

T.C.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİYOLOJİK İLAÇLAR İLE YÖNETİLEN PSORİASİS
HASTALARINDA İLACIN KESİLMESİNE VEYA DEĞİŞİMİNE
YOL AÇAN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Şeyda Ece OĞUZER

Tez Danışmanı

Doç.Dr.Leyla BAYKAL SELÇUK

TRABZON – 2022

T.C.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİYOLOJİK İLAÇLAR İLE YÖNETİLEN PSORİASİS
HASTALARINDA İLACIN KESİLMESİNE VEYA DEĞİŞİMİNE
YOL AÇAN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Şeyda Ece OĞUZER

Tez Danışmanı

Doç.Dr.Leyla BAYKAL SELÇUK

TRABZON – 2022

ÖNSÖZ

Birlikte çalıştığımız süre boyunca hem uzmanlık eğitimime ve hem kişisel eğitimime büyük katkıları olan Prof.Dr.Sevgi Bahadır ve Prof.Dr.Savaş Yaylı hocalarıma, dört yıl boyunca işime her gün zevkle, öğrenme isteğiyle gelmemi sağlayan ortamı yaratan canım hocalarım Doç.Dr.Deniz Aksu Arıca ve aynı zamanda tez danışmanım Doç.Dr.Leyla Baykal Selçuk'a,

Tüm sevgisiyle hep yanı başımda olan aileme, her konuda yol gösterici olan büyük şansım kıdemlilerime, kardeşlerim gibi sevdiğim asistan arkadaşlarıma, canım Burcuşuma ve ailemden uzaktayken ailem olan müstakbel eşim Oğuzhan Sağlam'a çok teşekkür ederim. Kadınlara özgü bulguları ortaya koymak için çabaladığım tez çalışmamı başarı peşinde koşan tüm kadınlara ithaf ediyorum.

Dr.Şeyda Ece Oğuzer

ÖZET

BİYOLOJİK İLAÇLAR İLE YÖNETİLEN PSORİASİS HASTALARINDA İLACIN KESİLMESİNE VEYA DEĞİŞİMİNE YOL AÇAN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

Amaç:

Bu çalışmada biyolojik tedavi altındaki psoriasis hastalarında ilacın kesilmesine veya değişimine yol açan faktörlerin ayrıntılı bir şekilde ortaya koyulması amaçlandı. Konu ile ilgili önceki çalışmalarda, biyolojik tedavi alan kadın hastalarda ilaçta kalım sürelerinin erkeklere göre daha düşük olduğu gösterilmiş olmakla birlikte bu durumun nedenlerine yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız esas olarak bu durumun sebeplerini, kadınlara özgü olabilecek sebepleri de dahil eden ayrıntılı bir sorgulama ile araştırmayı hedeflerken, aynı zamanda hastaların tedavi memnuniyetini de kısa ve pratik bir sorgulama ile ortaya koymayı planlamaktadır.

Gereç ve Yöntem:

Bu kesitsel çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji genel ve psoriasis polikliniklerine başvuran, klinik veya histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış, tedavisi biyolojik ilaçlar ile devam etmekte olan 18 yaş üstü hastalar ile gerçekleştirilmiştir. Hastalar polikliniklere izlem açısından başvurduğu sırada veya araştırmacıların dosya kayıtlarındaki telefonlar üzerinden hastayı araması ile olgu rapor formu doldurulmuş, hastalara dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKİ) anketi ve çalışmaya özel oluşturulan altı soruluk memnuniyet anketi uygulanmıştır.

Bulgular: Bu çalışmada 70'i (%44.8) kadın ve 86'sı (%55.2) erkek 156 hastanın toplam 396 biyolojik tedavi serisi verileri ortaya koyuldu. Erkek hastalara ait 202 tedavi serisi ve kadın hastalara ait 194 tedavi serisi karşılaştırıldı. Kadın hastalarda erkek hastalara göre depresyon, kaygı bozukluğu, uyku bozukluğu, ağrı ve kaşıntı semptomları ile psoriatik artrit varlığı daha sık gözlemlendi. Tedavi sonlandırma sebeplerini incelediğimizde "Etkisizlik" nedeni ile bırakma sebepleri kadınlarda anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p=0,025$). Diğer tedavi sonlandırma sebebi gruplarında cinsiyet açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Memnuniyet anketine

verdikleri cevaplara göre kadın hastaların erkeklere göre daha fazla “Yan etkilerden endişeleniyor” olarak bulundu ($p=0,020$). Diğer memnuniyet anketi soruları için cinsiyetler arası fark saptanmadı.

Sonuç: Kadın hastalarda biyolojik tedavi seri sayısının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. Kadın hastalar en sık etkisizlik nedeni ile tedavilerini sonlandırmaktaydı. İlaç reaksiyonları ve çocuk sahibi olma amacıyla sonlandırılan tedavi sayısı kadınlara özgü denilebilecek sıklıkta erkeklerden daha fazlaydı. Kadın psoriasis hastaları tedavilerini görünür alanlardaki lezyonlar ve erkek hastalara göre daha çok muzdarip oldukları ağrı semptomuna yanıt alamadıkları için sonlandırmaktaydı. Tedaviden düşük memnuniyet tedavi seri sayısını artırmaktaydı, ancak mevcut veriler cinsiyetlere özgü bir açıklama getirmedi.

Anahtar Kelimeler: psoriasis, kadın, biyolojik, ilaçta kalım, memnuniyet

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE FACTORS THAT CAUSE DRUG DISCONTINUATION OR CHANGE IN PSORIASIS PATIENTS MANAGED WITH BIOLOGICAL DRUGS

ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to reveal in detail the factors that lead to the discontinuation or change of the drug in psoriasis patients under biologic therapy. In previous studies on the subject, it has been shown that the duration of drug use is lower in female patients receiving biologic therapy, but there are not enough studies on the causes of this situation. While our study mainly aims to investigate the reasons for this situation with a detailed inquiry including the reasons that may be specific to women, it also plans to reveal the treatment satisfaction of the patients with a short and practical questionnaire.

Materials and Method: This cross-sectional study was carried out with patients over 18 years of age who applied to Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Dermatology general and psoriasis outpatient clinics, were diagnosed with psoriasis clinically or histopathologically, and were being treated with biologic drugs. A case report form was filled when the patients applied to the outpatient clinics for follow-up or when the researchers called the patient via the phone numbers in their file records, and the dermatological quality of life index (DYKI) questionnaire and a six-question satisfaction questionnaire created specifically for the study were applied to the patients.

Findings: In this study, data of a total of 396 biological therapy series of 156 patients, 70 (44.8%) female and 86 (55.2%) male, were presented. 202 treatment series of male patients and 194 treatment series of female patients were compared. Depression, anxiety disorder, sleep disturbance, pain and itching symptoms and the presence of psoriatic arthritis were observed more frequently in female patients compared to male patients. When we examined the reasons for discontinuation of treatment, the reasons for discontinuation due to "ineffectiveness" were found to be significantly higher in women ($p=0.025$).

There was no significant difference in terms of gender in the other treatment termination reason groups. According to their answers to the satisfaction questionnaire, female patients were found to be more "worried about side effects" than males ($p=0.020$). No gender difference was found for the other satisfaction survey questions.

Results: It was observed that the number of biological therapy series was significantly higher in female patients. Female patients most frequently terminated their treatment because of ineffectiveness. The number of drug reactions and the number of treatments terminated for the purpose of having a child was more common in women than in men and they have almost exclusively been reasons for women. Female psoriasis patients ended their treatment because of lesions in the visible areas and because they could not respond to the pain symptom they suffered more than male patients. Low satisfaction with treatment increased the number of treatment series, but the available data did not provide a gender-specific explanation.

Keywords: psoriasis, female, biological, drug survival, satisfaction

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
ÖZET.....	III
SUMMARY.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VII
KISALTMALAR DİZİNİ.....	X
TABLOLAR DİZİNİ.....	XII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XIII
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
Epidemiyoloji.....	4
Risk Faktörü ve Tetikleyiciler.....	4
Genetik Yatkınlık ve Aile Hikayesi.....	4
Obezite.....	5
Sigara ve Alkol.....	5
Hava Kirliliği ve Ultraviyole Işık Maruziyeti.....	5
Mental ve Mekanik Stres.....	6
İlaçlar.....	6
Aşılar.....	7
Enfeksiyonlar.....	7
Deri ve Bağırsak Mikrobiyomu.....	7
Patogenez.....	8
Keratinositler.....	8
Dendritik hücreler.....	8
T-lenfositler.....	9
Nötrofiller.....	9
Sitokinler.....	10
IL-23.....	10

IL-17.....	10
TNF- α	11
Klinik Bulgular.....	11
Plak Psoriasis.....	12
Guttat Psoriasis.....	12
Eritrodermik Psoriasis.....	13
Püstüler Psoriasis.....	14
Jeneralize Püstüler Psoriasis.....	14
Lokelize Püstüler Psoriasis.....	15
Palmoplantar Püstüler Psoriasis.....	15
Akrodermatitis Continua Suppurativa.....	15
Özel Lokasyonlar.....	16
Saçlı Deri Psoriasis.....	16
Tırnak Psoriasis.....	16
Genital ve İnvers Psoriasis.....	17
Palmoplantar Psoriasis.....	17
Histopatoloji.....	17
Psoriasis Şiddeti ve Yaşam Kalitesi Değerlendirilmesi için Kullanılan Ölçekler	
Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PASI)	19
Doktorun Global Değerlendirmesi (DGD)	19
Vücut Yüzey Alanı (VYA).....	20
Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (DYKI).....	20
Komorbiditeler.....	21
Psoriatik Artrit.....	22
Kardiyovasküler Hastalıklar.....	24
Obezite.....	24
İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları.....	24
Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı.....	25
Psikiyatrik Hastalıklar.....	25
Otoimmün Hastalıklar.....	26

Tedavi.....	27
Topikal Tedavi.....	27
Topikal Kortikosteroidler.....	27
Topikal D vitamini Analogları.....	28
Topikal Kalsinörin İnhibitörleri.....	28
Diğer Topikal Ajanlar.....	28
Fototerapi.....	28
Sistemik Tedavi.....	29
Metotreksat.....	29
Siklosporin.....	30
Asitretin.....	30
Anti-TNF ajanlar.....	31
Etanersept.....	32
Adalimumab.....	32
İnfliximab.....	32
Sertolizumab.....	33
Anti-IL12/23 ajanlar.....	33
Anti-IL-17 ajanlar.....	34
Anti-IL-23 ajanlar.....	35
GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
BULGULAR.....	39
Klinik ve sosyodemografik özelliklerin biyolojik tedavide kalım süresi ve tedavi serisi sayısı üzerine etkisi.....	41
Cinsiyetin psoriasis ilişkili semptomlar üzerine etkisi.....	42
Cinsiyetin tedavi sonlandırma sebepleri üzerine etkisi.....	43
Klinik ve sosyodemografik özelliklerin memnuniyet anket skorları üzerine etkisi.....	45
TARTIŞMA.....	48
SONUÇLAR.....	59
KAYNAKLAR.....	63
EKLER.....	74

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AMP: Antimikrobiyal peptid

ASH: Antijen Sunan Hücre

CASPAR: Classification criteria for psoriatic arthritis

COVID-19: Yeni koronavirüs Hastalığı

DGD: Doktorun Global Değerlendirmesi

DH: Dendritik Hücre

DNA : Deoksiribo Nükleik asit

DYKİ: Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi

EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

HCV: Hepatit C virüsü

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

HLA: Human Lökosit Antijeni

IL: İnterlökin

IR: İnsülin Resistansı

MDB: Major depresif bozukluk

MHC: Major Histokompatibilite Kompleksi

MPO: Miyeloperoksidaz

NAYKH: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

NE: Nötrofil elastaz

PASI: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi

PUVA : psoralen ultraviyole A

PsA: Psoriatik Artrit

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

RNA : Ribo Nükleik asit

TGF-B : Transforming Growth Factor- β

T helper: Yardımcı T hücresi

T reg: Regülatuar T hücresi

TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü alfa

TSQM: İlaç Tedavisi Memnuniyeti Anketi

UVA : Ultraviyole A

UVB : Ultraviyole B

VEGF: Vasküler Endoltelyal Büyüme Faktörü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VIP: Vazointestinal peptid

VYA: Vücut Yüzey Alanı

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi

Tablo 2. Psoriatik Artrit Sınıflamasında CASPAR kriterleri

Tablo 3. Kadın ve Erkek Psoriasis Hastalarında Tanımlayıcı Veriler

Tablo 4. Kadın ve Erkek Hastalarda Psoriasis İlişkili Semptomlar

Tablo 5. Tedavi Sonlandırma Sebepleri



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Plak psoriasis

Şekil 2. Eritrodermik psoriasis

Şekil 3. Püstüler psoriasis

Şekil 4. Psoriasis histopatolojik özellikleri

Şekil 5. Munro mikroabseleri



GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis, dünya çapında yaklaşık 125 milyon insanı etkileyen kronik immün aracılı inflamatuvar bir hastalıktır. Erkekleri ve kadınları eşit oranda etkiler (1). Psoriasis, kalıtsal bir hastalıktır, bireylerin genetik özellikleri hastalık duyarlılıklarını değiştirir. En yaygın şekli olan psoriasis vulgaris, özellikle HLA-C*06:02 aleli varlığının yarattığı genetik duyarlılık ile stres, sigara, obezite ve streptokok enfeksiyonu gibi çevresel tetikleyicilerin bir sonucu ortaya çıkar (2). Psoriasis hastalarının %70-80'i sınırlı/lokalize hastalığa sahip olup yalnızca topikal tedavi ile yönetilmektedir. Topikal tedavi, monoterapi olarak hafif şiddette psoriasis hastalarında kullanılır (Vücut Yüzey Alanı $\leq$ %10 / Psoriasis Alan Şiddet İndeksi $\leq$ 10 / Doktorun Global Değerlendirmesi $\leq$ 2 ve Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi $\leq$ 10) (3). Sistemik tedaviler, orta şiddette veya şiddetli psoriasis hastalarında tedavinin temelini oluşturur. Sistemik ilaçlar ayrıca saçlı deri, avuç içi ve ayak tabanı ve genital bölge gibi özel alanları içeren sınırlı alanlarda veya topikal tedavilere yanıt vermeyen dirençli hastalık durumlarında da kullanılmaktadır (1).

Türkiye'de psoriasis tedavisi için öncelikle seçilen konvansiyonel sistemik tedaviler metotreksat, asitretin ve siklosporindir. Bu tedavilere yanıtız veya intoleran hastalarda ise ülkemizde halen kullanımda olan biyolojik ajanlar, tümör nekroze edici faktör alfa (TNF- α) antagonistleri infliksimab, etanersept, adalimumab ve sertolizumab, anti-interlökin (IL)-12/23 antikorı ustekinumab ve anti-IL-17A monoklonal antikorları sekukinumab ve iksekizumab ile yakın zamanda onay alan ajanlar olan IL-23 monoklonal antikorları guselkumab ve risankizumabdır (4).

İlaçta kalım, bir ilacın tedavinin başlangıcından kesilmesine kadar geçen süreyi tanımlar ve biyolojik tedavisinde tedavi başarısının ölçütü olarak önemli kabul edilir. Uzun süreli tedavi devamı tedavi başarısının önemli bir göstergesidir (5). Psoriasis prevalansında cinsiyet açısından belirgin bir farklılık bulunmamasına rağmen, biyolojik tedavilere hastaların yanıtları ile ilgili cinsiyete özgü farklılıkların olduğu gösterilmiştir. Kadın hastaların erkek hastalara göre daha düşük ortalama ilaçta kalım sürelerine sahip olmasının, kadınların tedavi memnuniyetinin düşüklüğü ile açıklanabileceği ileri sürülmüştür (6).

Literatürde Hollanda'da 10 yıllık süre içinde 526 biyolojik tedavi periyodunu inceleyen çok merkezli bir çalışmada, tedavi sonlandırmada etkili iki faktör, kadın cinsiyet ve yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) olarak saptanmıştır.

Yüksek VKİ, etanersept ve kullananlarda etkisizlik nedeni ile tedaviyi bırakmanın bir prediktörü iken; kadın cinsiyet, incelenen üç ilaçta da (adalimumab, etanersept ve ustekinumab ilaçlarında) yan etkiler nedeni ile tedaviyi bırakmanın bir prediktörü olarak gösterilmiştir. İlginç olarak kadın ve erkek hastalar arasında adı geçen ilaçlara bağlı yan etkiler bu çalışmada benzer olarak bulunmuştur. Kadın hastalarda her üç ilaç için de ortalama ilaçta kalım sürelerinin düşük olmasının nedeni belirsiz olarak nitelenirken, hastalığın semptomları ve prognozu, tedavilerin sonuçları ve iletişim konularında cinsiyetler arası farklılıkların bulunabileceğine dikkat çekilmiştir (7).

Güncel bir derlemede kadın cinsiyet ve obezite yanında, etkisizlik ve advers olaylar, psoriasis hastalarında biyolojik tedavinin sonlandırılma nedenleri olarak belirtilmiştir. Kadın cinsiyete özgü düşük ilaçta kalım sürelerinin nedeni tam olarak bilinemese de, tedavi memnuniyetsizlikleri ve anti-ilac antikorların gelişimindeki biyolojik farklılıklar üzerinde durulmuştur (8).

Kliniğimizden 2020 yılında yayınlanan 125 hasta ve 211 biyolojik tedavi serisi içeren bir çalışmada, kadın cinsiyet, komorbiditelerin varlığı ve TNF-alfa inhibitörü kullanımı, önceden biyolojik tedavi almış hastalarda ilaç değişiminin pozitif prediktörleri olarak tanımlanmıştır. Daha önceki çalışma sonuçlarına benzer şekilde kadın hastalarda biyolojik tedavide kalım süreleri erkeklere göre düşük saptanmıştır (9).

Psoriasis hastalarında memnuniyeti ölçen anketler derlenmiş; beş tanesi psoriasise özgü olmak üzere on bir anketin güncel olarak kullanıldığı belirtilmiştir. Psoriasise özgü uygulanan PsoSat anketi “Mevcut tedavi beklentilerimi karşılıyor” ya da “Tedavinin yan etkileri beni oldukça rahatsız ediyor” gibi memnuniyeti ölçen sekiz maddeden oluşan bir ankettir. Her bir madde için beş puanlık Likert skalası kullanılmıştır, yüksek skorlar yüksek memnuniyeti göstermektedir (10). Psoriasise özgü Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış bir tedavi memnuniyet anketi bulunmamaktadır. Kadın cinsiyetinin kendine özgü tedavi memnuniyetsizlikleri olabileceği öngörüsü üzerine bu durumu araştıran çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır.

Hollanda’dan yapılan bir çalışmada, benzer kısıtlılıklar (Hollandaca anket mevcut olmaması ve maliyetler) nedeni ile çalışmaya özel bir anket oluşturularak psoriasis

hastalarının tedavi memnuniyeti, etkinlik, güvenilirlik, ilaç kullanımının uygunluğu, ilaç hakkında bilgilendirilme gibi ana başlıklar üzerinden değerlendirilmiştir (11). Sonuç olarak, psoriasis hastalarının mevcut tedavilerinden kısmen memnun olduğu görülmüş; en düşük memnuniyet skorları topikal tedavi altında olan hastalarda, en yüksek memnuniyet skorları ise biyolojik ajan tedavisi altında olan hastalarda bildirilmiştir.

Çalışmamızda hasta serimiz üzerinden, daha önceden ortaya koyduğumuz kadın hastalardaki ilaçta kalım düşüklüğünün nedenlerini kadınlara özgü olabilecek sebepleri de dahil eden ayrıntılı bir sorgulama ile incelemeyi hedefledik. Kısa ve pratik bir tedavi memnuniyeti anketi ile de bu incelemeye katkı vermeyi amaçlıyoruz.



GENEL BİLGİLER

Epidemiyoloji

Psoriasis dünya genelinde yaklaşık olarak 125 milyondan fazla insanı etkilemektedir, ülkemizde ise bu sayının 1 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir (1). Dünya çapında yapılan sistematik bir incelemede, psoriasis prevalansının yetişkinlerde yüzde 0.5 ila 1.4 ve çocuklarda yüzde 0 ila 1.4 arasında değiştiği bulunmuştur (12).

Psoriasis prevalansı, ekvatordan uzaklaştıkça artma eğilimindedir. En yüksek prevalans Norveç'tedir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da psoriasis sıklığı yaklaşık olarak %2'dir (13). Ülkemizde ise 2002 yılında Kundakçı ve ark. yaptığı çalışmada psoriasis prevalansı %1.3 olarak bulunmuş (14), 2012 yılında Serdaroğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %0.5 olarak bulunmuştur (15). Yaylı ve ark. Trabzon il merkezinde yaptığı çalışmada psoriasis prevalansı %1.1 olarak saptanmış olup, kadınlarda görülme oranı %1.2 iken erkeklerde bu oran %1.0 olarak belirtilmiştir (16).

Hastalık kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler. Hastalık her yaşta görülebilmekte ise de 30-39 ve 50-69 yaşlarında iki pik yapmaktadır. Erken başlangıç genellikle aile anamnezi ve kötü prognozla ilişkilidir (17,18).

Risk Faktörü ve Tetikleyiciler

Genetik Yatkınlık ve Aile Hikayesi

Genetik faktörler psoriatik hastalığa yatkınlığın yaklaşık %70'ini oluşturur (19). Psoriasis olan bireylerin yaklaşık yüzde 40'ının ailede hastalık öyküsü vardır. Monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlerden 2-3 kat daha sık görülür (20,21). Psoriatik hastalık riski her iki ebeveyn de etkilenmişse yaklaşık %40, bir ebeveyn etkilenmişse %14 ve bir kardeş etkilenmişse %6 olarak bulunmuştur (22).

Kromozom 6p21 üzerindeki majör histokompatibilite kompleksi (MHC) içindeki psoriasis hastalığına yatkınlık (PSORS1) lokusu, psoriasisin majör genetik belirleyicisi olarak kabul edilir (23,24). Psoriasis ile ilişkilendirilen diğer MHC genleri arasında, HLA-Cw6, erken başlangıçlı psoriasis için en önemli alleldir (25). HLA-Cw6'nın guttat psoriasis ile de güçlü bir ilişkisi vardır. Püstüler psoriasis IL36RN genindeki mutasyonlarla ilişkilidir (26).

Obezite

Kanıtlar, obezitenin psoriasis için bir risk faktörü olduğunu, mevcut psoriatik hastalığı şiddetlendirdiğini ve kilo vermenin aşırı kilolu bireylerde hastalık şiddetini iyileştirebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, ilişkinin yönü hala tartışılmaktadır ve hangisinin önce başladığını belirlemek için mevcut epidemiyolojik kanıtlar yetersizdir (27). Birçok çalışmada obezite, artmış vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresinin psoriasis gelişimi için önemli risk faktörleri olduğu bildirilmiştir. Ayrıca psoriatik hastalık şiddeti obez veya aşırı kilolu hastalarda daha yüksektir (28). Adipoz doku tarafından salgılanan TNF- α ve IL-6, psoriasisteki inflamatuvar duruma katkıda bulunabilir (27,28).

Sigara ve Alkol

Çoğu veri, sigara içmenin ve pasif içiciliğin psoriasis gelişiminde bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Sigara içindeki serbest radikaller oksidatif strese yol açar ve vasküler endotelial disfonksiyonu ve plazma viskozitesini artırabilir. Nikotin, IL-12, IL-2, TNF, INF- α ve granülosit monosit koloni uyarıcı faktör gibi sitokinlerin salgılanmasını artırabilir (28).

Alkol tüketimi ile psoriasis gelişimi arasındaki ilişki hala belirsizdir ve birçok çalışmada çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Çoğu çalışma psoriasis hastalarında alkol tüketiminin genel popülasyona göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, alkolün gerçek bir risk faktörü mü yoksa sadece psoriatik hastalığının bir sonucu mu olduğu hala belirsizliğini korumaktadır (29). Alkol alımının, kronik sistemik inflamasyonu tetikleyebilen lenfosit proliferasyonunu teşvik ederek proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırabileceği bilinmektedir. Çalışmalarda, alkol ve asetonun keratinosit proliferasyonunu uyarabildiği, alkol kullanımının TNF- α üretimi yoluyla var olan hastalığı daha da kötüleştirebileceği belirtilmiş; alkoliklerde, psoriatik hastalık inflamatuvar sürecine katkıda bulunabilecek proinflamatuvar sitokinlerin aktivitesinin yükseldiği gösterilmiştir (30).

Hava Kirliliği ve Ultraviyole Işık Maruziyeti

Hava kirliliğinin bileşenleri olan polisiklik aromatik hidrokarbonlar, uçucu organik bileşikler, oksitler, partikül madde, ozon, ağır metaller ve UV gibi çeşitli hava kirleticileri oksidatif stresi indükler (31). Bu mekanizmalar deri mikrobiyotasında değişiklikler yaratarak psoriasis lezyonlarının oluşumuna katkıda bulunur (32).

UV maruziyeti psoriatik hastalığı bazen yatıştırırken, bazı durumlarda hastalığı şiddetlendirebilir. UV'ye maruz kaldıktan sonra psoriasis semptomlarının kötüleşmesinin güneş yanığından sonra gelişen bir Koebner reaksiyonu veya eşlik eden başka bir fotosensitif hastalığın sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (33).

Mental ve Mekanik Stres

Psoriasis hastalarının %31-88'i stresi psoriasis için bir tetikleyici olarak bildirmektedir. Önceki yıl stresli bir olay yaşayan deneklerde daha yüksek bir psoriasis insidansı bildirilmiştir, bu da stresin yatkın bireylerde hastalığı tetiklemede bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Deride stres dendritik hücreleri aktive ederek derideki sinir uçlarından nöromediatörler ve katekolaminlerin salınmasına yol açarak psoriasis şiddetlenmesine katkıda bulunur. Stresli bir olayın ortaya çıkması ile psoriasis alevlenmesi arasındaki süre 15 gün ile 1 ay, hatta 3 veya 6 ay arasında değişen sürelerde bildirilmiştir (34).

Psoriasis hastalarında, çeşitli cilt yaralanmalarından sonra etkilenmeyen alanlarda cilt lezyonları ortaya çıkar; bu Koebner fenomeni olarak bilinir. Epidermisin mekanik olarak çizilmesi, keratinositleri EGFR-ERK/ yoluyla CCL20 ve CXCL8 üretmek için aktive eder, bu da Th17 hücrelerini ve nötrofilleri lezyonlara çeker. Yüksek IL-17A konsantrasyonları, keratinosit proliferasyonunu güçlü bir şekilde uyarır. Radyoterapi, lazer, ultraviyole B (UVB) tedavisi, yanıklar, böcek ısırığı gibi birçok travma Koebner fenomeni oluşturabilir. Psoriasis hastalarında Koebner fenomeni genellikle 10-14 gün içinde ortaya çıkar, ancak 3 gün kadar erken veya 2 yıl kadar geç de ortaya çıkabilir (35).

İlaçlar

Bazı ilaçlar psoriatik hastalığı başlatabilir ya da önceden var olan psoriasis alevlendirebilir. Sistemik kortikosteroidlerin veya yüksek potensli topikal kortikosteroidlerin hızlı kesilmesi, rebound etkisine neden olabilir ve psoriasis alevlenmesine neden olabilir (36). En yaygın olarak etken olabilen ilaçlar β -blokerler, lityum, antimalaryal ilaçlar, interferonlar, imikimod, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, terbinafin, tetrasiklin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve fibrat türevleridir (37,38). Son zamanlarda, onkolojik ve immünolojik endikasyonlar için kullanılan TNF- α antagonistleri, nivolumab ve pembrolizumab (anti-programlanmış hücre ölümü antikoru), bupropion (nikotin reseptör antagonisti), VEGF antagonistleri ve rituksimab (anti-CD20) gibi yeni ilaçların psoriasis

semptomlarını indüklediği veya şiddetlendirdiği bildirilmiştir (39). İlaça bağlı hastalık, plak, püstüler, eritrodermik, invers tip hastalığın yanı sıra tırnak, saçlı deri ve palmoplantar tutulum şeklinde ortaya çıkabilir.

Aşılar

Aşıların epidermal keratinositleri etkileyen sitokinleri artırarak psoriatik lezyonlara neden olabileceği gösterilmiştir. H1N1 influenza aşısının psoriatik alevlenmeleri tetikleme potansiyeline sahip olduğu, BCG aşısı ile tetiklenen psoriasis olgularının bulunduğu bilinmektedir (40). Adenovirus aşısı, tetanoz-difteri aşısı ve pnömokok polisakkarit aşısı gibi diğer aşılar tarafından tetiklenen psoriasis vakaları da bildirilmiştir (37). Bazı hastalarda COVID aşısı sonrası kronik plak psoriasis, palmoplantar psoriasis, guttat psoriasis, generalize püstüler psoriasis, yeni başlangıçlı psoriatik artrit vakaları bildirilmiştir (41).

Enfeksiyonlar

Beta-hemolitik streptokoklar, Candida albicans, HIV ve HCV dahil olmak üzere çeşitli organizmaların psoriasis tetiklediği gösterilmiştir (42).

Streptokok enfeksiyonu ve başta guttat tip olmak üzere psoriasis arasındaki ilişki 100 yıldan daha uzun bir süre önce belgelenmiştir. Klasik olarak boğaz enfeksiyonunu takiben tanımlansa da, psoriatik hastalık streptokok vulvovajiniti ve perianal streptokok enfeksiyonunu takiben de ortaya çıkar. Streptokok M yüzey antijeni ile insan keratinositleri arasındaki çapraz reaksiyon sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (43).

HIV enfeksiyonu, psoriasis başlangıcında veya alevlenmesinde doğrudan bir role sahip olabilir. CD8+ hafıza T hücrelerinin sayısındaki oransal artışın, HIV aracılı immünosupresyonda psoriasis alevlenmesinin öncü mekanizması olabileceğini düşündürmektedir. (44,45).

Deri ve Bağırsak Mikrobiyomu

Psoriasis hastalarında bağırsak mikrobiyotasının patojenik rolü üzerine yapılan son çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozun, regülatuar T hücrelerde fonksiyon bozukluğuna yol açıp Th17 ve ILC3'ün aktivasyonunu indükleyerek genetik olarak duyarlı bireylerde psoriasis'e yol açabileceğini düşündürmektedir (46).

Psoriatik lezyonlarda *S.aureus* sayısının arttığı ve *S.epidermis* sayısının ise azaldığı kanıtlanmıştır. Bunun yanında farklı çalışmalar Firmicutes, Actinobacteria ve Proteobacteria miktarlarındaki değişiklikler ile ilgili farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Bazı çalışmalar ciltteki mikrobiyota çeşitliliğinin sağlıklı cilttekinden daha düşük olduğunu göstermekteyken, aksi yönde kanıtların olduğu çalışmalar da mevcuttur (47).

Deri ve bağırsak mikrobiyomunda meydana gelen değişikliklerin psoriasis patogenezinde önemli bir rol oynadığına dair çok sayıda kanıt oluşmuştur ve mikrobiyomun restorasyonu psoriasis tedavi stratejileri arasında yerini almıştır (48).

Patogenez

Psoriasis, genetik olarak önceden belirlenmiş bireylerde çoklu eksojen ve endojen uyaranlar ile tetiklenen bir hastalıktır. Hastalık süreci, kronik bir inflamasyon oluşturan T hücreleri, dendritik hücreler ve keratinositler dahil hücreler ve sitokinler ağı sonucu oluşur (49).

Keratinositler

Epidermal keratinositler psoriasis oluşumuna birçok farklı mekanizma aracılığıyla katkıda bulunan çok önemli hücrelerdir. Bunlardan ilki, otoantijen kaynağı olabilmeleridir. Travma, enfeksiyon vb. nedenlerle hasarlanan epidermal keratinositlerden açığa çıkan “*self*” DNA ve RNA’ların ve keratinositlerden hasar/uyarı sonrasında açığa çıkan LL37 ve S100 gibi antimikrobiyal peptidlerin (AMP) psoriasisin neden olan otoantijenler olduğu ileri sürülmüştür. Hastalığın oluşumuyla ilgili güncel hipotezlerden birisi, LL-37’nin, hem bakteri DNA’sına, hem de hasarlı keratinositlerin açığa çıkardığı “*self*” DNA ve RNA’ya bağlanarak bir antijen-peptid kompleksi oluşturması ve inflamasyonu başlatmasıdır. Keratinositlerin ürettiği sitokinlerden IL-6 ve IL-1 ise miyeloid DH’lerin (mDH) aktive olarak IL-12, tümör nekroz edici faktör-a (TNF- α) ve IL-23’ü üretmelerine neden olur. Bu sitokinler hastalığın en önemli efektör hücreleri olan Th1 ve Th17 hücrelerinin farklılaşmasını sağlar (50).

Dendritik hücreler

Dendritik hücreler, içinde bulundukları dokulardaki antijenleri işleyen ve ardından yerel lenf düğümlerine göç ederek T hücrelerine doğal antijenlerini sunan hücrelerdir.

Bu süreç, T hücresi yanıtının ilgili dokulardaki uygun antijenlere göre uyarlanmasını sağlar. Antijenleri yakalayan olgunlaşmamış DH'ler, antijenlerini MHC moleküllerine veya CD1 ailesine sundukları lenf düğümünün T-hücre merkezine göç ederek olgunlaşır. Bu sunum, gerekli T-hücre proliferasyonu ve farklılaşması ile sonuçlanır. Miyeloid ve plazmasitoid DH'ler plakların epidermisinde ve dermisinde yüksek oranda temsil edilir. Dermal DH'lerin, IL-12 ve IL-23 salgılayarak hem TH1 hem de TH17 infiltratını aktive eder (49).

Virüs, bakteri veya kontrol edilmeyen hücre büyümesi ile tehdit edildiğinde DH'ler olgunlaşarak ASH'lere dönüşür. Bununla birlikte, güçlü bir uyarının yokluğunda, DH'ler ASH'lere olgunlaşmakta başarısız olur ve MHC molekülleri ile kendi peptitlerini sunar, böylece periferik toleransta yer alan regülatuar T hücreleri oluşturur. İmmünojenik ASH'ler ve T hücreler arasındaki bu denge bozulursa, inflamatuvar hastalıkların gelişimine neden olur (49).

T-lenfositler

T lenfositler Th1, Th2, Th17 ve Treg olmak üzere dörde ayrılmaktadır. mDH'lerden üretilen IL 12 aracılığı ile naif T hücresi Th1 hücrelerine dönüşmekte ve TNF- α ve INF- γ üretmektedir. Th1 hücreler proinflamasyon ve otoimmün yanıttan sorumludur. mDH'lerin ürettiği IL-1, IL-6, IL-23 ve TGF- β aracılığı ile naif T hücreleri Th17 hücrelerine dönüşmektedir. Th17 psoriasis patogeneğinde en kritik sitokinlerden biri olan IL-17'yi ve IL-21, IL-22, TNF- α üretimini sağlamaktadır (51).

Nötrofiller

Psoriatik nötrofiller, karmaşık inflamatuvar yolları içeren açık bir oksidatif stres birikimi ile miyeloperoksidaz (MPO), nötrofil elastaz (NE), proteinaz 3 ve katepsin G gibi proteazların degranülasyon yoluyla salınımına, ROS oluşumuna, inflamatuvar mediatörlerin proteolitik aktivasyonuna ve psoriasis otoantijen oluşumuna katılır (52).

Nötrofiller özellikle püstüler psoriasis ve guttat psoriasis gibi klinik tiplerde önemli rol oynar. Generalize püstüler psoriasis hastalarında yapılan bir çalışmada, nötrofilik püstüller

yakınındaki keratinositler tarafından belirgin IL-36 ekspresyonu tespit edilmiştir. IL-1 ve IL-36'nın sürekli aktivasyonu, kemokinlerin salgılanmasını, nötrofil infiltrasyonunu ve püstül oluşumunu indüklediğini göstermiştir (53).

Sitokinler

Psoriasis lezyonlarında enflamasyonu düzenleyen çeşitli sitokinler üretilir. Temel efektör sitokinler, IL-23 ve IL-17'dir. TNF- α bu sitokinlerin etkilerinin güçlenmesine ve/veya bu sitokinleri üreten hücrelerin korunmasına katkıda bulunarak önemli bir rol oynar. (54).

IL-17

IL-17A, psoriasisde en önemli efektör sitokindir. TNF- α ile sinerji oluşturarak, IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α dahil olmak üzere çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükler, koloni stimulan faktörler, kemokinler ve nötrofilleri aktive ederler. TH17 hücreleri tarafından salınan bu sitokinler TH1 sitokinlerine ek olarak keratinositler üzerinde etki eder ve psoriasis lezyonlarının karakteristik bulgusu olan epidermal hiperproliferasyon, akantoz ve hiperparakeratoz oluşumuna neden olur. Sonuç olarak çeşitli inflamatuvar yolların indüklenmesi ve keratinositlerin anormal proliferasyonu olmak üzere iki ana görevi vardır. IL-17A ve TNF- α ayrıca Th17 hücreleri ve gama delta T hücreleri gibi IL-17 üreten hücrelerin toplanmasında önemli roller oynayan CCL20'nin salınımını da indükler. IL-17A üretiminin temel kaynağı Th17 hücreleridir. Ancak dokuda yerleşik bellek CD8+ T hücreleri, gama delta T hücreleri, mast hücreleri ve nötrofiller tarafından da salgılanabilir (49,54).

IL-23

IL-23'ün birincil işlevleri, lenf nodlarında Th17 hücre üretiminin uyarılmasıdır. IL-23 reseptörleri, naif T hücrelerinde eksprese edilir. IL-23, IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi diğer sitokinlerle birlikte naif T hücrelerinin Th17 hücrelerine farklılaşmasını destekler. IL-23'ün inflamasyonda düzenleyici rol oynayan reglatuar T hücrelerini Th17 hücrelerine dönüştürdüğü bildirilmiştir. Dolayısıyla IL-23, psoriasis patogenezinde merkezi indükleyici sitokindir. IL-23 üretiminin ana kaynağı dendritik hücrelerdir (54).

TNF- α

Psoriasis hastalarında inflamasyondan bir sitokin ağı sorumlu olmasına rağmen, geniş hedef ve kaynakları nedeniyle TNF- α , doğal bağışıklık tepkisinin ana proinflamatuvar sitokinidir. Psoriatik lezyonlar yüksek konsantrasyonlarda TNF- α gösterirken, psoriatik artrit hastalarının sinovyal sıvı yüksek TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 konsantrasyonları gösterir. Psoriasisde TNF- α , adezyon moleküllerinin ekspresyonunu (hücreler arası adezyon molekülü 1 ve P- ve E-selektin), VEGF aracılığı ile anjiyogenezi, IL-1, IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar moleküllerin sentezini ve VIP yoluyla keratinosit hiperproliferasyonunu destekler. TNF- α , aktive edilmiş T hücreler, keratinositler, NK hücreleri, makrofajlar, monositler, Langerhans hücreleri ve endotel hücreleri tarafından üretilir (49).

Kısaca özetlemek gerekirse; çeşitli tetikleyiciler tarafından uyarılan miyeloid dendritik hücreler IL-12 ve IL-23 salgılar. IL-12, naif T hücrelerinin TH1 hücrelerine farklılaşmasını indükler. IL-23, TH17 ve TH22 hücrelerinin hayatta kalması ve çoğalmasını sağlar. TH1 hücreleri interferon gama (IFN- γ) ve TNF- α salgılar; TH22 hücreleri IL-22 salgılar; ve TH17 hücreleri IL-17, IL-22 ve TNF- α salgılar. Bu yollar arasında IL-23–TH17 yolunun baskın yolak olduğu düşünülmektedir. IL-23 hücre içi Tyk2-Jak2 ve STAT3 yolağını kullanır, bu da temel inflamatuvar mediatörlerin transkripsiyonuna yol açar. Bu sitokinler, keratinosit proliferasyonuna, anjiyojenik mediatörlerin ve endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artmasına ve immün hücrelerin lezyonlu deriye infiltrasyonuna yol açar (1).

Klinik Bulgular

Psoriasis hastalığının klinik özellikleri, hastalık tipine göre farklılık gösterir. Psoriasis varyantları arasında plak psoriasis, guttat psoriasis, eritrodermik psoriasis ve püstüler psoriasis bulunur. Tek bir kişide tipik olarak bir varyant baskın olsa da, zaman içinde bir kişide farklı varyantlar gözlenebilir ve farklı varyantlar aynı anda bir arada bulunabilir.

Plak Psoriasis

Plak psoriasis, tüm psoriasis hastalarının yaklaşık %90'ını oluşturur. Plak psoriasis keskin sınırlı, eritemli, skuamli yamalar veya plaklar olarak ortaya çıkar. Vücudun herhangi bir alanında ortaya çıkabilir. Yaygın olarak etkilenen bölgeler arasında saçlı deri, gövde, gluteal kıvrım, dizler ve dirsekler gibi ekstansör yüzeyler bulunur. Lezyonlar küçük, eritemli ve skuamli papüllerden kalın büyük plaklara kadar değişebilir. Etkilenen alanlar iyi sınırlı ve genellikle simetriktir. Koebner fenomeni pozitifdir; çizilme, kesik veya baskı gibi travmalar sonucu yeni psoriasis lezyonları gelişebilir. Genel olarak kaşıntılı bir hastalık olarak görülmesine de yaygın lezyonlar olması durumunda, saçlı deri ve genital bölge lezyonlarında kaşıntı olur (1).



Şekil 1. Plak Psoriasis

Guttat Psoriasis

Guttat psoriasis, psoriasis vakalarının %2'sini oluşturur ve çok sayıda 3 ila 5 mm'lik damla benzeri, pembe skuamli yamalar ile karakterizedir. Sıklıkla çocuklar ve ergenlerde görülür, tonsilit gibi bir β -hemolitik streptokok enfeksiyondan yaklaşık 2 hafta sonra gövdede 1 cm'den daha küçük çapta papüller şeklinde bulgu verir. Guttat psoriasis kendi kendini sınırlar ve genellikle 3-4 ay içinde düzelir. Guttat psoriasis hastalığı olan bireylerin sadece üçte birinin klasik plak psoriasis geliştirdiği gösterilmiştir (54, 1).

Eritrodermik Psoriasis

Eritroderma, psoriasisin ciddi, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir formudur, hastaların yaklaşık %2-3'ünü etkiler. Toplam vücut yüzey alanının %75'inden fazlasını kapsayan eritem, pullanma veya eksfolyasyon gözlenir. Saçlar dökülebilir, palmoplantar keratoderma eşlik edebilir. Tırnak tutulumu gözlenebilir, bazen tırnaklar dökülebilir. Ateş, üşüme, titreme, artralji, lenfadenopati gibi sistemik belirtiler eşlik edebilir. Kaşıntı ve cilt ağrısı yaşayan hastalarda hipotermi, yüksek debili kalp yetmezliği, elektrolit dengesizliği, sepsis gibi komplikasyonlar gelişebildiği için dermatolojik bir acil olarak tedavi edilir (55,56).



Şekil 2. Eritrodermik Psoriasis

Püstüler Psoriasis

Püstüler psoriasis, ortak özellikleri steril püstüller olan jeneralize püstüler psoriasis, palmoplantar psoriasis ve Hallopeau'nun akrodermatit continua alt gruplarını kapsar. Her ne kadar fenotipik ve genetik olarak psoriasis vulgaris'ten farklı olsalar da, bu alt tipler plak psoriasis lezyonları ile birlikte görülebilir ve bu nedenle psoriasis spektrumunda yer alırlar. Genetik olarak psoriasis vulgaris'ten farklı olarak, sırasıyla IL36RN, CARD14 ve AP1S3 olarak adlandırılan deri immunitésinin 3 geninden herhangi birinde meydana gelen mutasyonlarla ilişkili oldukları gösterilmiştir (57).

Jeneralize Püstüler Psoriasis

Jeneralize püstüler psoriasis hastalığı (JPP), püstüler psoriasis hastalığının nadir bir çeşididir. İlk olarak 1910'da von Zumbusch tarafından tanımlanan bu hastalık genellikle "püy gölleri" olarak görülen püstüllerle dolu akut, subakut ve kronik eritematöz ataklar ile kendini gösterir. Genellikle ilaç kullanımı veya enfeksiyon ile tetiklenir. Herhangi bir yaşı etkileyebilir, ancak en sık beşinci dekatta görülür. Kadınlarda daha sık görülür. Hamilelikte JPP, impetigo herpetiformis olarak da bilinir. Hem maternal hem de fetal morbidite nedeniyle gebelikte en tehlikeli dermatolojik durum olarak adlandırılmıştır (58).

Hastalığın gelişiminden terbinafin, rituksimab, amoksisilin, yerel kalsipotriol ve kortikosteroid kombinasyonu, katran içeren uygulamalar, lityum, hidroksiklorokin, steroid olmayan antiinflamatuvarlar, aspirin, sulfonamidler, vb farklı ilaçlar sorumlu tutulmuştur. Tümör nekroz edici faktör (TNF) inhibitörlerinin vücudun sitokin dengesini değiştirerek genetik olarak yatkın bireylerde plazmasitoid dendritik hücreler tarafından interferon-alfa üretiminde artışa neden olarak psoriasis ataklarına yol açtığı ileri sürülmektedir. Psoriasis nedeniyle kullanılan sistemik veya güçlü yerel kortikosteroidlerin, bazen de siklosporin gibi diğer sistemik tedavilerin aniden kesilmesi ya da dozunun azaltılması ataklara yol açabilmektedir. Ayrıca bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar, hamilelik, hipokalsemi, hipoparatiroidi, ultraviyole ve güneş yanıkları, kök hücre transplantasyonu, stres, aşı ve menstrüasyon ile ilişkilendirilen JPP olguları bildirilmiştir (58).

Hem hastalığın seyrine hem de klinik prezentasyona bağlı olarak JPP'nin birkaç alt tipi tanımlanmıştır.

- (i) Akut von Zumbusch tipi
- (ii) İmpetigo herpetiformis olarak adlandırılan gebelikte JPP
- (iii) Anüler JPP
- (iv) Psoriasis Vulgaris ile ilişkili JPP



Şekil 3. Püstüler Psoriasis

Lokalize Püstüler Psoriasis

Palmoplantar Püstüler Psoriasis

Palmoplantar püstüloz (PPP) olarak da adlandırılan PPPP, %0,01'lik prevalansı ile püstüler psoriasis varyantlarının en yaygın görülen tipidir. Hastalık, sigara ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır ve kadınlarda baskındır. Genellikle yetişkinlikte ortaya çıkar, şiddetli vakalarda hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde bozar ve tırnak hastalığı, artrit ve nadiren nötrofilik kolanjit gibi deri dışı tutulumlarla ilişkilidir. Hastalık genellikle kronik seyirlidir, aylarca sürebilen hastalısız dönemleri relapslar izler. Aseptik püstüler lezyonlar olarak ortaya çıkar ve daha sonraki aşamada yerini kahverengi maküler rezidü lezyonlara bırakır. PPPP'li hastalarda sternokostal ve manubrial alanların ağrılı şişmesi ile karakterize olan ve tanısı genellikle kemik sintigrafisi ile konulan SAPHO (sinovit, akne, püstüloz, hiperosteo, osteomyelit) sendromu tanımlanmıştır (57).

Akrodermatitis Continua Suppurativa (Hallopeau Hastalığı)

Akrodermatitis Continua Hallopeau (AKH) bir veya daha fazla parmağın nadir, kronik, ilerleyici bir steril püstüler erupsiyonudur. Lokalize bir püstüler psoriasis formu

olarak kabul edilir. Parmak ucunda hassas püstüller ve altta yatan eritem ile kendini gösterir. El parmaklarında ayak parmaklarına göre daha sık görülür. Erüpsiyon tipik olarak lokal travma veya enfeksiyonlardan sonra ortaya çıkar, ancak böyle bir öykü her zaman mevcut değildir ve enfeksiyöz, nöral, inflamatuvar ve genetik nedenler dahil olmak üzere çeşitli başka etiyolojiler tanımlanmıştır. Sıklıkla anonişi ile sonuçlanabilen onikodistrofi gibi geri dönüşü olmayan komplikasyonların yanı sıra distal falanksların osteoliziyle sonuçlanabilen osteite neden olabilir (59).

Palmopantar püstüloz ve Akrodermatitis Continua tanımlanırken hastanın psoriasis vulgarisi olsun olmasın üç aydan uzun süreli makroskopik steril püstüllerin bulunması şartı aranmakta ve püstüller el içi ayak tabanına yerleşmişlerse palmopantar püstüloz, tırnağı etkilemişlerse AK ismi tercih edilmektedir (60).

Özel Lokasyonlar

Psoriasisli hastalarda özel lokalizasyonların prevalansının tırnaklarda %23-27, skalpte %45-56, yüzde %49, avuç içi ve ayak tabanlarında %12-16 ve intertriginöz bölgelerde %36'ya kadar çıktığı tahmin edilmektedir.

Saçlı Deri Psoriasis

Psoriatik hastalarda skalp psoriasis tahmini insidansı %45-56'dır. Bir epidemiyolojik çalışmada, psoriatik hastaların %90'ına kadarının yaşamları boyunca bir noktada saçlı derinin hastalıktan etkilenmiş olabileceği bulunmuştur. Skalp psoriasis eritemli yamalar ve gümüş beyaz pullar olarak kendini gösterir. Etkilenen cilt aşırı derecede kurudur ve genellikle yüzeyinde çatlamaya ve kanamaya neden olur, lezyonlar çok kaşıntılıdır. Psoriatik hastalarda saçlı deri tutulumu, yaşam kaliteleri üzerinde önemli bir olumsuz etkiye sahiptir. Bu hastaların %70'inden fazlası günlük aktivitelerde zorluk bildirmektedir (61).

Tırnak Psoriasis

Tırnak psoriasis, psoriasis hastalarının %50-79'unu ve psoriatik artritli (PsA) hastaların %80'ini etkileyen refrakter bir hastalıktır. Tırnak psoriasisinin patogenezi hala tam

olarak aydınlatılamamıştır, ancak bazı özel inflamatuvar sitokinler ve kemokinler, psoriatik deri lezyonlarında tarif edilenlerle aynı görünmektedir. Matriks tutulumu tırnakta pitting adı verilen çukurlaşmalar, lökonişi, lunulada kırmızı noktalar ve tırnak plağının parçalanmasına neden olurken, tırnak yatağı tutulumu onikoliz, yağ damlası renk değişikliği, tırnak yatağında hiperkeratoz ve splinter hemorajilere neden olabilir (62).

Genital ve Invers Psoriasis

Psoriasis genital organları etkileyen en yaygın cilt rahatsızlıklarından biridir ve psoriatik hastaların yaklaşık %63'ü hastalıklarının seyri sırasında genital lezyonlar, %79'unda invers veya intertriginöz psoriasis gelişir. Bu bölgelerdeki psoriatik lezyonlar skuamli olmayabilir ve genital lokalizasyon, duygusal ve fiziksel sıkıntıların yanı sıra cinsel işlev bozukluklarına da neden olabilir. Genital psoriasis, vücut yüzey alanının sadece küçük bir bölümünü etkilemesine rağmen, yaşam kalitesi düşüklüğü ve önemli miktarda stres ile ilişkilidir. Erkeklerde daha sık görülürken, kadınlarda semptomların şiddeti daha fazladır. (63)

Palmoplantar Psoriasis

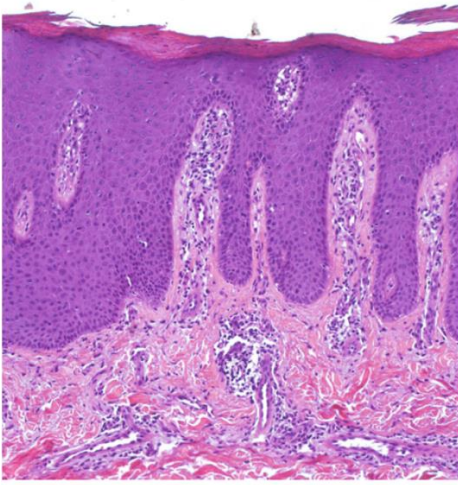
Palmoplantar psoriasis lokalize bir psoriasis varyantıdır ve tüm psoriasis vakalarının %3-4'ünü oluşturmaktadır. Hastalık, ağırlıklı olarak kalın skuamli püstüler lezyonlar, hiperkeratotik plaklar gibi birçok klinik formu ile ilişkili olabilir. Sadece avuç içi ve ayak tabanında lokalize olmakla birlikte fissürler ve hiperkeratoz günlük rutin aktiviteleri etkiler. Palmoplantar psoriasis genellikle ilk adım olarak topikal tedavi ile tedavi edilir. Topikaller başarısız olduğunda veya hastalık daha şiddetli hale geldiğinde sistemik tedaviye ihtiyaç duyulur. Bazen, klinik yanıtın yeterli düzeyde sürdürülmesi için biyolojik ajanlar gereklidir (64).

Histopatoloji

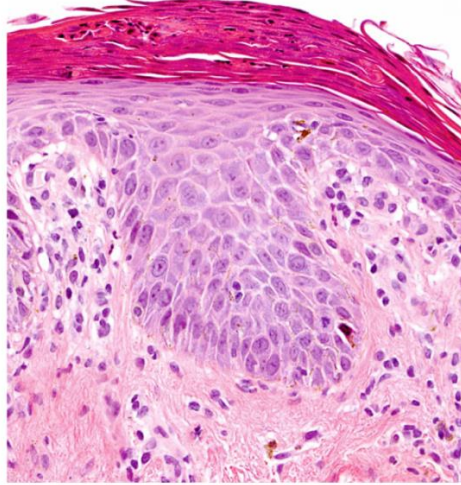
Psoriasisın histopatolojik klasik bulguları düzenli veya düzensiz hiperkeratoz, parakeratoz, akantoz, granüler tabakada incelme, retelerde aşağı doğru uzama, suprapapiller incelme, papiller dermis kapillerlerinde uzama, kıvrılma ve dilatasyon, bazen dermis ve

epidermiste inflamatuvar T hücre infiltratıdır. Mevcut olduğunda, nötrofillerin spongiotik bir püstül içerisinde toplanması sonucu oluşan Kogojun spongioform mikropüstülleri veya stratum korneumda nötrofillerin parakeratozla çevrili kümeler şeklinde birikmesi sonucu oluşan Munro mikroapseleri psoriasis için patognomonik olabilir (55).

Lezyonun dönemine göre histolojik bulgular değişir. Örneğin erken dönem lezyonlarında yalnızca yüzeysel perivasküler lenfositik infiltrat ve kapiller dilatasyon vardır. Atipik psoriasis vakalarında veya kısmen tedavi edilmiş hastalarda tanısal histolojik bulgular gözlenmeyebilir (55).



Şekil 4. Psoriasis histopatolojik özellikleri. Düzenli epidermal hiperplazi, parakeratoz, retelerde uzama.



Şekil 5. Munro mikroapseleri. Stratum korneumdaki bu nötrofil koleksiyonları psoriasis için karakteristiktir.

Psoriasis Şiddeti ve Yaşam Kalitesi Değerlendirilmesi için Kullanılan Ölçekler

Psoriasis şiddetini her yönüyle değerlendirebilen tek bir araç yoktur. Psoriasis şiddetinin tanımlanmasında en çok kullanılan ölçeklerden biri hastalığın eritem, kepek ve endürasyon/infiltrasyon gibi semptomlarını anatomik lokalizasyonlarına göre derecelendiren Psoriasis Alan Şiddet İndeksi'dir (PAŞİ). Hastalık şiddetini değerlendirmede sık kullanılan

diğer bir ölçek *hastalık şiddetini doktorun global değerlendirmesidir* (DGD). Temizden çok şiddetliye 5, 6, 7 basamakta derecelendirilen DGD iyileşmeyi ölçmek için kullanılabileceği gibi (dinamik DGD), belirli bir zaman dilimindeki şiddetini belirlemede kullanılabilir (statik DGD). Klinik araştırmalarda PAŞİ ile korelasyon gösteren DGD daha kolay ve pratik bir ölçek olması nedeniyle günlük pratikte tercih edilebilir. Tutulum gösteren alanların % dağılımını gösteren vücut yüzey alanı (VYA) PAŞİ uygulanamadığı durumlarda kullanılabilecek diğer bir basit ölçektir (4).

Psoriasis sosyal damgalamadan fiziksel kısıtlılığa ve duygusal bozukluklara kadar birçok alanda olumsuz etkileri olabilen kronik bir hastalıktır. Dolayısıyla günümüzde psoriasis şiddeti tanımlanırken hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisini hasta tarafından değerlendiren ölçeklere de yer verilmektedir ki bunların arasında en sık kullanılanı ve en çok kabul göreni Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi'dir (DYKİ) (4).

Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PASI)

PASI 1978 yılında Fredricksson ve Pettersson tarafından psoriasis hastalığının şiddetini değerlendirmek için geliştirilen bir ölçektir. Baş, gövde, üst ekstremité, alt ekstremité olmak üzere vücudun dört farklı bölgesi değerlendirilir. Baş bölgesi için 0.1, üst ekstremité için 0.2, gövde için 0.3 ve alt ekstremité için 0.4 katsayısı kullanılır. Her bölge için tutulan alan yüzdesi belirlenir ve 0-6 arasında puanlandırılır. Bu bölgelerde eritem, indurasyon ve deskuamasyon derecesi hesaplanır ve her bir parametre tutulum şiddetine göre 0-4 arasında puanlandırılır. Lezyonun kapladığı alan ve şiddeti aynı anda değerlendirilir. PAŞİ'nin maksimum skoru 72'dir. PASI sadece kronik tip plak psoriasis hastalığında kullanılmaktadır. Günümüzde tedavi takibinde PASI değeri en sık kullanılan parametrelerden bir tanesi olup tedavi başarısı için en az PASI 75 yanıtı elde edilmesi hedeflenmektedir (65).

Doktorun Global Değerlendirmesi (DGD)

Doktorun global değerlendirme için kullanılan ölçekler kliniklere göre farklılık göstermektedir ve kullanılan ölçekler 4 ila 10 puan arasında değişmektedir. Tümü tipik olarak ortalama eritem, plak elevasyonu ve dahil olan tüm lezyonların skuam kalınlığını değerlendirse de, ölçekteki belirli noktalar için kullanılan tanımlar biraz farklılık gösterir.

En yüksek puan değeri 5 puanlık bir ölçekte şiddetli (4) = çok belirgin plak yükselmesi, pullanma ve/veya eritem olarak tanımlanabilir; 6 puanlık bir ölçekte çok şiddetli (5) = lezyonların çoğunda sertleşme, eritem ve kabuklanmayı temsil edebilir. 7 puanlık bir ölçekte şiddetli (6) = çok belirgin plak yükselmesi, çok kaba pullanma ve/veya çok aşırı eritem; veya başka bir 5 puanlık ölçekte çok şiddetli hastalık olarak (5) = aşırı koyu kırmızı renk, çok şiddetli kalınlık ve çok şiddetli kaba kalın skuam tabakasını gösterir. Ek olarak, "açık", "hafif", "orta" ve "şiddetli" çoğu DGD ölçeğinde yaygın olarak kullanılan terimlerdir, oysa bazı DGD ölçekleri ayrıca "neredeyse net, " "hafif ila orta" ve "orta ila şiddetli" terimlerini kullanır. Ek olarak, DGD son noktaları klinik deneyler arasında değişiklik gösterir; bazıları etkinliği DGD puanında 2 puanlık bir azalma olarak tanımlarken, diğerleri net veya neredeyse net (DGD 0,1) değerlendirmesini nihai son nokta olarak kullanır (6).

Vücut Yüzey Alanı (VYA)

Psoriatik lezyonların VYA'nını tahmin etmek için en sık kullanılan yöntem, başlangıçta yanıkların yüzey alanını tahmin etmek için geliştirilmiş olan "dokuzlar kuralı"dır. Baş ve boyun için %9, her bir kol için %9, ön ve arka bacaklar için %9 ve 4 gövde kadranının her biri için %9 kapsama alanı olarak tanımlanır ve genital bölge %1 olarak tanımlanır. VYA, bir "el izinin" VYA'nın yaklaşık %1'ini yansıttığı varsayımıyla, hastanın etkilenen el bölgelerinin sayısı ile tahmin edilebilir (67).

Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ)

Dermatolojiye özgü testler içerisinde en önemli ve yaygın olarak kullanılan Dermatolojik Yaşam Kalite indeksi (DLQI= Dermatology Life Quality Index) dir. Hastalığın son bir hafta içinde sosyal ve fiziksel aktivasyonları etkileme şiddetini ölçmeye yöneliktir. DYKİ; hastanın semptomları, hissettikleri, günlük aktivite, boş zamanı değerlendirme, okul/iş hayatı, kişisel ilişkiler, tedavi temeline dayandırılarak dizayn edilmiş olup, 4 muhtemel cevabın olduğu toplam 10 soru (Tablo 1) içermektedir (68).

Tablo 1. Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi

Adı:
Soyadı:
Yaş:
Cinsiyet:
Tanı:
Giriş Tarihi:
Çıkış Tarihi:
Kontrol Tarihi:
Son 1 haftadır, cildinizde kaşıntı, ağrı, acı ve yanma hissettiniz mi? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Son bir haftadır cildiniz yüzünden kendinizi güvensiz hissettiniz mi veya utanç duygusuna kapıldınız mı? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Son bir haftadır cildiniz alışverişe gitmenize, ev işleriyle ya da bahçe işleriyle uğraşmanıza engel oldu mu? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Geçtiğimiz hafta içinde cildiniz giyim şeklinizi etkiledi mi? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Geçtiğimiz hafta içinde, cildiniz yapacağınız sosyal aktiviteleri ya da boş zamanlarınızı değerlendirme şeklinizi etkiledi mi? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Geçtiğimiz hafta içerisinde, cilt problemlerinizi herhangi bir spor faaliyeti yapmanızı engelledi mi? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Geçtiğimiz hafta cildinizdeki durum iş hayatınızı ya da çalışmanızı etkiledi mi? Evet Hayır
Eğer hayır ise, cildiniz iş hayatınızı veya çalışmanızda ne kadar problem olur? Çok Biraz Hiç olmaz
Geçtiğimiz hafta içerisinde, cildiniz; partneriniz, yakın arkadaşlarınız ve akrabalarınızla aranızda ne kadar problem olur? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Son bir haftada, cildinizdeki durum cinsel zorluklar çekmenize neden oldu mu? Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok
Son 1 haftada yapılan tedavilerden nasıl etkilendiniz? (zaman kaybı olması, evde karışıklık yaratması gibi) Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok İlgisi yok

0-1 puan “Etkilenme yok”, 2-5 puan “Hafif düzeyde etkilenme”, 6-10 puan “Orta düzeyde etkilenme”, 11-20 puan “Çok etkilenmiş”, 21-30 puan “Çok fazla etkilenmiş” olarak değerlendirilmektedir.

Komorbiditeler

Psoriasis hastalarındaki sistemik inflamasyon insülin direncinde artışa, endotel hücre disfonksiyonuna ve ateroskleroz gelişimine yol açar, bu nedenle kardiyovasküler hastalıklar psoriatik hastalıkta en önemli komorbiditelerden biridir (69). Psoriasis ile ilişkili komorbiditeler arasında psoriatik artrit, Crohn hastalığı, psikiyatrik hastalıklar ve üveit sayılabilir. Son yıllarda, bir bütün olarak metabolik sendrom ve bileşenleri psoriasis ile

ilişkilendirilmiştir. Son araştırmalar, psoriasis hastalarında çölyak hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ve erektil disfonksiyon prevalansının da arttığını göstermiştir. (70).

Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit (PsA), psoriasis hastalarının üçte birini etkiler ve psoriasisin en önemli komorbiditesidir. Psoriatik artrit (PsA), potansiyel olarak ilerleyici, eroziv, kronik, heterojen ve sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Altı klinik alanı etkileyebilir: periferik artrit, daktilit, entezit, psoriasis, psoriatik tırnak hastalığı ve aksiyel hastalık. Ancak, her hastada tüm alanların tutulumu olmaz ve etkilenen alanlar zaman içinde değişebilir (71).

Periferik artrit, PsA'da çeşitli eklemlerde ağrıya neden olabilir ve genellikle diz (%41), parmak (%26), kalça (%19), ayak bileği (%19) ve el bileğini (%16) tutar. Daktilite halk arasında 'sosis parmak' denir ve hastaların %48'inde ortaya çıkan tüm parmağın şişmesi ile karakterize edilen PsA'nın ayırt edici bir özelliğidir. PsA'nın diğer bir ayırt edici özelliği olan entezit, hastaların %35'inde bulunur ve tendon, bağ ya da eklem kapsülünün kemiğe girdiği alanın enflamasyonu olarak tanımlanır. Psoriatik lezyonlar ciltte gelişebilir ve tırnakları etkileyebilir. PsA'lı hastaların %50'ye varan oranında ortaya çıkabilen aksiyel semptomlar, hareketle düzelen sırt sertliği ve ağrı ile sonuçlanır (71).

PsA'nın patofizyolojisi psoriasis benzer ve IL-23-Th17-IL-17, TNF-alfa, ayrıca IL-22 gibi sitokinler patofizyolojisinde yer alır. Bu nedenle, psoriasis cilt lezyonlarının yok edilmesinde fayda sağlayan birçok sitokin hedefli biyolojik ve küçük molekülü inhibitörün aynı zamanda PsA'da eklem semptomlarını iyileştirmesi ve radyografik ilerlemeyi yavaşlatması için kullanılmaktadır (71).

Tablo 2. Psoriatik Artrit Sınıflamasında CASPAR kriterleri

İnflamatuvar eklem hastalığı (eklem, omurga veya enteziste) ve aşağıdakilerden ≥ 3 puan alınması ile	Puanlar
1. Psoriasis için kanıt Sınıflama anında mevcut Hastada kişisel psoriasis öyküsü Ailede psoriasis öyküsü	 2 puan veya 1 puan veya 1 puan
2. Tırnaklarda psoriatik distrofi Onikoliz, pitting ve hiperkeratoz	 1 puan
3. Negatif RF test sonucu	 1 puan
4. Daktilit Bir parmağın tamamen şişmesi Daktilit öyküsü	 1 puan veya 1 puan
5. Eklem etrafında yeni kemik oluşumunun radyolojik kanıtı Direkt el ve ayak grafilerinde eklem sınırlarında zor tanımlanan yeni kemik oluşumu (ossifikasyon). Ancak osteofit gelişimi dikkate alınmayacaktır.	 1 puan
CASPAR: Classification for Psoriatic Arthritis, ELISA: Enzim bağlı immünosorbent deneyi, RF: Romatoid faktör	

Kardiyovasküler Hastalıklar

Psoriasis varlığında kardiyovasküler risk faktörlerinin (hipertansiyon, dislipidemi, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, obezite) gibi komorbid durumlardan bağımsız olarak direkt kardiyovasküler hastalıkların da (inme, ateroskleroz, miyokart infarktüsü, koroner arter hastalığı ve endotelyal disfonksiyon) genel popülasyona göre daha sık görüldüğü bildirilmektedir (72).

Psoriasis ile majör advers kardiyovasküler olayların insidansındaki artış arasındaki ilişki çok sayıda epidemiyolojik çalışmada gözlemlenmiştir. McDonald ve Calabresi, hastaneye yatırılan 300 psoriasisli hastadan daha fazlasında vasküler hastalıklarla ilişkili riskin diğer dermatolojik rahatsızlıkları olan kontrollere göre 2.2 kat daha yüksek olduğunu ilk kez gösterdiler (73,74).

Psoriasis popülasyonunda kardiyovasküler olayların yüksek insidansı birkaç mekanizma ile açıklanabilir. Kardiyovasküler risk faktörlerinin ve metabolik bozuklukların prevalansının psoriasisli hastalarda yüksek oluşu kardiyovasküler yüke katkıda bulunur. Benzer şekilde, metabolik anormalliklerle birlikte sistemik inflamasyonun varlığı, bu hastalarda kardiyovasküler riski artırmak için sinerjistik bir şekilde hareket edebilir (75).

Obezite

Psoriasisle ilişkili önemli bir komorbidite obezitedir. Birçok çalışmada psoriasis hastalarında obezite prevalansı yüksek oranda bulunmuştur. Obezite vücut kitle indeksine göre değerlendirilir. Vücut kütle indeksinin (VKİ) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olması obezite şeklinde tanımlanır. Obezitede görülen proinflamatuvar aktivite ve genetik yatkınlık psoriasis gelişimine katkıda bulunabilir veya psoriasisli hastalarda artmış proinflamatuvar süreç, hayat kalitesindeki düşme, sosyal izolasyon, sağlıksız beslenme alışkanlıkları, artmış depresyon oranı, aşırı alkol tüketimi ve azalmış fiziksel aktivite obeziteye yol açabilmektedir (76).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

Crohn hastalığı olan hastalarda genel popülasyona göre psoriasis gelişme riski 7 kat, psoriasis hastalarında Crohn hastalığı gelişme riski 2,9 kat daha fazladır. Binus ve ark.

psoriasis ve eşlik eden İBH'ı olan hastalarda, sadece psöriazisli hastalardan daha yüksek komorbidite oranlarına (seronegatif artritis, tiroidit, diyabet ve lenfoma) sahip olduğunu bildirmişlerdir, bu durum ortak inflamatuvar yollar ve paylaşılan genetik risklerle açıklanabilir. Yakın tarihli bir çalışmada, psoriasis ve Crohn hastalığı tarafından paylaşılan yedi duyarlılık lokusu tanımlanmıştır (70).

Alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH)

Son çalışmalar, psoriasis hastalarında NAYKH prevalansının arttığını bildirmiştir. Psoriasisli hastaların psoriatik olmayan kontrollere göre daha yüksek NAYKH riski (OR: 2.15) sergilediğini ve bu riskin daha şiddetli psoriasisli hastalarda ve psoriatik artritisli hastalarda daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (77).

Psoriasis hastalarda artan NAYKH riski, psoriatik hastalarda artan metabolik sendrom prevalansına bağlanabilir. İlişkinin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar belirsizdir. İnsülin direnci (IR), iki durum arasındaki temel destekleyici bağlantı olabilir. IR'nin hem metabolik sendrom hem de NAYKH patogeneğinde merkezi bir rolü olduğu kabul edilir ve psoriasis hastalarında yaygın olduğu bulunmuştur. Ayrıca düşük dereceli sistemik inflamasyon psoriasis ve NAYKH arasındaki bağlantıya katkıda bulunabilir. Psoriatik ciltte proinflamatuvar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salgılanması, sistemik olarak etki edebilir ve IR ve yağlı karaciğeri destekleyen diğer metabolik düzensizlikleri teşvik edebilir. Psoriasis hastalarının metotreksat gibi potansiyel olarak hepatotoksik ilaçları almaya aday olmaları NAYKH oluşumuna ve şiddetlenmesine katkıda bulunabilir (77).

Psikiyatrik Hastalıklar

Psoriasis hastaları genel popülasyona göre daha yüksek depresyon riski altındadır. Ayrıca psoriasis hastalarında depresyon diğer komorbiditelerin riskini artırabilir. Prospektif bir kohort çalışmasında, psoriasis ve majör depresif bozukluğu (MDB) olan hastaların, MDB'si olmayan psoriasis hastalarına kıyasla psoriatik artritis gelişme riskinin önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur. Ek olarak, Egeberg ve ark. psoriasis ve eşlik eden depresyonu olan hastaların artmış miyokard enfarktüsü, felç ve kardiyovasküler ölüm riski altında olduğunu bulmuşlardır. Kardiyovasküler olayların gelişme riskinin artış sebebi psoriatik

hastalıkta bulunan kronik inflamasyon olabilir. Ayrıca, depresyonun geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak yüksek kardiyovasküler risk ve subklinik ateroskleroz ile ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle, psoriasis ve eşlik eden depresyonu olan hastalar, inflamasyona bağlı aterosklerotik plak gelişimi açısından daha büyük risk altında görünmektedir ve sonuçta kardiyovasküler olayların gelişme riski artmaktadır. Komorbid depresyon ayrıca psoriasis tedavisine uyumun azalmasına ve sonuç olarak kardiyovasküler riski azaltmaya yönelik tedavilere uyumu etkileyebilir. Bu nedenle, komorbid depresyonun saptanması ve tedavi edilmesi bu hastalarda komplikasyon gelişimini önleyebilir. Psoriasis anksiyete ve suisid düşüncesi ile de ilişkilidir. Psoriasis hastalarının intihar düşüncesi ve intihar davranışı sergileme olasılığı psoriasis olmayan kontrollere kıyasla iki kat daha fazla olarak bulunmuştur (78).

Otoimmün Hastalıklar

Psoriasis hastalarında immün aracılı bozuklukların sıklığında artış bildirilmiştir, ancak iki durum arasındaki kesin bir ilişki varlığı belirsizliğini korumaktadır. Şiddetli psoriasis olan hastalar, hafif şiddetli hastalara göre önemli ölçüde daha yüksek romatoid artrit, lupus ve Crohn hastalığı oranlarına sahip bulunmuştur. Ayrıca psoriasisin patogenezinde otoreaktif T hücrelerinin varlığının gösterilmesi, psoriasisin otoimmün bir yapıda olabileceğini düşündürmektedir. Kore çapında, popülasyon temelli, kesitsel bir çalışma, psoriasisli 267.230 hasta ve psoriasis olmayan 267.230 kontrol arasında psoriasis ile çeşitli immün aracılı romatizmal hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendirdi. Psoriatik hastalık, ankilozan spondilit, romatoid artrit, Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz ve dermatomiyozit/polimiyozit ile anlamlı olarak ilişkiliydi. Ayrıca, psoriasisli erkek hastalar, psoriasisli kadın hastalara kıyasla bu hastalıklar ile daha yüksek ilişkiler sergilemiştir. Büllöz pemfigoidli 287 hastayı ve 1.373 eşleştirilmiş kontrolü değerlendiren bir vaka-kontrol çalışması, büllöz pemfigoidli hastalarda kontrollere kıyasla psoriasis prevalansının daha yüksek olduğunu bulmuştur. Ek olarak, kesitsel bir çalışma psoriasis ile Hashimoto tiroiditi arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır (77).

Tedavi

Topikal Tedavi

Topikal ajanlar, klinikte hafif ve orta dereceli psoriasis tedavisi için sıklıkla birinci basamakta tercih edilir. Tüm hastalar nemlendiricilerin bol miktarda uygulanmasından fayda görür. Nemlendiricilerin tedavi edici etkisi yoktur ancak kaşıntı ve kepeklenmeyi engeller. Topikal tedaviler arasında D vitamini analogları, topikal kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri, katran bazlı preparatlar, ditranol, salisilik asit gibi keratolitikler ve topikal retinoidler yer alır (79,1)

Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler, proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerin down regülasyonu yoluyla antiinflamatuvar, antiproliferatif ve lokal olarak vazokonstriktif etkiler gösterir (1).

Topikal kortikosteroidler monoterapi olarak vücut yüzey alanının %10'undan azını etkileyen psoriatik hastalıkta önerilir. Önerilen başlangıç tedavisi, 4 hafta boyunca günde bir kez, haftalık maksimum 30 g dozda güçlü veya süper güçlü bir topikal steroid uygulanmasını içerir. Amaç, 4 haftalık indüksiyon fazının sonunda şiddette %75'lik bir iyileşme elde etmektir. Kalın plaklar ve palmar ve plantar psoriasis için oklüzyon önerilir. Düşük ve orta etkili topikal steroidler sadece yüz ve deri kıvrımlarındaki lezyonlar için endikedir. Topikal steroidler haftada iki kez lezyon bölgelerinde idame tedavisi olarak uygulanır. 6-12 hafta sonra dermatolojik inceleme yapılmalıdır (79).

Uzun süreli kullanımda atrofi, telenjektazi ve stria gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Hipotalamus, hipofiz ve adrenal bez ekseninin baskılanması gibi sistemik yan etkiler nadirdir. Yüksek etkili topikal kortikosteroidlerin geniş vücut yüzey alanlarında özellikle küçük çocuklarda uzun süreli kullanımının sınırlandırılmasıyla en aza indirilebilir (1).

Topikal D Vitamini Analogları

Topikal D vitamini analogları, hücreleri üzerindeki D vitamini reseptörlerine ve keratinositler üzerindeki D vitamini reseptörlerine bağlanarak keratinosit proliferasyonunu bloke eder ve keratinosit farklılaşmasını artırır. Günde iki kez kullanılan topikal D vitamini analogları, hastada böbrek yetmezliği olmadığı sürece serbestçe kullanılabilir. Birincil yan etki, hastaların %35'inde görülebilen ve tipik olarak zamanla azalan yanma ve tahriştir (1).

Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Kalsinörin inhibitörleri ön planda yüz, genital ve intertriginöz psoriasis tedavisinde lisans dışı bir şekilde kullanılmaktadır. Günde iki kez kullanılan kalsinörin inhibitörlerinin iki topikal preparatı vardır: takrolimus pomad (%0.03 ve %0.1) ve pimekrolimus krem (%1.0). Uzun süreli kortikosteroid kullanımının komplikasyonlarını azaltan bir mekanizma olarak, topikal kortikosteroid tedavisi sonrası pimekrolimus ile idame tedavisi önerilmiştir. Başlıca yan etkiler, sürekli kullanımla azalma eğiliminde olan yanma ve batma gibi lokal reaksiyonları içerir (80).

Diğer Topikal Ajanlar

Tazaroten, dirençli plaklar için topikal steroidlerle birlikte sınırlı bir yüzey alanı üzerinde idareli bir şekilde kullanılabilir. Salisilik asit, kalın, sınırlı psoriatik lezyonlar için ek tedavi olarak %5'lik bir konsantrasyonda önerilebilir. Ditranol ve katranlar artık mevcut uygulamada kullanılmamaktadır (79).

Fototerapi

Psoriasis tedavisi için birçok fototerapi türü geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Bunların arasında ilk olarak geniş bant ultraviyole B ışığı (BB-UVB, 290-320 nm) geliştirilmiş, ancak daha sonra daha etkili bir tedavi yöntemi olan dar bant ultraviyole B (NB-UVB, 311 nm) bu tedavi yönteminin yerini almıştır. Daha sonra 1997'de psoriatik plaklara yüksek dozlar uygularken etkilenmemiş cildi koruyabilen hedefleme yeteneğine sahip 308 nm'lik excimer lazerler geliştirilmiştir (81).

Işığa duyarlılaştırıcı bir ilaç ile ultraviyole radyasyonu birleştiren psoralen ultraviyole A (PUVA) tedavisi sistemik (oral, enjeksiyon) veya banyo/krem-PUVA şeklinde plak psoriasis hastalarını tedavi etmek için kullanılmıştır. UV ışığının yanı sıra pulse dye lazeri (PDL) 585-595 nm dalga boyu ile kullanılmaktadır. İlk olarak 1992 yılında Hacker ve Rasmussen tarafından psoriasis hastalarını tedavi etmek için kullanılmıştır (81).

Hem NB-UVB hem de excimer lazer stabil plak psoriasis için birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. PUVA'nın refrakter psoriatik plaklarda ve PDL'nin tırnak psoriasisinde tercih edilmesiyle, bu tedaviler plak psoriasisde ikinci basamak tedavi haline gelmiştir (81)

Fototerapi kontraendikasyonları otoimmün dermatozlardan lupus eritematozus ve dermatomiyozit, Kseroderma Pigmentozum gibi kanser riskinin arttığı genetik geçişli fotogenodermatozlar, Gorlin sendromu ve Albinizm olarak sayılabilir. PUVA tedavisi gebe ve emziren hastalarda kontraendikedir (82).

Sistemik Tedavi

Metotreksat

Metotreksat 1972'de FDA tarafından onaylanmıştır ve psoriasis tedavisinde 50 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Nükleik asitlerin sentezi için gerekli olan dihidrofolat redüktazın inhibitörüdür. Metotreksat, lenfoid hücrelerin proliferasyonunu azaltır ve bu immünosupresif etki sayesinde psoriatik lezyonları etkilediği düşünülmektedir (83).

Metotreksat tipik olarak haftada 7.5 mg ila 25 mg arasında değişen dozlarda 1 doz olarak veya 24 saatte 3 doza bölünerek uygulanır. Metotreksat ağızdan veya haftalık subkutan veya intramüsküler olarak uygulanabilir. Bazı klinisyenler 2.5 ila 5 mg'lık bir test dozu ile başlamayı, ardından kemik iliği baskılanmasını ölçmek için 5 ila 7 gün sonra bir tam kan sayımı yapmayı tercih ederken; bazı klinisyenler risk faktörü olmayan hastalarda 15 mg gibi terapötik dozlarda başlamayı tercih ederler. Tedavi ile ilişkili yan etkileri azaltmak için metotreksat ile eş zamanlı folik asit takviyesi önerilir (83).

Metotreksatın yaygın toksisiteleri, ilaç başlandıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkma eğilimindedir ve yorgunluk, anoreksiya, mide bulantısı ve stomatiti içerir. Diğer yan etkileri arasında pnömonit, miyelosupresyon, epidermal nekroliz ve hepatotoksisite yer alır (83).

Metotreksat teratojenik bir ilaç olup gebelik kategorisi X'tir. Kadın ve erkeklerde ilaç kesildikten 12 hafta sonrasına kadar kontrasepsiyon kullanımı önerilmektedir. Gebelik ve laktasyonda kesinlikle kontraendikedir. Diğer mutlak kontraendikasyonları şiddetli enfeksiyonlar, böbrek ve karaciğer yetmezlikleri, aktif hepatit, kronik alkol tüketimi, kemik iliği fonksiyon bozuklukları, immün yetmezlikler, aktif peptik ülser, akciğer fonksiyonunda belirgin azalma, ilaca aşırı duyarlılık olarak sayılabilir (84).

Siklosporin

Siklosporin, psoriasis için 1997'de FDA onayı almış güçlü bir immünosupresandır. T hücreleri ve IL-2 başta olmak üzere bazı sitokinleri baskılayarak aktivasyonun azalmasına neden olur. Oral olarak günde 3 ila 5 mg/kg doz aralığında kullanıldığında 12-16 haftada psoriasis plaklarında %80-90 iyileşme gözlenir. Genellikle dört hafta içinde hızlı etki gözlenir. Daha istikrarlı bir şekilde emilen modifiye mikroemülsiyon siklosporin formu reçete edilirse, daha düşük dozlar (günde 1 ila 3 mg/kg) daha uygundur. Siklosporin tedavisine kontrendikasyonlar, önceki PUVA tedavisi, anormal böbrek fonksiyonu, kontrolsüz hipertansiyon, malignite ve siklosporine aşırı duyarlılığı içerir (83).

Asitretin

Asitretin, psoriasis tedavisi için onaylanmış bir oral retinoiddir. Metotreksat ve siklosporin gibi diğer sistemik psoriasis tedavilerle karşılaştırıldığında, immünosupresif olmamasıyla benzersizdir. Bu nedenle, HIV, hepatit B, hepatit C veya malignite gibi kronik enfeksiyon öyküsü olan, sistemik immünosupresif tedaviye kontrendikasyonu olan ve topikal tedavinin yetersiz olması nedeniyle sistemik tedavi gerektiren, fototerapi alamayan psoriasis hastalarında kullanımı güvenlidir. Asitretin, püstüler psoriasis hastalığı için tercih edilen tedavilerden biridir. Asitretin, kronik plak psoriasis için monoterapi olarak daha az etkili olsa

da, diğer ajanlarla, özellikle UVB veya PUVA fototerapisiyle kombinasyon tedavisi, etkinliği artırabilir. Artmış hiperlipidemi riski nedeni ile hastalar düzenli lipid taramasından geçirilmelidir (85).

Asitretinin kullanımıyla ilgili çalışmalarda farklı görüşler bulunmaktadır. Genel öneri başlangıç dozu olarak 20-30 mg/gün başlanması, 2-4 haftalık aralıklarla değerlendirilerek dozun maksimum 75 miligrama kadar çıkarılması ve idame dozu olarak 25-50 mg/gün kullanılmasıdır. Ancak hastalar 40-45 mg/günün üzerindeki dozları yan etkiler nedeniyle tolere edememektedir. Bu nedenle ortalama 0,5 mg/kg/günün üzerindeki dozlar genellikle kullanılamamaktadır (86).

Asitretinin teratojenik etkilerinden dolayı kadınlara tedavi süresince ve tedavi bitiminden sonraki üç yıl boyunca kontrasepsiyon önerilmelidir. Asitretin tedavisinin kontraendikasyonları ciddi karaciğer ve böbrek yetmezliği, gebelik, üç yıl içerisinde gebelik planı olan kadınlar, emzirme ve alkol bağımlılığıdır (86).

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 hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. 2022 yılı itibari ile Türkiye’de halen kullanımda olan biyolojik ajanlar, tümör nekroze edici faktör alfa (TNF- α) antagonistleri infliksimab, etanersept, adalimumab ve sertolizumab pegol, anti-interlökin (IL)-12/23 antikoru ustekinumab ve anti-IL-17A monoklonal antikoru sekukinumab ve anti-IL-23 antikoru guselkumab ve risankizumabdır (86).

Anti-TNF ajanlar

Evre 3-4 kalp yetmezliğinin olması, aktif tüberküloz veya sepsis gibi başka bir ciddi enfeksiyon varlığı, ilaca karşı alerjik reaksiyon öyküsü, malignite varlığı (tedavi edilmiş nonmelanom deri kanseri ve 5 yıl önce tedavi almış maligniteler hariç), demiyelinizan hastalık, multipl skleroz canlı aşı, otoimmün hastalıklarda kullanılmamalıdır.

Etanersept

Etanersept, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen Fc IgG1 reseptörünün dimerik füzyon proteinidir. TNF'yi bağlayan p75 reseptörünün tamamen çözünebilir şeklidir. Etanersept, proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α 'yı bağlayarak reseptörleriyle etkileşimini bloke eder ve böylece TNF'nin inflamatuvar kaskadı aktive etmesini engeller.

Orta-şiddetli plak psoriasis tedavisinde önerilen ideal etanersept dozu ilk 12 hafta boyunca haftada iki kez 50 mg olup, ardından haftada 50 mg ile devam edilmesidir. Ancak tedavinin 12. haftasında tedavi etkinliği değerlendirildiğinde, PAŞİ-50 ile PAŞİ-75 arasında bir başarı oranı varsa ve dermatoloji yaşam kalite indeksi skoru da yüksekse haftada iki kez 50 mg etanersept ile devam edilebilir (4).

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. Ayrıca adalimumab TNF eksprese eden tüm mononükleer hücrelerin apoptozunu indükler.

Adalimumab subkutan enjeksiyonlar şeklinde uygulanmaktadır. Psoriasis tedavisinde ilk uygulamada 80 mg ve 1 hafta sonra 40 mg ile indüksiyon yapılır ve daha sonra tedavi düzenli aralıklarla 2 haftada bir 40 mg subkutan adalimumab uygulaması ile sürdürülür (4).

İnfliksimab

İnfliksimab, bir tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) inhibitörü olan kimerik (fare/insan) bir monoklonal antikordur. TNF-alfaya yüksek afinite ve spesifite gösterir. Bu mekanizmayla psoriasis ve TNF-alfa'nın artışı ile seyreden diğer inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılır. İnfliksimab, çözünebilir TNF-alfa'yı bloke etmenin yanı sıra transmembran TNF-alfa'ya bağlanarak kompleman fiksasyonu ve antikor aracılı sitoliz oluşturur. TNF-alfa ile stabil kompleksler meydana getirir, bu da hızlı etkisini açıklar. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2006 yılında onay almıştır.

Konvansiyonel tedavilerle yan etki gelişmiş, kontrendikasyon bulunan veya yanıtı şiddetli kronik plak psoriasis olan erişkin hastaların tedavisinde endikedir.

İnfliksımab intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmaktadır. Uygulama dozu 5 mg/kg'dır. Hastalarda 20mg/kg'a kadar iyi tolere edilir. İndüksiyon dozu 0, 2 ve 6. haftada uygulandıktan sonra her 8 haftada bir idame dozu verilir. Dozun kilograma göre belirlenmesi obez hastalarda kullanımında avantaj oluşturmaktadır. Tedavi sırasında klinik etkinliğin azalması durumunda 4 haftada bir doz aralığına geçilebilir (4).

Sertolizumab

Sertolizumab, TNF- α 'ya karşı humanize bir monoklonal antikorun polietilen glikol ile pegilize edilmiş Fab kısmından oluşur. Sertolizumab, konvansiyonel sistemik tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu orta şiddette veya şiddetli kronik plak psoriasis tedavisi için endikedir. Daha öncesinde psoriatik artrit için onayı bulunan sertolizumab, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 2018 yılında psoriasis tedavisi için onay almıştır.

Subkutan enjeksiyon ile uygulanan sertolizumabın orta şiddette veya şiddetli psoriasis hastalarında önerilen doz ve şeması, iki haftada bir 400 mg olup, bu doz 200 mg'lık iki enjeksiyon şeklinde gerçekleştirilir. Kilosu 90 kg altında olan hastalarda, 0., 2. ve 4. haftalarda 400 mg ve ardından iki haftada bir 200 mg şeklinde kullanımı önerilmektedir (4).

Anti-IL12/23 ajanlar

Ustekinumab

Ustekinumab, 2009 yılında FDA tarafından orta-şiddetli plak psoriasis tedavisi için onaylanmıştır ve yakın zamanda, altı yaşından büyük hastalarda psoriasis tedavisi için onay almıştır. Ustekinumab, hem IL-12 hem de IL-23'ün p40 alt birimine yüksek afinite ile bağlanan ve böylece IL-12/IL-23 aracılı inflamasyonu baskılayan bir insan IgG1 κ monoklonal antikorudur. Psoriasis hastalarında daha sık görülen PsA, ülseratif kolit ve Crohn hastalığını tedavi etmek için de onaylanmıştır (87). Ülkemizde ise 2013 yılından itibaren orta- şiddetli psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde onaylıdır (4).

100 kg'ın altındaki yetişkinler için doz, başlangıçta ve 4 hafta sonra 45 mg, ardından her 12 haftada bir 45 mg olacak şekilde subkutan uygulama şeklindedir. 100 kg'ın üzerindeki yetişkinler için, dozaj başlangıçta 90 mg ve 4 hafta sonra, ardından her 12 haftada bir 90 mg'dır (87).

Ustekinumab ile görülen en yaygın yan etkiler nazofarenjit, baş ağrısı, diş enfeksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları, baş dönmesi, orofaringeal ağrı, ishal, mide bulantısı, sırt ağrısı, myalji, artralji, yorgunluk, enjeksiyon bölgesinde eritem, ağrı ve kaşıntıdır. Ek advers olaylar, anafilaksi ve anjiyoödem gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarını içerir (87).

Anti-IL-17 ajanlar

Sekukinumab, orta-şiddetli plak psoriasis olan hastalarda kullanım için FDA tarafından 2015 yılında onaylanan ilk IL-17 inhibitörüdür. Daha sonrasında iksekizumab 2016 ve brodalumab 2017'de psoriasis tedavisi için FDA onayı almıştır (4). Birkaç meta-analizde, IL-17 inhibitörlerinin plak psoriasis için en etkili tedaviler arasında olduğu ve TNF-a inhibitörleri de dahil olmak üzere önceki tedavilerin çoğunun yerini aldığı bulundu.

Amerika klavuzu, eritrodermik psoriasis olan hastalarda monoterapi olarak iksekizumab veya sekukinumabı önermektedir. Jeneralize püstüler psoriasis olan hastalarda monoterapi olarak iksekizumabın kullanımını onaylamıştır. Sekukinumab da değerlendirilmiş ve jeneralize püstüler psoriasis tedavisinde umut vaat etmiştir, ancak kullanımı için öneri gücü sağlanamamıştır. Sekukinumab, orta-şiddetli palmoplantar püstülozisi olan erişkin hastalarda monoterapi olarak kullanılması önerilmiştir. Iksekizumab da değerlendirilmiş ve palmoplantar püstülozisi olan hastalarda yararı olduğu gösterilmiştir, ancak kullanımına ilişkin önerinin gücü sağlanamamıştır (88).

Sekukinumab 0, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda uygulanan 300 mg'lık bir başlangıç dozu, ardından her dört haftada bir 300 mg'lık bir idame dozu şeklinde subkutan uygulanmaktadır.

Iksekizumab 160 mg'lık bir başlangıç dozu ve ardından 12. haftaya kadar iki haftada bir 80 mg subkutan şekilde uygulanmaktadır. 12. Haftayı takiben, dört haftada bir 80 mg idame dozu uygulanır (88).

IL-17 inhibitörleri yeni başlangıçlı İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (IBH)'a neden olabilir veya önceden var olan IBH'ı alevlendirebilir. Amerika klavuzu IBH'ı iksekizumab ile tedaviye mutlak bir kontrendikasyon olarak kabul eder (88).

Anti-IL-23 ajanlar

Guselkumab ve risankizumab IL-23 sitokinine yüksek affinite ve yüksek spesifite ile bağlanarak IL-23'ün hücre yüzeyinde reseptörüyle etkileşmesini ve dolayısıyla proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını önler. Guselkumabın IL-17F'nin ve IL-22'nin mRNA ekspresyonunun azaltılması ve Th1 hücrelerinin ürettiği IFN- γ seviyelerinin artmasında önemli etkileri vardır. Bu sayede IL-12/Th1'nin korunmasına izin vererek ve IL-23/Th17 yolunu inhibe ederek etkisini ortaya çıkarmaktadır (4).

Guselkumab IL-23'ün p19 alt birimine bağlanarak IL-23'ün çeşitli immün hücrelerin yüzeyindeki IL-23 reseptörüne bağlanmasını önleyen, subkutan yolla uygulanan immünoglobulin G1 λ (IgG1 λ) izotipinde tamamen insan monoklonal antikordur. Guselkumab 0.hafta ve 4.haftalarda 100mg sonra 8 haftada bir 100mg subkutan olarak uygulanır. Risankizumab, IL-23'ün p19 alt birimine bağlanarak, IL-23'ün IL-23 reseptörü ile etkileşmesini önlemek üzere geliştirilen humanize IgG1 monoklonal antikorudur. Risankizumabın önerilen kullanım şekli 0.hafta, 4.hafta ve ardından 12 haftada bir subkutan olarak 150 mg uygulamadır (4).

En sık görülen yan etkiler enfeksiyonlar olup sıklıkla nazofaranjit ve diğer üst solunum yolları enfeksiyonlarıdır. Terapötik ajanlara veya taşıyıcılarına alerjik reaksiyon öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır (4).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız kesitsel bir anket çalışması olarak planlandı. Hastanemizin Dermatoloji Genel ve/veya Psoriasis polikliniklerine başvuran, öncesinde dermatolojik muayeneleri yapılarak, klinik ve / veya histopatolojik olarak Psoriasis tanısı almış, tedavisi biyolojik ilaçlar ile devam etmekte olan 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Hastalar polikliniklere izlem açısından başvurduğu sırada gerçekleştirildi ve dosya kayıtlarındaki telefonlar üzerinden hastalar arandı.

Çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan hastalar çalışma süresince polikliniğe başvuruları sırasında çalışmaya alındı, olgu rapor formu (Ek-1) dolduruldu, hastalara dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKİ) anketi (Ek-2) ve çalışmaya özel oluşturulan altı soruluk memnuniyet anketi (Ek-3) uygulandı.

Psoriasise özgü Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış bir tedavi memnuniyet anketi bulunmamaktadır. Kadın cinsiyetinin kendine özgü tedavi memnuniyetsizlikleri olabileceği öngörüsü üzerine bu durumu araştıran çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Bunlardan birinde, Hollanda'dan van Cranenburgh ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, benzer kısıtlılıklar (Hollandaca anket mevcut olmaması ve maliyetler) nedeni ile çalışmaya özel bir anket oluşturulmuştur. Ankette “tedavi etkinliği”, “tedavi güvenliği”, “tedavi kolaylığı”, “doktor-hasta iletişimi”, “tedavi hakkında yeterli bilgi sahibi olma ve “tedavinin organizasyonu” başlıkları altında altı tedavi memnuniyeti alanı belirlenmiştir. Maddeler, 5'li Likert tipi bir ölçek (1 = hiç memnun değilim, 5 = çok memnunum) ile yanıtlanmış, 1 ve 2 puanların memnuniyetsizliği yansıttığı kabul edilmiştir. Tüm maddelere verilen puanlar toplanarak toplam memnuniyet puanı hesaplanmıştır. Tüm tedaviler için, hastalar "tedavi etkinliği"ni en önemli olarak derecelendirmişler, "tedavi güvenliği" ve "doktor-hasta iletişimi", eşit derecede ikinci en önemli olarak derecelendirilmiştir. Biyolojik tedavi alan hastalarda ise, “tedavi etkinliği” yine ilk sıradayken, "doktor-hasta iletişimi" "tedavi güvenliği"nden daha önemli olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda van Cranenburgh ve ark.'nın çalışmaya özgü oluşturduğu ankete benzer şekilde kısa ve pratik bir anket (Ek-3) oluşturduk. Her bir madde için 1 ve 2 puan verenleri belirtilen yargıya katılmıyor olarak değerlendirdik. Anket sorularına verilen yüksek puanlar bazı durumlarda tedavi memnuniyetini gösterirken (örn. “Tedaviden memnunum” yargısına 5 puan vermek), bazı durumlarda tedavi ile ilgili olumsuz geri bildirimleri göstermekteydi (örn. “Tedavime bağlı yan etkiler beni endişelendiriyor yargısına 5 puan vermek).

Total bir memnuniyet skorunu yorumlamak yanlış sonuçlara yol açabilirdi, bu nedenle tedavi memnuniyet anketindeki altı sorunun her biri kendi içerisinde değerlendirildi.

Bırakma sebeplerine dair ayrıntılı sorgulama, etkisizlik, yan etkiler, ilaca ilişkin durumlar, hastaya ait kişisel kararlar veya durumlar ve çevresel faktörler başlıkları altında her bir başlığa ait olabilecek olası yirmi dokuz bırakma sebebini (Ek-4) içermektedir. Her hasta en az kesilen tedavi serisi kadar işaretledi ve aynı tedavi serisi için 1’den fazla sebep işaretleme seçeneği mevcuttu.

Örneğin; biyolojik tedavisi sonlanan bir hasta etkisizlik başlığı altında “Başlangıçta fayda gördüm, ancak sonra ilacın etkisi azaldı, şikayetlerim yeniden arttı.” ve yan etkiler başlığı altında “Deri, solunum yolları veya idrar yolları gibi sistemleri etkileyen şiddetli enfeksiyonlar geçirdim.” maddelerini işaretleyebildi.

Tedavi kesintisi/değişimi yaşayan ve mevcut tedavisi en az üç aydır devam eden bütün hastalara tüm veri formu (ilaç kesimi üzerine ayrıntılı sorgulama, memnuniyet anketi ve DYKİ) uygulandı, tedavisi başlanan ilk biyolojik ilaç ile halen devam etmekte olan hastalara ise ilaç kesilmesi üzerine ayrıntılı sorgulama yapılmadı. Son tedavisinde üç ayı doldurmayan hastalar ise bu süre tamamlandığında memnuniyet anketi ve DYKİ anketini doldurdular. Birden fazla biyolojik tedavi almış olan hastaların tedavilerine 3 aydan uzun süre ile ara vermeleri durumunda aradan sonraki tedavi periyodu yeni bir tedavi serisi olarak alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 15 aylık çalışma süresi içerisinde devam etmekte oldukları ilacı sonlandırılıp başka bir biyolojik tedaviye geçen hastalar, sonlandırılan tedaviye ilişkin “bırakma” nedenleri açısından yeniden değerlendirildi, bu hastalara memnuniyet anketi ve dermatoloji yaşam kalitesi anketi, yeni tedavilerinin üç ayı doldurmasının ardından uygulandı.

Çalışmaya başlamadan önce 2021/115 protokol numarası ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan çalışma ile ilgili 15.04.2021 tarihinde 24237859 sayılı onay (Ek-5) alınmıştır.

İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for Social Science) 24.0 kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama (mean), standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri verilmiştir.

Normal dağılımı test etmek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan ölçümsel değişkenlerin analizinde karşılaştırılan grup

sayısı iki ise Mann Whitney U testi, üç veya daha fazla olanlarda Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson ki-kare ve Fisher's Exact testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasında korelasyon olup olmadığını belirleyebilmek için spearman korelasyon analizi yapılmıştır.



BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 156 hastanın 70'i (%44.8) kadın ve 86'sı (%55.2) erkekti. 156 hastanın toplam 396 biyolojik tedavi serisi verileri ortaya koyuldu. Erkek hastalara ait 202 tedavi serisi ve kadın hastalara ait 194 tedavi serisi karşılaştırıldı.

Ortalama hastalık süresi 241.53 ± 138.5 aydı. Hastaların %87.2'sinde plak psoriasis, %6.4 ile jeneralize püstüler psoriasis, %4.5 ile invers psoriasis hastasıydı ve bunu diğer hastalık tipleri izlemekteydi.

Hastaların %48.7'si aktif olarak sigara içmekteyken %23'ü geçmişte sigara içtiğini ancak aktif kullanıcı olmadıklarını bildirdi. Yine hastaların %20.5'i aktif olarak alkol kullanımı olduğunu, %12'si geçmişte alkol kullandığını bildirdi. Sigara ve alkol kullanımı erkek cinsiyette daha sık saptandı ($p=0.001$ ve $p=0.001$).

Hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 29.8 ± 9.7 olarak bulundu. Hastaların %1.9'u zayıf (VKİ <18.5), %20.5'i normal (VKİ $18.5-24.9$), %37.8'i kilolu (VKİ $25-29.9$), %39.7 obez (VKİ >30) idi. Hastaların 10'u (%6.4) okuryazar, 115'i ilkokul (%73.7) veya ortaokul mezunu, 31'i (%19.9) üniversite mezunu idi. 1.derece akrabalarında psoriasis öyküsü olan 56 (%35.9) hasta, 2.derece akrabalarında psoriasis öyküsü olan 28 (%17.9) hasta, 3.derece akrabalarında psoriasis öyküsü olan 2 (%1.3) hasta vardı.

Psoriatik artrit tanısı 59 (%37.8) hastada mevcuttu. Kadın hastaların %52.2'si ($n=36$), erkek hastaların ise %26.4'ü ($n=23$) psoriatik artrit tanısı almıştı, kadın hastalarda PsA sıklığı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0.001$). Tüm PsA hastalarının %61'ini kadın hastalar oluşturmaktaydı. Hepatosteatoz sıklığı erkek hastalarda anlamlı yüksekti ($p=0.21$). Kadın ve erkek psoriasis hastaların tanımlayıcı özellikleri Tablo 3'de özetlendi.

Tablo 3. Kadın ve Erkek Psoriasis Hastalarında Tanımlayıcı Veriler

		Kadın	Erkek	Total	P değeri
Hasta Sayısı		70 (%44.8)	86 (%55.2)	156	
Tedavi Seri Sayısı		194	202	396	
Ort. Tedavi Seri Sayısı		2.80 (± 1.56)	2.33 (± 1.49)	2.54 (± 1.53)	0.038
Yaş Ortalaması		44.48 (± 14.08)	47.55 (± 12.85)	46.9 (± 13.45)	0.189
VKİ	Zayıf	2 (%2.9)	1 (%1.1)	3 (%1.9)	-
	Normal	18 (%26.1)	14 (%16.1)	32 (%20.5)	
	Kilolu	15 (%21.7)	44 (%50.6)	59 (%37.8)	
	Obez	34 (%49.3)	28 (%32.2)	62 (%39.7)	
Aile Öyküsü		26 (%37.7)	44 (%39.1)	70 (%44.9)	-
Sigara		27 (%39.1)	49 (%56.3)	76 (%48.7)	0.001
Alkol		8 (%11.6)	24 (%27.6)	32 (%20.5)	0.001
Eğitim	Okuryazar	7 (%10.1)	3 (%3.4)	10 (%6.4)	0,237
	İlk-Orta Okul	49 (%71.0)	66 (%75.9)	115 (%73.7)	
	Üniversite	13 (%18.8)	18 (%20.7)	31 (%19.9)	
Psoriatik Artrit		36 (%52.2)	23 (%26.4)	59 (%37.8)	0,001
Diyabet		18 (%26.1)	17 (%19.5)	35 (%22.4)	0.330
Hipertansiyon		23 (%33.3)	22 (%25.3)	45 (%28.8)	0.271
Obezite		27 (%39.1)	30 (%34.5)	57 (%36.5)	0,549
KOAH		3 (%4.3)	5 (%5.7)	8 (%5.1)	1,000
Hepatosteatoz		20 (%29.0)	41 (%47.1)	61 (%39.1)	0.021
Ateroskleroz		4 (%5.8)	7 (%8.0)	11 (%7.1)	0.756
Kronik Böbrek Hastalığı		3 (%4.3)	2 (%2.3)	5 (%3.2)	0.655
İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı		1 (%1.4)	1 (%1.1)	2 (%1.3)	1,000
Malignite		3 (%4.3)	6 (%6.9)	9 (%5.8)	0.732
Depresyon		42 (%60.9)	23 (%26.4)	65 (%41.7)	<0,0001
Kaygı Bozukluğu		44 (%63.8)	23 (%26.4)	67 (%42.9)	<0,0001
DYKİ skoru		3.88 (± 5.25)	2.43 (± 3.95)	3.06 (± 4.61)	0.115

Hastaların %41.7'sinin depresyonu, %42.9'unun kaygı bozukluğu mevcuttu. Kadın hastaların %60.9'u, erkek hastaların %26.4'ü depresyon öyküsü olduğunu; yine kadın hastaların %63.8'i, erkek hastaların %26.4'ü kaygı bozukluğu olduğunu belirtti. Kadın psoriasis hastalarında erkeklere göre depresyon ve kaygı bozukluğu sıklığı artmıştı ($p<0,0001$ ve $p<0,0001$).

Bulgular.1 Klinik ve sosyodemografik özelliklerin biyolojik tedavide kalım süresi ve tedavi serisi sayısı üzerine etkisi

Yedi ayrı biyolojik tedavide (adalimumab, infliximab, etanercept, sertolizumab, ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab) erkek hastalara ait 202 tedavi serisi ve kadın hastalara ait 194 tedavi serisinde kalım süreleri karşılaştırıldı; hiçbir biyolojik ajanda kalım süresinde cinsiyete özgü anlamlı bir fark saptanmadı (sırası ile $p=0,308$, $p=0,601$, $p=0,479$, $p=0,232$, $p=0,603$, $p=0,704$, $p=0,358$). Ancak kadın hastalarda tedavi serisi sayısının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p=0,038$).

Çalışmamızda depresyon ya da kaygı bozukluğuna sahip olmanın hiçbir biyolojik tedavi ajanı için ilaçta kalım süresini etkilemediği (sırası ile $p=0,627$, $p=0,884$, $p=0,389$, $p=0,295$, $p=0,429$, $p=0,210$, $p=0,379$); ancak depresyon ya da kaygı bozukluğu olan hastalarda ilaç değiştirme sayısının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p=0,013$). Cinsiyetleri ayrı ayrı incelediğimizde, kadın psoriasis hastaları arasında depresyon ya da kaygı bozukluğu yaşamının ilaç değiştirme sayısını etkilemediği ($p=0,166$), yine erkeklerde depresyon ya da kaygı bozukluğu yaşamının ilaç değiştirme sayısını etkilemediği ($p=0,248$) bulundu.

Klinik olarak PsA tanısı alan hastalarda tedavi sonlandırma sayısı anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p<0,0001$). Cinsiyetler ayrı ayrı incelendiğinde hem erkek hastalar arasında hem kadın hastalar arasında PsA tanısı olanlarda olmayanlara göre tedavi sonlandırma sayısı anlamlı olarak daha fazla bulundu (sırasıyla $p=0,043$ ve $0,005$). Kadın ve erkek hastalar karşılaştırıldığında ise cinsiyetin PsA tanısı olan hastalarda tedavi sonlandırma sayısı üzerinde fark yaratacak anlamlı bir etkisi bulunmadı.

Psoriatik artrit tanısı olan hastaların tedavilerinde kalım süreleri incelendiğinde ise PsA'sı olan hastalarda metotreksatta kalım süresi anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p=0,005$). Kadın hastalarda PsA olması metotreksatta kalım süresini etkilemezken ($p=0,212$),

erkeklerde PsA olması metotreksatta kalım süresini anlamlı olarak artırdığı gözlemlendi ($p=0,006$). Yine kadın hastalarda PsA olması iksekizumab tedavisinde kalım süresini etkilemezken ($p=0,376$), PsA'sı olan erkek hastalarda iksekizumab tedavisinde kalım süresi anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,010$).

Eğitim düzeyi üniversite altı ve üstü olarak karşılaştırıldığında sekukinumab dışındaki biyolojik ajanlarda kalım süresinde kadın ve erkek arasında anlamlı fark gözlenmedi. Eğitim düzeyinin sekukinumab tedavisinde kalım için kadın ve erkek arasında anlamlı olarak fark yarattığı saptandı ($p=0,016$). Kadınlarda üniversite altı eğitimi olanlarda ortalama sekukinumab tedavisinde kalım süresi 14.32 ay iken üniversite mezunlarında bu oran 10.70'e düşmekteydi. Erkeklerde ise tam tersi şekilde üniversite altı eğitimi olanlarda ilaçta kalım süresi 9.80 ay iken üniversite mezunlarında ilaçta kalım süresi 21.80'e yükselmekteydi.

Bulgular.2 Cinsiyetin psoriasis ilişkili semptomlar üzerine etkisi

61 hastada (%39.1) uyku bozukluğu, 85 hastada (%54.5) unutkanlık, 52 hastada (%33.3) ağrı, 75 hastada (%48.1) kaşıntı semptomları vardı. Kadın hastaların %47.8'i ($n=33$), erkek hastaların %32.2'si ($n=28$) uyku bozukluğuna sahipti; kadın hastalarda anlamlı olarak daha fazla gözlemlendi ($p=0.047$). Kadın hastaların %60.9'u ($n=42$), erkek hastaların %49.4'ü ($n=43$) unutkanlık tarifledi, cinsiyetler arası anlamlı bir fark yoktu. Kadın hastaların %47.8'i, erkek hastaların ise %21.8'i ağrı semptomu olduğunu bildirdi; ağrı semptomu kadın hastalarda anlamlı olarak daha fazla görüldü ($p=0.001$). Kadın hastaların %59.4'ü ($n=41$), erkek hastaların %39.1'i ($n=34$) kaşıntıdan şikayetçiydi; kaşıntı kadın hastalarda anlamlı olarak daha fazla görüldü ($p=0.012$).

Tablo 4. Kadın ve Erkek Hastalarda Psoriasis İlişkili Semptomlar

	Kadın	Erkek	Total	P değeri
Uyku Bozukluğu	33 (%47.8)	28 (%32.2)	61 (%39.1)	0.047
Unutkanlık	42 (%60.9)	43 (%49.4)	85 (%54.5)	0.154
Ağrı	33 (%47.8)	19 (%21.8)	52 (%33.3)	0.001
Kaşıntı	41 (%59.4)	34 (%39.1)	75 (%48.1)	0.012

Ağrı şikayeti olan hastalar anlamlı olarak daha fazla tedavi seri sayısına sahipti ($p=0,006$). Kaşıntı şikayeti olan hastalar, olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında tedavi seri sayısında anlamlı bir artış gözlenmedi ($p=0,061$). Unutkanlığı olan hastalar, olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında tedavi seri sayısında anlamlı bir artış gözlenmedi ($p=0,213$). Benzer şekilde uyku bozukluğu olan hastalar, olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında tedavi seri sayısında anlamlı bir artış gözlenmedi ($p=0,510$).

Kadın ve erkek hastalar karşılaştırıldığında unutkanlık, uyku bozukluğu, ağrı ve kaşıntı semptomlarının ayrı ayrı hiçbirinin cinsiyete özgü bir fark oluşturacak şekilde tedavi seri sayısını etkilemediği gözlemlendi (sırasıyla kadın ve erkek olacak şekilde unutkanlık için $p=0,385$ ve $0,714$; uyku bozukluğu için $p=0,385$ ve $p=0,714$; ağrı için $p=0,215$ ve $p=0,056$; kaşıntı için $0,0146$ ve $0,601$).

Bulgular.3 Cinsiyetin tedavi sonlandırma sebepleri üzerine etkisi

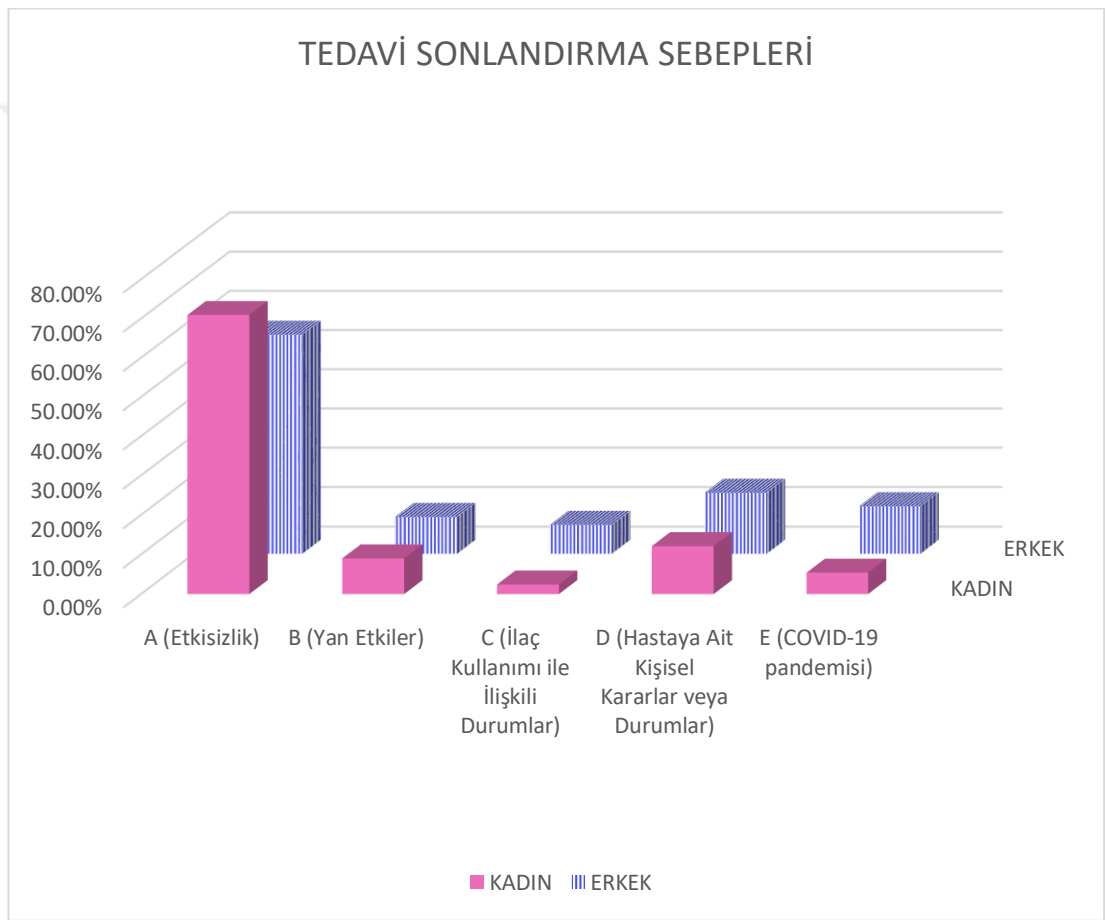
Tedavileri boyunca 67 hastanın adalimumab (%42.9), 19 hastanın infliximab (%12.1), 46 hastanın etanercept (%29.4), 15 hastanın sertolizumab (%9.6), 81 hastanın ustekinumab (%51.9), 65 hastanın sekukinumab (%41.6), 45 hastanın iksekizumab (%28.8) kullanım öyküsü vardı. Erkek hastalardan 23 (erkek hastaların %26.7'si) ve kadın hastalardan 13 hasta (%18.5'i) olmak üzere toplam 36 hasta (tüm hastaların %23'ü) halen ilk tedavisine devam etmekteydi. Hastaların mevcut tedavileri öncesinde aldıkları biyolojik tedavileri sonlandırma sebepleri incelendi. 53 erkek hasta 149 sebep ortaya koyarken 57 kadın hasta 165 sonlandırma sebebi bildirdi. Sonlandırma sebepleri hastaların ankette verdikleri yanıtlara göre aşağıdaki alt gruplara kategorize edildi.

1. A Grubu (Etkisizlik ilişkili) Bırakma Sebepleri
2. B Grubu (Yan Etki ilişkili) Bırakma Sebepleri
3. C Grubu (İlaç İle ilişkili) Bırakma Sebepleri
4. D Grubu (Hasta İle ilişkili) Bırakma Sebepleri
5. E Grubu (Covid-19 Pandemisi İle ilişkili) Bırakma Sebepleri

Tüm erkek hastaların tedavi sonlandırma sebepleri incelendiğinde 83 tanesi (%41) A grubunda, 14 tanesi (%6.9) B grubunda, 11 tanesi (%5.4) C grubunda, 23 tanesi (%11.3)

D grubunda, 18 tanesi (%8.9) E grubundaydı. Yine tüm kadın hastaların tedavi sonlandırma sebepleri incelendiğinde 117 tanesi (%60.3) A grubunda, 15 tanesi (%7.7) B grubunda, 4 tanesi C grubunda (%2), 20 tanesi D grubunda (%10.3), 9 tanesi E (%4.6) grubundaydı. Tedavi sonlandırma sebeplerini incelediğimizde Grup A (Etkisizlik) nedeni ile bırakma sebepleri kadınlarda anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p=0,025$). Diğer tedavi sonlandırma sebebi gruplarında (B,C,D,E) cinsiyet açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla $p=0,196$, $p=0,348$, $p=0,810$, $p=0,210$).

Tablo 5. Tedavi Sonlandırma Sebepleri



Tedavi sonlandırma sebeplerini içeren beş grubun içerisinde hastaların her bir seri için birden fazla seçeneği işaretleyebileceği toplam 28 sonlandırma sebebi bulunmaktaydı. Her bir sonlandırma sebebi için kadın ve erkek hastalar ayrı ayrı değerlendirildi.

“Diğer insanlar tarafından görülen yüz, eller, tırnaklar veya saç gibi yerlerde iyileşmeyen lezyonlarım vardı.” sebebi ile tedavilerini sonlandıran kadın hastaların sayısı (n=16) erkek hasta sayısından (n=3) anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p<0.0001$). “Başlangıçtan itibaren eklem ağrıları /şişlik /hareket kısıtlılıklarımda yeteri kadar düzelmem olmadı.” ibaresini tedavi sonlandırma sebebi olarak bildiren kadın hastalar erkek hastalardan anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,003$). 70 kadın hastanın 6’sında şiddetli ilaç reaksiyonları tedavinin sonlandırılmasına neden olurken, 86 erkek hastanın hiçbirinde bir sonlanım sebebi değildi. Çalışmamıza katılan 70 kadın hastadan 4 tanesi (kadın hastaların %5.8’i) planlı bir şekilde “çocuk sahibi olmak istediği” için, 4 tanesi (kadın hastaların %5.8’i) “tedavi altındayken gebe kaldığı” için tedaviyi sonlandırmıştı. Erkek hastalar arasında çocuk sahibi olma planı olduğu için tedavisini sonlandıran hasta yoktu.

Yukarıda sayılan sebepler kadın hastalar tarafından anlamlı olarak daha fazla bildirilirken erkek hastalar “İşim veya ailem ilgili bazı olumsuz koşullar gelişti” ibaresini sonlanım sebebi olarak daha sık bildirdi ($p=0,003$). 86 erkek hastanın 13’ü psoriasis tedavileri boyunca bu sebepten tedaviyi sonlandırmak durumunda kalmıştı.

İlacın kullanımı ya da temini ilişkili sebepler ile tedavilerini sonlandıran hasta sayısı oldukça azdı. “Hastane veya diğer sağlık kuruluşlarına ulaşmada zorluklar yaşıyordum.” ibaresini sonlandırma sebebi olarak bildiren 1 kadın hasta ve 2 erkek hasta vardı. “İlacı veya ek malzemelerini temin etmede zorluklar yaşıyordum.” 1 kadın hasta ve 3 erkek hasta tarafından sonlanım sebebi olarak görülmüştü. İlacı hatalı kullanmadan dolayı oluşan ilaç temin problemleri yaşadığı için bir kadın ve bir erkek hasta tedavilerine devam edememişti. Serimizde ilacın uygulaması ağırlı olduğu için tedavisini sonlandıran hasta yoktu.

Bulgular.4 Klinik ve sosyodemografik özelliklerin memnuniyet anket skorları üzerine etkisi

Çalışmaya alınan yedi biyolojik ajan için ayrı ayrı değerlendirildiğinde “Tedaviden memnun” olmak ya da olmamanın hiçbir ilaçta kalım süresini etkilemediği görüldü

(adalimumab için $p=0,633$, infliksimab için $p=0,441$, etanersept için $p=0,507$, sertolizumab için $p=0,381$, ustekinumab için $p=0,230$, sekukinumab için $p=0,110$, iksekizumab için $p=0,449$).

Ancak; memnuniyet anketinin birinci sorusuna verdikleri yanıtlar ile tedaviden memnun olmayan hastaların tedavi seri sayısı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,028$). Kadın ve erkek hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise tedavi seri sayısı için cinsiyete özgü bir fark bulunamadı (sırasıyla $p=0,072$ ve $p=0,393$).

Memnuniyet anketinin ikinci sorusuna verdikleri yanıtlar ile “Daha iyi bir tedavi olmasını dileyen” hastalar anlamlı olarak daha fazla tedavi ajanı değiştirdi ($p=0,0124$). Kadın ve erkek hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise tedavi seri sayısı için cinsiyete özgü bir fark bulunamadı (sırasıyla $p=0,071$ ve $p=0,114$).

Memnuniyet anketinin üçüncü sorusuna verdikleri yanıtlar ile “Tedaviye bağlı yan etkilerden endişelenen” hastalar anlamlı olarak daha fazla tedavi ajanı değiştirdi ($p=0,046$). Kadın ve erkek hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise tedavi seri sayısı için cinsiyete özgü bir fark bulunamadı (sırasıyla $p=0,390$ $p=0,194$).

Memnuniyet anketinin dördüncü, beşinci ve altıncı maddelerine verilen yanıtlar ile tedavi seri sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,156$, $p=0,324$, $p=0,643$).

Memnuniyet anketine verdikleri cevaplara göre kadın hastaların erkeklere göre daha fazla “Yan etkilerden endişeleniyor” olarak bulundu ($p=0,020$). Diğer memnuniyet anketi soruları için cinsiyetler arası fark saptanmadı. Yani, kadın ve erkek hastalar arasında tedavi memnuniyeti ($p=0,501$), daha etkili bir tedavi isteği ($p=0,592$), tedaviyi yaşıntıyı etkileyecek bir yük olarak görme ($p=0,087$), tedavi ekibinin bilgilendirme ($p=0,259$) ve iletişiminden memnuniyet ($p=1,000$) kategorilerinde fark gözlenmedi.

İnfliksimab ve iksekizumab ajanlarını kullanan hastalarda biyolojik tedavilerin yan etkilerinden endişelenenlerin ilaçta kalım süresi anlamlı olarak daha kısa bulundu (sırasıyla $p=0,027$ ve $p=0,033$). Bu ilaçlar için cinsiyet karşılaştırılması yapıldığında ise anlamlı fark saptanmadı (kadın ve erkek hastalar için sırasıyla infliksimab için $p=0,117$ ve $0,571$; iksekizumab için $p=0,209$ ve $p=0,154$).

Eğitim düzeyi ile memnuniyet anketi soruları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (memnuniyet anketi soruları sırası ile $p=1,000$, $p=0,732$, $p=0,771$, $p=0,562$, $p=1,000$, $p=0,470$).

Tüm hastalara bakıldığında PsA hastalarında tedavi memnuniyet skorları anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0,02$). Kadın ve erkek hastalar ayrı ayrı incelendiğinde PsA tanısı olan kadın hastalarda memnuniyet anlamlı olarak düşükken ($p=0,05$), erkek hastalarda PsA tanısı almak tedavi memnuniyetini anlamlı olarak etkilemiyor olarak bulundu ($p=0,284$). PsA hastalarında yan etkilerden endişelenenler anlamlı olarak daha fazla ($p=0,003$) saptandı. Erkek hastalar arasında PsA tanısı almak yan etkilerden endişelenme oranını anlamlı olarak artırırken ($p=0,014$), kadınlarda PsA tanılı olmak yan etkilerden endişelenmeyi anlamlı olarak etkilemiyor olarak bulundu ($p=0,344$). PsA hastaları anlamlı olarak tedavinin yarattığı zorluklardan şikayetçiydi ($p=0,013$).

Depresyon ya da kaygısı bozukluğu olan hastalar memnuniyet anketinin hiçbir sorusunda, bu komorbiditeleri olmayan hastalara göre anlamlı bir fark göstermedi (memnuniyet anketi soruları sırası ile $p=0,084$, $p=0,541$, $p=0,420$, $p=0,114$, $p=0,601$, $p=0,248$).

Kaşıntı semptomu olan hastaların kaşıntısı olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak tedaviden memnun olmayan grupta yer aldığı ($p=0,01$); kaşıntı semptomu olan hastaların kaşıntısı olmayan hastalara kıyasla tedavilerini yaşantılarını etkileyen bir yük olarak değerlendirdiği görüldü ($p=0,001$). Ağrısı olan hastalarda yan etkilerden endişelenme oranı anlamlı ölçüde daha fazla saptandı ($p=0,004$) ve ağrısı olan hastaların anlamlı çoğunluğu tedaviyi yük olarak değerlendirdi ($p=0,05$). Unutkanlık ve uyku bozukluğu ile de memnuniyet anketi soruları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

Psoriasis, popülasyonun yaklaşık %1-3'ünü etkileyen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Yaşam kalitesini önemli ölçüde bozan psoriatik hastalık agresif tedavi gerektirir. Bu nedenle, biyolojik tedavinin ortaya çıkışı psoriasis hastalık yönetiminde devrim niteliğinde olmuştur. Ancak her ne kadar biyolojik ajanlar psoriasis hastalarını ciddi yan etkiler olmaksızın tedavi etmede etkili olsalar da hastaların yaklaşık %30'u bu tedaviye yetersiz yanıt vermektedir. Ek olarak, bazı hastalar hala infüzyon reaksiyonları, ilaç döküntüsü veya enfeksiyonlar gibi ilaç yan etkileri ile karşılaşmaktadır. Yetersiz yanıt veya yan etki yaşayan hastalar genellikle diğer biyolojik ilaçlara geçerler. Tedavinin kesilmesiyle ilişkili prognostik faktörlerin belirlenmesi, ilk ajanın etkinliğinin tahmin edilmesinde ve yan etki riskinin değerlendirilmesinde büyük ölçüde yardımcı olacaktır (89).

Biyolojik tedaviler, psoriasisli hastalarda iyi bir genel kalım oranına sahiptir, ancak ilaçta kalım zamanla azalır. Tedavi yanıtında azalma tedavinin kesilmesinin ana nedenidir. Tedavinin kesilmesinin ve ilaç kalımının prediktörlerini araştıran çalışmalarda, kadınların tedaviyi bırakma olasılıklarının daha yüksek olduğu ve tedavide kalma oranlarının daha düşük olduğu bulunmuştur (90,91,92,93,94). Psoriasis tanısı olan 70 kadın ve 86 erkek toplam 156 hastanın 396 biyolojik tedavi serisinin incelendiği çalışmamızda yedi ayrı biyolojik tedavide (adalimumab, infliximab, etanercept, sertolizumab, ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab) kalım süreleri karşılaştırıldı; hiçbir biyolojik ajanda kalım süresinde cinsiyete özgü anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak kadınlarda tedavi seri sayısının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p=0,037$).

Çalışmamızda kadın hastalardaki tedavide kalımın düşüklüğünün nedenleri kadınlara özgü olabilecek sebepleri de dahil eden ayrıntılı bir sorgulama ile incelendi. Hastaların mevcut tedavileri öncesinde aldıkları biyolojik tedavileri sonlandırma sebepleri incelendiğinde 53 erkek hasta 149 sebep ortaya koyarken 57 kadın hasta 165 sonlandırma sebebi bildirdi. Tedavi sonlandırma sebeplerini A Grubu (Etkisizlik ilişkili) Bırakma Sebepleri, B Grubu (Yan Etki ilişkili) Bırakma Sebepleri, C Grubu (İlaç İle ilişkili) Bırakma Sebepleri, D Grubu (Hasta İle ilişkili) Bırakma Sebepleri, E Grubu (Covid-19 Pandemisi İle ilişkili) Bırakma Sebepleri grupları şeklinde incelediğimizde Grup A (Etkisizlik) nedeni ile

bırakma sebepleri kadınlarda anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p=0,025$). Diğer tedavi sonlandırma sebebi gruplarında cinsiyet açısından anlamlı bir fark gözlenmedi.

Honda ve ark.'nın Tokyo'da 2017 yılında yaptığı bir çalışmaya biyolojik tedavi altındaki 275 psoriasis hastası dahil edilmiş ve tedavi değiştirme sebepleri incelenmiştir. Tedavi değişikliğine giden 51 hastada en sık değiştirme nedeninin etkisizlik ($n=38$) olduğu görülmüştür. İkinci sıradaki tedavi değiştirme sebebinin yan etkiler ($n=11$) olduğu izlenmiştir. Etkisizlik gözlenen hastaların 15'inde primer, 23 hastada ise sekonder yanıtızsızlık geliştiği görülmüş ve 8 hastada bırakma sebebi infüzyon reaksiyonları olarak bildirilmiştir (89).

Birçok çalışmada yüz ve el sırtı gibi lezyon lokalizasyonuna sahip hastaların kadın hastaların erkek hastalara göre daha düşük yaşam kalite skorlarına sahip olduğu gösterilmiştir (95,96). 2019 yılında yayınlanan bir çalışmada cinsiyet ve yaşın, psoriasis hastalarının ihtiyaçlarına ve tedavi hedeflerine etkisi 5343 hasta üzerinde incelenmiş; kadınların erkeklere göre bu hastalıktan daha fazla muzdarip olma eğiliminde olduklarını veya en azından daha yüksek tedavi ihtiyaçları belirttiklerini göstermiştir. Kadın hastalarda “Kendini toplum içinde fazla göstermekten çekinme” anlamlı olarak daha fazla bir ihtiyaç olarak bildirilmiştir. Bu sonucun kadınların toplumda deneyimledikleri farklı estetik ve sosyal normlardan kaynaklanıyor olabileceği, kadınların görünüme ve günlük yaşamda performans gösterme becerisine daha yüksek bir öncelik veriyor olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (97). Çalışmamızda “Diğer insanlar tarafından görülen yüz, eller, tırnaklar veya saç gibi yerlerde iyileşmeyen lezyonlarım vardı.” sebebi ile tedavilerini sonlandıran kadın hastaların sayısının ($n=16$) erkek hasta sayısından ($n=3$) anlamlı olarak daha fazla bulunması bu görüşü desteklemektedir ($p=0,00$).

Aynı çalışmada kadın hastalar “ağrıdan kurtulma”yı ve “kaşıntıdan kurtulma”yı erkek hastalara göre anlamlı olarak daha fazla ihtiyaç olarak bildirmişlerdir (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$). Bizim çalışmamızda kadın hastaların %47.8'i, erkek hastaların ise %21.8'i ağrı semptomu olduğunu bildirdi; ağrı semptomu kadın hastalarda anlamlı olarak daha fazla görüldü ($p=0.001$). Ağrısı olan hastalarda yan etkilerden endişelenme oranı anlamlı ölçüde daha fazla saptandı ($p=0,004$) ve ağrısı olan hastaların anlamlı çoğunluğu tedaviyi yük olarak değerlendirdi ($p=0,05$). Ağrı şikayeti olan hastalar anlamlı olarak daha fazla tedavi seri sayısına sahipti ($p=0,006$); ancak kadın ve erkek hastalar ayrı ayrı karşılaştırıldığında ağrı

ile tedavi seri sayısının cinsiyetlere özgü anlamlı bir şekilde artış göstermediği görüldü. Sonuç olarak; literatürde olduğu gibi çalışmamızda da kadın psoriasis hastalarının ağrıdan daha fazla muzdarip olduğu görüldü. Tüm hastalara bakıldığında ağrısı olan hastaların daha çok tedavi değiştirdiği; ancak kadın ve erkek hastalar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Bu sonuçların çalışmamıza katılan psoriatik artrit tanılı hastaların %61'inin kadın hasta olduğu bilgisi ışığında değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Psoriasis farklı komorbiditelerle ilişkilidir; en yaygın olan psoriatik artrit ve hastaların %20 ila %30'unu etkiler. Kayıtlardaki PsA insidansı İspanya'da %18'den Almanya'da %36,3'e kadar değişir ve en yüksek PsA sıklığı Çek Cumhuriyeti'nde bildirilmiştir (%36,9). Psoriasis benzer şekilde, PsA prevalansı cinsiyetler arasında eşittir. Erkeklerde aksiyal tutulum, kadınlarda ise periferik artrit tutulum olasılığı daha yüksektir. Oligoartrit erkeklerde daha sık tanımlanırken, poliartrit kadınlarda baskındır. Bununla birlikte, birkaç çalışma erkeklerde sıklığın daha fazla olduğunu bildirmiştir. Sadece birkaç çalışma kadınlarda erkeklerden daha yüksek PsA insidansı bildirmiştir. Danimarka ulusal kayıtlarında PsA'lı 1750 hastanın %53'ü kadın olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde Çek Cumhuriyeti'nde 2021 yılında Kojanova ve ark.'nın 2474 hasta ve 4051 tedavi serisini incelediği bir çalışmada kadınlara erkeklere kıyasla daha sık psoriatik artrit teşhisi konulmuştur (%43.5'e karşı %33.0, $P < .0012$), (98). Çalışmamızda da kadın hastaların %52.2'si ($n=36$), erkek hastaların ise %26.4'ü ($n=23$) psoriatik artrit tanısı almıştı, kadın hastalarda PsA sıklığı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0.001$). Tüm PsA hastalarının %61'ini kadın hastalar oluşturmaktaydı.

Çalışmamızda klinik olarak PsA tanısı alan hastalarda tedavi sonlandırma sayısı anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p<0.0001$). Cinsiyetler ayrı ayrı incelendiğinde hem erkek hastalar arasında hem kadın hastalar arasında PsA tanısı olanlarda olmayanlara göre tedavi sonlandırma sayısı anlamlı olarak daha fazla bulundu. Kadın ve erkek hastalar karşılaştırıldığında ise cinsiyetin PsA tanısı olan hastalarda tedavi sonlandırma sayısı üzerinde fark yaratacak anlamlı bir etkisi bulunmadı. Hastalar tarafından bildirilen bırakma sebepleri incelendiğinde ise “Başlangıçtan itibaren eklem ağrıları/şişlik/hareket kısıtlılıklarında yeteri kadar düzelmeme” ibaresini tedavi sonlandırma sebebi olarak bildiren kadın hastalar erkek hastalardan anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,003$).

Psoriatik artrit tanısı olan hastaların tedavilerinde kalım süreleri incelendiğinde ise PsA'sı olan hastalarda metotreksatta kalım süresi anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p=0,005$). Kadın hastalarda PsA olması metotreksatta kalım süresini etkilemezken, erkeklerde PsA olmasının metotreksatta kalım süresini anlamlı olarak artırdığı gözlemlendi ($p=0,006$). Yine kadın hastalarda PsA olması iksekizumab tedavisinde kalım süresini etkilemezken, PsA'sı olan erkek hastalarda iksekizumab tedavisinde kalım süresi anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,010$). Daha geniş çaplı araştırmalarla desteklenmesi gereken bu sonuçlar, farklı cinsiyetlerin psoriatik artrit varlığı ve ağrı semptomlarının kontrolü açısından farklı sorgulamalara ve belki farklı tedavi yönetim şekillerine ihtiyaç duyduğunu göstermektedir.

Ağrı şikayeti olan hastalar anlamlı olarak daha fazla tedavi seri sayısına sahipken ($p=0,006$), çalışmamızda incelediğimiz psoriasis ile ilişkili diğer semptomların (unutkanlık, uyku bozukluğu ve kaşıntı) tedavi seri sayısını anlamlı olarak etkilemediği gözlemlendi. Çalışmamızda unutkanlık, uyku bozukluğu, ağrı ve kaşıntı semptomları değerlendirildiğinde kaşıntı unutkanlıktan sonra 2. en sık semptom olarak bildirildi. 61 hastada (%39,1) uyku bozukluğu, 85 hastada (%54.5) unutkanlık, 52 hastada (%33.3) ağrı, 75 hastada (%48.1) kaşıntı semptomları vardı. Murer ve ark.'nın 2020 yılında İsviçre'de yaptığı ve psoriasis hastaları arasında cinsiyete özgü farklılıkları inceledikleri bir anket çalışmasında katılanların üçte ikisinin psoriasise bağlı kaşıntı şikayeti olduğunu ve kaşıntının günlük yaşamda en sık bildirilen şikayet olduğu saptanmıştır. Lebwohl ve ark. çalışmalarında hastaların yaklaşık %40'ının, yaşamlarında en kısıtlayıcı faktörün kaşıntı olduğunu belirttiğini ortaya koymuştur (99).

Çalışmamızda, erkek hastaların %39'u ve kadın hastaların %58'i olmak üzere tüm hastaların %48'i kaşıntı semptomu olduğunu bildirdi; kaşıntı semptomu kadın hastalarda anlamlı olarak daha fazla görüldü ($p=0.012$). Kaşıntı semptomu olan hastaların kaşıntısı olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak tedaviden memnun olmayan grupta yer aldığı ($p=0,01$); kaşıntı semptomu olan hastaların kaşıntısı olmayan hastalara kıyasla tedavilerini yaşantılarını etkileyen bir yük olarak değerlendirdiği görüldü ($p=0,001$). Ancak kadın ve

erkek hastalar karşılaştırıldığında unutkanlık, uyku bozukluğu, ağrı ve kaşıntı semptomlarının ayrı ayrı hiçbirinin cinsiyete özgü bir fark oluşturacak şekilde tedavi seri sayısını etkilemediği gözlemlendi.

Literatürde birçok çalışma, kadın cinsiyetin yan etki sıklığının daha yüksek olması nedeniyle biyolojik tedavinin kesilmesi için bir prediktör olduğunu göstermektedir (6, 7, 90). Zweegers ve ark adalimumab, etanersept ve ustekinumab kullanan hastaların 526 biyolojik tedavi serisi incelemiş; advers olaylar nedeni ile biyolojik tedavilerinin kesilmesinde kadın cinsiyetin bir prediktör olduğunu gözlemlemişlerdir (7). JEADV’de 2019 yılında yayınlanan BioCAPTURE çalışmasında kadınların memnuniyetinin erkeklerden daha düşük olduğu ve kadınların yan etkileri daha sık yaşadıkları sonucuna varılmıştır (6). Yakın tarihli bir sistematik derlemede, Mourad ve ark. kadın cinsiyeti advers olaylara bağlı biyolojik tedavi sonlandırılmasında bir prediktör olarak tanımlamıştır (8). Benzer şekilde Kojanova ve ark. 953 kadın ve 1559 erkek hastayı karşılaştırdıkları çalışmalarında advers olayların kadınların %42.1’inde ve erkeklerin %37.3’ünde en az bir advers olay görüldüğünü ve advers olayların kadınlarda daha sık meydana geldiğini saptamışlardır (98).

Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde ilaç reaksiyonları kadın hastalarda anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p=0,006$). 70 kadın hastanın 6’sında şiddetli ilaç reaksiyonları tedavinin sonlandırılmasına neden olurken, 87 erkek hastanın hiçbirinde bir sonlanım sebebi değildi. Ciddi advers olayların diğer çalışmalarda da kadınlarda erkeklerden daha sık bildirilmesi kadın hastalarda ciddi yan etkilerin daha fazla görülme olasılığını desteklemektedir (100).

ABD’de yapılan bir ulusal anket ($n = 141$), hamile olan hastaların %65’inin tedaviyi bıraktığını ortaya koymuştur. Gebe psoriasis hastalarının %79’u bunu bebeğine zarar verme korkusuyla yaptığını belirtmiştir. Tedavisi sonlanan vakaların %40’ında, karar hastanın kendisi tarafından verilirken; vakaların %47’sinde, tedavi tedaviyi sağlayan kişi tarafından sonlandırılmıştır. Tedaviyi bırakan hastaların %44’ü hastalıklarının şiddetinde kötüleşme yaşadığını bildirmiş, ancak çoğu hastanın ($\geq \%65$) hamilelik sırasında alevlenme tedavisi için bir plan yapılmadığı görülmüştür (101).

Psoriasis ve PsA hasta popülasyonu dahil tüm gebeliklerin yaklaşık yarısının planlanmamış olduğunu öne süren araştırmalar göz önüne alındığında aktif olarak bir aile kurmayı planlamasalar bile, cinsel olarak aktif doğurganlık çağındaki psoriasisli tüm kadınlar aile planlaması konusunda sağlık uzmanlarıyla diyalog içerisinde bulunmalıdır (102). Birçok kadın hamilelik sırasında cilt semptomlarında stabilizasyon (%18) veya iyileşme (%56) yaşar, ancak hastaların yaklaşık dörtte birinde (%26) seyri önemli ölçüde kötüleşebilir. Ayrıca, kadınların %50'den fazlasında doğum sonrası dönemde hastalıkta ani bir alevlenme görülür. Şu anda, psoriasisin fetüs ve hamilelik üzerinde olumsuz bir etkisi olduğuna dair net bir kanıt mevcut değildir, ancak spontan düşük, artmış sezaryen ihtiyacı veya bebekte düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur. Semptomları kontrol altına alınan kadınlarda gebelik sırasında sistemik tedavinin kesilmesi mantıklı bir stratejidir. Ancak ağır hastalık durumunda biyolojik tedavi de dahil olmak üzere tedaviye devam edilmesi gerekebilir (103).

Yakın zamanda doktorlara yapılan bir anket Avrupa ve ABD'de dermatologların gastroenterolog ve romatolog meslektaşlarına oranla gebelikte anti-TNF tedavileri anlamlı olarak daha az reçete ettiklerini göstermiştir. Avrupalı dermatologların %83'ü, ABD'li dermatologların ise %57'si anti-TNF tedavisinin konsepsiyon öncesi sonlandırılmasını önermiştir. Tedavi altında gebe kalan hastalar için Avrupalı dermatologların %72'si, ABD'li dermatologların %45'i anti-TNF tedavisinin sonlandırılmasını önermiştir. Bununla birlikte, dermatologların büyük bir kısmı (Avrupa: %58; ABD: %43), emziren kadınların anti-TNF tedavisi almaması gerektiğini düşünmektedir (104).

Gebelik öncesinde, sırasında ve laktasyon döneminde psoriasis tedavisinin planlamasında hasta ve hekimin yeterli bilgiye sahip olup ortak karar vermesi önem taşımaktadır. Hastalar ve aile üyeleri, tedavi planlarının geliştirilmesinde aktif rol oynamaya teşvik edilmelidir. Bu strateji, hastaların seçeneklerini ve bu seçeneklerin sonuçlarını daha iyi anlamalarına yardımcı olur.

Sertolizumab pegol Fc kısmı içermeyen pegile bir Fab fragmanı yapısındadır, plasentadan geçişi olmaması nedeni ile hamile psoriasis hastalarında birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Kılavuzlar diğer TNF- α inhibitörlerinin gebeliğin ilk trimesterinde kullanılmasına izin verirken ustekinumab, brodalumab, iksekizumab, sekukinumab, guselkumab, risankizumab, tildrakizumabın gebelik planlanırken veya gebelik tanısı

konulduğunda kesilmesi önerilmektedir. Kılavuzlara göre, adalimumab ve sertolizumab pegol alan kadınlar için emzirme mümkündür. Hamilelik ve emzirme döneminde biyolojik tedavinin başlatılmasına ya da tedaviye devam edilmesine fayda ve risk analizi yapıldıktan sonra karar verilmelidir (103).

Birçok çalışmada psoriasis erkeklerde sigara ve alkol, kadınlarda ise mental stres ile daha yüksek sıklıkta kaygı ve/veya depresyon ile ilişkilendirilmiştir (105,106). ABD'de 50.750 kadın hemşireyi analiz eden bir çalışmada, psoriasis hastalarında psoriasis olmayanlara kıyasla depresyon riskinin arttığı bulunmuştur (107). Psoriasis hastalarında depresyon ve anksiyete sıklığını Birleşik Krallıkta 23.1%, ABD'de 19% olarak bildiren çalışmalar vardır (108,109). Kojanova ve ark. kendi serilerinde hastaların %6,5'inde depresyon olduğunu; kadınlarda bu oranın erkeklere göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (kadın hastalarda %11.4 ve erkek hastaların %3.7, $p=0.012$). Psoriasise bağlı bozulmuş vücut imajının yarattığı hayal kırıklığının kadınlarda daha şiddetli olduğu, bu nedenle kadınların erkeklere göre anksiyete ve depresyon problemlerinden daha fazla muzdarip olduğu düşünülmüştür (98). Bizim çalışmamızda kadın hastaların %60.9'unun, erkek hastaların %26.4'ünün depresyon öyküsü vardı; yine kadın hastaların %63.8'i, erkek hastaların %26.4'ü kaygı bozukluğu olduğunu belirtti. Kadın psoriasis hastalarında erkeklere göre depresyon ve kaygı bozukluğu sıklığı artmıştı ($p<0.0001$ ve $p=0.0001$).

Çalışmamızda depresyon ya da kaygı bozukluğuna sahip olmanın ilaçta kalım süresini (hiçbir biyolojik tedavi ajanı için) etkilemediği; ancak depresyon ya da kaygı bozukluğu olan hastalarda ilaç değiştirme sayısının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p=0.013$). Cinsiyetleri ayrı ayrı incelediğimizde, kadın psoriasis hastaları arasında depresyon ya da kaygı bozukluğu yaşamayanın ilaç değiştirme sayısını etkilemediği, yine erkeklerde depresyon ya da kaygı bozukluğu yaşamayanın ilaç değiştirme sayısını etkilemediği bulundu.

Sonuç olarak çalışmamızda depresyon ya da kaygı bozukluğu olan hastalarda ilaç değiştirme sayısının anlamlı olarak daha fazla olduğu ve kadın hastalarda artmış depresyon ve anksiyete sıklığı olduğu ortaya koyuldu. Ancak kadın ve erkek hastalar arasında cinsiyete özgü bir fark saptanmadı. Depresyon ve anksiyetenin kadın ve erkeklerde biyolojik

tedavilerde kalımda farklı etkileri üzerine literatürde yeterli çalışma yoktu, psoriasis hastalarında sık görülen bu komorbiditelerin tedaviler üzerinde etkisi daha geniş çaplı ve ayrıntılı çalışmalar ile araştırılmalıdır.

COVID-19 pandemisinin başlangıcında psoriasiste kullanılan sistemik ve biyolojik ajanların güvenliğine ilişkin yeterli veri olmadığı için biyolojik ve konvansiyonel tedavilerin bağışıklık sistemini baskılayıp, COVID-19 enfeksiyon riskini artırıp artırmadığı belirsizdi. Bu nedenle, bazı hastalar ve doktorlar tarafından sistemik tedaviler sonlandırıldı. Bazı hastalar, COVID-19 enfeksiyonu geçirdikleri için, ilaçların immünosupresif etkileri, hastaneye gidememe ve ilaca ulaşamama gibi çeşitli faktörler nedeniyle sistemik tedavileri bırakmıştır (110).

Topal ve ark. 342 psoriasis hastasının COVID-19 pandemisi dönemindeki tedavi seyirlerini incelemiş; tedaviye uyum oranının %57,6 (197 hasta), tedaviye uyumsuzluk oranının %42,4 (145 hasta) olduğunu göstermişlerdir. Tedaviye uyumsuzluğun başlıca nedenleri hastaneye gidememe (%19,2), COVID-19 enfeksiyonu endişesi (%16,3), doktor tarafından ilacın kesilmesi (%13,7), doktora ulaşamama (%7,3), ilaca ulaşamama (%7,3), COVID-19 enfeksiyonu geçirme (%5,8) olarak sıralanmıştır. Çalışmada biyolojik tedavi altındaki 199 hastada uyumsuzluk oranı %36.1 (73 hasta) olarak saptanırken cinsiyet veya komorbiditeler ile uyum arasında bir ilişki bulunmamıştır (110). Bizim çalışmamızda 70 kadın hastadan 8'i (%11.6) ve 86 erkek hastanın 18'i (%20.7) yukarıda sayılan COVID-19 pandemisi ilişkili sebepler nedeni ile tedavi serilerini sonlandırmıştı; Topal ve ark. çalışmasına benzer şekilde cinsiyet ile ilişkili anlamlı bir fark saptanmadı.

Psoriasiste kullanılan biyolojik tedavilerin sonlandırılmasında kadın cinsiyetin bir belirleyici olduğu rapor edilmiştir, ancak nedenler belirsizliğini korumaktadır. Kadınlarda biyolojik tedavilerden daha düşük memnuniyetin daha düşük ilaçta kalma oranlarına katkıda bulunabileceği varsayılmıştır (6). Tedavi memnuniyeti; tedaviye uyumu, hastalar tercihlerini ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesini gösterdiği için, tedavilerin değerlendirilmesinde önemli bir parametredir.

JEADV'de 2019 yılında yayınlanan BioCAPTURE çalışmasında 315 hastanın adalimumab, etanercept, infliksimab ve sekukinumab ajanlarını kullandıkları 396 tedavi serisi

incelenmiş; 2010'dan itibaren ilk kez bir biyolojik tedaviye başlayan veya başka bir biyolojiğe geçiş yapan tüm hastalardan prospektif olarak bir TSQM anketi (İlaç Tedavisi Memnuniyeti Anketi) doldurmaları istenmiştir. TSQM anketi içerisinde dört ana başlık bulunmaktadır; etkinlik, uygunluk, genel memnuniyet ve yan etkiler. Bu prospektif, çok merkezli çalışmanın sonucunda kadın hastaların, "yan etkiler" ve "genel memnuniyet" alanlarında erkek hastalara göre önemli ölçüde daha düşük tedavi memnuniyeti bildirdiği gösterilmiştir (6).

Çalışmamıza alınan yedi biyolojik ajan için ayrı ayrı değerlendirildiğinde “Tedaviden memnun” olmak ya da olmamanın hiçbir ilaçta kalım süresini etkilemediği görüldü. Ancak; tedaviden memnun olmayan hastaların tedavi seri sayısı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,028$). Kadın ve erkek hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise cinsiyete özgü bir fark bulunamadı. Sonuç olarak mevcut bulgular ile; tedavi memnuniyeti düşük hastaların daha fazla tedavi değiştirdiğini, ancak kadın hastalardaki artmış tedavi sonlandırma/değiştirme sayısının tedavi memnuniyetsizliği üzerinden açıklanamayacağını öngörmekteyiz.

Benzer şekilde memnuniyet anketinde “Tedaviye bağlı yan etkilerden endişelenen” hastalar anlamlı olarak daha fazla tedavi ajanı değiştirdi ($p=0,046$). Kadın ve erkek hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise yine cinsiyete özgü bir fark bulunamadı. Memnuniyet anketine verdikleri cevaplara göre kadın hastaların erkeklere göre daha fazla “Yan etkilerden endişeleniyor” olarak bulunmasına rağmen ($p=0,020$), bu durumun tedavi sonlandırılmasına/değişiminde erkek hastalar ile fark yaratacak bir etkisi olmadığı gözükmemektedir.

Tüm hastalara bakıldığında PsA hastalarında tedavi memnuniyet skorları anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0,02$). Kadın ve erkek hastalar ayrı ayrı incelendiğinde PsA tanısı olan kadın hastalarda memnuniyet anlamlı olarak düşükken ($p=0,05$), erkek hastalarda PsA tanısı almak tedavi memnuniyetini anlamlı olarak etkilemiyor olarak bulundu. Erkek hastalar arasında PsA tanısı almak “yan etkilerden endişelenme” oranını anlamlı olarak artırmaktaydı ($p=0,014$). PsA tanısı alan hastalar, PsA tanısı almayan hastalara göre anlamlı olarak “tedavilerini yaşıntılarını etkileyecek bir yük olarak” değerlendirdi ($p=0,013$).

Bu noktada memnuniyet ilişkili edindiğimiz verileri hastalar tarafından bildirilen tedavi sonlandırma sebepleri ile birlikte değerlendirebiliriz. Daha önce tartışıldığı üzere

hastalar tarafından bildirilen bırakma sebepleri incelendiğinde “Başlangıçtan itibaren eklem ağrıları /şişlik /hareket kısıtlılıklarında yeteri kadar düzelmem olmadı.” ibaresini tedavi sonlandırma sebebi olarak bildiren kadın hastalar erkek hastalardan anlamlı olarak daha fazlaydı. PsA varlığı ve ağrı semptomunun olması hastaların biyolojik tedavi sayısını artıran faktörlerdi, ancak cinsiyetler arası fark saptanmamıştı. Birlikte değerlendirildiğinde; PsA ve ağrı semptomunun varlığı, her ne kadar tedavi sonlandırma sebepleri içerisinde cinsiyetlere özgü kantitatif bir fark yaratamasa da kadın hastalarda tedavi memnuniyetini düşüren ve hasta tarafından tedavinin sonlandırılmasına neden olan faktörler olarak algılanmaktadır.

Hastaların memnuniyetsizliği, yaşam kalitesinde önemli bir azalma ile ortaya koyulabilir. Kojanova ve ark. yaptığı çalışmada kadın hastaların ortalama DYKİ skorları (ortalama 17.6) erkeklerden (ortalama 16.0) daha düşük bulundu. Ortalama DYKİ değerleri ülkeler arasında farklılıklar göstermekteydi, İsviçre ve Almanya'da 11.3, Macaristan'da 20.2 gibi ortalama değerler bildirilmişti (98). Çalışmamızda DYKİ skorları ile memnuniyet anketi 1(tedaviden memnunum), 2 (daha iyi bir tedavi olmasını dilerdim), ve 4(tedavi yük oluşturuyor) soruları arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,00$ $p=0.008$, $p=0,00$). Memnuniyet anketi 1. soru skorundaki her 1 birimlik artışta DYKI skoru 0,3 birim azalmaktaydı ($p<0.0001$). Yani tedaviden memnun olan hastalarda DYKİ skorları daha düşük saptandı. Memnuniyet 2. soru skorundaki her 1 birimlik artışta DYKI skoru 0,3 birim artmaktaydı ($p<0.0001$). Yani 'Daha etkili bir tedavi olmasını dilerdim' ifadesine katılım skoru arttıkça (verilen puan yükseldikçe) DYKI artıyordu. Memnuniyet anketi 4. Soru skorunda her 1 birimlik artışta DYKI skoru 0,4 birim artmaktaydı ($p<0.0001$). Yani 'Tedavim yaşantımı etkileyecek bir yük oluşturuyor' ifadesine katılım skoru arttıkça (verilen puan yükseldikçe) DYKI artıyordu.

Sonuç olarak çalışmamızda hiçbir biyolojik ajanda kalım süresinde cinsiyete özgü anlamlı bir fark saptanmadı; ancak kadın hastalarda biyolojik tedavi seri sayısının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. Kadın hastalar da erkek hastalar gibi en sık etkisizlik nedeni ile tedavilerini sonlandırmaktaydı. Kadınlar etkisizliği erkeklere göre daha sık bir ilaç sonlanım sebebi olarak bildirdi. İlaç reaksiyonları ve çocuk sahibi olma amacıyla sonlandırılan tedavi sayısı kadınlara özgü denilebilecek sıklıkta erkeklerden daha fazlaydı.

Kadın psoriasis hastaları tedavilerini görünür alanlardaki lezyonlar ve erkek hastalara göre daha çok muzdarip oldukları ağrı semptomuna yanıt alamadıkları için sonlandırmaktaydı. Tedaviden düşük memnuniyet tedavi seri sayısını artırmaktaydı, ancak mevcut veriler cinsiyetlere özgü bir açıklama getirmedi.



SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen 156 hastanın 70'i (%44.8) kadın ve 86'sı (%55.2) erkekti. 156 hastanın toplam 396 biyolojik tedavi serisi verileri ortaya koyuldu.
2. Ortalama hastalık süresi 241.53 ± 138.5 aydı. Hastaların büyük çoğunluğunu (%87.2) plak psoriasis hastaları oluşturmaktaydı. Bunu sırasıyla %6.4 ile jeneralize püstüler psoriasis, %4.5 ile invers psoriasis ve diğer hastalık tipleri izlemekteydi.
3. Yedi ayrı biyolojik tedavide (adalimumab, infliximab, etanercept, sertolizumab, ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab) erkek hastalara ait 202 tedavi serisi ve kadın hastalara ait 194 tedavi serisinde kalım süreleri karşılaştırıldı; hiçbir biyolojik ajanda kalım süresinde cinsiyete özgü anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak kadın hastalarda tedavi serisi sayısının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p=0,038$).
4. Psoriatik artrit tanısı 59 (%37.8) hastada mevcuttu. Kadın hastaların %52.2'si ($n=36$), erkek hastaların ise %26.4'ü ($n=23$) psoriatik artrit tanısı almıştı, kadın hastalarda PsA sıklığı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0.001$). Tüm PsA hastalarının %61'ini kadın hastalar oluşturmaktaydı.
5. Hastaların %41.7'si depresyonu olduğunu, %42.9'u kaygı bozukluğu olduğunu bildirdi. Kadın hastaların %60.9'u, erkek hastaların %26.4'ü depresyon öyküsü olduğunu; yine kadın hastaların %63.8'i, erkek hastaların %26.4'ü kaygı bozukluğu olduğunu belirtti. Kadın psoriasis hastalarında erkeklere göre depresyon ve kaygı bozukluğu sıklığı artmıştı ($p<0.0001$ ve $p<0.0001$).
6. Depresyon ya da kaygı bozukluğuna sahip olmanın ilaçta kalım süresini (hiçbir biyolojik tedavi ajanı için) etkilemediği; ancak depresyon ya da kaygı bozukluğu olan hastalarda ilaç değiştirme sayısının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p=0,013$).
7. Cinsiyetleri ayrı ayrı incelediğimizde, kadın psoriasis hastaları arasında depresyon ya da kaygı bozukluğu yaşamayan ilaç değiştirme sayısını etkilemediği, yine erkeklerde depresyon ya da kaygı bozukluğu yaşamayan ilaç değiştirme sayısını etkilemediği bulundu.
8. Kadın hastalarda erkek hastalara göre uyku bozukluğu, ağrı ve kaşıntı semptomları daha sık gözlemlendi. Unutkanlık sıklığı için cinsiyetler arası bir fark saptanmadı. Kadın hastaların %47.8'i ($n=33$), erkek hastaların %32.2'si ($n=28$) uyku bozukluğuna

sahipti. Kadın hastaların %60.9'u (n=42), erkek hastaların %49.4'ü (n=43) unutkanlık tarifledi. Kadın hastaların %47.8'i, erkek hastaların ise %21.8'i ağrı semptomu olduğunu bildirdi. Kadın hastaların %59.4'ü (n=41), erkek hastaların %39.1'i (n=34) kaşıntıdan şikayetçiydi.

9. Ağrı şikayeti olan hastalar anlamlı olarak daha fazla tedavi seri sayısına sahipti (p=0,006). Kaşıntı, uyku bozukluğu ve unutkanlık semptomları olanlarda ise olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında tedavi seri sayısında anlamlı bir artış gözlenmedi.
10. Kadın ve erkek hastalar karşılaştırıldığında unutkanlık, uyku bozukluğu, ağrı ve kaşıntı semptomlarının ayrı ayrı hiçbirinin cinsiyete özgü bir fark oluşturacak şekilde tedavi seri sayısını etkilemediği görüldü.
11. Ağrısı olan hastalarda yan etkilerden endişelenme oranı anlamlı ölçüde daha fazla saptandı (p=0,004) ve ağrısı olan hastaların anlamlı çoğunluğu tedaviyi yük olarak değerlendirdi (p=0,05).
12. Kaşıntı semptomu olan hastaların kaşıntısı olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak tedaviden memnun olmayan grupta yer aldığı (p=0,01); kaşıntı semptomu olan hastaların kaşıntısı olmayan hastalara kıyasla tedavilerini yaşantılarını etkileyen bir yük olarak değerlendirdiği görüldü (p=0,001).
13. Tüm erkek hastaların tedavi sonlandırma sebepleri incelendiğinde 83 tanesi (%41) A grubunda, 14 tanesi (%6.9) B grubunda, 11 tanesi (%5.4) C grubunda, 23 tanesi (%11.3) D grubunda, 18 tanesi (%8.9) E grubundaydı. Yine tüm kadın hastaların tedavi sonlandırma sebepleri incelendiğinde 117 tanesi (%60.3) A grubunda, 15 tanesi (%7.7) B grubunda, 4 tanesi C grubunda (%2), 20 tanesi D grubunda (%10.3), 9 tanesi E (%4.6) grubundaydı. Tedavi sonlandırma sebeplerini incelediğimizde Grup A (Etkisizlik) nedeni ile bırakma sebepleri kadınlarda anlamlı olarak daha fazla saptandı (p=0,025). Diğer tedavi sonlandırma sebebi gruplarında (B,C,D,E) cinsiyet açısından anlamlı bir fark gözlenmedi.
14. “Diğer insanlar tarafından görülen yüz, eller, tırnaklar veya saç gibi yerlerde iyileşmeyen lezyonlarım vardı.” sebebi ile tedavilerini sonlandıran kadın hastaların sayısı (n=16) erkek hasta sayısından (n=3) anlamlı olarak daha fazla bulundu (p<0.0001).
15. “Başlangıçtan itibaren eklem ağrıları /şişlik /hareket kısıtlılıklarında yeteri kadar

düzelmem olmadı.” ibaresini tedavi sonlandırma sebebi olarak bildiren kadın hastalar erkek hastalardan anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,003$). 70 kadın hastanın 6’sında şiddetli ilaç reaksiyonları tedavinin sonlandırılmasına neden olurken, 86 erkek hastanın hiçbirinde bir sonlanım sebebi değildi.

16. 70 kadın hastadan 4 tanesi (kadın hastaların %5.8’i) planlı bir şekilde “çocuk sahibi olmak istediği” için, 4 tanesi (kadın hastaların %5.8’i) “tedavi altındayken gebe kaldığı” için tedaviyi sonlandırmıştı. Erkek hastalar arasında çocuk sahibi olma planı olduğu için tedavisini sonlandıran hasta yoktu.
17. Erkek hastalar “İşim veya ailem ilgili bazı olumsuz koşullar gelişti” ibaresini sonlanım sebebi olarak daha sık bildirdi ($p=0,003$). 86 erkek hastanın 13’ü psoriasis tedavileri boyunca bu sebepten tedaviyi sonlandırmak durumunda kalmıştı.
18. Klinik olarak PsA tanısı alan hastalarda tedavi sonlandırma sayısı anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p<0.0001$).
19. Cinsiyetler ayrı ayrı incelendiğinde hem erkek hastalar arasında hem kadın hastalar arasında PsA tanısı olanlarda olmayanlara göre tedavi sonlandırma sayısı anlamlı olarak daha fazla bulundu.
20. Kadın ve erkek hastalar karşılaştırıldığında ise cinsiyetin PsA tanısı olan hastalarda tedavi sonlandırma sayısı üzerinde fark yaratacak anlamlı bir etkisi bulunmadı.
21. Tüm hastalara bakıldığında PsA hastalarında tedavi memnuniyet skorları anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0,02$).
22. Kadın ve erkek hastalar ayrı ayrı incelendiğinde PsA tanısı olan kadın hastalarda memnuniyet anlamlı olarak düşükken ($p=0,05$), erkek hastalarda PsA tanısı almak tedavi memnuniyetini anlamlı olarak etkilemiyor olarak bulundu.
23. Çalışmaya alınan yedi biyolojik ajan için ayrı ayrı değerlendirildiğinde “Tedaviden memnun” olmak ya da olmamanın hiçbir ilaçta kalım süresini etkilemediği görüldü. Ancak; tedaviden memnun olmayan hastaların tedavi seri sayısı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,028$). Kadın ve erkek hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise tedavi seri sayısı için cinsiyete özgü bir fark bulunamadı.
24. Memnuniyet anketinin ikinci sorusuna verdikleri yanıtlar ile “Daha iyi bir tedavi olmasını dileyen” hastalar anlamlı olarak daha fazla tedavi ajanı değiştirdi ($p=0.0124$).

25. Kadın ve erkek hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise tedavi seri sayısı için cinsiyete özgü bir fark bulunamadı.
26. Memnuniyet anketinin üçüncü sorusuna verdikleri yanıtlar ile “Tedaviye bağlı yan etkilerden endişelenen” hastalar anlamlı olarak daha fazla tedavi ajanı değiştirdi ($p=0,046$). Kadın ve erkek hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise tedavi seri sayısını artıran cinsiyete özgü bir fark bulunamadı.
27. Memnuniyet anketinin dört, beş ve altıncı sorularına verilen skorlar ile tedavi serisi sayısı arasında anlamlı bir ilişki yoktu.
28. Memnuniyet anketine verdikleri cevaplara göre kadın hastaların erkeklere göre daha fazla “Yan etkilerden endişeleniyor” olarak bulundu ($p=0,020$). Diğer memnuniyet anketi soruları için cinsiyetler arası fark saptanmadı.
29. Eğitim farkı diğer biyolojik ajanlarda kalım süresinde kadın ve erkek arasında anlamlı fark yaratmadı. Eğitim düzeyi ile memnuniyet anketi soruları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.
30. PsA hastalarında yan etkilerden endişelenenler anlamlı olarak daha fazla ($p=0,003$) saptandı. Erkek hastalar arasında PsA tanısı almak yan etkilerden endişelenme oranını anlamlı olarak artırırken ($p=0,014$), kadınlarda PsA tanılı olmak yan etkilerden endişelenmeyi anlamlı olarak etkilemiyor olarak bulundu. PsA hastaları anlamlı olarak tedavinin yarattığı zorluklardan şikayetçiydi ($p=0,013$).
31. Depresyon ya da kaygısı bozukluğu olan hastalar memnuniyet anketinin hiçbir sorusunda, bu komorbiditeleri olmayan hastalara göre anlamlı bir fark göstermedi. Unutkanlık ve uyku bozukluğu ile de memnuniyet anketi soruları arasında arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

KISITLILIKLAR

Çalışmanın kısıtlılıkları arasında göreceli olarak hasta sayısının az olması ve doktorun bilgilendirmesi ve iletişiminden memnun olmayan hastaların takipten çıkmış olma ihtimali sayılabilir.

KAYNAKLAR

1. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*.2020;323(19):1945–1960. doi:10.1001/jama.2020.4006
2. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015 Jan;33(1):1-11. doi: 10.1016/j.det.2014.09.001. PMID: 25412779.
3. Yaylı S, Baykal Selçuk L (2020). Epidemiyoloji. Tüm Yönleriyle Psoriasis. Alpsoy E, Ergun T, Şendur N (Ed.) Galenos Yayınevi, İstanbul, Sayfa:9-13.
4. Psoriasis Derneği (2021). Türkiye Psoriasis Tedavi Klavuzu. İstanbul
5. Özkur E, Kıvanç Altunay İ, Oğuz Topal İ, Aytekin S, Topaloğlu Demir F, Özkök Akbulut T, Kara Polat A, Karadağ AS. Switching Biologics in the Treatment of Psoriasis: A Multicenter Experience. *Dermatology*. 2021;237(1):22-30. doi: 10.1159/000504839. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31865339.
6. Van der Schoot LS, van den Reek JMPA, Groenewoud JMM, Otero ME, Njoo MD, Ossenkoppele PM, Mommers JM, Koetsier MIA, Berends MAM, Arnold WP, Peters B, Andriessen MPM, Den Hengst CW, Kuijpers ALA, de Jong EMGJ. Female patients are less satisfied with biological treatment for psoriasis and experience more side-effects than male patients: results from the prospective BioCAPTURE registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Oct;33(10):1913-1920. doi: 10.1111/jdv.15733. Epub 2019 Jul 7. PMID: 31177583.
7. Zweegers J, van den Reek JM, van de Kerkhof PC, Otero ME, Kuijpers AL, Koetsier MI, Arnold WP, Berends MA, Weppner-Parren L, Ossenkoppele PM, Njoo MD, Mommers JM, van Lümig PP, Driessen RJ, Kievit W, de Jong EM. Body mass index predicts discontinuation due to ineffectiveness and female sex predicts discontinuation due to side-effects in patients with psoriasis treated with adalimumab, etanercept or ustekinumab in daily practice: a prospective, comparative, long-term drug-survival study from the BioCAPTURE registry. *Br J Dermatol*. 2016 Aug;175(2):340-7. doi: 10.1111/bjd.14552. Epub 2016 Jun 25. PMID: 26989852.
8. Mourad A, Straube S, Armijo-Olivo S, Gniadecki R. Factors predicting persistence of biologic drugs in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2019 Sep;181(3):450-458. doi: 10.1111/bjd.17738. Epub 2019 Apr 29. PMID: 30729500.

9. Yayli S, Baykal Selcuk L, Aksu Arica D, Bayrak S. Drug survival of biologic treatments in Turkish patients with psoriasis. *Dermatologic Therapy*. 2020;33: e13917. <https://doi.org/10.1111/dth.13917>
10. Salame N, Perez-Chada LM, Singh S, Callis Duffin K, Garg A, Gottlieb AB, Latella J, Merola JF, Armstrong AW. Are Your Patients Satisfied A Systematic Review of Treatment Satisfaction Measures in Psoriasis. *Dermatology*. 2018;234(5-6):157-165. doi: 10.1159/000490413. Epub 2018 Aug 17. PMID: 30121657.
11. Van Cranenburgh OD, de Korte J, Sprangers MA, de Rie MA, Smets EM. Satisfaction with treatment among patients with psoriasis: a web-based survey study. *Br J Dermatol*. 2013 Aug;169(2):398-405. doi: 10.1111/bjd.12372. PMID: 23565643.
12. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Feb;31(2):205-212. doi: 10.1111/jdv.13854. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27573025.
13. Chapman and Y. El Miedany, "Psoriasis," *Comorbidity Rheum. Dis.*, pp. 81–124, 2017.
14. E. Gürgey, "The evaluation of the sociodemographic and clinical features of," *Int. J. Dermatol.*, no. November 1999, pp. 220–224, 2002.
15. S. Serdaroglu, "The Prevalence of Psoriasis and Vitiligo in a Rural Area in Turkey," *J. Turkish Acad. Dermatology*, vol. 6, no. 1, pp. 2–6, 2012.
16. S. Yayli, M. Topbaş, D. A. Arica, S. Tuğcugil, E. Çapkin, and S. Bahadır, "Trabzon ilinde psoriasis prevalansi," *Turkderm Deri Hast. ve Frengi Ars.*, vol. 50, no. 4, pp. 141–144, 2016.
17. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence.
18. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Mar;70(3):512-6. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.013. Epub 2014 Jan 2. PMID: 24388724.
19. Ogawa K, Okada Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020. *J Dermatol Sci*. 2020;99(1):2-8.
20. López-Estebarez JL, Sánchez-Carazo JL, Sulleiro S. Effect of a family history of psoriasis and age on comorbidities and quality of life in patients with moderate to severe psoriasis: Results from the ARIZONA study. *J Dermatol*. 2016 Apr;43(4):395-401. doi: 10.1111/1346-8138.13157. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26460276.

21. Brandrup F, Holm N, Grunnet N, Henningsen K, Hansen HE. Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution. *Acta Derm Venereol.* 1982;62(3):229-36. PMID: 6179364.
22. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet.* 2021 Apr 3;397(10281):1301-1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6. PMID: 33812489.
23. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RD, Frodsham A, Browne J, Barber R, Terwilliger J, Lathrop GM, Barker JN. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet.* 1997 May;6(5):813-20. doi: 10.1093/hmg/6.5.813. PMID: 9158158.
24. Sagoo GS, Tazi-Ahnini R, Barker JW, Elder JT, Nair RP, Samuelsson L, Traupe H, Trembath RC, Robinson DA, Iles MM. Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosomes 6p21 and 4q28-q31 in Caucasian and Chinese Hans population. *J Invest Dermatol.* 2004 Jun;122(6):1401-5. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.22607.x. PMID: 15175030.
25. Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018 Apr;178(4):854-862. doi: 10.1111/bjd.16083. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29072309.
26. Kunz M, Simon JC and Saalbach A (2019) Psoriasis: Obesity and Fatty Acids. *Front. Immunol.* 10:1807. doi: 10.3389/fimmu.2019.01807.
27. Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology.* 2016;232(6):633-639. doi: 10.1159/000455840. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28226326.
28. Roszkiewicz M, Dopytalska K, Szymańska E, Jakimiuk A, Walecka I. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis. *Ann Agric Environ Med.* 2020; 27(3): 335–342. doi: 10.26444/aaem/112107
29. Brenaut E, Horreau C, Pouplard C, Barnetche T, Paul C, Richard MA, Joly P, Le Maître M, Aractingi S, Aubin F, Cribier B, Jullien D, Ortonne JP, Misery L. Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Aug;27 Suppl 3:30-5. doi: 10.1111/jdv.12164. PMID: 23845150.
30. Szentkereszty-Kovács,Z.; Gáspár, K.; Szegedi, A.; Kemény, L.; Kovács, D.; Tőrocsik, D. Alcohol in Psoriasis—From Bench to Bedside. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 4987. <https://doi.org/10.3390/ijms22094987>

31. 30.Puri, P.; Nandar, S.K.; Kathuria, S.; Ramesh, V. Effects of air pollution on the skin: A review. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2017, 83, 415–423.
32. Mancebo SE, Wang SQ (2015) Recognizing the impact of ambient air pollution on skin health. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29:2326–2332.
<https://doi.org/10.1111/jdv.13250>
33. Rutter, K.J.; Watson, R.E.; Cotterell, L.F.; Brenn, T.; Griffiths, C.E.; Rhodes, L.E. Severely photosensitive psoriasis: A phenotypically defined patient subset. *J. Invest. Dermatol.* 2009, 129, 2861–2867.
34. Rousset L, Halioua B. Stress and psoriasis. *Int J Dermatol.* 2018 Oct;57(10):1165-1172. doi: 10.1111/ijd.14032. Epub 2018 May 4. PMID: 29729012.
35. Zhang X, Lei L, Jiang L, Fu C, Huang J, Hu Y, Zhu L, Zhang F, Chen J, Zeng Q. Characteristics and pathogenesis of Koebner phenomenon. *Exp Dermatol.* 2022 Nov 17. doi: 10.1111/exd.14709. Epub ahead of print. PMID: 36394984.
36. Mrowietz U, Domm S. Systemic steroids in the treatment of psoriasis: what is fact, what is fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(8): 1022–1025.
37. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 5;20(18):4347. doi: 10.3390/ijms20184347. PMID: 31491865; PMCID: PMC6769762.
38. Grželj, J., Sollner Dolenc, M. The role of xenobiotics in triggering psoriasis. *Arch Toxicol* 94, 3959–3982 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02870-8>.
39. Weatherhead SC, Farr PM, Reynolds NJ. Spectral effects of UV on psoriasis. *Photochem Photobiol Sci.* 2013; 12: 47–53.
40. Summa C, Patel P, Kesselman MM, Demory Beckler M. Psoriasis: To Vaccinate or Not to Vaccinate? *Cureus.* 2021 Jun 23;13(6):e15860. doi: 10.7759/cureus.15860. PMID: 34327086; PMCID: PMC8301291.
41. Bellinato F, Maurelli M, Gisondi P, Girolomoni G. Cutaneous Adverse Reactions Associated with SARS-CoV-2 Vaccines. *J Clin Med.* 2021 Nov 16;10(22):5344. doi: 10.3390/jcm10225344. PMID: 34830627; PMCID: PMC8618511.
42. Rademaker M, Agnew K, Anagnostou N, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, Gebauer K, Gupta M, Marshman G, Rubel D, Sullivan J, Wong LC. Psoriasis and infection. A clinical practice narrative. *Australas J Dermatol.* 2019 May;60(2):91-98. doi: 10.1111/ajd.12895. Epub 2018 Aug 5. PMID: 30079566.

43. Lee EB, Wu KK, Lee MP, Bhutani T, Wu JJ. Psoriasis risk factors and triggers. *Cutis*. 2018 Nov;102(5S):18-20. PMID: 30566552.
44. Ceccarelli M, Venanzi Rullo E, Vaccaro M, Facciola A, d'Aleo F, Paolucci IA, Cannavò SP, Cacopardo B, Pinzone MR, Pellicanò GF, Condorelli F, Nunnari G, Guarneri C. HIV-associated psoriasis: Epidemiology, pathogenesis, and management. *Dermatol Ther*. 2019 Mar;32(2):e12806. doi: 10.1111/dth.12806. Epub 2019 Jan 6. PMID: 30588732.
45. Fife DJ, Waller JM, Jeffes EW, Koo JY. Unraveling the paradoxes of HIV-associated psoriasis: a review of T-cell subsets and cytokine profiles. *Dermatol Online J*. 2007 May 1;13(2):4. PMID: 17498423.
46. Komine M. Recent Advances in Psoriasis Research; the Clue to Mysterious Relation to Gut Microbiome. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 8;21(7):2582. doi: 10.3390/ijms21072582. PMID: 32276410; PMCID: PMC7177330.
47. Ramírez-Boscá, A.; Navarro-López, V.; Martínez-Andrés, A.; Such, J.; Francés, R.; Horga de la Parte, J.; Asín-Llorca, M. Identification of Bacterial DNA in the Peripheral Blood of Patients With Active Psoriasis. *Jama Derm*. 2015, 151, 670–671
48. Chen L, Li J, Zhu W, Kuang Y, Liu T, Zhang W, Chen X and Peng C (2020) Skin and Gut Microbiome in Psoriasis: Gaining Insight Into the Pathophysiology of It and Finding Novel Therapeutic Strategies. *Front. Microbiol*. 11:589726. doi: 10.3389/fmicb.2020.589726
49. Hugh JM, Weinberg JM. Update on the pathophysiology of psoriasis. *Cutis*. 2018 Nov;102(5S):6-12. PMID: 30566550.
50. Ergun T (2020). Etiyopatogenezi. Tüm Yönleriyle Psoriasis. Alpsoy E, Ergun T, Şendur N (Ed.) Galenos Yayınevi, İstanbul, Sayfa:19-29.
51. S. K. Mahil, F. Capon, and J. N. Barker, "Update on psoriasis immuno pathogenesis and targeted immunotherapy," *Semin. Immunopathol.*, vol. 38, no. 1, pp. 11–27, 2016.
52. Chiang CC, Cheng WJ, Korinek M, Lin CY, Hwang TL. Neutrophils in Psoriasis. *Front Immunol*. 2019 Oct 9;10:2376. doi: 10.3389/fimmu.2019.02376. PMID: 31649677; PMCID: PMC6794444.
53. Johnston A, Xing X, Wolterink L, Barnes DH, Yin Z, Reingold L, Kahlenberg JM, Harms PW, Gudjonsson JE. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 109-120.

54. Yamanaka K, Yamamoto O, Honda T. Pathophysiology of psoriasis: A review. *J Dermatol*. 2021 Jun;48(6):722-731. doi: 10.1111/1346-8138.15913. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33886133.
- Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007 Jul 21;370(9583):263-271. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3. PMID: 17658397.
55. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet*. 2021 Apr 3;397(10281):1301-1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6. PMID: 33812489.
56. Gündüz K.(2020). Eritrodermik Psoriasis. Tüm Yönleriyle Psoriasis. Alpsoy E, Ergun T, Şendur N (Ed.) Galenos Yayınevi, İstanbul, Sayfa:52-57.
57. Bachelez H. Pustular Psoriasis: The Dawn of a New Era. *Acta Derm Venereol*. 2020 Jan 30;100(3):adv00034. doi: 10.2340/00015555-3388. PMID: 31971600; PMCID: PMC9128889.
58. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Oct;32(10):1645-1651. doi: 10.1111/jdv.14949. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29573491.
59. Smith MP, Ly K, Thibodeaux Q, Bhutani T, Liao W, Beck KM. Acrodermatitis continua of Hallopeau: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2019 Aug 9;9:65-72. doi: 10.2147/PTT.S180608. PMID: 31497529; PMCID: PMC6691962.
60. Adışen E (2020). Palmoplantar Psoriasis. Tüm Yönleriyle Psoriasis. Alpsoy E, Ergun T, Şendur N (Ed.) Galenos Yayınevi, İstanbul, Sayfa:58-66.
61. Dopytalska K, Sobolewski P, Błaszczak A, Szymańska E, Walecka I. Psoriasis in special localizations. *Reumatologia*. 2018;56(6):392-398. doi: 10.5114/reum.2018.80718. Epub 2018 Dec 23. PMID: 30647487; PMCID: PMC6330687.
62. Ji C, Wang H, Bao C, Zhang L, Ruan S, Zhang J, Gong T, Cheng B. Challenge of Nail Psoriasis: An Update Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Dec;61(3):377-402. doi: 10.1007/s12016-021-08896-9. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34478047.

63. Hong JJ, Mosca ML, Hader EK, Brownstone ND, Bhutani T, Liao WJ. Genital and Inverse/Intertriginous Psoriasis: An Updated Review of Therapies and Recommendations for Practical Management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Jun;11(3):833-844. doi: 10.1007/s13555-021-00536-6. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33914293; PMCID: PMC8163914.
64. Engin B, Aşkın Ö, Tüzün Y. Palmoplantar psoriasis. *Clin Dermatol*. 2017 Jan-Feb;35(1):19-27. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.09.004. Epub 2016 Sep 10. PMID:27938808.
65. Bayrak S (2020). Psoriasis Tanılı Hastalarda Sistemik Tedavi Etkinliklerinin Psoriasis Yaşam Kalitesi ve Fonksiyonları Üzerinden Değerlendirilmesi ve Tedavi Sürekliliğini etkileyen Faktörler. Uzmanlık tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Trabzon
66. A. Robinson, M. Kardos, and A. B. Kimball, “Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): Why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 66, no. 3, pp. 369–375, 2012.
67. Spuls PI, Lecluse LL, Poulsen ML, Bos JD, Stern RS, Nijsten T. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis?: quantitative evaluation in a systematic review. *J Invest Dermatol*. 2010 Apr;130(4):933-43. doi: 10.1038/jid.2009.391. Epub 2009 Dec 31. PMID: 20043014.
68. Esen Acıöz, Gonca Gökdemir, Adem Köşlü. Quality of life in dermatology. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*. 2003; 37(1): 16-23
69. Haddad A, Zisman D. Comorbidities in Patients with Psoriatic Arthritis. *Rambam Maimonides Med J*. 2017 Jan 30;8(1):e0004. doi: 10.5041/RMMJ.10279. PMID: 28178440; PMCID: PMC5298365.
70. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015 Jan-Feb;90(1):9-20. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153038. PMID: 25672294; PMCID: PMC4323693.
71. Alice Gottlieb & Joseph F. Merola (2020) Psoriatic arthritis for dermatologists, *Journal of Dermatological Treatment*, 31:7, 662-679, DOI: 10.1080/09546634.2019.1605142

72. Polat M, Şahin A (2020). Psoriasise Eşlik Edebilen Hastalıklar ve Yönetimi. Tüm Yönleriyle Psoriasis. Alpsoy E, Ergun T, Şendur N (Ed.) Galenos Yayınevi, İstanbul, Sayfa:143-161.
73. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496–509. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804595>.
74. McDonald CJ, Calabresi P. Occlusive vascular disease in psoriatic patients. *N Engl J Med*. 1973;288: 912. <https://doi.org/10.1056/NEJM197304262881715>.
75. Masson W, Lobo M, Molinero G. Psoriasis and Cardiovascular Risk: A Comprehensive Review. *Adv Ther*. 2020 May;37(5):2017-2033. doi: 10.1007/s12325-020-01346-6. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32314303; PMCID: PMC7467489.
76. Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, Jimenez-Puya R, Moreno JC, Coll-Puigserver N, et al. Obesity and Psoriasis: Inflammatory Nature of Obesity, Relationship Between Psoriasis and Obesity, and Therapeutic Implications. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 31–44.
77. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Apr;29(4):656-62. doi: 10.1111/jdv.12847. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25418531.
78. Amin M, Lee EB, Tsai TF, Wu JJ. Psoriasis and Co-morbidity. *Acta Derm Venereol*. 2020 Jan 30;100(3):adv00033. doi: 10.2340/00015555-3387. PMID: 31971602; PMCID: PMC9128942.
79. Paul C, Gallini A, Archier E, Castela E, Devaux S, Aractingi S, Aubin F, Bachelez H, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le Maître M, Misery L, Richard MA, Ortonne JP. Evidence-based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 May;26 Suppl 3:1-10. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04518.x. PMID: 22512675.)
80. Philip M Laws & Helen S Young (2010) Topical treatment of psoriasis, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 11:12,199
2009, DOI: [10.1517/14656566.2010.492778](https://doi.org/10.1517/14656566.2010.492778)).

81. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci*. 2018 Jan;33(1):173-180. doi: 10.1007/s10103-017-2360-1. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29067616; PMCID: PMC5756569.
82. Fototerapi Tedavi Kılavuzu. *Turk J Dermatol* 2018;12:198-198.
83. Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DMR, Elewski BE, Gordon KB, Gottlieb AB, Kaplan DH, Kavanaugh A, Kiselica M, Kivelevitch D, Korman NJ, Kroshinsky D, Lebwohl M, Leonardi CL, Lichten J, Lim HW, Mehta NN, Paller AS, Parra SL, Pathy AL, Prater EF, Rahimi RS, Rupani RN, Siegel M, Stoff B, Strober BE, Tapper EB, Wong EB, Wu JJ, Hariharan V, Elmetts CA. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jun;82(6):1445-1486. doi: 10.1016/j.jaad.2020.02.044. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32119894.
84. Adışen E, Gülekon A (2020). Sistemik Tedavi Seçenekleri, Metotreksat. Tüm Yönleriyle Psoriasis. Alpsoy E, Ergun T, Şendur N (Ed.) Galenos Yayınevi, İstanbul, Sayfa:237-243.
85. Lee CS, Li K. A review of acitretin for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2009 Nov;8(6):769-79. doi: 10.1517/14740330903393732. PMID: 19998529.
86. Karadağ A.S (2020). Sistemik Tedavi Seçenekleri, Asitretin. Tüm Yönleriyle Psoriasis. Alpsoy E, Ergun T, Şendur N (Ed.) Galenos Yayınevi, İstanbul, Sayfa:257-276
87. Chat VS, Uppal SK, Kearns DG, Wu JJ. Comparison of guidelines for the use of Ustekinumab for psoriasis in the United States, Europe, and the United Kingdom: A critical appraisal and comprehensive review. *Dermatol Ther*. 2021 Jul;34(4):e14974. doi: 10.1111/dth.14974. Epub 2021 May 22. PMID: 33991048.
88. Kearns DG, Uppal S, Chat VS, Wu JJ. Comparison of Guidelines for the Use of Interleukin-17 Inhibitors for Psoriasis in the United States, Britain, and Europe: A Critical Appraisal and Comprehensive Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021 Jun;14(6):55-59. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34804357; PMCID: PMC8594534.

89. Honda H, Umezawa Y, Kikuchi S, Yanaba K, Fukuchi O, Ito T, Nobeyama Y, Asahina A, Nakagawa H. Switching of biologics in psoriasis: Reasons and results. *J Dermatol*. 2017 Sep;44(9):1015-1019. doi: 10.1111/1346-8138.13860. Epub 2017 May 10. PMID: 28488283.
90. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, et al. Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: a prospective observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2015; 135:2632-2640.
91. Pogácsás L, Borsi A, Takács P, et al. Long-term drug survival and predictor analysis of the whole psoriatic patient population on biological therapy in Hungary. *J Dermatol Treat*. 2017;28:635-641.
92. Iskandar IYK, Warren RB, Lunt M, et al. Differential drug survival of second-line biologic therapies in patients with psoriasis: observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2018;138: 775-784.
93. Esposito M, Gisondi P, Cassano N, et al. Survival rate of antitumour necrosis factor- α treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicentre observational study. *Br J Dermatol*. 2013;169: 666-672.
94. Roche H, Bouiller K, Puzenat E, et al. Efficacy and survival of biologic agents in psoriasis: a practical real-life 12-year experience in a French dermatology department. *J Dermatol Treat*. 2019;30:540-544
95. Hawro M, Maurer M, Weller K et al. Lesions on the back of hands and female gender predispose to stigmatization in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 648–654.e2.
96. Picardi A, Abeni D, Renzi C et al. Increased psychiatric morbidity in female outpatients with skin lesions on visible parts of the body. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 410–14.

97. Maul JT, Navarini AA, Sommer R, Anzengruber F, Sorbe C, Mrowietz U, Drach M, Blome C, Boehncke WH, Thaci D, Reich K, von Kiedrowski R, Körber A, Yawalkar N, Mainetti C, Laffitte E, Streit M, Rustenbach S, Conrad C, Borradori L, Gilliet M, Cozzio A, Itin P, Häusermann P, French LE, Radtke MA, Augustin M. Gender and age significantly determine patient needs and treatment goals in psoriasis - a lesson for practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Apr;33(4):700-708. doi: 10.1111/jdv.15324. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30388318.
98. Kojanova M, Fialova J, Cetkovska P, Dolezal T, Lomicova I, Arenberger P, Gkalpakiotis S; BIOREP Study Group. Demographic data, comorbidities, quality of life, and survival probability of biologic therapy associated with sex-specific differences in psoriasis in the Czech Republic. *Dermatol Ther*. 2021 Mar;34(2):e14849. doi: 10.1111/dth.14849. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33533564.
99. Murer C, Sgier D, Mettler SK, Guillet C, Maul JT, Djamei V, Navarini AA, Anzengruber F. Gender differences in psoriasis: a Swiss online psoriasis survey. *Arch Dermatol Res*. 2021 Mar;313(2):89-94. doi: 10.1007/s00403-020-02066-1. Epub 2020 Apr 12. PMID: 32281022.
100. Hernández-Fernández CP, Carretero G, Rivera R, Ferrándiz C, Daudén E, de Cueva P, Belinchón I, Gómez-García FJ, Herrera-Acosta E, Ruiz-Genao DP, Ferrán M, Alsina M, Baniandrés-Rodríguez O, Sánchez-Carazo JL, Botella-Estrada R, Sahuquillo-Torralba A, Rodríguez L, Vilar-Alejo J, García-Donoso C, Carrascosa JM, Llamas-Velasco M, Herrera-Ceballos E, López-Estebanz JL, Pujol-Marco C, Descalzo MA, Garcia-Doval I; the BIOBADADERM Study Group. Effect of Sex in Systemic Psoriasis Therapy: Differences in Prescription, Effectiveness and Safety in the BIOBADADERM Prospective Cohort. *Acta Derm Venereol*. 2021 Jan 4;101(1):adv00354. doi: 10.2340/00015555-3711. PMID: 33269405; PMCID: PMC9309850.
101. Lebwohl M, Van Voorhees AS, Siegel M, et al. A comprehensive survey assessing the family planning needs of women with psoriasis. *Intl Fed Psoriasis Assoc*; 2018. p. 34369.
102. Gottlieb AB, Ryan C, Murase JE. Clinical considerations for the management of psoriasis in women. *Int J Womens Dermatol*. 2019 Apr 10;5(3):141-150. doi: 10.1016/j.ijwd.2019.04.021. PMID: 31360745; PMCID: PMC6637092.

103. Owczarek W, Walecka I, Lesiak A, Czajkowski R, Reich A, Zerda I, Narbutt J. The use of biological drugs in psoriasis patients prior to pregnancy, during pregnancy and lactation: a review of current clinical guidelines. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020 Dec;37(6):821-830. doi: 10.5114/ada.2020.102089. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33603597; PMCID: PMC7874874.
104. Ryan C, Murase JE, Ecoffet C, et al. Anti-TNF treatments for women with chronic inflammatory diseases: Comparing attitudes and perceptions of physicians in Europe and the US. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;845.
105. Chen K, Wang G, Jin H et al. Clinic characteristics of psoriasis in China: a nationwide survey in over 12000 patients. *Oncotarget* 2017; 8: 46381–9.
106. Napolitano M, Mastroeni S, Fania L, Pallotta S, Fusari R, Uras C, Panebianco A, Cavani A, Sampogna F, Abeni D. Sex- and gender-associated clinical and psychosocial characteristics of patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2020 Aug;45(6):705-711. doi: 10.1111/ced.14218. Epub 2020 May 18. PMID: 32170752.
107. Dommasch ED, Li T, Okereke OI, Li Y, Qureshi AA, Cho E. Risk of depression in women with psoriasis: a cohort study. *Br J Dermatol*. 2015;173:975-980.
108. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2015;172:244-252.
109. Strober B, Karki C, Mason M, et al. Characterization of disease burden, comorbidities, and treatment use in a large, US-based cohort: results from the Corrona Psoriasis Registry. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:323-332.
110. Oguz Topal I, Kara Polat A, Zindancı İ, Kıvanç Altunay İ, Akbulut TÖ, Arıkan EE, Topaloğlu Demir F, Sivaz O, Karadağ AS. Adherence to systemic therapy in patients with psoriasis during the COVID-19 pandemic: A multicenter study. *J Cosmet Dermatol*. 2022 Jan;21(1):39-47. doi: 10.1111/jocd.14610. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34792848; PMCID: PMC8662046.

EKLER

