

T.C.
MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**PSORİASİS VULGARİSLİ HASTALARDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ,
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI VE TROMBOSİT/LENFOSİT ORANININ PASI VE
METABOLİK SENDROMLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilal Semra HANÇER

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Emine Tuğba ALATAŞ

MUĞLA

2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk andan itibaren hoşgörü, bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, başarılı ve etik değerleri olan bir hekim olmam için yönlendiren, üzerimde büyük emekleri olan değerli hocam Prof. Dr. Gürsoy DOĞAN'a,

Asistanlığım boyunca eğitimime katkı sağlayan ve manevi desteklerini esirgemeyen tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Emine Tuğba ALATAŞ ile Dr. Öğr. Üyesi Suzan DEMİR PEKTAŞ'a, rotasyon yaptığım bölümlerde yakın ilgi ve alakalarını eksik etmeyen hocalarıma,

Doğum iznim boyunca klinikte büyük fedakarlıkla çalışan, her durumda yanımda olan, birlikte asistanlık eğitimi aldığım arkadaşım Uzm. Dr. Ceyda TETİK AYDOĞDU'ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman hekimlerime, hemşirelerimize ve hastane personelimize,

Hayatımın her anında her koşulda yanımda olan, desteğini bir an olsun esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime,

Bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan, büyük bir özveriyle beni destekleyen sevgili eşim Uzm. Dr. Kazım HANÇER'e ve bu hayatta başıma gelen en güzel şey olan anneliği bana yaşatıp, tükendiğim anlarda bana enerji veren kızlarım Defne Ada ile İlay Eda' ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hilal Semra HANÇER

ÖZET

Giriş: Psoriasis, çeşitli komorbiditelerle ilişkili immün aracılı kronik bir deri hastalığıdır. Etiyoloji ve patogenezinin genetik faktörlerin yanı sıra travma, enfeksiyonlar, ilaçlar, endokrin ve metabolik değişiklikler gibi eksternal ve internal tetikleyici faktörler sorumludur. Psoriasis günümüzde, eşlik eden metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, obezite, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi komorbiditeleri nedeniyle sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda nötrofil ve trombosit sayısının lenfosit sayısına oranının sistemik inflamasyonun bir bulgusu olabileceği ve kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, kronik inflamatuvar hastalıklarda prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada psoriasis vulgarisli hastalardaki artmış metabolik sendrom riskinin ve hastalık şiddetinin ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranıyla ilişkili olup olmadığı araştırılarak bu belirteçlerin prognoz üzerindeki etkisi değerlendirilecektir.

Amaç: Psoriasis vulgarisli hastalarda ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranının hastalık şiddeti ve metabolik sendromla ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca bu parametrelerin psoriasisli hastalarda gelişebilecek metabolik sendromu tahmin etmede etkili olup olmadığı değerlendirilecektir.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 40 psoriasis vulgarisli hasta ile bu hastalara yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 40 kontrol grubu dahil edildi. Hastalar ile kontrol grubunun bel çevresi, boy ve kilo ölçümleri kaydedilip vücut kitle indeksleri hesaplandı. Hastaların cinsiyet, yaş, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, aile öyküsü, Psoriasis alan şiddet indeksi (PASI), tırnak ve eklem tutulumu kaydedilip kan basınçları ölçüldü. Açlık kan glukozu, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, trigliserid ve hemogram parametreleri not edildi. NLO değeri, nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle, TLO ile trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplandı, OTH değeri kaydedildi. Metabolik sendromu olan hastalar NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri'ne göre belirlendi.

Bulgular: Psoriasisli hastalarda nötrofil sayısını kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek olarak bulduk ;fakat hastalık şiddeti ile nötrofil sayısını ilişkili bulmadık. Psoriasis şiddeti ile NLO, TLO ve OTH değeri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Psoriasisli grupta metabolik sendrom komponentleri olan sistolik ve diyastolik kan basıncı, bel çevresi, açlık kan glukozu ve trigliserid değerleri daha yüksek, HDL düzeyi ise daha düşük olarak bulundu.

Psoriasisli hastaların VKİ değeri kontrol grubundan daha yüksekti. Metabolik sendrom gelişimini tahmin etmede VKİ, HDL, açlık kan glukozu ve OTH değerlerinin anlamlı olduğu bulundu. NLO ve TLO psoriasisli hastalarda metabolik sendromla ilişkilendirilmedi.

Sonuç: Psoriasisli hastalarda nötrofil sayısına ek olarak nötrofil aktivasyon belirteçlerinin kullanılması hastalık şiddet ve aktivasyonunu belirlemede faydalı olabilir. Çalışmamızda NLO, TLO ve OTH psoriasisli hastalarda hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmadı. Psoriasisli hastaların takibinde OTH ile birlikte glukoz, HDL bakılması ve VKİ değerinin belirlenmesi bu hastalarda gelişebilecek metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıkları önlemeye yardım edebilir. Sonuç olarak ucuz ve kolay uygulanabilir bir test olan hemogram, psoriasis ve psoriasise eşlik edebilecek komorbiditelerin takibini yapma açısından klinisyene yol gösterebilir. Bu ilişkiyi anlayabilmek için daha çok hastanın dahil edildiği kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, nötrofil lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi, metabolik sendrom

ABSTRACT

Background: Psoriasis is an immune-related, chronic skin disease that is associated with various comorbidities. Genetic factors as well as external and internal triggering factors such as trauma, infections, drugs, endocrine and metabolic changes are responsible for the etiology and pathogenesis. Psoriasis is now considered a systemic disease due to comorbidities such as concomitant metabolic syndrome, cardiovascular diseases, obesity, non-alcoholic fatty liver disease. Recent studies have shown that the ratio of neutrophil and platelet count to lymphocyte count may be a finding of systemic inflammation and is associated with prognosis in cardiovascular diseases, malignancies, and chronic inflammatory diseases. In this study, the effect of these markers on the prognosis will be evaluated by investigating whether the increased metabolic syndrome risk and severity of psoriasis vulgaris patients are related to the mean platelet volume, neutrophil / lymphocyte ratio and thrombocyte / lymphocyte ratio.

Aim: The aim of this study was to determine the relationship between mean thrombocyte volume, neutrophil / lymphocyte ratio and platelet / lymphocyte ratio with disease severity and metabolic syndrome in patients with psoriasis vulgaris. Furthermore, whether these parameters are effective in predicting the metabolic syndrome that may develop in patients with psoriasis will be assessed.

Materials and Methods: 40 patients with psoriasis vulgaris and 40 control groups matched with age and gender who applied to Muğla Sıtkı Koçman University Training and Research Hospital were included in this study. Patients and control group's waist circumference, height and weight measurements were recorded and body mass indexes were calculated. Patients' sex, age, age at onset of disease, duration of illness, family history, Psoriasis area severity index (PASI), nail and joint involvement were recorded and blood pressures were measured. Fasting blood glucose, high density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglyceride and hemogram parameters were noted. The NLR value was calculated by dividing the number of neutrophils by the number of lymphocytes and the PLR value was calculated by dividing the number of platelets by the number of lymphocytes. Patients with metabolic syndrome were identified according to the NCEP ATP III Metabolic Syndrome Diagnostic Criteria.

Results: We found the number of neutrophils to be significantly higher in patients with psoriasis than in the control group, but we did not find the severity of the disease to be correlated with the number of neutrophils. There was no significant relationship between psoriasis severity and NLR, PLR and MPV values. The systolic and diastolic blood pressures, waist circumference, fasting blood glucose and triglyceride values were higher and the HDL level was lower in the psoriasis group. When estimating the development of metabolic syndrome, we found that BMI, HDL, fasting blood glucose and MPV values were significant. NLR and PLR were not associated with metabolic syndrome in patients with psoriasis.

Conclusions: The use of neutrophil activation markers in addition to the number of neutrophils in patients with psoriasis may be useful in determining disease severity and activation. In our study, NLR, PLR, MPV were not associated with disease severity in patients with psoriasis. Monitoring glucose, HDL and following BMI values in patients with psoriasis may help prevent metabolic syndrome and cardiovascular disease which may develop in these patients. As a result, hemogram which are cheap and easily applicable test may direct to the clinician who may be able to follow-up psoriasis and psoriasis' comorbidities. To understand this relationship, there is a need for controlled studies involving more patients.

Key Words: Psoriasis, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, mean platelet volume, metabolic syndrome

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PSORİASİS TANIMI	3
2.2. TARİHÇE	3
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.4.ETİYOLOJİ	6
2.4.1. GENETİK FAKTÖRLER.....	6
2.4.2. TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER.....	10
2.5. İMMUNOPATOGENEZ.....	14
2.5.1. DOĞAL İMMUN SİSTEM	14
2.5.2. KAZANILMIŞ İMMUN SİSTEM	16
2.5.3. KERATİNOSİTLER.....	17
2.5.4. VASKÜLER DEĞİŞİKLİKLER	18
2.6. KLİNİK ÖZELLİKLER	18
2.6.1. NON – PÜSTÜLER PSORİASİS	19
2.6.2. PÜSTÜLER PSORİASİS.....	23
2.6.3. ETKİLENEN ANATOMİK BÖLGEYE GÖRE PSORİASİS FENOTİPLERİ	26
2.6.4. ÖZEL GRUPLARDA PSORİASİS	30
2.6.5. PSORİYATİK ARTRİT	32
2.7. HİSTOPATOLOJİ	34
2.8. TANI.....	35
2.9. AYIRICI TANI.....	36
2.10. KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ	37
2.11. PSORİASİSE EŞLİK EDEN KOMORBİDİTELER	38
2.12. TEDAVİ.....	43
2.12.1. TOPİKAL AJANLAR	44

2.12.2. FOTOTERAPİ	50
2.12.3. SİSTEMİK TEDAVİ	53
2.12.4. BİYOLOJİK AJANLAR.....	56
2.13. ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (OTH)	60
2.14. NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI (NLO) ve TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI	62
3. MATERYAL – METOD.....	63
3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Belirlenmesi	63
3.2. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi / PASI Skorunun Hesaplanması	64
3.3. Metabolik Sendromlu Hastaların Belirlenmesi.....	65
3.4. Vücut Kitle İndeksinin Hesaplanması ve Obezitenin Belirlenmesi.....	66
3.5. İstatistiksel Analiz.....	67
4. BULGULAR	68
5. TARTIŞMA.....	79
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	86
7. KAYNAKLAR.....	88

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Psoriasis ve psoriatik artrit ile ilişkili gen lokusları

Tablo 2.2. Psoriasis'in klinik sınıflandırılması

Tablo 2.3. Psoriasis'e eşlik eden komorbiditeler

Tablo 3.1. Psoriasis alan şiddet indeksinin hesaplanması (Psoriasis Area Severity Index - PASI)

Tablo 3.2. VKİ' ye göre erişkinlerde obezitenin sınıflandırılması

Tablo 4.1. Gruplara ait demografik ve biyokimyasal bulgularının dağılımı

Tablo 4.2. Laboratuvar değerlerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 4.3. Psoriasis hastalarındaki klinik bulguların dağılımı

Tablo 4.4. Psoriasis hastalarının PASI skoruna göre laboratuvar ölçümleri

Tablo 4.5. Psoriasis hastalarında PASI değerleri ile hematolojik parametreler arasındaki korelasyon

Tablo 4.6. Psoriasis hastalarının VKİ ve metabolik sendrom şiddetine göre dağılımı

Tablo 4.7. Psoriasis hastalarının demografik verilerinin PASI değerlerine göre kıyaslanması

Tablo 4.8. Psoriasis hastalarında klinik verilerle hematolojik veriler arasındaki korelasyon

Tablo 4.9. Psoriasisli hastalarda metabolik sendrom şiddetine göre hematolojik verilerin kıyaslanması

Tablo 4.10. Metabolik sendrom gelişimini tahmin etmede etkili olabilecek faktörlere ait lojistik regresyon analizi sonuçları

Tablo 4.11. Metabolik sendrom gelişimini tahmin etmede etkili olabilecek faktörlere ait lojistik regresyon analizi sonuçları (sabit değer eşitliğe dahil edilmedi)

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması



KISALTMALAR

AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
ASO	: Antistreptolizin O
AST	: Aspartat aminotransferaz
BCG	: Bacilli Calmette-Guérin
BMI	: Body Mass Index
CARD14	: Caspase Recruitment Domain-Containing Protein 14
CD	: Cluster Of Differentiation
DB-UVB	: Dar Band Ultraviyole B
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DYKİ	: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi
FDA	: Food and Drug Administration
GM-CSF	: Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
HLA	: Human Leukocyte Antigen
ICAM	: Intercellular Adhesion Molecule
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
Ig	: İmmunoglobulin
IRF-2	: İnterferon Regulatory Transcription Factor-2
KIR	: Killer-Cell İmmunoglobulin-Like Receptor
LFA	: Lymphocyte Function-Associated Antigen
MI	: Myokard İnfarktüsü
MPV	: Mean platelet volume

NF-Kb	: Nuclear Factor kappa B
NGF	: Nerve Growth Factor
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
NLR	: Neutrophil-to-lymphocyte ratio
OTH	: Ortalama Trombosit Hacmi
PASI	: Psoriasis Area Severity Index
PDW	: Platelet Distribution Width – Trombosit Dağılım Genişliği
PLR	: Platelet-to-lymphocyte ratio
PSORS	: Psoriasis Susceptibility Region
PUVA	: Psoralen ve Ultraviyole A
RANTES	: Regulated Upon Activation Normal T Cell Express Sequence
RDW	: Red Cell Distribution Width – Eritrosit Dağılım Genişliği
RNA	: Ribonükleik Asit
TCR	: T-Cell Receptor
TLO	: Trombosit Lenfosit Oranı
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TRAF2	: TNF Receptor Associated Factor 2
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VYA	: Vücut Yüzey Alanı
ZAP70	: Zeta Chain Of T Cell Receptor Associated Protein Kinase

1. GİRİŞ

Psoriasis, immün aracılı poligenik faktörler zemininde ortaya çıkan, çeşitli komorbiditelerle ilişkili, remisyon ve ataklarla seyreden kronik bir deri hastalığıdır (1). Etiyoloji ve patogenezinin genetik faktörlerin yanı sıra travma, enfeksiyonlar, ilaçlar, endokrin ve metabolik değişiklikler gibi eksternal ve internal tetikleyici faktörler sorumludur (2).

Psoriasis, her yaşta görülebilmekle birlikte sıklıkla 50-69 yaşları arasındaki bireyler etkilenmektedir (3). Prevalansı ülkeler arasında farklılık gösterip %0,09 (4) ile % 11,4 (5) arasında değişmektedir.

Temel olarak deri ve tırnakları tutan psoriasis, çok sayıda komorbiditeyle ilişkilidir. Psöriatik artrit psoriasisın en iyi bilinen komorbiditelerinden biridir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla birlikte obezite, metabolik sendrom, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, non-alkolik karaciğer yağlanması, obstrüktif uyku apnesi, migren, malignansiler, kronik böbrek hastalıkları, otoimmün hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, psikiyatrik problemler gibi çok çeşitli sistemik hastalıklarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (6). Özellikle obezite, hiperlipidemi, diabetes mellitus ve hipertansiyondan oluşan metabolik sendrom ile metabolik sendromla yakından ilişkili olan kardiyovasküler komplikasyonlarla birlikteliği öne çıkmaktadır. Hem beklenen yaşam süresini kısaltması hem de yaşam kalitesini azaltması sebebiyle psoriasisli hastaların bu morbiditeler hakkında bilgilendirilmesi ve dönem dönem bu hastalıklar açısından taranması önem taşımaktadır.

Günümüzde sistemik inflamatuvar yanıtı gösteren birçok belirteç bulunmaktadır. Nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi inflamatuvar hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve malignansilerde prognoz ile ilişkilendirilmiş, tam kan sayımından kolayca elde edilebilen basit, ulaşılması kolay, maliyeti uygun belirteçler olarak son yıllarda öne çıkmaktadır.

İnflamatuvar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin sayı ve oranlarında değişiklikler olur. Strese karşılık olarak nötrofil sayısında artış lenfosit sayısında ise düşüş meydana gelir. Bu iki grubun birbirine oranı ise sistemik inflamasyonun bir belirteci olarak kullanılmaktadır (7). Ortalama trombosit hacmi (OTH) ise trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Yüksek oranda bulunan OTH değerlerinin diabetes mellitus,

hiperlipidemi, hipertansiyon, akut myokard infarktüsünde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (8).

Bu çalışmada esas olarak kronik ve sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilen psoriasiste artmış metabolik sendrom riskinin nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi ile ilişkisi değerlendirilerek bu belirteçlerin hastalarda metabolik sendromu tarama amacıyla kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda hiperlipidemi, obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi komorbiditelerin hastalık şiddetiyle ilişkisi ve psoriasisli hastalardaki metabolik sendrom sıklığı araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. PSORİASİS TANIMI

Psoriasis, poligenik yatkınlık ve enfeksiyon, ilaçlar, travma gibi tetikleyici faktörler sonucunda oluşan kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriasis temel olarak deri, tırnak ve eklemleri etkiler. Ekstremitelerin ekstansör yüzleri ile skalpe yerleşen keskin sınırlı, eritemli skuamli plaklar psoriasisın karakteristik lezyonunu oluşturur (1; 9). Psoriasis, skuamların parlak, beyaz-gümüşü renginden dolayı halk arasında ‘Sedef Hastalığı’ olarak da bilinmektedir (10).

Son zamanlarda hastalığın etyopatogeneze yönelik yapılan çalışmalarda doğal ve adaptif immün sistemdeki bozukluklar sonucunda geliştiğinin saptanması, diğer inflamatuvar hastalıklarla birlikte görülmesi, çeşitli komorbiditeler ile yaşam süresini kısaltan komplikasyonların eşlik etmesi psoriasisın artık sistemik bir hastalık olarak ele alınması gerektiğini göstermektedir (9; 11).

2.2. TARİHÇE

Psoriasis, tıp tarihinde bilinen en eski hastalıklardan biridir. İlk kez *Hippocrates* tarafından lepra, psora, alphos, liken terimleriyle tanımlanmıştır. *Hippocrates*, psoriasis tedavisinde ise katran ile topikal arsenik önermiştir (10; 12).

1. yüzyılda Yunanlı filozof *Celsus* ‘De re medica libri octo’ kitabında psoriasis benzeri deri lezyonları tariflemiştir; fakat hastalığı ekstremitelerde ve tırnaklardaki impetigo benzeri lezyonlar şeklinde tanımladığı anlaşılmıştır (13).

İlk kez *Galen* (M.Ö. 129-99) ‘psora’ kelimesini kullanarak göz etrafındaki ve skrotumdaki kaşıntılı, skuamli lezyonları tarif etmek için kullanmıştır. Daha sonraları bu ifadenin, psoriasisten farklı bir hastalığı (seboreik dermatit?) tariflediği düşünülmüştür (12; 13).

Psoriasis ve lepra 19. yüzyıla kadar aynı hastalık olarak düşünülüp psoriasisli hastalar toplumdan dışlanmıştır. 1841 yılında bir cerrah olan ve aynı zamanda dermatolojiye büyük katkıları bulunan *Ferdinand von Hebra* (1816 – 1880) psoriasis lepradan ayrı bir hastalık olarak tanımlamıştır (12; 14).

1861'de Breslau'da Dermatoloji-Venereoloji Enstitüsünü kuran *Heinrich Köbner* (1838-1904) 1872 yılında bir hastada at tarafından ısırılan bölgede (izomorf reaksiyon) psoriatik lezyonların geliştiği bir olguyu sunarak dış etkenlerin psoriatik lezyonların oluşumunu tetiklediğini gösterdi (Köbner fenomeni). Avusturyalı bir dermatolog olan *Carl Heinrich Auspitz* (1835-1886) ise psoriatik plaklarındaki skuamın kazınması sonucu oluşan noktasal kanama odaklarını tanımladı (Auspitz fenomeni) (12).

Psoriasis bir hastalık olarak tanımlanması gibi tedavisi de yıllar içerisinde değişiklik göstermiştir. İlk çağlarda kedi ve köpek feçesi, yılan zehiri, deniz tuzu, kaz yağı tedavi olarak kullanılırken 19. yüzyıl boyunca ve 20.yüzyıl başında arsenik içeren Fowler solüsyonu psoriasis ve sifiliz tedavisinde kullanılmıştır (12; 15). II. Dünya Savaşı döneminde yağdan fakir diyet ile beslenmenin tedavide etkin olduğu görüşüne ulaşılmış olup, düşük yağ oranı olan diyet günümüzde de tedaviye ek olarak önerilmektedir (12).

1950'li yıllarda glukokortikosteroidler tedavide denenmiştir. Romatoid artriti olan psoriasisli bir hastada metotreksat kullanılmış ve deri lezyonlarında düzelme görülmüştür. Yapılan diğer çalışmalarla metotreksat 1972'de psoriasis tedavisi için FDA onayı almıştır. Organ transplantasyonlarında rejeksiyonu önlemek için kullanılan siklosporin ise 1997'de FDA onayı ile sıkça tedavide kullanılmaktadır. Günümüzde hastalığın patogenezi aydınlatıldıkça biyolojik ajanlar gibi daha modern tedavi yöntemleri kullanıma girmiştir (16).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Psoriasis prevalansı yaş, cinsiyet, etnik grup, coğrafik bölgeye göre farklılıklar göstermektedir. Genel olarak dünya nüfusunun yaklaşık olarak %2 'sini etkilediği bilinmektedir (14). Dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların ise %6-8' ini psoriasisli hastalar oluşturmaktadır (10).

Tüm yaş grupları dahil edildiğinde psoriasis prevalansı %0,09 (Tanzanya) ile %5,1 (A.B.D.) arasında değişmektedir (17). Psoriasisin Avrupa'daki prevalansı ise % 0,73 (Birleşik Krallık) ile % 2,90 (İtalya) arasındadır. Psoriasisin Asya kıtasındaki prevalansı %0,12-1,49 arasındayken; Afrika'daki prevalansı ise % 0,09 (Tanzanya) ile % 0,57 (Tunus) arasında değişmektedir (17).

Psoriasisin erişkin yaş grubundaki prevalansına bakıldığında % 0,51 (18) ile % 11,43 (5) arasında olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalarda çocuklardaki psoriasis prevalansı %0 –

1,37 olarak saptanmıştır. En düşük oran Tayvan'da görülürken en yüksek oran Almanya'da bulunmuştur (17). Avrupa'da psoriasis Asya ve Afrika kıtasına göre daha fazla görülmektedir. Türkiye 'de yapılan bir çalışmada psoriasis dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların % 1,3' ünü oluşturduğu görülmüştür (19). Bu oranlardaki farklılıkları genetik, çevresel ve coğrafi özellikler belirlemektedir.

Psoriasis en sık kuzey Avrupalılarda en az ise doğu Asyalılarda görülmektedir (5; 20). 2001 yılında yapılan bir çalışmada Amerika'da beyaz ırk, siyah ırk ve diğer ırklardaki psoriasis prevalansı sırasıyla % 2.5 , %1.3 ve %1 olarak bulunmuştur (21). 2009-2010 yılları arasında Amerika'da yapılan bir diğer çalışmada ise beyaz ırk , siyah ırk, Kızılderililer ve diğer ırklar arasındaki psoriasis prevelansı ise %3.6 , %1.9 , %1.6 ve % 1.4 'tür (22).

Çeşitli klinik görüntüde olabilmesiyle remisyon ve ataklar şeklinde seyretmesinden dolayı psoriasis insidansı üzerine yapılan çalışmalar az sayıdadır. Yapılan çalışmalarda ise yıllar içerisinde psoriasis insidansında artış olduğu görülmektedir. Erişkinlerin dahil edildiği retrospektif bir çalışmada 1970-1974 yılları arasında psoriasis insidansı 50.8/100 000 iken 1995-1999 yılları arasında insidans 100,5/100 000 olarak bulunmuştur (23). Benzer şekilde pediatrik yaş grubunda da psoriasis insidansında yükselme mevcuttur. 1970-1974 yılları ile 1995-1999 yılları arasındaki insidansı sırasıyla 29,6/100 000 ve 62,7/100 000 olarak belirlenmiştir (24).

Bazı çalışmalarda farklılıklar olabilse de psoriasis her iki cinsiyeti eşit oranda etkiler (25). Kadınlarda psoriasis başlangıç yaşı erkeklere göre daha erkendir (1; 25). Sistemik ve biyolojik tedavi alan şiddetli psoriasis olan hastalar incelendiğinde erkek hasta sayısının kadınlardan iki kat daha fazla olduğu görülmüştür. Buna göre psoriasis erkeklerde daha şiddetli seyrettiği sonucuna varılabilir (1).

Psoriasis herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Sıklıkla ilk başlangıç yaşı 15-30 yaşları arasındadır fakat doğumdan sekizinci, dokuzuncu dekata kadar herhangi bir yaşta görülebilir (26). Literatürde 108 yaşında psoriasis tanısı alan bir olgu bildirilmiştir (27). Atopik dermatitin aksine 10 yaş altında başlaması nadirdir.

Henseler ve Christophers 1985 yılında psoriasis başlangıç yaşının bimodal seyrettiğini buldular. İlk pik, kadınlarda 16, erkeklerde 22 yaşlarındayken; ikinci pik erkeklerde 57, kadınlarda ise 60 yaşlarındaydı. Çalışmada HLA sınıf I antijenleri - özellikle HLA Cw6 - pozitif olanlarda daha erken başlangıç yaşı ve pozitif aile öyküsü olduğu bulundu. HLA pozitifliği olan hastaların %85,3'ü erken başlangıç yaşına sahipti. Erken başlangıç yaşına

sahip olan hastaların yarısının ailesinde de psoriasis öyküsü bulunmaktaydı. Ayrıca erken başlangıç yaşına sahip psoriasisli hastaların düzensiz bir klinik seyre sahip olduğu ve jeneralize hastalık geliştirmeye daha yatkın olduğu gözlemlendi (28).

Buna göre psoriasis 2 farklı tipe ayrılarak incelenmektedir:

- **Tip I psoriasis:** başlangıç yaşı <40 ve HLA ilişkili (herediter, erken başlangıçlı)
- **Tip II psoriasis:** başlangıç yaşı >40 ve HLA ilişkili olmayan (sporadik, geç başlangıçlı)

Psoriasisin klinik seyri ve progresyonu ön görülemez. Epidemiyolojik bir çalışmada hastaların %39'unda 1 ile 54 yıl arasında tam remisyon saptandığı bildirilmiştir (29).

2.4.ETİYOLOJİ

Psoriasisin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte genetik yatkınlığı olan bireylerde endojen ve eksojen tetikleyici faktörler sonucunda oluştuğu düşünülmektedir (14).

2.4.1. GENETİK FAKTÖRLER

Genetik predispozisyon psoriasis gelişiminde önemli rol oynar. Psoriasis gelişiminde ailesel yatkınlığın etkili olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Psoriasis veya psoriatik artriti olan hastaların yaklaşık %40'ında birinci derece yakınında aile öyküsü bulunması (30), psoriasisin monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha sık saptanması (31; 32) ve psoriasisine yönelik genom çalışmalarında immün sistem regülasyonunda yer alan multiple genlerin tanımlanması (33) hastalığın etyopatogenezinde genetik faktörlerin önemli olduğunu desteklemektedir.

Farklı ırklarda geniş tabanlı yapılan popülasyon çalışmalarında genel popülasyona göre psoriasisli kişilerin akrabalarında hastalık daha sık saptanmıştır. Bununla yapılan ilk çalışma 1963 yılında Lomholt ve arkadaşlarının Faroe Adalarındaki 30 000 kişilik nüfusun 11 000'i üzerinde yapılmış olup, bu çalışma sonucunda psoriasisli hastaların %91'inin birinci ve ikinci derece akrabalarında psoriasisine rastlanmıştır (34). Bu çalışmayı takiben 1967'de İsveç'te yapılan bir çalışmada Hellgren ve arkadaşları, psoriasisli hastaların birinci derece akrabalarında %8-23 oranında psoriasis gelişme riski olduğunu bildirmiştir (35).

Aileler üzerinde yapılan çalışmalarda da psoriasisın genetik temeli olduğu desteklenmiştir. Anne ve babanın her ikisinde de psoriasis bulunuyorsa çocuklarında psoriasis gelişme riski %50 iken, ebeveynlerden birinde hastalık varsa bu oran %16'ya düşmektedir. Anne ve babada hastalık yok ise psoriasisli hastanın kardeşinde psoriasis gelişme ihtimali %8 olarak bildirilmiştir (36). Monozigotik ikizlerin birinde psoriasis varsa diğerinde psoriasis %35-72 oranında görülürken dizigotik ikizlerde bu oran %15-23'tür. Ayrıca monozigotik ikizlerde psoriasisın başlangıç yaşı, etkilediği vücut bölgeleri, hastalığın şiddeti de benzerlik göstermektedir (37).

Psoriasis multiple genler içeren kompleks bir genetik hastalık olarak kabul edilmektedir. Genetik çalışmalar doku antijenlerinin, inflamasyonda rol oynayan bazı sitokinlerin, psoriasisle yatkınlık genlerinin, epidermal bariyerdeki birtakım proteinlerle ilişkili genlerin patogeneizde rol oynayabileceğini göstermektedir. Psoriasisdeki şüpheli gen lokuslarını belirlemek için 1990'lı yıllarda etkilenen ailelerde geniş genom taramaları yapılmaya başlandı. Psoriasisle yatkınlık yapan PSORS (psoriasis susceptibility region) adı verilen şüpheli gen lokusları tanımlandı. Psoriasisin temel genetik belirleyicisi 6p21 kromozomal bölgede yerleşimli PSORS1 lokusu içinde yer alan HLA-Cw6 alleli olduğu belirlendi (38). Yüksek rezolüsyonlu genotiplendirmede HLA-Cw*0602 olarak bilinen HLA-Cw6 normal popülasyonda %10-15 oranında görülürken psoriasisli hastaların yaklaşık %30'unda bulunmaktadır. Alleli homozigot olarak taşıyan bireylerde psoriasis, heterozigot taşıyan bireylere göre 2,5 kat daha fazla görülmektedir (39). HLA-Cw6 pozitif hastalarda psoriasis daha erken yaşlarda başlamakta, daha şiddetli ve yaygın lezyonlar görülmekte, Koebner fenomeni daha yüksek insidansla saptanmaktadır. Ayrıca bu hastalarda streptokokal boğaz enfeksiyonları ve yoğun güneş ışığı maruziyeti hastalığı tetiklemektedir. HLA-Cw6 negatif hastalarda ise tırnak hastalıkları ve psoriatik artrit daha sık görülmektedir (39; 40). Farklı coğrafik bölgelerde ailelerde yapılan çalışmalarda farklı gen bölgeleri tanımlanmıştır. Bunlardan en iyi bilineni HLA-Cw6 allelini içeren PSORS1 gen lokusudur.

PSORS1 lokusu psoriasisli olgularda %30-50 oranında saptanmış olup, HLA-Cw*0602 allellerini içermesinden dolayı psoriasisle yüksek genetik şüphe taşımaktadır (41). Yapılan çalışmalara göre HLA-Cw6 hem doğal hem de adaptif immün sistemi etkilemektedir. Doğal immün yanıtı, psoriasis ve özellikle de psoriatik artrit ile ilişkili olan killer immunoglobulin benzeri reseptörler (KI) aracılığıyla uyarır. Lenfoid hücrelerde anormal fonksiyona yol açan inhibitör bir reseptör olan KIR2DL1 ile etkileşim kurabilir. Ayrıca T hücrelerine antijen sunarak adaptif immün yanıtı başlatabilir (42). Antijen sunan hücreler üzerinde bulunan HLA-

Cw*0602 geninin kodladığı bir protein, streptokokların M proteini ve M proteiniyle benzerlik gösteren keratin 16 ve keratin 17'yi bağlayıp keratin fragmanlarını antijen olarak sunabilmektedir. Streptokokal boğaz enfeksiyonları bu yolla T hücre aktivasyonu sağlayıp guttat psoriasis tetikleyebilmektedir (43). Son yapılan çalışmalarda, psoriasisle ilgili olduğu düşünülen 2 otoantikor tanımlanmıştır. Katelisidin olarak da bilinen LL-37, psoriasisli hastalarda aşırı miktarda üretilen antimikrobiyal bir peptiddir. HLA-Cw6 ve LL-37 arasındaki etkileşim ve yüksek bağlanma afinitesi psoriasisle ilişkilendirilmiştir. LL-37, DNA/RNA ile kompleks oluşturur bunun sonucunda dermal plasmositoid dendritik hücreler uyarılır ve psoriasis gelişimi indüklenir. Diğer tanımlanan otoantijen ise melanosit ve keratinositlerde bulunan ADAMTS-like protein 5 (ADAMTSL5) 'tir. HLA-Cw6, ADAMTSL5 otoantijenini sunarak psoriasis lezyonlarında $V\alpha 3S1/V\beta 13S1$ TCR taşıyan CD8(+) T hücrelerinde klonal ekspansiyona yol açar. Ayrıca ADAMTSL5, CD8(+) T hücrelerinden psoriasisin esas sitokini olan IL17A'nın salınımını artırır. ADAMTSL5 ve LL-37 otoantijenleri psoriasisli deride birçok dendritik hücre, makrofaj ve dermisteki bazı T hücrelerinden birlikte eksprese edilir (42).

PSORS2 lokusu 17q24-q25 kromozom bölgesinde yer alır ve CARD14 geninde mutasyona neden olur (41; 44). CARD14 keratinositlerde yüksek oranda eksprese edilen TRAF2 bağımlı NF- κ B sinyal iletiminde rol alan düzenleyici bir proteini kodlar. CARD14 mutasyonları allellerde fonksiyon artışına sebep olur ve proinflamatuvar sitokin üretimini arttıran NF- κ B aktivasyonuna yol açar (44).

GWAS (Genom wide association studies), hastalıklı grubun tüm genomunu sağlıklı grupla karşılaştırarak tek gen mutasyonlarını (single nucleotid polymorphisms , SNP) araştıran geniş çaplı genetik araştırmalardır. Bu çalışmalar sonucunda patogeneze sorumlu olabilecek birçok olası genetik bölge bulunmuştur. Bu genler arasında deri bariyer fonksiyonundan sorumlu olan LCE3B,LCE3C,CSTA; IL12/IL23; NF- κ B bağımlı sinyal yolları (IL12B,IL23A,IL23R,TRAF3IP2,TYK2, TNFAIP3,TNIP1,NFKBIA,REL,IFIH1,IL28RA) ve CD8 (+) lenfositler tarafından oluşturulan immünolojik yanıtta rol oynayan ERAP1, ZAP70 bulunmaktadır (44).

Tablo 2.1. Psoriasis ve psoriatik artrit ile ilişkili gen lokusları (41)

Lokus	Kromozom bölgesi	Etkilenen gen/fonksiyon
PSORS1	6p21.3	HLA-Cw6
PSORS2	17q24-25	CARD14
PSORS3	4q34	IRF-2
PSORS4	1q21	Lorikrin, filagrin, Pglyrp3,4 ; S100, late cornified envelope genleri
PSORS5	3q21	SLC12A8, sistatin A, zinc finger protein 148
PSORS6	19p13	JunB
PSORS7	1p	PTPN22 (1p13), IL23R (1p32.1-31.2)
PSORS8/PSORSA1	16q	CX3CL1,CX3R1,NOD2/CARD15
PSORS9	4q31	IL15
PSORS10	18p11	
PSORS11	5q31-q33	IL12B
PSORS12	20q13	ZNF313/RNF114
PSORS13	6q21	TRAF3IP2

Yapılan araştırmalar sonucunda en sık rastlanılan SNP'ler farklı popülasyonlarda majör histokompatibilite kompleksi sınıf I (MHC class I) bölgesindeki HLA-A, HLA-B ve HLA-C'ye aittir (45). Bu allellerden ise psoriasisle en yüksek korelasyon gösteren daha önce de bahsedildiği gibi PSORS1 bölgesinde yer alan HLA-Cw*0602'dir. Psoriasis immunopatogenezinde artmış IL-23 ve Th17 aracılı kronik inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Avrupalı ve Çinli popülasyonlarda yapılan GWAS bulgularına göre psoriasisli bireylerde IL12B geni ile IL23R geni tespit edilmiştir. Bu da psoriasis patogenezinde IL23/Th17 aksının rolünü desteklemektedir (46).TNFAIP3 (TNF- α -induced protein 3) ve TNIP1 (TNFAIP3-interacting protein 1), NF- κ B sinyal yolağını regüle eder ve GWAS çalışmalarında psoriasisle güçlü ilişkisi olduğu ortaya koyulmuştur. IL-17 sinyalizasyonunda yer alan bir proteini kodlayan TRAF3IP2' deki (TRAF3- interacting protein 2) genetik varyantlar, psoriasise yatkınlığa neden olabilir (45). MHC sınıf I moleküllerine bağlanan peptidleri düzenleyici faktör olarak rol oynayan bir aminopeptidaz olan endoplazmik

retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP 1) kromozomun 5q15 bölgesinde yer almaktadır ve hem Avrupalı hem de Çinli popülasyonda psoriasisle ilişkilidir. Psoriasis patogenezi sırasında ERAP1 ve HLA-C arasındaki etkileşimin olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (33).

Sonuç olarak, son zamanlarda genetik alanındaki gelişmelerle birlikte psoriasis patogenezinde rol oynayan birçok gen ortaya koyulmuştur. GWAS ile psoriasis oluşumundan sorumlu immun sistem ve epidermisi etkileyen genetik komponentler tanımlanmış olmakla birlikte genetik faktörlerin ve yolların nasıl bir yol izlediğini açıklamak zordur. Patogenetik mekanizmalar anlaşıldıkça psoriasis tedavisinde sorumlu genlere yönelik müdahaleler hedeflenecektir.

2.4.2. TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER

2.4.2.1. Enfeksiyonlar

Çeşitli mikroorganizmaların psoriasis provoke ettiği ya da mevcut durumu alevlendirdiği uzun zamandan beri bilinmektedir. Psoriasisli hastaların %45'inde tetikleyici faktör olarak enfeksiyonlar suçlanmıştır (47). İlk kez 1950'li yıllarda döküntüden 1-2 hafta önce akut boğaz enfeksiyonu geçirildiği saptanmış ve serolojik olarak geçirilmiş streptokokal enfeksiyon varlığı anti-streptolizin titresi ölçümüyle kanıtlanmıştır (48).Psoriasis ile özellikle A grubu beta hemolitik streptokokal enfeksiyonlar ilişkilendirilmiştir; fakat daha sonraları C ve G grubu streptokoklarla da psoriasis görülebileceği bulunmuştur (49).

Streptokokal farenjit sonrasında özellikle guttat psoriasis gelişir. Daha sonraları kronik plak psoriasis de görüldüğüne dair çalışmalar yapılmıştır. Kronik plak psoriasisli hastalar kontrol grubuyla kıyaslandığında hastaların %20-30'unda A , C , G grubu beta hemolitik streptokoklar saptanmış , %25'inde de anti-streptolizin titresi yüksek olarak görülmüştür (50).

Tonsillerdeki streptokokal kolonizasyona yanıt olarak oligoklonal T hücre ekspansiyonu gelişir ve aynı T hücreler guttat psoriasisli hastaların derisinde ve periferel kanında bulunur.Streptokoklar fakültatif intraselüler bakterilerdir ve standart antibiyotik tedavisiyle yok edilemez. Guttat psoriasis tedavisinde antibiyotik tedavisinin etkinliğinin olmaması bu şekilde açıklanabilir (1). Tonsillektomi bazı hastalarda etkili bir yöntem olabilir (51).

Psoriasis keratinositlerde proliferasyona yol açan T hücre aracılı otoimmün bir hastalıktır. Bu açıdan bakıldığında psoriasis ile human immunodeficiency virus (HIV) arasında paradoksal bir ilişki vardır; fakat T hücre altgrupları, genetik yatkınlık , otoimmünite , immün

disregülasyona yol açan enfeksiyonlarla birlikte düşünüldüğünde HIV ile psoriasis birlikteliği anlaşılabilir (52). İmmün yetmezlikle ilişkili olabilen fulminan eritroderma, Reiter sendromu gibi psoriasis varyantlarında HIV araştırılmalıdır. HIV-ilişkili psoriasis, şiddetli bir klinik tabloyla seyrederek ve geleneksel psoriasis tedavisine dirençlidir, antiretroviral tedaviden bazen fayda görülebilir (52; 53).

2.4.2.2. İlaçlar

İlaçlar birçok yoldan psoriasis tetiklemektedir :

- I. Yatkınlığı olan ve olmayan bireylerde '*de novo*' olarak psoriasis oluşumu,
- II. Daha önceden olan psoriasis lezyonlarının alevlenmesi,
- III. Psoriasis olan hastalarda klinik olarak normal olan deride yeni lezyon oluşumu,
- IV. Tedaviye dirençli psoriasis gelişmesi şeklinde ortaya çıkar (54).

İlaçların tetiklediği psoriasis genellikle klinik olarak jeneralize plak psoriasis, palmoplantar püstüloz ve eritroderma olarak karşımıza çıkmaktadır. Psoriasisle güçlü ilişki içerisinde olan ilaçlar beta blokörler, lityum, sentetik antimalaryaller, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAII) , anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inhibitörleri), interferonlar ve tetrasiklinlerdir (54; 55). Bu ilaçların dışında literatürde psoriasis provoke eden amiodaron, terbinafin, benzodiazepinler, digoksin, imikimod gibi birçok ilaç bulunmaktadır; fakat bu ilaçlarla psoriasis arasında daha zayıf bir ilişki vardır (55).

2.4.2.3. Psikojenik Stres

Psikojenik stres, psoriasis alevlenmesinin yanı sıra hastalığın ilk kez ortaya çıkmasında rol oynayan tetikleyici bir faktördür.

Farber ve arkadaşlarının ortaya koyduğu psoriasis nörojenik inflamasyon hipotezine göre, stresli olaylar sonucunda derideki duyu liflerinin terminal uçlarından salınan 'substance P (SP)' ve 'Nerve Growth Factor (NGF)' gibi nörotransmitterler, genetik olarak yatkın kişilerde lokal nörojenik inflamasyona sebep olarak psoriasis patogenezinde rol oynarlar (56).

Hipotalamo-pitüiter-adrenal aks ile sempatik adrenomedüller sistem arasındaki dengesizlik stresle indüklenen psoriasis diğer olası sebebi olarak gösterilmiştir (56; 57). Stres psoriasis

şiddetlendirici bir faktör olsa da psoriasisin kendisi de önemli psikiyatrik sekellere neden olabilir (57). Bu stres döngüsünü kırmak, psoriasis tedavi yaklaşımının bir parçası olmalıdır.

2.4.2.4. Endokrinolojik Faktörler

Hipokalsemi, jeneralize püstüler psoriasis ile ilişkili bulunmuştur (58). Kalsiyum ve D vitamini keratinosit farklılaşması ve proliferasyonunda rol oynar. Keratinositler, adezyon için kalsiyum bağımlı moleküller olan kaderinlere ihtiyaç duyarlar. Bu faktörler göz önüne alındığında hipoparatiroidizmde ya da hipokalsemi yapabilen herhangi bir durumda özellikle püstüler psoriasis oluşumu tetiklenebilir (58; 59).

Gebelikte psoriasis seyri değişkenlik gösterir. Psoriasisli gebelerde yapılan bir çalışmada hastaların %55'inde psoriatik lezyonlar kaybolmuş, % 23'ünde ise lezyonlar kötüleşmiş, hastalık şiddetlenmiştir (60). Bu durum östrojen, progesteron ve kortizol düzeylerindeki artışa bağlı gelişen immünolojik değişikliklerle açıklanmaktadır. Gebelerde fetal rejeksiyonun engellenmesi için Th1 immunité Th2'ye doğru kayar. Bu değişiklik sonucunda Th1 aracılı oluşan hastalıklarda (psoriasis, romatoid artrit, multiple skleroz) iyileşme görülür (60; 61).

Prolaktin, psoriasis gelişimiyle sonuçlanabilecek immunostimulatif etkilere sahiptir. Keratinositlerde IL-17 gibi kemokinlerin üretimini artırır, T hücre maturasyonuna destek olur, IFN – γ üretimini ve anjiyogenezi uyarır (62). Psoriasis şiddeti ve prolaktin düzeyi arasında pozitif ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (63; 64).

2.4.2.5. Sigara, Alkol Kullanımı ve Obezite

Sigara kullanımının plak tip psoriasisli hastalar arasında normal popülasyona göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (1). Sigara kullanan bireylerde psoriasis gelişme riski artar, hastalık daha şiddetli seyreder ve psoriatik artrit gelişme ihtimali yüksektir (1). Püstüler psoriasisin lokalize formu olarak kabul edilen palmoplantar püstüloz ile sigara arasında kuvvetli bir ilişki vardır (65). Sigara ve psoriasis arasındaki ilişkiyi açıklayan birçok patofizyolojik mekanizma bulunmaktadır. Sigara , oksidatif stresi ve serbest radikal üretimini artırır, vasküler endotelial disfonksiyona sebep olur ve plasma viskozitesinde artışa yol açar. Nikotin, dendritik hücrelerden IL-12 sekresyonunu artırır. Çeşitli inflamatuvar hücreler uyarılarak tümör nekrozis faktör, interferon γ , IL- 2, GM-CSF gibi sitokinler üretilir. Bu

mekanizmalarla sigara içimi ile psoriasis ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezi açıklanmaktadır (66).

Alkol tüketimi genellikle psoriasisin kendisine bağlanmıştır. Psoriasisli hastalarda alkolün kötüye kullanımı daha sıktır (67). Alkol, var olan psoriasisini kötüleştirebilir ya da psoriasis gelişmesine yol açabilir. Yapılan çalışmalarda alkolizmin psoriasisli hastalarda mortalite ve morbidite açısından önemli risk faktörü olduğu görülmüştür. Alkol psoriasisli hastalarda hastalık şiddetinde artış, anksiyete ve depresyon, kardiyovasküler risk ve hepatik toksisite ile ilişkilendirilmiştir (68). Alkol alımı, hastalarda muhtemelen tedavide uyum problemi yaratarak tedaviye yanıtı azaltmaktadır (69).

Psoriasis, erişkin ve çocuklarda obezite ve yüksek vücut kitle indeksiyle ilişkili bulunmuştur (70). Psoriasis ile obezite arasındaki ilişki tam olarak açıklanamayıp daha çok hastaların sağlıksız davranış kalıpları ile ilişkilendirilmiştir; fakat son yıllarda yapılan çalışmalarla adipositler ve inflamatuvar tipteki makrofajların hastalık sürecine katkıda bulunabileceği görülmüştür. Adipoz doku , lipid ve glukoz metabolizmasında, inflamasyon ile koagülasyonda ve insülin aracılı olaylarda görev alan aktif endokrin bir organdır. Adipoz dokudaki aktive makrofajlar inflamatuvar mediatörlerin salınmasını uyarak obez psoriasisli hastalarda inflamatuvar sürece katkıda bulunur (70; 71).

2.4.2.6. Fiziksel Travma

Psoriasis güneş yanığı, viral egzantem, eski skar bölgeleri gibi kutanöz travmaya sebep olan durumlardan sonra ortaya çıkabilir (1; 14). Bu durum 1876 yılında Heinrich Koebner tarafından tanımlanmıştır ve ‘ Koebner fenomeni ’ olarak adlandırılmaktadır (72).

Psoriasisli hastaların %25’inde Koebner fenomeni pozitifdir ve HLA-C:06:02 pozitifliği olan bireylerde daha yaygındır (1; 39). Travma ile psoriatic lezyon oluşumu arasındaki süre genellikle 2-6 haftadır (14).

2.4.2.7. Aşılar

Aşılar ile psoriasis arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamaktadır. Literatürde BCG , H1N1 ve difteri-tetanoz aşısı sonrasında oluşan psoriasis vakaları bildirilmiştir (73). Aşı sonrasında oluşan lezyonlar enjeksiyon bölgesi dışında görüldüğünden bu durumu

köbnerizasyonla açıklamak yetersiz kalmaktadır. Aşı sonrası tetiklenen psoriasisın Koebner fenomeni sonucunda mı yoksa aşının tetiklediği birtakım immun mekanizmaların etkisiyle mi olduğu konusunda net bilgilere ulaşılamamıştır. Patogeneizde BCG aşısı sonrasında Th1 hücre yanıtı suçlanırken, belirtilen diğer aşılarda Th17 hücre aracılı sitokinlerde artış sebebiyle lezyonların oluşabileceği düşünülmektedir. BCG aşısı sonrasında psöriatik artropati, plak ve guttat psoriasis oluşurken , H1N1 ve difteri-tetanoz aşısı sonrasında guttat psoriasisli vakalar bildirilmiştir (73; 74).

2.5. İMMUNOPATOGENEZ

Psoriasis genetik olarak yatkın bireylerde ortaya çıkan, deride inflamatuvar plakların gelişimiyle karakterize immun aracılı kompleks bir hastalıktır. Patogeneizde önceleri primer olarak keratinositlerdeki hiperproliferasyon sorumlu tutulurken, son zamanlarda yapılan çalışmalarla immun sistemdeki disregülasyonun önemli rol oynadığı anlaşılmıştır.

Doğal ve kazanılmış immun sistemin, keratinosit fonksiyonlarının ve vasküler yapıların disregülasyonu psoriasis gelişmesine neden olur (14).

2.5.1. DOĞAL İMMUN SİSTEM

Psoriasis patofizyolojisinden sorumlu doğal immun sistemin bileşenlerini dendritik hücreler, makrofajlar ve nötrofiller oluşturur. Bu hücrelerden salınan interferon alfa, TNF- α , IL-23 gibi sitokinler psoriasis oluşumunda görev alır (75).

2.5.1.1. Hücresel Bileşenler

Plazmasitoid dendritik hücre ve myeloid dendritik hücre olmak üzere iki tip dendritik hücre psoriasis patogenezinde katkıda bulunur.

Plazmasitoid dendritik hücreler normal deride nadiren bulunurken psoriasisın erken dönem lezyonlarında sayıları artmıştır. Bu hücreler primer olarak antiviral immuniteden ve otoimmün yanıtın başlangıcından sorumlu olan IFN- α üretiminden sorumludur (76). Erken psöriatik lezyonlarda IFN- α üretiminde artış görülmüştür (77). Yapılan bir çalışmada psöriatik lezyonların gelişimi plazmasitoid hücrelerden üretilen IFN- α ' ya bağlanmıştır (78).

Psoriatik deride myeloid dendritik hücrelerin sayısı belirgin olarak artmıştır. Ayrıca psoriasiste IFN- α ve diğer inflammatuar sitokin ve kemokinlerin salınmasına yanıt olarak artan myeloid dendritik hücrelerin özellikle inflamasyonda görev alan bir alt grubu saptanmıştır (79; 80). Myeloid dendritik hücreler TNF- α gibi T hücre aktivitesini etkileyen bir dizi inflammatuar sitokin üreten güçlü antijen sunan hücrelerdir. Ayrıca, CD4+ hücrelerin Th17 hücrelere farklılaşmasını sağlayan IL-23 ile Th1 hücreler ve CD8+ T hücrelerin gelişimini uyaran IL-12 üretiminde görev alırlar (81). Aynı zamanda IL-20 (keratinosit fonksiyon düzenleyicisi) ve nitrik oksit (vazodilatör ajan) salınımıyla keratinositleri ve kutanöz vaskülariteyi etkilerler (82).

Makrofajların psoriasisteki yeri tam olarak anlaşılamamıştır. Psoriatik derideki makrofajlar bazal membrana yakın yerleşirler ve sitokin üretilip T hücrelerine antijen sunarak hastalığa katkıda bulunurlar (83).

Psoriasis lezyonlarında nötrofiller belirgin olarak bulunur ve epidermiste 'Munro mikroabseleri' denilen birikimler yaparlar. Makrofajlara benzer şekilde nötrofillerin de psoriatik inflamasyonda rol aldığı düşünülmektedir (84). Son çalışmalarda nötrofillerin, psoriatik plaklarda multiple etkiye sahip önemli bir sitokin olan IL-17A üretiminde görevi olduğu gösterilmiştir (85).

2.5.1.2. Sitokinler

Plazmasitoid dendritik hücrelerden salınan IFN- α psoriatik deride bulunur (76). Psoriasiste IFN- α varlığını destekleyen bir bulgu da IFN- α ile sistemik tedavi görenlerde psoriasis alevlenmesidir (86). Ayrıca lokal olarak IFN- α üretimini arttıran topikal imikimod uygulananlarda psoriasis ve psoriasis benzeri hastalık gelişme riski artmıştır (87).

TNF- α , psoriasis dahil birçok inflammatuar hastalıkta rol oynayan proinflammatuar bir sitokindir. Psoriatik derideki aktive dendritik hücreler, Th17 ve Th1 hücreler, keratinositlerden TNF- α üretilir (88).

- Psoriasisli hastalarda lezyon olan bölgede yüksek TNF- α seviyesi (89)
- TNF- α 'nın farmakolojik inhibitörleriyle psoriasiste dramatik klinik yanıt elde edilmesi (infliksimab, adalimumab) (90)
- Bir TNF- α inhibitörü olan etanersept ile dolaşan TNF- α 'nın kaldırılmasıyla psoriatik deride epidermal hiperplazinin azalması ve dendritik hücrelerle T

hücrelerinin sayısının azalması (91), TNF- α 'nın psoriasisteki önemini desteklemektedir.

IL-23, Th17 hücrelerin proliferasyonu ve sağkalımından sorumlu düzenleyici bir sitokindir. Th17 hücreler ise Crohn hastalığı, psoriasis gibi birçok otoimmün hastalıkta sayıları artan T hücre alt grubudur (92). IL-23 çoğunlukla myeloid dendritik hücrelerden , az miktarda da keratinositlerden üretilir (93). Psoriasisli bireylerde lezyonlu deride normal deriye kıyasla IL-23 düzeyleri yüksektir ve psoriasisin etkili tedavisi sonrasında IL-23 düzeyleri azalır. Normal fare derisine IL-23 enjeksiyonu sonucunda klinik ve histolojik olarak psoriasis benzer değişiklikler oluşur (94). IL-23 reseptör bileşenlerini kodlayan genler ile IL-23'ün p40 ve p19 alt gruplarındaki polimorfizm psoriasis ile ilişkilendirilmiştir (95). IL-23'ün IL-23 reseptörüne bağlanmasını engelleyerek Th17 hücreler üzerindeki etkisinin ortaya çıkmasını engelleyen monoklonal bir antikör olan ustekinumab, psoriasis tedavisinde büyük oranda etkili bulunmuştur (96). Tüm bu durumlar IL-23'ün psoriasis patogenezinde önemli rol aldığını göstermektedir.

IL-12 de IL-23 gibi aktive olmuş myeloid dendritik hücrelerden üretilir ve Th1 hücrelerin farklılaşmasını uyarır. Psoriatik lezyondaki artmış Th1 hücre sayısı ve Th1 hücre ürünü olan IFN- γ miktarı IL-12'nin psoriasisteki rolünü dolaylı yoldan açıklamaktadır (97).

2.5.2. KAZANILMIŞ İMMUN SİSTEM

T hücreleri ve sitokinlerinin psoriasisteki rolü siklosporin gibi T hücre yanıtını inhibe eden ilaçların psoriasisde kullanılmaya başlamasıyla anlaşılmıştır (98).

2.5.2.1. Hücresel Bileşenler

CD4 (+) yardımcı T hücreleri psoriatik deride dermal inflamatuvar infiltratta bulunur. Psoriasisde majör olarak CD4 (+) T hücrelerinin Th17 alt grubu bulunur daha az miktarda da Th1 ve Th 22 hücreler vardır. Önceleri Th1 hücrelerinin önemli olduğu düşünülürken şimdi Th17 hücrelerin patogeneizde daha önemli rol aldığına inanılmaktadır (99).

Th17 hücrelerinin keşfiyle birlikte psoriasis patofizyolojisindeki önemi anlaşılmışve tedavide hedefe yönelik spesifik ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. İnflamatuvar dendritik hücreler tarafından üretilen IL-1, IL-6, IL-23 ve TGF- β 'nın etkisiyle Th17 hücreler psoriatik deride bulunur. IL-23 tarafından uyarılan Th17 hücrelerin aktivasyonu ile IL-17A ve IL-22 üretilerek keratinosit aktivasyon ve büyümesi uyarılır (100).

Th1 hücreler IFN- γ , IL-2 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri üretir. IFN- γ bu hücrelerden üretilen ana sitokindir ve lezyon olmayan psoriasisli deride psoriasis benzeri değişiklikleri uyarır (101).

Sitotoksik CD8 (+) T hücreler psoriatik deride epidermiste bulunur ve CD4 (+) T hücreler ile kıyaslandığında daha pasif bir role sahiptir. Sitolitik enzimler üretmelerine rağmen psoriasisteki rolü , IL-17A gibi inflamatuvar sitokinlerin arttırılmasında görev almasıdır (102).

Psoriasis lezyonlarında T regülatuar hücrelerin baskılayıcı fonksiyonlarında defektler bulunmuştur. Regülatuar hücrelerdeki fonksiyon kaybı sonucunda, oluşan bağışıklık yanıtının azaltılması yetersizdir. Bu da psoriasisteki kontrolsüz inflamasyondan sorumludur (103).

2.5.2.2. Sitokinler

IL-17A, Th17 hücrelerinden üretilir; psoriasisli hastaların serumlarında ve psoriatik lezyonlarda yüksek oranda bulunur (104). IL-17A, nötrofillerin aktivasyonu, nötrofil apoptozisinin inhibisyonu, anjiyogenezin arttırılması, TNF- α , IL-1, IL-6 gibi inflamatuvar sitokin salınımının uyarılması ve birtakım kemokinlerin artışıyla direk keratinosit aktivasyonuna sebep olarak psoriasis patogeneğinde rol oynar (104; 105).

IL-22 de psoriasisli hastaların kanında, lezyonlarında yüksek olarak bulunmuştur ve tedaviyle IL-22 seviyesinde düşüş izlenmiştir (104; 106). IL-22, Th17 ve Th22 hücreleri tarafından üretilir. Keratinositlerin büyüme ve aktivasyonunu arttırırken, immun sistem hücreleri üzerine etkisi minimaldir. IL-22 aracılı sinyaller STAT3 yoluyla keratinositlerde hiperproliferasyon yapar, aynı zamanda antimikrobiyal peptidlerin salgılanmasını ve matriks metalloproteinaz üretimini uyarır (106; 107).

2.5.3. KERATİNOSİTLER

Psoriasiste etkilenen derinin karakteristik özelliği keratinositlerdeki hiperproliferasyondur. Proliferasyon fazındaki hücreler normalin iki katına çıkmıştır. Normal deride germinatif tabakadaki hücrelerin %60-70'i büyüme fazındayken, psoriasislilerde germinatif hücrelerin %100'e yakını büyüme fazına geçmiştir. Epidermisteki kök hücre sayısının fazla olması, hücrelerin bölünme siklus sayısında artış, hücrelerin apoptoza dirençli olması ve apoptozun azalması sonucunda deride hiperkeratotik papül ve plak görünümü ortaya çıkmaktadır (108).

Beta-defensinler, katelisidinler ve psoriasin (S100A7) gibi keratinosit kökenli antimikrobial peptidler travmayla artabilmekte ve erken dönem psoriatik lezyonlarda artmış miktarda bulunmaktadır. Antimikrobial peptidler, dendritik hücreler ile T hücreleri üzerinde hem kemoatraktan hem de immunmodülatör etkiye sahiptir ve kutanöz inflamasyona katkıda bulunurlar (109). Psoriasisın başlangıç dönemiyle ilgili bir teoriye göre katelisidin ailesinden LL-37 deride artmıştır. LL-37 kendi DNA'sını bağlayabilir, Toll-like reseptör (TLR) – 9 üzerinden plazmasitoid dendritik hücrelerden IFN – α üretimini uyarır. LL-37'nin aynı zamanda psoriasiste antijenik özellikte olduğu gösterilmiştir; hem CD4(+) hem de CD8(+) T hücrelerini uyarır (110).

İmmun hücreler tarafından üretilen sitokinlerin etkisi sonucunda psoriasisın karakteristik keratinosit hiperplazisi gelişir. IL-22, Th17 hücreler tarafından üretilir ve psoriatik lezyonlardaki epidermal değişikliklerin çoğundan sorumludur. Hem IL-22 hem de IL-20 psoriatik lezyonlarda yüksek oranda eksprese edilirler ve epidermal kalınlıktaki değişikliklerden, maturasyon defektlerinden ve antimikrobial peptidlerin artmasından sorumludur (106; 111).

2.5.4. VASKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

Psöriatik plaklardaki endotelial hücrelerden yüksek miktarda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), prostaglandinler ve nitrik oksit üretilir; bunların sonucunda kalın, kırılğan , tortuöz damarlar oluşur (112). Yapılan bir çalışmada epidermiste VEGF'yi aşırı eksprese eden transgenik farelerde psoriasiform deri değişikliklerinin geliştiği görülmüştür (113).

2.6. KLİNİK ÖZELLİKLER

Psoriasis oldukça değişken morfolojiye sahip olan papüloskuamöz bir hastalıktır. Papül, püstül, jeneralize eritem şeklinde görülebilir; fakat klasik olarak iyi sınırlı, gri, gümüş-beyaz, kuru skuamlı, eritemli papül ve plaklar şeklinde ortaya çıkar. Lezyonlar tipik olarak skalpte, lumbosakral bölgede ve diz, dirsekte simetrik olarak yerleşirler. Psoriasisli bireylerde deri dışında tırnaklar, eklemler ve mukozalar da etkilenir (114).

Atopik dermatitteki kadar yoğun olmasa da psoriasisli hastalardaki ana semptom kaşıntıdır ve hastaların yaşam kalitesini ciddi oranda bozabilmektedir. Eritrodermik veya püstüler psoriasiste nadiren deride gerginlik ve yanma hissi olabilir. Özellikle palmoplantar ve

fleksural bölgedeki lezyonlarda fissür olduğu zaman ağrı baskın semptom olarak karşımıza çıkar. Saçlı deride ise kalın skuamlar daha sık görülmekte ve hastalarda psikososyal problemlere sebep olmaktadır (1; 9).

Psoriasis hastalığının başlangıç yaşı, etkilenen vücut yüzey alanı, dağılım paterni, lezyonların morfolojisi, anatomik bölge gibi özellikler gibi oldukça çeşitli şekillerde sınıflandırılmaktadır.

Tablo 2.2.Psoriasisin klinik sınıflandırılması (115)

Sınıflandırma kriteri	Klinik fenotip
1. Başlangıç yaşı	Tip I psoriasis : < 40 yaş Tip II psoriasis : > 40 yaş
2. Etkilenen vücut yüzey alanına (VYA) göre hastalığın şiddeti	Hafif psoriasis : < %5 VYA Orta şiddette psoriasis : %5-10 VYA Şiddetli psoriasis : > %10 VYA
3. Dağılım paterni	İnvers, seboreik
4. Morfolojisi	Non-püstüler: Plak, guttat, eritrodermik, Püstüler: Jeneralize/lokalize
5. Anatomik bölge	Skalp psoriasis, palmoplantar psoriasis, anogenital psoriasis, tırnak psoriasis, psoriatik artrit
6. Hastalığın evresi	Stabil plak psoriasis Stabil olmayan erüptif psoriasis

Psoriasis morfolojik olarak non-püstüler ve püstüler olmak üzere iki ana sınıfa ayrılarak incelenir.

2.6.1. NON – PÜSTÜLER PSORİASİS

2.6.1.1. Kronik Plak Psoriasis

Psoriasis vulgarisin en sık görülen tipi tüm vakaların yaklaşık %80-90'ını oluşturan kronik plak psoriasisidir (1; 115). Lezyonlar, genellikle eritemli makül ve papül olarak başlayıp

perifere doğru yayılarak plakları oluşturur. Gümüşi skuamlı, keskin sınırlı, yuvarlak/oval eritemli plaklar klasik lezyondur. Etkilenen vücut yüzeyi değişkenlik gösterir. Genellikle simetrik olarak ortaya çıkar. En sık tutulan bölgeler saçlı deri, diz, dirsek ve lumbosakral bölgedir. Lezyonların bu bölgelere yoğunlaşmasının sebebi travmaya bağlanmaktadır. Hastaların %45'inde genital bölge etkilenir. Plaklar aynı bölgede aylar hatta yıllarca bulunabilir. Hastalığın kronik seyretmesine rağmen bazen tam remisyon görülebilir. Hastaların yaklaşık %15'inde beş yıllık remisyon dönemleri bildirilmiştir (14).

Periferal genişlemeye birlikte lezyonlar farklı konfigürasyonlar geliştirebilir (114) :

- Psoriasis gyrata : kıvrımlı doğrusal desenler
- Annular psoriasis : lezyon merkezindeki iyileşmeye bağlı olarak gelişen halka benzeri görünüm
- Psoriasis follikülaris : pilosebace foliküllerin açıklıklarına yerleşen minik skuamlı papüller

Rupoid ve ostraseöz psoriasis, plak psoriasisin farklı morfolojik alt tiplerini oluşturur. Rupoid plaklar küçük (2 - 5 cm çapında) ve oldukça hiperkeratotiktir, deniz kabuklarını andırır. Ostraseöz psoriasis ise istiridye kabuğu şeklinde, konkav merkezi olan hiperkeratotik plaklardan oluşur (114).

Lezyonlar genellikle merkezden iyileşmeye başlar bunun sonucunda annuler veya polisiklik bir görünüm ortaya çıkar. Lezyonlar geriledikten sonra postinflamatuvar hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon (psöriatik lökoderma) görülebilir (116). Bazen plaklar iyileşirken lentigo benzeri lezyonlar gelişir (1).

Psoriasisli hastalarda kaşıma, dövme, güneş yanığı, böcek ısırıklıkları gibi direk kutanöz travmayı takiben yeni lezyon gelişebilir, bu durum 'Koebner fenomeni' olarak adlandırılır. Lezyon çıkışı genellikle travma sonrası 10. ile 20. günler arasında meydana gelir; fakat bu süre 3 gün kadar kısa 2 yıl kadar uzun bir süreci alabilir (72). Koebner fenomeninin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Patogeneizde etkili olabilecek iki önemli sebep öne sürülmüştür. Bunlardan ilki, oluşan non-spesifik inflamatuvar yanıt sonrası psoriasis gelişimini uyaran sitokinler, stres proteinleri, adezyon molekülleri ve otoantijenlerin üretilmesinin uyarılmasıdır. İkincisi ise T ve B hücreleri, otoantikör ve immün birikimleri içeren hastalığa özgü reaksiyonların olmasıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile Koebner fenomeninde, keratinosit proliferasyonu, anjiyogenez ve T hücre aktivasyonunda görev alan NGF'nin rolü anlaşılmaya başlanmıştır. Kutanöz travma sonrasında 24. saatte NGF deride fark edilmeye

başlar ve ikinci haftada maksimum düzeyine ulaşır (72; 117). Başka bir çalışmada ise ‘basic Fibroblast Growth Factor (bFGF)’ün travma sonrasında keratinositlerde mitojenik etkiye sebep olarak Koebner fenomenini oluşturduğundan bahsedilmiştir (118).

Plak tip psoriasisde tanıya yardımcı olan birtakım fenomenler bulunmaktadır. Psoriatik plağın yüzeyi künt bir cisimle kazındığında skuamalar beyaz tabakalar halinde kalkar. Bu deskuamasyon ‘mum lekesi fenomeni’ olarak adlandırılır ve parakeratotik hiperkeratozun bir bulgusudur. Psoriatik plak kazınmaya devam edildiğinde lezyona yapışık ıslak bir tabaka elde edilir. Bu epidermin dermal papillasının son tabakasıdır, ‘son zar fenomeni’ olarak bilinir ve psoriasis için patognomonik bir bulgudur. Plakların daha fazla kazınmasıyla eritematöz zeminde küçük kanama odakları görülür. ‘Auspitz fenomeni’ denilen bu bulgu dermal papillalardaki papillomatozisin sonucunda ortaya çıkar (9). İyileşmek üzere olan psoriatik plakların etrafında ‘Woronoff halkası’ adı verilen hipopigmente maküler halka gözlenebilir. Woronoff halkasının patogenezi henüz açıklanamamakla birlikte iyileşmekte olan lezyonlardaki azalmış prostaglandin düzeyiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (119).

2.6.1.2. Guttat Psoriasis

Psoriasisli hastalardaki guttat psoriasis oranı oldukça değişkenlik göstermektedir. Yapılan birçok çalışmada psoriasisli hastaların %30’undan azında guttat psoriasis geliştiği bulunmuştur. HLA-Cw*0602 alleli ve psoriasis arasındaki ilişki guttat psoriasisli hastalarda daha güçlüdür (120).

Guttat psoriasis çocuklarda ve adölesanlarda daha yaygın görülür, sıklıkla streptokokal üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında oluşur. Streptokokal enfeksiyon ile deri lezyoları gelişimi arasındaki latent peryod 2-3 hafta kadardır (121). Hastaların yarısından fazlasında streptokokal enfeksiyonların bulgusu olan antistreptolizin O, anti-DNaz B veya streptozim titresi yüksek olarak bulunur (14).

Guttat psoriasis, çok sayıda küçük psoriatik papül ve plakların aniden ortaya çıkmasıyla karakterizedir. Lezyonların boyutu genellikle 2-15 mm arasındadır, primer tutulum yerleri gövde ve ekstremitelerin proksimal bölgeleridir (121). Lezyonlar damla şeklinde ortaya çıkar, monomorfik ve aynı gelişim evresindeki eritemli, daha az skuamlı papüllerle karakterizedir (115).

Hastalığın seyri tam olarak tahmin edilemez. Birkaç hafta veya ay içerisinde spontan olarak gerileyebilir, guttat lezyonlar sürekli hale gelebilir ya da plak psoriasisle ilerleyebilir. Çocuklarda akut gelişen guttat psoriasis genellikle kendini sınırlar, erişkinlerde ise guttat atak kronik plak psoriasis ile sonuçlanabilir. Bir çalışmada akut guttat psoriasis atağı geçiren hastaların %33'ünde kronik plak psoriasis geliştiği saptanmıştır (114). Plak psoriasis geliştiren hastalarda solunum yolu enfeksiyonları ile guttat psoriasis gelişimi tetiklenebilir. PSORS1 gen lokusuyla hem kronik plak psoriasis hem de guttat psoriasis güçlü ilişki içindedir, bu durum hastalık seyrinde iki kliniğin birlikteliğini açıklayabilir (116).

2.6.1.3. Eritrodermik Psoriasis

Eritrodermik psoriasis, psoriasisin nadir görülen şiddetli bir varyantıdır. Psoriatik hastalar arasındaki prevalansı %1-2.25 civarındadır. HLA-Cw6, HLA-B57, HLA-B13 ve HLA-B17'nin kronik plak tip psoriasisle, IL36RN mutasyonlarının ise püstüler psoriasisle ilişkisi bilinirken eritrodermik psoriasisin genetik temeli tam olarak bilinmemektedir (122). Eritrodermik psoriasis olan 60 hastanın dahil edildiği bir çalışmada erkek kadın oranı 3:1, ortalama yaş ise 53.7 olarak bulunmuştur (123).

Eritrodermik psoriasis akut veya kronik başlangıçlı olabilir. İki şekilde ortaya çıkabilir: Kronik plak psoriasisin ilerleyip vücudun çoğunluğuna yayılmasıyla ya da güneş yanığı, travma, emosyonel stres, alkol, sistemik hastalıklar (T hücreli lenfoma, gut), HIV, steroidlerin ani kesilmesi gibi tetikleyici ajanlar sonrasında oluşur (114; 115; 122).

Eritrodermik psoriasis, jeneralize eritem, skuam, ödem, kaşıntı, etkilenen bölgelerde kıllarda kayıp, palmoplantar veya diffüz deskuamasyon şeklinde ortaya çıkar. Tırnak bulguları oldukça yaygındır. Hafif derecedeki pitting ile şiddetli onikodistrofiye kadar değişken kliniği bulunmaktadır. El tırnakları ayak tırnaklarından daha fazla etkilenir. Eritrodermik psoriasisli hastalar ayrıca sistemik semptomlara sahiptir: hipotermi/hipotermi, taşikardi, halsizlik, iştahsızlık, dehidratasyon, lenfadenopati, artralji, myalji, insomnia, terleme/titreme, kilo değişiklikleri, kaşeksi ve nadiren de yüksek debili kalp yetmezliği görülebilir. Laboratuvar bulgularında ise masif protein ve sıvı kaybı, lökositoz, anemi, yüksek C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı, elektrolit anormallikleri ve daha az olarak karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler görülebilir (9; 14; 122).

2.6.2. PÜSTÜLER PSORİASİS

Steril, non-foliküler püstüllerden oluşan püstüler psoriasis jeneralize ve lokalize olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenir.

2.6.2.1. Jeneralize Püstüler Psoriasis

Jeneralize püstüler psoriasis (JPP), sıklıkla 40-60 yaş arasındaki orta yaşlı bireylerde görülür; fakat az da olsa infantlarda ve çocuklarda da görülebilir (124). Çocuklardaki püstüler psoriasisın en sık tipi annular püstüler psoriasisidir (1; 125).

JPP, klasik olarak psoriasisın bir varyantı olarak kabul edilse de patogeneizde rol oynayan genetik faktörler farklıdır. Bu hastaların çoğunluğunda IL-36'nın reseptörüne bağlanmasını etkileyerek proinflamatuvar sinyal yollarını inhibe eden IL-36 reseptör antagonistini (IL36 Ra) kodlayan IL36RN genindeki mutasyon saptanmıştır. JPP'de IL36RN mutasyonu dışındaki genetik çalışmalar kısıtlıdır (126). Şiddetli JPP'si olan bir çocuk hasta ile erken başlangıçlı JPP'si olan erişkin bir hastada CARD14 (caspase recruitment domain family member 14) geninde mutasyon bildirilmiştir (127).

Tetikleyici ajan olarak ilaçlar ile üst solunum yolu enfeksiyonları suçlanmaktadır. Tedavide kullanılan siklosporin, ustekinumab, sistemik steroid ve potent topikal steroidlerin aniden kesilmesi sonrasında ya da TNF- α inhibitörleri ve ustekinumab gibi ajanlarla tedavi sırasında JPP gelişebilir (124).

JPP'nin iki major tipi bulunmaktadır: akut jeneralize püstüler psoriasis (von Zumbusch) ve subakut annular jeneralize püstüler psoriasis. Gebelikte görülen püstüler psoriasis (impetigo herpetiformis) akut jeneralize püstüler psoriasisın bir alt grubu olarak düşünülmektedir (1).

- **Akut jeneralize püstüler psoriasis (von Zumbusch)** :Akut JPP, ani gelişen yaygın, ağrılı eritemli yamalar veya ince plaklar üzerinde çok sayıda iğne ucu büyüklüğündeki steril püstüllerle karakterizedir (9). Püstüller birleşerek daha büyük pürülan birikimler oluşturabilir. Lezyonlar birkaç gün içinde eritem ve yoğun skuam bırakarak iyileşir. Eritroderma gelişebilir (1; 124).

Tekrarlayan püstül epizodlarının olması akut JPP'nin klasik özelliğidir. Hastalarda ateş, halsizlik, titreme , artralji, alt ekstremitelerde ödem, sarılık , oküler anormallikler (konjonktivit, üveit) gelişebilir (128). Tırnaklarda kalınlaşma ya da

subungal püy oluşumu sonrası onikolizis görülebilir (1). Mukozal tutulum oral püstüller veya coğrafik dil şeklinde ortaya çıkar (116; 124).

Gebelikte görülen püstüler psoriasis impetigo herpetiformis olarak adlandırılır (116). Genellikle üçüncü trimesterde ortaya çıkar fakat daha erken veya postpartum dönemde de görülebilir. Eritemli plakların periferinde yerleşen steril püstüllerle karakterizedir. Plaklar perifere doğru genişler, lezyon merkezinde erozyon, kurut görülebilir. Püstüller konsantrik halkalar şeklinde dizilebilir. Erüpsiyon fleksural bölgelerden başlayarak sentrifugal olarak yayılır. Genellikle ekstremiteler ile gövde tutulur; eller, ayaklar ve yüz etkilenmez. Oral ve özefageal erozyonlar gelişebilir. Tırnaklarda onikolizis, pitting görülebilir. Kaşıntı genellikle yoktur. Sistemik semptomlar şiddetlidir. Halsizlik, ateş, anoreksi, bulantı, kusma, ishal, kas spazmları olabilir. Lökosit ve eritrosit sedimentasyon hızında yükseklik yaygın olarak saptanır (1). Hipoparatiroidizmle ilişkili olarak gelişen hipokalsemi hastalığı tetikleyebilir, tetani, deliryum, epileptik atağa sebep olabilir (129).

- **Subakut annular jeneralize püstüler psoriasis :** Bu hastalardaki tekrarlayan subakut erüpsiyon, periferde püstüllerin olduğu annular veya figüre eritemli plaklar şeklinde ortaya çıkar. Lezyonlar sentrifugal olarak yayılır (14). Genellikle sistemik semptomlar görülmez (1). Çocuklarda ve infantlarda görülen en sık jeneralize püstüler psoriasis tipidir (125).

2.6.2.2. Lokalize Püstüler Psoriasis

Temel olarak el, ayak ve parmakları tutar. Akrodermatitis continua Hallopeau ve palmoplantar püstüloz olmak üzere iki tipi bulunmaktadır (14).

- **Akrodermatitis Continua Hallopeau :** Daha önceleri ‘dermatitis repens’ olarak adlandırılan akrodermatitis continua Hallopeau püstüler psoriasisın nadir görülen bir formudur (1). Primer olarak el ve ayak parmakların distalini, tırnak katlantılarını ve tırnak yatağını tutan kronik, tekrarlayan, steril püstüllerle karakterize bir hastalıktır. Sıklıkla orta yaşlı kadınlarda görülür (130).

Etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Parmaktaki enfeksiyonun ya da travmanın hastalığı başlattığı düşünülmektedir. Bazı hastalarda jeneralize püstüler psoriasise benzer şekilde IL36RN geninde mutasyon bildirilmiştir (1; 130).

Hastalık başlangıçta bir veya iki parmağa lokalize olarak ortaya çıkar. El parmaklarının tutulumu ayak parmaklarına göre daha sıktır. Zamanla tek parmaktaki lezyonlar diğer parmaklara ve el, ön kol ve ayağın proksimallerine yayılabilir (116). Tırnak yatağı ve mariksin kronik tutulumuna bağlı olarak onikodistrofi ve anonişi gelişebilir. Distal falankslarda atrofi ve osteolizis görülebilir (115).

- **Palmoplantar Püstüloz :** Palmoplantar bölgede eritemli skuamlı plaklar ve steril püstüllerle karakterizedir (116). Palmoplantar püstülozun (PPP) psoriasisın bir varyantı mı yoksa bağımsız bir antite mi olduğu konusunda tartışmalar vardır.

Genel popülasyondaki prevalansı 0.01-0.05% 'tir. Kadınlar erkeklere göre beş kat daha fazla etkilenir, genellikle orta yaşlı erişkinlerde görülür (1).

Patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Çevresel faktörler ile genetik hastalık gelişimine katkıda bulunabilir. Sigara içimi ile PPP arasında oldukça güçlü bir ilişki vardır. Stres, biyolojik ajanlar, enfeksiyonlar (akut veya kronik tonsillit, dental enfeksiyon, kronik sinüzit), metal (nikel)allerjisi gibi durumlar PPP'yi tetikleyebilir (131; 132; 133).

PPP, palmoplantar bölgeye sınırlı 1-10 mm boyutundaki steril püstüllerle karakterizedir. Püstüller sıklıkla koalesans verir ve birkaç gün içerisinde kahverengi makül ve hiperkeratoz ile geriler. Püstülleri çevreleyen bölgede keskin sınırlı eritem, hiperkeratoz ve deskuamasyon bulunur. Hastalar genellikle kaşıntı ve yanmadan şikayetçidir; fissür bulunuyorsa ağrı, kanama olabilir (1; 9).

Hastalarda palmoplantar bölge dışında, önkollar, dirsekler, ayak dorsali, bacaklarda, non-püstüler psoriasis benzeri deri döküntüsü görülebilir. PPP'te tırnak bozuklukları da sıktır. Subungal püstüller, onikolizis, pitting, tırnak destrüksiyonu, tırnakta diskolorasyon görülebilir. Non-spesifik artrit, artralji PPP'ye eşlik edebilir.

PPP, SAPHO (sinovit, akne, püstüloz, hiperosteoze, osteit) sendromunun kutanöz bulgularından biridir (14; 116). PPP ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bu hastalarda otoimmün tiroid hastalığı prevalansı artmıştır, tiroid otoantikörleri yüksektir. Bozulmuş kalsiyum homeostazi, diyabet, dislipidemi ve gluten hassasiyeti ile birlikteliği bildirilmiştir; fakat aralarındaki ilişki net olarak açıklanamamaktadır (1; 134).

2.6.3. ETKİLENEN ANATOMİK BÖLGEYE GÖRE PSORİASİS FENOTİPLERİ

2.6.3.1. Skalp Psoriasis

Psoriasisli hastaların %50-80'inde saçlı deri tutulumu bildirilmiştir (135). Tüm saçlı deri etkilenebilir veya değişken boyutlarda, multiple sayıda papül ve plak görülebilir. Keskin sınırlı, gümüşü skuamlı, eritemli, kalın plaklarla karakterizedir. Lezyonlar saç çizgisini de tutarak yüze, retro-auriküler bölgeye doğru yayılabilir (9; 14). Saçlı deriye veya kıl shaftına yapışık, kalın, gümüşü skuamlı lezyonlarla karakterize olan pitriyazis amiantase, çocuk ve genç erişkinlerde psoriasisin ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilir (1; 135).

Skalp psoriasis genellikle saç dökülmesine sebep olmaz. Fakat bazen telogen kılların dökülmesinde artış ve psoriatik plaklarda saç yoğunluğunda azalma görülebilir. Eritrodermik psoriasisde şiddetli saç dökülmesi olabilir. Kronik , şiddetli, hiperkeratotik skalp psoriasis skatrisyel alopesiye yol açabilir (135; 136).

2.6.3.2. Seboreik Psoriasis (Sebopsoriasis)

Hem psoriasis hem de seboreik dermatit özelliklerini taşıyan inflamatuvar deri hastalığı seboreik psoriasis olarak tanımlanır. Lezyonlar seboreik dermatitin tipik yerleşim yerleri olan paranazal bölgeler, dış kulaklar, kaşların medial kısmı, saç çizgisi, presternal ve interskapuler göğüs duvarına yerleşir. Genellikle plak psoriasis olan bireylerde görülür. Seboreik psoriasis izole olarak ortaya çıktığında seboreik dermatitten ayırımını yapmak zordur. Bu antitenin seboreik dermatitin köbnerizasyon ile psoriasis tetikleme sonucu oluştuğu düşünülmektedir (1; 137).

2.6.3.3. Fleksural Psoriasis (İvers Psoriasis)

Fleksural psoriasis, inguinal bölge, aksilla, submammaryal bölge, gluteal kleft, umblikus ve diğer vücut katlantılarını tutar. Psoriasisli hastaların yaklaşık olarak %3-7'sini etkiler (138). Erişkinlerde daha sık görülür, obeziteyle ilişkilendirilmiştir. Fleksural psoriasis, primer olarak ortaya çıkabilir ya da bu bölgelerdeki enfeksiyonlara veya seboreik dermatitin tetiklediği Koebner fenomeninin sonucunda ortaya çıkar (1). Antibakteriyel, antifungal tedaviye yanıtızsızlık olduğu durumlarda bu bölgelerde fleksural psoriasisten şüphelenilmelidir.

Klinikte lezyonlar ince, keskin sınırlı, eritemli, parlak plaklar şeklinde ortaya çıkar; skuam genellikle yoktur veya çok hafiftir. Fleksural psoriasisde sürtünme ve terlemenin sonucu olarak irritasyon bulguları görülebilir (139).

2.6.3.4. Palmoplantar Psoriasis

Palmoplantar psoriasis, karakteristik olarak palmar ve plantar bölgeyi tutan psoriasisin bir alt grubudur; hiperkeratotik, püstüler veya mixed morfolojide olabilir. Tüm yaş grubundan bireyler etkilenebilir. Palmoplantar psoriasis tüm psoriasis vakalarının yaklaşık %3 ila %4'ünü oluşturur. Lezyonlarda kaşıntı, ağrı ve fissür görülebilir. Spontan remisyon olabilmekle birlikte genellikle kroniktir. Hastalık mevsimsel değişikliklerden, ev işlerinden ve deterjanlardan etkilenir. Palmoplantar psoriasis çiftçiler, işçiler ve ev hanımları arasında yaygın olarak görülür. Belirgin palmoplantar tutulum altta yatan eklem hastalığının bir göstergesi olabilir (140).

Palmoplantar psoriasis en sık hiperkeratotik plak şeklinde ortaya çıkar. Lezyonlar genellikle simetrik, eritem , fissür , skuam görülebilir. En sık görüldüğü yerler tenar, hipotenar ve palmoplantar bölgenin orta kısımlarıdır (140). Bu bölgelerde özellikle egzema ile psoriasis ayrımını yapmak zordur. Lezyonların keskin sınırlı olması ve vezikülasyonun olmaması, el ve ayak dışındaki bölgede psoriatik lezyonların görülmesi ayırıcı tanıda yardımcıdır (1; 141).

2.6.3.5. Oral Mukoza Tutulumu

Psoriasisin oral mukozayı etkileyip etkilemediği tartışmalıdır. Gerçek mukozal tutulum oldukça nadirdir. Oral psoriasis dört klinik şekilde ortaya çıkabilir:

- I. Kutanöz psoriasisten bağımsız, yuvarlak-oval, iyi sınırlı sarımsı-beyaz lezyonlar,
- II. Mukoza ve dil üzerinde deri lezyonlarıyla uyumlu beyaz, dantelimsi, sirsinat papül ve plaklar,
- III. Psoriasisin akut alevlenmeleriyle ilişkili tüm oral mukozanın eritemi,
- IV. Psoriasisli hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha sık görülen coğrafik dil (annulus migrans, benign migratuar glossit) ile skrotal dil (142).

Oral psoriasisin kronik hastalardan ziyade akut kutanöz psoriatik lezyonları olan hastalarda geliştiği görülmüştür. Üst ve alt dudak, sert ve yumuşak damak, bukkal mukoz, ağız tabanı, dil, gingiva tutulumu olan vakaların bildirildiği çalışmalar bulunmaktadır (143).

Coğrafik dil ile skrotal dil, psoriasisli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık bulunmuştur. Hem coğrafik dil hem de psoriasisin HLA-Cw*0602 ile ilişkili olması iki durumun birlikteliğini açıklamakta yardımcı olsa da coğrafik dilin psoriasisin oral bulgusu olup olmadığı şüphelidir (1). Coğrafik dil daha sık olarak akrodermatitis continua Hallopeau ve jeneralize püstüler psoriasisli hastalarda gözlenmiştir (14).

2.6.3.6. Oküler Bulgular

Psoriasis ve göz bulguları arasındaki ilişki son dönemlerde aydınlatılmaya başlanmıştır. Psoriasis gözü direk ya da immünolojik olarak etkileyebilir. Göz kapaklarının veya etrafının direk tutulumu sonucunda blefarit oluşabilir ve psoriasisin en sık görülen oküler komplikasyonudur. Kronik non-spesifik konjunktivit ve kserozis, psoriasisli hastalarda bildirilen bulgulardandır. Keratit oluşumu nadirdir. İmmünolojik aracılı gelişen en önemli bulgusu üveittir ve şiddetli psoriasisle ilişkilidir (1).

Psoriasisli hastalarda üveitin varlığı ve şiddetini etkileyen faktörler (144) :

- HLA-B27 (+)liği
- Püstüler psoriasis
- Psoriatik artrit
- Aksiyal artropati
- Geç başlangıçlı psoriasis (tip II)
- Erkek cinsiyet

Konjunktival konjesyon, fotofobi, ağrı, göz kapaklarında ödem, görme bulanıklığı gibi oküler semptomları olanlar ile artropatisi olan psoriasisli hastalarda düzenli oftalmolojik değerlendirme gerekmektedir (144).

2.6.3.7. Tırnak Psoriasis

Tırnak psoriasis hem erişkin hem de çocuklarda görülebilir. Psoriasisli hastalardaki tırnak psoriasisinin prevalansı %10 ila %55 arasında değişmektedir (145). Çoğu hastada tırnak tutulumu deri lezyonlarını takiben oluşur ya da eş zamanlı meydana gelir. Tırnak psoriasis, psoriatik artrit ile oldukça güçlü bir ilişki içindedir. Psoriatik artritli hastalarda tırnak tutulumu %80-90 oranındadır (146). Tırnak tutulumu olan hastalarda ağrı, psikolojik problemler ve işlevsel fonksiyon bozukluğu görülebilir.

Tırnak psoriasis, entezite yol açan tendon ve ligamentlerin kemiğe yapışma yerlerinin inflamasyonu ile ilişkilidir. Tırnak lezyonlarının otoimmüniteden çok tırnak-eklem aparatının oluşan doku stresine anormal yanıt vermesi sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Psoriasisli tırnak ve eklem bozuklukları anormal immün yanıt aktivasyonuna yol açan mikrotravma ve biyomekanik stres ile ilişkilendirilmiştir. Tırnak psoriasisinde genetiğin rolü tam olarak bilinmemektedir (147).

Tırnak psoriasisinde inflamasyon tırnak matriksi ve tırnak yatağında oluşur. Tırnak matriks tutulumu sonucunda;

- Pitting (proksimal matriks tutulumu sonucunda parakeratotik hücre kümelenmeleri tırnak plağında depresyonlara yol açar)
- Lökonizi (orta ve ventral matriks tutulumu)
- Lunulana kırmızı noktacıklar (orta ve ventral matriks tutulumu)
- Tırnak plağında dağılma (şiddetli matriks tutulumu) oluşur.

Tırnak yatağının etkilenmesi sonucunda ise ;

- Yağ damlası şeklinde diskolorasyon
- Onikolizis
- Subungal hiperkeratoz
- Splinter hemoraji meydana gelir (148).

Hastalarda tek tırnak tutulumu olabildiği gibi multiple tırnaklar tutulabilir. El tırnakları ayak tırnaklarına göre daha sık etkilenir. Tırnak psoriasisinin en sık ve en karakteristik bulgusu pittingtir. Tek tırnakta on tane çukurcuk olması ya da tüm tırnaklarda > 50 çukurcuk görülmesi psoriasis destekler (147).

2.6.4. ÖZEL GRUPLARDA PSORİASİS

2.6.4.1. Çocukluk Çağında Psoriasis

Psoriasis çocuklarda da sıkça görülmektedir; fakat yapılan epidemiyolojik çalışmalar sınırlıdır. Tüm psoriasis hastalarının yaklaşık %20-35'inde hastalık 20 yaşından önce başlamaktadır (149). Genel olarak psoriasis prevalansı erişkinlerde %0.51 – 11.3 arasındayken çocuklarda %0 – 1.37 'dir (17). Çocukluk çağında görülen psoriasisin başlangıç yaşı değişik çalışmalarda farklılık göstermektedir. Hindistan ve Danimarka'da yapılan çalışmalarda, ilk semptomlar 6-10 yaş arasında görülmekteyken, Orta Doğu ve Avustralya'daki çalışmalarda ortalama başlangıç yaşı 4 olarak bildirilmiştir (149).

Erken başlangıçlı psoriasis (tip I psoriasis) için en önemli predispozan faktör genetikdir ve çoğunlukla HLA Cw6 ile ilişkilidir (1; 28). Çocukluk çağında görülen psoriasisde ailesel yatkınlık erişkin yaşta başlayan psoriasisden daha fazladır. Erişkin yaşta başlayan psoriasisli hastaların %37'sinin, çocukluk çağında başlayan psoriasisli hastaların %49'unun birinci derece akrabalarında psoriasis saptanmıştır (149).

Kronik plak psoriasis, hem çocuklarda hem de erişkinlerde psoriasisin en sık görülen tipidir. Erişkin hastalara göre plaklar daha ince, lezyonlarda skuamlar daha azdır. Lezyonlar birkaç adet ya da jeneralize şekilde görülebilir. Erişkinlerdeki gibi en sık tutulan yerler diz ve dirseklerdir. Hastalarda Koebner fenomeni tipiktir. Çocuklarda ikinci en sık görülen psoriasis tipi ise guttat psoriasisdir. Damla şeklinde, küçük, yuvarlak, eritemli skuamlı papüllerle karakterizedir ve çoğunlukla A grubu beta hemolitik streptokokların sebep olduğu farenjit ile tetiklenir. Jeneralize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasis, psoriasisin şiddetli formlarıdır ve çocuklarda nadiren görülür (150).

Psoriasis, çocuklarda yüzü, saçlı deriyi, intertrijinoz bölgeleri ve diaper bölgesini sık olarak tutar. Fasiyal psoriasis çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür ve çocukların %4-5'inde psoriasisin tek belirtisidir. Genellikle nazolabial katlantılarda, kaşta, perioral deride eritemli skuamlı yama ve plaklarla karakterizedir (151). Psoriasisli çocuklarda saçlı deri tutulumu

%79 oranına kadar görülebilir. Saçlı deri psoriasisi kızlarda erkeklere göre daha fazla görülür. Bu durumun sebebi kızlarda özellikle saç tarama, fırçalama gibi faktörlere bağlı olarak gelişen Koebner fenomeniyle açıklanmaktadır (152). Fleksural bölgelerde parlak, eritemli, ince plakların olduğu invers psoriasis de pediatrik popülasyonda erişkinlere göre daha sıktır. İnfantlarda bez bölgesinin psoriatik lezyonları ‘napkin psoriasis’ olarak adlandırılır. Napkin psoriasis, bez bölgesinde parlak eritemli, iyi sınırlı plaklarla karakterizedir. Skuam, diaper bölgesinin nemli olmasından dolayı görülmeyebilir (1; 149; 150). Psoriasisli çocukların %25-50’sinde tırnak tutulumu vardır ve erkeklerde kızlardan daha fazla görülür. Tınaklardaki en yaygın bulgu pittingdir; fakat diskolorasyon, onikolizis ve subungal hiperkeratoz gibi değişiklikler de görülebilir. Tırnak tutulumu psoriatik artriti olanlarda ve parmak derisi üzerinde lezyonu olan bireylerde daha yaygındır (152).

Pediatrik psoriasis artmış komorbidite riskiyle ilişkilidir. Obezite, metabolik sendrom, psoriatik artrit, depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik rahatsızlıkların ilerleyen dönemlerde psoriasisli çocuklarda görülme ihtimali artar.

2.6.4.2. HIV İlişkili Psoriasis

Psoriasis, HIV enfeksiyonunun öncü bulgusu olabilir veya HIV’li bireylerde tanı koyulduktan sonra ortaya çıkabilir. Bu hastalarda psoriasis, şiddetli kaşıntı ve ağrıya sebep olur, tedaviye yanıt kötüdür, hastaların yaşam kalitesini düşürür ve bazı vakalarda fatal seyredebilir (153).

HIV (+) bireylerde görülen psoriasis ani başlangıçlıdır. Palmoplantar keratoderma, şiddetli tırnak distrofisi, deri katlantılarının tutulumu, püstüler formlar ve yüksek psoriatik artrit sıklığı ile ilişkilidir. Stafilokokal ve streptokokal enfeksiyonlar ile alevlenmeler yaygındır (154).

Psoriasis T hücre aktivasyonu ile ilişkili olan bir hastalıktır. T hücre sayısını azaltan tedaviler psoriasisi düzeltir; fakat HIV ilişkili psoriasis immunsupresyonun bir sonucu olarak daha şiddetlidir. CD4(+) hücre sayısı $< 200/\text{mm}^3$ olduğunda psoriasis oluşma riski dokuz kat daha fazladır. Buna göre HIV ilişkili psoriasisin immunsupresyonun bir göstergesi olduğu da söylenebilir. Bu durum HIV ilişkili psoriasisi paradoksal hale getirmektedir. Bu paradoksu açıklamaya çalışan birkaç hipotez öne sürülmüştür:

- I. Psoriasis, temel olarak IL-12, IL-23, IFN γ , TNF- α gibi tip-1 sitokin üreten T hücreleri tarafından oluşturulur. Bununla birlikte AIDS'teki T hücreleri IL-4, IL-5 ve IL-10 gibi tip-2 sitokinler üretir. Bu hastalarda psoriasisın başlangıcı ve alevlenmesi CD8(+) T hücre sayısı ile psoriatik deride dermis ve epidermiste bulunan hafıza hücre sayısı ile ilişkilidir. CD8(+) T hücre sayısı HIV ilişkili psoriasisde yüksektir, bu da muhtemel psoriasis gelişimi için önemlidir.
- II. HIV/AIDS'te CD4(+) supresor T hücre sayısı azalmıştır. T hücre dengesizliğine bağlı olarak pro-inflamatuvar yolda kontrol bozulur ve bu durum psoriasisle sonuçlanabilir.
- III. Kutanöz lenfosit ilişkili antijeni taşıyan otoreaktif T hücreler, süperantijen aracılı otoimmunitiyi uyarır. Otoantijenlerin tanınması ise psoriasisde yol açan moleküler olaylarla sonuçlanabilir (153).

HIV (+) hastalarda yanıltıcı, sıradışı klinik fenotip, şiddetli hastalık ve sık alevlenmeler karakteristiktir. Plak psoriasis, en sık görülen klinik tiptir. Özellikle palmoplantar bölge ve saçlı deri tutulur. Sebopsoriasis, eksudatif kurutlarla kaplı, koni şeklinde, hiperkeratotik plaklarla seyreden rupioid psoriasis ve eritrodermik psoriasis HIV ilişkili psoriasisde görülen diğer klinik tiplerdir. Hastalarda birden fazla klinik tip görülebilir (1; 153; 154).

HIV ilişkili psoriasis HIV'li hastalarda psoriasis taklit edebilen birçok komorbid kutanöz hastalıklarla karışabilir. Reiter sendromu olarak bilinen reaktif artrit, üretrit, konjunktivit ve artrit triadından oluşan seronegatif bir spondiloartropatidir. HIV'li hastalarda reaktif artrit prevalansı artmıştır. HIV (+) psoriasisli hastalarda HLA-B27 pozitif psoriatik artrit ve reaktif artrit arasındaki ilişki bu durumların aynı hastalığın bir parçası olduğunu düşündürmektedir (155).

2.6.5. PSORIATİK ARTRİT

Psoriatik artrit, psoriasisle ilişkili seronegatif bir spondiloartropatidir. Psoriasisli hastalarda prevalansı %7 ile %48 arasında değişmektedir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da yapılan bir çalışmada 949 psoriasisli hastanın 285'inde (%30) psoriatik artrit saptanmıştır (156). Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür ve tipik olarak 30-50 yaşlarındaki bireyler etkilenir. Hastaların çoğunda kutanöz lezyonlar çıktıktan on yıl sonra psoriatik artrit gelişir; fakat

psoriatik artritli hastaların %14-21'inde deride lezyon olmadan artrit bulguları meydana gelir (157).

Şiddetli psoriatik artrit için risk faktörleri; erken yaşta başlangıç, kadın cinsiyet, poliaartiküler tutulum, genetik yatkınlık ve erken dönemde radyolojik bulgular saptanmasıdır (14).

Psoriatik artrit en sık kullanılan sınıflandırma şekli 1973 yılında tanımlanan Moll-Wright sınıflandırmasıdır.

- Asimetrik oligoartrit (yaklaşık %70) : Psoriatik artrit en sık görülen tipidir. İnterfalangeal eklemlerde inflamasyonla karakterizedir. Proksimal interfalangeal eklem tutulumu ya da hem proksimal hem de distal interfalangeal eklem tutulumu sonrasında klasik sosis parmak görünümü ortaya çıkar.
- Simetrik poliartrit (%20) : Proksimal interfalangeal, metakarpofalangeal, el ve ayak bileği, dirsek gibi küçük ve orta boy eklemler tutulur. Hastalar seronegatifdir, nadiren romatoid faktör pozitif bulunabilir.
- Distal interfalangeal artrit (% 5-10) : Tek başına distal interfalangeal eklem tutulumu psoriatik artrit için klasiktir fakat daha az görülür.
- Arthritis mutilans (%5) : Psoriatik artrit en az görülen varyantıdır. Şiddetli ve hızla ilerleyen eklem inflamasyonu eklemlerde yıkıma ve kalıcı deformitelere yol açar. Parmaklar daha kısa, daha geniş ve osteolize bağlı olarak daha yumuşaktır (teleskop fenomeni).
- Spinal vertebra tutulumu/aksiyal tutulum (% 5-40) : Hastalarda HLA-B27 pozitif olabilir, inflamatuvar barsak hastalığı ve üveit görülebilir (14; 158).

Psoriatik artrit eklemlerde katılık, şişlik ve ağrı gibi semptomlar olur. Ayrıca entezit, tenosinovit, daktilit gibi periartiküler hastalıklar görülebilir. Psoriatik artrit prognozu değişkendir, hafif derecede non-destrüktif artrit, şiddetli, fonksiyon bozukluğuna sebep olan eroziv artropatiye farklı derecelerde ortaya çıkabilir (157).

Psoriasiste artrit derecesiyle deri hastalığı arasında zayıf bir ilişki vardır. Bazı çalışmalarda eklem bulguları ve derideki hastalık aktivitesi arasında minör bir ilişki bulunmuşken, bazı çalışmalarda psoriatik artrit şiddetli deri tutulumu olan hastalarda daha sık görülebileceği öne sürülmüştür (14; 159).

Psoriatik artritli hastaların %80-90'ında tırnak lezyonları görülür. Psoriatik tırnak tutulumunun şiddeti hem deri hem de eklem tutulumuyla (özellikle distal interfalangeal eklem) yakından ilişkilidir (160).

2.7. HİSTOPATOLOJİ

Histopatolojik inceleme psoriasis tanısı koymada ve psoriasise benzeyen diğer hastalıkları ayırt etmede oldukça yararlıdır. Psoriasisin histopatolojik bulguları lezyonun yaşına, klinik tipine, irritasyon varlığına ve alınan tedaviye göre değişiklik gösterir (161).

Plak tip psoriasisde histopatolojik bulgular lezyonun yaşına göre değişmektedir.

Erken dönemde hafif derecede epidermal hiperplazi, yer yer nötrofil içeren parakeratoz alanları, dermiste eritrosit ekstrevasasyonu ile lenfosit, histiyosit ve nötrofilden oluşan inflamatuvar infiltrat gelişir (14; 161).

İyi gelişmiş psoriatik plakta histopatolojik özellikler daha karakteristik bir hale gelir. Rete çıkıntılarında uzama ve suprapapiller dermiste incelme olarak tanımlanan 'psoriasiform hiperplazi' ile akantoz belirgin hale gelir. Hiperproliferasyonun bir göstergesi olan mitotik aktivite belirgindir. Parakeratoz ile hipogranüloz saptanır. Epidermise inflamatuvar hücrelerin transmigrasyonu sonucunda parakeratotik hücreler arasında nötrofil kümeleri oluşur, bu durum 'Munro mikroabseleri' olarak adlandırılır. Benzer nötrofil kümecikleri stratum spinosum içinde olduğunda ise 'Kogoj'un spongioform püstülü' olarak tanımlanır (162). Munro mikroabseleri yaklaşık %75 oranında görülürken Kogoj'un spongioform püstüllerine daha az oranda rastlanır. Reteler arasında yer alan, dilate, kıvrımlı damarlar ile ince, fibriler kollajen içeren dermal papillalarda resiprokal uzama görülür. Dermiste ise kapiller sayısı ve uzunluğu artmıştır, damarlar kıvrımlı bir görünüme sahiptir. Lenfosit, nötrofil ve makrofajlardan oluşan dermal inflamatuvar infiltrat daha belirgindir (161).

Plak tip psoriasisin geç lezyonlarında akantoz ile birlikte rete çıkıntılarında uzama belirgindir. Parakeratozun yerine ortokeratoz vardır. Uzanmış rete çıkıntılarının uç kısımlarında bulböz genişlemeler olabilir. Suprapapiller kısım oldukça incelmıştır ve dermal papillada dilate, kıvrımlı kapillerler bulunur. Bu dönemdeki lezyonlar histopatolojik olarak liken simpleks kronikus ile karışabilir (14; 161; 162).

Guttat psoriasisin histopatolojik bulguları, plak tip psoriasisin erken dönem lezyonlarının histopatolojisiyle benzerlik gösterir. Rete çıkıntılarında uzama belirgin değildir ve epidermal

hiperplazi daha azdır. Granüler tabaka azalmıştır; fakat nadiren kaybolur. Nötrofilik bileşenlerden oluşan inflamatuvar infiltrat daha belirgindir ve sıklıkla ortokeratoz bulunur.

Steril püstüllerden oluşan püstüler psoriasiste nötrofil birikimi en belirgin özelliktir. Özellikle stratum korneumda parakeratotik alanlarla çevrili büyük nötrofil adacıkları gözlenir. Munro mikroabseleri, Kogoj'un spongioform püstülü daha belirgindir. Nötrofil ekzositozu tipik epidermal değişikliklerden önce geliştiği için akut püstüler psoriasiste histopatolojik özellikler plak tip psoriasise benzemez. Eğer plak tip psoriasis lezyonu içinde püstüller gelişirse o zaman psoriasisin klasik histopatolojik bulguları görülebilir.

Eritrodermik psoriasiste lezyonlarda tipik olarak stratum korneum azalmıştır ya da tamamen kaybolmuştur, süperfisyel dermal kan damarlarındaki dilatasyon daha belirgindir. Diğer özellikleri ise erken dönem plak psoriasis ile benzerlik gösterir (14; 161).

2.8. TANI

Çoğu vakada psoriasis tanısı öykü ve fizik muayene ile kolaylıkla koyulabilmektedir.

- **Öykü ve fizik muayene:** Kronik plak tip psoriasis düşünülen hastalarda saçlı deri, anogenital bölge ve tırnakları içeren şekilde ayrıntılı kutanöz muayene yapılmalıdır. Özellikle saçlı deri, kulaklar, diz, dirsek ve göbekte klasik iyi sınırlı, eritemli, gümüşü-beyaz skuamlı plakların olması ve tırnak bulgularının varlığı tanıyı destekler. Hastalarda Koebner fenomeni, mum lekesi, Auspitz bulgusu, son zar fenomeni, Woronoff halkası gibi klinik bulguların varlığında psoriasis düşünülmelidir. Aile öyküsünün pozitif olması tanıda kolaylık sağlar. Ayrıca hastalar psoriasis tetikleyebilecek ilaçlar açısından da sorgulanmalıdır.
- **Laboratuvar testleri:** Klinik muayenenin yetersiz olduğu durumlarda tanı için lezyonun histopatolojik olarak değerlendirilmesi gerekir. Mid-dermisi içeren shave biyopsi yeterli olsa da rutinde çoğunlukla 4 mm'lik punch ile biyopsi alınır. Psoriasis ile süperfisyel mantar enfeksiyonlarının ayrımında alınan örneğin Periodic Acid-Schiff-Diastase (PAS-D) boyası ile incelenmesi tanıda yardımcı olur. Psoriasis tanısını doğrulayan ya da ekarte eden herhangi bir test yoktur; fakat guttat psoriasiste ASO düzeylerine, püstüler psoriasiste, eritrodermik psoriasiste, gebelikte kalsiyum düzeylerine bakılması hem tanı hem de hastalığın etyolojisinin

bilinmesi açısından kolaylık sağlar (9; 14). C-reaktif protein (CRP) bazı hastalarda yüksek saptanabilir (1).

Psoriasisli hastalar ayrıca psoriatik artrit ve diğer komorbiditeler açısından sorgulanmalıdır.

2.9. AYIRICI TANI

Psoriasisin ayırıcı tanısı klinik tipe ve lezyonların yerleşim yerine göre farklılık gösterir.

Kronik plak psoriasis, liken simpleks kronikus, seboreik dermatit, nummuler egzema, liken planus, pitriyazis rubra pilaris gibi çoğu papüloskuamoz hastalığın ayırıcı tanısına girer. Lezyon sayısı tekse ya da belirli sayıda ise in situ skuamoz hücreli kanserlerden (Bowen hastalığı, Queyrat eritoplazisi gibi) ayırt edilmelidir. Özellikle annuler lezyonlarda tinea korporis ile ayrımı yapılmalıdır. Kronik plak psoriasisin mikozis fungoidesin bir varyantı olan kutanöz T hücreli lenfomadan ayrımında biyopsi gerekir. İlk bulgu olarak saçlı deri, diz, dirsek ve ellerde lezyonlarla başvuran dermatomyozitli hastalar yanlışlıkla psoriasis tanısı alabilir (1; 9; 14).

Guttat psoriasis eritemli daha az skuamli papüllerle karakterizedir ve ayırıcı tanısında pitriyazis rosea, liken planus, pitriyazis likenoides kronika, sekonder sifiliz, küçük plak parapsoriasis düşünülmelidir (137).

Eritrodermik psoriasisli vakalarda ilaç erüpsiyonları, egzema, kutanöz T hücreli lenfoma/Sezary sendromu, pitriyazis rubra pilaris, aktinik retiküloid gibi eritoderma yapan diğer sebepler dışlanmalıdır (163).

Püstüler psoriasisli bireylerde impetigo, migratuar nekrolitik eritem ve özellikle subkorneal püstüler dermatoz ile akut jeneralize egzantamatöz püstüloz akla gelmelidir (14; 163).

Fleksural/invers psoriasis intertrigo sebeplerinden biridir. Ayırıcı tanıda kandidiyazis, seboreik dermatit, tinea kruris, bakteriyel intertrigo, allerjik kontakt dermatit, Hailey-Hailey hastalığı, Langerhans hücreli histiyositoz düşünülmelidir (1; 137).

Saçlı derideki psoriatik lezyonlarda ise ayırt edilmesi gereken durumlar seboreik dermatit ve tinea kapitistir (136; 137).

Palmoplantar psoriasis, özellikle palmoplantar keratodermaların ayırıcı tanısına girer. Kontakt dermatit, tinea pedis/manum, Reiter hastalığı gibi durumlar palmoplantar bölgeyi tutan psoriasis ile karışabilir (14; 137).

Tırnak psoriasisi psoriasisin tüm tiplerinde görülebilir; fakat özellikle psoriatik artrit ile ilişkilidir. Pitting, yağ damlası, subungal hiperkeratoz, onikolizis sıkça görülmesine rağmen patognomonik değildir. Pitting psoriasis dışında alopesi areata, kontakt dermatit, travma sonrası görülebilir. Yağ damlası glikoprotein içeren serum benzeri eksudaya bağlı olarak tırnak plağı ve tırnak yatağı arasındaki ayrışma sonucunda oluşur, inflamatuvar ve egzematöz hastalıklarda saptanmıştır. Sistemik lupus eritematozusta da tırnakta yağ damlası şeklinde tutulum bildirilmiştir. Subungal hiperkeratoz psoriasisde oldukça sıktır, tekrarlayan travma ve tırnak yatağı ile hiponışyumu tutan onikomikoz, pitriyazis rubra pilaris, kontakt dermatit gibi kronik inflamatuvar durumlar sonrasında da ortaya çıkar . Onikolizis ise psoriasisde en az spesifik olan bulgulardan biridir. Birçok sistemik, konjenital, fiziksel, kimyasal, infektif sebebi olabilir (163).

2.10. KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ

Genellikle plak psoriasis kronik ve kalıcıdır, zaman içerisinde çok az değişiklik gösterir. Bazı bireylerde emosyonel stres, iklim, alkol, enfeksiyon gibi çevresel faktörlerle inflamasyonun derecesi ve yaygınlığı değişiklik gösterebilir. Hastaların çoğunluğunda hafif/orta şiddette psoriasis bulunmaktadır. Genel olarak bakıldığında sistemik tedavi/hospitalizasyon gerektiren vakalar hastaların %20'sini geçmez (116). Psoriasisli hastalarda, hastalığın ne kadar süreceğini, remisyon ve relapsların olup olmayacağını bilmek mümkün değildir. Yapılan çalışmalarda hastaların %30-50'sinde spontan remisyonların olabildiği görülmüştür. Spontan remisyonların sebebi bilinmemektedir (1). Bazı hastalarda lezyonlar yaz aylarında düzelir, kış aylarında kötüleşir. Şiddetli vakalarda sistemik veya biyolojik tedavilerle uzun dönem remisyon elde edilmektedir. Relaps zamanı ise bireyler arasında ve kullanılan tedavi şekline göre değişiklik gösterir. 282 kadın hastanın dahil edildiği bir çalışmada hamilelik döneminde psoriasis düzelmiş olup postpartum dönemde kötüleşmiştir (116).

Guttat psoriasisin prognozu diğerlerine göre daha iyidir, tedavi sonrasında remisyon daha uzundur. Eritrodermik ve püstüler formda hastalarda mortalite riski vardır, psoriatik

artropatide ise belirgin morbiditeye yol açar. Ayrıca, şiddetli plak psoriasis olan hastaların beklenen yaşam süresi ortalama 4-6 yıl azalmıştır (1).

2.11. PSORİASİSE EŞLİK EDEN KOMORBİDİTELER

Psoriasis temel olarak deri ve eklemleri etkileyen multisistemik kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Özellikle son zamanlarda patogeneizde immünolojik mekanizmaların etkisinin görülmesiyle birlikte Immune Mediated Inflammatory Disease (IMID) adı altında incelenmektedir. Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, romatoid artrit, ankilozan spondilit gibi hastalıklar da IMID grubunda yer almaktadır ve psoriasis bu gruptaki en sık görülen hastalıktır (164).

Psoriasise eşlik eden komorbiditeler araştırıldığında metabolik ve vasküler bozuklukların oluşmasında kronik inflamasyonun rol aldığı görülmüştür (164). Psoriasisın şiddeti arttıkça komorbiditelerin gelişme riski de artmaktadır. Yaş ile birlikte psoriasise eşlik eden hastalıklarda da artış meydana gelir. 65 yaşın üzerindeki psoriasisli hastalarda yapılan bir çalışmada hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, diabetes mellitus belirgin oranda daha yüksek prevalansta saptanmıştır. Psoriasisli bireylerde tip II diyabetes mellitus riski 4 kat, myokard infarktüsü riski 3 kat artmıştır ve beklenen yaşam süresi sağlıklı kontrol grubuna göre ortalama 4 yıl daha kısadır. 65 yaşın üzerindeki psoriasisli hastaların hemen hemen yarısında en az üç komorbidite bulunmaktadır (165).

Psoriatik artrit : Psoriatik artrit, psoriasisle ilişkili olan inflamatuvar seronegatif bir spondiloartropatidir. Psoriasisli hastaların % 7 – 42’sinde psoriatik artrit gelişir. Psoriatik artrit eklemlerde ve eklemleri çevreleyen ligament ile tendonlarda katılık, ağrı, şişlik ve hassasiyet ile karakterizedir. Psoriatik artrit prognozu değişkendir, daha önceden tahmin edilemez, hafif, non-destrüktif eklem tutulumundan şiddetli, eroziv artropatiye kadar farklı klinikte olabilir. Hastaların çoğunda eklem bulguları gelişmeden önce deride lezyonlar vardır (6).

İnflamatuvar barsak hastalığı : Crohn hastalığı olan kişilerde psoriasis gelişme riski 7 kat, psoriasisli olan kişilerde ise Crohn hastalığı gelişme riski normal popülasyona göre 2.9 kat daha yüksektir (166). Binus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada psoriasis ve aynı zamanda inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda seronegatif artrit, tiroidit, diabetes mellitus ve lenfoma gibi komorbiditelerin sadece psoriasisli olan hastalarla kıyaslandığında daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum ortak inflamatuvar yollar ve genetik risk ile açıklanmaktadır

(167). Psoriasis, ülseratif kolit ve Crohn hastalığında şüpheli genler yakın kromozomlarda bulunmamasına rağmen bu durumlarla ilişkilendirilen ortak gen lokusları bulunmuştur (166).

Tablo2.3.Psoriasise eşlik eden komorbiditeler (166)

Klasik komorbiditeler	• Psoriatik artrit • İnflamatuvar barsak hastalıkları • Psikolojik ve psikiyatrik rahatsızlıklar • Üveit
Gelişebilecek komorbiditeler	• Metabolik sendrom ve componentleri • Kardiyovasküler hastalıklar • Ateroskleroz • Non-alkolik karaciğer yağlanması • Lenfoma • Uyku apnesi • Kronik obstrüktif akciğer hastalığı • Osteoporoz • Parkinson hastalığı • Çölyak hastalığı • Erektile disfonksiyon
Yaşam tarzına bağlı oluşan komorbiditeler	• Sigara • Alkol • Anksiyete
Tedaviye bağlı oluşan komorbiditeler	• Dislipidemi (asitretin, siklosporin) • Nefrotoksisite (siklosporin) • Hipertansiyon (siklosporin) • Hepatotoksisite (metotreksat, asitretin) • Deri kanseri (PUVA)

Psikolojik ve psikiyatrik rahatsızlıklar : Yapılan çalışmalarda psoriasisin kanser, artrit, hipertansiyon, kalp hastalıkları ve diyabetle benzer oranda mental ve fiziksel bozukluklara yol açtığı görülmüştür (168). Psoriasisli bireylerde özsaygıda düşüş ve anksiyete ile depresif

bozukluklarda artış görülmektedir. Son zamanlarda aleksitimi sıklığında da yükselme gözlenmiştir (169). Hastaların yaklaşık %10'unda intihar düşünceleri görülmektedir. Çalışmalar depresyon ve anksiyetenin özellikle aile problem olan kadınlarda daha fazla olduğunu göstermektedir (170). Psikolojik ve duygusal durum her zaman hastalığın şiddetiyle ilişkili değildir (166).

Metabolik sendrom : Metabolik sendrom santral obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci gibi risk faktörlerinden oluşur. Şiddetli psoriasisli olanlarda metabolik sendrom sıklığı artmıştır (171). Metabolik sendrom varlığı kardiyovasküler hastalık gelişimini öngören güçlü bir belirteçtir. Kardiyovasküler mortalite riski şiddetli deri tutulumu olan psoriasisli hastalarda diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak artmıştır (166). Biyolojik ajanlarla sistemik inflamasyonun baskılanması, kardiyovasküler hastalık geliştirme riskini azaltır (172).

Psoriasisli hastalar arasında metabolik sendromun en sık görülen bileşenleri abdominal obezite, hipertrigliseridemi ve HDL düzeyinde azalmadır. Metabolik sendrom psoriasisli kadınlarda erkeklere göre daha sıktır. Psoriasisli kadınlar psoriasisli olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında ileride diyabet olma riski %63 olarak bulunmuştur (173).

Psoriasis ve metabolik sendrom multiple inflammatuar ve sitokin aracılı mekanizmalarla oluşur. İkisi arasında genetik ve çevresel faktörleri içeren multifaktöryel bir mekanizma vardır. Psoriasis ve metabolik bozukluklarına sebep olan gen transkripsiyonları tanımlanmıştır (renin, sitotoksik T lenfosit antijen 4 (CTLA4), Toll-like reseptör 3 (TLR3)'teki değişiklikler gibi) (174). Psoriasisli hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalık ve metabolik bozukluk prevalansında artış olduğu görülmüştür. Her iki durumda da kronik proinflammatuar durum hakimdir (175).

Psoriasis Th-1, Th-17 ve Th-22 hücrelerindeki artış ve aktivasyonla karakterize T hücre aracılı inflammatuar bir hastalıktır. Bu aktivasyon sonucunda psoriasisli hastaların derilerinde lenfosit ve keratinositlerden TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17, IL-22, IL-23 , VEGF ve INF- γ gibi multiple pro-inflamatuar sitokinler salınır. Lokal olarak üretilen pro-inflamatuar mediatörler, aşırı üretim sonucunda sistemik dolaşıma geçerek insülin direnci, endotel disfonksiyonu, artmış oksidatif stres, artmış anjiyogenez ve hiperkoagülasyona sebep olur (175).

Abdominal adipoz doku birikimi adipokinler gibi birçok proinflammatuar sitokin salınımına sebep olarak metabolik sendrom oluşumunda anahtar rol oynar (176). Metabolik sendromun patofizyolojisi TNF- α , leptin, adiponektin gibi adipositokinlerin aracılığıyla gelişen insülin direncine dayanmaktadır. Altta yatan başlıca risk faktörü visseral adipozitedir. Leptin ve

leptin reseptör düzeyi psoriasisli hastaların serumunda ve derisinde yüksek olarak bulunmuştur. Bu durum leptinin yağ dokusundan salınmasının yanı sıra inflamatuvar olaylarda da rol aldığını düşündürmektedir. Adiponektin adipositlerden salınan bir hormondur ve TNF- α , IL-6 ve INF- γ üretimini baskılayarak anti-inflamatuvar aktiviteye sahiptir. Aynı zamanda insülin duyarlılığını artırır ve antiaterojenik etkisi bulunmaktadır. Adipositlerden salınan başka bir hormon olan leptin ise immün ve inflamatuvar süreçlere katılarak pro-inflamatuvar sitokin salınımını uyarır. Adiponektin insülin duyarlılığını artırır, TNF- α üretimini ve makrofajların fagositik aktivitesini azaltır. Obezite hipoadiponektinemiye yol açar bunun sonucunda kardiyovasküler riskte artış meydana gelir (171). Birçok çalışmada psoriasisli hastalarda adiponektin düzeylerinde azalma olduğu ve anti- TNF- α ajanlar ile tedavi sonrasında adiponektin düzeylerinde artış olduğu tespit edilmiştir (175).

Non-alkolik karaciğer yağlanması :Psoriasisli hastalarda non-alkolik karaciğer yağlanması prevalansı %17-60 arasındadır, şiddetli psoriasis ve psöriatik artriti olan hastalarda bu oran daha fazladır (177). Şiddetli psoriasisli karaciğerden aynı zamanda aterogenezde rol oynayan reaktif oksijen radikalleri, CRP, IL-6 gibi inflamatuvar mediatör salınımı meydana gelir (166).

Non-alkolik karaciğer yağlanması olan psoriasisli hastalar ile psoriasis olmayan fakat non-alkolik karaciğer yağlanması olan hastalar kıyaslandığında psoriasisli grupta non-alkolik steatohepatit ve siroz gelişme riski daha fazla bulunmuştur. Psoriasisli hastalarda non-alkolik karaciğer yağlamasının non-alkolik steatohepatite ilerlemesinde, artmış TNF α /adiponektin oranı sorumlu tutulmaktadır (177).

Lenfoma ve diğer maligniteler :Psoriasisli hastalar ile normal popülasyon arasındaki lenfoma insidansları benzer olmasına rağmen son zamanlarda psoriasisli grupta artmış lenfoma riski bildirilmiştir. Gelfand ve arkadaşları çalışmalarında psoriasisli hastalarda lenfoma gelişme riskinin normal gruba göre üç kat daha fazla olduğunu belirtmektedir (166). Bu çalışmada psoriasisli hastalarda özellikle non-Hodgkin lenfoma ve kutanöz T hücreli lenfoma gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (164).

Brauchli ve arkadaşları psoriasisli hastalarda hematopoietik sistem ve pankreas kanserlerini daha yüksek oranda saptamıştır. Ayrıca uzun süre hastalığı olanlarda kolon, mesane ve böbrek kanserinde artmış risk görülmektedir. Bu durum psoriasis patogenezindeki immünolojik mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir (178). Psoriasisli hastalarda deri kanserinde herhangi bir artış görülmemiştir; fakat 250 seanstan fazla PUVA tedavisi alan beyaz tenli

bireyler gibi bazı özel gruplarda artmış risk bulunmaktadır. Bu kişilerde skuamoz hücreli kanser gelişme ihtimali birkaç kez PUVA tedavisi alan kişilere göre on dört kat daha fazladır. PUVA gibi yüksek dozlardaki metotreksat ve siklosporin de karsinogenezele ilişkili olabilmektedir (166).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) : Psoriasisli bireylerde KOAH gelişme riski artmıştır. İsrail’de yapılan 12,500 psoriasisli erişkin hasta ile 24,000 kontrol grubunun kıyaslandığı bir çalışmada, psoriasisli hastalarda KOAH %5.7 iken kontrol grubunda %3.7 olarak bulunmuştur (166).

Osteoporoz : TNF- α ’yla birlikte IL-6 kemik rezorbsiyonunu uyarır. Bu sitokinler menopozal kadınlarda ve idiyopatik osteoporozu olan çocuklarda kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanmıştır (166). Millard ve arkadaşları psoriasisli ve psoriasisli olmayan bireyler arasında lumbar vertebra Z skorunda anlamlı bir istatistiksel fark olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte psoriasisli hastalar arasında artropatisi olanlarda daha düşük kemik dansitesi olduğu görülmüştür (179).

Hofbauer ve arkadaşlarının çalışmasında psoriatik artritli hastaların üçte birinde kemik dansitesinde azalma olup, erkek hastalarda kontrol grubuna göre osteoporoz riskinde 6 kat artış olduğu görülmüştür (180). Psoriatik artritteki kemik kitle kaybı hastalığın süresi, şiddeti (PASI) ve etkilenen eklemlerin sayısı ile ilişkilidir (166).

Parkinson hastalığı : Parkinson tremor, bradikinezi, rijidite ve postural instabilite ile karakterize nörolojik sendromdur. Tayvan’daki psoriasisli 4885 hasta ve 24,425 kontrol grubunun katıldığı bir çalışmada psoriasis grubunda Parkinson hastalığı oranı daha yüksek bulunmuştur. Psoriasisteki kronik inflamasyonun Parkinson hastalığındaki nörolojik hasara yol açıp açmadığındaki bilgiler yetersizdir (181). Psoriasis ile Parkinson hastalığı arasındaki ilişkiyi açıklamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sigara ve alkol : Psoriasisli hastalarda özellikle kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olan sigara ve alkol alışkanlığının daha fazla olduğu görülmüştür. Sigara, polimorfonükleer lökositlerde birtakım değişikliklere yol açar ve kemotaktik faktörlerin salınmasına neden olur. İnterlökinler, TNF- α , TGF- β gibi psoriasisde rol alan, psoriasis şiddetini etkileyen sitokinlerin salınımını uyarır (164). Fortes ve arkadaşlarının çalışmasında 818 psoriasisli hastanın %65’inin sigara içtiği, bu oranın psoriasisli kadınlarda %50 erkeklerde ise %75 olduğu; günde 20’den fazla sigara içenlerde şiddetli psoriasis gelişme riskinin yaklaşık 10 kat arttığı gösterilmiştir (182). Sigara özellikle püstüler psoriasis

formlarıyla ilişkilidir (65). Sigara alışkanlığı bırakıldıktan yirmi yıl sonra hastalığa etkisinin olmadığından söz edilebilir (166).

Alkol kullanan kişiler arasında psoriasis prevalansında artış görülmektedir. Psoriasisli ve alkol alımı olan hastalarda hepatik steatoz, siroz, depresyon, anksiyete riskinde artış ve psoriasis tedavisine yanıtta azalma görülmektedir (166). Çalışmalar alkol kullanımıyla psoriasis seyrinin kötüleştiği gösterilmiştir (68).

2.12. TEDAVİ

Psoriasisin etyopatogenezinin zenginliğine bağlı olarak tedavisinde birçok ajan denenmiştir. Psoriasisle ilişkili immün mekanizmaların aydınlatılmasıyla birlikte son zamanlarda hastalığa spesifik tedaviler olan biyolojik ajanlar kullanılmaya başlanmış olup geçmişte kullanılan tedaviler de güncelliğini korumaktadır.

Psoriasis tedavisi dört ana grupta incelenmektedir: topikal ajanlar, fototerapi, sistemik tedavi ve biyolojik ajanlar. Tedavi, hastalığın şiddetine, tipine, lezyonların yerleştiği bölgelere, hastanın yaşı ve cinsiyetine, psoriasisle eşlik eden diğer hastalıkların varlığına göre planlanır (10).

Psoriasis şiddetini değerlendiren tek bir parametre yoktur, bu amaçla kullanılan birtakım ölçekler bulunmaktadır. Psoriasis şiddetinin belirlenmesinde kullanılabilecek en basit yöntem lezyonların kapladığı alanın yani 'Vücut Yüzey Alanı (VYA) 'nın belirlenmesidir. Vücut yüzeyi, etkilenen anatomik bölgenin kapladığı yerin alanıyla hesaplanır. Kafa %9, gövde ön yüz %18, gövde arka yüz %18, sağ bacak (kalça dahil) %18 , sol bacak (kalça dahil) %18 , sağ kol %9, sol kol %9 ve genital bölge %1 kabul edilerek lezyon dağılımı hesaplanır. National Psoriasis Foundation, psoriasis şiddet sınıflamasını VYA<%3 hafif, %3-10 orta ve >%10 şiddetli psoriasis şeklinde yapmaktadır (183).

VYA kabaca hastalık şiddetinin ve tedavi şeklinin belirlenmesinde kullanılan ana gösterge olsa da hastalık şiddetini gösteren esas ölçek, hastalığın eritem, skuam ve infiltrasyonunu anatomik lokalizasyonuna göre derecelendiren Psoriasis Area and Severity Index (PASI) olarak kabul edilmektedir. PASI, özellikle kronik plak tip psoriasisde kullanılan güvenilir, tekrar edilebilir bir skorumadır (184).

Psoriasis hastalarda fiziksel fonksiyon bozuklukları, emosyonel değişiklikler gibi birçok alanı olumsuz etkiler, sosyal damgalanmaya sebep olabilir. Dolayısıyla psoriasis şiddetini

belirlemede hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisinin hasta tarafından değerlendirildiği Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) gibi ölçeklere de yer verilmektedir (184). Şiddetli hastalığın tanımlanmasında genellikle 10'lar kuralı uygulanır. Buna göre şiddetli psoriasis, PASI > 10 veya VYA > 10 veya DYKİ > 10 olması olarak tanımlanır (185). Yüz, genital bölge, palmoplantar bölge tutulumu, en az iki tırnakta onikolizis/onikodistrofi bulunması ve psoriatik artrit varlığı olan durumlar 10'lar kuralı aranmaksızın şiddetli psoriasis olarak kabul edilirler (184; 186).

Psoriasis tedavisinde ana hedef PASI skorunda %50 değişim olması yani PASI50'ye ulaşılmasıdır. PASI50'ye ulaşılmadığı takdirde DYKİ'ne bakılmaksızın tedavi yeniden düzenlenmelidir. DYKİ'nde en az 5 puan azalma olması durumunda iyileşme olduğu kabul edilebilir. Bu ölçeklerin dışında hastanın kaşıntı, ağrı gibi semptomlarının düzelmesi, fonksiyonelliği, günlük hayata dönüşü, tedavi yükünün azalması, komorbiditelerin stabilleşmesi gibi parametreler de değerlendirmeye alınmalıdır (184).

2.12.1. TOPIKAL AJANLAR

Topikal tedavi, VYA < %10 olduğu hafif şiddette psoriasis olan hastalarda tercih edilen tedavi şeklidir. Ayrıca yüz, fleksural bölgeler ve genital bölge gibi hassas bölgelerin etkilendiği durumlarda kullanılır. Fototerapi veya sistemik tedavi alan, VYA > %10 olduğu orta-şiddetli psoriasis ve dirençli palmoplantar veya skalp psoriasisinde adjuvan tedavi olarak kullanılır (187).

Topikal tedavide başarıyı etkileyen en önemli faktör hastanın tedaviye uyumudur. Yapılan çalışmalarda hastaların %39'unun topikal tedaviye uyumsuz olduğu görülmüştür (188). Daha basit tedavi protokolleri izlenip, günde bir kez kullanılan tedavi şekliyle hasta uyumu artırılabilir.

Topikal tedavide etkinliği etkileyen faktörler (187):

- Hastaya bağlı durumlar: Tedavi rejimi hastanın yaşına, cinsiyetine, mesleğine ve hastanın tedaviyi anlayıp uygulayabilirliğine göre seçilir.
- Hastalığa bağlı faktörler: Tedavi aynı zamanda lezyonun yeri, dağılımı ve şiddetine, hastanın yaşam kalitesine bağlıdır.
- Preparat şekli: Topikal ajanın formu ilacın penetrasyonunu etkileyerek terapötik etkinliği değiştirir. Topikal ilaç krem, jel, solüsyon, köpük, sprey, şampuan ve

losyon şeklinde olabilir. Farklı vücut bölgelerine farklı formlar kullanılır. Örneğin psoriasisde yaygın olarak tutulan skalpte jel, solüsyon ve köpük formdaki ilaçlar tercih edilir.

- Oklüzyon: Derinin plastik membran ile kaplandığı oklüzif tedavi kortikosteroidler gibi topikal ajanların penetrasyonunu artırır. Oklüzif kaplama ile ısı ve nemin etkisiyle deride hidrasyon, nemlenme olur ve ilacın plaklar üzerindeki etkisi artar.
- Kombinasyon tedavisi: Monoterapinin başarısız veya yetersiz olduğu durumlarda kombinasyon tedavileri tercih edilir (potent steroid + kalsipotrien gibi). Bununla birlikte çok sayıda topikal ajan kullanıldığında ilaçlar arasındaki uyum problemleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin salisilik asit kalsipotrienin etkisini inaktive eder. Antralinin kimyasal stabilitesi için salisilik asit kullanılması gerekir. Çok sayıda topikal ajan kullanılması gerekiyorsa, hastalara ilaçların günün farklı zamanlarında uygulaması gerektiği önerilmelidir.

Topikal ajanlar sürekli veya aralıklı şekilde kullanılabilir. Potent ajanlar genellikle yanıt alıncaya kadar kısa aralıklarla kullanılır. Hastalığın uzun süreli kontrolü için bu ajanların ara verilerek kullanımı önerilir. Sürekli topikal tedavi kullanımının gerektiği durumlarda hastalık kontrolünü sağlayan en düşük etkili, uzun dönemdeki yan etkisi en az olabilecek ajanlar tercih edilir (189).

2.12.1.1. Nemlendiriciler

Nemlendiriciler psoriasis tedavisinin yapıtaşlarından biridir. Derideki hiperproliferasyon, diferansiyon ve apoptozisin normalleşmesine yardım eder. Bariyer fonksiyonlarının yanı sıra anti-inflamatuar etkileri de vardır. Derinin nemlendirilmesi irritasyonu önler, Köbnerizasyon oluşma riskini azaltır, skuamları azaltır, diğer topikal ajanların penetrasyonunu artırır (190).

Nemlendirici ajanlar psoriasis tedavisinde monoterapi olarak kullanıldığında etki göstermezler, topikal/sistemik tedaviye adjuvan olarak kullanılırlar. En sık kullanılan nemlendiriciler petrolatum jel, likit parafin ve mineral yağlardır (187).

Nemlendiriciler irritan kontakt dermatit, allerjik kontakt dermatit, kozmetik akne, pigmentasyon bozuklukları gibi yan etkilere sebep olabilir (191). Nemlendirici kullanımı için herhangi bir kontrendikasyon yoktur. Gebelikte, laktasyonda ve pediatrik çağda kullanımı uygundur (189).

2.12.1.2. Antralin (Dithranol)

Uzun yıllar boyunca antralin stabil plak psoriasis tedavisinde en etkili topikal ajan olarak kullanılmıştır; fakat günümüzde yerini kozmetik olarak daha kabul edilebilir ilaçlara bırakmıştır. Vücutta veya skalpte diğer tedavi yöntemleriyle düzelmeyen lokalize plak psoriasis varlığında kısa süreli kontakt tedavi şeklinde uygulanabilir (Short Contact Anthralin Therapy – SCAT) (187).

Antralin keratinosit proliferasyonunu azaltır, T hücre aktivasyonunu önler ve muhtemelen mitokondriyal disfonksiyona sebep olara hücrel farklılaşmayı düzenler (192).

Genellikle %1’lik konsantrasyonda 20 dakika ya da 1 saat süreyle kısa temas tedavileri şeklinde başlayan ve toleransa göre artan konsantrasyonlarla uygulanımı en sık tercih edilen uygulama şeklidir (187; 189).

Antralinin en sık etkisi doza bağlı gelişen deri irritasyonudur. Antralin temas ettiği bölgede ve yakınındaki deride, saçta, tırnaklarda ve giysilerde leke yapar. Deride tahriş yapabilmesi sebebiyle yüzde ve intertrijinöz bölgelerde dikkatli kullanılmalıdır (193).

Antralinin uzun dönem kullanılmasında sistemik toksisite bildirilmemiştir. Gebelik kategorisi C’dir (189).

Antralinin stabilitesini sağlamak, penetrasyonunu ve etkinliğini arttırmak için sıklıkla salisilik asit de tedaviye eklenir (194).

2.12.1.3. Katran

Katran, DNA sentezini baskılayarak keratinosit hiperproliferasyonunu azaltır, ultraviyole ışınlarına hassasiyeti arttırır (195). Kronik plak psoriasis, palmoplantar psoriasis ve skalp psoriasisinde etkinliği gösterilmiştir. Kronik plakların çoğu bir ay sonra düzelir ve psoriasis tedavisinde kullanılan diğer ajanlardan daha uzun süre remisyon sağlar (196).

Alternatif topikal tedavilerin etkinliğinin daha yüksek olması ve katranın yan etki profilinin kötü olması sebebiyle günümüzde psoriasis tedavisinde katranın yeri oldukça azalmıştır. Kötü koku, batma hissi, kullanılan yeri boyama, irritan kontakt dermatit, eritem, follikülit ve keratoakantom oluşumu katranın yan etkileri arasında sayılabilir (187). Mesleksel katran maruziyeti karsinojen olarak bilinmektedir. Bununla birlikte kömür katranı ile tedavi edilen psoriasisli hastalarda karsinogenez oluştuğuna dair kanıtlar elde edilememiştir (197).

Yalnız PUVA ve katran ile birlikte tedavi deri kanseri riskini arttırdığı için tavsiye edilmemektedir (198). Gebelik kategorisi C'dir. Çocukluk çağında dikkatle kullanılmalıdır (187).

2.12.1.4. Salisilik asit

Salisilik asit uzun zamandır psoriasis tedavisinde kullanılan topikal keratolitik bir ajandır. Topikal kortikosteroid ve kalsinörin inhibitörleriyle kombinasyon şeklinde uygulanabilir, bu ilaçların psoriatik plaklara absorpsiyonunu artırır.

Salisilik asit iki yolla korneositlerde deskuamasyona yol açar. İnterselüler aralıktaki maddenin çözünmesine sebep olarak boynuzsü hücreler arasındaki bağlanmayı azaltır. Ayrıca stratum korneumun pH'sını azaltır böylece hidrasyon ve deride yumuşama artar (199).

Steroid – salisilik asit kombinasyonu kalın, skuamlı plakların tedavisinde ilk seçenek tedavi olarak kullanılır. Salisilik asit palmoplantar bölge, skalp gibi kalın stratum korneum içeren alanlarda kullanılır. Gövdede de kullanılabilir; fakat genital bölge, mukoza ve göz etrafında kullanılmasından kaçınılmalıdır (187).

Psoriasisın salisilik asitle topikal tedavisinde major problem akut veya kronik sistemik intoksikasyondur. Oral mukozada yanma, frontal baş ağrısı, santral sinir sistemi semptomları, metabolik asidoz, tinnitus, bulantı ve kusma görülebilir (200). Bu semptomlar özellikle çocuklarda geniş alanların topikal tedavisiyle oluşur. Salisilik asit, vücut yüzey alanının %20'sinden fazlasına uygulanmamalıdır (187).

Salisilik asit ultraviyole ışınlarını bloke eder, bu yüzden eğer uygulanması gerekiyorsa fototerapiden sonra uygulanmalıdır (201).

Gebelerde lokalize psoriasisle güvenle kullanılabilir bununla birlikte sistemik absorpsiyon ve toksisite sebebiyle çocuklarda kullanımından kaçınılmalıdır (187).

2.12.1.5. Topikal İmmunomodülatörler

Takrolimus, *Streptomyces tsukubaensis* adlı bakteriden türetilen makrolid antibiyotiktir. İmmunofilinle bağlanarak kalsinörünü inhibe eden bir kompleks oluşturur. Bunun sonucunda hem T lenfosit sinyal iletimi hem de IL-2 transkripsiyonu engellenir. Pimekrolimus da bir

kalsinörin inhibitörüdür ve takrolimus ile siklosporine benzer şekilde etki gösterir (9). Bu ajanlar özellikle yüz, intertrijinoz ve genital bölgedeki psoriatik lezyonların tedavisinde kullanılırlar (1).

Takrolimus ve pimekrolimusun kronik plak tip psoriasis tedavisindeki etkinliği düşüktür. Bu durum, kalsinörin inhibitörlerinin molekül boyutunun büyük olmasına ve kalın psoriatik plaklara penetrasyonunun yetersiz olmasına bağlanmaktadır. Oklüzyon ile veya salisilik asit ile kombine edilerek penetrasyon artırılabilir (187).

Takrolimus ve pimekrolimus kullanımıyla bildirilen en sık yan etki yanma, batma hissidir. İritasyon takrolimusta pimekrolimustan daha fazladır (189).

Topikal immunomodülatörlerin uzun süre kullanımıyla teorik olarak kanser riski bulunmaktadır (202). Bunun sonucunda FDA, topikal immunomodülatörlerin 2 yaş altında, geniş vücut alanlarında ve uzun süreli kullanılmasını önermemektedir (187).

Takrolimus ve pimekrolimusun gebelik kategorisi C'dir; fakat az miktarda sistemik dolaşıma geçtiğinden genellikle teratojenik olarak değerlendirilmez. Ayrıca süte geçebileceğinden emziren annelerde kullanımı tavsiye edilmemektedir (203).

Yeni geliştirilen bir kalsinörin inhibitörü olan sirolimusun kronik plak psoriasis tedavisindeki yeri araştırılmaktadır (204).

2.12.1.6. Topikal Retinoidler

Tazaroten, psoriasisın topikal tedavisinde kullanılan sentetik bir A vitamini derivativesidir. Stabil plak psoriasis tedavisinde endikedir, genellikle topikal kortikosteroidler ve kalsipotrien ile kombine edilir. Tırnak psoriasisinde oklüzyon ile uygulanması oldukça etkilidir (187).

Tazaroten, keratinosit hücre membranındaki β ve γ retinoik asite bağlanarak nükleusa geçer. Keratinosit genlerinde transkripsiyonel değişikliklere sebep olur. Bunun sonucunda epidermal hiperproliferasyonda azalma, keratinosit farklılaşmasında düzelme ve inflamasyonda azalma meydana gelir (205).

Tazarotenin en sık görülen yan etkisi lokalize iritasyondur. Düşük konsantrasyonda kullanmak, diğer topikal tedavilerle dönüşümlü kullanmak, kısa temas (30-60 dk) şeklinde uygulamak semptomları hafifletebilir (189). Tazaroten yüz, fleksural bölgeler ve genital bölge gibi hassas bölgelerde kullanılmaz (206).

Tazaroten kullanımında güneş ışığı maruziyetinden kaçınılmalıdır. Hastalara güneş kremi önerilmelidir. Fototerapi ile kombine edildiğinde deride yanmayı önlemek için minimal eritem dozunda tedaviye devam edilmelidir (9).

Tazarotenin gebelik kategorisi X'tir. Çocuklar topikal tazaroteni tolere edebilirler. Topikal retinoidler pediatrik popülasyonda güvenli ve etkilidir (207).

Beksaroten, selektif olarak nükleer retinoid X reseptörüne bağlanır. Hafif-orta şiddetteki psoriasis tedavisinde monoterapi olarak kullanılabilir (208).

2.12.1.7. Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler (TKS) psoriasis tüm evrelerinde kullanılır. Hafif şiddetteki hastalıkta monoterapi olarak, orta-şiddetli hastalıkta ise sistemik tedavilerle birlikte kullanılabilir.

Kortikosteroidler, vazokonstriktif, antiproliferatif, anti-inflamatuar ve immunsupresif ajanlardır. İnterselüler kortikosteroid reseptörüne bağlanırlar ve proinflamatuvar sitokinleri kodlayan çeşitli genlerde transkripsiyonu düzenlerler (187) .

Stratum korneumun kalınlığıyla TKS penetrasyonu ters orantılıdır, yüz, skrotum gibi derinin ince olduğu bölgelerde ilacın emilimi daha yüksektir. Potent ve superpotent TKS, dirençli, kalın, kronik plak psoriasiste kullanılır (187) . Klobetazol propiyonat gibi potent TKS tırnak yatağı ve tırnak matriksinin etkilendiği durumlarda kullanılır (209) .

Kortikosteroidlerin uzun süre kullanımı taşıfilaksiye sebep olur .Topikal steroidlerin yan etkileri arasında deri atrofisi, stria, telenjektazi ve sekonder enfeksiyonlar sayılabilir. Potent kortikosteroidlerin yüz ve intertrijinöz bölgelerde kullanılması önerilmemektedir. TKS uzun süre ve yüksek miktarda kullanıldığında hipotalamopitüiter aksın baskılanması Cushing sendromu ve hiperglisemi gibi sistemik yan etkiler ortaya çıkabilir.

Topikal kortikosteroidlerin gebelik kategorisi C'dir. Emzirenlerde güvenirliliği bilinmemektedir. İnfant ve çocuklarda sistemik yan etkiler daha kolay oluşabileceğinden dikkatle kullanılmalıdır (187; 189) .

2.12.1.8. Vitamin D Analogları

Vitamin D analogları, epidermal proliferasyon, inflamasyon ve keratinizasyonda görev alan intrasellüler vitamin D reseptörüne bağlanarak etki gösterir. Psoriasis tedavisinde kullanılan kalsipotrien (Avrupa’da kalsipotriol) ,kalsitriol ve takalsitol olmak üzere üç adet vitamin D analogu bulunmaktadır.

Kalsipotrien, krem, merhem, skalp losyonu olarak bulunan sentetik vitamin D analogudur. Hücre proliferasyonunun ve farklılaşmasının düzenlenmesinde 1,25 dihidroksikolekalsiferol kadar potent olmasına rağmen, kalsiyum metabolizması üzerine olan etkisi 200 kat daha azdır (187) . Sınıf II ve sınıf III topikal kortikosteroidlere benzer etkinlik gösterir. Monoterapi olarak kullanıldığında maksimum yanıtı ulaşmak için en az 2 aylık tedavi süresi gerekir (210).

Kalsitriol, sentetik bir aktif vitamin D metabolitidir. Sadece merhem olarak kullanılabilir (210).

Diğer sentetik vitamin D analogu olan takalsitol, merhem ve losyon olarak günde 1 kez şeklinde kullanılabilir (187) .

Vitamin D analoglarının en sık yan etkisi psoriasis plağı üzerinde veya etrafında oluşan irritasyondur. Yüz ve intertrijinöz bölgeler irritasyona daha duyarlıdır. Kalsitriol ve takalsitol kalsipotriene kıyasla daha iyi tolere edilir. Sistemik yan etkileri arasında ise hiperalsemi, hiperkalsiüri ve paratiroid hormon supresyonu sayılabilir. Eğer maksimum doza ulaşılmadıysa (kalsipotrien 100 g/hafta, kalsitriol 210 g/hafta, takalsitol 70 g/hafta) sistemik yan etkiler nadirdir (1; 187) .

Topikal vitamin D analoglarının gebelik kategorisi C’dir. Çocuklarda hafif irritasyon yapabilmesi dışında tolere edilebilir (189) . Hiperkalsemisi olan hastalarda vitamin D analogları kontrendikedir. Renal yetmezliği olan bireylerde dikkatle kullanılmalıdır.

Maxakalsitol, parikalsitol, bekokalsidiol gibi yeni vitamin D analoglarının psoriasis tedavisindeki yeriyle ilgili çalışmalar umut vermektedir (187) .

2.12.2. FOTOTERAPİ

Ultraviyole (UV) ışınlarının psoriasis üzerindeki olumlu etkileri uzun zamandan beri bilinmektedir. UV ışınları, keratinizasyonu yavaşlatarak antiproliferatif etki gösterir; ayrıca

psoriatik plaklardaki patojenik T hücrelerinin apoptozunu uyarıp anti-inflamatuar ajan olarak rol oynar. Psoriasis tedavisinde yeri olan farklı mekanizmalara sahip birçok lazer geliştirilmiştir: ultraviyole B (UVB), psoralen ultraviyole A (PUVA) , pulsed dye laser (PDL), photodynamic therapy (PDT), intense pulsed light (IPL) , light emitting diodes (LED). Hastalık tipine, şiddetine ve yerleşim yerine göre farklı lazer tipleri tercih edilir (211). Özellikle geleneksel sistemik tedavilerin ya da biyolojik ajanların kullanılmadığı durumlarda, mevcut tedaviyle birlikte hastalıkta alevlenme olup tedavi değişikliği yapmadan hastalığı baskılama gereksinimi olduğunda, gebelik veya gebelik planı, laktasyon gibi süreçlerden geçildiği durumlarda fototerapi klinisyene oldukça yardımcı olmaktadır (212).

UVB tedavisi vücut yüzeyinin en az %10'unun etkilendiği durumlarda tercih edilir; fakat palmoplantar psoriasis gibi özel durumlarda da kullanılır. Geniş bant- UVB (GB-UVB) ile kıyaslandığında dar bant-UVB (DB-UVB), psoriatik lezyonlarda daha hızlı iyileşme ve daha uzun remisyon sağlar. DB-UVB haftada üç gün en az üç ay boyunca uygulanır. Başlangıç dozu, minimal eritem dozunun (MED) %50'sine göre ve Fitzpatrick deri tipine göre kararlaştırılır (213). DB- UVB etkinliğini arttırmak için katran, kalsipotrien ve nemlendiriciler gibi diğer topikal ajanlar kullanılabilir. Orta-şiddetli psoriasis olan hastalarda metotreksat ve mikofenolat mofetil gibi sistemik ajanlar eklenerek fototerapi yapılabilir. Retinoid grubundan olan asitretin epidermal hücrelerde farklılaşmayı ve proliferasyonu düzenler. Şiddetli psoriasis varlığında tek başına ya da fototerapi ile kombine edilerek kullanılabilir. Oral retinoid ile fototerapi kombinasyonu tedavi süresini kısaltır, doza bağlı yan etkileri azaltır (211).

308 nm dalga boyunda ışın yayan excimer lazer vücut yüzeyinin %10'undan daha azının tutulduğu (palmoplantar bölge, dirsekler, diz gibi) psoriasis lezyonlarında daha rahat uygulanabilir. Excimer lazer, non-püstüler palmoplantar psoriasis tedavisinde topikal PUVA kadar etkili bulunmuştur. En sık görülen yan etkisi UV uygulanan bölgelerdeki hiperpigmentasyondur (214).

Fototerapi ile psoriasis tedavisinde olumlu yanıtlar alınmaktadır; fakat altta yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. UVB, lokal ve sistemin immunsopresyona yol açarak patojenik T hücrelerinde ve keratinositlerde apoptozisi indükler. Ayrıca UVB, psoriatik epidermisteki Th17 yolağını baskılar (215). DB- UVB ile tedavi edilen psoriasisli hastalarda, periferik kanda mononükleer hücrelerde IL-17A, TNF- α ve IL-6 mRNA düzeyinde belirgin azalma olduğu görülmüştür. Treg hücrelerin azalması ve disfonksiyonu psoriasisle

ilişkilidir. DB- UVB ve PUVA, Treg hücre sayısını artırır ve bu hücrelerde bulunan FOXP3 transkripsiyonunu uyarak Treg fonksiyonlarını düzenler (216).

PUVA fototerapisi, psoralen kullanımını izleyerek geniş dalga bandında UVA uygulanması ile gerçekleştirilen ve esasında tekrarlayan kontrollü fototoksik reaksiyonlar ortaya çıkaran bir tedavi yöntemidir (9). Psoralen, oral ya da topikal olarak kullanılabilir. Topikal ya da banyo PUVA uygulamaları, sistemik toksisitenin önlenmesi açısından uygundur. Topikal PUVA, oral PUVA kadar etkili ve toplam doz ise 2-6 kat daha az olabilir (217).

Hem PUVA hem de DB- UVB psoriasisde kullanılan etkili tedavilerdir. Bununla birlikte potansiyel riskler göz önüne alındığında fototerapide ilk seçenek DB- UVB'dir. Püstüler veya eritrodermik psoriasisde sistemik inflamasyon kontrol altındaysa DB-UVB tedavi süresini kısaltmak için kullanılabilir. Eğer DB- UVB erişkin hastalarda dirençli plak psoriasis kontrol etmekte yetersiz ise PUVA tek başına veya topikal ilaçlarla kombine edilerek kullanılabilir. Pediatrik psoriasisde banyo (> 10 yaş) ve krem PUVA (> 16 yaş) oral PUVA'ya tercih edilir (211).

Fototerapi akut dönemde genellikle hafif ve kendini sınırlayan yan etkilere sahiptir. Eritem, ödem, pruritus, ağrı, bül, kurutlanma, purpura, peteşi tedavi sırasında veya tedavi sonrası ilk 24 saatte oluşabilir. Fototerapinin uzun dönem yan etkileri arasında pigmentasyon değişiklikleri, fotoyaşlanma, katarakt ve karsinogenez sayılabilir. Skuamoz hücreli kanser patogeneziyle yakından ilişkili olan UV radyasyon, UV'ye bağlı DNA hasarı veya mutasyonlara sebep olarak tümör supressor genlerin baskılanmasına veya onkogenезin aktivasyonuna yol açar. Ayrıca UV ışınları melanomayla da ilişkilidir (211). Sık güneş ışığı ya da UV ışınlarına maruz kalan 12 yaş altındaki çocuklarda melanoma riski 3-4 kat artmıştır (218). Fotosensitiviteyi arttıracak ya da fototoksik reaksiyona sebep olabilecek sülfonamid, fluorokinolon, tazaroten gibi ilaçların kullanımı sorgulanmalıdır. Hamileler, kardiyak/serebrovasküler hastalık veya daha önceden deri malignensisi olan hastalarda PUVA kontrendikedir (217).

2.12.3. SİSTEMİK TEDAVİ

Vücut yüzey alanının %10'undan fazlasının etkilendiği hastalarda ya da hastanın yaşam kalitesini ciddi bir şekilde düşüren durumlarda psoriasis tedavisinde sistemik ilaçlar kullanılmaktadır.

Sistemik tedavi seçenekleri arasında metotreksat, siklosporin, apremilast ve biyolojik ajanlar gibi immunsupresif/immunmodulator ilaçlar bulunmaktadır. Tedavide kullanılan bir diğer ajan olan sistemik retinoidler ise epidermal proliferasyon ile epidermal farklılaşmayı etkiler, aynı zamanda immunomodülasyonda görevi vardır (219).

2.12.3.1. Metotreksat

1948 yılından beri var olan metotreksat 1958'de antipsoriatik ajan olarak tanımlandı. 1971 yılında ise psoriasis endikasyonu ile FDA tarafından onaylandı (220).

Metotreksat yapısal olarak folik asite benzeyen bir antimetabolittir. Dihidrofolat redüktaz enzim aktivitesini kompetitif olarak inhibe eder. Hücre siklusunun S fazına özgü bir kemoterapötik olarak kabul edilir. Tümöral hücreler ve proliferasyon olan dokulara selektif etki göstermesi, hücrelerin büyüme fazına etki etmesiyle açıklanabilir. Metotreksat ilk zamanlarda hızlı bölünen keratinositler üzerine etkisinden dolayı psoriasisde kullanıldı. Fakat günümüzde, polimorfonükleer hücrelerin kemotaksisini azaltıp kutanöz inflamasyonu arttıran C5a'yı inhibe etmesiyle metotreksatın anti-inflamatorik etkilere sahip olduğu bilinmektedir. IL-1 üretimini durdurması ve antijen sunan Langerhans hücrelerinin yoğunluğunu azaltmasıyla metotreksat aynı zamanda immunmodulator bir ilaçtır (220).

Metotreksat genellikle aralıklı düşük doz rejimiyle (haftada 1 kez) uygulanır. Oral, intravenöz, intramüsküler ve subkutan şeklinde uygulamaları olabilir. Önerilen doz aralığı haftada 7,5 - 25 mg'dır. Siklosporinin aksine uzun süreli olarak tedavide kullanılabilir (221).

Folik asit, stomatit gibi düşük doz metotreksatın yaygın görülen yan etkilerine karşı koruma sağlar. Folat pulmoner toksisiteye karşı koruma sağlamaz, hepatik toksisiteye karşı ise koruma sağlayıp sağlamadığı bilinmemektedir. Tedavi boyunca kemik iliği supresyonu ve hepatik toksisite açısından hastalar takip edilmelidir. Sülfanamidler gibi folik asit

metabolizmasını etkileyen ilaçlarla birlikte kullanımı metotreksatın toksisitesini arttırmaktadır (1; 9; 221).

Daha önceleri Amerikan Dermatoloji Derneği (ADD) metotreksat kullanan tüm psoriasisli hastalara hepatotoksisiteyi belirlemek için her 1-1,5 gram kümülatif doz sonrasında karaciğer biyopsisi önermekteydi. 2009'da ADD ve National Psoriasis Foundation kılavuzu güncelleyerek birtakım risk faktörleri belirlemiştir. Alkol kullanım öyküsü olanlar, anormal karaciğer fonksiyon testleri olanlar, hepatit B ve C gibi karaciğer hastalığı bulunanlar, hemokromatozis gibi kalıtsal karaciğer hastalığı öyküsü olanlar, diyabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi, tedavi sırasında folat desteğinin kullanılmaması ve hepatotoksik ilaç veya kimyasal madde maruziyeti metotreksatın karaciğer üzerindeki toksisitesini arttırmaktadır. Hepatotoksisite riski olmayan hastalarda her 1 ile 3 ay arasında karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır. 12 ay boyunca yapılan dokuz tetkikten beşinde AST düzeyinde yükseklik saptanması durumunda veya psoriasis kontrol altındayken ve hastanın beslenmesi normalken serum albümin düzeyinin düşmesi durumunda karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Karaciğer biyopsisi 3,5-4 gram kümülatif dozdan sonra düşünülür (222).

2.12.3.2. Sistemik Retinoidler

Retinoidler, keratinosit proliferasyonunu baskılar, keratinosit diferansiasyonunu sağlar, VEGF yapımını baskılayarak antianjiyojenik, polimorfonükleer hücrelerin kemotaksisini ve aktivasyonunu baskılayarak anti-inflamatuar etki gösterir ve T lenfosit yanıtında modülasyon yapar. Asitretin kullanımı ile histolojik olarak stratum korneumun incelendiği, epidermis ve dermisteki inflamasyonun azaldığı görülür. Diğer antipsoriatik ajanların aksine immunsupresif ve sitotoksik değildir (223).

Sistemik retinoidler özellikle püstüler ve eritrodermik formlar olmak üzere şiddetli psoriasis ve HIV ile ilişkili psoriasisde kullanılırlar. Psoriasis vulgaris tedavisinde retinoid olarak asitretin tercih edilir. HIV (+) ve psoriasisli hastaların bulunduğu bir çalışmada asitretin tedavisiyle 11 hastanın 6'sında oldukça iyi yanıt alınmış, 4 kişide deri lezyonlarında tam iyileşme görülmüştür (224). Asitretin psoriasisde günde bir kez 25-50 mg arasında kullanılır.

Asitretin UVB veya PUVA tedavisiyle kombine edilebilir. bu şekilde tedavi edilen hastalar UV'ye daha az maruz kalmakta ve tedaviye yanıt daha yüksek oranda olmaktadır (223).

Retinoid tedavisi altındaki hastalar hipertrigliseridemi ve hepatotoksisite açısından takip edilmelidir. Keilit ve alopesi asitretinin yaygın görülen yan etkilerindendir. Teratojenik olduğundan dolayı erkeklerde ve üreme dönemi dışındaki kadınlarda kullanılır. İlaç kesildikten 3 yıla kadar hamilelik kontrendikedir (225).

2.12.3.3. Siklosporin

Siklosporin, IL-2 ve T lenfosit fonksiyonlarını inhibe eden immunsupresandır. FDA, immunkompetan kişilerde şiddetli, dirençli psoriasis tedavisinde siklosporini onaylamıştır. Siklosporinin klinik etkileri 4-8 hafta içerisinde gözlenebilir. Hızlı etki etmesinden dolayı non-stabil hastaların kontrol edilmesinde faydalıdır. Siklosporin dozu, iyileşme hızını etkiler ve 3-5 mg/kg/gün şeklindedir. Hastalık kontrol altına alındıktan sonra etkin olan en düşük doz belirlenerek tedaviye devam edilir (226).

Siklosporin, total dozunu azaltmak ve tedavi süresini kısaltmak amacıyla birçok topikal veya sistemik ajanla (asitretin) birlikte kullanılabilir. Fakat non-melanoma deri kanseri gelişme riskinden dolayı DB-UVB ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (226).

Tedavi süresi genellikle bir yılı geçmemelidir ve böbrek fonksiyonlarının yakın takibi gereklidir. Renal toksisite riski, hipertansiyon ve immunsupresyon yapması siklosporin kullanımını kısıtlar. Siklosporinin diğer yan etkileri; bulantı, diyare, myalji, baş ağrısı, elektrolit dengesizliği (hiperkalemi ve hipomagnezemi), hiperlipidemi, hipertrikoz ve gingival hiperplazidir. Özellikle çocuklarda deri kanseri ve lenfoproliferatif hastalıklar gibi malignensi riski bulunmaktadır. Malignensiden kaçınmak için siklosporin 5 mg/kg/gün üzerinde ve diğer immunsupresif tedavilerle kullanılmamalıdır (227).

2.12.3.4. Fumarik Asit Esterleri

Fumarik asit esterleri (FAE) immunmodulator etkilere sahip küçük moleküllerdir. FAE kullanımı yakın zamanda plak psoriasise sahip 14 pediatrik hastada kullanılmıştır. Bu çalışmaya göre ortalama tedavi süresi 48.6 hafta, günlük doz 180-1200 mg ve tedaviye yanıt %64.3'tür. En sık görülen yan etkiler gastrointestinal şikayetler (%92,9), flushing (%71,4), lenfositopeni(%45,5) ve eozinofilidir (%36,4) (228).

2.12.3.5. Apremilast

Fosfodiesteraz 4 inhibitörü olan apremilast orta-şiddetli plak psoriasis tedavisinde oral olarak kullanılmaya başlanan yeni bir ajandır. Fosfodiesteraz 4 inhibisyonu psoriasis patogenezinde yer alan birçok sitokinin üretimini azaltır. Apremilast psoriasis tedavisinde kullanılan alternatif tedavi olmasına rağmen başarı oranı siklosporin, anti-TNF ajanlar ve ustekinumab ile kıyaslandığında daha düşüktür (229).

Genellikle günde iki kez 30 mg şeklinde kullanılır. Tedavi başlangıcında hastaların kabaca %15-20'sinde kısa süreli olarak ishal görülür. Apremilastın tolere edilebilirliğini arttırmak için tedavi başlangıcında düşük dozla başlanıp doz yavaşça yükseltilmelidir. Diğer yan etkileri arasında bulantı, üst solunum yolu enfeksiyonu, depresyon, baş ağrısı ve kilo kaybı sayılabilir. Tedavi sırasında kilo takibi yapılmalıdır (230).

2.12.4. BİYOLOJİK AJANLAR

Biyolojik ajanlar psoriasis patogenezinin anlaşılmasıyla geliştirilen hastaların yaşam kalitesini etkin bir şekilde arttıran ilaçlardır. Biyolojikler TNF- α , IL-17, IL-23 gibi psoriasisteki deri değişikliklerine sebep olan önemli sitokinleri hedefler. İlk ortaya çıkan biyolojik ajanlar T hücre aktivasyon ve migrasyonunu hedefleyen alefacept ve efalizumabtır. Daha sonraları TNF- α 'yı hedefleyen 'birinci jenerasyon biyolojikler' olarak adlandırılan infliximab, etanercept ve adalimumab gibi ajanlar geliştirildi. 2009 yılında üretilen, IL23/Th17 yolağını hedefleyen antikorlar ise 'ikinci jenerasyon biyolojikler' olarak tedavide yerini aldı. Ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab psoriasis tedavisi için FDA tarafından onaylandı (231).

Biyolojik tedaviye başlamadan önce ayrıntılı anamnez alınmalı, fizik muayene yapılmalı ve tam kan sayımı, sedimentasyon, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit belirteçleri, HIV antikor, tam idrar tetkiki, akciğer grafisi, gebelik testi gibi tetkikler istenmelidir. Gebelik veya emzirme, aktif enfeksiyon varlığı, latent tüberküloz, malign veya premalign durumlar, demyelinizan hastalık ve konjestif kalp yetmezliği biyolojik ajan tedavisi için kontrendike olan durumları oluşturur (232).

2.12.4.1. T Hücrelerini Hedefleyen Biyolojik Ajanlar

2.12.4.1.1. Alefacept

Alefacept, kronik plak psoriasis tedavisinde FDA'nın onayladığı ilk biyolojik ajandır. Alefacept, LFA-3/Ig1 füzyon proteinidir. Aktive T hücrelerinin yüzeyindeki CD2 moleküllerine bağlanır ve bu şekilde T hücrelerinin antijen sunan hücreler tarafından uyarılmasını engeller. Ayrıca selektif olarak hafıza T hücrelerini etkiler. Dolayısıyla hem T hücre aktivasyonunu engeller hem de hafıza T hücrelerini tüketir (233).

Diğer biyolojik ajanların ortaya çıkmasıyla alefaceptin psoriasis tedavisindeki yeri azaldı ve diğer biyolojiklere göre daha yavaş etki gösteren alefacept 2011'de piyasadan çekildi (231).

2.12.4.1.2. Efalizumab

Efalizumab, alefacept ile aynı yıl FDA tarafından onaylandı ve hem Avrupa hem Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanımı onaylanan ilk biyolojik ajandır. LFA-1'in α altgrubundan olan CD11a'ya karşı geliştirilen humanize monoklonal IgG1 antikorudur. LFA-1 ve ICAM-1 arasındaki etkileşimi bloke ederek alefacepte benzer şekilde T hücre stimülasyonunu engeller. ICAM-1'in çeşitli dokularda bulunmasından dolayı alefacepte göre efalizumabın etki bölgesi daha fazladır. Efalizumab dolaşan lenfositlerin ekstrasvazasyonunu ve aktive T hücrelerinin keratinositlerle etkileşimini etkiler (234).

Efalizumabın etkinliği TNF- α inhibitörleriyle kıyaslandığında daha düşüktür; fakat alefacepte göre daha yüksektir (235).

Efalizumabla uzun süre tedavi sonrasında nadir fakat yaşamı tehdit eden bir durum olan progresif multifokal lökoensefalopati gelişimi arasında ilişki kurulmuştur. Bu nedenle 2009 yılında efalizumab piyasadan çekilmiştir (231).

2.12.4.2. TNF- α İnhibitörleri

2.12.4.2.1. Etanercept

Psoriasis tedavisinde FDA'nın onayladığı ilk TNF- α inhibitörü etanercepttir. 2016 yılından itibaren de dört yaş üzerindeki çocuklarda kullanımı onaylanmıştır (231).

Etanercept, rekombinant insan TNF reseptörü füzyon proteinidir. TNF- α 'nın kompetitif inhibitörü olarak rol oynar. Faz III çalışmalarında haftada iki kez 50 mg etanercept kullanımıyla 12. haftada PASI75 %47-49 iken plasebo grubunda PASI75 %3-5'tir. 24. haftada ise PASI75'teki yanıt %59'dur (236).

2.12.4.2.2. Infliximab

Psoriasis tedavisinde infliximab 2006 yılında FDA onayı almıştır, bir yıl sonra ise psoriatik artritte kullanımı onaylanmıştır. Kimerik IgG1 monoklonal antikorudur. Çözünebilir ve membrana bağlı TNF- α 'ya bağlanarak biyolojik aktivitesini nötralize eder (231).

Infliximab 0.,2.,6. haftalarda ve ardından her 8 haftada bir 5 mg/kg dozda 2-3 saat içinde infüzyon şeklinde uygulanır. Klinik yanıt 1-2 hafta içerisinde gözlenir. Hastaların %80'inde 10. haftada PASI75'e ulaşılırken plaseboda bu oran %3'tür. Klinik yanıtın hızlı gelişmesine rağmen infliximab tedavisinde zaman içinde klinik etkide azalma görülebilir. Klinik etkinliği korumak için bu durumda tedaviye metotreksat eklenebilir (232). Infliximabın kimerik yapısı ilacı etanercept ve adalimumabla kıyaslandığında daha immunojenik hale getirebilir. Bu durum ilacı nötralize edici antikorların üretimine ve infüzyon reaksiyonlarına yol açabilir. Infliximabla tedavi edilen hastaların %3-23'ünde infüzyon reaksiyonları görülür ve şiddetli vakalarda tedavinin kesilmesini gerektirebilir. Akut infüzyon reaksiyonları kaşıntı, flushing, hipertansiyon, baş ağrısı, döküntü şeklinde ortaya çıkar (237). Geç dönem infüzyon reaksiyonları nadirdir ve serum hastalığı yapabilir (238).

2.12.4.2.3. Adalimumab

Adalimumab IgG1 izotipinde tam insan monoklonal antikorudur. Infliximab gibi çözünebilir ve membrana bağlı TNF- α 'yı bağlar. Adalimumab erişkinlerde 0. haftada 80 mg, 1. haftada 40 mg ve daha sonra iki haftada bir 40 mg dozunda subkütan olarak uygulanır (232). Faz III çalışmasından elde edilen sonuçlara bakıldığında adalimumab ile tedavinin 16. haftasında PASI75 yanıtı %71 iken plasebo grubunda %7 olduğu görülmüştür (239).

TNF- α inhibitörleriyle tedavide nadir fakat ciddi yan etkiler bildirilmiştir. Ağır yan etkiler arasında enfeksiyonlar (sepsis, tüberküloz, fırsatçı enfeksiyonlar), malignansiler (lenfoma, non-melanoma deri kanserleri), multiple skleroz, lupus ve konjestif kalp yetmezliği bulunmaktadır. Etanercept ve adalimumab ile tedavide bildirilen en sık yan etki enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır. Üst solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit ve baş ağrısı da görülebilen yan etkilerdendir. Infliximab ile tedavide bildirilen en sık yan etki infüzyona bağlı gelişen reaksiyonlar ve abdominal ağrıdır (231).

2.12.4.3. IL-12/IL-23 İnhibitörleri

2.12.4.3.1. Ustekinumab

Ustekinumab IL-12 ve IL-23'ün p40 alt birimini hedefleyen insan IgG1 monoklonal antikordur. Ustekinumab IL-12 ve IL-23'ün etkisini inhibe ederek T hücrelerinin Th1 ve Th17 hücrelerine farklılaşp aktive olmasını engeller. Bu yönüyle tedavide psoriasis patogenezi hedefleyen en spesifik ajanlardan biridir. Fototerapi veya sistemik tedavi adayı olan orta-şiddetli psoriasisli erişkin hastaların tedavisinde endikedir. Ustekinumabın standart dozu ≤ 100 kg erişkin hastalarda 0.,4. ve daha sonra her 12 haftada bir 45 mg'dır. > 100 kg olan bireylerde ise aynı rejimde 90 mg dozla tedavi önerilmektedir (231).

Orta-şiddetli derecede psoriasisli olan 766 hastanın katıldığı randomize kontrollü çalışmada ustekinumabla tedavi edilenlerin PASI75 skoru %66 iken plasebo grubunda bu oran %3'tür (240). Ustekinumab ile etanerceptin karşılaştırıldığı bir çalışmada ustekinumabın etkinliği daha yüksek bulunmuştur. 12. haftada PASI75 skoru 90 mg ustekinumab ile %73,8, 45 mg ustekinumab ile %67,5, etanercept ile %56,8 olarak değerlendirilmiştir (241).

Ustekinumab enfeksiyonlar, malignansiler gibi diğer biyolojik ajanlarda görülen yan etkilere sebep olabilmektedir. Ayrıca reversible posterior lökoensefalopati, lenfomatoid ilaç erüpsiyonu, psoriatik artrit kötüleşmesi ve kardiyovasküler yan etkiler olgu bazında bildirilmiştir (242; 243; 244; 245).

2.12.4.4. IL-17 İnhibitörleri

2.12.4.4.1. Secukinumab

Secukinumab psoriasisli hastaların tedavisi için 2015 yılında geliştirilen ilk IL-17A inhibitörüdür, 2016'da psoriatik artrit için de onaylanmıştır. Selektif olarak IL-17A'ya bağlanıp etkisini nötralize eden tamamen insan anti- IL-17A IgG1 monoklonal antikordur.

Secukinumab etanercept ve ustekinumab ile kıyaslandığında tedavide daha üstün olduğu ve daha kısa sürede etki gösterdiği görülmüştür. Fakat etanercept ile kıyaslandığında secukinumabla tedavi edilen hastalarda komplikasyonsuz mukokütanöz kandida enfeksiyonlarının daha yüksek oranda olduğu gözlenmiştir (231).

2.12.4.4.2. Ixekizumab

Ixekizumab humanize anti-IL-17A IgG4 monoklonal antikordur. FDA tarafından 2016 yılında psoriasis tedavisinde onaylanmıştır. Etanercepte yanıt alınmayan durumlarda ixekizumab ile yüksek başarı sağlanmıştır. Palmoplantar bölge gibi tedavisi zor olan bölgelerde ixekizumab ile iyi yanıt alınmıştır. İxekizumab ile tedavide nötropeni, kandida enfeksiyonları inflamatuvar barsak hastalıkları bildirilmiştir (246).

2.12.4.4.3. Brodalumab

IL-17 reseptör ailesi beş reseptör alt grubu içerir: IL-17RA – IL-17RE. Brodalumab tamamen insan anti-IL-17-RA IgG2 monoklonal antikordur ve IL-17RA yoluyla etki gösteren tüm IL-17 ailesini bloke eder. Tek başına IL-17A'yı hedefleyen secukinumab ve ixekizumabla kıyaslandığında brodalumabın IL-17RA ile etkileşerek psoriasiste görev alan daha fazla IL-17 sitokinlerinin etkisini bloke etmesiyle daha yüksek etkinlik gösterebileceği söylenebilir; fakat brodalumabı secukinumab ve ixekizumab ile kıyaslayan çalışmalar bulunmamaktadır. Brodalumab ile tedavi sırasında bazı hastalarda depresyon ve intihar düşüncesi/davranışı ortaya çıkmıştır (231).

2.13. ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (OTH)

Ortalama trombosit hacmi (OTH), trombosit aktivasyonu ve fonksiyonunun bir göstergesidir. Trombositlerin boyutu ve kemik iliğinden üretim hızı trombositlerin aktivasyonunu ve işlevini yansıtır (247).

Trombositlerin inflamasyondaki rolü son zamanlarda oldukça tartışılan bir konu haline gelmiştir. Trombositler endotelial adezyon ve agregasyonu sağlayarak hemostaza katkıda bulunur. OTH, birçok hastalıkta inflamasyonu gösteren bir marker olarak kullanılmaya başlanmıştır (248). OTH, metabolik ve enzimatik olarak daha aktif ve protrombotik potansiyeli daha çok olan büyük trombositlerde daha fazladır. Birçok çalışmada OTH'nin büyüklüğü ile kardiyovasküler hastalıkların insidansı ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (249).

Kandaki trombositler immun/inflamatuar süreçlere aktif olarak katılırlar. Hücrel aktivasyona yanıt olarak; RANTES, platelet faktör 4, beta-tromboglobulin, timus ve aktivasyon düzenleyici kemokin (TARC/CCL17), serotonin ve araziidonik asit gibi birçok mediatör salınır. Ayrıca CD154 ve P-selektin gibi immunmodulatuar ve adeziv moleküllerin ekspresyonunu etkiler. Deri hastalıkları ile ilgili immun/inflamatuar olaylar trombositleri de etkileyerek bu sürecin hızlanmasına veya artmasına yol açabilir. Aktive trombositler derideki inflamasyon mediatörlerin salınımını sağlar ve inflamasyonun olduğu bölgede lökosit yuvarlanmasını kolaylaştırır. Derideki bazı inflamatuvar hastalıklarda trombositlerin fonksiyon ve davranışında değişiklikler meydana gelir ve derinin immun sisteminde trombositler önemli bir efektör hücre haline gelebilir. Trombosit aktivitesindeki değişiklikler, farklı patojenik mekanizmalarla ürtiker, atopik dermatit, psoriasis gibi kutanöz hastalıklarda gösterilmiştir (250). Deri hastalıklarının dışında birçok durumda trombosit aktivasyonundaki artış sonucunda bazı hastalıklar tetiklenmektedir. Trombositler vasküler permeabilityi artırarak artrit, peritonit, lökositoklastik vaskülit, kronik kutanöz hipersensitivite, akut akciğer inflamasyonu yapar. Lökosit salınımını artırarak ise glomerülonefrit, ateroskleroz, peritonit, kolit, astım gibi tablolara sebep olabilir (251).

Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, OTH psoriasis ve psoriatik artritte kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur; fakat hastalık şiddeti ile OTH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (252).

Trombositler kardiyovasküler olayların temelini oluşturan ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynarlar. Trombosit aktivasyonunu ölçen birçok yöntem olmasına rağmen, bu yöntemlerin çoğu pahalı, zaman alıcı ve özel eğitim gerektiren yöntemlerdir. OTH, oldukça düşük bir maliyete rutin hemogram testlerinden elde edilir. Birçok çalışmada artmış OTH kardiyovasküler hastalık ve mortalite insidansında artışla ilişkilendirilmiştir. Kardiyovasküler hastalığa öncülük eden metabolik sendrom ve obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes

mellitus gibi metabolik sendrom bileşenlerinin OTH ile ilişkisini araştıran çalışmalar azınlıktadır (249).

2.14. NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI (NLO) ve TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI

Hemogramda immun sistemde yer alıp çeşitli hastalıklarda rol oynayan çeşitli hücreler kolaylıkla tespit edilmektedir. Nötrofil, lenfosit ve trombositler inflamasyon oluşumu ve inflamasyonun kontrolünde oldukça önemlidir. Son zamanlarda NLO ve TLO, sistemik inflamasyon belirteci olarak kullanılmakta, inflamatuvar, metabolik hastalıklar ve malignansilerde araştırılmaktadır. Nötrofiller birçok litik enzim içerir, serbest oksijen radikalleri ve sitokin üreterek immun sistemde etkin rol oynarlar. Araştırmalar trombositlerin de immun sistem üzerinde modülatuar etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca lenfosit apoptozisinin bozulduğu bazı durumlarda immunolojik bozukluklar görülmektedir (253).

Nötrofil lenfosit oranı, nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır ve uygun maliyetle inflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılan bir belirteç olarak öne çıkmaktadır. Sigara kullanımı, obezite, hipertansiyon, yüksek trigliserid düzeyi gibi risk faktörleri düşük dereceli inflamasyona sebep olur ve NLO ile değerlendirilebilir (254). Yüksek düzeydeki NLO, koroner arter bypass ameliyatı olanlarda sağkalımda azalmayla ilişkili bulunmuştur (255). Bazı kanserlerde yapılan sağkalım çalışmalarında NLO hastalığa özgü ve genel sağkalımı belirlemede anlamlı olduğu öne sürülmüştür (256). NLO'nun, diyabetes mellitus, tiroid fonksiyon bozuklukları, renal yetmezlik, esansiyel hipertansiyon, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, otoinflamatuvar hastalıklar ve over, akciğer, mide, kolorektal kanser gibi malignansilerle değişebileceği gösterilmiştir (257). TLO'nun otoimmun hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir; ayrıca yüksek platelet ve düşük lenfosit sayısının hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (258).

Psoriasis T lenfosit aracılı inflamatuvar bir deri hastalığıdır; fakat nötrofiller de hastalık sürecinde önemli rol oynar. Aktif psoriatik lezyonlarda nötrofillerin hakim olduğu lökosit infiltrasyonu saptanır. Psoriasis lezyonlarında ve psoriasisli hastaların kanında nötrofil aktivasyon ürünleri yüksektir. Nötrofiller, psoriasis alevlendiren IL-1 beta ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinleri üretir. Psoriasis alevlendiği dönemlerde nötrofil aktivasyon ürünleri ve inhibitörleri arasında dengesizlik olduğu düşünülmektedir (259). Psoriasis

kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom eşlik edebilir (260). Bununla birlikte bu komorbiditelerin arkasında yatan mekanizma tam olarak açıklanamamaktadır. Artmış CRP düzeyi, nötrofil aktivasyonu, kronik sistemik inflamasyon gibi faktörler psoriasis ile komorbiditeleri arasındaki ilişkiyi açıklayabilir (259).

Yapılan bazı çalışmalarda OTH, NLO, TLO'nun psoriasisli hastalarda hastalık şiddetiyle korele olduğu görülmüştür (261). Bu parametreler hastalık şiddetini belirlemede ve kardiyovasküler riskin fazla olduğu psoriasisli hastaların belirlenmesinde yardımcı olabilir; fakat psoriasisli hastalarda bu konuyla ilgili yapılan geniş kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır.

3. MATERYAL – METOD

‘Psoriasis vulgarisli hastalarda ortalama eritrosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranının PASI ve metabolik sendromla ilişkisi’ isimli çalışmamız Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 14.09.2017 tarih ve 15/III sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara ve kontrol grubuna, çalışmanın içeriği hakkında detaylı bilgilendirme yapılmış olup, katılımcılardan çalışmayı kabul ettiklerine dair yazılı onamları alınmıştır.

3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Belirlenmesi

Çalışmamızdaki katılımcılar, 01.10.2017 ile 01.02.2018 tarihleri arasında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran hastalardan seçilmiştir. Çalışmaya 40 psoriasisli hasta ile hastalara yaş ve cinsiyet olarak benzeyen 40 kontrol grubu dahil edilmiştir.

➤ Hasta seçimi

- i. 18 yaş üzerinde, klinik ve /veya histopatolojik olarak kronik plak tip psoriasis tanısı almış olan hastalar

➤ Psoriasisli hasta grubunda çalışma dışı bırakma kriterleri

- i. Kronik hastalık öyküsü (koroner arter hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, akciğer hastalıkları, bağ doku hastalıkları gibi)
- ii. Hastada malignite bulunması ya da önceden geçirilmiş malignite öyküsünün olması
- iii. Tiroid hastalığı olanlar
- iv. Aktif enfeksiyonu olan hastalar
- v. Hamileler
- vi. Son bir ay içerisinde herhangi bir sistemik ilaç kullanmış olanlar
- vii. Sigara ve alkol kullananlar

Kontrol grubuna ise 18 yaş üzerinde herhangi bir nedenle polikliniğe başvurmuş, inflamatuvar bir hastalığı veya kronik hastalığı olmayan, sigara/alkol kullanmayan, hamile olmayan, son bir ay içerisinde ilaç kullanımı olmayan 40 kişi dahil edilmiştir.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, aile öyküsü, tırnak ve eklem tutulumu, psoriasis sebebiyle aldıkları ve daha önce almış oldukları tedaviler kaydedildi. Hastalık şiddetini belirlemek için Psoriasis Area Severity Index (PASI) değeri kullanıldı. Katılımcıların hemogram sonucundan elde edilen nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, OTH, PDW ve RDW değerleri ile açlık glukoz, trigliserid ve HDL düzeyleri kaydedildi. N/L oranı (NLO), nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle; T/L oranı (TLO), trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edildi.

Nötrofil, trombosit ve lenfosit sayısı hastalarda rutin olarak istenen hemogram değerlerinden öğrenildi. Hemogram, EDTA'lı (ethylenediaminetetraacetic acid) tüpler içine alınan kanlardan Sysmex marka 22978 seri numaralı cihazda çalışıldı.

3.2. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi / PASI Skorunun Hesaplanması

Psoriasis şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan birçok ölçek bulunmaktadır. PASI, Body Surface Area (BSA), Physician's Global Assessment (PGA), Lattice System Physician's Global Assessment (LS-PGA), Self-Administered Psoriasis Area Severity Index (SAPASI), Salford Psoriasis Index (SPI), Copenhagen PsoriasisSeverity Index (CoPSI), Intra-

class correlation coefficient (ICC) plak tip psoriasis şiddetini belirlemede kullanılmaktadır. Fakat yapılan çalışmalarda çoğu testin ideal skor için gerekli olan doğrulama kriterlerini karşılayamadığı görülmüştür. PASI, psoriasis klinik şiddet skorlamasında en yaygın kullanılan ve metodolojik geçerlilik kriterlerine göre en uygun olan yöntemdir. Psoriasis klinik şiddetinin sınıflandırılmasında PASI kullanımı önerilmektedir (262).

PASI, kronik plak tip psoriasis tedavisinde retinoidlerin etkisini değerlendirmek üzere 1978’de Fredriksson ve Pettersson tarafından geliştirilmiştir. Psoriatik plakların yaygınlığı ve yoğunluğu dört anatomik bölge için ayrı ayrı klinisyen tarafından değerlendirilir (263).

Tablo 3.1. Psoriasis alan şiddet indeksinin hesaplanması (Psoriasis Area Severity Index - PASI) (263)

Baş	$0.1 \times [E(0-4) + \dot{I}(0-4) + D(0-4)] \times A(1-6) =$
Üst ekstremiteler	$0.2 \times [E(0-4) + \dot{I}(0-4) + D(0-4)] \times A(1-6) =$
Gövde	$0.3 \times [E(0-4) + \dot{I}(0-4) + D(0-4)] \times A(1-6) =$
Alt ekstremiteler	$0.4 \times [E(0-4) + \dot{I}(0-4) + D(0-4)] \times A(1-6) =$
+.....PASI skoru	
A: Tutulan alanın değeri	
(<%10 ise 1, %10-30 ise 2, %30-50 ise 3, %50-70 ise 4, %70-90 ise 5, >%90 ise 6)	
E: Eritem, İ: İnfiltrasyon, D: Deskuamasyon (Lezyonun şiddetine göre 0 ile 4 arasında değerlendirilir. 0: tutulum yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli, 4: çok şiddetli)	

Çalışmada psoriasisli hastaların hastalık şiddeti hesaplanan PASI değerlerine göre sınıflandırıldı (263) :

- PASI<7 : hafif
- PASI 7-12 : orta
- PASI >12 : şiddetli

3.3. Metabolik Sendromlu Hastaların Belirlenmesi

Metabolik sendromu olan hastalar National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri’ne göre belirlendi.

NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (264) :

Aşağıdakilerden en az üçü:

- Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)
- Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)
- Düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl)
- Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg)
- Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl)

Metabolik sendrom şiddeti, NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri'nden kaçının taşındığına bağlı olarak 3 gruba ayrılarak incelendi : 3 kriter, 4 kriter ve 5 kriter (265).

Hastaların bel çevresi, kişi ayakta iken, en alt kosta ile processus spina iliaca anterior superior arasındaki belin en ince yerinden ölçüldü. Trigliserid, HDL, açlık kan glukozu değerleri, Roche-Hitachi Cobas 8000 markalı cihazın Cobas 702 modülünde 4000 devirde 10 dakikalık santrifüj sonrasında elde edilen serumda hastanemiz laboratuvarında çalışıldı. Kan basıncı ölçümü yapılırken katılımcıların dinlenmiş olmasına, son yarım saat içerisinde kafeinli içecekler almamış olmasına dikkat edildi.

3.4. Vücut Kitle İndeksinin Hesaplanması ve Obezitenin Belirlenmesi

Dermatoloji polikliniğine başvuran çalışmaya dahil edilecek hastaların aynı zamanda boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Obezitenin belirlenmesi amacıyla hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) değeri kullanıldı. VKİ vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m^2) bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Bu değer yaş ve cinsiyetten bağımsızdır. Obezite ise Dünya Sağlık Örgütü'nün VKİ kullanarak oluşturduğu kriterlere göre belirlendi (266).

Tablo 3.2.VKİ' ye göre erişkinlerde obezitenin sınıflandırılması (266)

Sınıflandırma	VKİ (kg/m ²)
Zayıf	< 18.50
Normal	18.50 – 24.99
Kilolu (pre-obez)	25.00 – 29.99
Obez	≥30.00
Sınıf I	30.00 – 34.99
Sınıf II	35.00 – 39.99
Sınıf III	≥40.00

3.5. İstatistiksel Analiz

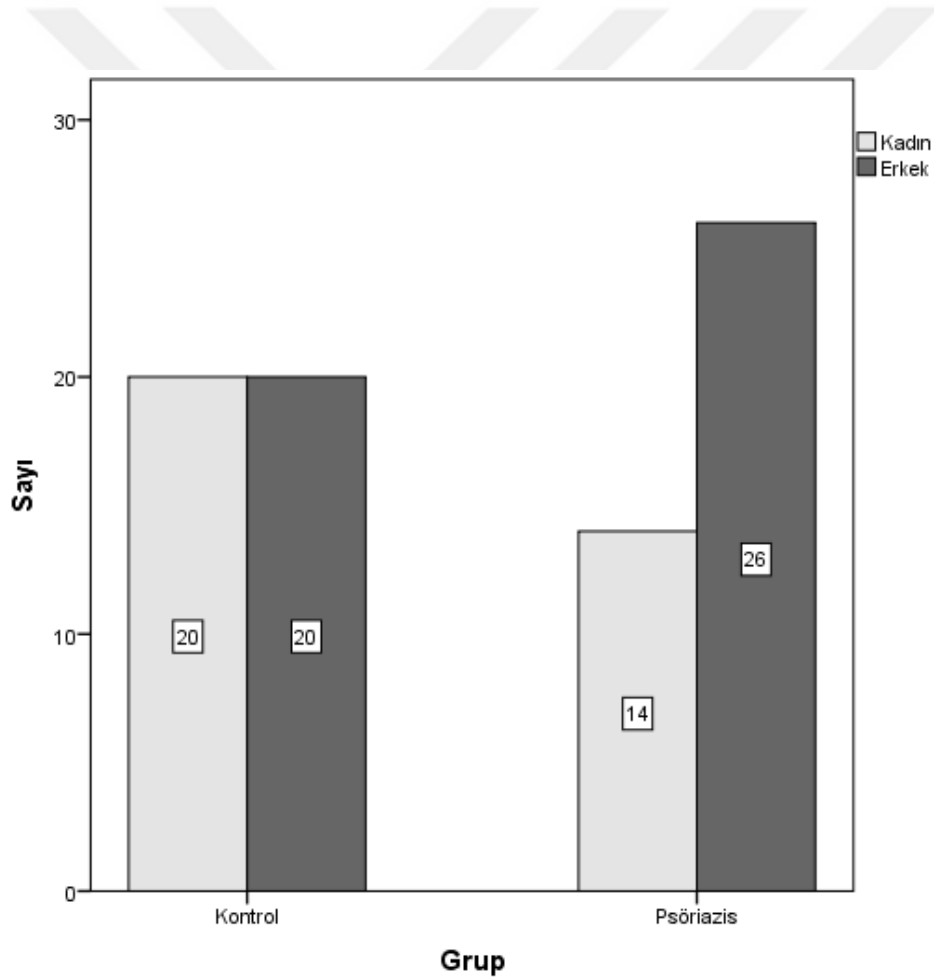
Verilerin analizi SPSS 21.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik programı ile yapıldı. Verilerin dağılımı grafiksel ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sürekli verilerin gösteriminde, normal dağılan verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılmayanlarda median (minimum-maksimum), kategorik verilerde ise sayı ve yüzde kullanıldı. Sürekli verilerin kıyaslanmasında, normal dağılan verilerde Student t testi, normal dağılmayan verilerde Mann Whitney U testi, kategorik verilerde ise ki-kare testi kullanıldı. Üçlü grupların kıyaslanmasında normal dağılan sürekli veriler tek yönlü ANOVA testi ile kıyaslandı. Pearson ve Spearman korelasyon testleri parametreler arasındaki korelasyonu değerlendirmek için kullanıldı. Metabolik sendrom gelişimini tahmin etmede etkili olabilecek faktörlerin tespit edilmesinde lojistik regresyon analizi uygulandı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Power (Güç) Analizi: Bahadır A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metabolik sendrom olmayan hastalarda ortalama NLO değeri 1.9 ± 1.1 olarak tespit edildi (265). Biz bu çalışma ile metabolik sendrom olan hastalarda %40' lık bir fark bulmayı amaçladık. Bu bilgiler ışığında alfa hatası 0.05, beta hatası 0.20, standartlaştırılmış etki büyüklüğü %70 olarak hesaplandığında, %80 güç elde etmek için gerekli minimum örneklem sayısı grup başına 32 olarak tespit edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 40 psöriazis ve 40 kontrol olmak üzere toplam 80 hasta dahil edildi.. Hastalara ait ortalama yaş 47.06 ± 13.74 , boy 168.70 ± 7.27 , kilo 74.76 ± 14.31 şeklinde idi. Gruplara göre demografik bulgular ve laboratuvar verilerinin dağılımı Tablo 4.1.' de verilmiştir.

Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı



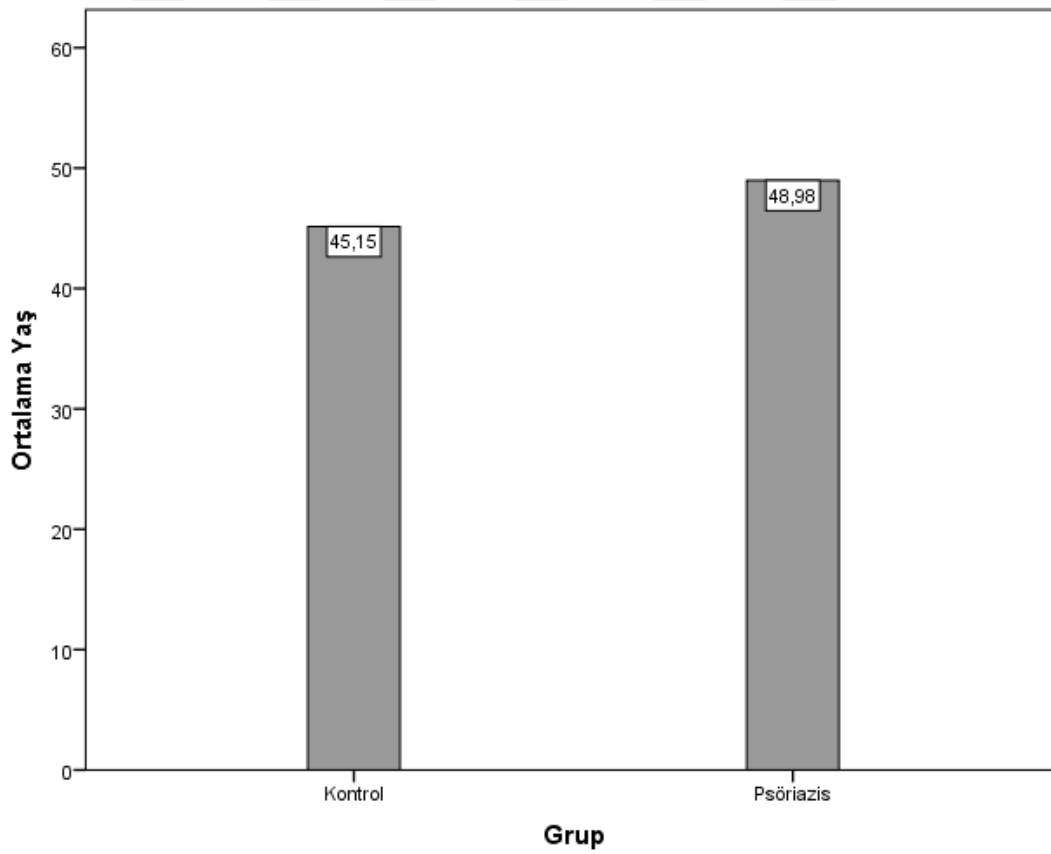
Tablo 4.1. Gruplara ait demografik ve biyokimyasal bulgularının dağılımı

	Psöriazis			Kontrol			p
	Mean	SD	95% CI Alt - Üst	Mean	SD	95% CI Alt - Üst	
Yaş, yıl	48,98	13,90	44,53-53,42	45,15	13,48	40,84-49,46	0,215
Boy, cm	169,10	7,33	166,76-171,44	168,30	7,28	165,97-170,63	0,626
Kilo, kg	79,18	15,34	74,27-84,08	70,35	11,82	66,57-74,13	0,005
VKİ, kg/m ²	27,64	4,84	26,09-29,19	24,75	3,22	23,71-25,77	0,002
	n	%		n	%		p
Cinsiyet							
Kız	14	35,0		20	50,0		0,258
Erkek	26	65,0		20	50,0		
Obezite							
Normal	12	30,0		18	45,0		0,032
Kilolu	16	40,0		19	47,5		
Obez	12	30,0		3	7,5		
Metabolik							
Sendrom							
Var	10	25,0		5	12,5		0,252
Yok	30	75,0		35	87,5		
	Median	Minimum	Maksimum	Median	Minimum	Maksimum	p
Belçevresi, cm	90,50	61,00	126,00	78,00	63,00	118,00	0,025
Sistolik,mmHg	125,00	90,00	160,00	120,00	90,00	150,00	0,018
Diyastolik, mmHg	85,00	60,00	100,00	80,00	60,00	100,00	0,010
Glukoz, mg/dl	100,00	77,00	142,00	91,50	69,00	150,00	0,006
HDL, mg/dl	45,00	28,00	105,00	53,00	34,00	100,00	0,044
Trigliserid mg/dl	131,00	49,00	342,00	107,50	49,00	309,00	0,082

SD:Standart Sapma, CI:Güvenilirlik Aralığı, n:Sayı, %: Yüzde, p<0.05 istatistik olarak anlamlı fark mevcut.

Yapılan incelemede kilo ve VKİ değerlerinin psoriasis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.005$ ve $p=0.002$). Buna bağlı olarak obez hasta oranı, psoriasis grubunda anlamlı şekilde yüksekti ($p=0.032$). Yine bel çevresi, sistolik ve diyastolik tansiyon, glukoz değerleri psöriazis grubunda anlamlı şekilde yüksek iken ($p<0.05$), HDL değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük olarak tesbit edildi ($p<0.05$)(Tablo 4.1).

Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması



Tablo4.2. Laboratuvar değerlerinin gruplara göre dağılımı

	Psoriasis				Kontrol				
	95% CI				95% CI				P
	Mean	SD	Alt	Üst	Mean	SD	Alt	Üst	
Lenfosit (x10 ³ µl)	2,51	0,91	2,22	2,80	2,25	0,61	2,05	2,44	0,130
Nötrofil (x10 ³ µl)	5,02	1,47	4,55	5,49	4,33	1,09	3,97	4,67	0,018
Trombosit(x10 ³ µl)	267,95	60,06	248,74	287,16	267,38	63,09	247,20	287,55	0,967
NLO	2,27	1,17	1,90	2,65	2,07	0,84	1,80	2,33	0,364
TLO	122,24	62,12	102,37	142,11	128,16	46,38	113,32	142,99	0,631
OTH (fL)	10,85	0,97	10,54	11,16	10,93	1,09	10,57	11,27	0,763
PDW (fL)	13,46	2,20	12,75	14,16	13,47	2,37	12,70	14,22	0,996
RDW (fL)	41,72	3,42	40,62	42,81	40,89	3,05	39,911	41,86	0,255

SD:Standart Sapma, CI:Güvenilirlik Aralığı, p<0.05 istatistik olarak anlamlı fark mevcut.

Nötrofil değerlerinin psoriasis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (**p=0,018**). Psoriasisli hastalar ile kontrol grubu kıyaslandığında NLO, TLO ve OTH değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı; ayrıca diğer hemogram alt parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi (p>0.05) (Tablo 4.2).

Tablo 4.3.Psoriasis hastalarındaki klinik bulguların dağılımı

Psoriasis (n= 40)	
Hastalık süresi (yıl) Median (minimum-maksimum)	10 (1 - 40)
PASI Median (minimum-maksimum)	5,75 (2 – 29,7)
Tırnak Tutulumu (n)	29
Eklem Tutulumu (n)	19
Başlangıç yaşı (ortalama±standart sapma)	36,25±12,48

Psoriasis grubunda 19 hastada (%47,5) eklem tutulumu, 29 hastada (%72.5) tırnak tutulumu mevcuttu. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı $36,25 \pm 12,48$, hastalık süresi 10 (1-40) yıl, PASI değerleri ise 5,75 (2-29,7) şeklinde idi (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. Psoriasis hastalarının PASI skoruna göre laboratuvar ölçümleri

	<7		7-12		>12		p
	(n=24)		(n=8)		(n=8)		
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Lenfosit(x10 ³ µl)	2,44	0,81	2,93	0,78	2,31	1,25	0.344
Nötrofil (x10 ³ µl)	5,14	1,68	4,68	0,62	5,01	1,46	0.759
Trombosit(x10 ³ µl)	278,42	58,59	245,00	60,51	259,50	64,00	0.367
NLO	2,23	0,88	1,71	0,60	2,95	1,96	0.103
TLO	121,80	36,80	85,89	21,75	159,92	115,95	0.054
OTH, fL	10,77	0,78	10,91	0,87	11,06	1,53	0.760
PDW, fL	13,12	1,85	13,91	2,10	14,03	3,19	0.494
RDW, fL	42,24	3,85	40,55	3,01	41,33	2,18	0.458

P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut. SD: Standart Sapma

Psoriasis hastaları PASI değerlerine göre 3 gruba ayrılarak incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Hastalık şiddeti arttıkça OTH ve PDW değerinin de arttığı görüldü; fakat bu artış anlamlı olarak değerlendirilmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. Psoriasis hastalarında PASI değerleri ile hematolojik parametreler arasındaki korelasyon

		Lenfosit	Nötrofil	Trombosit	NLO	TLO	OTH	PDW	RDW
PASI	r	0,034	-0,046	-0,134	0,121	0,107	0,193	0,222	-0,161
	p	0,837	0,779	0,410	0,458	0,510	0,233	0,168	0,321

r: Pearson korelasyon katsayısı.

Yapılan korelasyon analizinde PASİ değerleri ile hematolojik parametreler arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (**p>0.05**) (Tablo 4.5).

Tablo 4.6. Psoriasis hastalarının VKİ ve metabolik sendrom şiddetine göre dağılımı

		n	%
VKİ (kg/m ²)	Normal	12	30,0
	Kilolu	16	40,0
	Obez	12	30,0
Metabolik Sendrom Şiddeti	3 kriter	3	30,0
	4 kriter	4	40,0
	5 kriter	3	30,0

Tablo 4.7. Psoriasis hastalarının demografik verilerinin PASI değerlerine göre kıyaslanması

	<7			7-12			>12			P
	(n=24)			(n=8)			(n=8)			
	Ortalama	SD		Ortalama	SD		Ortalama	SD		
Yaş	47,38	13,45		52,25	11,26		50,50	18,18		0,662
Boy	167,71	6,544		171,00	5,47		171,38	10,56		0,346
Kilo	77,13	14,214		80,75	19,11		83,75	15,51		0,554
VKİ	27,38	4,56		27,41	5,31		28,63	5,69		0,818
	n	%		n	%		n	%		P
Cinsiyet										
Kız	11	45,8		2	25,0		1	12,5		0,185
Erkek	13	54,2		6	75,0		7	87,5		
Metabolik										
Sendrom										
Var	6	25,0		3	37,5		1	12,5		0,513
Yok	18	75,0		5	62,5		7	87,5		
	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	p
Bel çevresi	89,50	61	125	87,00	65	125	95,00	64	126	0,583
Sistolik	122,50	90	145	135,00	110	145	125,00	110	160	0,606
Diastolik	85,00	60	100	82,50	70	100	90,00	80	100	0,396
HDL	46,00	29	79	51,00	29	105	42,00	28	62	0,629
Trigliserid	131,00	49	325	128,00	67	342	141,00	50	263	0,962
Glukoz	98,00	77	138	106,50	90	140	96,50	87	142	0,125

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut. SD:Standart Sapma

Psoriasis hastaları PASI değerleri açısından kendi içerisinde kıyaslandığında değişik PASI değerlerinde demografik verilerde anlamlı farklılık saptanmadı (**p>0.05**) (Tablo 4.7).

Tablo 4.8. Psöriazis hastalarında klinik verilerle hematolojik veriler arasındaki korelasyon

		lenfosit	nötrofil	trombosit	NLO	TLO	OTH	PDW	RDW
Sistolik Kan	Rho	0.005	-0.043	-0.205	-0.069	-0.170	0.093	0.157	0.292
Basıncı, mmHg	p	0.977	0.793	0.203	0.672	0.296	0.570	0.333	0.068
Diastolik Kan	Rho	0.226	0.254	-0.137	-0.013	-0.298	0.095	0.130	0.060
Basıncı, mmHg	p	0.160	0.114	0.398	0.938	0.062	0.560	0.424	0.712
HDL, mg/dL	Rho	-0.297	-0.210	0.027	0.164	0.283	-0.061	-0.078	0.172
	p	0.063	0.193	0.870	0.312	0.077	0.709	0.632	0.290
Trigliserid, mg/dL	Rho	0.359	0.158	0.186	-0.203	-0.196	-0.076	-0.022	-0.022
	p	0.023	0.330	0.251	0.208	0.226	0.642	0.891	0.892
Glukoz, mg/dL	Rho	0.020	0.041	0.019	0.040	0.025	0.011	0.048	-0.004
	p	0.901	0.800	0.906	0.808	0.878	0.946	0.768	0.982

Rho: Spearman korelasyon katsayısı, $p < 0.05$ istatistik olarak anlamlı korelasyon mevcut.

Psoriasis hastalarında klinik verilerle hematolojik veriler arasında yapılan korelasyon analizinde lenfosit değerleri ile trigliserid değerleri arasında hafif düzeyde pozitif korelasyon saptandı (**Rho= 0,359; p=0.023**). Diğer veriler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (**p>0.05**) (Tablo 4.8).

Tablo 4.9. Psoriasisli hastalarda metabolik sendrom şiddetine göre hematolojik verilerin kıyaslanması

	Metabolik Sendrom Şiddeti						p
	3		4		5		
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Lenfosit	2,99	0,89	2,78	0,80	2,60	1,44	0,903
Nötrofil	4,94	0,37	4,92	0,61	5,40	0,81	0,574
Trombosit	269,0	28,58	294,50	42,86	275,00	33,86	0,643
NLO	1,75	0,51	1,96	0,89	2,91	2,39	0,592
TLO	95,12	26,60	113,33	35,25	134,80	79,27	0,645
OTH	9,96	0,20	10,75	0,94	11,83	1,11	0,088
PDW	11,26	0,57	13,42	2,52	15,73	2,02	0,079
RDW	42,43	2,31	40,72	3,11	43,63	5,10	0,590

SD:Standart Sapma, $p<0.05$ istatistik olarak anlamlı fark mevcut.

Psoriasis hastaları metabolik sendrom şiddetine göre kendi içerisinde kıyaslandığında değişik derecelerdeki metabolik sendromlarda hematolojik parametrelerde anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.10. Metabolik sendrom gelişimini tahmin etmede etkili olabilecek faktörlere ait lojistik regresyon analizi sonuçları

	B	S.E.	p	Exp(B)
TLO	-0,026	0,042	0,535	0,975
Yaş	0,158	0,158	0,317	1,171
NLO	-0,794	1,083	0,463	0,452
Cinsiyet	1,912	1,606	0,234	6,766
OTH	0,856	0,600	0,154	2,353
VKİ	-0,664	0,241	0,006	0,515
HDL	-0,177	0,088	0,045	1,193
Trigliserid	-0,019	0,010	0,068	0,981
Glukoz	-0,067	0,035	0,058	0,935
Psoriasis	165,162	5201,325	,975	5,356E+071
Sabit Değer	23,590	9,272	0,011	17577701451,593

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı, SE: Standart Hata, Exp(B): Risk oranı

Yapılan lojistik regresyon analizi incelemesinde metabolik sendrom gelişimini tahmin etmede en önemli faktörlerin VKİ ve HDL değerlerinin olduğu tespit edildi. VKİ değerlerindeki 1 birimlik azalma metabolik sendrom gelişmesi riskini %48,5 oranında azaltmaktayken (**p=0,006**), HDL değerlerindeki 1 birimlik azalma riski 1,2 kat arttırmaktadır(**p=0,045**). Hastanın psoriasisli olmasının metabolik sendrom gelişimini tahmin etmede etkili bir faktör olmadığı görüldü (**p=0,975**) (Tablo 4.10).

Tablo 4.11. Metabolik sendrom gelişimini tahmin etmede etkili olabilecek faktörlere ait lojistik regresyon analizi sonuçları (sabit değer eşitliğe dahil edilmedi)

	B	S.E.	p	Exp(B)
Yaş	0,047	0,102	0,645	1,048
NLO	-0,213	0,907	0,814	0,808
TLO	0,012	0,019	0,547	1,012
Cinsiyet	1,874	1,578	0,235	6,516
Trigliserid	-0,011	0,008	0,167	0,989
VKİ	-0,553	0,197	0,005	0,575
HDL	-0,239	0,092	0,010	1,270
Glukoz	-0,063	0,028	0,025	0,939
OTH	1,288	0,503	0,010	3,627
Psoriasis	200,683	5532,105	0,971	1,431E+087

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı, SE: Standart Hata, Exp(B): Risk oranı

Regresyon eşitliğinden sabit değer çıkarılarak diğer faktörlerin üzerindeki etki artırıldı ve lojistik regresyon analizi tekrar yapıldı. Bu durumda metabolik sendrom gelişimini tahmin etmede en etkili faktörlerin VKİ, HDL, Glukoz ve OTH değerlerinin olduğu tespit edildi (**p<0.05**). VKİ değerlerindeki 1 birimlik azalma metabolik sendrom gelişimi riskinde %42,5 azalma (**p=0,005**), glukoz da 1 birimlik azalma metabolik sendrom riskinde %6,1 oranında azalma sağlayacaktır (**p=0,025**).HDL değerlerindeki 1 birim azalma metabolik sendrom riskini 1,3 kat arttırırken(**p=0,010**), OTH değerlerindeki 1 birimlik artış ise riski 3,6 kat arttırmaktadır (**p=0,010**). Hastanın psoriasisli olmasının metabolik sendrom gelişimini tahmin etmede etkili bir faktör olmadığı görüldü (**p=0,971**) (Tablo 4.11).

5. TARTIŞMA

Psoriasis toplumda %2-3 oranında görülen, atak ve remisyonlarla seyreden kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Ekstremitelerin ekstansör yüzeylerine ve skalpe yerleşen keskin sınırlı, eritemli skuamli plaklar psoriasisin karakteristik lezyonlarını oluşturur. Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin tetiklemesi sonucunda meydana gelir (1).

Psoriasis patogenezinde geçmiş yıllarda keratinosit hiperproliferasyonu sorumlu tutulurken zaman içinde T hücre aracılı hastalık olması üzerinde durulmuş, günümüzde ise sitokin aracılı bir inflamatuvar hastalık olduğu bilinmektedir. Psoriasis lezyonlarında aktif T lenfositlerce salgılanan ve tip 1 sitokinler olarak tanımlanan IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , IFN- γ ile IL-17, IL-23, IL-20, IL-18 düzeyleri yüksektir. Hastalıktaki kronik inflamasyon ve keratinosit proliferasyonuna bu sitokinlerin neden olduğu bilinmektedir (267).

Psoriatik lezyonun histopatolojik incelemesinde epidermal değişikliklere ek olarak dermiste T lenfosit, dendritik hücreler, histiyosit ve nötrofillerden zengin inflamatuvar infiltrat görülür. Ayrıca epidermiste de inflamatuvar hücrelerin transmigrasyonu sonucunda parakeratotik hücreler arasında nötrofil kümeleri oluşur (1; 14). Coimbra ve ark. çalışmalarında psoriasisli hastaların periferik kanında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek sayıda lökosit, monosit, nötrofil ve düşük sayıda lenfosit bulunduğu göstermiştir (267). Nötrofil lenfosit oranı (NLO), nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen kolayca ulaşılabilen bir inflamatuvar belirteçtir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda NLO ateroskleroz, myokard infarktüsü (MI), diyabetes mellitus (DM), maligniteler gibi birçok hastalıkta ve psoriasiste sistemik inflamasyonun belirteci olarak kullanılmaktadır (254; 255; 256).

Ortalama trombosit hacmi (OTH), trombosit aktivasyonunun bir belirtecidir (248). OTH'nin artmış olması, trombosit çapının artmış olduğunu dolayısıyla dolaşımda reaktif trombositlerin varlığını gösterir (267). Psoriasise eşlik eden komorbiditeler arasında koroner arter hastalığı, metabolik sendrom, myokard infarktüsü, diyabetes mellitus gibi hastalıklar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda inflamasyon ve tromboza yatkınlıkla trombosit aktivasyonu arasında ilişki olduğu görülmüştür. OTH değerinin artmasının akut MI, hiperlipidemi ve DM için bağımsız risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (268).

Psoriasis ile abdominal obezite, hipertansiyon, aterojenik dislipidemi, tip II diyabet, insülin rezistansı ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığından oluşan metabolik sendrom arasında

güçlü ilişki bulunmaktadır. Psoriasisli hastalarda metabolik sendrom oranı, kontrol grubuna kıyasla yaklaşık %20-50 oranında daha fazla bulunmuştur (175). Şiddetli psoriasisli olanlarda metabolik sendrom sıklığı hafif şiddetli hastalığı olanlara göre daha yüksek orandadır. Psoriasis ile metabolik sendrom, benzer inflamatuvar ve sitokin aracılı mekanizmaları paylaşır. Psoriasis ve metabolik bozukluklarda renin, CTLA4 ve TLR3 geninde transkripsiyonda değişiklikler tanımlanmıştır (174). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, psoriasisde lokal olarak üretilen proinflamatuvar mediatörlerin sistemik dolaşıma katılarak insülin direnci, endotelial disfonksiyon, hiperkoagülabilité, oksidatif stres ve anjiyogenezde artışa sebep olduğu ve kardiyovasküler bozukluklar ile metabolik değişikliklere yol açtığı görüşü öne çıkmaktadır (175).

Psoriasisde hastalık şiddetini ve seyrini öngörmeye yardımcı olabilecek ve kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom gibi komorbiditeler için yol gösterici olabilecek objektif, güvenilir, ucuz, kolay uygulanabilir laboratuvar parametrelerine ihtiyaç vardır. Literatür taramasında NLO ile psoriasis arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışmaya ulaşırken, TLO, OTH, PDW ve RDW ile hastalık şiddetini kıyaslayan kapsamlı çalışmalara rastlamadık. Biz çalışmamızda psoriasisli hastalarda NLO, TLO, OTH, PDW, RDW düzeylerini araştırarak bu parametrelerin hastalık şiddetiyle ve bu hastalarda gelişebilecek metabolik sendromla ilişkisi olup olmadığını incelemeyi amaçladık. Aynı zamanda psoriasisli hastalarda metabolik sendrom gelişimini öngörebilecek parametreleri değerlendirdik.

Şen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 138 psoriasisli hasta ile yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 120 kişilik kontrol grubu kıyaslanmıştır. Bu çalışmada hastaların yaş ortalaması 40,4 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 38,4 olarak hesaplanmış, psoriasisli hastaların ortalama hastalık süresi 9,23 yıl olarak belirtilmiştir. Hastaların ortalama PASI skoru ise 8,2 olarak bulunmuştur. Çalışma sonucunda psoriasisli hastaların kontrol grubuna göre daha yüksek nötrofil ($5.48 \times 10^9 / L$) ve daha düşük lenfosit sayısına ($2.3 \times 10^9 / L$) sahip olduğu ve NLO (2.71) oranının yüksek olduğu saptanmıştır. NLO oranı hastalık şiddetine göre kıyaslandığında PASI skoru arttıkça NLO değerinin de arttığı görülmüştür (259).

320 psoriasis vulgaris hastası ile 200 kişilik sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği Ünal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise erkek hastaların yaş ortalaması 35, kadın hastaların ise 30 olarak bulunmuştur. Ortalama hastalık süresi ise 8,73 yıl olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada psoriasisli hastalarda lökosit, nötrofil, trombosit, NLO, TLO ve OTH değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek; lenfosit sayısı ise anlamlı derecede daha

düşük olarak bulunmuştur. NLO, TLO hastalık şiddeti ile kıyaslandığında hastalar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir; fakat OTH ile hastalık şiddeti arasında ters yönde olan bir ilişki görülmüştür (269).

Polat ve arkadaşlarının çalışmasında 46 psoriasis vulgarisli hasta ile 46 kişilik sağlıklı kontrol grubu kıyaslanmıştır. Çalışmadaki psoriasisli hastaların yaş ortalaması 36,5 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 34 olarak tespit edilmiştir. Psoriasisli hastaların daha yüksek nötrofil sayısına ($5.03 \times 10^9 / L$) sahip olduğu ve NLO (2.78) ile TLO (159.18) oranlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüşken OTH değerinde anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu çalışmada NLO ve TLO değerleri aynı zamanda hastalık şiddetiyle de pozitif korele bulunmuştur (261).

Kim ve arkadaşları ise psoriasisli hastalarda OTH ve PDW değerini araştırmıştır. Retrospektif olarak yaptıkları çalışmalarına 176 psoriasisli hasta ile 101 sağlıklı kontrol grubunu dahil etmiş olup, psoriasisli hastaların ortalama yaşını 39.8, kontrol grubunun yaş ortalamasını ise 37 olarak bulmuşlardır. Psoriasisli grupta OTH ve PDW değeri daha yüksek saptanmıştır. OTH değerinin hastalık şiddetiyle pozitif korele olduğu görülmüşken PDW ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (270). Chandrashekar ve arkadaşlarının 62 psoriasis 62 kontrol grubundan oluşan çalışmasında da OTH ve PDW psoriasis grubunda görece yüksek bulunmuştur. OTH, hastalık şiddetiyle pozitif korelasyon gösterirken PDW ile hastalık şiddeti arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (271). Saleh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise psoriasisli hastalarda OTH değeri kontrol grubuna benzer bulunmuştur (272). Fakat Canpolat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da OTH değeri psoriasisli hastalarda daha yüksek bulunmuş aynı zamanda hastalık şiddetiyle de korele olduğu görülmüştür (270). Bu çalışmalardan çıkan sonuçlara göre psoriasis patogenezinde artmış trombosit aktivitesi de sorumlu tutulabilir. Çalışmamızda psoriasisli grup ve kontrol grubu arasında OTH ve PDW değerleri açısından herhangi bir farka rastlamadık. Psoriasisli hastalar, hastalık şiddetine göre gruplara ayrılıp incelendiğinde ise hastalık şiddeti arttıkça OTH ve PDW değerinin de arttığını gördük; fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulmadık.

Bu konuda yapılan çoğu çalışmadan farklı olarak prospektif olarak planladığımız bu çalışmada, yapılan power analizi sonucunda anlamlı sonuç elde edebilmek için gerekli olan örnek sayısını grup başına 32 kişi olarak belirledik. Belirlediğimiz kriterlere uygun, kronik plak tip psoriasisli olan 40 psoriasisli hasta ile 40 sağlıklı kontrol grubunu çalışmaya dahil

ettik. Psoriasisli grubun yaş ortalamasını 48,9 , kontrol grubunun yaş ortalamasını ise 45,1 olarak tespit ettik. Psoriasisli hastaların ortalama hastalık süresinin 10 yıl olduğunu, ortalama başlangıç yaşının ise 36,2 olduğunu bulduk. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların ortalama PASI değerinin ise 5,75 (<7 , hafif şiddette) olduğunu belirledik. Psoriasisli hastalar ile kontrol grubu kıyaslandığımızda nötrofil değerinin psoriasisli grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu gördük (psoriasis nötrofil : $5,02 \times 10^9/L$, kontrol nötrofil : $4,33 \times 10^9/L$, $p = 0,018$). NLO ve RDW değerleri psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksekti; fakat gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edemedik.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, RDW ‘nin kardiyovasküler riskle ve ankilozan spondilit, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların prognozuyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (273). Bunun üzerine RDW ile psoriasis arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar ortaya çıkmıştır. Doğan ve Atakan’ın çalışmasında 199 psoriasisli hasta ile 73 sağlıklı kontrol grubu RDW değeri açısından kıyaslanmış ve psoriasisli hastalarda RDW değeri daha yüksek olarak bulunmuştur (273). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında da 261 psoriasisli hasta ile 102 kişilik kontrol grubu değerlendirilmiş, RDW psoriasisli hastalarda daha yüksek olarak bulunmuştur. Hastalar PASI skoruna göre kıyaslandığında orta-şiddetli hastalığı olanlarda hafif dereceli hastalığı olanlara göre RDW anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Fakat RDW değerine göre ($<14,6$ ve $\geq 14,6$) hastalar ayrıldığında ortalama PASI skorunda anlamlı fark görülmemiştir. Buna göre RDW’nin psoriasisli hastalarda kronik inflamasyonun bir göstergesi olarak arttığı ancak hastalık şiddetini gösteren bir parametre olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (274). Bu çalışmaları baz alarak biz de çalışmamızda RDW değerlerini kıyasladık fakat anlamlı bir sonuç elde edemedik. Bu sonuçta çalışmamızın daha az bir örneklem grubundan oluşması etkili olabilir.

Psoriasis hastalarında nötrofil sayısı ayrıca değerlendirildiğinde, psoriasisli hastalarda nötrofil sayısının kontrol grubuna göre genellikle daha yüksek olduğu görülmüştür (259; 269). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hasta grubunda nötrofil sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Psoriasiste nötrofillerin rolü uzun zamandan beri tartışılmaktadır. Bir hastada ilaca bağlı gelişen agranülositoz sırasında psoriasiste hızla düzelme olması ve ilaç kesilip nötrofil sayısı normalleşince psoriatik lezyonların tekrar ortaya çıkması, psoriatik aktivitenin periferik kandaki nötrofil sayısı ile korelasyon gösterdiğini aynı zamanda psoriasis başlatmak ve hastalığı devam ettirmek için belirli sayıda nötrofil olması gerektiğini düşündürmektedir (275).

Psoriasis günümüzde, obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom gibi komorbiditeleri olan sistemik inflamatuvar hastalık olarak değerlendirilmektedir. Vasküler ve metabolik bozuklukların oluşmasında genetik yatkınlık ve kronik inflamasyon önemli rol oynar. TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerde disregülasyon ile Th1 ve Th17 aracılı inflamasyon hem psoriasisteki epidermal hiperplaziyi uyarır hem de adipokin ekspresyonunu değiştirerek insulin sinyalizasyonunu antagonize eder. Aynı zamanda metabolik sendromdaki hiperinsülinemi, kronik inflamasyon ve anjiyogeneze sebep olarak psoriasis tetikleyebilir. PSORS2-4, CDKAL1 ve ApoE4 gibi pleiotropik genetik lokusların varlığı, psoriasis ve metabolik sendromun benzer genetik yatkınlığı paylaştığını göstermektedir (276).

Psoriasis ile obezite arasındaki korelasyon çeşitli çalışmalarla belgelenmiştir. Fakat psoriasisli hastaların vücut kitle indeksi ile dislipidemi, insülin direnci ve kardiyovasküler risk arasında doğrudan pozitif korelasyon olup olmadığı halen tartışmalıdır. Psoriasisteki kronik inflamasyon kardiyovasküler risk ve metabolik bozukluklar ile ilişkilidir (277). Bu nedenle psoriatik inflamasyon belirteçlerinin tanımlanmasına ihtiyaç vardır. Özellikle hastalık seyrinde bu belirteçlerin kullanılması hasta takibi açısından faydalı olacaktır.

Bizim çalışmamızda metabolik sendrom, hipertansiyon, obezite, bel çevresi ve açlık kan glukozu düzeyini psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulduk. HDL ve trigliserid düzeyleri arasında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farka rastlamadık. Son yıllarda yapılan çalışmalarda psoriasisin hipertansiyon, tip II DM, dislipidemi, abdominal obezite, insülin direnci ve kardiyak bozukluklarla ilişkili olduğu ve metabolik sendrom riskinin psoriasisli hastalarda arttığı gösterilmiştir. Sommer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada psoriasisli hastalarda metabolik sendromun 2 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (278). Çalışmamızda ise psoriasisli hastaların %25'inde metabolik sendrom bulunurken kontrol grubunun %12,5'inde metabolik sendrom belirlendi. Gisondi ve arkadaşları psoriasisli hastalarda hipertrigliseridemi ve metabolik sendrom prevalansını daha yüksek bulurken HDL düzeyi, diyabetes mellitus ve hipertansiyon varlığı açısından anlamlı bir farka rastlanmamıştır (175).

Çalışmamızda psoriasisli hastaların %30 'u (n=12) obez iken kontrol grubundaki hastaların %7,5'u (n=3) obezdi. Aynı zamanda psoriasisli hastaların VKİ ve bel çevresi kontrol grubuna göre daha yüksekti. Psoriasis etyopatogenezinde önemli role sahip olan TNF- α yüksekliği VKİ artışına, 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. Bunun sonucu olarak diyabet, daha sıklıkla insülin direnci ve ateroskleroz ortaya çıkmaktadır. Obezite patogenezinde yer alan leptin, resistin, visfatin gibi adipokinler psoriasis seyrini de etkilemektedir. Bu hastalarda kilo kaybıyla nörohormonlarda ve sitokinlerde azalma ve psoriasis kliniğinde düzelme gözlenmiştir. Obezitenin psoriasis tetiklediği görüşü ilk kez ikinci dünya savaşı sırasında psoriasis olan tutukluların uzun süreli açlık sonrası lezyonlarında gerileme olmasıyla dikkat çekmiştir. Psoriasis ile obezite arasındaki ilişki birçok çalışmada ortaya koyulmuştur ;fakat obezitenin mi psoriasis tetiklediği yoksa psoriasisin mi obeziteye yol açtığı konusu henüz netlik kazanmamıştır (279).

309 000'den fazla psoriasisli hastanın katıldığı bir meta-analizde, psoriasisli hastalarda hipertansiyon prevalansının yüksek olduğu ve şiddetli psoriasis olan hastaların hafif derecede psoriasis olan hastalara göre daha yüksek hipertansiyon oranlarına sahip olduğu görülmüştür. Bu ilişkinin altında yatan mekanizma hala tam olarak bilinmemektedir. Psoriasis ve hipertansiyonun sigara, obezite gibi ortak risk faktörlerinin bulunmasına rağmen yapılan çalışmalarda bu faktörlerin düzeltilmesinden sonra psoriasis ile hipertansiyon arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir (280). Bizim çalışmamızda da psoriasisli hastalarda sistolik ve diyastolik kan basıncı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Milčić ve arkadaşları, yapılan birçok çalışmaya benzer şekilde psoriasis ile tip II DM prevalansı arasında pozitif korelasyon olduğunu bulmuştur. Aynı zamanda şiddetli psoriasis olan hastaların DM geliştirme riskinin daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (280). Bizim çalışmamızda ise psoriasisli hastaların açlık kan glukozu kontrol grubundakilere göre daha yüksekti.

Çalışmamızda psoriasisli hastaların ortalama trigliserid değeri 131 mg/dl iken kontrol grubunun trigliserid düzeyi 107,5 mg/dl olarak bulundu. HDL düzeyi ise psoriasisli grupta 45 mg/dl, kontrol grubunda 53 mg/dl olarak saptandı. Çoğu çalışmada psoriasis ile aterojenik dislipidemi (yüksek total kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL düzeyi; düşük HDL, apolipoprotein B düzeyi) arasında ilişki olduğu ortaya koyulmuştur (280). Bazı yazarlar psoriasisli hastaların lipid metabolizmasındaki anormalliklerin genetik olarak kodlandığını belirlemişlerdir (281).

Metabolik sendrom psoriasisin iyi bilinen komorbiditelerinden biridir. Metabolik sendrom ve metabolik sendrom komponentlerinin her biri kardiyovasküler hastalıklar açısından risk

faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle psoriasisli hastalar, komorbiditelerin gelişimi açısından yakın takip edilmelidir. Rutinde sık olarak kullanılan hemogram sonuncundan elde edilen NLO, TLO, OTH, PDW,RDW gibi parametreler son zamanlarda kronik inflamasyonun ve kardiyovasküler riskin bir belirtici olarak kullanılmaktadır. Biz psoriasisli hastalarda bu parametrelerle metabolik sendrom ilişkisini araştırdık.

Psoriasisli hastalar kontrol grubuyla kıyaslandığında VKİ, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, glukoz ve trigliserid düzeyi daha yüksek, HDL düzeyi daha düşüktü. Fakat psoriasisli hastalar hastalık şiddetine göre üç gruba ayrılıp incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi. Psoriasisli hastalarda sistolik ve diyastolik kan basıncı, HDL, trigliserid, glukoz değeri ile nötrofil, lenfosit, trombosit, NLO, TLO, OTH, PDW,RDW gibi hematolojik veriler arasında yapılan korelasyon analizinde trigliserid düzeyi ile lenfosit değeri arasında pozitif korelasyon saptandı. Diğer veriler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Psoriasis hastaları metabolik sendrom şiddetine göre kendi içinde kıyaslandığında, metabolik sendrom şiddeti arttıkça, NLO, TLO, OTH ve PDW değerinin de arttığı görüldü ; fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Büyükkaya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 70 metabolik sendromlu hasta ile 71 kontrol grubu kıyaslanmış ve metabolik sendrom şiddeti arttıkça NLO'nun da arttığı gösterilmiştir (282). Yapılan diğer çalışmalarda metabolik sendrom ve komponentlerini taşıyan kişiler ile metabolik sendromu olmayanlar kıyaslanmış ve metabolik sendromu olanlarda toplam lökosit sayısında kontrole göre artış olduğu görülmüştür. Bu çalışmalarda metabolik sendrom ile NLO ilişkilendirilememiştir (265). Fakat bu çalışmalar sadece metabolik sendromu olan ve olmayanlar üzerinde yapılan çalışmalardır. Literatürde psoriasisli hastalarda metabolik sendromun şiddetiyle hemogram parametrelerinin değerlendirilmesi konusunda yapılan çalışmalara rastlamadık.

Psoriasisli hastalarda metabolik sendrom gelişmesini tahmin etmede etkili olabilecek faktörlere ait lojistik regresyon analizini sonuçlarına göre metabolik sendrom gelişimini tahmin etmede en etkili faktörlerin VKİ, HDL, glukoz ve OTH değerinin olduğu görüldü. Çalışmamıza göre VKİ'ndeki 1 birimlik azalma metabolik sendrom riskini %42,5 azaltırken, glukoz değerindeki 1 birimlik azalma metabolik sendrom riskini % 6,1 azalma sağlamaktadır. HDL değerindeki 1 birimlik artış riski 1,3 kat azaltırken, OTH değerindeki 1 birimlik artış metabolik sendrom riskini 3,6 kat arttırmaktadır. OTH psoriasisli hastalarda hastalık şiddetiyle de ilişkilendirilmiştir (270). OTH'nin psoriasis ve psoriasili hastalarda metabolik

sendrom gelişme riskinin tahmin edilmesindeki klinik önemi ile ilgili ve psoriasisde aktive trombositlerin rolünü gösteren daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Kronik inflamasyonla seyreden hastalıklarda hemogram parametrelerinin hastalık şiddetini değerlendirmede kullanılabileceği öne sürülmüştür. Nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen NLO değeri, kronik inflamasyon ve kardiyovasküler riski göstermesi açısından önem taşımaktadır. Literatürde özellikle NLO ile psoriasis şiddetini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda psoriasisli hastalar ile kontrol grubu arasında lenfosit ve trombosit sayısı, NLO,TLO, OTH, PDW, RDW düzeyleri değerlendirildi ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Biz çalışmamızda psoriasisli hastalarda nötrofil sayısını kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulduk; fakat hastalık şiddeti ile nötrofil sayısını ilişkili bulmadık.Nötrofillerin psoriasisde hangi mekanizmayla etkin olduğu hala tartışılmaktadır. Son zamanlarda özellikle IL-17 üreten hücreler arasında yer aldığını da bildiren çalışmalar vardır. Psoriasisli hastalarda nötrofil sayısına ek olarak nötrofil aktivasyon belirteçlerinin kullanılması hastalık şiddet ve aktivasyonunu belirlemede faydalı olabilir. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
2. Çalışmamızda psoriasis şiddeti ile NLO, TLO, OTH ve diğer hemogram parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
3. Psoriasisli grupta metabolik sendrom komponentleri olan sistolik ve diyastolik kan basıncı, bel çevresi, açlık kan glukozu ve trigliserid değerleri daha yüksek, HDL düzeyi ise daha düşük olarak bulundu. Psoriasisli hastaların VKİ değeri kontrol grubundan daha yüksekti.
4. Metabolik sendromu olan psoriasisli hastalar, metabolik sendrom şiddetine göre kıyaslandığında, hastalık şiddeti arttıkça lenfosit sayısında azalma, NLO, TLO, OTH ve PDW düzeyinde artma olduğu görüldü; fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi.
5. Literatürü incelediğimizde psoriasisli hastalarda metabolik sendrom gelişimini öngörebilecek hemogram parametrelerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamız bu konuda yapılan bildiğimiz ilk çalışmadır. Çalışmamızda OTH,

psoriasisli hastalarda metabolik sendrom gelişimini tahmin etmede faydalı olabilecek bir parametre olarak bulunmuştur. Psoriasisli hastaların takibinde OTH ile birlikte glukoz, HDL bakılması ve VKİ değerinin belirlenmesi bu hastalarda gelişebilecek metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıkları önlemede faydalı olabilir.

6. Sonuç olarak ucuz ve kolay uygulanabilir bir test olan hemogram, psoriasis ve psoriasise eşlik edebilecek komorbiditelerin takibini yapma açısından yararlı olabilir. Bu ilişkiyi anlayabilmek için daha çok hastanın dahil edildiği kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Griffiths C, Camp R, Barker J. Psoriasis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (Eds): *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th Ed. Oxford: Blackwell Publishing Company 2004; 35.1-35.51.
2. Lionel Fry, Barbara S. Baker. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clinics in Dermatology* (2007) 25, 606–615.
3. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). *Global Burden of Disease Study 2010: Results by Cause*.
4. Gibbs S. Skin disease and socioeconomic conditions in rural Africa: Tanzania. *Int J Dermatol*. 1996;35(9):633–9.
5. Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, Furberg AS. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30–year follow-up of a population–based cohort. *Br J Dermatol*. 2013;168:1303–10.
6. Farley E, Menter A. Psoriasis: comorbidities and associations. *G Ital Dermatol Venereol* 2011; 146:9.
7. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.0.
8. Canpolat F, Akpinar H, Eskioğlu F: Mean platelet volume in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2010;29:325-8.
9. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, et al (editors). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed, New York: Mc Graw Hill, 2012: 495-521.
10. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 745-764.
11. ATAKAN, N., DOĞAN, S. (2012). Psoriazis Sistemik Bir Hastalık mıdır? *Turk J Dermatol*. 6: 119-22.
12. Burg, G; Geiges, M. *Lepra vulgaris. History of Psoriasis*. *J Turk Acad Dermatol* 2014; 8(3):1483r1.
13. Brajac I, Gruber F. History of Psoriasis In *Psoriasis - A Systemic Disease*. InTech. Rijeka, Croatia. 2012; 57-68. .
14. Van De Kerkhof PCM. Papulosquamous And Eczematous Dermatoses: Psoriasis. In: *Dermatology*. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 2th Ed. Edinburg: Mosby 2003;1:125–149.
15. Holubar K. Psoriasis and parapsoriasis: since 200 and 100 years, respectively. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003 Mar;17(2):126-7.
16. Mercy KM, Gordon KB, Paller AS. Patient satisfaction and quality of life in psoriasis and psoriatic arthritis. *JAMA* 2014; 312(24):2676-2677.
17. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31(2):205.

18. Takeshita J, Gelfand JM, Li P et al. Psoriasis in the US medicare population: prevalence, treatment, and factors associated with biologic use. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 2955–2963.
19. Kundakçı N, et al. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002, (41):220-4.
20. WHO. *Global report on psoriasis*. 2016.
21. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc*.2004;9(2):136–9.
22. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3):512–6.
23. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(3):394. .
24. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(6):979.
25. Farber EM, Nall L. Epidemiology: natural history and genetics. In: Roenigk Jr HH, Maibach HI, editors. *Psoriasis*. New York: Dekker;1998. p. 107-57.
26. Gudjonsson Johann E , Elder James T. Psoriasis: epidemiology. *Clinics in Dermatology* (2007) 25, 535–546.
27. Buntin DM, Skinner Jr RB, Rosenberg EW. Onset of psoriasis at age 108. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:276-7.
28. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985 Sep;13(3):450-6.
29. Farber EM, Nall LM. The natural history of psoriasis in 5600 patients. *Dermatologica* 1974;148:1–18.
30. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13:586.
31. Duffy DL, Spelman LS, Martin NG. Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:428.
32. Brandrup F, Holm N, Grunnet N, et al. Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution. *Acta Derm Venereol* 1982; 62:229.
33. Genetic Analysis of Psoriasis Consortium and the Wellcome Trust Case Control Consortium 2. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet*. 2010;42(11):985-990.
34. Lomholt, G. (1963) *Psoriasis: Prevalence, Spontaneous Course and Genetics. A Census Study on the Prevalence of Skin Disease on the Faroe Islands*. Copenhagen: G.E.C. Gad; 1963.
35. Hellgren, L. *Psoriasis: The prevalence in sex, age and occupational groups in total populations in Sweden; morphology, inheritance and association with other skin and rheumatic disease*. Almqvist & Wiksell; Stockholm: 1967.

36. Vasili, EV,M.; Burazeri, G.; Hysa, K.; Cano, E.; Bezati, B. *Psoriasis and Diabetes, Inflammatory Diseases - Immunopathology, Clinical and Pharmacological Bases*. 2012.
37. Rashmi Gupta, Maya G. Debbaneh, Wilson Liao. *Genetic Epidemiology of Psoriasis*. *Curr Dermatol Rep*. 2014 March ; 3(1): 61–78.
38. Capon F, Trembath RC, Barker JN. *An update on the genetics of psoriasis*. *Dermatol Clin*. 2004;22:339-47.
39. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, Runarsdottir EH, Hauksson VB, Upmanyu R, et al. *Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes*. *Br J Dermatol*. 2003;148:233-5.
40. Bowcock AM, Cookson WO. *The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis*. *Hum Mol Genet*. 2004;13(Spec No 1):R43-55.
41. Puig L, Julià A, Marsal S. *The pathogenesis and genetics of psoriasis*. *Actas Dermosifiliogr*. 2014 Jul-Aug;105(6):535-45.
42. Chen L, Tsai TF. *HLA-Cw6 and psoriasis*. *Br J Dermatol*. 2017 Oct 26. doi: 10.1111/bjd.16083.
43. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K et al. *The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis*. *Arch Dermatol* 1992; 128: 39-42.
44. Capon F. *The Genetic Basis of Psoriasis*. *Int J Mol Sci*. 2017 Dec; 18(12): 2526.
45. Liangdan Sun, Xuejun Zhang. *The immunological and genetic aspects in psoriasis*. *Applied Informatics* 2014, 1:3.
46. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M et al. *A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes*. *Am J Hum Genet* 80(2):273.
47. Skov L, Baadsgaard O. *Bacterial superantigens and inflammatory skin diseases*. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2000;25(1):57-61.
48. Norrlind R. *Significance of infections in origin of psoriasis*. *Acta Rheumatol Scand* 1955;1:135-44.
49. Lionel Fry, Barbara S. Baker, Anne V. Powles. *Psoriasis: A possible candidate for vaccination*. *Autoimmunity Reviews* 6 (2007) 286–289.
50. Cohen-Tervaert WC, Esseveld HA. *A study of the incidence of haemolytic streptococci in the throat in patients with psoriasis with reference to their role in the pathogenesis of the disease*. *Dermatologica* 1970;140:282–90.
51. Wiggan Wu, Maya Debbaneh, Homayoun Moslehi, John Koo, Wilson Liao. *Tonsillectomy as a Treatment for Psoriasis: A Review*. *J Dermatolog Treat*. 2014 Dec; 25(6): 482–486.
52. Morar N, Willis-Owen SA, Maurer T, Bunker CB. *HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management*. *Lancet Infect Dis*. 2010 Jul;10(7):470-8.
53. Menon K, Van Voorhees AS, Bebo BF Jr et al. *Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation*. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Feb;62(2):291-9.
54. Tsankov N, Irena A, Kasandjieva J. *Drug-induced psoriasis: recognition and management*. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1:159–165.

55. Grace K. Kim, James Q. Del Rosso. Drug-Provoked Psoriasis: Is It Drug Induced or Drug Aggravated? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010 Jan; 3(1): 32–38.
56. T. S. Sathyanarayana Rao, K. H. Basavaraj, Keya Das. Psychosomatic paradigms in psoriasis: Psoriasis, stress and mental health. *Indian J Psychiatry*. 2013 Oct-Dec; 55(4): 313–315.
57. Heller MM, Lee ES, Koo JY. Stress as an influencing factor in psoriasis. *Skin Therapy Lett*. 2011 May; 16(5):1-4.
58. De Moura CA, De Assis LH, Goes P et al. A case of acute generalized pustular psoriasis of von Zumbusch triggered by hypocalcemia. *Case Rep Dermatol* 2015; 7: 345–351. .
59. Kamangar F, Koo J, Heller M, Lee E, Bhutani T. Oral vitamin D, still a viable treatment option for psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2013; 24:261–267.
60. Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol*. 2005 May; 141(5):601-6.
61. JF Schlaak, M Buslau, W Jochum et al. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *J Invest Dermatol*. 1994 Feb; 102(2):145-9.
62. ROMAN II, CONSTANTIN AM, MARINA ME, ORASAN RI. The role of hormones in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Clujul Med*. 2016; 89(1): 11–18.
63. Abou Khedr NA, Abulfotooh Eid A. Clinical efficacy of bromocriptine and the influence of serum prolactin levels on disease severity in patients with chronic plaque-type psoriasis. *Alexandria J Med*. 2013; 49:385–389.
64. Lee YH, Song GG. Association between circulating prolactin levels and psoriasis and its correlation with disease severity: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2018 Jan; 43(1):27-35.
65. Michaëlsson G, Gustafsson K, Hagforsen E. The psoriasis variant palmoplantar pustulosis can be improved after cessation of smoking. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:737.
66. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2014 Feb; 170(2):304-14.
67. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:107.
68. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:1053.e1.
69. Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Ellis CN. Alcohol intake and treatment responsiveness of psoriasis: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:730.
70. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes* 2012; 2:e54.
71. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol*. 2006; 64:355–365.
72. Sagi L, Trau H. The Koebner phenomenon. *Clin Dermatol*. 2011 Mar-Apr; 29(2):231-6.
73. Moon Seub Shin, Soo Jin Kim, Seong Hyun Kim et al. New Onset Guttate Psoriasis Following Pandemic H1N1 Influenza Vaccination. *Ann Dermatol*. 2013 Nov; 25(4): 489–492.

74. Macias VC, Cunha D. Psoriasis triggered by tetanus-diphtheria vaccination. *Cutan Ocul Toxicol*. 2013 Jun;32(2):164-5.
75. Braun-Falco O, Burg G. Inflammatory infiltrate in psoriasis vulgaris. A cytochemical study. *Arch Klin Exp Dermatol* 1970; 236:297.
76. Wollenberg A, Wagner M, Günther S, et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 2002; 119:1096.
77. van der Fits L, van der Wel LI, Laman JD, et al. In psoriasis lesional skin the type I interferon signaling pathway is activated, whereas interferon-alpha sensitivity is unaltered. *J Invest Dermatol* 2004; 122:51.
78. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 2005; 202:135.
79. Farkas A, Kemény L. Interferon- α in the generation of monocyte-derived dendritic cells: recent advances and implications for dermatology. *Br J Dermatol* 2011; 165:247.
80. Zaba LC, Krueger JG, Lowes MA. Resident and "inflammatory" dendritic cells in human skin. *J Invest Dermatol* 2009; 129:302.
81. McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol* 2006; 27:17.
82. Wang F, Lee E, Lowes MA, et al. Prominent production of IL-20 by CD68+/CD11c+ myeloid-derived cells in psoriasis: Gene regulation and cellular effects. *J Invest Dermatol* 2006; 126:1590.
83. Boehncke WH, Wortmann S, Kaufmann R, et al. A subset of macrophages located along the basement membrane ("lining cells") is a characteristic histopathological feature of psoriasis. *Am J Dermatopathol* 1995; 17:139.
84. Glowacka E, Lewkowicz P, Rotsztein H, Zalewska A. IL-8, IL-12 and IL-10 cytokines generation by neutrophils, fibroblasts and neutrophils- fibroblasts interaction in psoriasis. *Adv Med Sci* 2010; 55:254.
85. Reich K, Papp KA, Matheson RT, et al. Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol* 2015; 24:529.
86. Ketikoglou I, Karatapanis S, Elefsiniotis I, et al. Extensive psoriasis induced by pegylated interferon alpha-2b treatment for chronic hepatitis B. *Eur J Dermatol* 2005; 15:107.
87. Patel U, Mark NM, Machler BC, Levine VJ. Imiquimod 5% cream induced psoriasis: a case report, summary of the literature and mechanism. *Br J Dermatol* 2011; 164:670.
88. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008; 117:244.
89. Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, et al. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol* 1993; 101:701.
90. Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:106.

91. Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005; 152:1304.
92. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev* 2008; 223:87.
93. Gerosa F, Baldani-Guerra B, Lyakh LA, et al. Differential regulation of interleukin 12 and interleukin 23 production in human dendritic cells. *J Exp Med* 2008; 205:1447.
94. Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med* 2006; 203:2577.
95. Liu Y, Helms C, Liao W, et al. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet* 2008; 4:e1000041.
96. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007; 356:580.
97. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol* 2008; 128:1207.
98. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, et al. Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA* 1986; 256:3110.
99. Nikaein A, Phillips C, Gilbert SC, et al. Characterization of skin-infiltrating lymphocytes in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 1991; 96:3.
100. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1339.
101. Wei L, Debets R, Hegmans JJ, et al. IL-1 beta and IFN-gamma induce the regenerative epidermal phenotype of psoriasis in the transwell skin organ culture system. IFN-gamma up-regulates the expression of keratin 17 and keratinocyte transglutaminase via endogenous IL-1 production. *J Pathol* 1999; 187:358.
102. Liang Y, Pan HF, Ye DQ. IL-17A-producing CD8(+)T cells as therapeutic targets in autoimmunity. *Expert Opin Ther Targets* 2015; 19:651.
103. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* 2005; 174:164.
104. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol* 2007; 8:950.
105. Albanesi C, Scarponi C, Cavani A, et al. Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes, and modulates interferon-gamma- and interleukin-4-induced activation of human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2000; 115:81.
106. Wolk K, Witte E, Wallace E, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol* 2006; 36:1309.

107. Wolk K, Kunz S, Witte E, et al. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity* 2004; 21:241.
108. Türsen Ü. Psöriasis etyolojisi. *Dermatose* 2010;1(2):91-108.
109. Hollox EJ, Huffmeier U, Zeeuwen PL, et al. Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet* 2008; 40:23.
110. Lande R, Botti E, Jandus C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun* 2014; 5:5621.
111. Wolk K, Witte E, Warszawska K, et al. The Th17 cytokine IL-22 induces IL-20 production in keratinocytes: a novel immunological cascade with potential relevance in psoriasis. *Eur J Immunol* 2009; 39:3570.
112. Detmar M, Brown LF, Claffey KP, et al. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med* 1994; 180:1141.
113. Xia YP, Li B, Hylton D, et al. Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis. *Blood* 2003; 102:161.
114. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl II):ii18–ii23.
115. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):490-5.
116. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007 Nov-Dec;25(6):510-8.
117. Raychaudhuri SP, Jiang WY, Raychaudhuri SK. Revisiting the Koebner phenomenon: role of NGF and its receptor system in the pathogenesis of psoriasis. *Am J Pathol* 2008;172:961-71. .
118. Sharpe RJ, Arndt KA, Bauer SI, et al. Cyclosporine inhibits basic fibroblast growth factor-driven proliferation of human endothelial cells and keratinocytes. *Arch Dermatol* 1989;125:1359-62.
119. Van de Kerkhof PC. The Woronoff zone surrounding the psoriatic plaque. *Br J Dermatol* 1998;139:167.
120. Mallon E, Bunce M, Wojnarowska F, Welsh K. HLA-CW*0602 is a susceptibility factor in type I psoriasis, and evidence Ala-73 is increased in male type I psoriatics. *J Invest Dermatol* 1997; 109:183.
121. Ko HC, Jwa SW, Song M, et al. Clinical course of guttate psoriasis: long-term follow-up study. *J Dermatol* 2010; 37:894.
122. Singh R, Lee K, Ucmak D et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis: Targets and Therapy* 2016;6 93–104.
123. Hawilo A, Zaraa I, Benmously R, et al. Erythrodermie psoriasique: profil epidemio-clinique et therapeutique a propos de 60 cas. [Erythrodermic psoriasis: epidemiological clinical and therapeutic features about 60 cases]. *Tunis Med.* 2011;89(11):841–847.

124. Choon SE, Lai NM, Mohammad NA, et al. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol* 2014; 53:676.
125. Posso-De Los Rios CJ, Pope E. New insights into pustular dermatoses in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:767.
126. Setta-Kaffetzi N, Navarini AA, Patel VM, et al. Rare pathogenic variants in IL36RN underlie a spectrum of psoriasis-associated pustular phenotypes. *J Invest Dermatol* 2013; 133:1366.
127. Ammar M, Jordan CT, Cao L, et al. CARD14 alterations in Tunisian patients with psoriasis and further characterization in European cohorts. *Br J Dermatol* 2016; 174:330.
128. Umezawa Y, Ozawa A, Kawasima T, et al. Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. *Arch Dermatol Res* 2003; 295 Suppl 1:S43.
129. Oumeish OY, Parish JL. Impetigo herpetiformis. *Clin Dermatol* 2006; 24:101.
130. Sehgal VN, Verma P, Sharma S, et al. Acrodermatitis continua of Hallopeau: evolution of treatment options. *Int J Dermatol* 2011; 50:1195.
131. Akiyama T, Seishima M, Watanabe H, et al. The relationships of onset and exacerbation of pustulosis palmaris et plantaris to smoking and focal infections. *J Dermatol* 1995; 22:930.
132. Shelling ML, Vitiello M, Lanuti EL, et al. A Case of Palmoplantar Pustulosis Induced by Certolizumab Pegol: New Anti-TNF-alpha Demonstrates the Same Class Effect. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5:40.
133. Nakamura K, Imakado S, Takizawa M, et al. Exacerbation of pustulosis palmaris et plantaris after topical application of metals accompanied by elevated levels of leukotriene B4 in pustules. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:1021.
134. Giménez-García R, Sánchez-Ramón S, Cuellar-Olmedo LA. Palmoplantar pustulosis: a clinicoepidemiological study. The relationship between tobacco use and thyroid function. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003 May;17(3):276-9.
135. Papp K, Berth-Jones J, Kragballe K, Wozel G, de la Brassinne M. Scalp psoriasis: a review of current topical treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1151–60.
136. Sola-Ortigosa J, Sánchez-Regaña M, Umbert-Millet P. An update on scalp psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2009 Sep;100(7):536-43.
137. Ayala F. Clinical presentation of psoriasis. *Reumatismo*. 2007;59 Suppl 1:40-5.
138. Wang G, Li C, Gao T, et al. Clinical analysis of 48 cases of inverse psoriasis: a hospital-based study. *Eur J Dermatol* 2005; 15 (3): 176-8.
139. Syed ZU, Khachemoune A. Inverse psoriasis: case presentation and review. *Am J Clin Dermatol*. 2011 Apr 1;12(2):143-6.
140. Miceli A, Schmieder GJ. Palmoplantar Psoriasis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-.
141. Engin, Burhan et al. Palmoplantar psoriasis. *Clinics in Dermatology*, Volume 35, Issue 1, 19 - 27.

142. Yesudian PD, Chalmers RJ, Warren RB, Griffiths CE. In search of oral psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2012;304:1-5.
143. Khan S, Zaheer S, Gupta ND. Oral psoriasis: A diagnostic dilemma. *Eur J Gen Dent* 2013;2:67-71.
144. Fraga NA de A, de Oliveira M de FP, Follador I, Rocha B de O, Rêgo VR. Psoriasis and uveitis: a literature review. *An Bras Dermatol*. 2012;87(6):877-883. .
145. Oram Y, Akkaya AD. Treatment of nail psoriasis: common concepts and new trends. *Dermatol Res Pract* 2013; 2013:180496.
146. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2009; 61:233.
147. Haneke E. Nail psoriasis: clinical features, pathogenesis, differential diagnoses, and management. *Psoriasis (Auckland, NZ)*. 2017;7:51-63.
148. Jiaravuthisan Michael M. et al. Psoriasis of the nail: Anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology* , Volume 57 , Issue 1 , 1 - 27.
149. Dogra S, Kaur I. Childhood psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010 Jul-Aug;76(4):357-65.
150. de Moll EH, Chang MW, Strober B. Psoriasis in adults and children: Kids are not just little people. *Clin Dermatol*. 2016 Nov - Dec;34(6):717-723.
151. Farber EM. Facial psoriasis. *Cutis* 1992; 50:25.
152. Mercy K, Kwasny M, Cordoro KM, et al. Clinical manifestations of pediatric psoriasis: results of a multicenter study in the United States. *Pediatr Dermatol* 2013; 30:424.
153. Jeong YS, Kim MS, Shin JH, et al. A Case of Severe HIV-Associated Psoriasis Successfully Treated with Acitretin Therapy. *Infection & Chemotherapy*. 2014;46(2):115-119.
154. Leal L, Ribera M, Daudén E. Psoriasis and HIV infection. *Actas Dermosifiliogr*. 2008 Dec;99(10):753-63.
155. Reveille JD, Conant MA, Duvic M. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis, psoriatic arthritis, and Reiter's syndrome: a disease continuum? *Arthritis Rheum* 1990; 33:1574.
156. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69:729.
157. Lloyd P, Ryan C, Menter A. Psoriatic Arthritis: An Update. *Arthritis*. 2012;2012:176298.
158. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973; 3(1):55-78.
159. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:573.
160. Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, et al. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis--clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:790.

161. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007 Nov-Dec;25(6):524-8.
162. De Rosa G, Mignogna C. The histopathology of psoriasis. *Reumatismo*. 2007;59 Suppl 1:46-8.
163. Lisi P. Differential diagnosis of psoriasis. *Reumatismo*. 2007;59 Suppl 1:56-60.
164. Gülekon A, Adışen E. Psoriasis ve Komorbiditeler. *Türkderm* 2008; 42 (Suppl 2): 23-5.
165. Fernandez-Torres RM, Paradela S, Fonseca E. Psoriasis in patients older than 65 years. A comparative study with younger adult psoriatic patients. *J Nutr Health Aging* 2012;16:586-91.
166. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015 Jan-Feb;90(1):9-20.
167. Binus AM, Han J, Qamar AA, Mody EA, Holt EW, Qureshi AA. Associated comorbidities in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:644-50.
168. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:401.
169. Masmoudi J, Maalej I, Masmoudi A, Rached H, Rebai A, Turki H, et al. Alexithymia and psoriasis: a case-control study of 53 patients. *Encephale*. 2009;35:10-7. .
170. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998;139:846-50.
171. Aurangabadkar SJ. Comorbidities in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013 Jul;79 Suppl 7:S10-7.
172. Arumugam R, McHugh NJ. Mortality and causes of death in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2012;89:32-5. .
173. Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, Gelfand JM, Choi HK. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Arch Dermatol* 2011;147:419-24.
174. Suárez-Fariñas M, Li K, Fuentes-Duculan J, et al. Expanding the psoriasis disease profile: Interrogation of the skin and serum of patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2012;132:2552-2564.
175. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018 Jan - Feb;36(1):21-28. .
176. Wolk K, Sabat R. Adipokines in psoriasis: an important link between skin inflammation and metabolic alterations. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17:305-317.
177. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, Vecchio FM, et al. Prevalence, characteristics, and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51:778-86. .
178. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *J Invest Dermatol*. 2009;129:2604-12.
179. Millard TP, Antoniadou L, Evans AV, Smith HR, Spector TD, Barker JN. Bone mineral density of patients with chronic plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:446-8.

180. Hofbauer LC, Schoppet M, Christ M, Teichmann J, Lange U. Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and osteoprotegerin serum levels in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1218-22.
181. Sheu JJ, Wang KH, Lin HC, Huang CC. Psoriasis is associated with an increased risk of parkinsonism: a population-based 5-year follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:992.
182. Fortes C, Mastroeni S, Leffondre K, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005 ;141:1580-4 .
183. Onsun N. Psoriasis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. *Türkderm* 2008; 42 Özel Sayı 2: 31-41.
184. Başkan EB. Hastalık Şiddetinin Tanımlanması. *Arch Turk Dermatol Venerology* 2016;50(Suppl 1):4-6.
185. Finlay AY. Current Severe Psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol* 2005;152(5):861-867.
186. Alper S ve ark. Türkiye Psoriasis Biyolojik Ajan Kullanım Kılavuzu. *Türkderm* 2008; 42 Özel Sayı2:66-73.
187. Torsekar R, Gautam MM. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatology Online Journal*. 2017;8(4):235-245. .
188. van de Kerkhof PC, de Hoop D, de Korte J, Cobelens SA, Kuipers MV. Patient compliance and disease management in the treatment of psoriasis in the Netherlands. *Dermatology*. 2000;200:292–8.
189. Yaylı S. Topikal tedavi. *Arch Turk Dermatol Venerology* 2016;50(Suppl 1):7-12.
190. Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2008 Jul-Aug; 26(4):380-6.
191. Nola I, Kostovic K, Kotrulja L, Lugovic L. The use of emollients as sophisticated therapy in dermatology. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2003;11:80–7.
192. McGill A, Frank A, Emmett N, Turnbull DM, Birch-Machin MA, Reynolds NJ. The anti-psoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. *FASEB J*. 2005;19:1012–4.
193. Loffler H, Effendy I, Happle R. Skin susceptibility to dithranol: Contact allergy or irritation? *Eur J Dermatol*. 1999;9:32–4.
194. Kneezke M, Rahm C, Landersjö L. The influence of salicylic acid on the in vitro release of anthralin from an oil in water cream. *Acta Pharm Nord*. 1990;2:313–8.
195. Arbiser JL, Govindarajan B, Battle TE, Lynch R, Frank DA, Ushio-Fukai M, et al. Carbazole is a naturally occurring inhibitor of angiogenesis and inflammation isolated from antipsoriatic coal tar. *J Invest Dermatol*. 2006;126:1396–402.
196. Koo J, Lebwohl M. Duration of remission of psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:51–9.

197. Maughan WZ, Muller SA, Perry HO, Pittelkow MR, O'Brien PC. Incidence of skin cancers in patients with atopic dermatitis treated with coal tar. A 25-year follow-up study. *J Am Acad Dermatol.* 1980;3:612–5.
198. Stern RS, Zierler S, Parrish JA. Skin carcinoma in patients with psoriasis treated with topical tar and artificial ultraviolet radiation. *Lancet.* 1980;1:732–5.
199. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol.* 1999;38:16–24.
200. Zesch A. Short and long-term risks of topical drugs. *Br J Dermatol.* 1986;115(Suppl 31):63–70.
201. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol.* 1999;38:16–24.
202. Lebwohl M, Gower T. A safety assessment of topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *MedGenMed.* 2006;8:8.
203. Tauscher AE, Fleischer AB, Jr, Phelps KC, Feldman SR. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg.* 2002;6:561–70.
204. Ormerod AD, Shah SA, Copeland P, Omar G, Winfield A. Treatment of psoriasis with topical sirolimus: Preclinical development and a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol.* 2005;152:758–64.
205. Duvic M, Asano AT, Hager C, Mays S. The pathogenesis of psoriasis and the mechanism of action of tazarotene. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(4 Pt 2):S129–33.
206. Wollina U. Genital ulcers in a psoriasis patient using topical tazarotene. *Br J Dermatol.* 1998;138:713–4.
207. Tauscher AE, Fleischer AB, Jr, Phelps KC, Feldman SR. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg.* 2002;6:561–70.
208. Breneman D, Sheth P, Berger V, Naini V, Stevens V. Phase II clinical trial of bexarotene gel 1% in psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2007;6:501–6.
209. Handa S. Newer trends in the management of psoriasis at difficult to treat locations: Scalp, palmoplantar disease and nails. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76:634–44.
210. Ramsay CA. Management of psoriasis with calcipotriol used as monotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(3 Pt 2):S53–4.
211. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers in Medical Science.* 2018;33(1):173-180.
212. Seçkin Gençosmanoglu D. Dermatoloji Pratiğinde Fototerapi Uygulamalarına Güncel Yaklaşım: Bölüm 2. Vitiligo, Mikozis Fungoides, Atopik Dermatit, Sklerozan Hastalıklar ve Psoriasis'te Fototerapi. *Turk J Dermatol* 2017;11:51-65.
213. Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011 May; 64(5):936-49.

214. Neumann NJ, Mahnke N, Korpusik D, Stege H, Ruzicka T. Treatment of palmoplantar psoriasis with monochromatic excimer light (308-nm) versus cream PUVA. *Acta DermVenereol.* 2006;86:22–24.
215. Batycka-Baran A, Besgen P, Wolf R, Szepietowski JC, Prinz JC. The effect of phototherapy on systemic inflammatory process in patients with plaque psoriasis. *J Photo chem Photo biol B.* 2016;161:396–401.
216. Zhang D, Chen Y, Chen L, Yang R, Wang L, Liu W, Zhai Z, Shen Z. Ultraviolet irradiation promotes FOXP3 transcription via p53 in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2016;25(7):513–518.
217. Akyol M. Fototerapi. *Arch Turk Dermatol Venerology* 2016;50(Suppl 1):13-7.
218. Holme SA, Anstey AV. Phototherapy and PUVA photochemotherapy in children. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004;20:69–75.
219. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:45.
220. Martins, Gladys Aires, & Arruda, Lucia. Systemic treatment of psoriasis - Part I: methotrexate and acitretin. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2004;79(3), 263-278.
221. Şentürk N. Metotreksat. *Arch Turk Dermatol Venerology* 2016;50(Suppl 1):18-21.
222. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:824.
223. Özarmağan G. Sistemik Retinoidler. *Arch Turk Dermatol Venerology* 2016;50(Suppl 1):22-5.
224. Buccheri L, Katchen BR, Karter AJ, Cohen SR. Acitretin therapy is effective for psoriasis associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 1997; 133:711.
225. Lam J, Polifka JE, Dohil MA. Safety of dermatologic drugs used in pregnant patients with psoriasis and other inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59:295.
226. Napolitano M, Megna M, Balato A, et al. Systemic Treatment of Pediatric Psoriasis: A Review. *Dermatology and Therapy.* 2016;6(2):125-142.
227. Ellis CN. Safety issues with cyclosporine. *Int J Dermatol.* 1997;36:7–10.
228. van Geel MJ, van de Kerkhof PC, Oostveen AM, de Jong EM, Seyger MM. Fumaric acid esters in recalcitrant pediatric psoriasis: a prospective, daily clinical practice case series. *J Dermatolog Treat.* 2016;27:214–220.
229. Schafer PH, Parton A, Gandhi AK, et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *Br J Pharmacol* 2010; 159:842.
230. Langley A, Beecker J. Management of Common Side Effects of Apremilast. *J Cutan Med Surg.* 2017 Dec 1:1203475417748886.
231. Rønholt K, Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017;18(11):2297.
232. Başkan EB. Psoriasiste Biyolojik Ajanlar. *Türkderm* 2008;42 Özel Sayı2:42-50.

233. Jenneck C., Novak N. *The safety and efficacy of alefacept in the treatment of chronic plaque psoriasis. Ther. Clin. Risk Manag.* 2007;3:411–420.
234. Schon M.P. *Efalizumab in the treatment of psoriasis: Mode of action, clinical indications, efficacy, and safety. Clin. Dermatol.* 2008;26:509–514.
235. Brimhall A.K., King L.N., Licciardone J.C., Jacobe H., Menter A. *Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. Br. J. Dermatol.* . 2008;159:274–285.
236. Leonardi C.L., Powers J.L., Matheson R.T., Goffe B.S., Zitnik R., Wang A., Gottlieb A.B., *Etanercept Psoriasis Study Group* *Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. N. Engl. J. Med.* 2003;349:2014–2022.
237. Menter A., Feldman S.R., Weinstein G.D., Papp K., Evans R., Guzzo C., Li S., Dooley L.T., Arnold C., Gottlieb A.B. *A randomized comparison of continuous vs. Intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe. plaque psoriasis. J. Am. Acad. Dermatol.* 2007;56:31–44.
238. Lichtenstein L., Ron Y., Kivity S., Ben-Horin S., Israeli E., Fraser G.M., Dotan I., Chowers Y., Confino-Cohen R., Weiss B. *Infliximab-related infusion reactions: Systematic review. J. Crohn's Colitis.* 2015;9:806–815.
239. Menter A., Tying S.K., Gordon K., Kimball A.B., Leonardi C.L., Langley R.G., Strober B.E., Kaul M., Gu Y., Okun M., et al. *Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase iii trial. J. Am. Acad. Dermatol.* . 2008;58:106-115.
240. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. *Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet* 2008;371:. 1665.
241. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. *Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. N Engl J Med* 2010; 362:118.
242. Gratton D, Szapary P, Goyal K, et al. *Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a patient treated with ustekinumab: case report and review of the literature. Arch Dermatol* 2011; 147:1197.
243. Jung J, Levin EC, Jarrett R, et al. *Lymphomatoid drug reaction to ustekinumab. Arch Dermatol* 2011; 147:992.
244. Stamell EF, Kutner A, Viola K, Cohen SR. *Ustekinumab associated with flares of psoriatic arthritis. JAMA Dermatol* 2013; 149:1410.
245. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, et al. *Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA* 2011; 306:864.
246. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. *Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. N Engl J Med* 2016; 375:345.
247. Bath PM, Butterworth RJ. *Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996;7:157–61.

248. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, et al. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17:47–58.
249. Shah B, Sha D, Xie D, Mohler ER, Berger JS. The Relationship Between Diabetes, Metabolic Syndrome, and Platelet Activity as Measured by Mean Platelet Volume: The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2004. *Diabetes Care.* . 2012;35(5):1074-1078.
250. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Platelet function in cutaneous diseases. *Platelets.* 2008;19:317–321.
251. Gros A, Ollivier V, Ho-Tin-Noé B. Platelets in Inflammation: Regulation of Leukocyte Activities and Vascular Repair. *Frontiers in Immunology.* 2014;5:678.
252. Kılıç S, Reşorlu H, Işık S, et al. Association between mean platelet volume and disease severity in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii.* 2017;34(2):126-130.
253. Uslu AU, Küçük A, Şahin A et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis.* 2015 Sep;18(7):731-5. .
254. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *International Archives of Medicine.* 2012;5:2.
255. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G. et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 2007;154:995–1002.
256. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2005;91:181–184.
257. İlhan G, Atmaca FFV, Altan E, et al. Evaluation of Neutrophil–Lymphocyte Ratio, Platelet–Lymphocyte Ratio and Red Blood Cell Distribution Width–Platelet Ratio for Diagnosis of Premature Ovarian Insufficiency . *Journal of Family & Reproductive Health.* 2016;10(4):211-216.
258. Y. Wu, Y. Chen, X. Yang, L. Chen, Y. Yang. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Int. Immunopharmacol.*,36(2016), pp.94-99.
259. Sen BB, Rifaioglu EN, Ekiz O et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014 Sep;33(3):223-7.
260. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlot M, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Int Med* 2011;270:147–157.
261. Polat M, Bugdayci G, Kaya H, Oğuzman H. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in Turkish patients with chronic plaque psoriasis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2017 Dec;26(4):97-100.
262. Puzenat E, Bronsard V, Prey S et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Apr;24 Suppl 2:10-6.

263. Schmitt J, Wozel G, *The Psoriasis Area and Severity Index Is the Adequate Criterion to Define Severity in Chronic Plaque-Type Psoriasis. Dermatology* 2005;210:194-199.
264. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, Can S, Çorakçı A, Dağdelen S, Demirağ NG, Demirer AN, Erbaş T, Gürsoy A, Güllü S, Ilgın ŞD, Karakoç A, Kulaksızoğlu M, Şahin M, Tanacı N, Törüner F, Tütüncü NB, Üçkaya G, Yetkin İ, Yılmaz M. . Metabolik Sendrom Kılavuzu, 2009. Online Erişim: http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_yayinlar/metabolik_sendrom.pdf Erişim Tarihi 23.09.17.
265. Bahadır A, Baltacı D, Türker Y, Türker Y, Iliev D, Öztürk S, Deler MH, Sarıgül YC. *Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio indicative of inflammatory state in patients with obesity and metabolic syndrome? Anatol J Cardiol.* 2015 Oct;15(10):816-22.
266. WHO. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.*
267. Çerman AA, Karabay EA, Altunay İK. *Psoriazisli hastalarda nötrofil lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacminin değerlendirilmesi.SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni.*2016;50(2):137-41.
268. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. *Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost* 2010; 8:148-56.
269. Mehmet Ünal, Adem Küçük, Gülbahar Ürün Ünal, Şükrü Balevi, Hüseyin Tol, Caner Aykol, Mehmet Uyar. *Mean platelet volume, neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in psoriasis. TURKDERM.* 2015; 49(2): 112-116.
270. Kim DS, Lee J, Kim SH, Kim SM, Lee MG. *Mean platelet volume is elevated in patients with psoriasis vulgaris.Yonsei Med J.* 2015 May;56(3):712-8.
271. Chandrashekar L, Rajappa M, Revathy G, Sundar I, Munisamy M, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, Basu D. *Is enhanced platelet activation the missing link leading to increased cardiovascular risk in psoriasis? Clin Chim Acta.* 2015 Jun 15;446:181-5.
272. Saleh HM, Attia EA, Onsy AM, Saad AA, Abd Ellah MM. *Platelet activation: a link between psoriasis per se and subclinical atherosclerosis--a case-control study. Br J Dermatol* 2013;169:68-75.
273. Doğan S, Atakan N. *Red Blood Cell Distribution Width is a Reliable Marker of Inflammation in Plaque Psoriasis.Acta Dermatovenereol Croat.* 2017 Apr;25(1):26-31.
274. Kim DS, Shin D, Jee H, Kim TG, Kim SH, Kim DY, Kim SM, Lee MG. *Red blood cell distribution width is increased in patients with psoriasis vulgaris: A retrospective study on 261 patients.J Dermatol.* 2015 Jun;42(6):567-71.
275. Toichi E, Tachibana T, Furukawa F. *Rapid improvement of psoriasis vulgaris during drug-induced agranulocytosis. J Am Acad Dermatol.* 2000 Aug; 43(2 Pt 2):391-5.
276. Gelfand JM, Yeung H. *Metabolic Syndrome in Patients with Psoriatic Disease. The Journal of rheumatology Supplement.* 2012;89:24-28. .
277. Aikaterini I Liakou, Christos C Zouboulis. *Links and risks associated with psoriasis and metabolic syndrome.Psoriasis: Targets and Therapy* 2015;5:125-128.

278. Zindancı I, Albayrak O, Kavala M et al. *Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Psoriasis. The Scientific World Journal*, vol. 2012, 5 pages. <https://doi.org/10.1100/2012/312463>.
279. Güre MA, Gökalp H. *Psoriasis and Obesity. Türkderm* 2012;46:3-6.
280. Milčić D, Janković S, Vesić S, et al. *Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based cross-sectional study . Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2017;92(1):46-51.
281. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Ståhle M. *Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. J Am Acad Dermatol*. 2006;54:614–621.
282. Buyukkaya E, Karakas MF, Karakas E, et al. *Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome. Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20:159-63.

