat tedavisiyle azalış, biyolojik ajan tedavisiyle artış, siklosporin tedavisiyle ise total, LDL, VLDL kolesterol ve TG düzeylerinde artış belirlenmiş olup, metotreksat ve siklosporin tedavisinin serum lipid profilini olumsuz, biyolojik ajan tedavisinin ise olumlu etkilediği görülmüştür. Vücut kompozisyon analizlerine bakıldığında, toplam vücut sıvısı ve yağsız vücut kitlesinin siklosporin tedavisiyle arttığı, vücut yağ oranının biyolojik ajan tedavisiyle arttığı, bazal metabolizma hızının ise metotreksat ve siklosporin tedavisiyle arttığı, biyolojik ajan tedavisiyle azaldığı görülmüştür.

Tüm bu sonuçlar psoriasisde komorbiditeleri, komorbiditelerin neden olabileceği laboratuvar değişikliklerini, vücut kompozisyon analizi ve tedavinin bu parametrelere etkisini göstermekle beraber, çalışmamızda küçük bir hasta

grubundan elde ettiğimiz sonuçlar değerlendirilmiştir. Bulgularımızı destekleyecek geniş serilerde yapılan yeni çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: psoriazis, komorbidite, vücut kompozisyon analizi

9. SUMMARY

The effect of psoriasis treatment on body composition, components of metabolic syndrome and psoriatic arthritis

Psoriasis is a chronic inflammatory immun mediated skin disorder with unknown etiology. The chronic inflammation in psoriasis have role in the development of metabolic and vascular disorders related with associating comorbidities. The comorbidities of psoriasis are listed as psoriatic arthritis, inflammatory bowel disease, metabolic syndrome and cardiovascular diseases, malignancy, pulmonary disease and depression. Recent studies have suggested a strong association exists between metabolic syndrome, obesity and complexity of the association between psoriasis, body mass index and psoriasis treatment. It is unclear whether or not drugs targeting inflammation and immunosuppression effect the risk or treatment of comorbidities. Biological agents that selectively block the immunologic steps implicated in the pathogenesis of psoriasis are a relatively new class of treatment for psoriasis. Recently studies indicate the metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis and the effects of anti-TNF therapy on the weight of patients.

In this study, our aim was to investigate the effect of psoriasis treatment on body composition and comorbidities. Seventy-nine patients treated with methotrexate, cyclosporin and biological agents were included in the study. Demographic characteristics, body composition analysis, psoriasis area and severity index, psoriasis related comorbidities and laboratory examinations were

evaluated before and after 12 weeks of systemic treatment. All data was collected retrospectively from patient medical records. Values of PASI were higher and duration of disease was longer in the biologic group. Comorbidities, metabolic syndrome and obesity tended to be more frequent in the anti-TNF treated group. Decrease in erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels and increase in weight detected in patients receiving anti-TNF- α therapy. Methotrexate treated group exhibited a significant reduction, and the group treated with biologics exhibited significant increase in HDL cholesterol levels. Cyclosporin treated patients showed significant elevations of plasma total, LDL, VLDL cholesterol and triglyceride concentrations. Body composition analysis allowed detection of significant increase in total body water and fat free mass in patients receiving cyclosporin, increase in body fat in patients receiving biologics, increase in basal metabolism rate in patients receiving methotrexate and cyclosporin and decrease in basal metabolism rate in patients receiving biologics.

Our research showed the effect of systemic treatment on psoriasis comorbidities, related laboratory examinations and body composition analysis. Because of the small number of patients included in this study, further studies in larger population would be required in order to confirm our results.

Keywords: psoriasis, comorbidity, body composition analysis