

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

BİYOLOJİK AJANLARIN PSORİASİS TANILI HASTALARDA
LİPİD PROFİLİ VE HEMOGRAM PARAMETRELERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Kağan Cingöz

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Gülsüm Gençdoğan

Manisa, 2020

ÖNSÖZ

Asistanlık hayatımın başlangıcından tez çalışmamın sonuna kadar ilgisini ve yardımını her zaman hissettiğim, bilimsel bilgilerinden ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Gülsüm Gençdoğan ve Prof.Dr.Kamer Gündüz'e;

Uzmanlık eğitimim sırasında tüm tecrübelerini benimle paylaşıp kişisel, mesleki ve akademik gelişimimde önemli yeri olan değerli hocalarım, Prof. Dr. Işıl İnanır, Prof. Dr. Mustafa Turhan Şahin, Prof.Dr. Aylin Türel Ermertcan, Prof. Dr. Serap Öztürkcan ve Doç. Dr. Cemal Bilaç'a;

Tezimin istatistiksel analizinde fikirleriyle bana yardımcı olan Prof. Dr Hülya Ellidokuz'a,

4 senedir bölümümde birlikte çalışmaktan ve tanımaktan mutluluk duyduğum bütün asistan arkadaşlarıma ve personelimize,

Hayatta ve mesleğimde ulaştığım bu noktaya gelmemi sağlayan biricik anneme, babama ve kardeşime,

Tez sürecinde ve hayatımın tümünde her başarımda her zaman yanımda olan, her zaman koşulsuz desteğini hissettiğim sevgili eşim Ferhan Odabaşı Cingöz'e;

teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
TABLolar DİZİNİ	v
RESİMLER DİZİNİ.....	vii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. PSORİASİS	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Genetik	5
2.1.5. Tetikleyici Faktörler.....	6
2.1.5.1. Enfeksiyon.....	6
2.1.5.2. İlaçlar	6
2.1.5.3. Travma.....	7
2.1.5.4. Psikojenik Stres	7
2.1.5.5. Ultraviyole.....	7
2.1.5.6. Alkol ve Sigara Alışkanlığı	7
2.1.5.7. Obezite ve Diyet	7
2.1.6. Patogenez	8
2.1.6.1. Dendritik hücreler.....	8
2.1.6.2. T hücreler	8
2.1.6.3. Nötrofiller	9
2.1.6.4. Keratinositler	9
2.1.6.5. Kemokinler ve sitokinler	10
2.1.7. Klinik	10
2.1.8. Komorbiditeler	12
2.1.9. Histopatoloji	12
2.1.10. Hastalık skorlaması.....	13
2.1.11. Tedavi	14
2.1.11.1. Topikal Tedaviler	15
2.1.11.2. Foto(kemo)terapi.....	17

2.1.11.3. Sistemik Tedaviler.....	18
2.1.11.3.1. Metotreksat	18
2.1.11.3.2. Asitretin.....	18
2.1.11.3.3. Siklosporin	18
2.1.11.3.4. Biyolojik tedaviler	19
2.1.11.3.4.1. İnfliksimab	21
2.1.11.3.4.2. Etanercept	21
2.1.11.3.4.3. Adalimumab.....	22
2.1.11.3.4.4. Ustekinumab.....	22
2.1.11.3.4.5. Iksekizumab	23
2.1.11.3.4.6. Sekukinumab.....	23
2.1.12. Aterojenik indeks.....	24
2.1.13. Psoriasiste hematolojik parametreler	25
III. GEREÇ VE YÖNTEMLER	27
3.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	28
IV. BULGULAR	29
V. TARTIŞMA	55
VI. SONUÇ	67
VII. ÖZET	70
VIII. SUMMARY	72
IX. KAYNAKLAR.....	74

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Biyolojik Tedavi Kesin Kontrendikasyonları

Tablo 2: Demografik özellikler

Tablo 3: Hemogram profili analizi grubunda ilaç grupları arasında ve tüm hastalarda yaş, cinsiyet ve VKİ değişimi

Tablo 4: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda hemoglobin düzeyi değişimi

Tablo 5: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda trombosit düzeyi değişimi

Tablo 6: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda lenfosit düzeyi değişimi

Tablo 7: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda nötrofil düzeyi değişimi

Tablo 8: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda NLO düzeyi değişimi

Tablo 9: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda TLO düzeyi değişimi

Tablo 10: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda MPV düzeyi değişimi

Tablo 11: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda CRP düzeyi değişimi

Tablo 12: Hemogram analizi grubunda ilaç grupları arasında ve tüm hastalarda PAŞİ düzeyi değişimi

Tablo 13: Lipid analiz grubunda ilaç grupları arasında ve tüm hastalarda yaş, cinsiyet ve VKİ değişimi

Tablo 14: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda trigliserid düzeyi değişimi

Tablo 15: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda total kolesterol düzeyi değişimi

Tablo 16: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda HDL düzeyi değişimi

Tablo 17: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda LDL düzeyi değişimi

Tablo 18: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda AI (Aterojenik indeks) düzeyi değişimi

Tablo 19: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda AST düzeyi değişimi

Tablo 20: Lipid analiz grubunda ilaç grupları arasında ve tüm hastalarda PAŞİ düzeyi değişimi

Tablo 21: Hemogram analizi grubunda 12.haftadaki PAŞİ değişimiyle TLO, NLO, MPV ve CRP değişiminin korelasyonu

Tablo 22: Hemogram analizi grubunda 12.haftadaki NLO değişimiyle TLO değişiminin korelasyonu



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Biyolojik tedavi etki mekanizmaları



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Hemogloblin değerinin takip haftalarında ilaç gruplarında ve tüm hastalarda değışimi

Grafik 2: Trombosit değerinin takip haftalarında ilaç gruplarında ve tüm hastalarda değışimi

Grafik 3: Lenfosit değerinin takip haftalarında ilaç gruplarında ve tüm hastalarda değışimi

Grafik 4: NLO değerinin takip haftalarında ilaç gruplarında ve tüm hastalarda değışimi

Grafik 5: TLO değerinin takip haftalarında ilaç gruplarında ve tüm hastalarda değışimi

Grafik 6: CRP değerinin takip haftalarında ilaç gruplarında ve tüm hastalarda değışimi

Grafik 7: PAŞİ değerinin hemogram analizi grubunda takip haftalarında ilaç gruplarında ve tüm hastalarda değışimi

Grafik 8: Triglicerid değerinin takip haftalarında ilaç gruplarında ve tüm hastalarda değışimi

Grafik 9: AST değerinin takip haftalarında ilaç gruplarında ve tüm hastalarda değışimi

Grafik 10: PAŞİ değerin lipid analizi grubunda takip haftalarında ilaç gruplarında ve tüm hastalarda değışimi

KISALTMALAR

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim
BMI: Vücut kitle indeksi
CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CD: Yüzey farklılaşma antijeni
CRP: C-reaktif protein
dbUVB: Darbant ultraviyole B
DGD: Doktor global değerlendirmesi
DH: Dendritik hücreler
DYKİ: Dermatoloji yaşam kalite indeksi
HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HLA: İnsan Lökosit Antijeni
HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü
ICAM: Hücreler arası adezyon molekülü
IFN: İnterferon
Ig: İmmünoglobulin
IL: İnterlökin
INH: İzonyazid
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LFA: Lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen
MCV: Ortalama eritrosit hacmi
MPV: Ortalama platelet hacmi
MHC: Majör histokompatibilite kompleksi
MÖ: Milattan önce
NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı
PAI: Plazma aterojenite indeksi
PAŞİ: Psoriasis alan şiddet indeksi
PsA: Psoriatik artrit
PUVA: Psoralen ultraviyole A
TG: Trigliserid
TGF: Değiştirici büyüme faktörü
Th: Yardımcı T hücresi
TLO: Trombosit/Lenfosit oranı
TNF: Tümör nekroz faktör
Treg: Regülatör T hücresi
UVA: Ultraviyole A
UVB: Ultraviyole B
ÜSYE: Üst solunum yolları enfeksiyonu
VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü
VKİ: Vücut kitle indeksi
VYA: Vücut yüzey alanı
WBC: Beyaz kan hücresi

I. GİRİŞ

Psoriasis tüm dünya nüfusunun %1-3'ünü etkileyen, sık görülen kronik inflamatuvar, otoimmün hiperproliferasyon ve anjiyogenez ile karakterize inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1-5). Dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların yaklaşık %6-8 gibi önemli bir yüzdesini oluşturur (6).

Psoriasis remisyon ve eksaserbasyonlarla seyreder. Psoriasis etiyolojisinde birçok faktör suçlanmaktadır. Genetik ve çevresel faktörlerin hastalık patogenezinde beraber etkisi vardır. Psoriasis, anormal keratinosit diferansiyasyonu ile birlikte olan epidermal hiperproliferasyonun mevcut olduğu kompleks immünolojik reaksiyonu içerir (7).

Psoriasis etiyolojisinin kesin olarak bilinmemesi, araştırmacıları bu konuda sürekli yeni çalışmalara yöneltmiştir. İnfeksiyöz, genetik, immünolojik ve psikolojik faktörlere yönelik çalışmalar yapılmış, ancak fikir birliğine varılamamıştır. 1930'lu yıllarda biyokimyasal değişikliklerin de etyolojide rol oynayabileceği düşünülerek lipid metabolizması ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Ayrıca psoriasisli hastaların kullandıkları kortikosteroidler, retinoidler ve siklosporin nedeniyle özellikle hiperlipidemi riski altında oldukları unutulmaması gereken bir gerçektir.

Psoriasisli serum lipid değişiklikleri konusunda çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda psoriasisli hastaların lipid veya lipoprotein değerlerinde normale göre farklılıklar olduğu görülmüş, fakat psoriasis ve lipid metabolizmasının ilişkisi hakkında fikir birliğine varılamamıştır. Psoriasis tanılı hastalarda saptanan lipid ve lipoprotein değerlerindeki değişikliklerin,

psoriasisten kaynaklanan sekonder değişiklikler mi yoksa psoriasisle birlikte görülen primer değişiklikler mi olduğu sorusu da henüz cevap bulamamıştır. Psoriasis, deri tutulumunun yanı sıra deri ekleri, eklem tutulumu, metabolik, endokrinolojik ve vasküler komplikasyonlar nedeniyle sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Literatürde spesifik tedavi ile hastalık ilişkili metabolik sendrom bulgularının kontrol altına alındığında, mortalite ve morbiditenin azaldığına dair çalışmalar mevcuttur.

Psoriasis ve ateroskleroz arasındaki ilişkinin inflamasyon artışına bağlı olarak sentezlenen sitokinler sebebiyle olduğu düşünölmektedir. Bundan dolayı, son yıllardaki yayınlarda, malignitelerde, inflamatuvar hastalıklarda, kardiyovasküler hastalıklarda trombosit/lenfosit oranı, nötrofil/lenfosit oranı, ve ortalama trombosit hacminin hastalık aktivitesi, prognoz ve tedavi yanıtındaki önemi araştırılmıştır (8). Bu amaçla hastalık yanıtını ölçmede ve inflamasyonu saptamada nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi değerleri kullanışlı, kolay ulaşılabilir ve ucuz bir laboratuvar parametre olabileceği düşünölmektedir. Psoriasis tanılı hastalarda bu değerler ile ilgili çalışmalar mevcut olsa da, çalışmamızdaki beş biyolojik ajanla tedavi sırasında takip değerlerini analiz eden bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Biyolojik ilaç tedavilerinin takibinde; psoriasis tedavi kılavuzlarında tedavi öncesi ve üç aylık takiplerde yapılması önerilen tetkikler mevcuttur. Fakat çoğu kılavuzda tedavi sırasında lipid profili takibi önerilmemiştir. Literatürde saptayabildiğimiz kadarıyla psoriasis tanısıyla biyolojik ajan kullanan hastalarda lipid profillerinin değişimiyle ilgili veri içeren kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda da lipid metabolizmasına etki eden diğer faktörlerin değerlendirilmediği görölmüştür. Buna ek olarak, 3 aylık değerlendirmelerde hemogram takibi, kılavuzlarda önerilmesine rağmen, literatürde spesifik olarak psoriasis tanılı hastalarda bu beş biyolojik ajanın (Adalimumab, Etanercept, İnfliksimab, Ustekinumab, Sekukinumab) hemogram parametrelerine etkisini inceleyen bir çalışma saptamadık.

Çalışmamızda psoriasis tanısıyla biyolojik ajan kullanan hastalarda takip haftalarındaki hemogram profili, lipid profili ve aterosjenik indeks değişiminin ve PAŞİ yanıtı ile NLO, TLO, MPV ve CRP düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmıştır. Ana amacımız, biyolojik ajanların psoriasis hastalarında takip haftalarında bu parametreler üzerindeki etkilerini saptayıp; tanı, tedavi, takip stratejileri için uygun veriler üretip bilim ortamına sunabilmektir.



II. GENEL BİLGİLER

2.1.PSORİASİS

2.1.1.Tanım

Psoriasis, yaygın görülen, kronik ve alevlenmelerle seyreden, genetik geçişli inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Tipik lezyonlar, keskin sınırlı eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş parlak, sedef rengi beyaz skuamlarla karakterizedir (9).

Lezyonlar, genellikle ekstremitelerin ekstensör yüzleri, diz, dirsek, saçlı deri, tırnaklar, sakral bölgede yoğunlaşır ve genellikle simetrik yerleşim gösterir. Hastanın yaşam kalitesinin azalmasına neden olur (10).

2.1.2.Tarihçe

Tarihte birçok deri hastalığının tanımını ilk olarak Hipokrat (MÖ 416-377) yapmıştır. Psora terimi Yunanca'da kaşıntılı deri hastalıklarını ifade etmek için kullanılır. Hastalığı günümüzde tanımlandığı gibi ilk tarifleyen isim ise Ferdinand Hebra (1841) olmuştur ve hastalığa psoriasis adını vermiştir. Koebner 1877'de, psoriatik hastaların lezyon olmayan derilerinde travmayı takiben oluşan psoriatik plak gelişmesi fenomenini tanımlamıştır (11-14).

2.1.3.Epidemiyoloji

Hastalığın dünyada prevalansı %1-3 arasındadır (15). Psoriasis prevalansı epidemiyolojik çalışmalarda %0.2-%4.8 arasında bildirilmiş olup, en yüksek prevalans Norveç'te saptanmıştır. Türkiye'de ise psoriasis sıklığı %1.3 olarak belirtilmektedir (12).

Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların %6-8 arasını psoriasis hastaları oluşturmaktadır (6). Her yaşta görülebilen psoriasis, kadın/erkek oranının 1,5 olduğu bildirilmiştir. Fakat kadınlarda hastalığın daha erken başladığı saptanmıştır (16).

Hastalığın başlangıç yaşının 20-30 ve 50-60 yaş arasında pik yaptığı saptanmıştır. Fakat erken yaş ve aile öyküsü kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (12).

2.1.4. Genetik

Genel popülasyon çalışmalarında, aile öyküsü olmayan bir çocukta, psoriasis gelişme riski %1-2 iken, bu risk bir ebeveyninde psoriasis varsa %10'a , her iki ebeveyninde psoriasis varsa %50'ye çıkmaktadır (17).

Hastalığın monozigot ikizlerde (%73), dizigot ikizlere (%20) göre daha yüksek oranda görülmesi psoriasisin genetik zeminde geliştiğinin kanıtı olarak görülmektedir (18).

Psoriasis hastalarında HLA-B13, HLA-B17, HLA-B39, HLA-B57, HLA-Cw7, HLA-DR4, HLA-DR7 antijenlerinin fazla görüldüğü saptanmıştır. Erken başlangıçlı tip (Tip 1) psoriasis hastalarında etnik gruptan bağımsız olarak en kuvvetli ilişki HLACw6 ile gösterilmiştir,fakat geç başlangıçlı ve normal popülasyonda bu birliktelik zayıf olarak gözlenmiştir (19).

Ülkemizdeki olgularında yapılan bir çalışmada HLA-A30, HLA-Cw3, HLA-Cw6, HLA-DR7, HLA-DR14, HLA-DQ8 ve HLA-DQ9 birlikteliğinin anlamlı derecede fazla olduğu gösterilmiştir (20). Psoriasis ile ilişkili çok sayıda gen lokusu tanımlanmıştır. Bunlardan 6. kromozom p kolu üzerinde yer alan HLA (Human Leucocyte Antijen=İnsan Lökosit antijen) genleri

komşuluğundaki PSORS 1 geni majör gen olarak kabul edilmektedir. Bunu takiben farklı lokalizasyonlardaki diğer psoriasis genleri 17q üzerinde PSORS2, 4q üzerinde PSORS3, 1q21,3 üzerinde PSORS4, 3q21 üzerinde PSORS5, 19 p üzerinde PSORS6, 1 p üzerinde PSORS, 16 q üzerinde PSORS8, 4q28-32 üzerinde PSORS9 ve 18p11 üzerinde PSORS10 saptanmıştır (18).

2.1.5 Tetikleyici Faktörler

Psoriasisın bazı faktörler tarafından da tetiklendiği gösterilmiştir. Bunlar, hastalığın ortaya çıkmasında, alevlenmesinde, seyrinin şiddetinde ve tedavinin başarısızlığında rol oynarlar (21).

En iyi bilinen çevresel faktörlerin travma, dermabrazyon gibi cerrahi girişimler, ultraviyole ve X ışınları gibi radyasyon, iritan özellikteki kimyasallar, ilaçlar, enfeksiyonlar, sigara, alkol ve psikolojik strestir (22).

2.1.5.1.Enfeksiyon

Mikroorganizmalar psoriasis başlangıcında ve alevlenmesinde rol oynayabilirler. Helicobakter pilori, Malassezia türleri, Candida albicans, papillomavirusler, retrovirusler psoriasis tetiklenmesinde suçlanan patojenler arasındadır (23). Streptokok enfeksiyonları, özellikle guttat psoriasisini alevlendirebilir (24). HIV pozitif hastalarda hastalık daha şiddetli seyretilmektedir (14).

2.1.5.2.İlaçlar

Psoriasisini tetikleme potansiyeli bulunan birçok ilaç mevcuttur. Beta blokörler, lityum, ACE inhibitörleri, antimalaryal ilaçlar, klorokin, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar, amoksisilin, interferon, interlökinler, amiodaron, imiquimod gibi birçok ilacın psoriasisini tetikleyebileceği bildirilmiştir (25).

2.1.5.3.Travma

Deride travmatik hasar sonucu psoriasis lezyonlarının ortaya çıkması Köbner fenomeni olarak adlandırılır. Hastaların yaklaşık olarak %25’inde gözlenir (26).

2.1.5.4.Psikojenik stres

Psoriasis, yaşam kalitesini azaltan ve stresten etkilenen bir hastalıktır (27). Hastalarının yaklaşık %80’inde psikolojik bulgular saptanmıştır (28). Çocuklarda stresle alevlenme daha yüksek olup %90 oranında bildirilmiştir (29). Hastaların genellikle sosyal çevre ilişkilerinde iletişimi yetersiz ve içine kapanık özellikte oldukları görülmüştür (30).

2.1.5.5.Ultraviyole

Ultraviyole, hastaların çoğunda psoriasis lezyonlarında olumlu etki sağlamaktadır; ancak hastaların yaklaşık %5-20’sinde ultraviyole ışınlarına maruz kalmanın mevcut lezyonları tetiklediği tespit edilmiştir (31).

2.1.5.6.Alkol ve Sigara Alışkanlığı

Alkol kullanan hastalarda psoriasisin daha sık geliştiği ve alkol kullanmayan olgulara göre daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir. Sigara kullanımında da psoriasis gelişme riski normal popülasyona göre artmıştır (32). Alkolizmin ise psoriasise ikincil olarak gelişen psikojenik problemlere bağlı olarak tetiklenebildiği düşünülmektedir.

2.1.5.7.Obezite ve Diyet

Psoriasis ile obezite ilişkisi bilinen bir gerçektir. Düşük kalorili diyet ve gastrik bypass sonrasında psoriasis lezyonlarında gerileme bildirilmiştir (33).

Obezitesi bulunan psoriasis hastalarında düşük kalorili diyet uygulamasının tedavi yanıtını artırdığı ve hastalık prognozu olumlu etkide bulunduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (34).

2.1.6 Patogenez

Psoriasis keratinosit hiperproliferasyonu, epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterizedir (35). Bu değişiklikler, hem doğal (naive), hem de kazanılmış (adaptive) immün sistemin aktivasyonu sonucu ortaya çıkarlar. Psoriasisin patogenezinde tek bir hücre grubu yer almaz. Hastalığın T-lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller ve keratinositler arasındaki ilişki sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (36).

2.1.6.1.Dendritik hücreler

Langerhans hücreleri ve dendritik hücreler hem normal deride, hem de lezyonlu deride saptanmışlardır. Dendritik hücreler immün yanıtın ne yönde gelişeceğini belirlerler. Plazmasitik dendritik hücrelerin IFN- α üreterek psoriasis ortaya çıkmasında rolü olduğu gösterilmiştir (37).

2.1.6.2.T hücreler

T-hücre aktivasyonu psoriasis patogenezinde en önemli mekanizmalardan biridir. Psoriasis lezyonlarındaki T-lenfosit popülasyonunun çoğunluğunun efektör-bellek hücreleri olduğu saptanmıştır (38). Psoriasis başlatan/tetikleyen olaylar dizisinde tanımlanamayan bazı antijenlerin MHC ile Langerhans hücresi tarafından algılandığı, daha sonra lenf nodlarına göç ettiği ve burada Langerhans hücresinin naiv T hücresine sinyal ilettiği gösterilmiştir (39).

Aktive olarak lenf nodundan dolaşıma katılan T lenfositler, endotel hücre membranında adezyon moleküllerine bağlanarak dokuya ilerlerler.

VLA-VCAM ve LFA-1-ICAM gibi integrin etkileşimleri sonucu ekstrasvazasyonla hasarlı epidermise doğru göç ederler. Sağlıklı bireyde deriye gelerek antijeni tanıyan ve elimine eden T hücresi reaksiyonu baskılamaktadır, psoriasisde ise kaskat devam etmekte ve kronikleşmektedir (40).

Psoriasisde dokuya migrasyon yapan T lenfositlerin; Th1 ve Th17 yönünde proliferasyonu olduğu (57,62), Th1 ve Th17 tipi proliferasyonlar sonucunda psoriasis patogeneğinde rolü olduğu düşünülen temel sitokinler olan INF- γ , TNF- α , IL-12 ve IL-17 üretimi artarken, inflamasyonu engelleyici etkileri bulunan IL-4, IL-10 ve TGF- β gibi sitokinlerin miktarında ise azalma izlenir. Psoriasisde Th1 yolağının proinflamatuvar sitokinlerinin (INF- γ , TNF- α , IL-12 ve IL-2) dokuda ve kanda arttığı gözlenmiştir. Aynı zamanda bu sitokinlerin serum seviyeleri ile psoriasis şiddetinin korele olduğu gösterilmiştir (41).

2.1.6.3.Nötrofiller

Çalışmalarda nötrofillerin, lökosit elastaz enzimleri ile keratinosit proliferasyonuna sebep ve epidermal antijenlerin açığa çıkmasını sağladığı belirlenmiştir. Özellikle guttat psoriasis ve püstüler psoriasisde etkilidirler (42).

2.1.6.4.Keratinositler

Psoriasisdeki keratinositik anomaliklerinin belirgin özellikleri, hiperproliferasyon ve anormal diferansiyasyonla ilgilidir (43). Normal keratinositlere göre psoriatik keratinositler, apoptozis indüksiyonuna daha dirençlidir (37).

Keratinositik hiperproliferasyonun lezyonlu derideki dendritik hücreler ve T hücreleri tarafından üretilen proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler aracılığıyla meydana geldiği düşünülmektedir (44).

2.1.6.5.Kemokinler ve sitokinler

Kemokinler, normalde lenf nodlarında veya lenfoid dokularda izlenirler (45). Psoriatik lezyonlarda, CCL19/MIP-3, CCL21/SLC, CXCL12/SDF1, CCL18/PARC, CXCL16 gibi birçok kemokin ekspresyonu olur. Kemokinlerin psoriatik plaklarda bulunuşları, T hücreleri ve DH'lerdeki çoğalma ile açıklanabilir (46).

Literatürde dolaşımdaki TNF- α seviyelerinin psoriasiste arttığı ve hastalığın şiddetiyle bağlantılı olduğuna dair bilgiler mevcuttur (47). Tümör nekrozis faktör-alfa, deride bulunan her hücre popülasyonu tarafından hem hedeflenen, hem de üretilen bir sitokindir ve psoriatik lezyonlu deride artmış oranlarda tespit edilmiştir (43).

IFN- γ kemokinleri ve keratinositlerden adezyon molekülü serbestleşmesini indükler, lenfositlerin inflamatuvar plaklara göçüne yardımcı olur. Dendritik hücrelerden IL-1 ve IL-23 salınımını artırır ve Th17 ve Th2'nin hücre farklılaşmasına ve aktivasyonuna yardımcı olur (48).

IFN- γ ve TNF- α , keratinositlerden IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 ve büyüme faktörlerinin üretimini artırır. IL-18 ve IL-12 sinerjik etki göstererek dendritik hücreler üzerinde etki gösterirler ve bunun sonucunda IFN- γ üretimini artırır. Aktif T hücrelerin ürettiği IL-17, keratinositlerden IL-6 ve IL-8'i içeren proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırmak için IFN- γ ile sinerjistik çalışırlar (49).

Psoriasis lezyonlarında yüksek seviyede IL-23 ekspresyonu saptanmıştır ve anti-IL-12/IL-23 ve anti-IL-23 ajanları psoriasis tedavisinde etkilidirler (50,51). IL-17A, inflamatuvar yanıtın devamında epidermal hiperplazi ve kutanöz inflamatuvar yanıtın devam ettirilmesi ve güçlendirilmesi için pozitif feedback döngüsünün oluşmasında çok önemlidir (52).

2.1.7.KLİNİK

Psoriasis, eritemli, sedefimsi skuamlı plaklar ile karakterizedir. Deri, eklemler ve tırnaklar klinik olarak tutulabilir.

Hastalar, hastalık başlangıç yaşı 40 olmak üzere tip 1 (40 yaşından önce psoriasis gelişimi) ve tip 2 (40 yaş ve sonrasında psoriasis gelişimi) olmak üzere iki tipe ayrılır. Tip 1 psoriasis HLA antijenleriyle ilişkili ve generalizedir , tip 2 psoriasis ise HLA antijenleri ile ilişki zayıftır , tırnak ve eklem tutulumu daha sık izlenir (53).

Hastalar klinik bulgular doğrultusunda 5 ayrı klinik form altında gruplandırılır:

1)Plak tip: Gövde ve/veya ekstremitelerde, çapı 1cm'den büyük,eritemli, skuamlı,infiltrate papüller

2)Guttat tip: Gövde ve ekstremitelerde, çapı 1 cm'den küçük, eritemli, skuamlı, infiltrate papüller

3)Püstüler tip: El içi ve ayak tabanı dışında kalan bölgelerde eritemli zeminde püstüller veya von Zumbusch tipinde şiddetli, jeneralize püstüler tablo

4) Eritrodermik tip: Tüm vücutta yaygın eritem veya ödem

5) İnvers tip: İntertriginöz bölgelerde eritemli infiltrate plaklar

Psoriatik artrit, psoriasisde sık görülen bir komorbiditedir. Psoriasis olan hastalarda artrit oranı %5 ile %42 arasında değişmektedir (54).

Psoriatik artrit, Moll ve Wright tarafından tanımlanmış 5 ayrı klinik tablo şeklinde izlenir:

- **Asimetrik oligoartrit;** En sık görülen tiptir. Genellikle diz, ayak bileği gibi büyük eklemleri ve birkaç interfalangeal eklemi tuttuğu gözlenir.

- **Simetrik poliartrit;** Bu tutulum romatoid artrite benzer. Bu tabloda el ve ayakların küçük eklemleri, el-ayak bilekleri, diz ve dirsek kemikleri simetrik olarak tutulur.

- **Distal interfalangeal tip;** Bu tabloda eklem tutulumuna tırnak tutulumu da eşlik eder.

- **Spinal tip;** Psoriasisli hastaların 1/3'ünde sakroileit gelişir. Genellikle asimetrik olur ve spondilit eşlik edebilir.

- **Arthritis mutilans;** psoriatik artritin en ağır tutulumudur. En nadir görülen tiptir. Klinik olarak deforme, dizilimi bozulmuş eklemlerle karakterizedir.

2.1.8.KOMORBİDİTELER

Psoriasis sadece bir deri hastalığı değildir. Psoriasis, fiziksel, psikolojik ve sosyal fonksiyonları etkileyen kronik ve inflamatuvar bir hastalıktır.

Psoriasise; psoriatik artrit, diyabet, crohn hastalığı, metabolik sendrom, obezite, maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar, otoimmün hastalıklar, maligniteler ve alkolizm eşlik edebilmektedir (55).

2.1.9.HİSTOPATOLOJİ

Psoriasiste histopatolojik bulgular, başlangıç döneminde ve aktif lezyonlarda farklılık gösterirler. Plak psoriasis ile püstüler psoriasis arasında histopatolojik bulgularda farklılıklar vardır (11).

1.Papüloskuamöz lezyonlar

a)Başlangıç dönemi

Psoriasisin başlangıç döneminde histopatolojik özellikler spesifik değildir. Dermiste ödem, kapiller genişleme ve lenfosit ve makrofajlardan yoğun süperfisyal perivasküler infiltrat izlenir. Guttat psoriasiste mast hücre degranülasyonu saptanabilir. Epidermiste ise parakeratoz olmaksızın akantoz izlenir. Lezyonların erken döneminde epidermis içinde nötrofil olması beklenmez.

b)Aktif lezyonlar

Aktif dönemindeki histopatolojik özellikler psoriasis tanısı için önemlidir. Papiller dermiste kapiller damarların sayısı ve genişliği artar. Eşlik eden yoğun ödem izlenir. Dermiste lenfosit ve nötrofillerden oluşan karışık perivasküler infiltrat bulunur.

Epidermiste ise akantozla birlikte nötrofil ve lenfosit birikimi, spongiyoz görülür. Stratum korneumda parakeratoz saptanır. Kogoj'un spongiform püstülü ve Munro mikroabseleri hastalığın aktif döneminde nötrofillerin epidermis içinde bulunmasıyla karakterizedir (11,56).

2.Püstüler Psoriasis

Püstüler psoriasisde nötrofil hakimiyeti mevcuttur. Stratum korneum tabakasında parakeratotik hücrelerin sardığı çok sayıda nötrofil izlenir. Kogoj'un spongiform püstülü ve Munro mikroabseleri püstüler psoriasisde de görülen tanıya yardımcı bulgulardır (11).

2.1.10.HASTALIK SKORLAMASI

Psoriasis şiddetinin değerlendirilmesinin bir çok yöntemi vardır ve hastalığın şiddetini her yönden değerlendirebilen tek bir yöntem mevcut değildir (57).

Psoriasis şiddetinin tanımlanmasında en sık kullanılan ölçeklerden biri hastalığın eritem, kepek ve endürasyon/infiltrasyon gibi semptomlarını anatomik lokalizasyonlarına göre değerlendiren Psoriasis Alan Şiddet İndeksi'dir (PAŞİ) (58).

Hastalık şiddetini değerlendirmede sık kullanılan diğer skorlama hastalık şiddetini doktorun global değerlendirmesidir (DGD). Klinik araştırmalarda PAŞİ ile korelasyon gösteren DGD daha kolay ve pratiktir. Bu nedenle günlük pratikte daha kolay uygulanabilir . Tutulum gösteren alanların yüzde dağılımını belirleyen vücut yüzey alanı (VYA) PAŞİ uygulanamadığı durumlarda kullanılabilecek diğer basit uygulanabilen bir ölçektir (59).

Psoriasis şiddeti tanımlanırken hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisini hasta tarafından değerlendiren ölçekler de hastalığın takibinde önem arz etmektedir. En sık kullanılanı ve en çok kabul göreni Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi'dir (DYKİ) (58).

Hafif plak Psoriasis

VYA ≤ 10 / PAŞİ ≤ 10 / DGD ≤ 2 ve DYKİ ≤ 10

Hafif plak tip psoriasisde tedavi seçenekleri topikal tedavi veya dirençli durumlarda fototerapidir.

Orta-Şiddetli Plak Psoriasis

VYA ≤ 10 / PAŞİ ≤ 10 / DGD > 2 ve DYKİ > 10

VYA ve PAŞİ skoru 10'un altında olmasına rağmen DYKİ'nin 10'un üzerinde olması hastalığın hasta üzerindeki negatif etkisini yansıtır ve bu durum genellikle aşağıdaki belirtilerin varlığında ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla bu belirtilerin varlığında hastalık orta şiddetli olarak tanımlanır.

Bu özellikler:

- Görünür alanların tutulumu,
- Saçlı deride şiddetli tutulum,
- Genital tutulum,
- Avuç içi/ayak tabanı tutulumu,
- En az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi,
- Kaşıntı, ağrı, yanma gibi şikayetlerin varlığı,
- Rekalsitran plakların varlığı,
- Artrit varlığı.

Orta şiddetli psoriasisde tedavi seçenekleri fototerapi, sistemik konvansiyonel tedaviler veya kombinasyon tedavileridir.

VYA > 10 / PAŞİ > 10 / DGD > 2 ve DYKİ > 10

Orta-şiddetli plak psoriasisinde tedavi seçenekleri sistemik konvansiyonel tedaviler, kombinasyon tedavileri veya biyolojik tedavilerdir (60).

2.1.11.TEDAVİ

Psoriasisde tedavi seçimi hastalığın klinik tipine, şiddetine, süresine ve önceki tedavilere göre değişkenlik gösterir.

Tedavi seçimi öncesinde hastanın kişisel özellikleri, eşlik eden hastalıklar, eklem tutulumu ve hastanın psikososyal durumu değerlendirilmelidir.

2.1.11.1.TOPİKAL TEDAVİ

Psoriasisde topikal tedavi, hastaların büyük çoğunluğunda kullanılan en yaygın tedavi modalitesidir. Topikal tedavi fototerapi ve sistemik tedavilerle kombine edilebilir (60). Topikal tedavinin kullanımı zor ve zaman aldığından tedavi uyumsuzluğu sık karşılaşılan bir sorundur. Günümüzde topikal tedavi ilk seçenekleri arasında topikal kortikosteroidler, vitamin D analogları, kombine topikal steroid+ vitamin D analogu, tazaroten, takrolimus ve pimekrolimus bulunur.

a)Vitamin D analogları

Vitamin D3 analogları, epidermal hiperproliferasyonu ve nötrofil fonksiyonunu inhibe eder, transglutaminazları ise aktive ederek etkisini gösterirler (61). Potent topikal kortikosteroidlere göre etkinlik olarak düşük olmakla birlikte topikal kortikosteroidlerle kombine kullanımı tedavi etkinliğini artırır ve yan etki insidansını azaltır (62). Kalsipotriol-betametazon kombinasyonu da tek topikal ajan halinde oldukça etkili bir seçenek oluşturmaktadır.

b)Topikal steroidler

Psoriasis tedavisinde birinci basamak ve lokalize hafif hastalıkta ilk seçenek tedavi şeklidir (61). Antiproliferatif, vazokonstrüktif, antiinflamatuvar ve immunsupresif etki gösterirler. Telenjektazi, eritem, hipopigmentasyon, stria ve hipertrikoz en sık görülen lokal yan etkilerdir (63). Steroid potensi, lezyonun lokalizasyonuna göre belirlenir.

c)Tazaroten

Keratinosit diferansiasyonunu düzenler, hiperproliferasyonu sınırlar ve inflamatuvar markerları azaltarak etki eder. En önemli yan etkisi, irritasyondur (64).

d)Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Etkinliğini IL-2 başta olmak üzere çeşitli sitokinleri baskılayarak göstermektedir. Etkinlik klasik plak psoriasiste düşüktür (62). Psoriasis hastalarında, yüz ve intertrijinöz alanlarda önemli bir topikal tedavi seçeneğidir (60).

e)Nemlendiriciler

Psoriasis hastalarında günlük deri bakımının bir bileşeni olarak da önerilmektedir. Emolient kullanımının; beraberinde kullanılacak bir diğer topikal ajanın etkinliğini artırması, yan etkilerini azaltması yönünde pozitif etkileri gözlenmiştir (60,65).

f)Salisilik asit

Stratum korneum tabakasında pH'ı düşürerek ve keratinositlerin birbirine bağlanmasını zayıflatarak etki gösterdiği düşünülmektedir (60,66). Salisilik asit kortikosteroidlerle kombine olarak kullanılmakta, salisilik asitin keratolitik etkisi ile emilimi artan kortikosteroidlerin daha yüksek etkinlik göstermesi amaçlanmaktadır (60).

g)Antralin

T lenfosit aktivasyonunu önlediği ve keratinosit diferansiasyonunu normalleştirdiği düşünülmektedir. Yan etkileri nedeniyle günümüzde kullanımını diğer tedavilere bırakmıştır (67).

2.1.11.2.Foto(kemo)terapi

Fototerapi, psoriasis remisyonunu sağlamak için uygun bir tedavi yöntemidir. Psoriasis tedavisinde kullanılan ultraviyole ışınları UVA (320-400 nm) ve UVB (290-320 nm)'dir. Etkinliği arttırmak için psoralen gibi duyarlandırıcılar ile birlikte kullanılırlar. Bu yöntem fotokemoterapi olarak isimlendirilir.

Fototerapinin etki mekanizmaları:

Antiproliferatif etki: Keratinosit apoptozisi yoluyla ortaya çıkar.

Antiinflamatuvar etki: Lenfosit ve dendritik hücre apoptozisi ile ortaya çıkar.

İmmunsupresif etki: Ürokanik asit artışı ile sağlanır.

İmmunmodülatör etki: Th1/Th2 şifti, Th17 baskılanması ve regülatör T hücre indüksiyonu ile ortaya çıkar (60,68).

UVB

290-320 nm arası dalga boyu geniş band UVB olarak isimlendirilir. Dar band UVB, DNA sentezi inhibisyonu ile keratinosit proliferasyonunu azaltır, T-hücrelerin apoptozunu indükler ve immünsüpresif sitokinlerin salınımını uyarır. Tedaviye minimal eritem dozunun %50-70'i ile başlanması ve haftada 2-3 seans ile devam edilmesi önerilir. Ortalama tedavi süresi 6-8 haftadır (60,69). Gebelerde kullanılabilmesi önemli bir avantajdır.

PUVA

PUVA, dalga boyu 320-400 nm arasında yer alan UVA ışınları ile fotosensitizer bir ajan olan psoralenlerin kombine edilerek uygulandığı bir tedavi metodudur. DNA sentezini inhibisyonu ve antijen sunan hücrelerin baskılanması temel etki mekanizmalarıdır. Özellikle ekstremitelerde yerleşimli plak psoriasisde etkindir (60,69).

2.1.11.3.Sistemik Tedaviler

2.1.11.3.1.Metotreksat

Metotreksat, dihidrofolat redüktaz enzimini kompetitif olarak inhibe eder. Hücre bölünmesini S fazında baskılar. Metotreksat yavaş etkili bir ilaçtır, tam klinik yanıtın elde edilmesi 6-12 hafta sürebilir. Psoriatik artrit de dahil olmak üzere hastalığın tüm klinik tiplerinde etkindir. Gebelerde kontrendikedir. Mukozal ülserasyon, stomatit, bulantı, kusma, kemik iliği süpresyonu ve hepatotoksisite yan etkileri arasında bulunmaktadır (70)

2.1.11.3.2.Asitretin

Retinoidler, A vitamininin (retinol) metabolitleri ve sentetik analoglarıdır. Psoriasisde etkisini epidermal proliferasyonu bloke ederek, diferansiyasyonu düzelterek, hiperkeratinizasyonu ve hücre bölünmesini inhibe ederek, inflamatuvar ve immün cevabı düzenleyerek gösterir (11).Tüm retinoidler güçlü teratojeniktir, gebelik kategorisi X'tir.

Kontrasepsiyon kullanmayan kadın hastalarda, obezite, dislipidemi, metabolik sendrom, diyabet, atopik dermatit, depresyon ve alkolizmde retinoid kullanımından kaçınılmalıdır (60,71).

2.1.11.3.3.Siklosporin

Kalsinörin fosfatazı inhibe ederek IL-2 salınımı azaltıp, Th hücrelerinin ve Treg hücrelerinin, doğal öldürücü hücrelerin ve monositlerin aktivasyonunu bloke ederek immünsupresif etkisini gösterir (60).

Siklosporin, plak psoriasis dışında püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis ve tırnak psoriasisinde de etkilidir (72).

Psoriasis tedavisinde başlangıç dozu 2,5 mg/kg/gündür. Bölünmüş dozlar şeklinde günde iki kez 1,25 mg/kg olacak şekilde kullanılır. Doz artışı gerekirse, 2. haftadan itibaren 0,5-1,0 mg/kg olacak şekilde artırılabilir (73).

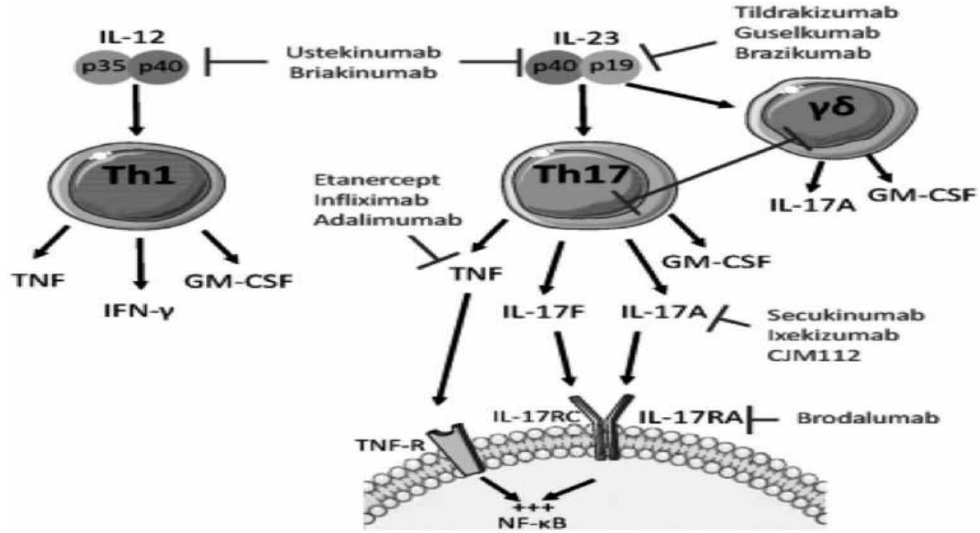
Siklosporin tedavisinin en önemli yan etkileri nefrotoksisite, hipertansiyon ve immünsüpresyondur. Diğer yan etkileri; hiperlipidemi, gingival hiperplazi, hipertrikoz, bulantı, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, enfeksiyon ve malignite gelişimidir (60).

Siklosporin kullanan hastalar deri maligniteleri ve lenfoproliferatif maligniteler açısından yakından izlenmelidir (74).

2.1.11.3.4.Biyolojik tedaviler

Psoriasis patogenezinde immün sistemin öneminin fark edilmesi yeni tedavi ajanlarının geliştirilmesini beraberinde getirmiştir. Psoriasis tedavisinde geleneksel ajanlardan farklı olarak daha özgün, T hücresi ve inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu inhibe eden, patojenik T hücrelerinin azalmasını sağlayan immün yanıtı baskılayıcı yöne kaydıran ajanlar olan biyolojik ajanlar kullanılmaktadır (60).

Psoriasis hastalarının yaklaşık %20'sinde orta ile şiddetli psoriasis bulunur. Biyolojik ajanlar orta ve şiddetli plak tipi psoriasis için önemli tedavi seçenekleridir. Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), psoriasis patogenezinde merkezi rol oynayan bir pro-inflamatuvar sitokindir. TNF- α 'nın bloke edilmesiyle psoriasis başarıyla tedavi edilebilmektedir. Biyolojik ajanlar; siklosporin, asitretin, metotreksat veya fototerapi/fotokemoterapi gibi sistemik tedavilere cevap vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği orta ve şiddetli plak psoriasis, stabil olmayan psoriasis ve psoriatik artritli yetişkin hastaların tedavisinde kullanılırlar. Ülkemizde anti-TNF ajanlardan monoklonal antikor olarak adalimumab ve infliksimab, reseptör blokleri olarak etanersept, anti- (interlökin-12/23) monoklonal antikor olarak ustekinumab, interlökin (İL)-17A'ya selektif olarak bağlanarak nötralize eden, immünoglobulin G1/k izotipinde rekombinan, yüksek afiniteli, insan monoklonal antikor Sekukinumab, (İL)-17A'yı hedef alacak şekilde geliştirilen iksekizumab ve tamamen insan kaynaklı monoklonal anti-TNF- α antikorunun Fab parçasının polietilen glikol ile bağlanması ile elde edilen sertolizumab pegol psoriasis tedavisinde onaylıdır. Diğer biyolojik ajanlar arasında brodalumab, guselkumab ve tildrakizumab bulunmaktadır.



Resim 1: Biyolojik tedavi etki mekanizmaları (75)

Tablo 1: Biyolojik Tedavi Kesin Kontrendikasyonları (60)

İki yüz seanstan fazla psoralen ultraviyole A (PUVA) tedavisi, 350 seanstan fazla ultraviyole B (UVB), özellikle arkasından siklosporin kullanmış hastalar
HIV pozitif veya AIDS'li hastalar
Hepatit B veya C pozitif hastalar
Konjestif kalp yetmezliği (NYKB derece 1 ve 2)
Rekürren enfeksiyonlar
Canlı aşılar

Tüberküloz

Biyolojik ajan kullanacak olan hastalarda tüberküloz açısından anamnez, fizik muayene, akciğer filmi, PPD testi ve/veya spesifik interferon-gama (quantiferon testi) yapılmalıdır (76).

Quantiferon testinin pozitif veya PPD değerinin ≥ 5 mm olması durumlarında tüberküloza karşı koruyucu tedavi yapılmalıdır. Koruyucu tedavi

biyolojik tedaviden bir ay önce başlamalıdır. Herhangi bir nedenle biyolojik tedavi kesilse bile 9 ay boyunca 300 mg/gün izoniazid (INH) kullanılmalıdır. INH'nin kullanamadığı durumlarda 4 ay boyunca rifampisin kullanılabilir (60).

Gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda biyolojik tedavi sırasında ve sonrasında 6 ay boyunca kontrasepsiyon uygulanmalıdır.

2.1.11.3.4.1.İnfliksimab

İnfliksimab, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) antagonisti olan şimerik (fare/insan) bir monoklonal antikordur. TNF- α ' ya yüksek afinite ve spesifite göstererek psoriasis ve TNF- α 'nın aşırı üretimi ile seyreden diğer İnflamatuvar hastalıkların patomekanizmalarını inhibe eder (60).

Dozaj ve Tedavi Şeması

İnfliksimab, kilogram başına 5 mg olarak hesaplanarak iki saatin üzerinde kısa süreli infüzyonla verilir. 0, 2 ve 6. haftalarda yapılan indüksiyon periyodundan sonra her sekiz haftada bir tekrarlanan idame tedavisine geçilir. Tedavi sırasında klinik yanıtın azalması durumunda doz aralıkları kısaltılabilir. Ancak bu süre de dört haftadan kısa olmamalıdır. Hastalar infüzyon sırasında ve infüzyondan sonraki 1-2 saat boyunca dikkatle takip edilmelidir.

2.1.11.3.4.2.Etanercept

Etanersept, tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini yarışmacı olarak baskılayan rekombinant insan reseptör füzyon proteinidir.

Etanersept; artrit, Crohn hastalığı ve psoriasis gibi birçok inflamatuvar hastalıkta önemli bir sitokin olan TNF-alfa'yı bağlayıp nötralize ederek sistemik konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği orta-şiddetli psoriasis hastalarının tedavisinde kullanılır. Eylül 2004'te psoriasis tedavisi için onay almıştır (60).

Dozaj ve Tedavi Şeması

İndüksiyon dozu (0-12 hafta): Haftada 2x25 mg veya 2x50 mg,

İdame dozu (13-24 haftalar): Eğer 12. haftada Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 75 elde edilmişse 2x25 mg/hafta, 50 mg/hafta, eğer PAŞİ 75 elde edilememiş, minimum PAŞİ 50 yanıtı mevcutsa 2x50 mg/haftadır.

Gebelik kategorisi B'dir. Gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda biyolojik tedavi sırasında ve sonrasında 6 ay boyunca kontrasepsiyon uygulanmalıdır. Bu durum, yarar/zarar oranı dikkate alınarak hasta bazında değerlendirilmelidir (60). 12 yaş üzerinde çocuklarda tercih edilebilir (77).

2.1.11.3.4.3. Adalimumab

Tamamı insan monoklonal antikoru olan adalimumab spesifik olarak tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa ile p55 ve p75 TNF-alfa hücre-yüzey reseptör ilişkisini bloke ederek, TNF-alfa'nın biyolojik aktivitesini baskılar.

Avrupa İlaç Ajansı topikal tedavi ve fototerapiye yanıt vermeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu 4 yaş ve üzeri şiddetli kronik plak tip pediatrik psoriasis tedavisi için onay vermiştir.

Tedavi, erişkinlerde 0. haftada 80 mg, 1. haftada 40 mg ile indüksiyon fazından sonra 2 haftada bir 40 mg dozda ve çocuklarda 0. ve 1. haftada 0,8 mg/kg ile indüksiyon fazından sonra 2 haftada bir aynı dozda subkutan olarak uygulanır (60).

2.1.11.3.4.4. Ustekinumab

Ustekinumab; tamamen insan immünoglobulin G1 (IgG1) rekombinant monoklonal antikoru olarak interlökin (İL) İL-12 ve İL-23 sitokinlerin ortak p40 alt birimlerini yüksek spesifisite ve benzerlikle bağlayarak psoriasis tedavisinde etkilidir. Ustekinumab, Amerikan Gıda ve

İlaç Dairesi ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından psoriasis için 2009'da, psoriatik artrit için 2013'te ve 12 yaş ve üstü adölesan psoriasis tedavisi için 2015'te onay almıştır. Ülkemizde ise 2013 yılından itibaren orta-şiddetli psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde onaylıdır.

Ustekinumabın yan etkileri, anti-TNF ajanlarla benzerdir. En sık rastlanan yan etki üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda malignite insidansı, genel popülasyonda beklenene yakındır (60).

Tedavi 0. ve 4. haftada indüksiyon tedavisi sonrası her 12 haftada bir subkutan enjeksiyon şeklindedir. Doz; vücut ağırlığı 100 kg'den az olan hastalar için 45 mg, 100 kg üzeri hastalar için 90 mg'dir.

Vücut ağırlığına göre doz seçimi yapılabildiğinden obez hastalarda da tercih edilebilir.

2.1.11.3.4.5.İksekizumab

İnterlökin 17A'nın spesifik nötralize IgG4 monoklonal antikorudur. İnterlökin 17 inhibitörü olan iksekizumabın, psoriasis tedavisinde dikkate değer bir etkinlik gösterdiği ortaya konmuştur (78). Başlangıç dozu 160 mg olup; 2,4,6,8,10 ve 12.haftalarda 80 mg'lık yükleme dozundan sonra tedaviye 4 haftada bir 80 mg olarak devam edilir.

2.1.11.3.4.6.Sekukinumab

Sekukinumab; interlökin (IL)-17A'ya selektif olarak bağlanarak nötralize eden, immünoglobulin G1/k izotipinde rekombinan, yüksek afiniteli, insan monoklonal antikorudur (78). IL-17A'yı hedef alarak ve keratinositler dahil çeşitli hücre tiplerinde eksprese olan IL-17 reseptörü ile etkileşimini inhibe ederek etki gösterir. Bunun sonucu olarak sekukinumab pro-inflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve doku hasarı aracılarının salımını inhibe eder (60).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 2015 yılında plak psoriasis, 2016 yılında psoriatik artrit ve ankilozan spondilit tedavisi için onaylanmıştır.

Sekukinumabın, IL-6, IL-12/23 ve IL-17 yollarını hedef alan tüm yeni biyolojik ajanlar arasında periferik PsA için en güvenli ve en etkili kısa süreli tedavi edici ajan olduğu gösterilmiştir (80).

En sık bildirilen advers reaksiyonların çoğu nazofarenjit gibi hafif veya orta dereceli ÜSİE şeklindedir ve tedavinin sonlandırılmasını gerektirmemiştir. İnterlökin 17 bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı savunmada önemli rol oynadığı için bu yolağın inhibisyonuna neden olan tedavilerin kullanımı sırasında kandida gibi enfeksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Ancak kandidiazisli olgular klinik olarak şiddetli seyretmemiş standart tedaviye iyi yanıt vermiş, bu süreçte tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir (81).

Başlangıç 300 mg doz 0, 1, 2 ve 3. haftalarda ve takiben 4. haftada bir aylık idame dozu şeklinde uygulanır. Her 300 mg doz, 150 mg'lık iki subkutan enjeksiyon halinde verilir.

Psoriasis çalışmalarında ilaca karşı antikor gelişimi düşük oranda tespit edilmiş ve bu gelişimin sekukinumab dozu, sıklığı, uygulama şekli ile ilişkisi bulunmamıştır. Ayrıca bu antikorların sekukinumab etkinlik kaybı ile ilişkisi saptanmamıştır (79).

Aktif crohn hastalığı olan hastalara sekukinumab reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Klinik çalışmalarda gerek sekukinumab gerekse plasebo gruplarında, Crohn hastalığında şiddetlenmeler gözlenmiştir (82).

2.1.12.ATEROJENİK İNDEKS (AI)

Lipid metabolizmasındaki anormalliklerin psoriasis patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı zamanda psoriasis hastalarında arteriyel ve venöz oklüzyon riski artmış bulunmuştur (83).

Plazma aterojenite indeksi (PAİ) desilitrede miligram olarak ölçülen plazma trigliserid (TG) düzeyinin yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyine oranının 10 tabanındaki logaritması [$\log (TG/HDL-K)$ oranı] olarak hesaplanır. PAİ, HDL-K ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-K partiküllerinin büyüklüğü ve kolesterolün fraksiyonel esterifikasyonu ilişkilidir. Bu oran, aterojenik küçük LDL-K ve HDL-K partiküllerinin varlığını, koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler riski yansıtır ve kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirirken ek fayda sağlar (84,85).

Literatürde, aterojenisite belirteci olarak önerilen aterojenik indeksin psoriasis hastalarında arttığı görülmüştür. Bu nedenle, psoriasis hastalarında tedavi öncesi ve takip sırasında lipid profilleri olarak test edilmesi ve izlenmesi önerilmiştir (86).

Literatürde, TNF- α inhibitörü kullanan aksiyel spondiloartropatili hastalarda 2 yıllık takipte aterojenik indekste anlamlı farklılık saptanmamıştır (87). Başka bir çalışmada, TNF- α inhibitörü kullanan aktif romatoid artriti bulunan hastalarda 16. ve 24.haftalık takiplerde aterojenik indekste anlamlı farklılık gözlenmemiştir (88).

Adalimumab kullanan psoriasis hastalarında ise 4 yıllık lipid verilerini analiz eden bir çalışmada aterojenik indekste anlamlı olarak azalma saptanmıştır (89).

2.1.13.PSORİASİSTE HEMATOLOJİK PARAMETRELER

Son senelerde nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (TLO), ortalama trombosit hacmi(MPV) ve C reaktif protein(CRP)' nin sistemik inflamasyonun önemli göstergeleri olduğu literatürde saptanmıştır. Bu değerlerin aynı zamanda kardiyak hastalıklar, kanserler, metabolik sendrom, otoimmün inflamatuvar hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarda yüksek olduğu gösterilmiştir (90).

Özellikle NLO ve TLO' nun psoriasisin patogenezinde rol oynayan interlökin-6 ve TNF-alfa ile ilgili olduğu belirlenmiştir (90). NLO, toplam nötrofil sayısının, toplam lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır. Ucuzdur

ve hesaplanması kolaydır. Psoriasiste arttığı saptanan TNF- α ve diğer sitokinlerin düzeylerinin artmasının NLO' da yükselmeye sebep olduğu saptanmıştır (91).

Trombosit aktivasyonunun psoriasis patogenezinde önemli bir rolü mevcuttur Literatürdeki veriler trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanan TLO değerinin inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceğini önermiştir (92).

MPV (Ortalama trombosit hacmi), trombosit büyüklüğünün en yaygın olarak kullanılan belirtecidir. Büyük trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha aktif olmaları nedeniyle, MPV değeri trombosit reaktifliğinin in vivo bir göstergesi olarak kabul edilir. MPV değerinin artmasıyla akut myokard infarktüsü, hiperlipidemi ve diabetes mellitus arasında bağımsız bir risk saptanmıştır (93,94).

C-reaktif protein (CRP), IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin etkisi ile üretilen akut faz proteindir. Psoriasis hastalarında serum CRP düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu ve CRP düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (94,95).

Psoriasiste komorbidite olarak metabolik sendrom, insülin direnci, obezite, dislipidemi ve hipertansiyon eşlik edebilmektedir. Psoriasis hastalarında total kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol seviyelerinde yükseklik daha sık görülmektedir. Ayrıca psoriasiste epidermiste total lipid, okside LDL, fosfolipid seviyelerinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (96).

Bu çalışmada, inflamasyon belirteci olarak kullanılabilen bu değerlerin, biyolojik tedavi altındaki psoriasis hastalarında tedavi başlangıcına göre takip haftalarında nasıl değiştiğini gözlemeyi ve yorumlamayı amaçladık.

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.10.2019 gün ve 85252386-050.04.04 sayılı izni ile yapılmıştır. Çalışmamızda Temmuz 2013-Ağustos 2019 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları dermatoloji polikliniğimize başvuran veya dermatoloji servisimizde yatarak tedavi gören histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış ve biyolojik ajan kullanan 18 yaş üstü 210 hasta retrospektif olarak incelendi. Psoriasis tanısıyla en az 6 aydır biyolojik ajan kullanan (Adalimumab,etanercept, infliksimab,ustekinumab, sekukinumab) hastaların yaş, VKI, sigara kullanımı, bilinen ek hastalık, kullanılan ilaçlar, psoriasis için aldığı geçmiş tedavileri incelendi. 12.ve 24.haftalardaki takiplerinde lipid profilleri, CRP,hemogram parametreleri ve aterosklerotik indeksleri, nötrofil/trombosit oranı ve platelet/lenfosit oranı, MPV, PAŞİ değerleri retrospektif olarak analiz edildi.

Dışlama kriterleri olarak hemogram parametreleri için; önceden biyolojik ajan tedavisi kullanmak, psoriasis nedeniyle ek sistemik tedavi kullanmak, antiplatelet ilaç kullanım öyküsü, son bir sene içinde cerrahi tedavi hikayesi, akut ve kronik enfeksiyonlar, tedavi öncesi lökosit (WBC) değerinin $>11 \times 10^3/\mu\text{L}$ olması, hiperlipidemi, anemi, demir eksikliği, lenfositoz, lenfopeni, nötrofili, nötropeni, trombositopeni ve trombositoz olarak, lipid parametreleri grubu için; önceden biyolojik ajan tedavisi kullanmak, psoriasis nedeniyle biyolojik ilaçlarla tedavi sırasında ek sistemik tedavi almak, ailesel hiperlipidemi, antilipidemik ilaç kullanımı, sigara kullanımı, sekonder hiperlipidemi yapabilecek nedenler (hipotiroidizm, nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, obstrüktif karaciğer hastalığı,eş

zamanlı beta-blokör, tiazid grubu diüretikler, oral kortikosteroid, retinoid veya siklosporin kullanımı) olarak belirlendi. Kriterler 210 hastaya uygulandıktan sonra hemogram parametreleri analizi grubunda 153 hasta, lipid profili analizinde 124 hasta değerlendirmeye alındı.

3.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin istatistiksel analizi SPSS istatistiksel veri analizi "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) – 23" yazılımı ile gerçekleştirildi. Sayımla belirtilen verilerde ki-kare analizi kullanılmıştır. Verilere normal dağılıma uygunluk testi yapıldı. Normal dağılıma uygun olmadığı için non-parametrik testler uygulandı. Gruplar arası karşılaştırmada Kruskal Wallis, grup içi takip ölçümlerinin analizinde Friedmann testi kullanıldı. Grupların tekrarlayan ölçümlerinde ANOVA (Repeated measures of ANOVA) kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

IV. BULGULAR

Çalışmamızda dışlama kriterleri uygulandıktan sonra hemogram profili analizinde toplam 153 , lipid profili analizinde toplam 124 hasta değerlendirildi. Hemogram profili değerlendirme grubunda hastaların 95'i (%67.1) erkek ve 58'i (%37.9) kadındı. Hemogram profili değerlendirilmesi grubunun yaş ortalaması $44,43 \pm 14,19$ yıl iken, lipid profili değerlendirilmesi grubunun $42,19 \pm 14,35$ yılı. Her iki grubu yaş aralığı 18-79 yıl arasında değişmekteydi.

Tablo 2: Demografik özellikler

	Kadın	Erkek	Yaş ort.
Hemogram grubu	58 (%37.9)	95 (%67.1)	$44,44 \pm 14,19$
Lipid grubu	53 (%42.7)	71 (%57.3)	$42,19 \pm 14,35$

Hemogram profili analizi grubu

Tablo 3: Hemogram profili analizi grubunda ilaç grupları arasında ve tüm hastalarda yaş, cinsiyet ve VKİ değişimi

	Adalimumab (n:39)	Etanercept (n:41)	İnfliksımab (n:12)	Ustekinumab (n:48)	Sekukinumab (n:13)	Tüm Hastalar (n:153)	p
Yaş Ort±SD (Min- Maks)	43,51±14,34 (23-79)	43,03±14,47 (18-78)	44,66±14,9 (25-70)	45,96±14,93 (18-76)	45,76±10,14 (30-63)	44,44±14,19 (18-79)	0,837 ¹
Cinsiyet n(%)							
Erkek	26 (66,7)	26(63.4)	9(75)	28(58.3)	6(46.2)	95(62.1)	0,572 ²
Kadın	13(33.3)	15(26.6)	3(25)	20(41.7)	7(53.8)	58(37.9)	
VKI Ort±SD (Min- Maks)	30,13±7,12 (18,73-39,64)	26,6±5,69 (19,79- 45,31)	27,24±2,91 (22,04- 31,83)	27,89±4,80 (20,2-40,04)	26,36±4,48 (19,15-33,95)	28,01±14,46 (18-79)	0,372 ¹

¹ Kruskal-Wallis testi

² Ki-kare testi

Biyolojik ilaç grupları arasında yaş, VKİ değerleri ve cinsiyet açısından gruplar homojendi. (p>0,05)

Hemogram analizi grubunda toplam 153 hasta değerlendirildi. 39 hasta adalimumab, 41 hasta etanercept, 12 hasta infliksımab, 48 hasta ustekinumab, 13 hasta sekukinumab kullanıyordu.

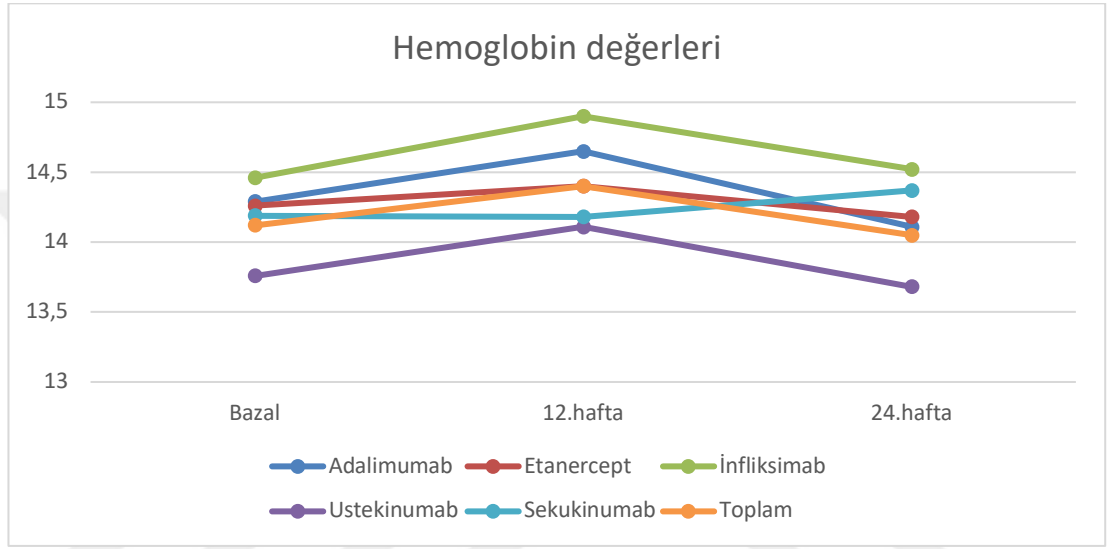
Tablo 4: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda hemogloblin düzeyi değişimi

	Adalimumab (n:39)	Etanercept (n:41)	İnflksimab (n:12)	Ustekinuma b (n:48)	Sekukinuma b (n:13)	Tüm hastalar (n:153)	P (Kruskal Wallis)
Bazal hemogloblin	14,29±1,72	14,26±1,33	14,46±1,17	13,76±1,61	14,19±1,39	14,12±1,5 2	0,455
12.hafta hemogloblin	14,65±1,93	14,40±1,45	14,9±1,38	14,11±1,64	14,18±1,28	14,40±1,6 3	0,493
24.hafta hemogloblin	14,11±1,98	14,18±1,76	14,52±1,61	13,68±1,83	14,37±1,47	14,05±1,8 1	0,535
P değeri (Friedmann)	0,032	0,506	0,455	0,061	0,922	0,001	

(Birim: g/dL)

Sekukinumab ilaç grubu dışında diğer ilaç gruplarında 12.haftada hemogloblin değerlerinde artış ve daha sonra düşme izlendi. Adalimumab kullanan hastalarda takip haftaları arasında hemogloblin değerlerinde anlamlı farklılık saptandı. ($p<0,05$). Tüm hastalarda hemogloblin değerlerinde takip haftaları arasında anlamlı farklılık saptandı. ($p<0,01$). Diğer ilaç gruplarında hemogloblin değerlerinde takip haftaları arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). İlaç grupları arasında takip haftalarında hemogram değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Grafik 1: Hemoglobin değerinin takip haftalarında ilaç gruplarında ve tüm hastalarda değişimi



(Birim: g/dL)

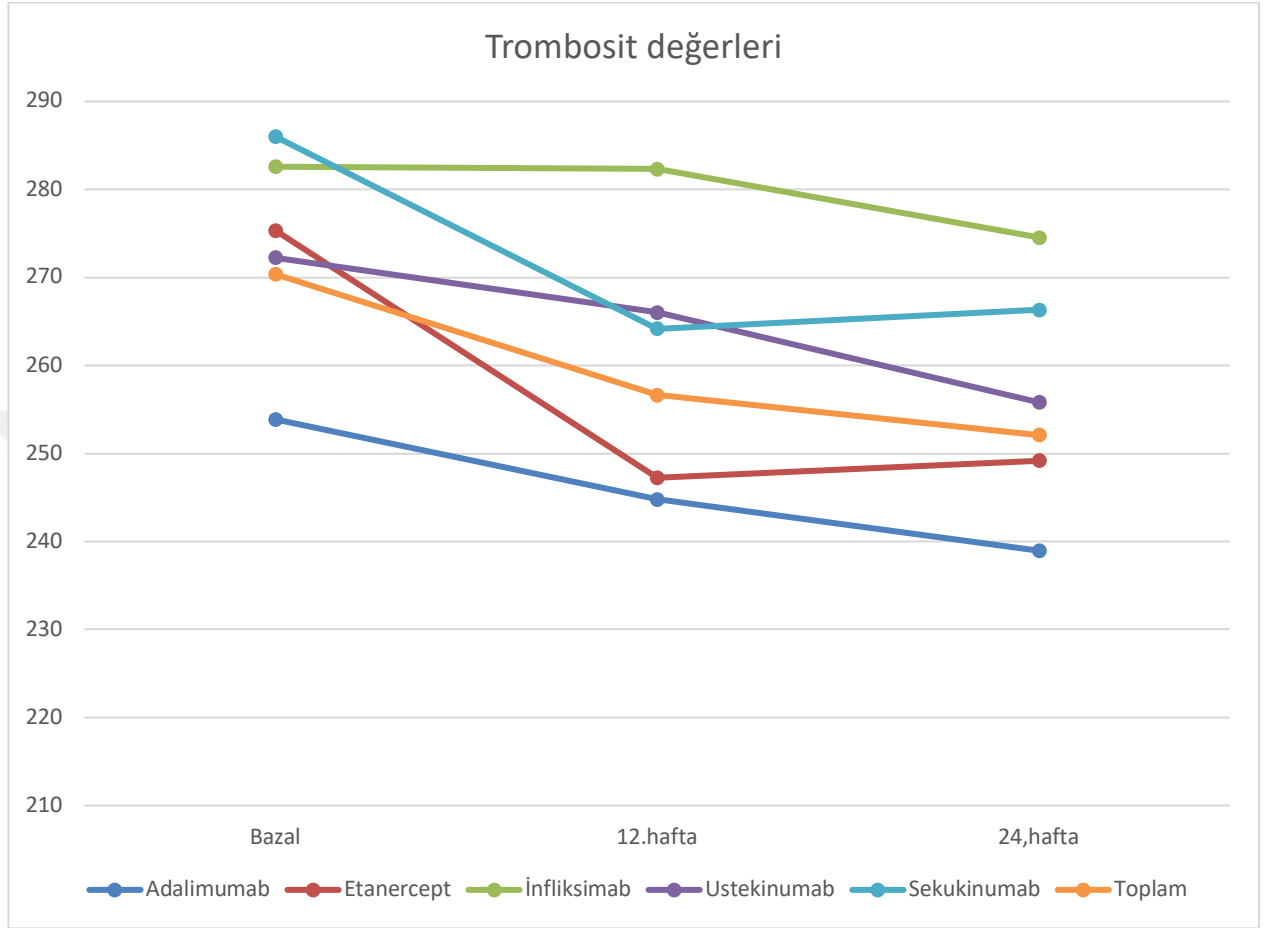
Tablo 5: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda trombosit düzeyi değişimi

	Adalimumab (n:39)	Etanercept (n:41)	İnfliksimab (n:12)	Ustekinumab (n:48)	Sekukinumab (n:13)	Tüm hastalar (n:153)	P (Kruskal Wallis)
Bazal trombosit sayısı	253,87±62	275,34±63,18	282,58±51,74	272,23±54,53	286±53,96	270,36±58,86	0,213
12.hafta trombosit sayısı	244,79±52,08	247,24±53,81	282,33±73,25	266,02±57,95	264,15±55,05	256,64±57	0,208
24.hafta trombosit sayısı	238,95±63,83	249,18±71,99	274,25±55,67	255,81±59,60	266,31±58,81	252,08±63,92	0,266
P değeri (Friedman)	0,15	0,001	0,455	0,717	0,016	<0,001	

(Birim: $10^3/\mu\text{L}$)

Tüm hastalarda trombosit değerlerinde takip haftaları arasında anlamlı olarak farklılık saptandı ($p<0,001$). İlaç grupları arasında takip haftaları arasında trombosit sayılarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Etanercept ve sekukinumab ilaç gruplarında takip haftaları arasında trombosit değerlerinde anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Diğer ilaç gruplarında ise takip haftaları arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Tüm hastalarda ve diğer ilaç gruplarında trombosit değerlerindeki bazal değerlere göre 12. ve 24. Haftadaki düşüşe rağmen 12.hafta kontrolünde minimum trombosit değeri $132 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ maksimum trombosit değeri $403 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ olarak izlendi. 24. Hafta kontrolünde ise minimum trombosit değeri $40 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, maksimum trombosit değeri $415 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ arasında saptandı.

Grafik 2: Trombosit değerinin takip haftalarında ilaç gruplarında ve tüm hastalarda değişimi



(Birim: $10^3/\mu\text{L}$)

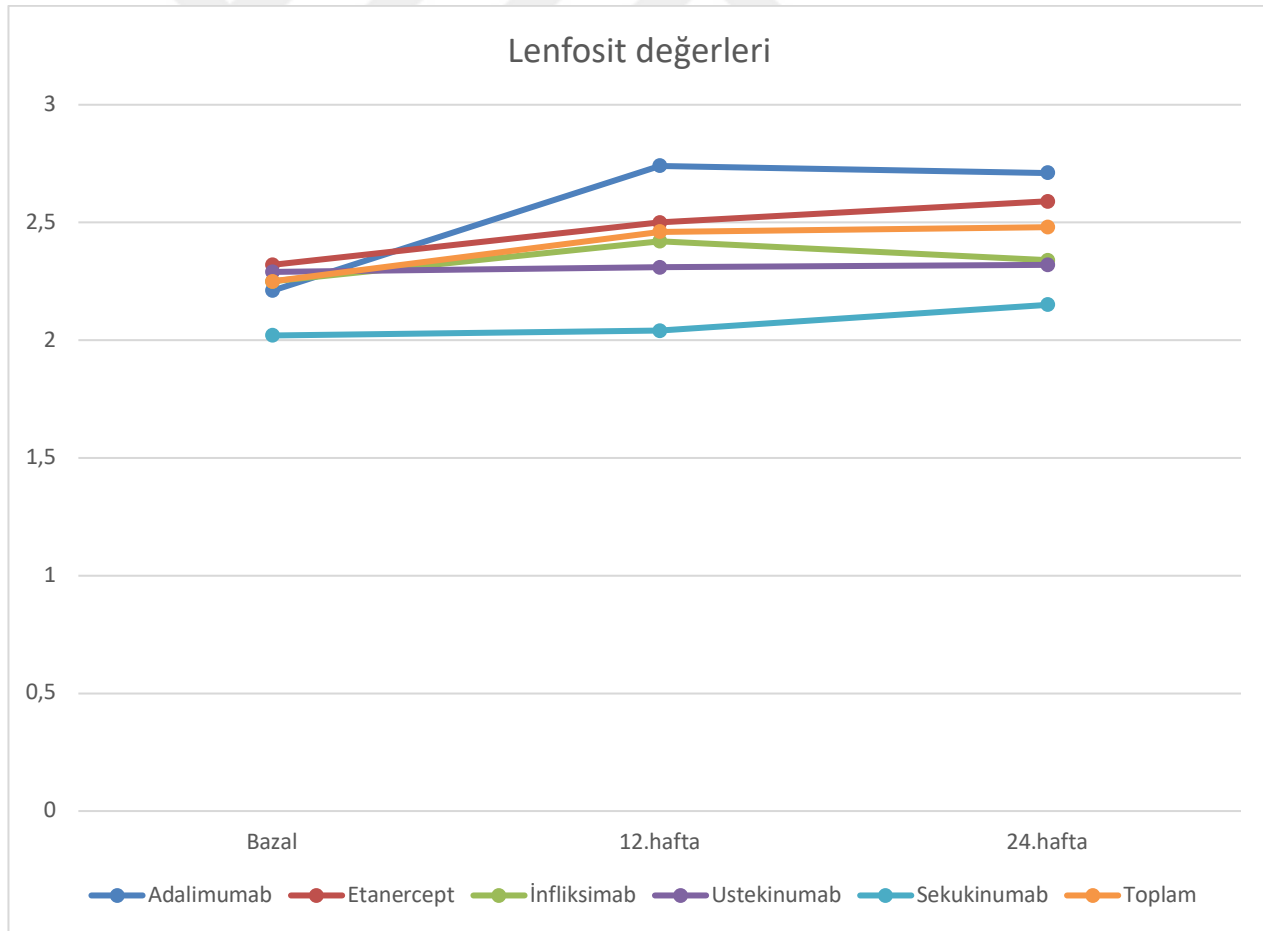
Tablo 6: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda lenfosit düzeyi değişimi

	Adalimumab (n:39)	Etanercept (n:41)	İnflksimab (n:12)	Ustekinumab (n:48)	Sekukinumab (n:13)	Tüm hastalar (n:153)	P (Kruskal Wallis)
Bazal lenfosit	2,21±0,64	2,32±0,64	2,25±0,43	2,29±0,68	2,02±0,46	2,25±0,63	0,594
12.hafta lenfosit	2,74±0,71	2,50±0,7	2,42±0,56	2,31±0,66	2,04±0,40	2,46±0,68	0,012
24.hafta lenfosit	2,71±0,93	2,59±0,65	2,34±0,45	2,32,66	2,15±0,31	2,48±0,72	0,056
P değeri (Friedmann)	<0,001	0,009	0,779	0,811	0,545	<0,001	

(Birim: $10^3/\mu\text{L}$)

Tüm hastalarda ve diğer ilaç gruplarında lenfosit değerlerinde bazal değerlere kıyasla 12. ve 24. Haftada yükseliş izlendi. Tüm hastalarda lenfosit değerlerinde takip haftaları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Adalimumab ve etanercept ilaç gruplarında lenfosit değerlerinde takip değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$). Diğer ilaç gruplarında lenfosit değerlerinde takip haftaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). İlaç grupları arasında bazal, 12.hafta ve 24.haftada lenfosit sayılarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Grafik 3: Lenfosit değerinin takip haftalarında ilaç gruplarında ve tüm hastalarda değişimi



(Birim: $10^3/\mu\text{L}$)

Tablo 7: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda nötrofil düzeyi değişimi

	Adalimumab (n:39)	Etanercept (n:41)	İnflksimab (n:12)	Ustekinumab (n:48)	Sekukinumab (n:13)	Tüm hastalar (n:153)	P (Kruskal Wallis)
Bazal nötrofil	4,49±1,31	4,61±1,38	5,20±1,46	4,72±1,18	5,04±1,47	4,69±1,32	0,531
12.hafta nötrofil	4,35±1,33	5,25±8,88	5,54±1,74	4,95±1,68	3,99±1,24	4,84±4,77	0,002
24.hafta nötrofil	4,22±1,29	4,32±1,35	5,36±1,78	4,74±1,48	4,24±0,89	4,51±1,40	0,204
P değeri (Friedmann)	0,325	0,416	0,717	0,918	0,016	0,913	

(Birim: $10^3/\mu\text{L}$)

Tüm hastalarda nötrofil takip değerlerinde takip haftaları arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Sekukinumab ilaç grubunda takip haftaları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Diğer ilaç gruplarında nötrofil değerlerinde takip haftaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

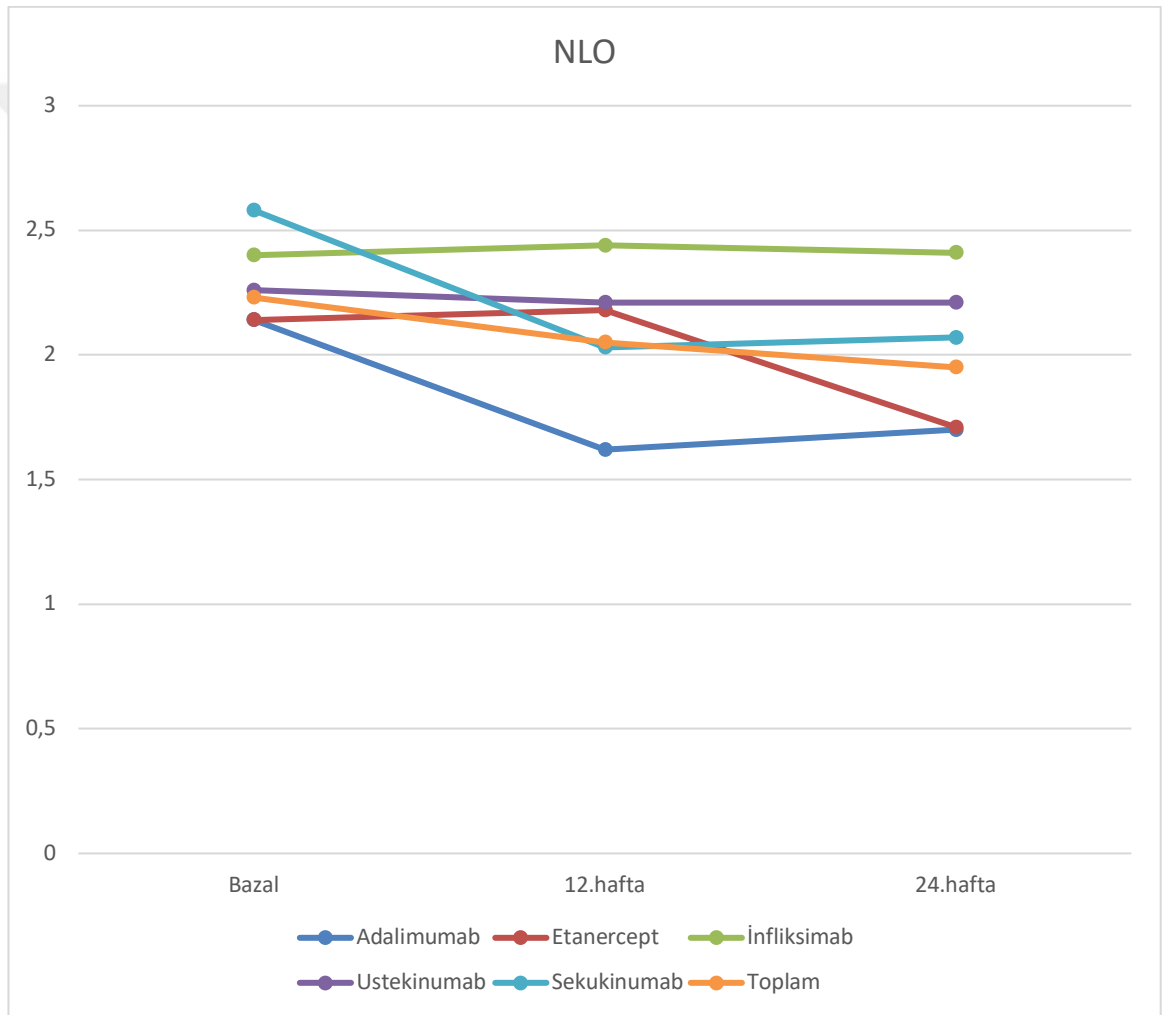
Tablo 8: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda NLO düzeyi değişimi

	Adalimumab (n:39)	Etanercept (n:41)	İnflksimab (n:12)	Ustekinumab (n:48)	Sekukinumab (n:13)	Toplam biyolojik(n:153)	P (Kruskal Wallis)
Bazal NLO	2,14±0,77	2,14±0,84	2,40±0,87	2,26±0,92	2,58±0,87	2,23±0,85	0,503
12.hafta NLO	1,62±0,56	2,18±0,29	2,44±1,11	2,21±0,92	2,03±0,77	2,05±0,84	0,006
24.hafta NLO	1,70±0,70	1,71±0,49	2,41±1,06	2,21±0,86	2,07±0,59	1,95±0,77	0,007
P değeri (Friedmann)	<0,001	0,001	0,717	0,615	0,008	<0,001	

Tüm hastalarda ve inflksimab grubu dışında ilaç gruplarında takip haftalarında NLO değerlerinde bazal değerlere göre azalma izlendi. Bütün

biyolojik ilaç kullanan hastalar analiz edildiğinde NLO değerlerinde takip haftaları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Adalimumab, etanercept, sekukinumab ilaç gruplarında takip haftaları arası anlamlı olarak farklılık saptanırken ($p<0,01$), diğer ilaç gruplarında takip haftalarında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

Grafik 4: NLO değerinin takip haftalarında ilaç gruplarında ve tüm hastalarda değişimi

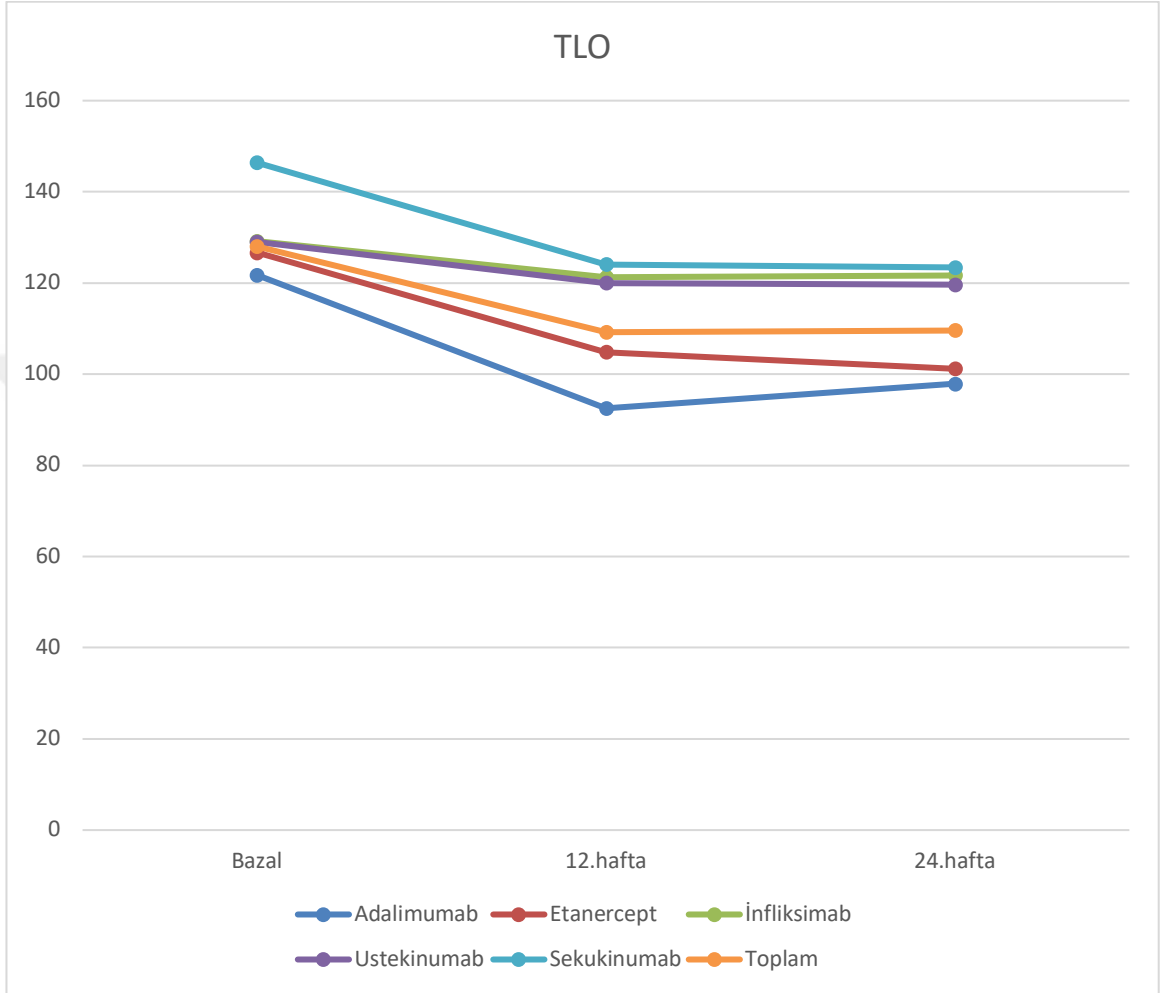


Tablo 9: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda TLO düzeyi değişimi

	Adalimumab (n:39)	Etanercept (n:41)	İnfliksımab (n:12)	Ustekinumab (n:48)	Sekukinumab (n:13)	Tüm hastalar (n:153)	P (Kruskal Wallis)
Bazal TLO	121,74±38,8	126,69±44,2	129,18±30,2	129±44,1	146,39±33	128,02±41	0,354
12.hafta TLO	92,51±32,6	104,85±33,1	121,27±40,1	120±42,7	124,08±45,2	109,21±39,2	0,002
24.hafta TLO	97,86±44,2	101,18±34,3	121,68±36,9	119,64±42,3	123,42±19,32	109,63±40	0,005
P değeri (Friedmann)	<0,001	<0,001	0,558	0,262	0,292	<0,001	

Tüm hastalarda TLO değerlerinde bazal değerlere göre takip haftalarında düşüş ve takip haftaları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Adalimumab, etanercept ilaç gruplarında takip haftaları arasında anlamlı olarak farklılık saptanırken ($p<0,01$), diğer ilaç gruplarında takip haftaları arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). İlaç grupları arasında TLO değerlerinde takip haftalarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Grafik 5: TLO değerinin takip haftalarında ilaç gruplarında ve tüm hastalarda değişimi



Tablo 10: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda MPV düzeyi değişimi

	Adalimumab (n:39)	Etanercept (n:41)	İnfliksımab (n:12)	Ustekinumab (n:48)	Sekukinumab (n:13)	Tüm hastalar (n:153)	P (Kruskal Wallis)
Bazal MPV	9,33±1,25	9,38±1,33	9,40±1,27	9,19±1,43	9,69±0,87	9,34±1,30	0,880
12.hafta MPV	9,42±1,50	9,36±1,43	9,38±1,22	9,07±1,28	9,17±1,13	9,28±1,36	0,649
24.hafta MPV	9,31±1,37	9,02±1,64	9,45±1,54	8,95±1,35	9,21±1,08	9,12±1,43	0,676
P değeri (Friedmann)	0,360	0,226	0,917	0,816	0,014	0,913	

(Birim: fL)

Tüm hastalarda MPV değerinde takip haftaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Sekukinumab ilaç grubunda MPV değerinde takip değerleri arasında anlamlı farklılık izlendi ($p<0,05$). Diğer ilaç gruplarında MPV değerinde takip haftaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). İlaç grupları arasında takip haftalarında MPV değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 11: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda CRP düzeyi değişimi

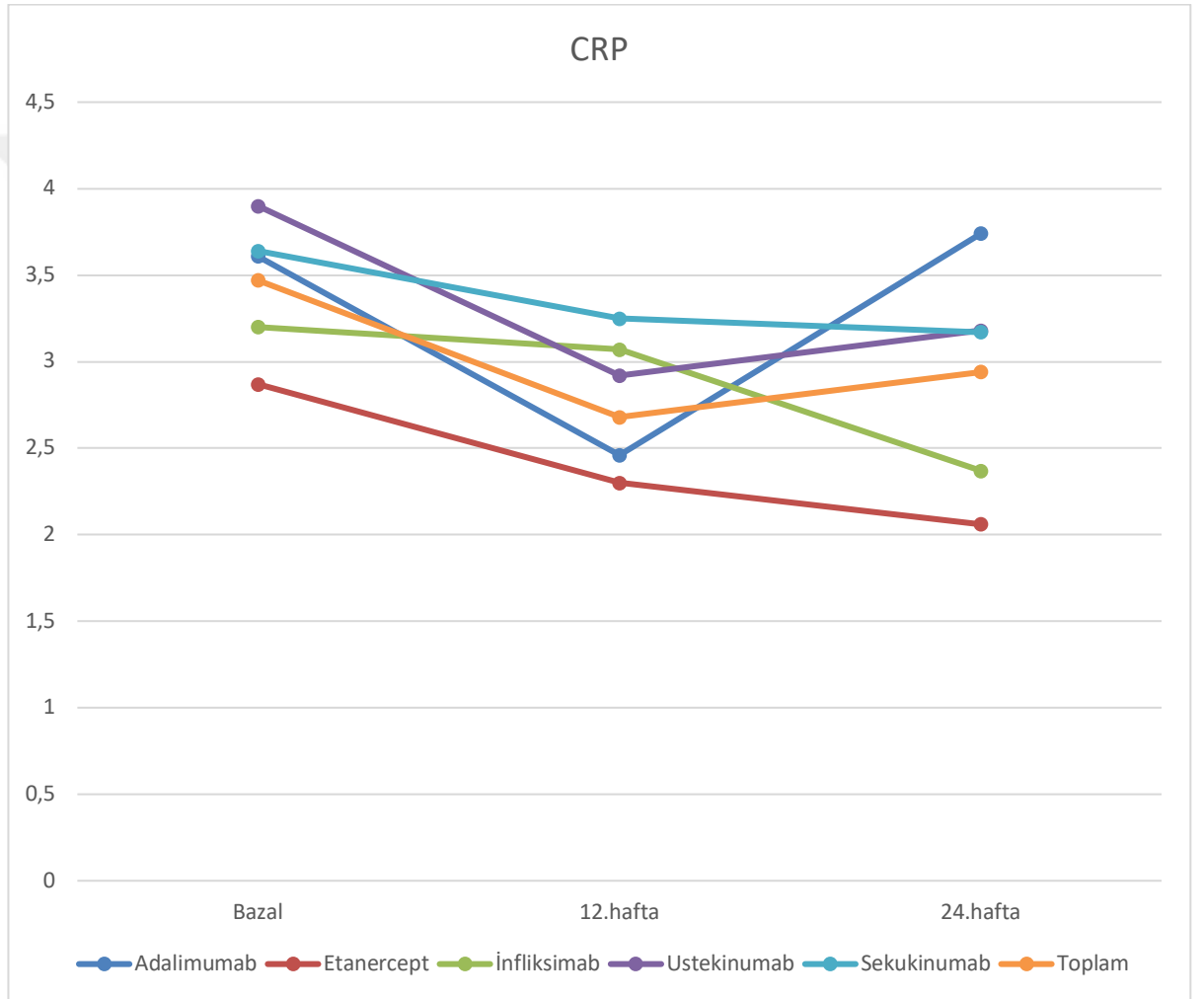
	Adalimumab (n:39)	Etanercept (n:41)	İnfliksımab (n:12)	Ustekinumab (n:48)	Sekukinumab (n:13)	Tüm hastalar (n:153))	P (Kruskal Wallis)
Bazal CRP	3,61±3,94	2,87±2,85	3,20±3,67	3,90±6,65	3,64±1,88	3,47±4,59	0,546
12.hafta CRP	2,46±2,10	2,30±2,05	3,07±2,53	2,92±3,67	3,25±1,22	2,68±2,66	0,649
24.hafta CRP	3,74±8,23	2,06±1,60	2,37±2,42	3,18±3,31	3,17±0,84	2,94±4,65	0,618
P değeri (Friedmann)	0,132	0,012	0,315	0,847	0,014	0,002	

(Birim: mg/L)

Tüm hastalarda CRP değerlerinde takip haftaları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$). Etanercept, sekukinumab ilaç gruplarında takip

haftaları arasında CRP değerlerinde anlamlı olarak farklılık saptanırken ($p<0,05$), diğer ilaç gruplarında takip haftaları arasında CRP değerinde takip haftalarında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). İlaç grupları arasında takip haftalarında CRP değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Grafik 6: CRP değerinin takip haftalarında ilaç gruplarında ve tüm hastalarda değişimi

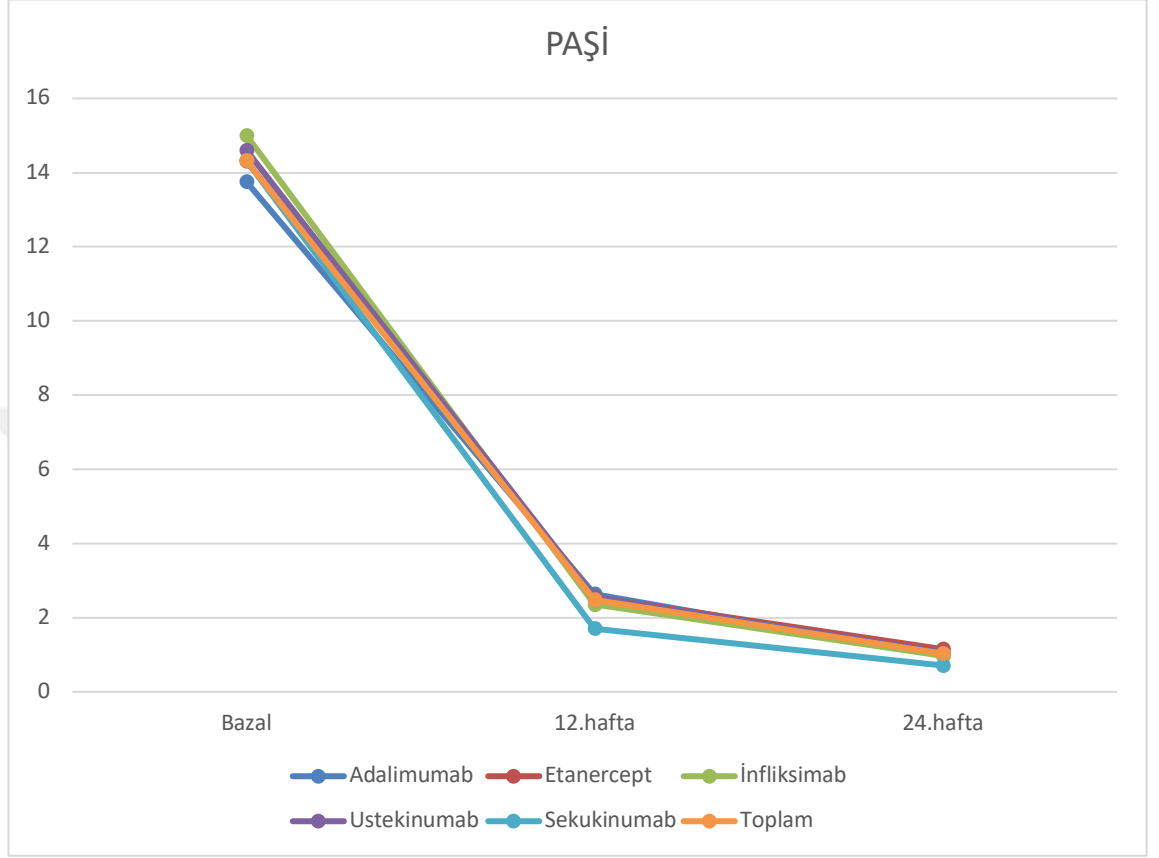


Tablo 12: Hemogram analizi grubunda ilaç grupları arasında ve tüm hastalarda PAŞİ düzeyi değişimi

	Adalimumab (n:39)	Etanercept (n:41)	İnfliksımab (n:12)	Ustekinumab (n:48)	Sekukinumab (n:13)	Tüm hastalar (n:153)	P (Kruskal Wallis)
Bazal PAŞİ	13,75±5,34	14,31±5,29	15±3,79	14,6±4,81	14,32±7,23	14,32±5,19	0,650
12.hafta PAŞİ	2,64±1,33	2,55±1,42	2,35±0,93	2,54±1,64	1,71±1,43	2,48±1,44	0,222
24.hafta PAŞİ	0,98±0,93	1,15±0,93	0,97±0,71	1,06±1,19	0,71±0,88	1,03±0,99	0,647
P değeri (Friedmann)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

Tüm hastalarda ve ilaç gruplarında takip haftalarında PAŞİ değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Tüm hasta grubunda ve ilaç gruplarında takip haftalarında bazal değerlere göre PAŞİ’de azalma saptanırken, ilaç grupları arasında PAŞİ değerleri arası anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Grafik 7: PAŞİ değerinin hemogram analizi grubunda takip haftalarında ilaç gruplarında ve tüm hastalarda değişimi



Tüm hastalarda ve ilaç gruplarında beyaz küre (WBC) , nötrofil, eozinofil , monosit, bazofil ve MCV değerlerinde takip haftaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). İlaç grupları arasında da takip haftalarında bu değerler arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

Lipid analiz grubu

Tablo 13: Lipid analiz grubunda ilaç grupları arasında ve tüm hastalarda yaş, cinsiyet ve VKİ değişimi

	Adalimumab (n:35)	Etanercept (n:31)	İnfliksımab (n:15)	Ustekinumab (n:35)	Sekukinumab (n:8)	Tüm Hastalar (n:124)	p
Yaş Ort±SD (Min- Maks)	42,34±14,35 (23-79)	36,87±12,21 (18-66)	49,06±13,11 (26-70)	43,69±15,97 (18-76)	42,63±12,48 (25-63)	42,19±14,35 (18-79)	0,081 ¹
Cinsiyet n(%) Erkek Kadın	23 (65.7) 12(34.3)	17(54.8) 14(45.2)	8(53.3) 7(46.7)	18(51.4) 17(48.6)	5(62.5) 3(37.5)	71(57.3) 53(42.7)	0,779 ²
VKI Ort±SD (Min- Maks)	26,75±4,25 (19,47-41,21)	25,58±3,97 (19,79- 40,09)	25,42±3,61 (19,98- 31,83)	27,7±4,79 (20,20-40,04)	26,94±5,10 (19,15-33,95)	26,58±4,35 (19,15-41,21)	0,308 ¹

¹ Kruskal-Wallis testi

² Ki-kare testi

Lipid analizi grubunda, biyolojik ilaç grupları arasında yaş, VKİ değerleri ve cinsiyet açısından gruplar homojendi ($p>0,05$).

Lipid profili analizi grubunda toplam 124 hasta değerlendirildi. 35 hasta Adalimumab, 31 hasta etanercept, 15 hasta infliksımab, 35 hasta ustekinumab, 8 hasta sekukinumab kullanıyordu.

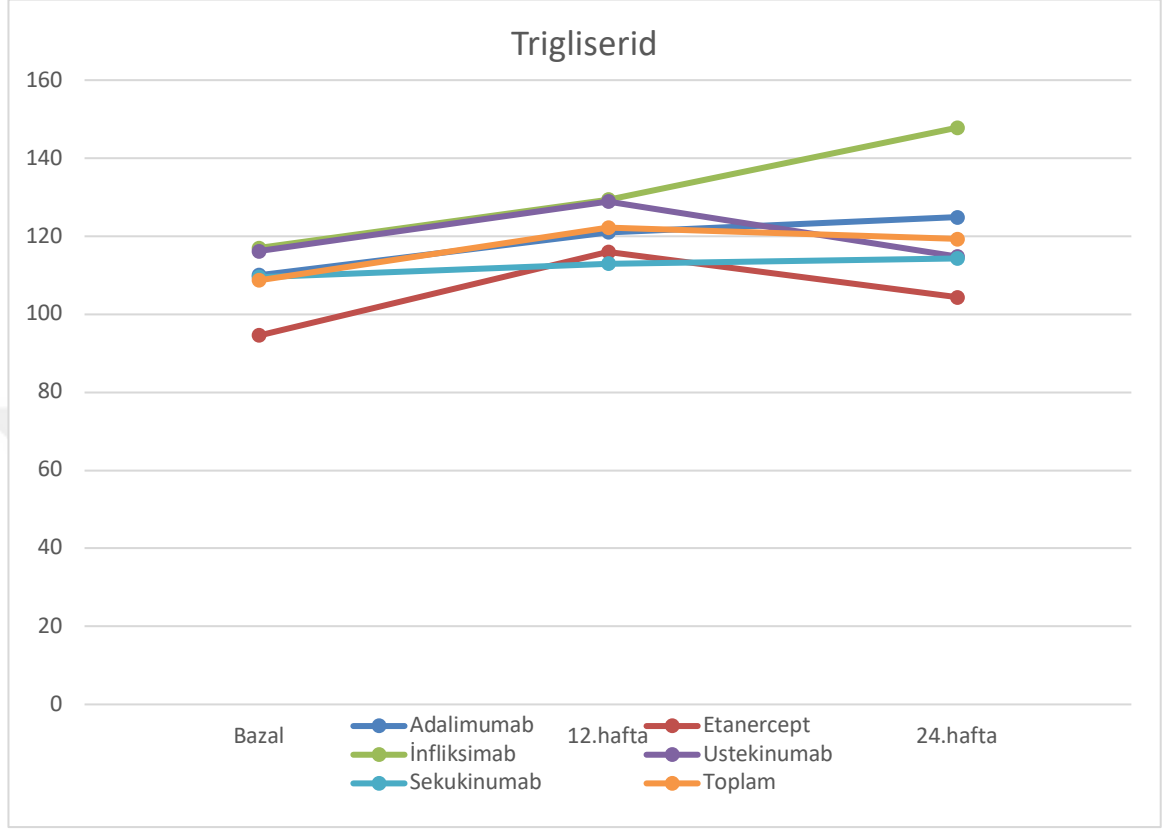
Tablo 14: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda trigliserid düzeyi değişimi

	Adalimumab (n:35)	Etanercept (n:31)	İnfliksımab (n:15)	Ustekinumab (n:35)	Sekukinumab (n:8)	Tüm hastalar(n:124)	P (Kruskal Wallis)
Bazal Trigliserid	110±41,19	94,55±34,63	117±32,93	116,20±40,5	109,5±35,5	108,7±38,54	0,228
12.hafta Trigliserid	121±59,5	115,97±58,3	129,4±44,89	128,88±56,8	113±67,9	122,21±56,63	0,529
24.hafta Trigliserid	124,9±67,24	104,38±56,27	147,8±80,41	114,8±53,37	114,3±52,75	119,3±62,6	0,490
P değeri (Friedmann)	0,744	0,176	0,247	0,034	0,607	0,021	

(Birim: mg/dL)

Trigliserid değerlerinde bütün hastalarda bazal değerlere göre takip haftalarında yükselme izlendi. Tüm hastalarda, trigliserid değerleri arasında takip haftaları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Ustekinumab ilaç grubunda, trigliserid değerinde takip haftalarında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Diğer ilaç gruplarında takip haftalarında trigliserid değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Grafik 8: Trigliserid değerinin takip haftalarında ilaç gruplarında ve tüm hastalarda değışimi



(Birim: mg/dL)

Tablo 15: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda total kolesterol düzeyi değışimi

	Adalimumab (n:35)	Etanercept (n:31)	İnflksimab (n:15)	Ustekinumab (n:35)	Sekukinumab (n:8)	Tüm hastalar(n:124)	P (Kruskal Wallis)
Bazal Total Kolesterol	165,34±31,84	164,65±21,91	163,4±32,2	177,03±18,89	169,12±22,59	168,48±25,95	0,174
12.hafta Total Kolesterol	180,11±31,72	170,5±30,99	156,53±35,37	172,04±28,08	173,29±32,43	172,15±31,5	0,313
24.hafta Total Kolesterol	174,68±27,90	160,27±26,45	175,07±29,72	173,26±25,89	169,33±35,08	170,32±27,79	0,269
P değeri (Friedmann)	0,226	0,06	0,247	0,888	0,957	0,198	

(Birim: mg/dL)

Tüm hastalarda ve ilaç gruplarında total kolesterol değerlerinde takip haftalarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

İlaç grupları arasında takip haftalarında total kolesterol değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 16: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda HDL düzeyi değişimi

	Adalimumab (n:35)	Etanercept (n:31)	İnfliksımab (n:15)	Ustekinumab (n:35)	Sekukinumab (n:8)	Tüm hastalar(n:124)	P (Kruskal Wallis)
Bazal HDL	46,8±10,48	48,05±9,75	44,8±18,46	49,17±11,3	44,63±15,22	47,4±11,97	0,640
12.hafta HDL	47,01±10,14	49,69±11,33	42,73±17,57	47,48±10,46	48,85±18,45	47,38±12,26	0,368
24.hafta HDL	48,16±12,59	44,8±18,46	50,09±10,81	50,09±10,82	48,33±12,48	48,34±12,55	0,161
P değeri (Friedmann)	0,429	0,361	0,482	0,112	0,538	0,601	

(Birim: mg/dL)

Tüm hastalarda ve ilaç gruplarında takip haftalarında HDL değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). İlaç grupları arasında da HDL değerlerinde takip haftalarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 17: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda LDL düzeyi değişimi

	Adalimumab (n:35)	Etanercept (n:31)	İnfliksımab (n:15)	Ustekinumab (n:35)	Sekukinumab (n:8)	Toplam biyolojik(n:124)	P (Kruskal Wallis)
Bazal LDL	101±23,34	97,95±21,01	99,4±29,67	101,91±21,60	105,25±22,82	100,58±22,83	0,887
12.hafta LDL	108,37±27,73	97,5±26,94	94,06±26,17	98,11±19,46	102±21,27	100,80±25,35	0,242
24.hafta LDL	103,38±28,25	89,62±24,14	101,20±26,24	103,39±23,63	99,17±19,44	99,15±25,54	0,140
P değeri (Friedmann)	0,08	0,267	0,617	0,446	0,738	0,537	

(Birim: mg/dL)

Tüm hastalarda ve ilaç gruplarında LDL değerlerinde takip haftaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). İlaç grupları arasında da LDL değerlerinde takip haftalarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 18: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda AI (Aterojenik indeks) düzeyi değişimi

	Adalimumab (n:35)	Etanercept (n:31)	İnfliksımab (n:15)	Ustekinumab (n:35)	Sekukinumab (n:8)	Toplam biyolojik(n:124)	P (Kruskal Wallis)
Bazal AI	0,35±0,24	0,27±0,24	0,44±0,28	0,36±0,22	0,39±0,29	0,35±0,24	0,329
12.hafta AI	0,38±0,24	0,33±0,28	0,49±0,27	0,41±0,24	0,34±0,31	0,39±0,26	0,170
24.hafta AI	0,38±0,26	0,25±0,39	0,49±0,35	0,34±0,26	0,3±0,19	0,35±0,31	0,332
P değeri (Friedmann)	0,657	0,331	0,449	0,06	0,513	0,296	

Tüm hastalarda ve ilaç gruplarında aterojenik indeks (AI) değerleri arasında takip haftalarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). İlaç grupları arasında da AI değerlerinde takip haftalarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 19: İlaç grupları arasında ve tüm hastalarda AST düzeyi değişimi

	Adalimumab (n:35)	Etanercept (n:31)	İnfliksımab (n:15)	Ustekinumab (n:35)	Sekukinumab (n:8)	Toplam biyolojik(n:124)	P (Kruskal Wallis)
Bazal AST	22,85±7,06	24,16±11,99	28,33±6,63	23,63±9,65	19,25±5,72	23,83±12,70	0,747
12.hafta AST	25,11±9,15	23,67±9,29	22,33±8,99	24,14±11,1	35,62±35,23	24,82±12,92	0,821
24.hafta AST	22,94±6,84	22,17±9,11	21,13±6,61	23,97±11,40	22,50±11,74	22,79±9,08	0,539
P değeri (Friedmann)	0,333	0,046	0,259	0,392	0,023	0,043	

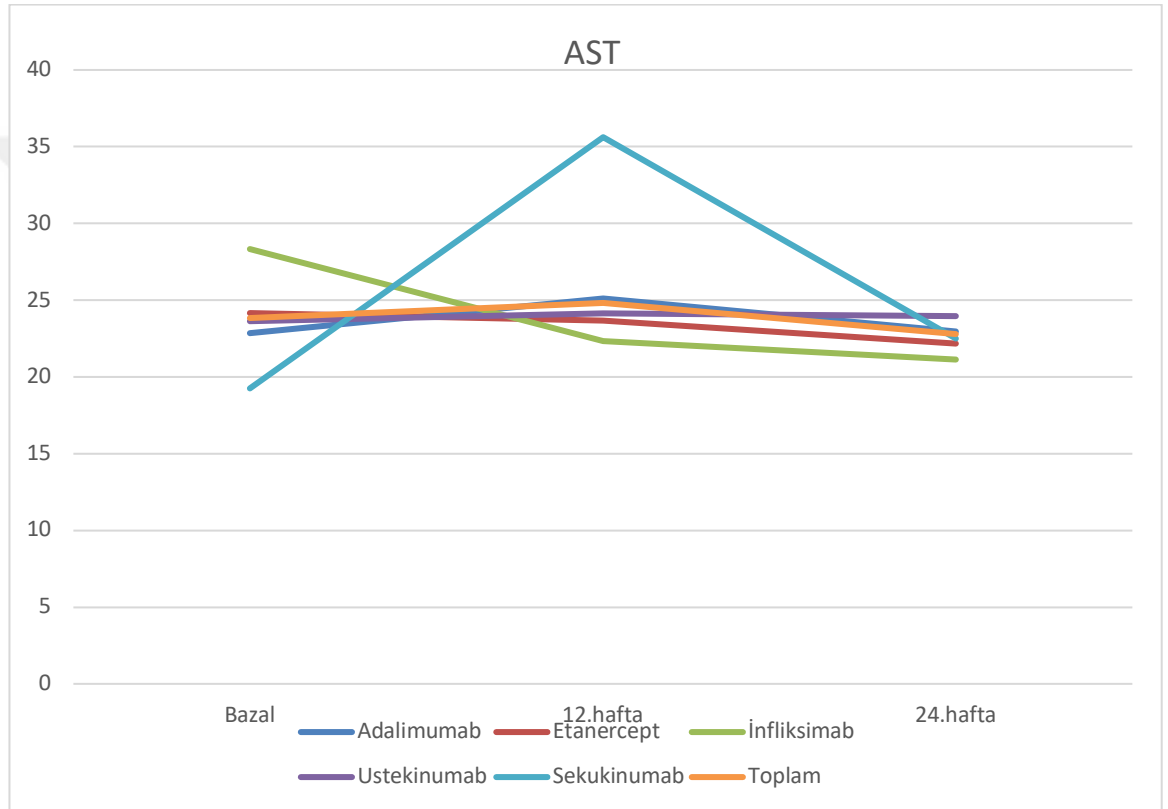
(Birim: U/L)

Tüm hastalarda AST değerleri arasında takip haftaları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Etanercept, sekukinumab ilaç gruplarında AST değerlerinde takip haftaları arasında anlamlı olarak

farklılık saptanırken ($p<0,05$), diğer ilaç gruplarında AST değerinde takip haftaları arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

Bütün biyolojik ilaç kullanan lipid profili analiz grubu hastalarında ve ilaç gruplarında ALT değerleri arasında takip haftalarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Grafik 9: AST değerinin takip haftalarında ilaç gruplarında ve tüm hastalarda değişimi



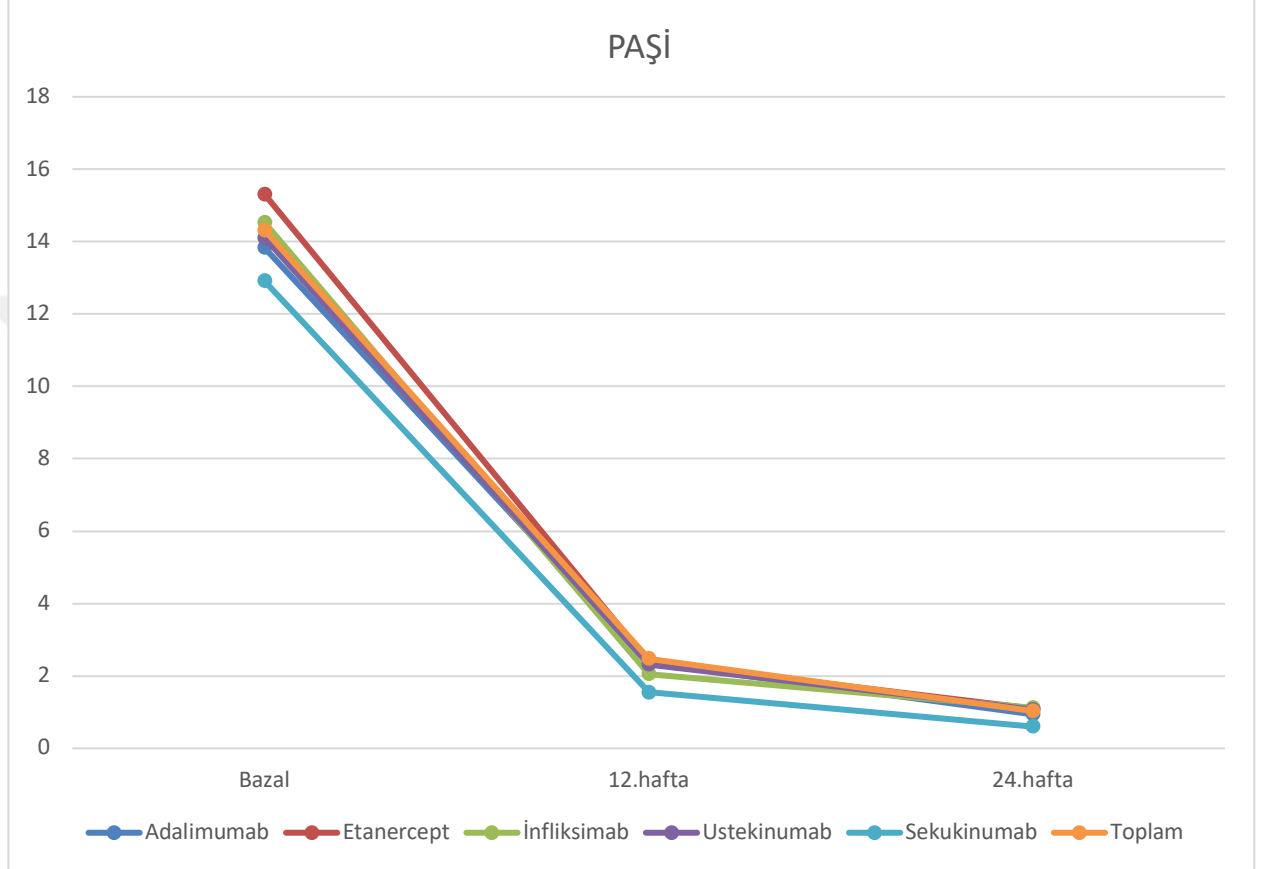
(Birim: U/L)

Tablo 20: Lipid analiz grubunda ilaç grupları arasında ve tüm hastalarda PAŞİ düzeyi değişimi

	Adalimumab (n:35)	Etanercept (n:31)	İnfliksımab (n:15)	Ustekinumab (n:35)	Sekukinumab (n:8)	Toplam biyolojik(n:124)	P (Kruskal Wallis)
Bazal PAŞİ	13,83±5,90	15,31±5,71	14,53±2,96	14,11±4,91	12,91±5,75	14,32±5,19	0,438
12.hafta PAŞİ	2,37±1,28	2,39±1,31	2,05±1,05	2,32±1,88	1,55±0,81	2,48±1,44	0,430
24.hafta PAŞİ	0,94±0,85	1,10±0,91	1,12±0,81	1,07±1,33	0,6±0,67	1,03±0,99	0,619
P değeri (Friedmann)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

Tüm hastalarda ve ilaç gruplarında takip haftaları arasında PAŞİ değerlerinde anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Tüm hastalarda ve ilaç gruplarında takip haftalarında bazal değerlere göre PAŞİ’de azalma saptanırken, ilaç grupları arasında PAŞİ değerleri arası anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Grafik 10: PAŞİ değerinin lipid analizi grubunda takip haftalarında ilaç gruplarında ve tüm hastalarda değişimi



**Tablo 21: Hemogram analizi grubunda 12.haftadaki PAŞİ değişimiyle
TLO, NLO, MPV ve CRP değişiminin korelasyonu**

	12.hafta (Bazal değere göre yüzdelik değişimler)	PAŞİ değişim(%)	
		r	p
Tüm hastalar	TLO değişim(%)	-0,167	0,04
	NLO değişim (%)	-0,236	0,003
	MPV değişim (%)	0,004	0,961
	CRP değişim(%)	-0,190	0,019
Adalimumab	TLO değişim(%)	0,026	0,874
	NLO değişim (%)	-0,137	0,407
	MPV değişim (%)	-0,232	0,156
	CRP değişim(%)	-0,089	0,589
Etanercept	TLO değişim(%)	-0,341	0,029
	NLO değişim (%)	-0,351	0,025
	MPV değişim (%)	-0,130	0,419
	CRP değişim(%)	-0,279	0,077
İnfliksimab	TLO değişim(%)	0,07	0,829
	NLO değişim (%)	-0,035	0,914
	MPV değişim (%)	0,158	0,542
	CRP değişim(%)	-0,126	0,697
Ustekinumab	TLO değişim(%)	-0,132	0,377
	NLO değişim (%)	-0,280	0,057
	MPV değişim (%)	0,158	0,290
	CRP değişim(%)	-0,204	0,164
Sekukinumab	TLO değişim(%)	-0,028	0,929
	NLO değişim (%)	-0,431	0,142
	MPV değişim (%)	-0,315	0,295
	CRP değişim(%)	-0,195	0,524

r: rho, Spearman korelasyon katsayısı
(Korelasyon katsayısının (rho) mutlak değeri $r \leq 0,30$ ise zayıf ilişki, $0,30-0,50$ ise orta ve $r \geq 0,50$ kuvvetli ilişki söz konusudur)

Etanercept ilaç grubunda 12.haftadaki TLO değerinin bazal TLO değerine göre değişim yüzdesi ile 12.haftadaki PAŞİ değerinin bazal PAŞİ değerine göre değişim yüzdesi arasındaki korelasyon incelendiğinde, TLO değişim yüzdesi ile PAŞİ değişim yüzdesi arasında orta düzeyde ilişki bulunan negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,341$; $p<0,05$).

Etanercept ilaç grubunda 12.haftadaki NLO değerinin bazal NLO değerine göre değişim yüzdesi ile 12.haftadaki PAŞİ değerinin bazal PAŞİ değerine göre değişim yüzdesi arasındaki korelasyon incelendiğinde, NLO değişim yüzdesi ile PAŞİ değişim yüzdesi arasında orta düzeyde ilişki bulunan negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,351$; $p<0,05$).

Diğer ilaç gruplarında ve tüm hastalarda 12.haftadaki PAŞİ değerinin bazal PAŞİ değerine göre değişim yüzdesiyle , 12.haftadaki bazal değerlere göre NLO,TLO, MPV, CRP değerlerindeki değişim yüzdesi arasında orta veya kuvvetli ilişki bulunan pozitif veya negatif korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 22: Hemogram analizi grubunda 12.haftadaki NLO değişimiyle TLO değişiminin korelasyonu

	12.hafta (Bazal değere göre yüzdelik değişimler)	NLO değişim (%)	
		r	p
Tüm biyolojik kullananlar	TLO değişim(%)	0,646	<0,001
Adalimumab	TLO değişim(%)	0,545	<0,001
Etanercept	TLO değişim(%)	0,606	<0,001
İnfliksımab	TLO değişim(%)	0,825	0,001
Ustekinumab	TLO değişim(%)	0,748	0,001
Sekukinumab	TLO değişim(%)	0,396	0,181

r: rho, Spearman korelasyon katsayısı

(Korelasyon katsayısının (rho) mutlak değeri $r \leq 0,30$ ise zayıf ilişki, $0,30-0,50$ ise orta ve $r \geq 0,50$ kuvvetli ilişki söz konusudur)

Tüm hastalarda 12.haftadaki TLO değerinin bazal TLO değerine göre değişim yüzdesi ile 12.haftadaki NLO değerinin bazal NLO değerine göre değişim yüzdesi arasındaki korelasyon incelendiğinde, TLO değişim yüzdesi ile NLO değişim yüzdesi arasında kuvvetli düzeyde anlamlı bir ilişki bulunan pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,646$; $p<0,001$). Biyolojik ilaç grupları arasında sekukinumab grubu dışında, diğer ilaç gruplarında 12.haftaki NLO değerlerinde bazale göre yüzdelik değişim yüzdesi ile 12.haftada bazale göre TLO'da meydana gelen değişim yüzdesi arasında miktarı arasında kuvvetli bir ilişki bulunan pozitif korelasyon saptanmıştır (Adalimumab: $r=0,545$; $p<0,001$) (Etanercept: $r=0,606$; $p<0,001$) (İnfliksımab: $r=0,825$; $p<0,001$) (Ustekinumab: $r=0,748$; $p<0,001$).

V. TARTIŞMA

Psoriasis toplumun yaklaşık %1-3 ünü etkileyen, T hücre aracılı, hiperproliferatif, papülosquamöz, kronik, immün aracılı ve inflamatuvar bir hastalıktır (38).

Yapılan çalışmalarda psoriasis hastalarında, artmış inflamasyona bağlı olarak inflamatuvar sitokinlerin, C-reaktif proteinin (CRP) ve trombosit aktivitesinin artması ile kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı saptanmıştır (97).

Coimbra ve ark. (95) psoriasis hastalarında periferik kanda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek sayıda lökosit, monosit ve nötrofilin ve düşük sayıda lenfositin olduğunu saptamışlardır. Psoriasisste, nötrofil kemotaktik faktör olan CXCL8'in plazma seviyesinin artması nedeniyle lökositlerde ve nötrofillerde artış görülür (98). NLO'nun yüksek olması devam eden inflamasyonun bir belirticidir.

Çalışmamızda, psoriasise eşlik olan metabolik sendromun önemli bir komponenti olan lipid parametreleri, koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler riski yansıtan aterojenik indeks, subklinik inflamasyonun ve nötrofil aktivasyonun göstergesi olan NLO ve subklinik inflamasyon göstergesi olan TLO'nun biyolojik ajan tedavileriyle takip haftalarında değişimi ve TLO,NLO, MPV, CRP değerlerindeki değişim yüzdesi ile psoriasis hastalık aktivitesi değişim yüzdesi (PAŞİ) arasındaki korelasyon incelenmiştir.

Çalışmamızın literatürdeki geçmişteki diğer çalışmalardan farkı ve güçlü yanı , hemogram ve lipid profili için analizdeki değerleri ilaç etkisi dışında etkileyebilecek dışlama kriterleri belirlememizdir. İlaç grupları analizi öncesinde, biyolojik ilaç grupları arasında yaş, VKİ değerleri ve cinsiyet açısından gruplar homojendi.

Hemoglobin parametreleri değerlendirildiğinde tüm hastalarda 12.haftada hemoglobin değerlerinde artış ve daha sonrasında ise 24.haftada düşme saptandı. Tüm hastalardaki takip haftalarında hemoglobin değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi. Sekukinumab kullanan hastalarda 12. Haftada hemoglobin değerlerinin bazal değerlere göre nispeten plato çizdiği 24. haftadaki düşüşün ise bu grupta gerçekleşmediği görüldü. Adalimumab ilaç grubunda ise haftalarındaki bu dalgalanma istatistiksel olarak anlamlı iken diğer tedavi grupları tek tek değerlendirildiğinde ilaçların hemoglobin değerinde takip haftalarında anlamlı bir değişikliğe yol açmadıkları saptandı.

Corrado ve ark. (99) romatoid ve psoriatik artritli hastalarda anti-TNF- α ajanlarının anemi üzerindeki etkilerini inceledikleri bir çalışmada 12.haftada hemoglobin seviyelerinde artma, ferritin seviyelerinde azalma saptamışlardır. Anti-TNF- α ajanlarının eritropoez üzerinde etkileri bulunmaktadır. Anti-TNF- α tedavisinin anti-inflamatuar etkileri, hem ferritin seviyelerinin düşme eğilimini hem de hemoglobin seviyelerinin artma eğilimini açıklayabilir.

Psoriasiste serum hepsidin seviyeleri arttığı ve hepsidin seviyelerinin serum ferritin seviyeleri ile doğrudan bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır (100). Bu da artmış hepsidinin demir depolamasını arttırmaktan ve serum demir miktarını azaltmaktan sorumlu olduğunu gösterir. Dolayısıyla, anti-TNF- α tedavisinin hem hepsidin hem de ferritin seviyelerini düşürmede rol oynayıp, hastalıktaki inflamasyonu azaltıp, serum demirini artırıp anemide düzelme sağladığını düşünmekteyiz.

Biyolojik tedavi alan tüm hastalarda trombosit değerlerinde bazal değerlere göre takip haftalarında anlamlı olarak azalma saptandı. Tek tek tedavi grupları değerlendirildiğinde etanercept ve sekukinumab tedavi gruplarında anlamlı farklılık saptandı. Ancak bu değişiklikler etanercept kullanan bir hasta dışında trombosit parametreleri açısından risk yaratacak ($100 \times 10^3/\mu\text{L}$ altında) bir trombositopeni saptanmamıştır.

İlaça bağılı trombositopeni, anti-TNF- α ajanlarının potansiyel bir yan etkisidir.(101) Literatürde bazı yayınlar etanersept tedavisi sırasında trombosit sayısında azalma bildirmiştir (102,103).

TNF- α blokerleri ile tedavi sırasında TNF- α 'nın diğer sitokinlerle birlikte hematopoez kontrolünde bilinen rolüne rağmen trombositopeninin oluşum kesin mekanizması net değildir. Trombositopeninin otoimmünite ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir (101). Trombosit glikoproteinlerine bağlanan ve trombosit yıkımını indükleyen ilaçla ilişkili antikorların üretimi, kompleman sisteminin aktivasyonu ile trombosit yüzeyine bağlanan immün komplekslerinin oluşumu, kök hücre farklılaşmasının engellenmesinin trombositopeni oluşumunda rol oynayabileceği belirtilmiştir (104-106). Anti-TNF- α tedavileri megakaryositleri suprese ederek böylece trombosit oluşumu engelleyerek trombositopeniye katkıda bulunabilir. Aynı zamanda , kronik inflamasyon anemisinde oluşan rölatif trombositoz biyolojik tedavi sonrası inflamasyonun baskılanmasıyla azalma gösterip, trombosit sayısının azalması ile sonuçlanmış olabilir. Çalışmamızda sadece etanersept kullanan bir hastada ciddi trombositopeni izlendi. Her ne kadar çoğu hastada değerler normal aralıkta kalsa da, klinisyenler anti-TNF- α tedavisi alan hastalarda trombositopeniyi içeren otoimmün sendromlar ile ilgili uyanık olmalıdırlar. Anti-TNF- α ajanlarının kullanımı ile ilgili çoğu kılavuz sitopenilerin düzenli olarak izlenmesini önermemektedir. Anti-TNF α ajanlarının güvenliğine rağmen, biyolojik ilaç kullanan özellikle risk faktörü de bulunan hastalarda trombositopenilerin düzenli olarak izlenmesinin dikkate alınmasını önermekteyiz.

Psoriasiste, kutanöz lenfoma gelişme riskinde küçük de olsa bir artış saptanmıştır (107). Bu risk; hastalık şiddetiyle, psoriasisin süresiyle , kronik lenfosit stimülasyonuna yol açabilecek faktörlerle ilişkilendirilmiştir (108-109). Fiorentino ve ark (110), TNF- α inhibitörü ile uzun süreli (> 12 ay) tedavi edilen hastalarda lenfoma riskinde önemli bir artış saptamışlardır.

Bugüne kadar anti-TNF- α tedavisi sırasında CD4 T pozitif veya CD8 T pozitif lenfositoz olan dört olgu sunumu bildirilmiştir (111-113). Anti-TNF- α tedavisi altındaki hastalarda biyolojik tedavinin başlangıcından önce yüksek

lenfosit sayısı, metotreksat kullanımı, steroid kullanımı ve daha kısa hastalık süresi TCD4 pozitif lenfositöz başlangıcı ile ilişkili bulunmuştur (114). Fakat, biz çalışmamızda istatistiksel analiz yapmadan önce bazal lenfosit yüksekliği olan hastaları ve ek ilaç kullanan hastaları dahil etmememize rağmen özellikle Anti-TNF- α tedavisi alan ilaç gruplarında (etanercept ve adalimumab) takip haftalarında lenfosit değerlerinde anlamlı farklılık bulduk ve bazal değerlere göre yükseklik saptadık. İnterlökin (IL)-17A'ya selektif olarak bağlanarak nötralize eden sekukinumab ve IL 12/23 antagonisti ustekinumab ilaç gruplarında ise lenfosit değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmedi. Özellikle ustekinumab ilaç grubunda lenfosit değerleri takiplerde stabil olarak izlendi. Bu nedenle ailesel lenfoma riski bulunan hastalarda ve HIV pozitif hastalarda biyolojik ajan seçiminde ustekinumab öncelikli olarak planlanabilir.

Lenfositöz, genellikle iyi huylu reaktif bir fenomen olarak kabul edilmesine rağmen, lenfositözün malign lenfoproliferatif bozukluklarla ilişkili olabileceği unutulmamalıdır. Literatürde, psoriasis tanısıyla biyolojik tedavi alan hastalarda takip haftalarında lenfositöz gelişimini gösteren veriler mevcut olsa da diğer adjuvan tedavilere ait riskler bu çalışmada ekarte edilmemiştir (115). Psoriasis tanılı hastalarda tek başına biyolojik tedavinin lenfosit sayısı üzerine etkisini değerlendiren literatürdeki ilk çalışmayız. Biyolojik ajan kullanan hastalarda takip haftalarında lenfositöz gelişmesi pozitif tedavi yanıtı ile ilişkilendirilebilir. Psoriasis hastalarında lenfosit sayıları değerlendirildiğinde mevcut çalışmalarda lenfosit sayısının düşük olduğu görülmüştür (91,116). Takip haftalarında lenfositözü bulunan hastaların tedaviye yanıt verme olasılığının daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Fakat, bu konuda ayrıntılı klonal lenfosit düzeylerini de değerlendiren daha fazla araştırma gereksinimi bulunmaktadır. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle klonal lenfosit düzeylerini değerlendiremedik. Literatürde, psoriasiste ve anti-TNF- α kullanan hastalarda malignite riski artmış bulunduğu için lenfositöz gelişen hastaların klonalite açısından değerlendirilmesi, fizyolojik veya patolojik yükseklik ayrımı için bu hastaların yine de yakından izlenmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

Psoriasis lezyonlarında histopatolojik çalışmalarda T lenfosit ve nötrofil ağırlıklı infiltrasyon gösterilmiş olup, periferik kanda nötrofil aktivasyon ürünlerinin de arttığı bildirilmiştir. Artmış olan nötrofil aktivasyonu sonucu IL-1 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin düzeyi artar. Bu sitokinler de psoriasis patogenezinde önemli rol alırlar (91,95). Psoriasis hastalarında nötrofil sayıları değerlendirildiğinde nötrofil sayılarının anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (91). Literatürde anti-TNF- α tedavisi kullanan hastalarda periferik kanda nötrofil değerlerinde anlamlı farklılık saptayan çalışma mevcut değildi. Biz de çalışmamızda nötrofil değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptamadık.

Aynı zamanda beyaz küre (WBC) , eozinofil , monosit, bazofil ve MCV değerlerinde takip haftaları ve ilaç grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Eğer bu değerlerde klinik takip sırasında bir farklılık saptanırsa, bunun biyolojik ilaç etkisinden değil , sekonder bir sebebe bağlı olabileceği düşünülerek bu değerleri normal değer dışına çıkaran etyolojik faktörler araştırılmalıdır.

Kardiyovasküler hastalıklarda nötrofili ve lenfopeninin bulunduğu saptanmıştır. Bu hastalıklarda nötrofili ve lenfopeninin kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (95).

Nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanan NLO'nın ise hem kardiyak hastalıklar hem de bazı sistemik hastalıklarda sistemik inflamasyonun bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Bu hastalıklar diyabetes mellitus, hipertansiyon, metabolik sendrom, hiperkolesterolemi, , serebrovasküler hastalıklar, sistemik lupus eritematozis ve maligniteler olarak bildirilmiştir (91). Aynı zamanda bu hastalıklardan birçoğu psoriasis hastalarında eşlik eden komorbiditeler olarak bilinmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen ilaç gruplarının yaş, cinsiyet, VKI açısından homojenize olduğu görülmüştür. Yaş ve cinsiyetlerinin benzerlik göstermesi, biyolojik nedenlerden kaynaklanabilecek yanıtıcı faktörleri ortadan kaldırmıştır. NLO değerinde bazal değerlere göre takip haftalarında

infliksimab ilaç grubu dışında azalma tespit ettik. Takip haftaları arasında istatistiksel farklılık adalimumab, etanercept, sekukinumab ilaç gruplarında ve tüm hastalarda anlamlı bulundu.

Şen ve ark. (116) 138 psoriasis hastası ve 120 sağlıklı kontrol ile gerçekleştirdikleri çalışmada NLO değerini , psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptamış ve PAŞİ skoru ile anlamlı korele bulmuşlardır.

12 vaka-kontrol çalışması değerlendirilen bir metaanalizde , toplam 1067 psoriasis hastası ve 799 hastasında, NLO değeri psoriasis hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (117).

Biyolojik ajanlarla tedavi edilen 182 psoriasis ve 50 psoriatik artritli hastada, tedavi sonrasında NLO değerinde bizim çalışmamıza benzer olarak azalma saptanmıştır (90). Fakat bu çalışmada NLO değerindeki azalma PAŞİ ile korele saptanırken biz PAŞİ ve NLO değerindeki değişim yüzdeleri pozitif korelasyon saptamadık.

NLO değerinde takip haftalarındaki bu anlamlı farklılık ve azalma psoriasisde sistemik inflamasyonu baskılamada etanercept, adalimumab ve sekukinumab'ın etkinliğini öne çıkıyor gibi görünüyor. Psoriasisde, NLO ve biyolojik ajan ilişkisini göstermeye çalışan araştırmalarda farklı sonuçların bildirilmiş olmasının nedeni çalışma gruplarının tek ilaç etkisini gösterecek şekilde izole edilmemiş olması olabilir. Bizden önceki çalışmaların hepsinde gruplarda metotreksat, siklosporin, steroid, retinoid kullanan hastalar gruplardan çıkarılmamıştır. Sistemik inflamasyonun değişiminin belirlenmesi ve hastaların takibinde gelişen komorbiditelerin biyolojik ajanlara göre farklılıklarını belirlemede, sadece tekli biyolojik tedavi kullanan cinsiyet, yaş ve ek hastalık açısından homojenize daha geniş hasta serileri bulunan çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Daha önceki bazı çalışmalarda (90) PAŞİ yanıtındaki azalmanın, NLO değerindeki azalmayla korele olduğu ve NLO değerinin psoriasis aktivitesinde kullanılabileceği bildirilmesine rağmen biz bu iki değer arasında korelasyon saptamadık. İki değer de tüm hasta grubunda takip haftalarında azalma göstermiştir, fakat biz hastalık aktivitesini

değerlendirmede NLO değerinin bir belirteç olarak kullanılmasının şu anki verilerle anlamlı olmadığını düşünmekteyiz.

Trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanan TLO değerinin subklinik klinik inflamasyon göstergesi olabileceği saptanmıştır. TLO değerinin kanser, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, otoimmün inflamatuvar hastalıklarda kötü prognoz göstergesi olabileceği bildirilmiştir. 182 psoriasis ve 50 psoriatik artrit hastasının biyolojik ajanlarla tedavi edildiği bir çalışmada, PLO değerinin tedavi sonrasında PAŞİ ile korele olarak azaldığı saptanmıştır (90). Bizim çalışmamızda PAŞİ ve TLO değerleri arasında pozitif korelasyon saptamadık. TLO değerinin NLO değeri gibi, hastalık aktivitesinde kullanılmasının uygun olmadığı görüşündeyiz. Bulgularda belirttiğimiz gibi, biyolojik ajanlarla tedavi sırasında takip haftalarında trombositopeni ve lenfositoz saptadık. TLO değerindeki azalma da bunlarla ilişkili olarak beklenebilecek bir sonuç olarak değerlendirilebilir. Takip haftalarında grafiksel olarak değerlendirdiğimizde bu azalma bazal değerlere göre 12.haftada belirgin olup, daha sonrası 24.takip haftasında plato çizmiştir. Yine NLO değerlerindeki istatistiksel sonuçlarımızla benzer olarak bu farklılığın adalimumab, etanercept ve tüm ilaç grubunda benzer şekilde anlamlı olması dikkat çekicidir. NLO ve TLO değerlerinin değişim yüzdeleri arasında da takip haftalarında pozitif korelasyon saptadık. TLO ve NLO 'nun subklinik inflamasyon belirteci olarak tanımlanmasından dolayı, iki değerde de benzer biyolojik ilaç gruplarında anlamlı olarak farklılık göstermesi ve bu değerlerde azalma saptanması, bu biyolojik ilaç gruplarının subklinik inflamasyonu azaltmada daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

MPV, trombosit fonksiyonunun ve aktivasyonunun bir göstergesidir (118). Ateroskleroz, diyabetes mellitus ve hipertansiyon durumlarında MPV yüksekliği bildirilmiştir (119-120). MPV ve PAŞİ yanıtı arasındaki analiz sonuçları literatürde farklılık göstermektedir, bazı çalışmalar MPV ve PAŞİ arasında kuvvetli korelasyon saptarken, bazı çalışmalarda anlamlı farklılık saptanmamıştır (121-123). Sekukinumab tedavi grubu dışında biyolojik tedavi kullanan psoriasis tanılı hastalarda takip haftaları arasında anlamlı değişim ya da PAŞİ ile MPV arasında ilişki saptanmadı. Hasta grupları iyi homojenize edilip, sadece biyolojik tedavi

etkisi değerlendirildiğinde MPV değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Bu nedenle MPV'nin psoriasis tanılı biyolojik ajan kullanan hastalarda sistemik inflamasyon ve tedavi yanıtını değerlendirmede aktif olarak kullanılması pek uygun görünmemektedir.

CRP, inflamasyon belirteci olmasının yanında, psoriasis hastalarında komorbidite olarak izlenen kardiyovasküler hastalıklar için de bağımsız bir risk faktörüdür. Orta-şiddetli psoriasis hastalarında da CRP skorunun yükseldiği bildirilmiştir. Bu durum CRP'nin psoriasis tedavisi yanıtın takibinde de kullanılabileceği fikrine neden olmuştur. Literatürde sistemik tedaviyle CRP değerlerinde azalma ve PAŞİ değerleriyle pozitif korelasyon saptanmıştır (124). CRP değerlerinde 12.haftada bütün ilaç gruplarında ve tüm hastalarda azalma saptanmıştır. Tek tek tedavi grupları gözden geçirildiğinde bu değişimin etanercept ve sekukinumab ilaç gruplarında belirgin olduğu saptanmıştır. Bu ilaç gruplarında takip haftaları arasında istatistiksel farklılık NLO ve TLO değerlerinde de paralellik göstermekteydi. NLO, TLO ve CRP'nin sistemik inflamasyon ve subklinik inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmesinin yanında, üç parametrenin de sonuçlarının aynı ilaç gruplarında birbiriyle uyumlu olması dikkat çekicidir. Bu analizlerde öne çıkan adalimumab, etanercept ve sekukinumab ilaç grupları subklinik ve klinik inflamasyon kontrolünde daha başarılı gibi görünmektedir. Biyolojik tedavilerle sistemik inflamasyonun kontrol altına alınması, inflamasyona bağlı kardiyovasküler hastalık riskinin de azaltılmasına katkıda bulunabilir. NLO, TLO ve CRP değerlerinin tedavi takibinde güçlü paralellik gösterdiği psoriasis tanılı hastalarda, basit ve ucuz olan bu sistemik inflamasyon belirteçleri hastalık kontrolünü değerlendirmede kullanışlı gibi görünmektedir.

Psoriasis komorbid hastalıkların başında metabolik sendrom gelmektedir. Metabolik sendrom; diyabetes mellitus, hipertansiyon, obezite ve hiperlipideminin birlikteliğidir. Psoriasis ve metabolik sendrom birlikteliği ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Psoriatik olgularda metabolik sendrom sıklığının normal popülasyonla göre yüksek saptanmasının yanında serum lipid düzeylerinin ve obezite görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir (125-127). Psoriasis keratinositlerdeki hiperproliferasyonun ve gastrointestinal sistemdeki değişikliklerin de lipid metabolizmasında bozulmaya yol

açabileceği belirtilmiştir (128,130). Psoriasis tanılı hastalarda lipit seviyeleri ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Lipit seviyelerindeki meydana gelen değişimlerin psoriasise sekonder olarak mı oluştuğu tam olarak aydınlatılamamıştır (129).

50 psoriasis ve 30 kontrol olgusu ile yapılan çalışmada psoriasis tanılı olguların total kolesterol ve LDL kolesterol değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (125). 72 psoriasis ve 30 kontrol olgusundan oluşan çalışmada, psoriasis tanılı olguların total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol değerlerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark gözlenmemiş, fakat trigliserid değerindeki yükseklik anlamlı saptanmıştır (126). 100 psoriasis hastası ve 100 kontrol olgusuyla yapılan bir diğer çalışmada, psoriasis tanılı hastalarda total kolesterol ve LDL kolesterol kontrol grubuna yüksek saptanırken, trigliserid ve HDL değerlerinde farklılık izlenmemiştir (127).

Diğer yandan biyolojik ajanların lipid profili üzerine etkileri konusundaki çalışmalar daha çok romatoid artritli hastalarda çalışılmış olup az sayıda psoriasis konu alan çalışma mevcuttur.

Ustekinumab kullanan 93 hastayı değerlendiren bir retrospektif kohort çalışmasında 24.haftada trigliserid ve serum glukoz seviyeleri anlamlı olarak artmış bulunmuş, fakat LDL, HDL ve aterojenik indekste anlamlı değişiklik izlenmemiştir (131).

Romatoid artrit tanısıyla anti-TNF- α tedavisi kullanan 34 hastayı değerlendirilen bir çalışmada total kolesterol ve HDL seviyelerinde anlamlı olarak artma saptanmış, trigliserid ve lipoprotein-a seviyelerinde ise anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Fakat hasta sayısının az olması ve metotreksat ile kombine biyolojik ajan kullanan hastaların dahil edilmesi, tek biyolojik ajan etkisini değerlendirmemesi araştırmanın en önemli eksikliğidir (132).

Romatoid artritte biyolojik tedavinin lipid profili üzerine etkisini değerlendiren iki metaanalizde TNF-alfa inhibitörü tedavisiyle trigliserid ve HDL seviyelerinde artış izlenmiş, diğer lipid değerleri ve aterojenik indeks normal aralıkta saptanmıştır. (133, 134).

Bu çalışmalardaki en önemli eksiklik izole biyolojik tedavi etkisini değerlendirecek biçimde hasta gruplarının izole edilmemiş olması, diğer hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin gruplardan dışlanmamış olmasıdır.

Psoriasisde biyolojik tedavilerin lipid profiline etkisini ele aldığımızda, çalışmamızda tüm gruplarda trigliserid değerlerinde artış gözlendi. Fakat diğer lipid parametrelerinde ve aterojenik indekste anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuçlara göre biyolojik tedavilerinin psoriasis tanılı hastalarda diğer kolesterol değerleri üzerinden ateroskleroz riskini artırmadığı söylenebilir. Bu değerlerin klinik takiplerde gereksiz yere değerlendirilmemesi öneriyoruz. Çalışmamızda, ek komorbiditesi olan hastalar da değerlendirilseydi muhtemelen bu dalgalanma daha dramatik düzeylerde izlenebilirdi.

Bütün ilaç gruplarında 12.haftada trigliserid seviyelerinde anlamlı olarak yükselme gözlenmesine rağmen bu farklılık ustekinumab kullananlarda ve tüm hasta grubunda anlamlı bulundu. Ustekinumab kullanan hastalarda trigliserid değerinde bazal değere göre 12.haftada %10.91 , tüm ilaç grubunda ise %3.2'lik artış saptandı. IL-12/23 blokajının metabolik parametreler üzerindeki etkileri psoriatik hastalarda büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, ustekinumab'ın 2. faz çalışmalarında tedavinin ilk 12 haftasında paradoksal olarak 13 kata kadar artmış IL-12 serum seviyeleri saptanmıştır (135). IL-12, serum trigliserid ve kolesterol üretimini indükleyen ve insülin direncine neden olan pro-aterojenik bir sitokindir (136). Bu durum çalışmamızdaki ustekinumab kullanan hastalarda görülen trigliserid yksekliliğinin mekanizmasını açıklayabilir. Özellikle ustekinumab ve biyolojik ajan tedavilerinden sonra trigliserid seviyelerinde yükselme gözlenebilir. Bu nedenle rutin kılavuzlarda önerilmemesine rağmen biyolojik tedavi alan psoriasis hastalarında (zellikle ustekinumab) metabolik sendrom ve komorbiditeler göz önünde bulunduğunda özellikle trigliserid düzeylerinin takibi uygun olucaktır. Psoriasis hastalarında artmış kardiyovasküler riski azaltmak için özellikle bu hastalarda obeziteyi azaltmak ve sigarayı bırakmak teşvik edilmelidir.

Etanercept, sekukinumab kullanan ilaç gruplarında ve tüm hasta gruplarında takip haftaları arasında AST değerleri arasında anlamlı farklılık izlendi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ve sekukinumab ilaç grubunda bu değerlerde 12.haftada yükselme daha sonra 24.haftada normal değer aralığına dönüş görülmüştür. Bu değerdeki yükselme biyolojik ajanlar için tüberküloz profilaksisinde kullanılan izoniazid kullanımına bağlı idiosenkratik reaksiyon olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, toplam hasta sayısının yüksek olmasına rağmen her bir tedavi alt tipinde yer alan hasta sayısının eşit olmaması özellikle sekukinumab ve infliksimab hasta grubu hastalarının diğer ilaç gruplarındaki sayılara göre nispeten daha az olması ve çalışmanın retrospektif olarak gerçekleştirilmiş olması olarak belirtilebilir.

Çalışmamızda biyolojik ilaçların lipid profiline etkisini analiz ederken değerleri etkileyebilecek tedavi öncesi veya tedavi sırasında ek sistemik tedavi alan, ailesel hiperlipidemisi bulunan , antilipidemik ilaç kullanan, sigara kullanan, sekonder hiperlipidemi yapabilecek nedenleri mevcut olan (hipotiroidizm, nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, obstrüktif karaciğer hastalığı, eş zamanlı beta-blokör, tiazid grubu diüretikler, oral kortikosteroid, retinoid veya siklosporin kullanımı) psoriasis tanılı hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu nedenle literatürde psoriasis tanılı hastalarda sadece biyolojik ajan etkisini inceleyip, beş biyolojik ajanın lipid ve hemogram profiline etkisini değerlendiren ilk çalışmayız.

Psoriasiste tedavi kılavuzlarını incelediğimizde, lipid profilleri takibinin biyolojik ajan takibinde şu an için önerilmediğini, hemogram takibi önerilmesine rağmen takipte hemogram değerlerinin takip haftalarıyla ilgili değişimiyle ilgili net veriler olmadığını görmekteyiz (60, 137). Özellikle trigliserid değerlerinin başta ustekinumab grubunda olmak üzere, tüm hasta grubu değerlendirildiğinde de artması dikkate alınmalıdır. NLO, TLO ve CRP değerleri psoriasis tanılı hastalarda sistemik inflamasyon değerlendirilmesinde anlamlı belirteçlerdir. Çalışmamız beş biyolojik ajanın lipid ve hemogram profilinde takip haftalarında oluşturduğu değişimleri ortaya koymuştur. Başta metabolik sendrom ve diğer komorbiditeler olmak üzere bu

parametreler sekonder faktörlerden de etkilenebildiği için, primer olarak ilaç etkisine bağlı olarak oluşan değişimlerin bilinmesi takiplerde gereksiz tetkik ve incelemelerin önüne geçicektir.



VI. SONUÇ

Psoriasis tanısıyla biyolojik tedavi kullanan hastalarda tek başına beş biyolojik ilacın lipid ve hemogram profiline etkisini incelediğimiz çalışmamızda;

- ◆ Sekukinumab ilaç grubu dışında diğer gruplarda 12.haftada hemoglobin değerlerinde artış ve daha sonra düşme izlendi. Adalimumab ilaç grubunda ve tüm hastalarda takip haftaları arasında hemoglobin değerlerinde anlamlı farklılık saptandı.
- ◆ Tüm hastalarda ve bütün ilaç gruplarında trombosit değerlerinde bazal değerlere göre 12. veya 24. haftalarda düşüş izlendi. Etanercept, ustekinumab ve sekukinumab ilaç gruplarında ve tüm hastalarda takip haftaları arasında trombosit değerlerinde anlamlı farklılık saptandı.
- ◆ Tüm hastalarda ve tüm ilaç gruplarında lenfosit değerlerinde bazal değerlere kıyasla 12. veya 24. haftalarda yükseliş izlendi. Adalimumab ve etanercept alan ilaç gruplarında ve tüm hastalarda lenfosit değerlerinde takip değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı.
- ◆ Tüm hastalar değerlendirildiğinde nötrofil, beyaz küre (WBC) , eozinofil , monosit, bazofil ve MCV değerlerinde takip haftaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
- ◆ TLO ve NLO değerlerinde adalimumab, etanercept ilaç gruplarında ve tüm hastalarda takip haftaları arası anlamlı olarak farklılık ve azalma saptandı.

- ◆ Etanercept, sekukinumab ilaç gruplarında ve tüm hastalarda takip haftaları arasında CRP değerlerinde anlamlı olarak farklılık saptandı.
- ◆ Tüm hastalarda ve sekukinumab dışında diğer ilaç gruplarında MPV değerinde takip haftaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
- ◆ PAŞİ değerleri hem hemogram analizi hem lipid analizi grubunda takip haftalarında anlamlı olarak azaldı.
- ◆ Tüm hastalarda ve ustekinumab ilaç grubunda trigliserid değerleri arasında takip haftaları arasında anlamlı farklılık ve artış saptandı.
- ◆ Tüm hastalarda ve ilaç gruplarında total kolesterol, LDL, HDL değerlerinde ve aterosjenik indekste takip haftalarında anlamlı farklılık saptanmadı.
- ◆ Etanercept ve sekukinumab ilaç gruplarında AST değerlerinde takip haftaları arasında anlamlı farklılık saptanırken, ALT değerleri arasında takip haftalarında anlamlı farklılık izlenmedi.
- ◆ 12.haftada bazale göre PAŞİ değeri değişim yüzdesi ile NLO, TLO, CRP ve MPV değerleri değişim yüzdesi arasında pozitif korelasyon saptanmadı. NLO ve TLO değerleri arasında ise pozitif korelasyon saptandı.
- ◆ Anti-TNF- α tedavisinin hem hepsidin hem de ferritin seviyelerini düşürmede rol oynayıp, hastalıktaki inflamasyonu azaltıp, serum demirini artırıp anemide düzelme sağladığını düşünmekteyiz.
- ◆ Klinisyenler anti-TNF- α tedavisi alan hastalarda trombositopeniyi içeren otoimmün sendromlar ile ilgili uyanık olmalıdırlar. Anti-TNF- α ajanlarının güvenliğine rağmen, biyolojik ilaç kullanan özellikle risk faktörü de bulunan hastalarda trombositopenilerin düzenli olarak izlenmesinin dikkate alınmasını önermekteyiz.
- ◆ Ailesel lenfoma riski bulunan hastalarda ve HIV pozitif hastalarda biyolojik ajan seçiminde ustekinumab öncelikli olarak planlanabilir. Takip haftalarında lenfositoz gelişimi pozitif tedavi yanıtı ile ilişkilendirilebilir. Psoriasis ve biyolojik ajan kullanımına bağlı malignite

riski arttığı için, lenfositoz gelişen hastaların klonalite açısından değerlendirilmesi, fizyolojik veya patolojik yükseklik ayrımı için önem taşımaktadır.

- ◆ Psoriasis tanılı hastalarda NLO, TLO ve CRP değerlerinin basit ve ucuz olarak değerlendirilebilen sistemik inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği düşünmekteyiz. Fakat bu değerlerin hastalık aktivitesini değerlendirmede bir belirteç olarak kullanılmasının şu ana kadarki verilerle anlamlı olmadığını düşünmekteyiz.
- ◆ MPV'nin sistemik inflamasyon ve tedavi yanıtında aktif olarak kullanılması anlamlı gözükmemektedir.
- ◆ Rutin tedavi kılavuzlarında önerilmemesine rağmen biyolojik tedavi alan psoriasis hastalarında (özellikle ustekinumab) metabolik sendrom ve komorbiditeler göz önünde bulunduğunda özellikle trigliserid düzeylerinin takibi uygun olacaktır. Fakat diğer lipid parametrelerinin klinik takiplerde değerlendirilmesi anlamlı gözükmemektedir.
- ◆ Çalışmamız, literatürde psoriasis tanılı hastalarda sadece biyolojik ajan etkisini değerlendirip , beş biyolojik ajanın (Adalimumab, etanercept, infliksimab, ustekinumab, sekukinumab) lipid ve hemogram parametrelerine etkisini inceleyen ilk çalışmadır.
- ◆ Hemogram ve lipid parametreleri sekonder faktörlerden de etkilenebildiği için, primer olarak ilaç etkisine bağlı olarak oluşan değişimlerin bilinmesi takiplerde gereksiz tetkik ve incelemelerin önüne geçecektir.

VII. ÖZET

Giriş ve Amaç: Biyolojik ajanların lipid profili ve hemogram profiline etkileriyle ilgili literatürde çelişkili veriler mevcuttur. Bu çalışmada amacımız, biyolojik ajanların psoriasis tanılı hastalarda lipid profili, hemogram parametreleri, NLO, TLO, MPV ve CRP üzerindeki etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak psoriasis tanısıyla en az 6 aydır biyolojik ajan kullanan (Adalimumab,etanercept, infliksimab,ustekinumab, sekukinumab) hastaların yaş, VKI, sigara kullanımı, bilinen ek hastalık, kullanılan ilaçlar, psoriasis için aldığı geçmiş tedaviler incelendi. 12.ve 24.haftalardaki takiplerinde lipid profilleri, CRP, hemogram parametreleri ve aterosjenik indeksleri, nötrofil/trombosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO), PAŞİ, MPV değerlendirildi. Dahil edilme kriterleri 210 hastaya uygulandıktan sonra hemogram parametreleri analizi grubunda 153 hasta, lipid profili analizinde 124 hasta değerlendirmeye alındı. Veriler normal dağılıma uygun olmadığı için non-parametrik testler uygulandı. İstatistiksel analizde Kruskal Wallis, Friedmann testi , ANOVA (Repeated measures of ANOVA), Spearman testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ kabul edildi.

Bulgular: Adalimumab ilaç grubunda ($p<0,05$) ve tüm hastalarda ($p<0,001$) takip haftaları arasında hemoglobin değerlerinde anlamlı farklılık saptandı. Etanercept ($p<0,001$) ve sekukinumab ($p<0,05$) ilaç gruplarında ve tüm hastalarda ($p<0,001$) takip haftaları arasında trombosit değerlerinde anlamlı farklılık ve azalma saptandı. Adalimumab ($p<0,001$) ve etanercept ($p<0,05$) alan ilaç gruplarında ve tüm hastalarda ($p<0,001$) lenfosit değerlerinde takip

değerleri arasında anlamlı farklılık ve artış görüldü. TLO ve NLO değerlerinde adalimumab, etanercept, sekukinumab ilaç gruplarında ve tüm hastalarda takip haftaları arası anlamlı olarak farklılık ve azalma saptandı ($p<0,05$). Etanercept, sekukinumab ilaç gruplarında ve tüm hastalarda takip haftaları arasında CRP değerlerinde anlamlı olarak farklılık ve azalma görüldü ($p<0,05$). Tüm hastalarda ve ustekinumab ilaç grubunda trigliserid değerlerinde takip haftaları arasında anlamlı farklılık ve artma saptandı ($p<0,05$). Ustekinumab ilaç grubunda trigliserid değerlerinde 12. Takip haftasında bazale göre %10.91, tüm hastalarda ise %3.2 artma saptandı. Tüm hastalarda ve ilaç gruplarında total kolesterol, LDL, HDL değerlerinde ve aterosjenik indekste takip haftalarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). 12.haftadaki bazal değere göre PAŞİ değişim yüzdesi ile NLO, TLO, CRP ve MPV değişim yüzdesi arasında pozitif korelasyon izlenmedi.

Sonuç: Biyolojik ajan kullanan psoriasis hastalarında ve özellikle ustekinumab ilaç grubunda trigliserid düzeylerinin takiplerde yakından izlenmesi gerekmektedir. NLO, TLO, CRP değerleri ucuz ve basit sistemik inflamasyon belirteci olarak kullanılabilir. Biyolojik tedavi sırasında hematolojik parametrelerde ve lipid profilinde bazı değişiklikler meydana gelmesine rağmen, bu değerler takip sırasında sekonder faktörlerden dolayı da değişim gösterebildiği için hangi değerlerin tedaviyle değişim gösterdiğinin bilinmesi yanlış yorumlamaların ve gereksiz testlerin önüne geçicektir.

Anahtar kelimeler: Psoriasis vulgaris, lipid profili, Nötrofil/lenfosit oranı, Platelet/lenfosit oranı

VIII. SUMMARY

Introduction : There are conflicting data in the literature regarding the effects of biological agents on lipid profile and hemogram profile. The aim of this study was to investigate effects of biological agents on lipid profile, hemogram parameters, NLO, TLO, MPV and CRP in patients with psoriasis.

Materials and Methods: This study is an observational and retrospective analysis of hemogram parameters (n:153) and lipid profiles (n:124) in psoriasis patients with in use of TNF- α -antagonists (adalimumab, etanercept, infliximab), interleukin (IL)12/23-antagonist ustekinumab and monoclonal anti-IL-17A antibody secukinumab. Patients who have been using these biological agents for at least 6 months within the diagnosis of psoriasis were examined for age, BMI, smoking, additional diseases, and past treatments for psoriasis. Lipid profiles, CRP, hemogram parameters and atherogenic index, neutrophil / platelet ratio, platelet / lymphocyte ratio, PASI and MPV were evaluated. In statistical analysis Kruskal Wallis, Friedman test, ANOVA, Spearman tests were used. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

Results: There was a significant difference in hemoglobin values between the follow-up weeks in the Adalimumab drug group ($p < 0.05$) and in all patients ($p < 0.001$). There was a significant difference and decrease in platelet values etanercept ($p < 0.001$) and secukinumab ($p < 0.05$) drug groups and in all patients ($p < 0.001$) between follow-up weeks. There was a significant difference and increase at follow-up weeks in the drug groups receiving adalimumab ($p < 0.001$) and etanercept ($p < 0.05$), in all patients ($p < 0.001$) on lymphocyte values. There were significant differences and

decreases in TLO and NLO values between follow-up weeks in adalimumab, etanercept, sekukinumab drug groups and all patients ($p < 0.05$). There was a significant difference and decrease in CRP values between etanercept, sekukinumab drug groups in all follow-up weeks ($p < 0.05$). There was a significant difference and increase in the triglyceride values between follow-up weeks in all patients and the ustekinumab drug group ($p < 0.05$). Triglyceride values were increased 10.91% at the 12th follow-up week in ustekinumab drug group, an increased of 3.2% in all patients compared to baseline. There was no significant difference in total cholesterol, LDL, HDL values and atherogenic index in follow-up weeks in all patients and drug groups ($p > 0.05$). According to the basal value at the 12th week, there was no positive correlation between the PASI change percentage and the NLO, TLO, CRP and MPV change percentage.

Conclusion: In patients with psoriasis under biological agent treatment, especially in ustekinumab, triglyceride levels should be closely monitored in the follow-up. NLO, TLO, CRP values can be used as a cheap and simple systemic inflammation marker. Although there are some changes in hematological parameters and lipid profile during biological treatment, knowing which values change with treatment will prevent false interpretations and unnecessary tests since these values may change due to secondary factors during follow-up.

Keywords: Psoriasis vulgaris, lipid profile, Neutrophil / lymphocyte ratio, Platelet / lymphocyte ratio

IX.KAYNAKLAR

1. Gül Ü. Psoriasis. Sağlıkın Başkenti Dergisi 2010 (16): 18-21.
2. Ünal ES, Gül Ü, Dursun AB, et al. Prediction of atopy via total immunoglobulin E levels and skin prick tests in patients with psoriasis. Turk J Med Sci 2017;47(2):577-58.
3. Griffiths CEM, Camp RDR, Barker JNWN. Psoriasis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. Rook's Textbook of Dermatology. 7th edn. Oxford: Blackwell, 2004:35.1-35.69.
4. Van de Kerkhof PCM. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al., eds. Dermatology. London: Mosby, 2003:125-149.
5. Odom RB, James WD, Berger TG. Psoriasis. In: JD William, Berger TG, Elston DM, eds. Andrew's Diseases of the Skin Clinical Dermatology. 10th edn. Philadelphia: WB Saunders, 2006:191-205.
6. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, et al: Dermatology. Second edition. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000:585-610
7. Nast A, Rosumeck S, Sammain A, et al. S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris--methods report. J Dtsch Dermatol Ges 2011;9(Suppl 2):64-84.
8. Consortium, I.P.G., The International Psoriasis Genetics Study: Assessing linkage to 14 candidate susceptibility loci in a cohort of 942 affected sib pairs. The American Journal of Human Genetics 2003;73(2):430-437.
9. Tüzün Y., Kotogyan A., Aydemir E.H., ve ark. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Dermatoloji, 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994:315-332.
10. Özbilir Ö, Gülekon A. Psoriaziste biyolojik tedaviler. Türkderm 2005;233-240.
11. Van de Kerkhof P, Nestlé F. Psoriasis. In: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J, editors. Dermatology. 3rd ed. New York: Elsevier Saunders, 2012;135-56.
12. Gürer MA, Adışen E. Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. Türkderm-Deri Hast ve Frengi Arşivi [cited 2018 Dec 1];42
13. McGinley A. M., Edwards S. C., Raverdeau M., et al. Th17 cells, γδ T cells and their interplay in EAE and multiple sclerosis. Journal of autoimmunity 2018;87: 97-108.
14. Christophers E. Pustular eruptions of palms and soles. Dermatology in General Medicine 1999.

15. Springate D. A., Parisi R., Kontopantelis E., et al. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a UK population-based cohort study. *British Journal of Dermatology* 2017;176(3):650-658.
16. Andressen, C.T. Henseler. Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 1982;33(4):214-217.
17. Van Steensel MA, Steijlen PM. Genetics of psoriasis. *Clin Dermatol* 1997 Sep 1 [cited 2018 Dec 2];15(5):669–75.
18. Şentürk N. Psoriyazis Etiyopatogenezi: Son Görüşler. *Türkiye Klin Dermatoloji - Spec Top* 2012 [cited 2018 Dec 3];5(3):8–20.
19. Schmitt-Egenolf M., Eiermann T.H., Boehncke W.H., et al. Familial juvenile onset psoriasis is associated with the human leukocyte antigen (HLA) class I side of the extended haplotype Cw6-B57-DRB1* 0701-DQA1* 0201-DQB1* 0303: A population-and family-based study. *Journal of investigative dermatology* 1996;106(4):711-714.
20. Kundakci N., Oskay T., Ölmez Ü. et al. Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population, according to the age at onset. *International journal of dermatology* 2002;41(6):345-348.
21. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1999;135:1490-1493.
22. Özdemir M., Koç E. Hastalığı Provake Eden Faktörler. In: Özdemir M, Koç E, editors. *Psoriasis Güncel Yaklaşımlar*. 1st ed. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012;25–8.
23. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007 Nov [cited 2019 Feb 27];25(6):606–15.
24. Blok S., Vissers W., Van Duijnhoven M., et al. Aggravation of psoriasis by infections: a constitutional trait or a variable expression? *European Journal of Dermatology* 2004;14(4):259-261.
25. Odom R., James W., Berger T. Seborrheic dermatitis, psoriasis, recalcitrant palmoplantar eruptions, pustular dermatitis, and erythroderma. *Andrew's Diseases of the Skin* 2000;214-8.
26. Weiss G., Shemer A., Trau H. The Koebner phenomenon: Review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2002;16(3):241-248.
27. Erdal E. Psoriasis etiyopatogenezi. *T Klin Dermatoloji* 2004;14:11-14.

28. Moon H.S., Mizara A., McBride S.R. Psoriasis and psychodermatology. *Dermatology and therapy* 2013;3(2):117-130.
29. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al., eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 5th edn. New-York: Mc Graw-Hill, 1999:495-521.
30. Küçüktürk E., Yorulmaz F., Piskin S. ve ark. Psoriasisste psikiyatrik belirtiler ve aleksitimi. *Türkderm* 1996; 30: 183-186.
31. Nalluri R., Arun B., Rhodes LE. Photoaggravated hand and foot psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* [Internet] 2010 Sep 9 [cited 2019 Feb 27];26(5):261–2.
32. Cassano N, Vestita M, Apruzzi D, et al. Alcohol, psoriasis, liver disease and anti-psoriasis drugs. *Int J Dermatol* [Internet] 2011 Nov [cited 2019 Feb 27];50(11):1323–31.
33. Higa-Sansone G., Szomstein S., Soto F., et al. Psoriasis Remission after Laparoscopic Roux-En-Y Gastric Bypass for Morbid Obesity. *Obes Surg* [Internet] 2004 Sep 1 [cited 2019 Feb 27];14(8):1132–4.
34. Guida B, Napoleone A, Trio R, et al. Energy-restricted, n-3 polyunsaturated fatty acids-rich diet improves the clinical response to immuno-modulating drugs in obese patients with plaque-type psoriasis: a randomized control clinical trial. *Clin Nutr* [Internet] 2014 Jun [cited 2019 Feb 27];33(3):399–405.
35. Ergun T. Etiopathogenesis of Psoriasis. *Türkderm-Arch Turkish Dermatology Venerol* [Internet] [cited 2019 Feb 14];42(Supp:2):18–22.
36. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MBM, et al. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005;152:1098-107.
37. Nestle F.O., Conrad C., Tun-Kyi A., et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *Journal of Experimental Medicine* 2005;202(1):135-143.
38. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* [Internet] 2006 Mar [cited 2019 Feb 14];54(3):67–80.
39. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003;361:1197–204.
40. Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:257-70.
41. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361:496-509.
42. Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol*[Internet] 2007[cited 2019 Feb 14];25(6):616–24

43. Jullien D. Psoriasis physiopathology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:10-23.
44. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: The immunogenetics of psoriasis. *cNat Rev Immunol* 2005;5:699-711.
45. Chamian F., Krueger JG. Psoriasis vulgaris: An interplay of T lymphocytes, dendritic cells, and inflammatory cytokines in pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:331-337.
46. Jullien D. Psoriasis physiopathology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:10-23.
47. Abanmi A, Al Harthi F, Al Agla R, et al. Serum levels of proinflammatory cytokines in psoriasis patients from Saudi Arabia. *Int J Dermatol [Internet]* 2005 Jan [cited 2019 Feb 14];44(1):82–3.
48. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol [Internet]* 2016 Jan 16 [cited 2019 Feb 14];38(1):11–27.
49. Nickoloff, B.J.F.O. Nestle. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *The Journal of Clinical Investigation* 2004;113(12):1664-1675.
50. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, et al. Increased Expression of Interleukin 23 p19 and p40 in Lesional Skin of Patients with Psoriasis Vulgaris. *J Exp Med [Internet]* 2004 Jan 5 [cited 2019 Feb 14];199(1):125–30.
51. Gandhi M, Alwawi E, Gordon KB. Anti-p40 Antibodies Ustekinumab and Briakinumab: Blockade of Interleukin-12 and Interleukin-23 in the Treatment of Psoriasis. *Semin Cutan Med Surg [Internet]* 2010 Mar [cited 2019 Feb 14];29(1):48–52.
52. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol [Internet]* 2016 Jan 16 [cited 2019 Feb 14];38(1):11–27.
53. Güneş, A.T.D. Altınar, Psoriyazisin Tarihçesi ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 2005;1(13):1-4.
54. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest [Internet]* 2009 Nov 16 [cited 2019 Feb 14];119(12):3573–85.
55. Gottlieb A.B., Chao C., Dann F. Psoriasis comorbidities. *Journal of Dermatological Treatment* 2008;19(1):5-21.

56. Mobini N, Toussaint S, Kamino H. Noninfectious erythematous, papular and squamous diseases. Lever's Histopathology of The Skin. Elder D.E, Elenitsas R, Johnson BL et al. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005;183-191.
57. Paul C, Gourraud PA, Bronsard V, et al: Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: Systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. J Eur Acad Dermatol Venerol 2010;24(Suppl 2):2-9.
58. Langley RG, Ellis CN. Evaluating Psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. J Am Acad Dermatol 2004;51:563-9.
59. Radtke MA, Reich K, Spehr C, et al. Treatment goals in psoriasis routine care. Arch Dermatol Res 2015;307:445-9.
60. Akyol M, Alper S, Atakan N ve ark. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu. Turkderm 2016;50:1-1
61. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. J Am Acad Dermatol [Internet] 2011 Jul [cited 2019 Mar 1];65(1):137–74.
62. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. J Am Acad Dermatol [Internet] 2009 Apr [cited 2019 Mar 3];60(4):643–59.
63. Samaraseka EJ, Sawyer L, Wonderling D, et al. Topikal therapies for the treatment of plaque psoriasis: Systematic review and network meta-analysis. Br J Dermatol 2013;168:954-67.
64. Ermertcan AT, Öztürkcan S. Psoriasis tedavisinde yenilikler. Dermatose 2004;3:64-71.
65. American Academy of Dermatology Work Group; Menter A, Korman NJ, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. J Am Acad Dermatol 2011;65:137-74.
66. Hendriks AG, Keijsers RR, de Jong EM, et al. Combinations of classical time-honoured topicals in plaque psoriasis: a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27:399-410.
67. McGill A, Frank A, Emmett N, et al. The anti-psoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. FASEB J [Internet] 2005 Jun [cited 2019 Mar 3];19(8):1012–4.

68. Hönigsmann H, Tanew A, Morison WL: Photo (chemo) therapy for psoriasis. In: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmetts CA (eds), *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*, 2nd edition. Berlin: Springer-Verlag, 2009;79-101.
69. Kutlubay Z., Karakuş Ö., Engin B., ve ark. Psoriasis: Klinik tiplere göre tedavi yaklaşımı. *Dermatoz* 2012;3:33-38.
70. Kanwar AJ, Yadav S, Dogra S. Psoriasis: What is new in nonbiologic systemic therapy in the era of biologics? *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76:622-633.
71. Posso-De Los Rios CJ, Pope E, Lara-Corrales I. A systematic review of systemic medications for pustular psoriasis in pediatrics. *Pediatr Dermatol* 2014;31:430-9.
72. Reitamo S, Erkkö P, Remitz A, et al. Cyclosporine in the treatment of palmoplantar pustulosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol* 1993;129:1273- 9.
73. Maza A., Montaudie H., Sbidian E., et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol [Internet]* 2011 May [cited 2019 Mar 4];25:19–27.
74. Paul CF, Ho VC, McGeown C, et al. Risk of Malignancies in Psoriasis Patients Treated with Cyclosporine: a 5 y Cohort Study. *J Invest Dermatol [Internet]* 2003 Feb 1 [cited 2019 Mar 4];120(2):211–6.
75. McGinley A. M., Edwards S. C., Raverdeau M., et al. Th17 cells, $\gamma\delta$ T cells and their interplay in EAE and multiple sclerosis. *Journal of autoimmunity* 2018;87:97-108.
76. Alper S, Akyol M, Atakan N., ve ark: Türkiye psoriasis tedavi kılavuzu-2012. *Turkderm* 2012;46:1-36.
77. van Geel MJ, Mul K, de Jager ME, et al. Systemic treatments in paediatric psoriasis: A systematic evidence- based update. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2015;29:425-37.
78. Blauvelt A. Ixekizumab: A new anti-IL-17A monoclonal antibody therapy for moderate-to severe plaque psoriasis. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16:255–263.
79. Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, et al. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl 2):116-23.
80. Wu D, Yue J, Tam LS. Efficacy and safety of biologics targeting interleukin-6, -12/23 and -17 pathways for peripheral psoriatic arthritis: a network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:563-71

81. Paul C, Lacour JP, Tedremets L, et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: A randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29:1082- 90.
82. Fobelo Lozano M. J., Serrano Giménez R., Castro Fernández M. Emergence of inflammatory bowel disease during treatment with secukinumab. *Journal of Crohn's and Colitis* 2018;12(9):1131-1133.
83. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I et al. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2001; 303:33-9.
84. Kutlu R, Oksuz A. Sigaranın Metabolik Sendrom ve Plazma Aterojenite İndeksi Üzerine Etkisi: Bir Olgu Kontrol Çalışması. *Med Bull Haseki* 2018;56:50-7
85. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/ HDL-C) as an atherogenic index: Correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein- depleted plasma (FER (HDL). *Clin Biochem* 2001;34:583-8.
86. Lateef A, Mohanty S, Reddy D, et al. Atherogenic index and protein fractions in Psoriasis. *Int J Med Public Health* 2011;1:25-30.
87. Min HK, Lee J, Ju JH, et al. Impact of TNF- α inhibitor on lipid profile and atherogenic index of plasma in axial spondyloarthritis: 2-year follow-up data from the Catholic axial Spondyloarthritis Cohort (CASCO). *Clin Rheumatol* 1–7.
88. Serio B, Paolino S, Sulli A, et al. Effects of anti-TNF alpha treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:414e9
89. Zangrilli A, Bavetta M, Scaramella M, et al. Long-term treatment of psoriatic patients with adalimumab reduces disease severity and maintains a favorable lipid pattern and a low atherogenic index. *G Ital Dermatol Venereol* 2018;153:146-54.
90. Asahina A, Kubo N, Umezawa Y, et al. Neutrophil–lymphocyte ratio, platelet–lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Response to therapy with biologics. *J Dermatol* 2017;44:1112-21.
91. Unal M, Kucuk A, Unal GU, et al. Mean platelet volume, neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in psoriasis. *Turkderm* 2015;49:112-6.
92. Cemil BC, Atas H. The Effect of Biological Treatment onto Systemic Inflammatory Markers and Plateletcrit in Psoriasis Patients. *Dicle Med J* 2016;43:477-83.

93. Chu SG, Becker RC, Berger PB, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:148-56.
94. An I, Ucmak D. Psoriasis vulgaris hastalarında nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi ve C-reaktif protein değerleri. *Dicle Tıp Dergisi* 2018;45.3:327-334.
95. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:789–96.
96. Pietrzak, A., A. Michalak-Stoma, G. Chodorowska J.C. Szepietowski, Lipid disturbances in psoriasis: an update. *Mediators of inflammation* 2010;2010.
97. Gisondi P, Girolomoni G. Psoriasis and atherothrombotic diseases: disease-specific and non-disease-specific risk factors. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:313-24.
98. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, et al. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2004;150:917-28
99. Corrado A, Di Bello V, d'Onofrio F, et al. Anti-TNF-alpha effects on anemia in rheumatoid and psoriatic arthritis. *Int J. Immunopathol Pharmacol* 2017;30(3):302-307.
100. Dilek N, Dilek AR, Sahin K, et al. Hepcidin expression in psoriasis patients. *Indian J Dermatol* 2014;59:630.
101. Brunasso AM, Massone C. Thrombocytopenia associated with the use of anti-tumor necrosis factor-alpha agents for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:781–5.
102. Stinco G, Piccirillo F, Patrone P. Transient and slight thrombocytopaenia induced by etanercept during treatment of psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol* 2008;88:281–2.
103. Pathare SK, Heycock C, Hamilton J. TNF- alpha blocker induced thrombocytopenia. *Rheumatology* 2006;45:1313–1314.
104. Yamaguchi T, Itoh M, Umezawa Y, et al. Acquired hemophilia A and fulminant diabetes mellitus possibly caused by adalimumab in a patient with psoriatic arthritis. *J Dermatol* 2017;44:3-4.
105. Vezzoli P, Violetti SA, Serini SM, et al. Cutaneous lupus erythematosus induced by adalimumab. *J Dermatol* 2011;38:283–284.
106. Pereira V.C., Costa K.H., De Oliveira L.R. Chronic Use of Adalimumab as Potential Cause of Severe Thrombocytopenia in Psoriatic Arthritis Patient: The Need for Regular Monitoring of Cytopenias. *Int J Blood Res Disord* 2016;3:020.

107. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, et al. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126:2194-201.
108. Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29:3-9.
109. Nikolaou V, Marinos L, Moustou E, et al. Psoriasis in patients with mycosis fungoides: A clinicopathological study of 25 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1848-52.
110. Fiorentino D, Ho V, Lebwohl MG, et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:845-54.e5.
111. Covach A, et al. A unique CD4+ large granular lymphocytosis occurring in patients treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors: report of 2 cases. *Hum Pathol* 2015;46(8):1237–1241.
112. Theodoridou A, et al. Reversible T- large granular lymphocyte expansion and neutropenia associated with adalimumab therapy. *Rheumatol Int* 2006;27(2):201–202.
113. Ursini F, et al. CD4+ T-cells lymphocytosis and reduction of neutrophils during treatment with adalimumab: challenge and dechallenge study. *Clin Immunol* 2010;135(3):499–500.
114. Picchianti Diamanti A., Lagana B., Cox M.C., et al. TCD4pos lymphocytosis in rheumatoid and psoriatic arthritis patients following TNF α blocking agents. *J. Transl Med* 2017;15-38.
115. Hoffmann JH, Knoop C, Enk AH, et al. Routine laboratory parameter dynamics and laboratory adverse events in psoriasis patients on long-term treatment with adalimumab, etanercept, and ustekinumab. *Acta Derm Venereol* 2017;97:705–710.
116. Sen BB, Rifaoglu EN, Ekiz O, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *Cutan Ocul Toxicol* 2014;33:223-227.
117. Paliogiannis P., Satta R., Deligia G., et al. Associations between the neutrophil-to-lymphocyte and the platelet-to-lymphocyte ratios and the presence and severity of psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med* 2019;19(1):37-45.
118. Park Y., Schoene N., Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: Methodological issues. *Platelets*, 2002;13(5-6):301-306
119. Erne P., Wardle J., Sanders K., et al. Mean platelet volume and size distribution and their sensitivity to agonists in patients with coronary artery disease and congestive heart failure. *Thrombosis and haemostasis* 1988; 59(02):259-263.

120. Rao A.K., Goldberg R.E., Walsh P.N. Platelet coagulant activities in diabetes mellitus: Evidence for relationship between platelet coagulant hyperactivity and platelet volume. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 1984;103(1):82-92.
121. Canpolat F., Akpınar H., Eskioğlu F. Mean platelet volume in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clinical rheumatology* 2010;29(3):325-328.
122. Saleh H., Attia E., Onsy A., et al. Platelet activation: A link between psoriasis per se and subclinical atherosclerosis—a case–control study. *British Journal of Dermatology* 2013;169(1):68-75.
123. Işık S., Kılıç S., Öğretmen Z., et al. The correlation between the psoriasis area severity index and ischemia-modified albumin, mean platelet volume levels in patients with psoriasis. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii* 2016;33(4):290.
124. Çerman A, Karabay A, Altunay. Psöriyazisli Hastalarda Sistemik Tedaviye Verilen Yanıtın C-Reaktif Protein ve Nötrofil-Lenfosit Oranı ile İlişkisinin Değerlendirilmesi: Ön Çalışma. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2016;26:71-75.
125. Filizci N, Aydın O, Bozdağ EK. Psoriasis vulgarisli hastalarda lipid profili, lipoprotein-a, apoprotein A ve B düzeylerinin PASI ile korelasyonunun değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2005;15:175-9.
126. Uyanık SB, Arı Z, Onur E, et al. Serum lipids and apolipoproteins in patients with psoriasis. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:65-8.
127. Pişkin S, Gürkök F, Ekuklu G, et al. Serum lipid levels in psoriasis. *Yonsei Med J* 2003;44:24-6.
128. Uyanık BS, Ari Z, Onur E, et al. Serum lipids and apolipoproteins in patients with psoriasis. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:65-8.
129. Seckin D, Tokgozoglu L, Akkaya S. Are lipoprotein profile and lipoprotein(a) level altered in men with psoriasis? *J Am Acad Dermatol* 1994;31:445-9.
130. Pietrzak A, Lecewicz-Torun B, Kadziela-Wypyska G. Changes in the digestive system in patients suffering from psoriasis. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska (Med)* 1998;53:187-94.
131. Ng C.Y., Tzeng I.S., Liu S.H., et al. Metabolic parameters in psoriatic patients treated with interleukin-12/23 blockade (ustekinumab). *J. Dermatol* 2017
132. Serio B, Paolino S, Sulli A, et al. Effects of anti-TNF- α treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:414– 9.

133. van Sijl AM, Peters MJ, Knol DL, et al. The effect of TNF- alpha blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: A meta-analysis, *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:393-400
134. Daïen CI, Duny Y, Barnèche T, et al. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: A systematic review with meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:862-8
135. Tzellos T, Kyrgidis A, Trigoni A et al. Association of ustekinumab and briakinumab with major adverse cardiovascular events: an appraisal of meta-analyses and industry sponsored pooled analyses to date. *Dermato-endocrinology* 2012;4:320–323.
136. Mishra M, Kumar H, Bajpai S et al. Level of serum IL-12 and its correlation with endothelial dysfunction, insulin resistance, proinflammatory cytokines and lipid profile in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94: 255–261.
137. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologic. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(4):1029–1072

X.EKLER

ETİK KURUL KARARI

T.C MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU							
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI				Biyolojik ajanların psoriasis ve psoriatik artritli hastalarda lipid profili ve hemogram parametrelerine etkisi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				-----			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐			
	Belge Adı			Açıklama			
	SİGORTA						
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ						
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU						
	İLAN						
	YILLIK BİLDİRİM						
	SONUÇ RAPORU						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:46			Tarih:07.10.2019			
	Araştırma dosyasının tekrar değerlendirilmesi konulu dilekçe; Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI				İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:				Prof. Dr. Ercüment ÖLMEZ			
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza	
Prof. Dr. Ercüment ÖLMEZ	Farmakoloji AD	MCBÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Asım ASLAN	K.B.B. AD	MCBÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Mehmet İbrahim TUĞLU	Histoloji-Embriyoloji AD	MCBÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Gönül TEZCAN KELEŞ	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD	MCBÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Nuran EKERBİÇER	Fizyoloji AD	MCBÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Beyhan ÖZYURT	Halk Sağlığı AD	MCBÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐		
Dr. Öğr. Üyesi Selim ALTAN	Tıp Tarihi ve Etik	MCBÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐		
Op. Dr. Levent DİNÇER	Genel Cerrahi	Manisa İl Sağlık Müdürlüğü	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒	-----	
Dr. Önder Ötku DATLI	Göğüs Hastalıkları	Manisa Devlet Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐		
Mukadder YILMAZER	Avukat	Rektörlük	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒	-----	
Hüseyin TUNÇAY	Sivil Üye	Tarifi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒	-----	
*:Toplantıda Bulunma Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ercüment ÖLMEZ İmza: Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.							

T.C
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Biyolojik ajanların psoriasis ve psoriatik artritli hastalarda lipid profili ve hemogram parametrelerine etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-----

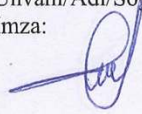
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
	TELEFON	236 233 51 77
	FAKS	236 233 14 66
	E-POSTA	etikkurul@cbu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Gülsüm GENÇOĞLAN			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Dermatoloji			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Manisa Celal Bayar Üniversitesi-Dermatoloji AD			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ	-----			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-----			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-----			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	27.08.2019 / 37472		Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	-----		Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	-----		Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ercüment ÖLMEZ
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.