



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

METABOLİK SENDROMU OLAN PSÖRIAZİS
HASTALARININ TEDAVİSİNDE RUTİN
METOTREKSAT TEDAVİSİNE EKLENEN
METFORMİNİN ANTİPSÖRİYATİK TEDAVİYE
KATKISI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali Haydar ESKİOCAK

Antalya, 2017



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

**METABOLİK SENDROMU OLAN PSÖRIAZİS
HASTALARININ TEDAVİSİNDE RUTİN
METOTREKSAT TEDAVİSİNE EKLENEN
METFORMİNİN ANTİPSÖRIYATİK TEDAVİYE
KATKISI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali Haydar ESKİOCAK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ertan YILMAZ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince tıp ve dermatoloji sanatının inceliklerini öğrendiğim, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak en iyi şekilde yetişmemde emekleri olan değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Ertan Yılmaz, Prof. Dr. Erkan Alpsoy, Prof. Dr. Soner Uzun, Prof. Dr. Özlem Dicle ve Prof. Dr. Ayşe Akman Karakaş'a içtenlikle teşekkür ederim.

Tez çalışmamın seçiminden yapım sürecine kadar bana her konuda yardımcı ve destek olan, değerli katkılarını ve hoşgörülerini benden esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ertan Yılmaz'a; çalışmanın planlanmasında ve hastaların metabolik açıdan değerlendirilmesinde değerli yardımlarından dolayı AÜTF Endokrinoloji Bilim Dalından sayın Prof. Dr. Mustafa Kemal Balcı ve Uzm. Dr. Özlem Doğan'a; çalışmamızı birlikte yürüttüğümüz Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. İjlal Erturan'a; çalışmanın istatistiğini yapan AÜTF Halk Sağlığı öğretim üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Mehtap Türkay'a ve AÜ İstatistik Danışma Birimi'nden sayın Uzm. Dr. Deniz Özel Erkan'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca bana verdikleri her türlü maddi ve manevi desteklerinden dolayı annem, babam ve kardeşlerime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	ix
Çizelgeler Dizini	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Tarihçe.....	3
2.3. Epidemiyoloji.....	3
2.4. Etyopatogenez.....	4
2.4.1. Genetik Faktörler.....	5
2.4.2. İmmünpatogenez.....	10
2.4.3. Çevresel Faktörler.....	18
2.5. Klinik.....	21
2.5.1. Psöriazis Sınıflaması.....	22
2.5.2. Psöriazisin Diğer Formları.....	26
2.5.3. Psöriazisin Özel Bölge Tutulumları.....	28
2.5.4. Psöriatik Artrit.....	31
2.6. Histopatoloji.....	32
2.7. Ayırıcı Tanı.....	33
2.8. Komplikasyon ve Komorbiditeler.....	34
2.8.1. Metabolik Sendrom ve Bileşenleri.....	35
2.8.2. Kardiyovasküler hastalıklar.....	37
2.8.3. Karaciğer Hastalıkları.....	37
2.8.4. Diğer Komorbidite ve Komplikasyonlar.....	38

2.9. Tedavi.....	38
2.9.1. Yerel Tedaviler.....	38
2.9.2. Fototerapi.....	43
2.9.3. Sistemik Tedaviler.....	45
2.10. Metformin.....	57
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	60
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	60
3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	60
3.3. Hastalar ve Yöntem.....	61
3.3.1. MTX Tedavi Protokolü ve Hasta Takibi.....	63
3.3.2. Metformin Tedavi Protokolü.....	63
3.3.3. Araştırma Parametrelerinin Hesaplanması.....	64
3.4. İstatistiksel Analiz.....	65
3.5. Etik Kurul İzni.....	66
3.6. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İzni.....	66
4. BULGULAR.....	67
5. TARTIŞMA.....	79
6. SONUÇLAR.....	89
7. ÖZET.....	91
8. ABSTRACT.....	92
9. KAYNAKLAR.....	93
10. EKLER.....	122

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	Angiotensin converting enzyme
AICAR	Aminoimidazol-karboksamid-ribonükleozit
AMP	Antimicrobial peptide
AMPK	Adenozin monofosfatkinaz
AN	Akantozis nigrikans
APG	Açlık plazma glukoza
ASH	Antijen sunucu hücre
ATP III	Adult Treatment Panel III
BHK	Bazal hücreli karsinom
CARD	Caspase Recruitment Domain
CCL	C-C Motif ChemokineLigand
CD	Cluster of differentiation
CLA	Cutaneous Lymphocyte Associated Antigen
cm	Santimetre
CRP	C reaktif protein
CSMD	CUB and Sushi Multiple Domains
db	Dar band
DDX	DExD/H-boxhelicase
DEFB	Defensin Beta
DH	Dendritik hücre
DİF	Distal interfalangiyal
dl	Desilitre
DM	Diyabetes mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
DYKİ	Dermatoloji yaşam kalite indeksi
ERAP1	Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1
FBXL19	F-Box and Leucine-Rich Repeat Protein 19
GİS	Gastrointestinal sistem
GJB2	Gap Junction Protein Beta 2
GWAS	Genom-wide association studies

HBV	Hepatit B virüsü
HCV	Hepatit C virüsü
HDL	High density lipoprotein
Hg	Civa
HIV	Human immunodeficiencyvirus
HLA	Human leukocyteantigen
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A
HS	Hidradenitis süpürativa
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
IDF	International Diabetes Federation
IFIH15	InterferonInducedWithHelicase 15
Ig	İmmünoglobulin
IMID	Immune Mediated Inflammatory Disease
İBH	İnflamatuvar barsak hastalıkları
İFN	İnterferon
İL	İnterlökin
JAK	Janus kinase
KAH	Koroner arter hastalığı
KB	Kan basıncı
kg	Kilogram
KVH	Kardiyovasküler hastalık
L	Litre
LCE3	Late Cornified Envelope 3
LFA	Leucocyte function associated antigen
m	Metre
m ²	Metrekare
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MDA5	Melanoma Differentiation-Associated protein 5
MED	Minimal eritem dozu
mg	Miligram
MHC	Major histocompatibility complex
ml	Mililitre

mm	Milimetre
mmol	Milimol
MÖ	Milattan önce
MS	Metaboliksendrom
mTOR	Mechanistic target of rapamycin
MTX	Metotreksat
NFKBIA	Nuclear factor kappa beta Inhibitor Alpha
NF-kB	Nuclear factor kappa beta
NK	Natural killer
nm	Nanometre
NOS	Nitric Oxide Synthase
NSAİİ	Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç
NYKB	New York Kalp Birliği
Ort	Ortalama
PAŞİ	Psörazis Alan Şiddet İndeksi
pH	Power of hydrogen
PIIINP	Prokollajen III aminoterminalpeptid
PİF	Proksimal interfalangiyal
PKOS	Polikistik over sendromu
PPAR- γ	Peroksizom proliferatör aktivatör reseptör γ
PPD	Pürifiye protein derivatifi
PsA	Psöriyatik artrit
PSORS	Psoriasis susceptibility
PTTG 1	PituitaryTumor-Transforming 1
PUVA	Psöralen ve ultraviyole A
RA	Romatoidartrit
RAR	Retinoic acid receptor
RNA	Ribonükleik asit
RNF114	Ring Finger Protein 114
RUNX3	Runt-related transcription factor 3
SAPHO	Sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz, osteit
SERPINB	Serine Proteinase Inhibitor B

SHK	Skvamöz hücreli karsinom
SOCS1	Suppressor of cytokinesignaling 1
SPSS	Statistical Package For Social Sciences
STAT	Signal transducer and activator of transcription
STD	Standart sapma
Tc	Cytotoxic T cell
TCR	T cell receptor
TGF	Transforming growth factor
Th	T helper
TNF	TumorNecrosisFactor
TNFAIP	Tumor Necrosis Factor Alpha Induced Protein 3
TRAF3IP2	TNF Receptor Associated Factor 3 interacting protein 2
Treg	Regulatory T cell
TYK	Tyrosine kinase
UV	Ultraviyole
VEGF	Vascular endotelial growth factor
VKI	Vücut kitle indeksi
VYA	Vücut yüzey alanı
ZNF	Zinc Finger Protein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
4.1.	Çalışma akış diyagramı	67
4.2.	Hastaların daha önce kullandıkları tedavilerin (%) oranları	70
4.3.	Tedavinin 0., 2. ve 4. ayında gruplara ait ortalama PAŞİ değerleri	73
4.4.	Tedavinin 0., 2. ve 4. ayında gruplara ait ortalama VYA değerleri	74
4.5.	Tedavinin 0., 2. ve 4. ayında gruplara ait ortalama DYKİ skorları	74
4.6.	Hastaların tedavinin 4. ayında PAŞİ 50, PAŞİ 75 ve PAŞİ 90'a ulaşma oranları	76
4.7.	Grupların tedavinin 4. ayında PAŞİ 50, PAŞİ 75 ve PAŞİ 90'a ulaşma oranları	77
4.8.	Hastalarda gözlenen yan etkilerin görülme oranları	78

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.1. Psöriazisle ilişkili tekrarlanan duyarlılık genleri, fonksiyonları ve ilgili yolaklar	6
2.2. Psöriazis sınıflaması	22
2.3. Klinik form ve yerleşim yerine göre psöriazis ayırıcı tanısı	34
3.1. VYA hesabında kullanılan 9'lar kuralı	64
3.2. Her bir anatomik bölgedeki tutulum yüzdelerine göre belirlenen tutulum puanları	65
4.1. Hastaların yaş ve cinsiyet özelliklerinin gruplara göre dağılımı	68
4.2. Erkek ve kadın hastaların tedavi öncesi PAŞİ, VYA ve DYKİ skorları	71
4.3. Hastaların gruplara göre tedavi öncesi ve tedavinin 4. ayındaki PAŞİ, VYA ve DYKİ skorları ile skorlardaki azalmanın anlamlılığı	72
4.4. Gruplara ait MTX dozları ile kiloya göre MTX dozları	73
4.5. Grupların tedavi öncesine göre tedavinin 4. ayında gerçekleşen ortalama PAŞİ, VYA ve DYKİ'deki azalma oranları	75
5.1. ATP III MS tanı kriterleri	83



1. GİRİŞ

Psöriazis birçok organ sistemini etkileyen derinin sık görülen kronik inflamatuvar ve proliferatif hastalıklar grubunu ifade eder. Genel popülasyondaki prevalansı %1-3 arasında olan hastalık genel olarak eritemli, skuamlı, keskin sınırlı plaklar ile karakterizedir (1). En sık saçlı deri, diz ve dirseklerde yerleşen hastalığın patogenezinde, çoklu genetik faktörlerin yarattığı yatkınlık zemininde içsel ve dışsal birtakım tetikleyici faktörlerin etkisinin olduğu bilinmektedir. İçsel faktörlere enfeksiyonlar, endokrinolojik hastalıklar; dışsal faktörlere ise travma örnek olarak verilebilir (2). Psöriazisin etyopatogenezinin yönelik yapılan çalışmalarda Th1 (*T helper*) ve Th17 hücrelerinden zengin yangı ve bu hücrelerle ilişkili sitokinlerin düzeylerinin arttığı bulunmuştur (2-4). Metabolik sendromun (MS) kronik, düşük dereceli bir yangı ile ilişkili olduğunun bulunması sonrasında psöriazis ile MS arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır (5). Birçoğunda MS'nin parametrelerinden obezite ile psöriazis gelişme riski arasında pozitif korelasyon saptanmış, bunun ötesinde psöriazis kliniğinin şiddeti ve yaygınlığı ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasında önemli bir ilişki bulunmuştur (6-9). Yine çok sayıda çalışmada psöriazisin sistemik inflamasyon, obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet ve MS ile ilişkili, ayrıca kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (10-16).

Metotreksat (MTX) tedaviye dirençli, orta-şiddetli plak psöriazis ile birlikte psöriazisin artrit dâhil diğer bazı formlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olan folik asit analogudur. Dihidrofolat redüktaza bağlanarak timidilat, pürin sentezi ve hücre proliferasyonunu azaltması yoluyla etki göstermektedir (17). Ayrıca, hücre içinde folat bağımlı enzimleri de inhibe ederek inflamatuvar sitokinlerin salınımını, keratinosit proliferasyonunu ve dermal inflamatuvar infiltrasyonu azaltmaktadır (18,19).

Metformin temel olarak tip 2 diyabetes mellitus (DM), prediyabet, insülin direnci ve MS tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olan bir biguanid türevi ilaç olup metforminin insülin duyarlılığını arttırıcı etkisinin yanı sıra vasküloprotektif, antioksidan, antiinflamatuvar, antiproliferatif etkileri de gösterilmiştir (20-22). Son yıllarda yapılan çalışmalarda obezite, insülin direnci,

alkol dışı karaciğer yağlanması, aterosklerotik kalp hastalığı, polikistik over sendromu (PKOS) gibi farklı hastalıklarda etkinliği gösterilmiş olup bu endikasyonlarda da yaygın olarak kullanım alanı bulmaktadır (23-26). İmmortalize edilmiş insan keratinositleri üzerinde yapılan bir in vitro çalışmada metforminin bu hücrelerin proliferasyonunu inhibe ettiği saptanmıştır (27). Yine metformin ve pioglitazonun psöriazis üzerine etkisini araştıran güncel bir çalışmada bu ajanların kullanıldığı hastalarda psöriazis alan şiddet indeksi (PAŞİ) ile eritem, skuam ve indurasyon indekslerinde (ESİ) plaseboya göre anlamlı oranda daha fazla düzelme görülmüştür (28). Glossmann ve Reider (29), literatür araştırmalarına dayanarak yaptıkları bir tartışmada, metformin ve MTX'in, ortak antiinflamatuvar ve antiproliferatif etki mekanizmalarına sahip olduklarını ve MS'li psöriazis hastalarında MTX tedavisine eklenecek metforminin antipsöriatik tedaviye olumlu katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir.

Biz de metforminin keratinositler üzerindeki antiproliferatif etkisinden yola çıkarak, MTX ile olası sinerjistik etkisini irdelemek amacıyla MS'li MTX tedavisi başlanmış psöriazis hastalarında metforminin tedavi başarısına olan etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Psöriazis toplumda sık görülen, en yaygın tipi olan kronik plak tipinde eritemli, keskin sınırlı, üzerinde sedefi renkte beyaz parlak skuamları olan papül ve plaklar ile karakterize derinin kronik, inflamatuvar ve proliferatif hastalığıdır. Toplumumuzda lezyonlardaki skuamın renginden dolayı sedef hastalığı olarak bilinmektedir (1).

2.2 Tarihçe

Hipokrat ve okulunda (MÖ (milattan önce) 460-377) kuru ve kepekli deri döküntüleri ‘lopoi’ adı altında gruplandırılmış olup muhtemelen psöriazis ve leprayı içermektedir. ‘Psora’ kelimesi ‘skuamlı durum’ anlamına gelmekte olup tarihte ilk defa Galen tarafından MÖ 129-99 arasında göz kapakları, göz kenarları ve skrotumun kepeklenmesiyle tanımlanan deri hastalığını ifade etmek amacıyla kullanılmıştır (30). Celsus (MÖ 25-MS 45) psöriazis kliniğini ve Auspitz fenomenini tanımlamıştır (31, 32). Psöriazisin ayırt edici özellikleri ilk defa Robert Willan (1809) tarafından tam olarak tanımlanmış olsa da, lepradan kesin ayırt edici özellikleriyle günümüzde tanımlandığı şekle en yakın olarak 1841’de Hebra tarafından betimlenmiştir. Heinrich Koebner 1877’da kendi ismiyle anılan, psöriatik hastaların lezyon olmayan derilerinde travmayı takiben psöriatik plak gelişmesi fenomenini ‘psöriatik lezyonun suni yapımı’ olarak tanımlamıştır (30).

2.3 Epidemiyoloji

Psöriazis tüm dünyada görülebilen bir hastalık olmakla birlikte görülme sıklığı coğrafik bölge ve etnisiteye bağlı olarak değişmektedir. Literatürde prevalansının dünya popülasyonunda yaklaşık %2 olduğu bildirilmektedir (30).

Farklı toplumlarda bildirilen psöriazis prevalansı büyük değişkenlikler göstermektedir. Beyaz ırkta, siyah ırka göre ve ekvator dan kutuplara doğru gidildikçe daha fazla görülen hastalık zenciler, eskimolar, kıızılderililer ve uzakdoğulularda oldukça az görülmektedir (30, 31). Ülkemizde yapılmış bir çalışmada psöriazis sıklığı %1,3 bulunmuştur (33). Psöriazisli hastalar dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların %6-8'ini oluşturmaktadır (34). Psöriazisin epidemiyolojisinin irdelendiği bir sistematik derlemede pediatrik popülasyonda prevalans, çalışmaların bildirildiği coğrafi bölgelere göre %0 (Asya) -2,1 (İtalya), erişkinlerde ise %0,91 (Birleşik Devletler) -8,5 (Norveç) aralığında bulunmuştur. Bu çalışmada hastalık insidansı çocuklarda 40,8/100000 olgu/yıl iken, erişkinlerde 78,9-230/100000 olgu/yıl bulunmuştur (35).

Psöriazis kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmekle birlikte bazı çalışmalar kadınlarda hastalığın daha erken yaşta başladığını ortaya koymuştur (2). Hastalığın insidansının 2 dönemde pik yaptığı gösterilmiş olup ilki 16-22 yaş arası, diğeri 57-62 yaşlar arasındadır. Yapılan çalışmalarda hastalığın erken ve geç başlangıçlı olduğu hastalarda farklı seyir gösterdiği bulunmuş, bu nedenle psöriazisin başlangıç yaşına göre 2 ayrı sınıfta incelenmesi gerektiği görüşü yaygın kabul görmektedir (36). Hastalık başlangıç yaşı 40'ın altında olan erken başlangıçlı grup tip 1 psöriazis olarak adlandırılmakta olup bu hastalarda HLA (*Human Leucocyte Antigen*) Cw6 pozitifliği ve aile öyküsü daha sık saptanmakta ve hastalık daha şiddetli seyretmektedir. Hastalık başlangıç yaşının 40 ve üzerinde olduğu tip 2 psöriazis olarak adlandırılan geç başlangıçlı tipte ise aile öyküsü ve HLA pozitifliği daha düşük oranda görülmektedir (36). Bir çalışmada hastaların %35'inde hastalık başlangıcının 20 yaştan, %75'inde ise 46 yaştan önce olduğu bulunmuştur (37).

2.4 Etyopatogenez

Yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen psöriazis patogenezi henüz net olarak aydınlatılabilmiş değildir. T lenfosit aracılı bir hastalık olduğu görüşü ağırlık kazanmakla birlikte birçok farklı inflamatuvar hücrenin psöriazisin patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (30).

2.4.1 Genetik Faktörler

Psöriazis patogeneğinde genetik faktörlerin çok güçlü bir yeri mevcuttur. Psöriazisde genetik faktörlerin etkisini gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır. Lomholt'un (38), kontrol grubuna göre psöriazis hastalarının akrabalarında hastalığın görülme oranının daha fazla bulunduğu, Faroe Adaları'nda yapılan 10.000'i aşkın yerli nüfusun değeriendirildiğı çalışması psöriazisde genetik faktörlerin etkisinin gösterildiğı ilk önemli çalışmalardan biridir. Psöriazisin epidemiyolojisinin irdelendiğı bir sistematik derlemede bu gözlemi destekler şekilde, psöriazis hastalarının birinci derece akrabalarında hastalığın görülme prevalansı %7,8 olarak saptanırken, kontrol grubunda bu oran %3,1 bulunmuştur (35). Popölasyon tabanlı verilere göre ebeveynleri psöriazis hastası olmayan, ebeveynlerinin biri psöriazis hastası olan ve her iki ebeveyni psöriazis hastası olan bireylerde yaşam boyu psöriazis gelişme riski sırasıyla %4, %28 ve %65 olarak bulunmuştur (39). Psöriazis patogeneğinde genetik faktörlerin rolünü destekleyen en güçlü bulgulardan biri de psöriazis birlikteliğinin tek yumurta ikizlerinde %20, çift yumurta ikizlerinde ise %9 oranında görölmüş olmasıdır. Bu bulguya dayanarak sözkonusu çalışmada psöriazisin tahmini genetik geçişliliğı %68 olarak hesaplanmıştır (40). Hastalığın ikizlerde birlikte görölme oranlarının %100'e ulaşmaması hastalığın ortaya çıkmasında çevresel faktörlerin anahtar rolü olduğunu göstermektedir.

Yukarda bahsedilen çalışmalar plak tipi psöriazis çalışmaları olup psöriazisin diğeri formları ile ilgili genetik epidemiyolojik veriler oldukça sınırlıdır (2). Guttat psöriazis hemen her zaman HLA-C:06:02 ile ilişkili olup (41, 42) bu alelin patojenik olarak tip 1 plak psöriazis ile yakın ilişkili olduğu düşünölmektedir (2).

Moleküler Genetik Faktörler

Psöriazisin patogeneğinde genetik faktörlerin yerini araştıran moleküler genetik çalışmalarda psöriazisle istatistiksel olarak anlamlı oranda ilişkili bulunan en az 9 kromozomal gen lokusu saptanmıştır. Psöriazisin major genetik belirleyicisi olan PSORS (*psoriasis susceptibility* 1 geni 6p kromozomunda

yerleşmekte olup hastalığın bilinen genetik geçişliliğinin yaklaşık %35-50'sinden sorumludur (2). Psöriazisin fenotipik varyantları PSORS1 seviyesinde genetik olarak heterojendir. Nitekim guttat psöriasis PSORS1 ile güçlü ilişkili iken geç başlangıçlı plak psöriasis bu gen ile ilişkili değildir (2).

Geniş ölçekte iyi karakterize edilmiş psöriasis hasta grupları ile birlikte genomik seviyede gen tiplendirme çalışmalarındaki gelişmeler, hastalıkla kuvvetle ilişkili genlerin tanımlanmasına olanak sağlamıştır (2). Çok sayıda genom çapında ilişkilendirme çalışması (*genom-wide association studies, GWAS*) yayınlanmış ve hastalıkla ilişkili kırkı aşkın gen saptanmıştır (43-51). Bu genler, fonksiyonları ve ilgili oldukları yolaklar Çizelge 2.1'de gösterilmektedir.

Çizelge 2.1. Psöriazisle ilişkili tekrarlanan duyarlılık genleri, fonksiyonları ve ilgili yolaklar (Burden ve Kirby'den, 2).

Gen	Protein fonksiyonu	Yolak	Kaynaklar
HLA-C	MHC sınıf I antijen	Antijen sunumu	(43, 44, 48, 49)
ERAP1 ¹	MHC sınıf I ligand aminopeptidaz işlemi	Antijen sunumu	(47, 49)
RUNX3 ²	Küçük domain-içerikli transkripsiyon faktörü	CD 8 T hücre yaşamı	(51)
İL12B ³	İL-12 ve IL-23 sitokinlerinin ortak p40 altbirimi	İL-23 sinyali	(43, 44, 46, 48)
İL23A ⁴	İL-23 p19 altbirimi	İL-23 sinyali	(43, 51)
İL23R ⁵	İL-23 reseptör altbirimi	İL-23 sinyali	(46, 48, 49)
TYK2 ⁶	Tirozin kinaz ilişkili sitokin reseptörü	İL-23 ve İFN sinyali	(49)
SOCS1 ⁷	Sitokin sinyal baskılayıcısı ailesi üyesi	Sitokin sinyali (İL-17, İFN)	(51)
İL4, İL13	Th2 sitokinleri	İL-4/İL-13 sinyali	(43)
TRAF3IP2 ⁸ (Act1)	İL-17'nin uyardığı NF-κB aktivasyonu uyarlayıcı	İL-17/NF-κB sinyali	(46, 48, 49)

REL ⁹	NF-κB altbirimi	NF-κB sinyali	(49)
TNIP1 ¹⁰	TNF'nin uyardığı NF-κB aktivasyon inhibitörü	NF-κB sinyali	(43, 47, 49)
TNFAIP3 ¹¹	TNF'nin uyardığı NF-κB aktivasyon inhibitörü	NF-κB sinyali	(43, 49)
NFKBIA ¹²	NF-κB aktivasyon inhibitörü	NF-κB sinyali	(49, 50)
FBXL19 ¹³	Varsayılan NF-κB aktivasyon inhibitörü	NF-κB sinyali	(50)
CARD14 ¹⁴	Caspase güçlendirme domaini içeren protein 14	NF-κB sinyali	(51)
IFIH1 ¹⁵ / MDA5 ¹⁶	Doğal antiviral reseptör	İFN sinyali	(49)
ZNF313 ¹⁷ / RNF114 ¹⁸	E3 ubiquitin ligaz	İFN sinyali	(43, 49, 50)
DDX58 ¹⁹	RIG-I doğal antiviral reseptör	İFN sinyali	(51)
NOS2 ²⁰	İndüklenmiş nitrik oksit sentaz	Doğal antibakteriyel yanıt	(50)
IL28RA ²¹	İL-28 reseptör altbirimi	Doğal antiviral yanıt	(49)
LCE3B/3C/3D ²²	Keratinosit yapısal proteini	Deri bariyer fonksiyonu	(44, 45, 48)
DEFB ²³ kümesi	B-defensinler	Antimikrobiyal ve kemotaktik	(50)
GJB2 ²⁴	Gap birleşke protein, konneksin 26	Hücrelerarası elektrolit taşıma	(47)
PTTG1 ²⁵	Anafaz destekleyici kompleks substratı	Hücre döngü kontrolü/DNA onarımı	(47)
CSMD1 ²⁶	Tümör baskılayıcı gen	Bilinmiyor	(47)
SERPINB8 ²⁷	Serin proteaz inhibitörü	Bilinmiyor	(47)
ZNF816A ²⁸	Çinko parmak proteini	Bilinmiyor	(47)

¹ Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1

² Runt-related transcription factor 3

³ Interlökin 12B

⁴ Interlökin 23A

⁵ Interlökin 23R

⁶ Tyrosine kinase 2

⁷ Suppressor of cytokine signaling 1

⁸ Tumour necrosis factor Receptor Associated Factor 3 interacting protein 2

⁹ Rel onkogeni

¹⁰ TNFAIP3⁸ interacting protein 1

¹¹ TNF Alpha Induced Protein 3

¹² NF-κB Inhibitor Alpha

¹³ F-Box And Leucine-Rich Repeat Protein 19

¹⁴ Caspase Recruitment Domain 14

¹⁵ Interferon Induced With Helicase 1

¹⁶ Melanoma Differentiation-Associated protein 5

¹⁷ Zinc finger protein 313

¹⁸ Ring Finger Protein 114

¹⁹ DExD/H-box helicase 58

²⁰Nitric Oxide Synthase 2

²¹ Interleukin 28 receptor, alpha subunit

²² Late Cornified Envelope 3

²³ Defensin Beta

²⁴ Gap Junction Protein Beta 2

²⁵ Pituitary Tumor-Transforming 1

²⁶ CUB And Sushi Multiple Domains 1

²⁷ Serine Proteinase Inhibitor B 8

²⁸ Zinc Finger Protein 816

Bu genler özellikle antijen sunumu, T hücre (özellikle Th17) diferensiyasyonu, NF-κB ile düzenlenen sinyaller ve epidermal bariyer işlevi ile ilgili olmak üzere sınırlı sayıda biyolojik yolak ile ilişkilidir. İlişkili bu genlerdeki polimorfizmlerin psöriazis gelişimi için rölatif riskinin düşük olması, riskli alellerin fonksiyonel karakterizasyonunu zorlaştırmaktadır. Ancak birçok durumda bazı genlerin birlikteliklerinde (örn; HLA-C ve ERAP1; HLA-C,LCE ve IL12B arasında) psöriazis ilişkili riskin aditif olarak artışına yönelik kanıtlar mevcuttur (52).

Psöriazisin genetik altyapısına ilişkin elde edilen bu bilgilerin psöriazis yönetimine olası etkisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Hâlihazırda bilinen gen lokuslarının genetik geçişliliğin çok az bir bölümünden sorumlu olmaları nedeniyle genotiplemenin tanıya katkısı sınırlıdır. Ancak nadir bazı gen mutasyonlarının (örneğin: CARD14, IL36RN) major etkisi saptanmış ve bunların psöriatik hastalıkların sınıflandırılmasında yararlı olabileceği düşünülmektedir. Psöriazisin genetik yapısı anlaşıldıkça gen-çevre etkileşimine yönelik

araştırmalar, psöriazisin doğal seyrini önleme veya değiştirmeye yönelik önlemlerin yolunu açabilecektir (2).

Psöriazisin genetik temelinin anlaşılmasının en yakın sonucunun yeni ilaç geliştirilmesi, bireysel tedavilerin izlemi ve seğimi ile ilgili olacağı düşünölmektedir (2). Daha seğici tedavilerin ortaya çıkması, genotipe bağlı olarak hastalar arasında değişken olan tedaviye yanıt olasılığını arttırabilir. Örneğin, HLA-C:06:02 negatif olan hastalara göre bu risk aleline sahip olan hastaların ustekinumaba daha iyi yanıt verebileceği saptanmıştır (53).

2.4.2 İmmünpatogenezi

Psöriazisin ayırt edici histopatolojik özellikleri keratinosit hiperproliferasyonu, epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre birikimi ve dermis damarlarında genişleme olarak özetlenebilir. Bu değişikliklerde, hem doğal (naif) hem de kazanılmış (adaptif) immün sistemin rolü mevcuttur (54, 55). Nötrofiller, NK (*natural killer*, doğal katil) hücreleri, plazmositoid DH'ler (dendritik hücre) ve miyeloid DH'ler doğal immünite hücreleri olup patojenlere karşı ilk immün yanıtta sorumludur. Fakat bu ilk yanıt sonrasında immünolojik hafıza oluşmamaktadır. Buna karşılık T lenfositler tarafından oluşturulan kazanılmış immün yanıt, genellikle günler içerisinde başlar ve takiben tepki verilen patojene karşı uzun süren bir hafıza gelişir. Psöriazisin klinik ve immünolojik bulguları karşılıklı olarak değerlendirildiğinde immün sistemin bu iki yolağının birinin diğerinden zaman zaman daha baskın olduğu görölmektedir. T lenfositlerin (kazanılmış immün yanıt) ağırlıklı etkisiyle ayırt edilen kronik plak psöriazis ile fiziksel travmalar, infeksiyon gibi etkenlerle tetiklenen nötrofillerin (doğal immünite) baskın olduğu generalize püstöler psöriazis veya guttat psöriazis bu duruma örnek olarak verilebilir (56-58). Psöriazisin uzun bir dönem keratinositlerdeki birtakım defektlere bağlı ortaya çıktığı düşünölmüşse de güncel bilgiler ışığında psöriazisin, patogenezi hem doğal ve kazanılmış immün sistem hem de keratinositlerdeki bazı değişikliklerle ilişkili, karmaşık bir hastalık olduğu görüşü kabul görmektedir (30, 56).

Normal sağlıklı bireyde patojenlere karşı ilk savunma hattını doğal immün sistem oluşturur. Doğal immün sistemin başat hücreleri keratinositler, DH'ler,

mast hücreleri, nötrofil ve endotel hücreleridir. Bu hücreler aktive olduklarında çeşitli sitokinler salgılayarak kazanılmış immün sistem hücrelerini uyarır (59). Bu hücrelerin aktive olmasını sağlayan çevresel faktörler başlıca mekanik travma, enfeksiyonlar ve ilaçlardır (59, 60). Bu antijenik uyarılarla öncelikle epidermal DH'ler olan Langerhans hücreleri ile dermisteki DH'ler uyarılır ve aktive olur (60). Enfeksiyöz etkenlere bağlı antijenler de DH'leri ve keratinositleri toll benzeri reseptörler yoluyla uyararak yine bu hücrelerin aktive olmasına neden olur. Sonuçta çeşitli uyaranlarla aktive olmuş DH'ler ve keratinositler olgunlaşarak çok çeşitli kemokin, sitokin ve büyüme faktörleri üretmeye başlar. Aktive olan DH'ler antijeni işledikten sonra lenfatikler yoluyla bölgesel lenf noduna gider ve burada antijeni CD (*cluster of differentiation*) 45RA+ naif CD4 veya CD8 aktive olmamış T lenfositlere sunar (59). T lenfositlerin aktivasyonu birincil uyarı, yardımcı uyarı ve çoğaltıcı uyarı şeklinde 3 adımda gerçekleşmektedir. İlk basamakta antijen sunucu hücre (ASH) tarafından işlenen ve sunulan antijen MHC (*major histocompatibility complex*) I veya II molekülü ile T hücrelerine sunulur. Hücre içi yerleşen antijenler MHC I molekülü ile T hücre reseptörü (T cell receptor, TCR) ve CD8 molekül kompleksine sunulurken, hücre dışı yerleşen antijenler ise MHC II tarafından tanınarak TCR-CD4 kompleksine sunulur. İkinci adım ise antijene spesifik olmayan bir basamak olup hücre-hücre etkileşimi ile gerçekleşen yardımcı uyarı aşamasıdır (60). T lenfosit aktif edebilmek için DH yüzeyindeki ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1), LFA-3 (*Leucocyte function associated antigen-3*) ve CD80/CD86 molekülünün T lenfosit yüzeyinde yer alan sırasıyla LFA-1, CD2, CD28 molekülüleriyle etkileşmesi gerekmektedir (59). T hücre yüzeyinde yer alan CD28 kritik bir yardımcı uyarıcı moleküldür; CD28 uyarımı olmadığı takdirde T hücre inaktivasyonu ortaya çıkar ve bu durum anergi olarak adlandırılır. T hücre aktivasyon sürecindeki ilk 2 adım gerçekleştiğinde CD45RA+naif T hücresi çoğalır ve CD4 veya CD8 T lenfosit yönüne farklılaşır. Üçüncü ve son adımda CD2 molekülü, İL-2 ve İL-2R ekspresyonunu uyararak T hücre proliferasyonunu sağlamış olur (57, 60).

İL-12 ve İFN (interferon)- γ etkisi altında CD4 T hücreleri Th1'e farklılaşırken, CD8 T hücreler Tc1 (*cytotoxic T cell*)'e farklılaşır. Th1 ve Tc1

hücreler psöriazis gibi hücrel immünitenin baskın olduğu hastalıklarla ilişkili olan İL-2, TNF- α ve İFN- γ üretirler. CD8+T lenfositler ağırlıklı olarak epidermiste, CD4+ T lenfositler ise baskın olarak dermiste birikir. Dermiste CD4+T lenfositlerin DH ve histiyositlerle etkileşimi birçok sitokin salınımına, böylelikle inflamasyonun artışına ve devamına neden olur (59). Aktive DH ve histiyositler İL-23 ve İL-12 üretmektedirler. Ortamda İL-23 seviyesi baskın olduğunda T hücreler T17 yönünde farklılaşır (60). İL-12 de, Th1 hücrenin çoğalmasını ve T17 hücrelerinden İL-23 salınımını artırır. Eğer ortamda İL-4, İL-6, İL-10 gibi sitokinler mevcutsa CD4 T hücreler Th2 fenotipine farklılaşırken, CD8 T hücreler de Tc2 fenotipine farklılaşır. Bu sitokinlerden özellikle İL-4'ün alerjik hastalıkların patogeneğinde önemli bir rolü mevcuttur.

Psöriazis patogeneğinde önerilen güncel bir patojenik modele göre ilk psöriatik lezyon bir dizi patolojik sürecin ardından gelişen inflamasyon ile tetiklenmektedir. Bu süreç fiziksel travma, enfeksiyonlar, ilaçlar ve bilinmeyen olası başka unsurların etkisiyle keratinositlerden bir antimikrobiyal peptit (AMP) olan katelisidin ve nükleik asitlerin açığa çıkmasıyla başlar. Katelisidin keratinositlere ait öz nükleik asitlere toleransın bozulmasına neden olur ve bu maddelere bağlanarak bir kompleks yapı meydana getirir. Bu kompleks yapılar DH'leri uyarmakta ve plazmositoid DH'lerden tip 1 İFN'lerin ve TNF- α , İL-1 β , İL-6 gibi sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. Bu sitokinler ve katelisidin-RNA kompleksi tarafından uyarılan miyeloid DH'ler de T hücrelerini uyarmak üzere lenf nodlarına göç eder ve TNF- α , İL-23, İL-12 sitokinlerini salgılar. Naif CD4+ T hücreleri İL-12 varlığında Th1 hücreye; İL-6, İL-1 β ve TGF- β varlığında Th17 hücreye; TNF- α ve İL-6 varlığında ise Th22 hücreye farklılaşır. T hücreleri uyarıldıklarında dolaşıma girip çeşitli adezyon molekülleri aracılığıyla inflame deri bölgesine gelirler. Sırasıyla Th1, Th17 ve Th22 hücreleri tarafından üretilen İFN- γ , İL-17 ve İL-22 keratinositleri uyarak nötrofiller gibi diğer inflamatuvar hücreleri de bölgeye çekecek kemokinlerin üretimini uyarır. Otokrin ve parakrin uyarılarla geri besleme döngüleri aktive olarak deri inflamasyonun gelişimi ve sürdürülmesi sağlanır (61).

T Lenfositler

Uyarılmamış naif T-lenfositler ürettikleri sitokinlerin türü ve işlevlerine göre Th1, Th2, Th17 ve Treg (*regulatory T cell*, düzenleyici T hücre) olmak üzere 4 farklı tipe kutuplaşmaktadır. Psöriaziste bu kutuplaşmayı belirleyen temel faktörün DH'lerden salınan sitokinler olduğu düşünülmektedir. Buna göre plazmositoid DH'lerden salınan İFN- γ ve myeloid DH'lerden salgılanan İL-12 naif T-hücrelerin Th1 yönüne polarize olmasını sağlar. Th1 yanıtının düzeninde bozulma ise otoimmüniteye neden olmaktadır. Psöriazis de bir Th1 paterni hastalık olarak kabul edilmektedir. Th1 dışında Th17 ve Th22 farklılaşmasının da psöriaziste önemli rol oynadığı gösterilmiştir (54,61). Treg konağın kendi antijenlerini tanımasını önleyerek otoimmünite gelişimini baskılayan ve deride immünolojik homeostazı sağlayan bir T hücre tipidir (57, 62). Psöriaziste bu hücrelerin fonksiyonlarının bozulduğu ve psöriazis tedavisiyle bu hücrelerinin sayısı ve fonksiyonlarının artabileceği gösterilmiştir (62).

DH

Psöriatik lezyonlarda bol miktarda DH varlığı saptanmış olup bunlar Langerhans hücreleri, dermal dendrositler, plazmositoid ve myeloid DH'lerdir. DH'ler, antijenin alınıp, işleminden geçirilmesini ve naif T lenfosit sunumunu sağlamakta, ayrıca salgıladığı sitokinler yoluyla immün yanıtın hangi yönde gelişeceğini, bir başka deyişle T hücresinin hangi türe kutuplaşacağını belirler. Bu nedenlerle DH'ler, immün yanıtın olup olmayacağını ve yanıt gerçekleşirse hangi yönde gelişeceğini belirleyen kilit konumdaki hücrelerdir.

Tehlike sinyali olarak nitelendirilebilecek birçok farklı uyarana yanıt veren plazmositoid DH'ler, psöriazisin patogeneğinde erken dönemde çok önemli rol oynayan bir sitokin olan İFN- α 'yı diğer hücrelerden 1000 kat daha fazla üretmektedirler (57). Psöriazis lezyonlarında plazmositoid DH'lerin sayca arttığı ve İFN- α yolağının aktive olduğu saptanmıştır (63). Psöriazis oluşumundaki çok

önemli diğer bir DH türü olan miyeloid DH'ler ise TNF- α üretmekte, naif T hücrelerinin Th1 ve Th17 yönüne kutuplaşmasını sağlamaktadır (55, 64).

Nötrofiller

Psöriazisin erken lezyonlarında, özellikle de parakeratotik alanlarda epidermis içerisinde yoğun olarak bulunmalarına karşın geç lezyonlarda sayıca daha az bulunmaları, nötrofillerin hastalığın ortaya çıkmasında ve erken evresinde önemli rolü olabileceğini düşündürmektedir (57, 58, 65). Araştırmalarda nötrofillerin elastaz enziminin keratinosit proliferasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (54,58). İlaça bağlı agranulositoz durumunda psöriaziste remisyon bildirilmiş olması psöriazis etyopatogenezinde nötrofillerin rolü olduğunu destekleyen diğer bir bulgudur (66). Nötrofillerin psöriazisin özellikle püstüler ve guttat tiplerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (56).

Makrofajlar

Makrofajların psöriazis patogenezindeki en önemli rolleri TNF- α 'yı en çok üreten hücre olması, bazal membranın altına yerleşip salgıladıkları İL-6 ve İL-8 ile keratinositleri uyarmalarıdır (54, 56, 57).

Keratinositler

İmmün sistem aktivasyonunun epidermisin yapısal elemanı olan keratinositlerde hiperproliferasiyona yol açması psöriazisin temel patofizyolojisini oluşturmaktadır. Keratinositlerin hastalık patogenezinin hem erken basamaklarında hem geç kronik inflamatuvar süreçte başat rol oynadıkları düşünülmektedir (61). Genetik çalışmalar epidermisin terminal diferensiyasyonuna katılan stratum korneum proteinlerini kodlayan LCE3B ve LCE3C genlerindeki delesyona bağlı deri bariyer disfonksiyonunun psöriazis ile ilişkili olduğunu göstermiştir (67).

Deri hasarı sonucu hücre ölümü, keratinositlerden AMP salınmasına neden olur. Psöriaziste AMP'lerin sentezlerinin artmış olduğu ve psöriazisin sistemik ajanlarla başarılı tedavilerinden sonra AMP ekspresyonlarının azaldığı bulunmuştur (68). Bu moleküllerin doğrudan antimikrobiyal etkileri olduğu gibi ayrıca immün hücrelerden İL-6, İL-8 ve İL-10 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarılmasına da yardımcı olmaktadır. Bu sitokinler de makrofaj ve nötrofil göçüne aracı olmaktadır (61). Psöriaziste epidermal bariyer fonksiyonun bozuk olmasına rağmen enfeksiyon görülmemesinin enönemli nedeni bu AMP'lerdir (54, 69).

AMP'lerin yanı sıra keratinositler İL-1 β ve İL-18 gibi sitokinler salarak yaralanmaya derinin inflamatuvar yanıtını başlatmaya yardımcı olmaktadır (61). İL-1 β , TNF α 'nın yerel keratinositler tarafından üretimini ve T lenfositlerinin aktivasyonu ve deriye infiltrasyonlarını uyanan selektinler gibi lökosit kemotaktik faktörlerini arttırmaktadır. İL-18 ve İL-1 β ayrıca sırasıyla Th1 ve Th17 hücrelerinin diferensiyasyonlarına katılmaktadır (61). Th1 hücreleri İL-22 ve İL-17; Th17 hücreleri de İL-22 salgılayarak keratinosit çoğalması ve aktive edilmesine neden olmakta, dolayısıyla psöriazis plakının oluşmasına katkıda bulunmaktadır (70).

Viral partiküllere karşı doğal immün yanıtı tetikleyen keratinositler tarafından eksprese edilen çok sayıda genin psöriazis lezyonlarında up-regüle olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır (61). Bu genlerden DDX58 ve IFIH1'in sırasıyla kodladığı doğal antiviral reseptörler olan RIG-I ve MDA5, viral RNA'lara bağlanarak psöriatik lezyonun başlamasından sorumlu tutululan İFN, İL-1, İL-6 ve İL-29 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarmaktadır. Bu nedenle antiviral bağışıklıktaki disregülasyonun, keratinositlerden proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımını uyararak psöriazis gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (51).

İnflamatuvar durumlarda keratinositler anjiyogenezi uyanan VEGF (*vascular endothelial growth factor*) üreterek eritemli damarsal lezyonlara neden olmaktadır (61). Bunu destekleyen bir bulgu VEGF'nin aşırı üretiminin fare derisinde psöriaziform fenotip ile sonuçlanmış olmasıdır (71).

Sitokinlerin psöriazis immünpatogeneziindeki rolü

TNF- α

İnflamatuvar süreçlerde TNF- α , makrofaj, keratinosit, Th1, Th17, Th22, DH gibi birçok hücre tarafından üretilmektedir (72). Bazı çalışmalarda psöriazisde dolaşan TNF- α düzeylerinin yüksek olduğu ve bunun hastalık aktivitesiyle korele olduğuna ilişkin bulgular saptanmıştır (73).

TNF- α 'nın psöriazis patogenezi ile ilişkili bazı önemli etkileri şu şekilde sıralanabilir:

1. T hücrelerine antijen sunan hücrelerin antijen sunma yeteneğini düzenler (74).
2. C reaktif protein (CRP), İL-6 gibi sitokinler, DH'leri ve Th17 hücrelerini toplayan CCL20 (*C-C Motif Chemokine Ligand 20*) ve nötrofil kemotaktik faktör olan İL-18 gibi kemokinlerin üretimini uyarır.
3. Hücrelerarası adezyon molekül-1 (*intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1*)'in up regülasyonu yoluyla T hücre ve monosit gibi inflamatuvar hücrelerin deride birikimlerini artırır.
4. DH'lerden İL-23 üretimini kolaylaştırır, psöriazis patogeneziyle ilişkilendirilen İL-17 gibi sitokinlerin etkilerini artırır. TNF- α antagonistlerinin etkilerinin bir bölümü İL-23/T17 aksını bu şekilde dolaylı yoldan etkilemesine bağlanmaktadır (75).

TNF reseptörlerinin (TNFR) birçok farklı hücre tipinde bulunmasından dolayı TNF'nin geniş bir etki yelpazesi bulunmaktadır. TNFR1 ve TNFR2 olmak üzere 2 tip TNFR mevcuttur. TNFR2 ağırlıklı olarak hematopoetik hücrelerde bulunurken TNFR1 hemen tüm hücrelerde bulunmaktadır (76). TNFR TNF- α 'nın kendisine bağlanması ile aktifleştğinde hücre proliferasyonu, hayatta kalma, aktivasyon, farklılaşma ve apoptoz gibi farklı yollarla hücre fonksiyonlarını düzenlemektedir. TNFR'leri bu etkilerini NF- κ B, mitojen aktive protein kinaz (*mitogen-activated protein kinase, MAPK*) ve c-Jun N-terminal kinaz sinyal kaskatlarını aktive ederek gerçekleştirmektedir (77, 78).

İFN- γ

Bir tip 2 İFN olan İFN- γ 'nın ana kaynağı Th1 hücreleri olup ayrıca DH ve NK hücrelerden de salgılanır. İFN- γ 'yı antagonize eden insan kaynaklı monoklonal antikorlarla yapılan çalışmalarda psöriazisde anlamlı düzelme görülmemiştir (79). Ayrıca İL-23 spesifik monoklonal antikor ile yapılan bir klinik çalışmada, psöriazis hastalarında tam klinik ve histolojik yanıt elde edilmiş ve İL-17 mRNA miktarında anlamlı düşüş izlenmesine rağmen İFN- γ ekspresyonunda değişiklik olmamıştır (80). Bu bulgular İFN- γ 'nın kronik plak psöriazis lezyonlarının fizyopatolojisinde önemli rol oynamadığını düşündürmektedir (61).

İFN- γ 'nın hastalığın daha çok erken evrelerinde, ASH'leri aktive ederek etkili olduğu kabul edilmektedir (81). İFN- γ , İL-1 ve İL-23'ün DH'lerden salınmasını arttırarak T17 ve Th22 farklılaşmasına ve aktivasyonuna katkıda bulunmaktadır. Ayrıca keratinositlerden kemokin ve adezyon moleküllerinin salınmasını uyararak inflamatuvar plaklara lenfosit göçünü kolaylaştırmaktadır (61).

İFN- α ve İFN- β

Tip 1 İFN'lar olan İFN- α ve İFN- β 'nın psöriazis gelişiminde önemli rolleri olduğunu gösteren bazı bulgular mevcuttur. Hepatit ve multiple skleroz gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaları ile mevcut psöriaziste alevlenmeye ve yeni lezyon gelişimine neden oldukları gözlenmiştir (82, 83). Ayrıca psöriatik lezyonlardaki keratinositlerde tip 1 İFN sinyal yolağının aktive olması ve hastalarda anormal serum İFN düzeyleri saptanması psöriazis patogeneğinde İFN'ların rolü olduğu tezini desteklemektedir (84, 85). Tip 1 İFN sinyali, İFN γ ve İL-17 üretimini düzenlemekte (86, 87), ayrıca Th1 ve T17 hücrelerinin diferensiyasyon ve aktivasyonunda rol oynamaktadır (88). İFN'lar keratinosit hiperproliferasyonuna neden olan inflamasyona bu yolla katkıda bulunabilir (61).

Tip 1 İFN'lar viral enfeksiyonlara hızlı bir yanıt olarak birçok farklı tipte hücreden salgılanmaktadır. Genetik çalışmalar psöriazis patogeneğinde doğal antiviral yanıtın önemini göstermiş olup tip I İFN üretimi ve sinyalini düzenleyen birçok genin GWAS'lerde psöriazis duyarlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (61) (Bkz. Tablo 1).

İL-22

İL-22, İL-10 ailesine ait bir sitokin olup temel olarak T17, Th22, NK ve lenfoid doku hücrelerinde üretilir. İL-22'nin keratinositlerin terminal diferensiyasyonunu inhibe edebildiği ve psöriazis benzeri epidermal değişikliklere neden olabildiği gösterilmiştir. Psöriazis hastalarında kontrol grubuna göre serum ve lezyonel deri örneklerinde İL-22 düzeyleri daha yüksek bulunmuş ve serum düzeylerinin PAŞİ ile korele olduğu saptanmıştır. Ayrıca İL-22 mRNA normal deriye göre psöriatik lezyonlarda daha fazla eksprese edilmektedir (89).

İL-23

İL-23, İL23A geni tarafından kodlanan İL-23p19 altbirim ile İL12B geni tarafından kodlanan ve İL-12 ile ortak olan İL-12/IL-23p40 altbiriminden oluşan heterodimer özellikte bir sitokindir (90). Jak2 (Janus Kinaz 2) ve Tyk2 ile de ilişkili olan reseptörü, İL23R'e bağlandığında STAT3 (*Signal transducer and activator of transcription 3*)'ü aktive eden sinyal kaskadı tetiklenmektedir. DH ve makrofajlardan salınan İL-23, T17 hücrelerinin terminal farklılaşmasını ve aktivasyonunu, keratinosit aktivasyonunu ve makrofajlarda TNF- α ekspresyonunu uyarmaktadır (61).

İL-17

İL-17 toplam 6 homodimerik sitokinden oluşan bir sitokin ailesidir. İL-17A bu ailenin en potent üyesi olan sitokin olup İL-23'ün major uyarıcı etkisiyle Th17 hücrelerinden salgılanmaktadır. İL-17A'nın keratinositlerde akantozisi ve doğal immün yanıtta rol oynayan defensin ve katelisin genlerini uyardığı düşünülmektedir. Ayrıca nötrofilleri aktive etmekte ve anjiyogenezi artırmaktadır (91). İL-17 ve Th17 hücrelerinin özellikle püstüler psöriazisde önemli bir rolü olduğu, ayrıca serum İL-17 düzeylerinin plak psöriazisde hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (91, 92).

2.4.3. Çevresel Faktörler

Psöriazise genetik olarak yatkın bireylerde çeşitli dış etkenler hastalığın ortaya çıkmasını tetikleyebilir ve mevcut hastalığı alevlendirebilir.

Enfeksiyonlar

Çevresel faktörler arasında β -hemolitik streptokokların özellikle guttat tip psöriazisi tetiklediği iyi bilinmektedir. Tonsillerde streptokokal kolonizasyona yanıt olarak gelişen oligoklonal T hücre birikiminin benzeri psöriazis hastalarının periferik kan ve derilerinde saptanmıştır (93). β -hemolitik streptokokların hücre içinde yaşayabilen bir bakteri olması konağın rezervuar ve taşıyıcı olmasına, tekrarlayan enfeksiyonlara, konağın immün mekanizmalarından korunmasına ve antibiyotiklerden etkilenmemesine neden olmaktadır (94). Streptokokal süperantijenler T lenfositlerde CLA (*Cutaneous Lymphocyte Associated Antigen*) ekspresyonuna neden olarak deriye T lenfosit göçünü kolaylaştırmakta ve İL-6 üretimini tetiklemektedir (95).

Tonsillektominin bazı hastalarda tedavide etkili olduğu görülmektedir. Bir çalışmada psöriazisi boğaz enfeksiyonları ile alevlenen hastalar arasından tonsillektomi yapılanlarda 2 yıl içerisinde kontrol grubuna göre anlamlı düzelme saptanmıştır (96).

İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (*Human immunodeficiency virus*, HIV) enfeksiyonu psöriazis ile arasındaki ilişkinin tanımlandığı diğer bir enfeksiyondur. Psöriazis, HIV ile ilişkili immün disfonksiyonun belirginleştiği son evrelerde daha sık olmakla birlikte erken enfeksiyonlarda da görülebilir (97).

İlaçlar

Şimdiye kadar psöriazisi tetiklemesinden ve/veya psöriazisin alevlenmesinden sorumlu tutulan birçok ilaç bildirilmiştir (98). Yine de ilaçlarla psöriazis arasında ilişkiyi inceleyen epidemiyolojik kontrollü çalışmalar çok sınırlıdır (2). Klinik pratikte psöriazisi alevlendirebilen en önemli ilaçlar lityum tuzları, sentetik antimalaryaller, interferon α (99) ve TNF- α inhibitörleridir (100). β -blokörler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve ACE (*angiotensin*

converting enzyme, anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri küçük olgu serilerinde ve bir çalışmada suçlanmış (101) ancak bu bulgu daha geniş popülasyon tabanlı olgu kontrol analizlerinde doğrulanamamıştır (102). Psöriazisin bilinen komorbiditeleri göz önünde bulundurulduğunda, β -blokörler, NSAİİ ve ACE inhibitörleri psöriazis hastaları tarafından oldukça yaygın olarak kullanılmakta, ancak çoğu hastada bu ilaçların psöriazis üzerinde önemli bir alevlendirici etkisi var gibi görünmemektedir (2).

Sistemik kortikosteroid kullanımı ile psöriaziste düzelme görülebilmekte ise de bu ilaçların kesilmesini takiben hastalıkta rebound etkisi ortaya çıkmakta ve stabil olmayan psöriazis tetiklenebilmektedir (103).

Alkol

Aşırı alkol tüketimi ile orta-şiddetli psöriazis arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır. Alkol tüketimi ve psöriazis riski arasındaki ilişkiyi irdeleyen olgu-kontrol çalışmalarının değerlendirildiği bir meta-analizde alkol tüketiminin psöriazis gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiş, ayrıca tedaviye uyumu ve hastalığı olumsuz yönde etkilediği de saptanmıştır (104).

Sigara

Sigara içiciliği normal popülasyona göre, özellikle kadınlar arasında olmak üzere, plak tipi psöriazis hastalarında daha yaygındır (105). Sigaranın deride doğal immün sistem hücrelerini uyardığı (106), proinflamatuar sitokin üretimini arttırdığı, polimorf nüveli lökosit fonksiyonlarını ve morfolojilerini değiştirdiği ve serbest radikal üretimini arttırdığı gösterilmiştir (107). Özellikle uzun süre ve aşırı miktarda sigara içen bireylerde psöriazis hastalık riski daha yüksek bulunmuştur (107). Psöriazisle ilişkili palmoplantar püstülozis dermatozunda sigara önemli bir etiyolojik unsurdur (108).

Psikolojik Stres

Psikolojik stres ile psöriazis arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada hastaların %80'i tarafından stres ile hastalıkta alevlenme tariflenmiştir (109). Yine

bir başka çalışmada genel popölasyona kıyasla orta-şiddetli psöriazisin artmış depresyon, anksiyete ve kaygı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (110).

Fiziksel Travma (Köbner Fenomeni)

Lezyon olmayan deride travma sonrasında psöriazis lezyonu oluşması Köbner fenomeni olarak bilinmektedir (30). Köbner fenomeni hastaların yaklaşık %25’inde görölmekte olup HLA-C:06:02 pozitif olanlarda daha sık ortaya çıkmaktadır. Patogenezinin doğal immün sistem aktivasyonunu takiben spesifik immün aktivasyon ve keratinosit hiperproliferasyonu ile anjiyogenezin uyarılması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (2). Köbnerizasyon sıklıkla travmadan sonra 10-20 gün sonra ortaya çıkmaktadır. Fiziksel travma dışında çeşitli deri hastalıkları, ultraviyole (UV) maruziyeti, ilaçlar ve bazı tedaviler de köbnerizasyona neden olabilmektedir (111).

2.5. Klinik

Psöriazis sistemik inflamasyonun eşlik ettiği, farklı görünümelerde deri lezyonlarının izlenebildiği bir hastalıktır. En sık görölen alt tipi olan plak psöriazis tipik olarak sedefi renkte eritemli yapışık skuamlı papül ve plaklar ile ayırt edilir. Psöriazisin klinik görünümü ve seyri, göröldüğü yaş, özel hasta grupları veya tuttuğu bölgelere göre farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Psöriazis sınıflaması Çizelge 2.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.2. Psöriazis sınıflaması (Burden ve Kirby'den, 2)

Psöriazis klinik formları (morfolojiye veya doğal seyrine göre) Plak psöriazis (Psöriazis vulgaris) Akut guttat psöriazis Stabil olmayan psöriazis Eritrodermik psöriazis Püstüler psöriazis Psöriazisin atipik formları
Psöriazisin diğer özel formları (yaş veya tetikleyen faktöre göre) Çizgisel ve segmental psöriazis Çocukluk çağında ve ileri yaşta psöriazis Işık ile alevlenen psöriazis İlacın uyardığı veya alevlendirdiği psöriazis HIV'in uyardığı veya alevlendirdiği psöriazis
Psöriazisin özel bölge tutulumları Saçlı deri psöriazisi Foliküler psöriazis Seboreik psöriazis (sebopsöriazis) Fleksural psöriazis (invers psöriazis) Genital psöriazis Püstüler olmayan palmar plantar psöriazis Tırnak psöriazisi Mukozal lezyonlar Oküler lezyonlar

2.5.1. Psöriazis Sınıflaması (morfoloji veya doğal seyrine göre)

Plak Psöriazis (Psöriazis Vulgaris)

Tüm psöriazis olgularının yaklaşık %80-90'ını oluşturan plak psöriazisde lezyonlar tek ya da çok sayıda olabilir. Çok sayıda olduğunda genellikle monomorfik ve görece simetrik dağılım gösterir (2). En sık tuttuğu bölgeler diz, dirsek, saçlı deri, lomber bölge ve umbilikustur. Lezyonlar birkaç cm'ye

(santimetre) kadar değişken boyutlarda, oval, düzensiz şekilli olabilir ve etkilennememiş deriden keskin bir sınırla ayrılır. Skuamlar künt bir cisimle kazındığında beyaz lameller halinde dökülür, buna ‘mum lekesi’ fenomeni adı verilir. Plakların çevresinde bulunabilen hipopigmente halka ‘Woronof halkası’ olarak adlandırılır. Geniş plaklar küçük plakların birleşmesiyle oluşabilir ve sıklıkla bacaklarda ve sakral bölgede görülür. Lezyonlarda gerileme sıklıkla merkezden başlar, annuler ve arkuat şekiller oluşabilir. Çizgisel ve geometrik şekiller hastanın travmatize ettiği alanlarda köbnerizasyon sonucu görülebilir. Gerileyen lezyonların yerinde hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon kalabilir (2).

Akut Guttat Psöriazis

Tüm vücutta yaygın şekilde aniden ortaya çıkan eritemli hafif skuamlı çok sayıda küçük psöriazis lezyonlarının oluşturduğu klinik tipi tanımlar. Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sık görülen bu klinik tip psöriazisin ilk manifestasyonu olabileceği gibi plak psöriazisin akut alevlenmesi şeklinde de olabilir (2). Bir çalışmada tüm psöriazis hastalarının %12’sinde akut guttat hastalık öyküsü alınmıştır (112). Lezyonların çapı 2 veya 3 mm (milimetre) ile 1 cm arasında olup yuvarlak veya hafif oval şekildedir. Özellikle gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında, nadir olmayarak yüz, kulak, saçlı deri ve nadiren ayak tabanında dağınık şekilde yaygın olarak görülür. Yüz tutulumunda lezyonlar seyrek olup hızlıca kaybolma eğilimindedir (2). Sıklıkla birkaç hafta öncesinde geçirilen A grubu streptokokların neden olduğu farenjit takip eder ve streptokok enfeksiyonu bu hastaların yaklaşık %60’ında serolojik olarak gösterilebilir (113). Farenjit dışında nadiren perianal bölge yumuşak doku enfeksiyonları da guttat psöriazisi tetikleyebilir (114). Akut guttat psöriazis genelde 3 ay içinde gerilemekte ise de bu hastalarda sonradan kronik plak psöriazis gelişebilmektedir (115).

Stabil Olmayan Psöriazis

Bazı hastalarda ve hastalığın bazı dönemlerinde izlenen canlı eritemli, lezyonların hızla genişlediği ve yeni plakların ortaya çıktığı, bir diğer ifadeyle

aktif psöriazis kliniğini tanımlar. Bu evrede hastalarda daha fazla kaşıntı ve yanma yakınmaları vardır. Yine köbner fenomeninin bu dönemde daha sık olduğu düşünülmektedir (116). Aktif psöriazisi tetiklediği bilinen faktörler sistemik ve potent yerel steroidlerin kesilmesi, katran gibi iritan yerel ilaçlarla tedavi, akut enfeksiyon, hipokalsemi ve olasılıkla ciddi emosyonel streştir. Stabil olmayan psöriazisin seyri değişken olup aktif stabil evreye, püstüler forma veya eritrodermik faza girebilir (2).

Eritrodermik Psöriazis

Hastalığın vücut yüzey alanının en az %90'ını tuttuğu tablodur. Hastaların yaklaşık %1-2'sinde görülür (117). Psöriazisin tüm eritrodermi olgularının yaklaşık %25'inin nedeni olduğu bulunmuştur (118). Plak psöriazis lezyonlarının kademeli olarak yaygınlaşması sonucunda kronik seyirde gelişebileceği gibi stabil olmayan psöriazis yelpazesinde akut evrede de ortaya çıkabilir. Kronik tipte hastanın genel durumu görece iyi olup yer yer tutulmayan alanlar izlenir. Akut tip sıklıkla çevresel faktörler veya çeşitli ilaçlar ile tetiklenir. Bu tetikleyiciler arasında sistemik hastalık, alkolizm, antimalaryal ilaçlar, iritan yerel ilaçlar, UV tedavisi, sistemik kortikosteroid, MTX veya siklosporin tedavilerinin kesilmesi sayılabilir. Akut tipte hasta febril ve sistemik hastalık tablosunda olabilir. Yaygın kaşıntı ve ödem sıklıkla eşlik eder, lezyonlarda psöriazise özgü özellikler sıklıkla kaybolur (2). Psöriazis dışında diğer nedenlere bağlı oluşan eritrodermi tablolarında olduğu gibi hipotermi, taşikardi; laboratuvar bulguları olarak da hipoalbuminemi, lökopeni veya lökositoz, anemi, hipokalsemi ve hiperürisemi görülebilir (119).

Püstüler Psöriazis

Klinik görünümde eritem ve steril püstüllerin, histolojik olarak da nötrofil birikiminin hakim olduğu psöriazis tipidir. Generalize ve lokalize olmak üzere 2 alt gruba ayrılmaktadır. Generalize formun yelpazesinde akut generalize patern (von Zumbusch), anuler, ekzantematöz, lokalize alt tipleri bulunmakta, lokalize form ise palmar plantar püstüloz ve Hallopeau'nun akrodermatitis kontinuası alt

tiplerini içermektedir (30). Klinikte lokal ve generalize alt tipleri arasında çakışmalar mevcut olup her iki tipinde değişken sıklıklarda İL36RN gen mutasyonu bildirilmiştir (120). Bu gen, İL-1 ailesine ait pro-inflamatuvar İL-36 α , β ve γ sitokinlerinin antagonisti olan İL-36RA proteinini kodlamaktadır (121). Bu mutasyonu olan generalize püstüler psöriazis hastalarında daha erken başlangıçlı ve sistemik inflamatuvar hastalığa yatkınlık görülmektedir (122).

a) Generalize Püstüler Psöriazis

Generalize formun von Zumbusch paterni püstüler psöriazisin en şiddetli alt tipi olup ani başlangıçlı eritemli zeminde püstülasyon ile birlikte ağrı, ateş, genel durum bozukluğu, bulantı, halsizlik, artralji gibi sistemik belirtiler ve tekrarlayan ataklar ile karakterizedir. Tetikleyici faktörler arasında kömür katranı ve ditranol gibi yerel ilaçlar, psikolojik stres, enfeksiyonlar, sistemik steroidlerin kesilmesi sayılabilir. Gebelerde görüldüğünde bu tablo impetigo herpetiformis olarak adlandırılır (2, 30). Hastalarda anemi, lökositoz, lenfopeni, hipokalsemi, CRP yüksekliği, eritrosit sedimetasyon hızında artış, hipoalbuminemi, karaciğer enzim anormallikleri gibi laboratuvar bozuklukları görülebilir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde püstüller kurur, lezyonlar deskuamasyon ile iyileşir. Hastalık seyrinde böbrek ve konjestif kalp yetmezliği gibi komplikasyonlar ve mortalite ortaya çıkabilir (2).

Anuler patern eritem, skuamlanma ve aktif kenarında püstülasyonları içeren anuler lezyonlarla karakterizedir. Lezyonlar sentrifugal şekilde saatler ve günler içerisinde genişlerken merkezinde iyileşme izlenir (30).

Ekzantematöz tip, aniden ortaya çıkıp birkaç gün içinde ortadan kaybolan küçük püstüllerin oluşturduğu erupsiyon şeklinde izlenir. Sıklıkla enfeksiyonu takiben veya lityum gibi bazı ilaçların alımı sonrasında ortaya çıkar. Genellikle sistemik semptomların görülmediği bu form püstüler ilaç erupsiyonları ile örtüşme gösterir (30).

Lokelize paternde mevcut psöriatik plakların içerisinde veya kenarlarında püstüller bulunur. Plak psöriazisin stabil olmayan fazında ve iritan yerel ilaç uygulaması sonrasında görülebilir (30).

b) Lokalize Püstüler Psöriazis

Lokalize formun 2 alt tipinden biri olan palmar plantar püstüloz, avuç içi ve ayak tabanında steril püstüllerle karışık sarı-kahverengi maküller ile karakterize olup eritemli skuamlı plaklar tabloya eşlik edebilir. Generalize formun aksine palmar ve plantar alana sınırlı ve kronik seyirlidir. Fokal enfeksiyonlar ve stresin tetikleyici faktör olduğu, sigaranın da tabloyu alevlendirebileceği bildirilmiştir. Sıklıkla avuç içi ve ayak tabanının merkezinde ve kenarlarında yerleşen püstüller deskuamasyon ile iyileşir. SAPHO (sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz, osteit) sendromu ile ilişkili olabilir (2, 30).

Hallopeau'nun akrodermatitis kontinuası el parmaklarının distal kısmında, bazen de ayak parmaklarında görülür. Püstülasyonu sıklıkla skuamlanma ve krutlanma takip eder. Tırnak yatağı tutulumu olduğunda onikodistrofi ve tırnak plakı kaybı görülebilir (2, 30).

Psöriazisin Atipik Formları

Psöriazisin yaygın görülmesi ve değişken görünümünde olabilmesi nedeniyle atipik formlar görece sık görülebilmektedir. Bunlar arasında dijital ve interdijital formlar, özellikle bacakları etkileyen verrüköz lezyonlar sayılabilir. Rupoid, elefantın ve ostraseus terimleri bazı yoğun hiperkeratoz ile ilişkili lezyonları tanımlamak için kullanılmaktadır. 'Rupoid psöriazis', koni şekilli lezyonları; 'elefantın psöriazis' olağandışı, çok dirençli, kalın skuamlı geniş plakları; 'ostraseus psöriazis' ise istiridye kabuğuna benzeyen, konkav yüzeyli, yüzük benzeri lezyonları ifade eder (2).

2.5.2. Psöriazisin Diğer Özel Formları (yaş veya tetikleyen faktöre göre)

Çizgisel ve Segmental Psöriazis

Tek taraflı veya Blaschko çizgilerini izleyen lezyonların olduğu gerçek çizgisel ve segmental psöriazis son derece nadirdir. Tek başına görüldüğünde izole çizgisel psöriazis olarak adlandırılırken daha sık olarak, eşlik eden

segmental olmayan plak psöriazis ile ilişkili, süperimpoze çizgisel psöriazis şeklinde izlenebilir (2, 123). Segmental lezyonlar genç yaşta ortaya çıkmaya ve segmental olmayan hastalığa göre daha şiddetli ve tedaviye dirençli olmaya eğilimlidir (2, 124, 125). Segmental manifestasyonların genetik mozaizme bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (2, 123).

Çocukluk Çağında ve İleri Yaşta Psöriazis

Psöriazis çocukluk çağında yaygın görülmekte olup bir çalışmada 18 yaşına kadar birikimsel prevalansı %0,71 olarak saptanmıştır (126). Birkaç çalışmada kızlarda erkeklerden daha sık bulunmuştur (127). Çocuklarda psöriazis obezite ve diyabet gibi birçok komorbidite ile anlamlı oranda ilişkilidir (127). İnfantlarda psöriazis tanısı sınırlı tutulum veya atipik görünüm nedeniyle görece zor olabilmektedir (2). İki yaş altında napkin bölgesi en sık tutulan alan olup iyi sınırlı eritemli ve skuamsız plaklar şeklinde izlenir (128). Bu alana yerleşen psöriazisin irritan dermatit ve seboreik dermatitten ayrımı önemlidir (129).

Erişkin hastalarda görülen tüm psöriazis tipleri çocukluk çağında da görülebilmekle birlikte yaş gruplarına göre farklı sıklıklarda izlenmektedir. Guttat psöriazis özellikle 12 yaş altındaki çocuklarda erişkinlerden daha sık görülür (130). Daha büyük çocuklarda plak psöriazise daha fazla rastlanmakta olup özellikle yüz ve anogenital bölge tutulumunun erişkinlere göre daha fazla olduğuna yönelik bulgular mevcuttur (128, 130). Hastalık sıklıkla saçlı deride başlamakta, bunun dışında interdigital tutulum, göz kapağı kenarına yayılan tek taraflı lezyon, ağız köşesi tutulumu gibi atipik yerleşimli lezyonlar izlenebilmektedir (2).

Psöriazis, ilk defa 65 yaş üzerinde başladığı hastalarda erken başlangıçlı hastalara göre lezyonların daha az yaygın olmaya eğilimlidir (131). İleri yaştaki hastalarda ailede psöriazis öyküsü daha az alınmakta ve belirgin saçlı deri tutulumu ile birlikte en sık plak psöriazis görülmektedir. İnvers psöriazis ve eritrodermik psöriazis erken başlangıçlı hastalara göre daha sık izlenmekte (132), ancak guttat ve generalize püstüler psöriazis bu yaş grubunda nadir görülmektedir (131).

Işık ile alevlenen psöriazis

Güneş ışığının her ne kadar psöriazis için yararlı olduğu düşünülse de hastaların yaklaşık %5-20'sinde psöriazis güneş ışığı ile uyarılabilmekte ve yaz mevsimlerinde alevlenmelere neden olabilmektedir (2). Fotosensitif psöriazis hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada bu hastaların genç yaşta ve hemen tamamının kadın olduğu görülmüştür (133).

İlacın uyardığı veya alevlendirdiği psöriazis

Psöriazisin ilaçlar ile ilişkisine daha önce değinilmiştir.

HIV'in uyardığı veya alevlendirdiği psöriazis

HIV enfeksiyonunun ilk ortaya çıkış bulgusu psöriazis olabileceği gibi bu enfeksiyon stabil psöriazisin kötüleşmesine de neden olabilir. Plak psöriazis bu hastalarda en sık görülen tip olup saçlı deri ve palmoplantar bölge predileksiyon alanlarıdır (134). Ayrıca sebopsöriazis, rupioid psöriazis ve psöriatik eritroderma da sık görülür (135). Psöriazis HIV enfeksiyonunun son evrelerinde daha belirgin olmakla birlikte erken enfeksiyonlarda da görülebilir (97). Antiretroviral terapiyle viral yükün azaltılmasının psöriaziste düzelmeye katkısı olmaktadır (136).

2.5.3. Psöriazisin özel bölge tutulumları

Saçlı deri psöriazisi

Saçlı deri plak psöriazisinde en yaygın tutulan alanlardan biri olup sıklıkla ilk etkilenen alandır. Saçlı derinin tamamı yaygın şekilde tutulabileceği gibi değişken boyutlarda ayırık plaklar da gözlenebilir. Özellikle oksipital bölgede kalın plaklar gelişebilir. Plaklar saçlı deriye sınırlı olmaya eğilimli olup saç çizgisini kısa bir mesafeyle geçebilir ve kulak etrafına yayılabilir. Saçlı psöriazisi genellikle alopesiye neden olmaz (2). Saçlı deri psöriazisinde lezyonlar bazen asbest benzeri görünümde saçlı deriye yapışık olabilir ve bu durum pitriyazis amiyantase olarak adlandırılır. Çocuk ve gençlerde daha sık görülen pitriyazis

amiyantase seboreik dermatit, tinea kapitis, enfekte atopik dermatite bağlı olarak da gelişebilirken en sık nedeni psöriazistir (2, 30).

Foliküler psöriazis

Psöriazisin gövde ve ekstremitelerde kıl foliküllerini tutması foliküler psöriazis olarak tanımlanır. İzole bir fenomen olabileceği gibi plak psöriazis ile ilişkili de olabilir. Lezyonlar psöriazisin tipik guttat plaklarından daha küçük olup grube veya difüz olabilir. Çocuklarda pitriazis rubra pilaris ile karışabilir (2).

Seboreik psöriazis (sebopsöriazis)

İnce sarımsı skuamlı eritemli psöriatik lezyonların seboreik dermatitin tipik yerleşim bölgesinde görüldüğü klinik tabloyu ifade eder. Burun çevresi, dış kulak, kaşların iç bölümü, saç çizgisi, presternal ve interskapular bölge tutulumu görülür (2). Plak psöriazisi olan hastalarda da görülebilen bu tutulum izole olduğunda seboreik dermatitten ayrımı zor olabilmektedir. Erişkinlerde seboreik dağılım dışındaki yüz tutulumları nadir olup var olduğunda sıklıkla yaygın psöriazisin göstergesi olmaktadır (137).

Fleksural psöriazis (invers psöriazis)

Psöriazisin inguinal, aksillar, umbilikal, meme altı ve gluteal kıvrımlarda görüldüğü klinik tablodur. Lezyonlar keskin sınırlı, parlak eritemli, minimal skuamlı veya skuamsız özelliktedir. Diğer bölge yerleşimli plak psöriazis lezyonlarına eşlik edebilir veya sadece fleksural bölgelere sınırlı olabilir. İzole fleksural bölge tutulumu invers psöriazis olarak da adlandırılır. Lezyonlarda maserasyon ve fissürasyon görülebilir (2).

Genital psöriazis

Fleksural deri olarak da değerlendirilebilen genital bölge derisi psöriazisin yerleşebileceği alanlar arasındadır. Genital tutulum sıklıkla invers psöriazisli hastalarda, daha az sıklıkla da plak psöriazis hastalarında veya izole olarak görülebilmektedir. Erkeklerde en sık glans penis tutulmakta, ancak skrotum derisi

ve penis shaftında da lezyonlar izlenebilmektedir. Sünnetli hastalarda lezyonlar klasik plak psöriazis özellikleri göstermekte iken sünnetsizlerde skuam daha az izlenmektedir. Kadınlarda ise en sık labia majorde simetrik, eritemli, skuamsız ve iyi sınırlı lezyonlar şeklinde görülmektedir (2).

Püstüler olmayan palmar plantar psöriazis

Psöriazisin avuç içi ve ayak tabanında tipik skuamlı yamalar veya daha az olarak da liken simpleks ya da hiperkeratotik egzema benzeri iyi sınırlı plaklar şeklinde izlendiği klinik tablodur. Sıklıkla egzemadan ayrımı zor olmakta klinik görünüm bazen değişebilmektedir. El bileği kenarı, ön kol tutulumu olması ve vezikülasyon yokluğu egzemadan ayrımında yardımcı bulgulardır (2).

Tırnak psöriazisi

Tırnak bozukluğu psöriazisin tüp tipleri ile ilişkili olarak görülebilmekte ancak bazen izole tutulum şeklinde de olabilmektedir. Tahmini insidansı değişken olabilmekle birlikte tırnak tutulumu psöriazis hastalarının yaklaşık %40'ında görülmektedir. Tırnak psöriazisi erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekte ayrıca daha uzun hastalık süresi, daha şiddetli hastalık, artmış PsA (psöriatik artrit) sıklığı ve azalmış yaşam kalitesi ile ilişkilidir (2, 138). Psöriaziste el tırnakları ayak tırnaklarından daha sık etkilenir. Psöriazis tırnağın matriksini, tırnak yatağını ve hiponişyumu etkiler. Matriks tutulumu sonucu tırnak plakında pitting (yüksük tırnak), sırtlanma ve oluklanma bulguları ortaya çıkar. Pitting psöriazisteki tırnak değişiklikleri arasında en sık görülenidir. Yağ damlacığı olarak da ifade edilen sarı renk değişikliği tırnak yatağı tutulumu sonucu ortaya çıkmakta olup psöriazis için son derece özgün bir bulgudur. Subungual hiperkeratoz, splinter hemoraji, distal onikoliz, lökonişi, eritemli lunula ve onikoreksis psöriatik tırnakta görülebilen diğer bulgulardır (2, 139).

Mukozal lezyonlar

Psöriazisin mukozal tutulumu nadir görülür. Coğrafik dil (benin gezici glossit) ve fissürlü dil hastalarda en sık görülen psöriazis ile ilişkili lezyonlardır

(2). Yine Hallopeau'nun akrodermatitis kontinuası ve generalize püstüler psöriazisinde 'annulus migrans' olarak tanımlanan gezici anuler eritemli lezyonlar gözlenebilmektedir (30).

Oküler lezyonlar

Psöriazis oküler yapıları doğrudan veya immünolojik yoldan dolaylı şekilde etkileyebilir. Psöriazisin gözü doğrudan etkilemesi daha sık olmakta ve bu tutulumu bağlı en sık görülen komplikasyonu blefarit olmaktadır (2). Kronik özgül olmayan bir konjonktivit tablosu psöriazis hastalarında sık bildirilmiştir (140). Üveit immün aracılı önemli bir komplikasyon olup yaygın psöriazis (141) ve PsA (142) ile ilişkilidir.

2.5.4. PsA

Orta-şiddetli psöriazis hastalarının %40'ına kadar sıklıkta görülebilen, eklemlerde yıkıcı etkileri olabilen seronegatif inflamatuvar artrit olarak tanımlanır (2). PsA eklemler, onlarla ilişkili bağlar ve tendonlarda ağrı, şişlik, hassasiyet ve sertlik belirtileriyle ortaya çıkar. Eklemler dışında ligament ve tendonlar da tutulabilir. Ligament tutulumu daktilit, tendon tutulumu entezit olarak adlandırılır (143, 144). Hastaların büyük çoğunluğu 40 yaşından önce PsA geliştirir (2). Bir başka kaynakta PsA'nın tipik olarak 30 ile 50 yaşları arasında başladığı belirtilmektedir (143). İnsidansı erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta görülmekle birlikte erkeklerde daha fazla aksiyel, daha az periferik eklem hastalığı izlenmektedir. Hastaların %70'inde deri bulguları eklem tutulumundan önce, %20'sinde eklem tutulumu deri belirtilerinden önce, %10 hastada ise eklem ve deri hastalığı eş zamanlı ortaya çıkmaktadır (2). Moll ve Wright'ın (145) önerdiği, halen kullanılmakta olan sınıflamaya göre PsA 5 farklı paternde gruplandırılmaktadır. Bunlar:

1. Monoartrit veya asimetrik oligoartrit
2. Distal interfalangiyal eklemlerin (DİF) artrit
3. RA (Romatoid artrit) benzeri simetrik poliartrit paterni
4. Mutilan artrit

5. Spondilit ve/veya sakroiliak hastalık ile birlikte aksiyel tutulum şeklindedir.

PsA paternleri arasında sıklıkla keskin bir ayrım olmayıp tipler arasında örtüşmeler mevcuttur (2). Asimetrik oligoartrit paterninde hem DİF hem proksimal interfalangiyal (PİF) eklem tutulumu görülür ve PsA'nın en yaygın tipidir. Görülme sıklığında bunu RA'ya oldukça benzer özellik gösteren simetrik poliartrit paterni izlemektedir. İzole DİF artrit PsA'nın klasik tipi olup seyrek görülmektedir. Mutilan artrit çok nadir görülmekte olup eklemlerde hızlı ve ilerleyici yıkımla seyrederek kalıcı deformitelere neden olur (30). Spondilit ve sakroiliak hastalık ise sıklıkla HLA-B27 pozitifliği göstermekte olup inflamatuvar barsak hastalıkları ve üveit ile yakın ilişkilidir (30, 146). Deri hastalığının şiddeti ile PsA gelişme riski arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Buna ek olarak PsA prevalansı tırnak ve saçlı deri psöriazisi olan hastalarda da artış göstermektedir (147).

2.6. Histopatoloji

Psöriazis lezyonlarının histopatolojik özellikleri lezyonun yaşına göre önemli farklılıklar gösterebilmektedir. Psöriazisin ayırt ettirici bulguları çoğunlukla epidermise ait olup dermiste genelde spesifik olmayan değişiklikler görülür. Psöriazis toplu iğne başı büyüklüğünde papül olarak başlar ve histopatolojisinde papiller ödem ve kapillerde dilatasyonun eşlik ettiği dermiste damar çevresinde yüzeyel bir lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu görülür. Akut erüptif guttat lezyonlarda mast hücre degranülasyonu değişmez bir bulgudur. Epidermiste parakeratoz ve nötrofiller erken başlangıç evresinde bulunmazken hafif akantoz, keratinositlerde şişme, fokal lenfosit ve makrofajlar ile hafif spongioz izlenir (30). Bu aşamadaki bulgular psöriazis için tanısal değildir.

Tam gelişmiş bir guttat lezyon veya genişleyen psöriazis plağının kenarı 'aktif lezyon' olarak isimlendirilmekte olup histopatolojik bulguları tanısaldır. Dermiste kapiller damarların sayısı ve genişliği artmış olup kıvrıntılı görünümündedir. Özellikle papilla uçlarında ödem belirgin olarak izlenir. Damarlar çevresinde lenfosit, makrofaj ve nötrofilleri içeren miks bir inflamatuvar birikim bulunur.

Epidermiste kalınlaşma ve rete çıkıntılarında uzama (akantoz), stratum korneumda çekirdeklerini kaybetmemiş keratinositler (parakeratoz), granüler tabakanın incilmesi veya kaybolması (hipogranüloz) temel bulgular olarak dikkati çeker. Bazal tabakada mitotik aktivite artmış olarak izlenir. Stratum spinosumda birikmiş nötrofillerin oluşturduğu spongiotik püstüller ‘Kogoj’un spongiotik püstülü’ olarak bilinir. Stratum korneumda parakeratotik hücrelerle çevrelenmiş nötrofil kalıntıları da ‘Munro mikroabsesi’ olarak adlandırılmaktadır. Bu iki bulgu psöriazis için oldukça özgündür (30).

İleri evre psöriazis lezyonunda dermiste kıvrıntılı ve uzamış kapiller, uzamış dermal papillaların ucuna kadar uzanır. Suprapapiller tabakada epidermis oldukça incelmıştır. Bu mikromorfoloji, üzeri kazındığında noktasal kanama oluşması olarak tanımlanan ‘Auspitz’ fenomenini açıklar. Damarlar çevresinde ağırlıklı olarak lenfosit ve makrofajları içeren ılımlı bir inflamatuvar birikim izlenir. Epidermiste retelerde düzenli uzama ve düzenli akantozun oluşturduğu ‘psöriaziform hiperplazi’ ana özelliiktir. Granüler tabaka kaybıyla parakeratotik sütunlar birleşme eğilimi gösterir. İleri evrede dermiste fibroblast sayısı artar ve fibrozis oluşmaya başlar (30, 148).

Püstüler psöriazisin ana bulgusu nötrofil birikimidir. Parakeratozla çevrelenen, birikmiş nörofillerin oluşturduğu Munro mikroabseleri ile Kogoj’un spongiyiform püstülleri, püstüler psöriaziste abartılı olarak izlenir (30).

Spongioz klasik psöriazis histopatolojisinde belirgin olarak izlenmemesine rağmen bazı olgularda erken dönemde; el, ayak, genital bölge lezyonlarında ve eritrodermik formda görülebilmektedir (spongiyiform psöriazis) (30, 148).

2.7. Ayırıcı Tanı

Klinik görünüm genellikle tanı için yeterli olmakta ise de atipik olgularda ve bazı alanlara yerleşen lezyonlarda diğer dermatozlarla ayırıcı tanı yapılması gerekli olabilmektedir. Bunun dışında psöriazis farklı dermatozlarla komplike olabilir veya onlarla birlikte görülebilir (2). Klinik forma ve yerleşim yerine göre ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar Çizelge 2.3’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.3. Klinik form ve yerleşim yerine göre psöriazis ayırıcı tanısı (2, 31)

Kronik plak psöriazis	Guttat psöriazis	Fleksural psöriazis	Eritrodermik psöriazis
Liken simpleks	Pitriazis rozea	Seboreik dermatit	İlaç reaksiyonu
Numuler dermatit	Liken planus	Kandidiyazis	Egzema
Liken planus (özellikle hipertrofik tip)	Pitriazis likenoides kronika	Tinea kruris	Derinin T hücreli lenfoması/Sezary sendromu
Pitriazis rubra pilaris	Küçük plak parapsöriazis	İntertrigo	Pitriazis rubra pilaris
Bowen hastalığı	Pitriazis likenoides et varioliformis akuta	Alerjik kontakt dermatit	
Tinea korporis	Sifiliz sekonder devir lezyonları	Hailey-Hailey hastalığı	
Kutanöz lupus eritematozus		Langerhans hücreli histiyositoz	
Mikozis fungoides			
Eritrokeratoderma			
İnflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevus			
Meme dışı Paget hastalığı			

2.8. Komplikasyon ve Komorbiditeler

Patogeneze yönelik araştırmalardan elde edilen bulgular neticesinde psöriazisin günümüzde birçok sistemi etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu ortaya çıkmıştır. İmmün aracılı mekanizmalarla geliştiği için ‘*Immune Mediated Inflammatory Disease (IMID)*’ olarak tanımlanan, kronik inflamatuvar hastalıklardan biri olarak değerlendirilmektedir. Bu gruptaki diğer hastalıklar arasında ülseratif kolit, Crohn gibi inflamatuvar barsak hastalıkları ve PsA, ankilozan spondilit gibi romatolojik hastalıklar sayılmaktadır (149). Psöriazis IMID grubu hastalıkların en sık görülenidir. Kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Psöriazisin birçok komorbiditesi de bu kronik inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir (149).

PsA psöriazisle ilişkili en sık görülen inflamatuvar hastalıktır (2). İBH (İnflamatuvar barsak hastalıkları), psöriazis ile ilişkisi iyi tanımlanmış kronik hastalıklardandır. Kanada’da yapılan bir çalışmada İBH olgularında psöriazis sıklığı %6 bulunmuştur (150). Yine 33981 psöriazis hastasının alındığı Almanya’da yapılan bir çalışmada Crohn hastalığı veya ülseratif kolit, psöriazis hastalarında kontrol grubuna göre daha sık saptanmıştır (151).

Psöriazis hastalarında depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar normal popülasyona oranla daha sık izlenmektedir. Bir çalışmada şiddetli psöriazis olan hastaların %32’sinde depresyon saptanmıştır (110). Bu bulgu, hastaların %28’inde depresyonun gösterildiği bir güncel metaanaliz ile doğrulanmıştır (152). Depresyonun tedaviye uyumu olumsuz etkilediği, alkol kullanımına yatkınlığı arttırdığı ve KVH için risk oluşturduğu düşünülmektedir (149).

Psöriazisin kanser gelişimine yatkınlık yaratıp yaratmadığı konusunda birçok çalışma mevcut olup konu halen tartışmalıdır (2). Psöriazis ile arasında en güçlü ilişki, melanom dışı deri kanserlerinde izlenmektedir (153). Yüksek doz PUVA’nın (Psöralen ve ultraviyole A) skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve bazal hücreli karsinom (BHK) riskini arttırdığı bilinmekte ve psöriazis tedavisinde kullanılan diğer immünsüpresif ajanların bu etkiyi arttırabileceği düşünülmektedir (2, 154). Yine özellikle Hodgkin lenfoma olmak üzere sistemik lenfoma riskinin de psöriazis hastalarında orta derecede arttığına yönelik bulgular mevcuttur (155).

2.8.1. MS ve Bileşenleri

MS obezite, hipertansiyon, insülin direnci, hipertrigliseridemi ve yüksek dansiteli lipoproteinin düşük olduğu klinik ve metabolik bozukluklarının birlikteliği olarak tanımlanır (149). Son yıllarda genel popülasyonda artan obeziteye paralel olarak MS prevalansı giderek artmaktadır. MS KVH, diyabet ve inme riskinin artışı ile ilişkilidir (156). 2004 yılında yapılan, 4264 bireyin çalışmaya alındığı METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) (157) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MS sıklığı %42,6 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarda MS sıklığı (%51,1) erkeklere (%33,9) göre daha yüksek bulunmuştur (157).

IDF (*İnternational Diabetes Federation*) tarafından 2005 yılında yayınlanan MS tanı kriterleri şunlardır (158):

- Santral obezite, IDF'ye göre MS tanısı için mutlak gerekli kriterdir. Kilogram (kg) biriminde vücut ağırlığının metre (m) biriminde boyun karesine bölünerek elde edilen vücut kitle indeksinin (VKİ) 30 kg/m^2 'nin üzerinde olması veya bel çevresinin (beyaz ırk için) erkeklerde 94 cm veya üstü; kadınlarda 80 cm veya üstü değerinde olması şeklinde tanımlanmıştır. MS tanısı için santral obezite ile birlikte aşağıdaki 4 kriterden en az ikisinin bulunması gereklidir.
- Yükselmiş trigliserit ($\geq 150 \text{ mg/dL}$ (1.7 mmol/L) veya hipertrigliseridemi için spesifik tedavi alıyor olmak)
- Düşmüş HDL (*high density lipoprotein*, yüksek dansiteli lipoprotein) (kadınlarda $< 50 \text{ mg/dl}$ (1.03 mmol/L), erkeklerde $< 40 \text{ mg/dl}$ (1.29 mmol/L) veya bu lipit anomali için spesifik tedavi alıyor olmak)
- Yükselmiş kan basıncı (KB) (sistolik KB $\geq 130 \text{ mm Hg}$ (milimetre civa) veya diyastolik KB $\geq 85 \text{ mm Hg}$ veya önceden tanısı konmuş hipertansiyon için tedavi alıyor olmak)
- Yükselmiş açlık plazma glukozu (APG) (APG $\geq 100 \text{ mg/dl}$ (5.6 mmol/L) veya önceden tanı konmuş tip 2 diyabet).

Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada psöriazis hastalarında MS prevalansı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (159). Ülkemizde yapılan bir çalışmada Günaydın ve ark. (16) psöriazis hastalarında MS sıklığını kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptamıştır. Zindancı ve ark.nın (160) çalışmasında, psöriazis hastalarında kontrol grubuna göre MS sıklığının artmış olmasının yanı sıra MS riskinin 40 yaşından sonra ve kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu bulunmuştur. Psöriazis hastalarında MS sıklığını araştıran 41853 psöriazis hastasının incelendiği bir metaanalizde de (161) benzer sonuçlar bulunmuştur. Psöriazisin nüfus tabanlı birçok epidemiyolojik çalışmada MS bileşenleri olan arteriyel hipertansiyon (162), hiperlipidemi (163), tip 2 DM

(164) ve obezite (165) ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki obezitede en güçlüdür. Obezite erişkinlerde psöriazis gelişimi için bir risk faktörü olarak görünmekte ve obez hastalarda psöriazis daha şiddetli seyretmektedir (166). Psöriazis şiddeti insülin direnci ile ilişkili olup bu direnci hedefleyen tedavilerin psöriazise etkili olabileceği bildirilmektedir (166). Ülkemizde pediatrik popülasyonda yapılan bir çalışmada obezite sıklığı kontrol grubuna göre psöriazis grubunda daha yüksek bulunmakla birlikte obezite, hastalığın şiddeti ve seyriyle ilişkili bulunmamıştır (167).

2.8.2. KVV

Şiddetli psöriazisi olan hastalar olmayanlara göre daha erken yaşta hayatını kaybetmekte olup KVV bu mortalite artışının büyük bölümünden sorumludur (2). Psöriazis inme ve miyokart infarktüsü riskini birbirinden bağımsız olarak önemli oranda arttırmaktadır. Bu riskin, hastalığı yaygın olan veya PsA'sı olan genç hastalarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir (168). Psöriazisin ateroskleroz gelişme riskini, bilinen risk faktörlerinin yokluğunda da önemli oranda arttırdığı gösterilmiştir (169). Psöriasis hastalarında KVV riskinin artmasında depresyon, alkol, obezite ve sigara kullanımı gibi risk oluşturan davranışsal faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir (170).

2.8.3. Karaciğer hastalıkları

Şiddetli psöriazisi olan hastalarda karaciğer hastalığına bağlı ölüm oranları artmış bulunmuştur (171). Psöriazis hastalarının yarısına kadar varan oranlarda görülen alkolden bağımsız karaciğer hastalığı en sık izlenen patolojidir. Sıklıkla obez, MS'li ve psöriazisi şiddetli olan hastalarda daha fazla görülmektedir (172).

2.8.4. Diğer Komorbidite ve Komplikasyonlar

Psöriazisin bazı çalışmalarda kronik obstrüktif akciğer hastalığı için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (173). Ayrıca eritrodermik ve generalize püstüler psöriazis olgularında nadir olarak akut solunumsal distres sendromu bildirilmiştir (174). Sekonder amiloidoza bağlı böbrek tutulumu, hiperürisemi ve gut,

psöriazisinde riski arttığı bildirilen diğer komplikasyonlardır (2, 175). Gebelikte şiddetli hastalıkta abortus, preeklampsi gibi obstetrik komplikasyonların sıklığında artış bildirilmiş olmakla birlikte bulgular farklı popülasyonlarda doğrulanmamıştır (176, 177). Ülkemizde psöriazisinde içselleştirilmiş damgalanma ölçeğinin güvenilirliğinin ve geçerliliğinin değerlendirildiği çalışmada içselleştirilmiş damgalanmanın psöriazis hastalarında yüksek oranda olduğu ve bu damgalanmanın olumsuz yaşam kalitesi ile korele olduğu bulunmuştur (178).

2.9. Tedavi

Psöriazis remisyon ve alevlenmeler ile seyreden kronik inflamatuvar bir hastalık olup kesin kür sağlayan bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır (2). Tedavide temel amaç remisyon sağlamak, hastanın yaşam kalitesini yükseltmek ve iyilik halini sürdürmektir. Tedavi seçiminde lezyonların yaygınlığı, yerleşimi, klinik özellikleri, hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları, daha önce aldığı tedaviler ile hastalığın hasta üzerindeki etkisi dikkate alınmalıdır. Psöriazis hastası bütüncül olarak ele alınmalı, genel psikososyal sağlık durumu ve psöriazise eşlik edebilecek PsA gibi komorbiditeler açısından değerlendirilmelidir. Son yıllarda tedavi sürecinin indüksiyon ve idame şeklinde 2 fazda değerlendirilmesi önerilmektedir (2). İndüksiyon fazında lezyonlarda iyileşme, idame fazında ise bu iyilik halinin sürdürülmesi hedeflenmektedir (179). Psöriazis tedavisi temel olarak yerel tedavi, fototerapi ve sistemik tedaviler şeklinde 3 grupta incelenebilir.

2.9.1. Yerel Tedaviler

Psöriazis tedavisinde en yaygın kullanılan seçenekleri yerel tedaviler oluşturmaktadır. Psöriazis hastalarının yaklaşık %80 kadarı sınırlı hastalığa sahip olup bunlarda yerel tedaviler tek başına yeterli olabilmektedir (179). Yerel tedaviler ayrıca gerekli durumlarda fototerapi ya da sistemik tedaviler ile de kombine edilebilmektedir.

Kortikosteroidler

Psöriazis tedavisinde en sık kullanılan ve en temel ilaçlardan olan yerel kortikosteroidler hafif ve sınırlı hastalıkta ilk tedavi seçeneğidir. Hücre içindeki kortikosteroid reseptörlerine bağlanarak proinflamatuvar sitokinleri kodlayanlar dahil birçok gende inhibisyon ortaya çıkararak antiinflamatuvar, antiproliferatif, immünsüpresif ve vazokonstriktif etki gösterirler (30). Potensleri, vazokonstriksiyon güçlerine göre 7 sınıfa ayrılmaktadır (180). Yüzde, kıvrım alanlarında ve çocuk hastalarda sınırlı süreyle düşük-orta potente kortikosteroidler tercih edilmekte iken diğer alanlarda ve yetişkin hastalarda orta-yüksek potensli olanlar kullanılmaktadır. Kronik kalın plaklar ise sıklıkla yüksek potens kortikosteroid kullanımı gerektirmektedir (179). Kısa dönem etkinlik ve güvenilirlikleri yüksek ise de uzun süreli kullanımları ile ilgili veriler sınırlıdır (179). Lokal yan etkileri arasında atrofi, telenjiyektazi, stria, purpura, rozase, hipertrikoz, hipopigmentasyon, deri enfeksiyonlarında şiddetlenme, perioral dermatit ve kontakt dermatit bulunur. Potansiyel sistemik yan etkileri ise hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın baskılanması, Cushing sendromu, nadiren femur başı avasküler nekrozu; daha çok göz çevresine yakın kullanımla ilişkili olan glokom ve kataraktır (179, 181). Bu yan etkiler, kullanılan kortikosteroidin potensi ve kullanım süresi arttıkça daha fazla görülmekte ayrıca yüz ve kıvrım bölgelerinde, geniş yüzeyde, oklüzyon altında kullanımda ve pediatrik yaş grubunda riski artmaktadır. Yan etkilerini önlemek amacıyla klinik yanıt alınması sonrasında daha düşük potenste bir kortikosteroide geçilmesi, aralıklı kullanılması ve diğer yerel ajanlarla kombine edilmesi yoluna gidilebilmektedir (181). Yüksek potens kortikosteroid ajanlar olan klobetazol ve halobetazolün haftada 50 g'dan (gram) fazla kullanılmamaları önerilmektedir (179). Yerel kortikosteroidler gebelik kategorileri arasında kategori C içerisinde değerlendirilmekte, emzirme döneminde ise güvenilirlikleri tam olarak bilinmese de hafif ve orta etkili olanlar güvenli kabul edilmektedir (182). Yerel steroidler fototerapi rejimleriyle ve asitretin gibi sistemik tedavilerle kombine olarak da kullanılabilir (179).

D Vitamini Analogları

Sentetik D vitamini analogları 1990'lı yılların başından bu yana psöriazis tedavisinde etkili ve güvenilir bir ajan olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Psöriazis tedavisinde kullanılan D vitamini türevleri olan kalsipotriol, takalsitol ve kalsitriol arasından ülkemizde yalnızca kalsipotriol bulunmaktadır. Bu ajanlar vitamin D reseptör aracılı olarak epidermal keratinosit proliferasyonu ve diferensiyasyonunu düzenlemekte, ayrıca psöriatik plaklarda Th1 ağırlıklı immüniteyi Th2 yönüne kaydırarak etki göstermektedir (2). Yüksek potente kortikosteroidlerden daha az etkili olmakla birlikte kortikosteroidlerle kombinasyonu hem etkinliği arttırmakta hem de atrofi ve sistemik emilim gibi olası yan etkileri azaltmaktadır (179). Kalsipotriolün betametazon ile kombine preparatı ülkemizde mevcut olup yalnızca betametazon ve yalnızca kalsipotriol kullanımına göre daha etkilidir (183). D vitamini analoglarının en sık görülen yan etkileri kaşıntı, yanma, eritem gibi irritasyona bağlı olup yüz ve kıvrım alanlarında daha fazla görülür. Haftada 100 gramın üzerinde kullanımı hiperkalsemi riski nedeniyle önerilmemektedir. Böbrek yetersizliği ve kalsiyum metabolizma bozukluklarında kullanımları kontrendikedir (2, 179). Kalsipotriol birlikte kullanıldığında PUVA ve dar band ultraviyole B (db UVB) fototerapilerinin etkinliğini arttırmaktadır. Ancak, kalsipotriolün UVA ile kısmen inaktif olması ve UVB'yi absorbe etmesi nedeniyle fototerapiden hemen önce kullanılmamalıdır (2). Gebelik kategorisi C olan D vitamini analoglarının çocuklardaki kullanımı hafif irritasyonlar dışında etkili ve tolere edilebilir bulunmuştur (181).

Antralin (Ditranol, Signolin)

Antralinin psöriazis tedavisinde kullanımı ilk olarak 1916 yılında Unna tarafından tanımlanmıştır. İritasyon ve boyayıcı etkileri nedeniyle, hasta uyumu ve etkinliği daha yüksek farklı ajanların keşfi dolayısıyla günümüzde fazla tercih edilmemektedir. Keratinositler üzerinde antiproliferatif ve proapoptotik, nötrofil ve lenfosit göçünü azaltıcı etkileri mevcuttur (2). Düşük konsantrasyonda kısa süreli uygulama ile tedaviye başlanmakta ve sadece lezyonel bölge üzerine sürülerek kullanılmaktadır. Hastanın tolere edebildiği doza kadar konsantrasyon ve uygulama süresi artırılarak genelde 2-3 hafta süreyle tedaviye devam edilmektedir (2). En sık izlenen yan etkileri uygulama yerinde ve komşuluğundaki normal deride eritem, yanma, vücut bölgelerinin ve kıyafetlerin boyanmasıdır (2).

Güçlü iritan etkisi nedeniyle yüz, kıvrım bölgelerine ve stabil olmayan psöriazis plaklarına uygulanmamalı, eritrodermik psöriazis, püstüler psöriazis hastalarında kullanılmamalıdır (30).

Tazaroten

Ülkemizde bulunmayan tazarotenin psöriazis tedavisinde kullanımı oral retinoidlerle karşılaştırıldığında görece olarak yenidir (179). Üçüncü jenerasyon potent bir retinoid olan tazarotenin antiinflamatuvar, antiproliferatif ve keratinositlerdeki anormal farklılaşmayı baskılayıcı etkileri olup daha çok hafif ve orta şiddetli plak psöriazisde tercih edilmektedir. Yurtdışında %0,05 ve %0,1'lik jel ve krem formları bulunmaktadır. Yerel kortikosteroidlere bağlı sık karşılaşılan atrofi, rebound gibi yan etkilerin görülmemesi tazarotenin avantajıdır. Tazarotenin en önemli yan etkisi ve kullanımını sınırlayan unsur irritasyondur. Yerel kortikosteroidlerle kombinasyon şeklinde uygulanması bu yan etkileri önlemede yardımcı olabilmektedir (30). Tazarotenin kısa kontakt tedavi şeklinde uygulanarak etkinliği değişmeden yan etkilerinin azaltılabileceği gösterilmiştir (184). Fototerapi ile kombine olarak kullanılabilen olup fototerapinin etkinliğini arttırmaktadır. Teratojen olması nedeniyle gebelikte, kuvvetli iritan etkileri nedeniyle de stabil olmayan psöriazis lezyonlarında, püstüler psöriazisde ve çok geniş yüzey alanlarında kullanımı önerilmemektedir (185).

Kalsinörin İnhibitörleri

Kalsinörin inhibitörlerinden takrolimus ve pimekrolimusun klasik plak psöriazis tedavisinde etkinliği yerel kortikosteroidlere göre düşük olup oklüzyon altında uygulanarak etkinliği artırılabilir. Özellikle yüz ve kıvrım alanları gibi steroidlerin yan etkilerine hassas alanlarda güvenle kullanılabilmesi bu ilaçları önemli bir yerel tedavi seçeneği haline getirmiştir (179). Sitoplazmik bir enzim olan kalsinörin fosfatazı inhibe ederek T hücrelerinden başlıca İL-2 olmak üzere çeşitli inflamatuvar sitokinlerin salınmasını baskılama yoluyla etki göstermektedirler (185). Kalsinörin inhibitörlerinin en sık görülen yan etkileri geçici yanma ve batma hissi olup takrolimusta bu etkiler daha sık izlenir.

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlara eğilim yaratmaları ve UV ile birlikte kullanılmasının hayvanlarda epitelyal tümör gelişimi ile ilişkili bulunması nedeniyle dikkatli kullanılmaları önerilmektedir. Gebelik kategorisi C olan bu ilaçların laktasyonda kullanılmaları önerilmemektedir (179).

Salisilik Asit

Epiderminin korneal tabakasında pH'yı (power of hydrogen) düşürerek ve keratinositlerin birbirlerine bağlanmasını azaltarak etki gösterdikleri düşünülmektedir (186). Özellikle kalın skuamlı plaklarda, palmar ve plantar lezyonlarda tercih edilmektedir. Keratolitik etkileriyle, birlikte kullanıldıkları yerel kortikosteroidlerin penetrasyonunu ve emilimini arttırdıkları düşünülmektedir (185). UV filtre edici etkisi ve kalsipotriolü inaktive etmesi nedeniyle fototerapi öncesinde ve kalsipotriolle birlikte kullanılmamalıdır. Salisilat toksisitesi riski nedeniyle vücut yüzey alanının %20'sinin üzerinde, sistemik salisilik asit alanlarda, böbrek ve karaciğer yetersizliği olanlarda ve çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. Gebelerde sınırlı lezyonlarda kullanımının güvenli olduğu düşünülmektedir (179, 185).

Katran

Psöriazis tedavisinde kullanılan en eski ajanlardan olan katran ilk olarak 1920'lerde Goeckerman tarafından UVB ile kombine edilerek uygulanmış olup bu tedavi Goeckerman tekniği olarak bilinmektedir. Etki mekanizması tam olarak bilinmese de inflamatuvar sitokinleri azaltarak etkili olduğu düşünülmektedir (2). Her ne kadar uygulama zorluğu, kötü kokusu, boyayıcı özelliği, tedaviye yanıtın yavaş olması ve yeni tedavi seçeneklerinin bulunması nedeniyle günümüzde pek tercih edilmese de etkinlik açısından yerini korumaktadır. Biyolojik tedavilere dirençli olgularda iyi sonuçlar elde edilen çalışmalar dikkat çekicidir (187, 188). En sık görülen yan etkileri folikülit ve kontakt alerjidir. Mutajenik özelliği nedeniyle gebe ve emzirenlerde kullanımı kontrendikedir (189).

2.9.2. Fototerapi

Fototerapi, psöriazis tedavisinde genellikle yerel tedavilere yanıt alınamadığı durumlarda ve/veya geniş yüzeyde lezyonları olup yerel tedavinin uygun olmadığı hastalarda tercih edilmektedir. Sağlık kuruluşuna bağımlılık ve zaman alan bir tedavi olması hasta fototerapiye uyumu azaltabilmektedir. Fototerapinin psöriazis tedavisindeki etki mekanizması genel olarak 4 ana başlık altında özetlenebilir:

1. **Sitokin profilinde değişiklik:** Psöriazis Th1/Th17 aracılı inflamatuvar yanıtın baskın olduğu düşünülen bir inflamatuvar süreç olup immünpatogeneizde Th1 ve Th17 ilişkili sitokinlerin aşırı üretiminin neden olduğu keratinosit hiperproliferasyonu ve inflamasyon önemli bir yer tutmaktadır (190). Th2 ilişkili sitokinler ise psöriazis lezyonlarında azalmıştır. Yapılan çalışmalarda fototerapinin bu sitokin profilini tersine çevirdiği gösterilmiştir (190).
2. **Apoptoz indüksiyonu:** Fototerapinin psöriazis ile ilişkili epidermal ve dermal T hücreler, keratinositler ve daha az olarak Langerhans hücrelerinde apoptoza neden olduğu gösterilmiştir (190).
3. **İmmünsüpresyon:** Fototerapi epidermiste Langerhans hücre sayısını düşürerek ve DH fonksiyonunu bozarak immünsüpresif etki göstermektedir (190).
4. **Antiproliferatif etki:** Fototerapi psöriazisde keratinosit proliferasyonunu inhibe ederken apoptozu indüklemektedir (191).

UVB

Dalga boyu 290-320 nanometre (nm) UV ışınlarını kapsayan geniş band UVB psöriazis tedavisinde ilk olarak yaklaşık 100 yıl önce uygulanmıştır. Psöriazis tedavisinde en etkili dalga boyunun 312 nm olduğunun bulunması sonrasında 311-313 nm dalga boyunda db UVB üreten kaynaklar geliştirilmiş ve 1990'ların ortalarından itibaren geniş bant UVB yerini db UVB fototerapisine bırakmıştır (2). Farkedilebilir bir eriteme neden olan en düşük ışın dozu minimal eritem dozu (MED) olarak adlandırılmaktadır. UVB tedavisinin başlangıç dozları MED dozuna veya deri tipine göre belirlenir (179). UVB'nin enerjisi yüksek ve dalga boyu kısa olup derinin yüzeyel tabakalarına etkilidir. Bu nedenle ince

psöriatik lezyonların tedavisinde daha başarılı olmaktadır. Psöriazis tedavisinde etkinlik için haftada 2 veya 3 kez uygulama yapılır ancak haftada 3 kez uygulamanın haftada 2 kez uygulamaya göre daha hızlı etki gösterdiği bulunmuştur (192). Deri tipine göre belirlenen ulaşılabilir maksimum dozlara kadar, her seans öncesinde bir önceki uygulamaya göre doz artışı yapılır. Tedavi etkinliği 4-6 haftada bir değerlendirilir. Etkinliği PUVA fototerapisine göre daha düşük olmasına karşın remisyon süresi PUVA'ya göre daha uzundur (179). Gerekli durumlarda antralin, kalsipotriol ve yerel steroidlerle veya asitretin, MTX gibi sistemik ajanlarla kombine edilebilir. Siklosporin ile kombinasyon kutanöz karsinogenezi indüklemesi nedeniyle önerilmez (2). Uzun vadede gelişebilecek deri kanseri gelişme riski nedeniyle erkeklerde genital bölge, kadınlarda meme başının korunması önerilir. Gebe, emzirenler ve çocuklarda güvenli ve etkilidir. Kseroderma pigmentozum, lupus eritematozus ve diğer fotosensitif hastalıklarda mutlak kontrendikedir. Görece kontrendike olduğu durumlar ise deri tipi 1 veya 2, fotosensitif ilaç kullanımı, öncesinde radyoterapi öyküsü, arsenik maruziyeti öyküsü, kişisel veya ailesel melanoma öyküsüdür (179). Erken dönemde en sık görülen yan etkileri eritem, kaşıntı, yanma ve batma hissi, kseroz iken kronik dönemdeki yan etkileri deri yaşlanması, malignite riskinde artış, gebelerde melazma ve folat eksikliğidir (179). İkiyüzden fazla sayıda UVB tedavisi alan hastalara deri kanserleri açısından rutin dermatolojik muayene yapılması, ayrıca yaşam boyu tedavi sayısının da 350 seansı geçmemesi önerilmektedir (179).

PUVA

Dalga boyu 320-400 nm olan UV ışınları UVA olarak sınıflandırılmakta olup fotoduyarlandırıcı ajan olan psöralenler ile kombinasyonu PUVA olarak adlandırılır. Psöralenler DNA'ya (deoksiribonükleik asit) bağlanmakta, UVA ile aktive olduğunda DNA hasarı ile hücre ölümüne neden olmaktadır (2). Sıklıkla PAŞİ'nin yüksek olduğu, db UVB tedavisine yeterli yanıt alınmadığı durumlarda tercih edilir (179). PUVA tedavisi oral PUVA, banyo PUVA, immersiyon PUVA ve krem PUVA şeklinde farklı yöntemlerle uygulanabilir. Oral PUVA tedavisinde 0,6-0,8 mg/kg dozunda 8-metoksipsöralen oral yolla alındıktan 1,5 saat sonra UVA ışınlanması yapılır. UVA başlangıç dozları, doz artışları ve ulaşılacak

maksimum dozlar deri tipine göre belirlenir. Katarakt riski nedeniyle psöralen alımından itibaren 12 saat süreyle UV absorban gözlük ile gözlerin korunması gereklidir. Psöriazis tedavisinde haftada 2 veya 3 kez uygulanan PUVA'nın etkinliği oldukça yüksek olup ortalama iyileşme oranı %88, tedavi sayısı 25 olarak bulunmuştur (179). PUVA'nın oral asitretin ile kombinasyonu tedavi başarısını arttırmakta; tedavi süresini, total UVA ve asitretin dozunu azaltmaktadır (193). Erken dönem yan etkileri db UVB ile benzer olup eritem, ödem, kaşıntı, bül gelişimi, fototoksik reaksiyon, fotoonikoliz, bulantı, kusma ve baş dönmesi olabilir. Kronik dönem yan etkileri katarakt gelişimi, aktinik keratoz, lentigo, deri yaşlanması, deri kanseri gelişimi şeklinde sıralanabilir (179). Siklosporin ile birlikte kullanılması kanser riskini arttırmaktadır. Melanom riski 200 seanstan sonra, başta SHK olmak üzere melanom dışı deri kanseri riski ise toplam 250 seanstan sonra artmaktadır. Bu nedenle yaşam boyu toplam PUVA seans sayısının 200'ü geçmemesi önerilmektedir (2). Gebe ve emzirenlerde kontrendike olan PUVA çocukluk çağında 12 yaşın üzerinde ve UVB'ye yanıt alınmadığı durumlarda kullanılabilir (179). PUVA'nın kontrendike olduğu diğer durumlar fotosensitif genetik hastalıklar, fotosensitif dermatozlar, immünsüpresif tedavi, arsenik veya iyonize radyasyon maruziyeti, katarakt, mevcut veya önceki deri kanseri öyküsü, ailesel displastik nevüs sendromu ve karaciğer yetersizliğidir (30, 179).

2.9.3. Sistemik Tedaviler

MTX

Bir folik asit analogu olan MTX dihidrofolat redüktaz ve timidilat sentaz enzimini yarışmalı olarak inhibe ederek timidin ve pürin sentezini baskılama yoluyla DNA sentezini ve keratinosit proliferasyonunu azaltmaktadır (194). MTX ayrıca aminoimidazol-karboksamid-ribonükleozit(AICAR) transformilaz enzimini inhibe ederek adenozin birikimine neden olmakta, lenfosit proliferasyonunu ve inflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılama yoluyla da inflamasyonu baskılayıcı etki göstermektedir (195). İL-22 düzeylerini düşürerek keratinosit proliferasyonunu ve dermal inflamasyonu azaltması, aktive olmuş T hücrelerinde

klonal delesyona ve apoptoza neden olması ve doku hasarı ile ilişkili poliaminleri inhibe etmesi de diğer antipsöriatik etki mekanizmalarını oluşturur (196, 197).

MTX tedaviye dirençli, orta-şiddetli plak psöriazisin yanısıra püstüler, eritrodermik psöriazis ve PsA tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır (198). İmmünsüpresyon ve birçok sistem üzerindeki toksik etkileri nedeniyle tedavi öncesinde, tedavi sırasında ve sonrasında öykü, fizik muayene ve çeşitli laboratuvar tetkikleriyle yakın izlem gerektirir. Hastalar ilacın kullanımı ve olası yan etkileri konusunda bilgilendirilmeli, başta tüberküloz olmak üzere aktif enfeksiyon varlığı ekarte edilmelidir. Tedavi öncesinde her hastadan tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyon testleri, akciğer grafisi, HBV (hepatit B virüsü), HCV (hepatit C virüsü) ve HIV serolojisi, idrar tetkiki, doğurgan çağıdaki kadın hastalardan gebelik testi istenmelidir. MTX psöriazis tedavisinde haftalık tek doz olarak 7,5-25 mg dozunda oral veya subkutan yoldan kullanılmaktadır. Oral uygulamada gastrointestinal yan etkileri azaltmak için haftalık doz 12 saat arayla 3'e bölünür. İlk uygulamanın 5-10 mg gibi düşük dozlarla (test dozu) yapıp herhangi bir yan etki gelişmediği takdirde etkin doza geçilmesi veya direk etkin dozda başlanması şeklinde 2 uygulama mevcuttur. Remisyon veya yanıt sağlandıktan sonra idamede en düşük etkili dozda tedaviye devam edilir. Toksisiteyi önlemek amacıyla MTX uygulamasından 24 saat sonra 5 mg folat desteği verilmelidir. Tam kan sayımı 2. dozdan hemen önce tekrarlanmalıdır. Tam kan sayımı, karaciğer enzim düzeyleri ve idrar tetkiki ilk 2 ay boyunca 2 haftada bir kez, sonrasında 2-3 ayda bir kez yapılmalıdır (198). MTX başlanacak hastalar karaciğer hasarı açısından alkol tüketimi, anormal karaciğer enzim düzeyleri, kronik karaciğer hastalığı, diyabet, obezite, hepatotoksik ajan maruziyeti, folat eksikliği ve hiperlipidemi gibi risk faktörleri taşıyıp taşıyamamalarına göre düşük ve yüksek risk grubu olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. Bu risk faktörleri olmayan düşük riskli hastalarda 3,5-4 g birikimsel MTX dozuna ulaşıldığında ya karaciğer biyopsisi yapılması ya tedavinin sonlandırılması ya da ilaç değişikliği yapılması önerilmektedir. Sayılan risk faktörlerinden en az birini taşıyan ve uzun dönem tedavi planlanan yüksek riskli hastalara tedavi öncesinde veya 2 ile 6 ay arasındaki geç başlangıç döneminde karaciğer biyopsisi yapılması önerilmektedir. Birikimsel doz 1-1,5 g

olduğunda biyopsinin tekrarlanması önerilmektedir. MTX'in 15 mg/hafta veya daha yüksek dozda kullanıldığı durumlarda yılda bir kere karaciğer ultrasonografisi yapılmalıdır (199). Karaciğer fibrozisinin belirteci olan serum prokollajen III aminoterminal peptid (PIIINP) düzeyleri ve karaciğer hasarını değerlendirmede geçerliliği gösterilmiş transient elastografinin son yıllarda kullanıma girmesiyle karaciğer biyopsisi ihtiyacı azalma göstermiştir (200). Bakılabiliyorsa PIIINP düzeylerine tedavi öncesinde ve sonrasındaki ilk yılda her 3 ayda bir, daha sonrasında yılda bir kere bakılması önerilmektedir (200). Lökosit sayısı <3000/ml, nötrofil sayısı <1000/ml, trombosit sayısı <10000/ml veya karaciğer enzimlerinin tedavi öncesi değerinin 2 katından daha fazla yükselmesi durumunda dozun azaltılması veya tedavinin durdurulması önerilmektedir (198).

MTX'in siklosporinle kombinasyonunun her iki ilacın da daha düşük dozda kullanımına imkan verdiği ve şiddetli psöriaziste etkili olduğu yönünde yayınlar olmakla birlikte güncel rehberlerde artmış immünsüpresyon riski nedeniyle kullanılması önerilmemektedir (201, 198). MTX'in asitretin ile kombinasyonu da hepatotoksisite riskinde artış olasılığı nedeniyle önerilmemektedir (198). db UVB ile MTX'in kombinasyonu tek başına db UVB tedavisine göre daha etkili bulunmuştur (202). MTX tüm TNF- α antagonisti biyolojik ajanlarla kombine edilebilmekte ve adalimumab ile infliksimaba karşı otoantikör gelişimini azaltmaktadır (198). MTX çocuk hastalarda 0,2-0,4 mg/kg/hafta dozunda kullanılmakta olup genellikle düşük dozda test uygulamasından sonra yakın takip altında doz artırımı önerilmektedir (203).

MTX kullanımına bağlı sık karşılaşılan yan etkiler arasında bulantı, dispepsi gibi GİS (gastrointestinal sistem) sorunları, stomatit, döküntü, baş ağrısı, halsizlik, alopesi sayılabilir. Daha nadir karşılaşılan hepatotoksisite, interstisyel pnömoni, fırsatçı enfeksiyonlar, libido kaybı, kemik iliği baskılanması, nefrotoksisite ve lenfoproliferatif hastalıklar ise ciddi yan etkilerini oluşturur. Tedavinin erken döneminde çok nadiren görülen idiyosenkrazik reaksiyonda ciddi pnömoni, GİS kanaması ve pansitopeni tablosu ortaya çıkabilir (30). Akut MTX toksisitesi durumunda hastaya acil olarak folinik asit (kalsiyum folinat) 20 mg dozunda parenteral yoldan başlanmalı ve idame dozları 6 saatte bir hastanın tolere edebileceği şekilde verilmelidir (198).

Gebelik kategorisi X olan MTX'in gebelikte, gebelik şüphesi olan durumlarda ve laktasyonda kullanımı kontrendikedir. MTX kullanan kadın ve erkek hastalara tedavi süresince ve ilacın son kullanıldığı tarihten 3 ay sonrasına kadar kontrasepsiyon önerilmeli, çocuk sahibi olmayı düşünen hastalara MTX verilmemelidir (204). MTX kullanımı ayrıca yetersiz kontrasepsiyon, ilaca karşı hipersensivite öyküsü, ciddi karaciğer ve böbrek hastalığı, tüberküloz ve diğer ciddi enfeksiyon varlığı, önemli oranda azalmış pulmoner fonksiyon, aktif peptik ülser ve hematolojik patolojilerde mutlak kontrendikedir. Görece kontrendike olduğu durumlar ise böbrek ve karaciğer hastalığı, hepatit öyküsü, plevral efüzyon veya asit, immünyetmezlik, konjestif kalp yetersizliği, DM, ülseratif kolit, diyare ve gastrittir (30).

Sistemik Retinoidler

A vitamini analogları olan retinoidlerden psöriazis tedavisinde ilk kullanılan ajan etretinattır. Etretinatın aktif metaboliti olan asitretinin lipofilik özelliği etretinata göre 50 kat daha az ve yarı ömrü 48 saat gibi oldukça kısa bir süredir. Farmakokinetik özellikleri nedeniyle etretinat psöriazis tedavisinde yerini asitretine bırakmıştır (205). Asitretin alkolün etkisiyle esterleşerek etretinata dönüşür. Günlük alınan gıdalarda bulunabilen miktarlardaki alkolün bu dönüşüme neden olup olmayacağı bilinmediğinden dolayı asitretin yarı ömür açısından etretinat gibi değerlendirilmektedir (205).

Retinoidler etkilerini hücre içinde bulunan RAR (retinoic acid receptor) reseptörlerine bağlanarak gen ekspresyonunu düzenleme yoluyla göstermektedir. Keratinosit proliferasyon ve diferensiyasyonunu düzenleyici, VEGF üretimini, polimorfonükleer lökosit kemotaksisini ve aktivasyonunu azaltıcı ve İL-6 aracılı Th17 hücre aktivasyonunu baskılayıcı etkileri antipsöriatik etkinliklerine aracılık eder. Asitretinin diğer sistemik antipsöriatik ajanların aksine immünsüpresif ve sitotoksik özelliği yoktur (205, 206).

Asitretin, diğer tedavilere dirençli, yaygın, şiddetli plak psöriazis ve başta palmar plantar formu olmak üzere püstüler psöriazis tedavisinde monoterapi ya da diğer ajanlarla kombine olarak kullanılmaktadır. Eritrodermik ve yaygın püstüler psöriazisde etkinliği yüksek iken plak psöriazisde monoterapide orta derecede

etkilidir (207). İmmünsüpresif etkisinin olmaması nedeniyle melanom, malinite veya HIV enfeksiyonu olan psöriazis hastalarında tercih edilen sistemik tedavi seçeneğidir (208, 209). Keratinizasyon üzerindeki etkinliği göz önünde bulundurulduğunda deskuamatif komponentin ağırlıkta olduğu psöriazis hastalarında tercih edilebilir. PsA'da etkili değildir. Asitretinin oral yoldan emilimi arttırmak amacıyla tercihen yağlı gıdalarla birlikte alınması önerilir. Optimal terapötik dozu 25-50 mg/gün olmakla birlikte, yüksek etkinlik için daha yüksek dozlar, tolerabilite sorunu olan veya kombine tedavide kullanılacağı hastalarda ise daha düşük dozlar tercih edilebilir. Asitretinin fototerapiyle kombinasyonu tedavi etkinliğini arttırmakta, etkinlik için gereken asitretin dozu azaltılarak yan etkilerin azalmasını sağlamakta ve remisyona ulaşmak için gereken fototerapi seans sayısını azaltmaktadır (193, 208). Asitretinin biyolojik ajanlar arasından etanersept ile kombinasyonu, diğerlerine göre etkinlik ve güvenilirlik açısından daha uygun bulunmuştur (198).

Tedaviye başlanmadan önce her hasta öykü ve fizik muayene ile değerlendirilmeli, kas-iskelet sistemi yakınması varsa ileri görüntüleme tetkikleri yapılmalıdır. Gebelik ve emzirme mutlaka dışlanmalı, retinoid alırken gebeliğin olası sonuçları hakkında hastalara açık ve ayrıntılı bilgilendirme yapılmalıdır. Tedaviden en az 1 ay önce başlanarak ve tedavinin kesilmesinden 2 yıl sonrasına kadar en az 2 etkili doğum kontrol yöntemiyle kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Düşük doz progesteron preparatları, etkinlikleri asitretinle azaldığı için kullanılmamalıdır (198). Hastalar, tedavi sırasında ve bitiminden sonraki 1 yıl içerisinde kan bağıışı yapmamaları ve 2 ay içerisinde alkol almamaları konusunda uyarılmalıdır. Tedavi öncesinde tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, serum kreatinini, gebelik testi, açlık kan şekeri, trigliserit, kolesterol ve HDL'yi içeren lipid profili testleri yapılmalı, kan sayımı 8. ve 16. haftalarda; karaciğer enzimleri 4. ve 8. haftalarda; lipid profili 4. haftada; gebelik testi ise her ay tekrarlanmalıdır (198). Çocuk hastalarda asitretin düşük dozlarda başlanmalı, klinik yanıt elde edildikten sonra etkili en düşük dozda tedaviye devam edilmelidir. Uzun süreli kullanımlarda epifizlerin erken kapanma riski nedeniyle radyolojik değerlendirme önerilmektedir (208).

Retinoidlerin en sık görülen yan etkileri deri ve mukozalarda kurumaya bağlı olup şiddeti genellikle ilaç dozu ile ilişkilidir. Asitretin tedavisi sırasında epistaksis, el içi ve ayak tabanında soyulma, tırnaklarda incelme, tırnak kıvrımında piyojenik granulom oluşumu, fotosensivite, transaminazlarda yükselme, hiperlipidemi, difüz hiperostoz, alopesi, kas ve kemik ağrıları görülebilir (205). Tetrasiklinlerle birlikte kullanıldığında benin intrakranyal hipertansiyon riski ortaya çıkmaktadır. Sistemik retinoidlerin mutlak kontrendikasyonları ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu, ciddi böbrek yetmezliği, gebelik, laktasyon, 2 yıl süreyle kontrasepsiyon sağlanamayacak üreme çağındaki kadın hastalar ve alkolizmdir. Göreceli kontrendikasyonlar ise MS, kötü kontrollü hiperlipidemi, uyumsuz hastalar, hafif karaciğer ve böbrek yetersizliği ve eşlik eden hepatotoksik ilaç kullanımıdır (205).

Siklosporin

Siklosporin peptid yapıda, imünesüpresif özelliği bulunan bir kalsinörin inhibitörü olup psöriazis tedavisinde 1979'dan beri kullanılmaktadır (30, 210). Siklosporin T hücre sitoplazmasına girerek burada siklofiline bağlanır ve oluşan siklosporin-siklofilin kompleksi de kalsinörin fosfatazı inhibe eder. Kalsinörin inhibisyonu başta İL-2 ve İFN- γ olmak üzere birçok sitokin salınımı baskılanmaktadır (211). Siklosporinin ayrıca keratinosit proliferasyonunu baskılayıcı, İL-17, İL-22 ve VEGF düzeylerini azaltıcı etkileri de bulunmaktadır (212, 213).

Siklosporin plak psöriazisin yanı sıra püstüler, eritrodermik psöriazis ve tırnak psöriazisinin tedavisinde de etkilidir (211). Psöriazis tedavisinde önerilen başlangıç dozu 2,5-3 mg/kg/gün olup gerekirse 2. haftadan itibaren doz artışları yapılarak en fazla 5 mg/kg/gün'e kadar çıkılabilir. İstenilen yanıt elde edildikten sonra hastalığı kontrol eden en düşük dozda kullanıma devam edilir (198). Günlük toplam doz genellikle 2 veya 3'e bölünerek kullanılır. Etkisi kısa sürede başladığından hızlı yanıt istenen olgularda tercih edilir. Sıklıkla aralıklı kısa süreli veya aralıksız tedavi şeklindeki tedavi rejimleri tercih edilir. Kısa süreli aralıklı tedavide siklosporin genellikle 12 hafta süreyle kullanılır ve hastalık kontrol altına alındıktan sonra ilaç dozu kademeli olarak azaltılarak kesilir veya idamede farklı

bir sistemik ajana geçiş yapılır. Aralıksız tedavide siklosporin en düşük etkin dozda en fazla 2 yıl süreyle kullanıldıktan sonra kesilir (214). Siklosporinin fototerapiyle kombinasyonu kontrendike olup biyolojik ajanlarla da birlikte kullanımı önerilmemektedir. MTX ile kombinasyon da immünsüpresif etkiyi arttırdığından dolayı önerilmemektedir (198).

Siklosporin tedavisi başlanmadan önce ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ile kontrendike durumlar araştırılmalı, tam kan sayımı, serum elektrolitleri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer enzimleri, idrar tetkiki, ürik asit, kolesterol, trigliserit, gebelik testi, hepatit ve HIV seroloji tetkikleri istenmeli ve hastaların arteryel tansiyonları ölçülmelidir. Tedavinin ilk ayında 2 haftada bir, sonrasında aylık olarak tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, serum elektrolitleri ve kreatinin tetkikleri kontrol edilmelidir (198). Kontrol kreatinin düzeyi, başlangıç değerinden %30 veya daha fazla yüksek bulunursa hastaya bol sıvı alımı önerilmeli, kreatinindeki yükselme %30-50 arasındaysa siklosporin dozu en az %25 azaltılmalı ve tetkik 1 ay sonra tekrar edilmelidir. Eğer 1 ay sonraki kontrolde kreatinin yüksekliği halen bazal değerin %30'unun üzerindeyse siklosporin tedavisi sonlandırılmalıdır. Kreatinin düzeyinin bazal değerin %50 veya üzerinde saptanması durumunda siklosporin dozu en az %50 azaltılmalı ve tetkik 1 ay sonra tekrar edilmelidir. Kontrolde kreatinin düzeyinin bazal değerin %30 veya üzerinde seyretmeye devam etmesi durumunda siklosporin tedavisi sonlandırılmalıdır (185). Siklosporin tedavisi başlanan hastanın arteryel tansiyonları ilk 2 aylık süreçte 2 haftada bir; sonrasında ayda bir ölçülmelidir. İki haftalık arayla ölçülen 2 değerde sistolik KB>139 mmHg ve/veya diyastolik KB>89 mmHg ise siklosporin dozu %50'ye kadar azaltılmalı ve/veya hastaya uygun bir antihipertansif tedavi (tercihen amlodipin veya isradipin) başlanmalıdır (215). İdrar tetkiki 1. ve 4. ayda, ürik asit aylık olarak, serum lipitleri 2. ve 4. ayda tekrar edilmelidir. Magnezyum düzeyi hastada kas krampları varsa kontrol edilmelidir. Siklosporin kullanan hastalar başta deri karsinomları olmak üzere kanser gelişimi açısından dikkatle takip edilmeli, tüm hastalara güneşten korunma önerilmelidir (198).

Siklosporin tedavisinin en önemli yan etkileri nefrotoksisite, hipertansiyon ve immünsüpresyondur. Baş ağrısı, gingival hiperplazi, hipertrikoz, bulantı,

kusma, karın ağrısı, diyare, parestezi, kas krampları, artralji sık görülen yan etkileri olup ayrıca hiperlipidemi, hiperürisemi, hiperkalsemi, hipomagnezemi, hiperglisemi, hiperbilirubinemi gibi laboratuvar anormallikleri ortaya çıkabilir (211, 214). Teratojenik veya mutajenik etkisi olmayan siklosporinin gebelik kategorisi C olup doğurgan çağıdaki tüm kadın hastalara kontrasepsiyon önerilmelidir. Ancak gebelikteki yaygın püstüler psöriazis tedavisinde kullanılabileceği de bildirilmektedir (216). Emziren hastalarda ilacın süte geçişi değişkenlik göstermekte, bu nedenle emzirenlerde siklosporin kullanımı önerilmemektedir (182).

Siklosporin kullanımının mutlak kontrendike olduğu durumlar böbrek fonksiyon bozukluğu, regüle olmayan hipertansiyon, ciddi enfeksiyonlar, geçirilmiş veya mevcut kanser öyküsüdür (yeterli tedavi edilmiş BHK ve in situ SHK hariç tutulabilir). Diğer önemli görece kontrendikasyonlar arasında arsenik maruziyeti, PUVA tedavi öyküsü, karaciğer hastalığı, hiperürisemi, hiperkalemi, eş zamanlı alınan nefrotoksik tedaviler, daha önce uzun süreli MTX tedavi öyküsü, epilepsi ve gebelik bulunur (182).

Biyolojik Tedaviler

Genel Kullanım Prensipleri

Psöriazis immünpatogenezindeki gelişmeler ışığında geliştirilen hedefe yönelik özgül biyolojik tedavi ajanların psöriazis tedavisinde kullanımları ve dolayısıyla bu ajanlarla ilgili deneyimler giderek artmaktadır. Ülkemizde onaylı olarak kullanılabilen biyolojik ajanlar anti-TNF- α antikorları olan infliksimab ve adalimumab, TNF- α reseptör blokörü olan etanersept ve anti- İL-12/İL-23 antikoru olan ustekinumabtır. Biyolojik ajanlar, orta-şiddetli hastalık varlığında konvansiyonel sistemik tedavilere ve fototerapiye yanıtız veya bu tedaviler ile yan etki gelişen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu veya kullanılamadığı durumlarda, PsA'da, stabil olmayan, yaygın püstüler ve eritrodermik psöriazisde endikedir (185). Orta-şiddetli hastalık tanımı 10'lar kuralına göre belirlenmekte olup; hastanın PAŞİ skoru ≥ 10 veya etkilenen vücut yüzey alanının (VYA) $\geq 10\%$ veya dermatoloji yaşam kalite indeksinin (DYKİ) ≥ 10 olması şiddetli hastalık

varlığını gösterir (217). PAŞİ skorunun 10'un ve VYA'nın %10'un altında olmasına rağmen görünür alanların tutulumu, saçlı deride şiddetli tutulum, genital bölge, avuç içi/ayak tabanı tutulumu, kaşıntı ve ağrı gibi yakınmaların olması, dirençli plaklar ve artrit varlığı da hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkilediğinden bu tutulumlar da şiddetli hastalık olarak kabul edilmektedir (179).

Biyolojik tedaviler başta tüberküloz olmak üzere aktif enfeksiyon varlığında, immünsüpresif tedavi alanlarda, demiyelizan hastalığı, konjestif kalp yetmezliği (New York Kalp Birliği (NYKB) evre III-IV) ve ilaca karşı hipersensivite olanlarda mutlak kontrendikedir. Biyolojik tedaviler HBV, HCV, HIV pozitif hastalar, 200 seanstan fazla PUVA ve 350 seanstan fazla UVB tedavisi almış olanlar (özellikle fototerapi sonrasında siklosporin alanlar), konjestif kalp yetmezliği (NYKB evre I-II), tekrarlayan enfeksiyonu olanlar ve canlı aşı uygulanmış hastalarda ise göreceli kontrendike kabul edilmektedir (204).

Biyolojik tedavi başlanması planlanan tüm hastalar detaylı bir öykü ve fizik muayene ile değerlendirilmeli, önceki tedaviler, kanser, enfeksiyon, kalp yetersizliği ve nörolojik hastalıklar açısından dikkatle sorgulanmalıdır. Tüm hastalardan tam kan sayımı, idrar tetkiki, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyon testleri, gebelik testi, HBV, HCV ve HIV serolojileri, sedimentasyon, PPD (pürifiye protein derivatifi) testi, akciğer grafisi istenmelidir (198). Hastalar aktif veya latent tüberküloz enfeksiyonu açısından değerlendirilmeli, gerekli durumlarda kuantiferon tüberküloz testi yapılmalı ve şüpheli durumlarda göğüs hastalıkları dalına konsülte edilmelidir. Latent tüberküloz enfeksiyonu taramasında PPD testi ≥ 5 mm veya kuantiferon testinin pozitif gelmesi, akciğer grafisinde tüberküloza ait sekel saptanması, akciğer tüberkülozu olan bir kişiyle son 1 yıl içinde yakın temas öyküsü durumlarında hastaya 9 ay süreyle izoniazid profilaksisi uygulanmakta, izoniazid 1 ay kullanıldıktan sonra biyolojik tedaviye başlanabilmektedir (179). Biyolojik tedaviler 5 yıldan uzun kür sağlanmış solid organ tümörü olanlara ve tedavi edilmiş melanom dışı deri kanseri öyküsü olan hastalara dikkatli bir şekilde verilebilir (185). Gebelik kategori B olarak değerlendirilse de biyolojik ajanların gebelik ve emzirme döneminde kullanılmaması, ayrıca kadın hastalara tedavi sırasında ve sonrasında 6 ay süreyle

kontrasepsiyon uygulanması önerilmektedir (185). Aşılama gereken hastaların aşıları biyolojik tedaviye başlanmadan en az 15 gün önce yapılmalıdır. Tedavi öncesinde influenza ve pnömokok aşılarının uygulanması önerilmekte, tedavi sonrasında canlı aşıların yapılması önerilmemektedir. Ülkemizde pediatrik yaş grubunda psöriazis tedavisinde onaylı tek biyolojik ajan etanersepttir (179).

Tedaviye yanıtın infliksimab için 14. haftada, adalimumab için 16. haftada, etanersept için 12. haftada ve ustekinumab için 28. haftada değerlendirilmesi önerilmektedir. Biyolojik tedavilere yanıt ölçütleri konvansiyonel sistemik tedaviler ile benzer olup PAŞİ skorunda en az %50 azalma ile birlikte DYKİ'de en az 5 puan iyileşme ya da PAŞİ skorunda en az %75 azalma olarak tanımlanmıştır (218).

TNF- α İnhibitörleri

İnfliksımab

İnfliksımab insan ve mürin kaynaklı kimerik bir anti-TNF- α monoklonal antikor olup IgG1 yapısındadır (185). Psöriazisin yanı sıra RA, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı ve Behçet hastalığının dirençli retinal üveitinde kullanılmaktadır (219). İnfliksımab çözünebilir TNF- α blokajı yapmasının yanı sıra ve transmembranal TNF- α 'ya da bağlanarak kompleman fiksasyonu ve sitolize neden olur. TNF- α inhibisyonu ile psöriazisteki inflamatuvar yolak baskılanır. Psöriazis tedavisinde 5 mg/kg dozunda 0., 2. ve 6. haftalarda ve sonrasında 8 haftada bir olacak şekilde, serum fizyolojik içerisinde intravenöz yolla genellikle 2-4 saatte uygulanır (204). Hastalar infüzyon sırasında ve sonrasında 1-2 saat süreyle gelişebilecek reaksiyonlar açısından dikkatle takip edilmelidir. İlaç uygulama zamanından önce nüks gelişimi veya klinik yanıtın azalması durumunda doz aralıkları 4 haftadan kısa olmayacak şekilde kısaltılabilmektedir (198). Tedavi sürecinde infliksımaba karşı nötralize edici antikor gelişimine bağlı olarak etkinlikte azalma olabilmektedir. Bu direncin önüne geçmek amacıyla infliksımab düşük doz MTX ile kombine edilebilmektedir (220).

İnfliksımab alan hastaların yaklaşık %18'inde infüzyon esnasında ve sonrasındaki 1 saat içerisinde infüzyon reaksiyonu gelişir. Bu reaksiyon genellikle 2. veya 3. infüzyonda görülür (198). Bu reaksiyonlar infüzyondan sonraki ilk 24 saat içerisinde akut reaksiyon şeklinde olabileceği gibi, 1-14 gün arasında gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde de görülebilir (179). Bu reaksiyonların ilaca karşı nötralizan antikor olanlarda daha sık geliştiği ve eş zamanlı olarak MTX kullananlarda daha az görüldüğü bildirilmektedir. İnfliksımab tedavisi esnasında görülebilen diğer istenmeyen etkiler fırsatçı enfeksiyon gelişimi, başta tüberküloz olmak üzere latent enfeksiyonların reaktivasyonu, demiyelizan hastalık gelişimi, kalp yetmezliğinin ağırlaşması, başta lenfoma ve deri kanserleri olmak üzere malignite, otoimmün hepatit ve lupus benzeri sendrom gelişimidir (198, 221). Psöriazis dışında romatolojik hastalıkların tedavisinde verilen infliksımab ile nadiren psöriasiform erüpsiyonlar bildirilmiştir (222).

Adalimumab

Adalimumab tamamı insan monoklonal antikorudur. anti-TNF- α ajanıdır. Hem membrana bağlı hem de çözünebilir TNF- α 'ya bağlanarak aktivitesini baskılar. PsA, erişkin RA ve Crohn hastalarının tedavisinde de kullanım endikasyonu mevcuttur (181). Subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmakta olup psöriazis tedavisinde ilk dozu 80 mg, 1 hafta sonra 40 mg şeklinde indüksiyon tedavisi ve sonrasında 2 haftada bir 40 mg dozunda subkutan enjeksiyonlar şeklinde de idame tedavisi uygulanır. Aşırı kilolu hastalarda da sabit doz uygulaması geçerlidir. Tedaviye bağlı olarak en sık görülen yan etki enjeksiyon bölgesi reaksiyonu olup ayrıca üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, deri döküntüleri, karaciğer enzim düzeylerinde artış, trombositopeni, lökopeni, ürtiker, püstüler lezyonlar, nadiren de konjestif kalp yetmezliğinde kötüleşme, malignite riskinde artış ve tüberküloz reaktivasyonu bildirilmiştir. İnfliksıma benzer şekilde nötralizan antikor gelişimi görülebilmektedir. Düşük doz MTX ile kombine edilerek antikor gelişimi azaltılabilir ve adalimumab serum düzeyinde artış sağlanabilir (198).

Etanersept

Etanersept, IgG1'in Fc parçası ile insan TNF- α reseptörünün (p75) hücre dışı kısmının birleştirilmesi ile elde edilmiş bir TNF- α reseptör inhibitörüdür. TNF- α reseptörlerini yarışmalı olarak inhibe ederek etki gösterir. Psöriazisin yanı sıra PsA, RA ve diğer inflamatuvar artritlerin tedavisinde endikedir (223). Subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanan etanersept, ilk 12 haftada, haftada 2x25 veya 2x50 mg dozunda uygulanır. İdamede ise haftada 2x25 mg veya 1x50 mg şeklinde kullanılır. Gerekli durumlarda asitretin veya düşük doz MTX ile kombine edilerek etkinlikte artış sağlanabilir (185). Tedavi süresince gelişen antikorların nötralizan olmadığı, etkinlik veya yan etki ile ilişkisiz olduğu saptanmıştır (224). En sık bildirilen yan etkiler enjeksiyon yerinde lokal irritasyon ve enfeksiyonlardır. İlaça bağlı ciddi yan etki bildirimlerinin değerlendirildiği çalışmalarda yan etkilerin toplumla benzer oranlarda görüldüğü ve etanerseptin düşük riskli olarak değerlendirildiği görülmektedir (179, 185). Gebelik kategorisi B olan etanerseptin gebelik ve emzirme döneminde kullanılması önerilmemekte ise de etanerseptte bağlı teratojenite izlenmemiştir. Ayrıca emzirme döneminde kullanıldığında anne sütüne geçen miktarı ihmal edilecek düzeyde düşük saptanmış ve bebekte sindirim sisteminden emildiğinde etkili olmadığı görülmüştür (225, 226). Bu bilgiler ışığında, diğer biyolojik ajanlarla karşılaştırıldığında etanerseptin gebelik ve emzirme döneminde kullanımının görece güvenli olduğu söylenebilir (179). Etanersept ülkemizde çocukluk çağı psöriazisinin tedavisinde onaylı tek biyolojik ajandır.

İnterlökin İnhibitörleri

Ustekinumab

Ustekinumab İL-12 ve İL-23 sitokinlerinin ortak p40 altbirimlerini hedefleyen insan kaynaklı rekombinant IgG1 monoklonal antikorudur (185). İL-12, Th1 yolağını aktive etmektedir. İL-23 ise İL-17'yi artırmakta, hafıza T hücre regülasyonunu sağlamakta ve makrofajları uyarak kronik otoimmün inflamasyona neden olmaktadır (227). Ustekinumab, İL-12 ve İL-23'ün reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek psöriazis immünpatogeneziindeki Th1 ve

Th17 yolaklarını baskılamaktadır (185). Plak psöriazis tedavisinde 100 kg üzerindeki hastalarda 90 mg, altındaki hastalarda 45 mg dozunda subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. 0. ve 4. haftalarda birer enjeksiyon ve sonrasında her 12 haftada bir idame dozunda uygulamalar yapılır (198). Ustekinumab tedavisi alacak hastaların tedavi öncesindeki taramaları ve tedavi sonrasındaki izlemleri diğer biyolojik ajanlarda olduğu gibidir. Ustekinumaba bağlı en sık izlenen yan etkiler üst solunum yolu enfeksiyonları, artralji, öksürük, baş ağrısı ve enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır (218). Ustekinumabın birincil ve latent enfeksiyonların reaktivasyon risklerini arttırması nedeniyle bu tedaviyi alan hastaların yakın takip edilmesi gereklidir (228).

Sekukinumab

Sekukinumab İL-17A'ya selektif olarak bağlanarak inhibe eden rekombinan insan monoklonal antikorudur (229). Psöriazis tedavisinde Avrupa ve ABD'de onay alarak kullanıma girmiş olup ülkemizde henüz onay almamıştır. Sekukinumab, başlangıç dozu 0., 1., 2., 3. haftalarda; sonrasında idamede 4 haftada bir sabit 300 mg dozunda subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır (179). Yan etkileri arasında en sık üst solunum yolu enfeksiyonları, herpes labialis, rinore ve diyare bulunur. Daha nadir olarak oral kandidiyazis, tinea pedis, otitis eksterna, nötropeni, konjonktivit ve ürtikere neden olduğu bildirilmiştir. Sekukinumab kullanılan hastalarda Crohn hastalığında alevlenme ve anafilaksi riski açısından dikkatli olunması önerilmektedir (179).

2.10. Metformin

Metforminin kimyasal yapısı dimetilbiguanid olup geçmişi, *Galega officinalis* bitkisinin glukoz düşürücü etkileri olan guanidin türevi maddelerin keşfine dayanır (230). İlk olarak insülin duyarlılığını arttırıcı ve antidiyabetik olarak kullanılmaya başlanan metforminin yeni farmakolojik özelliklerinin keşfiyle hipoglisemik etkisi dışında hipolipidemik, antioksidan, antiagregan, vasküloprotektif, antiandrojenik, antiinflamatuvar ve antiproliferatif etkileri gösterilmiştir (20-22). Dermatoloji alanında hirsutizm, akne, HS (hidradenitis

süpürativa), AN (akantozis nigrikans), erüptif ksantom, psöriazis ve deri kanserlerinin tedavisinde potansiyel bir ajan olarak gösterilmektedir (231).

Metforminin oral biyoyararlanımı %40-60 civarında olup oral yolla alımından 6 saat sonra gastrointestinal emilimi tamamlanır. Yarılanma ömrü 5 saat kadar olan metforminin vücuttan atılımı böbreklerden aktif tübüler sekresyon yoluyla olmaktadır (230).

DM tedavisindeki etkinliği genel olarak hücre içinde adenosin monofosfat kinaz (AMPK) enziminin aktivasyonu ile insülinin etkisini artırması ve hepatik glukoneogenezi azaltmasına bağlıdır (232). Ancak çalışmalarda metforminin AMPK'den bağımsız olarak da bu etkiyi gerçekleştirdiği gösterilmiştir.

Metforminin aktive ettiği AMPK, hücre lipit ve glukoz metabolizmasının temel düzenleyicisi işlevi görmektedir. Aktive AMPK, lipit biyosentezindeki hız kısıtlayıcı enzim olan HMG-CoA redüktaz (*3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase*) ve mTOR (*mechanistic target of rapamycin*) gibi bir dizi enzimi inaktive etmektedir (232). mTOR yolu hücre büyüme ve proliferasyon işlevlerini düzenlemekte ve melanom, akne, psöriazis gibi birçok kutanöz hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde suçlanmaktadır (233).

Metforminin hirsutizm üzerindeki etkinliğini gösteren bulguların çoğu PKOS tedavisi ile ilgili çalışmalardan elde edilmiştir (231). Metforminin PKOS'da ovaryan fonksiyonları düzelttiği, serum luteinizan hormon, androstenedion ve testosteron konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (231). Akne tedavisinde metformin daha çok diyabetik veya bozulmuş glukoz intoleransı ile ilişkili PKOS'lu kadın hastalarda yararlı gibi görünmektedir (231). Metforminin HS üzerinde etkili olabileceği fikri ilk olarak, ilacın kesilmesiyle HS semptomlarında artış gözlenen diyabetik bir olgu bildirimi ile ortaya atılmıştır (234). Bu bulgu, standart tedavilere yanıtız 25 HS hastasında metforminin etkinliğini gösteren bir çalışma ile desteklenmiştir (235). Metforminin AN'deki etkinliğine yönelik kanıtlar olgu serisi ve olgu bildirimi düzeyinde olmakla birlikte rosiglitazon ve metformini karşılaştıran bir randomize çalışmada her iki ilaç da AN'de etkili bulunmamıştır (231). Metforminin melanom ve SHK tedavisinde kullanılabilmesi doğrultusunda henüz yeterli kanıt bulunmamakta, bununla ilgili in vitro ve hayvan çalışmaları bazı olumlu gelişmelerle birlikte

devam etmektedir (231). Tip 2 DM tedavisi için başlanan metforminin erüptif ksantomda tam düzelmeyele sonuçlandığı bir olgu bildirimi mevcuttur (231).

Metformin, DM tedavisinde günlük 500-3000 mg doz aralığında kullanılmakta olup genellikle tedaviye düşük dozlarda başlanıp tedricen doz artırımı yapılmaktadır. En sık görülen yan etkisi gastrointestinal irritasyondur. Daha nadir olarak kramp, diyare, ağızda metalik tat, B12 vitamini eksikliği; çok nadir olarak laktik asidoz görülebilir. Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, laktik asidoz öyküsü, ağır hipoksi, dehidratasyon, kronik alkolizm, kalp yetersizliği, gebelik ve emzirme, ileri yaş metformin kullanımı için başlıca kontrendikasyonları oluşturur (236).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Eylül 2016 – Aralık 2016 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran kronik plak tip psöriazis tanısıyla metotreksat tedavisi başlanması planlanan hastalar ileriye dönük olarak dahil edildi.

3.1. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- Hastanın 18-75 yaş arasında olması
- Kronik plak tip psöriazis tanısı olması
- Hastanın, çalışmaya katılmayı kabul etmesi ve ‘Bilgilendirilmiş Onam Formu’ nu okuyup imzalaması

3.2. Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

- Hastanın 18 yaşın altında veya 75 yaşın üstünde olması
- Son 1 ay içinde yerel ve son 3 ay içinde fototerapi veya sistemik antipsöriatik tedavi almış olması
- Metformin dışında herhangi bir antidiyabetik tedavi alıyor olması
- Gebelik veya emzirme varlığı
- Ciddi karaciğer veya böbrek hastalığı varlığı
- Tüberküloz veya diğer ciddi enfeksiyon varlığı
- Ciddi akciğer veya kalp hastalığı varlığı
- Aktif peptik ülser ve ciddi hematolojik patoloji varlığı
- Laktik asidoz öyküsü, ağır hipoksi, dehidratasyon, kronik alkolizm durumları (metformin kullanacak hastalar için)

Çalışmaya alınan hastalara, yürütülen çalışmanın şekli, takip süreci, yapılacak değerlendirmeler ile verilecek tedavinin niteliği, tedavi süresince ve sonrasında oluşabilecek yan etkiler konusunda bilgi verildi. Hastalara ‘Bilgilendirilmiş Onam Formu’ okutuldu ve imzalatıldı. Hastalar başka yerel ve sistemik tedavi kullanmamaları konusunda uyarıldı.

3.3. Hastalar ve Yöntem

İki merkezli olarak yürütülen çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalından 35, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalından 3 olmak üzere toplam 38 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan her hasta başlangıçta öykü, fizik muayene ile MTX ve metformin kullanımı için kontrendike durumlar yönünden değerlendirildi. MTX başlanması planlanan hastaların isim, yaş, cinsiyet, iletişim bilgileri, meslek, sigara ve alkol kullanımları, kişisel hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, koroner arter hastalığı (KAH), tiroid hastalığı, hepatosteatoz, PKOS (kadın hastalar için) ve diğer komorbidite öyküsü, ilaç kullanımları; 1. derece akrabalarında diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi varlığı bilgileri alındı ve hasta takip formlarına kaydedildi. Her hastadan tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyon testleri, akciğer grafisi, hepatit B, hepatit C ve HIV serolojisi, idrar tetkiki, doğurgan çağıdaki kadın hastalardan gebelik testi, en az 12 saatlik aç iken verilen plazma glukozu ve HDL ile trigliseriti içeren lipid paneli tetkikleri istendi. Tüm hastaların boy, kilo ve bel çevreleri, her bir merkezde aynı araştırmacı hekim tarafından standart ölçüm aletleri ile oda giysileri ve ayakkabısız olarak ölçüldü. Boy m, ağırlık ise kg birimiyle ölçülüp kaydedildi. VKİ, ağırlık (kg)/boy (m²) formülüyle hesaplandı. Bel çevresi, açlıkta, karına baskı yapan kıyafetleri çıkarılmış, düz zeminde ayakta dik durmakta iken, kollar yanlarda ve ayaklar omuz genişliğinde açık, karın kasları gevşek ve rahat pozisyonda, normal bir ekspiryumun bitiminde esnemeyen bir mezura ile ölçüldü. Hastanın en alt kot sınırıyla üst ön iliyak çıkıntının ortasından mezura yere paralel olacak şekilde ölçüm yapıldı ve cm birimindeki değeri kaydedildi. Hastalara arteriyel KB ölçümü için yarım saat öncesinden herhangi bir gıda veya kafein içerikli sıvı almamaları, sigara içmemeleri ve egzersiz yapmamaları söylendi. Hastalar en az 5 dakika oturarak dinlendikten sonra, dominant olmayan kol kalp seviyesinde ve destekli olarak üst koldan dijital kan basıncı ölçüm cihazı ile yapıldı (OMRON® model: M3 Comfort (HEM-7134-E)). Her hasta, IDF'nin aşağıda belirtilen MS kriterleri yönünden değerlendirildi. MS tanısı için santral

obezite kriterinin varlığına ek olarak diğer 4 kriterden 2'sinin olması şartı arandı (158).

- **Santral obezite:** VKİ'nin 30 kg/m²'nin üzerinde olması veya bel çevresinin erkeklerde 94 cm veya üstü; kadınlarda 80 cm veya üstü değerde olması
- **Yükselmiş trigliserit:** Trigliserit değerinin ≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/L) olması veya hipertrigliseridemi için spesifik tedavi alınıyor olması
- **Düşmüş HDL:** HDL değerinin kadınlarda < 50 mg/dl (1.03 mmol/L), erkeklerde < 40 mg/dl (1.29 mmol/L) olması veya bu lipit anomalisi için spesifik tedavi alınıyor olması
- **Yükselmiş KB:** Sistolik KB ≥ 130 mm Hg veya diyastolik KB ≥ 85 mm Hg olması veya önceden tanısı konmuş hipertansiyon için tedavi alınıyor olması
- **Yükselmiş APG:** APG ≥ 100 mg/dl (5.6 mmol/L) olması veya önceden tanı konmuş tip 2 DM

Parametrelerinde patolojik bulgusu saptanan hastalar Endokrinoloji Bilim Dalına yönlendirildi. MS kriterlerini karşılayan tüm hastalara EK-1'de gösterilen ilkeler doğrultusunda yaşam tarzı değişiklikleri önerildi ve diyet içerikleri düzenlendi. MS'li hastalar, kendi içerisinde metformin başlanmayıp sadece yaşam tarzı değişikliği önerisiyle takip edilenler ile yaşam tarzı değişikliğine ek olarak metformin tedavisi başlananlar şeklinde 2 gruba ayrıldı. Sonuç olarak, MS kriterlerini karşılamayan hastalar Grup 1'de; MS'li olup sadece yaşam tarzı değişikliği önerilenler Grup 2'de; MS'li olup yaşam tarzı değişikliği önerilen ve metformin tedavisi başlananlar Grup 3'de değerlendirildi. Tüm hastaların psöriazis hastalık süresi, tırnak ve eklem tutulumu varlığı, ailede (1. derece yakınlarında) psöriazis öyküsü bilgileri alındı. Eklem tutulumu varlığı için romatoloji tarafından PsA tanısı konmuş olma şartı arandı.

Tüm hastaların psöriazis VYA tutulum yüzdesi ve PAŞİ skoru her bir merkezde aynı araştırmacı hekim tarafından hesaplandı. Her 3 gruptaki hastaların tamamına standart tedavi dozunda MTX tedavisi verildi. Metformin Grup 3'deki

hastalara oral yoldan tablet formunda verildi. Metformine bağı GİS intoleransına neden olmamak amacıyla düşük dozla başlanıp, tedrici olarak doz artırılarak etkin dozuna ulaşıldı. Hastalarla ilgili tüm bilgiler her hastaya ait Ek-2’de gösterilen hasta takip formuna kaydedildi. Kontrol tetkiklerinde MTX veya metformin kullanımıyla ilişkili tedavinin kesilmesini gerektiren patolojisi saptanan, tedaviyi tolere edemeyen veya tedaviye devam etmek istemeyen, çalışma süresince başka herhangi bir antipsöriyatik tedavi kullanan, kontrollere gelmeyen hastalar çalışmadan çıkarıldı. Çalışma süresince herhangi bir finansal destek alınmadı.

3.3.1. MTX Tedavi Protokolü ve Hasta Takibi

Tüm hastalar için tedavi öncesindeki VYA, PAŞİ ve DYKİ skorları bazal değerler (0. ay) olarak kabul edildi. Tüm hastalara MTX 7,5-15 mg/hafta dozunda oral tablet veya subkutan enjeksiyon şeklinde başlandı. Tedaviyi oral tablet şeklinde alan hastalara ilaç dozları, haftada 1 kez, 12 saatte bir 5 mg olarak verildi. Subkutan enjeksiyon şeklinde tedavi alanlar ise haftada 1 kez subkutan enjeksiyon uyguladı. Tüm hastalara, haftalık MTX’in son dozunun alımından veya MTX enjeksiyonundan 24 saat sonrasında 5 mg oral folik asit desteği verildi. Bir hafta sonra hastaların kontrol tam kan sayımı tetkikleri yapıldı. Tam kan sayımı, karaciğer enzim düzeyleri ve idrar tetkiki ilk 2 ay boyunca 2-3 haftada bir kez, sonrasında 1-2 ayda bir kez tekrarlandı. Tedavi süresince oral tablet formu kullanımı ile GİS intoleransı tarifleyen hastalarda tedaviye aynı dozda subkutan enjeksiyon şeklinde devam edildi.

3.3.2. Metformin Tedavi Protokolü

Grup 3’deki hastalara metformin günlük 500 mg olarak başlandı, dozu 5 günde bir 500 mg arttırılarak toplam 2 gr/gün dozuna ulaşıldı ve tedaviye bu dozda devam edildi. Metforminin günlük toplam dozu hastalar tarafından ikiye bölünmüş şekilde alındı. Metformin tedavisinin 3. ayında endokrinoloji polikliniğinde, hastaların kontrol rutin karaciğer ve böbrek fonksiyonları, kan şekeri ve vitamin B12 düzeyleri ölçüldü.

3.3.3. Araştırma Parametrelerinin Hesaplanması

Tedavinin 0., 2. ve 4. ayında hastaların PAŞİ ve VYA skorları araştırmacı hekimler tarafından hesaplandı. VYA skorları için hastanın psöriazisden etkilenen yüzey alanı baş, kol, gövde ve bacak için ayrı ayrı hesaplandı ve bu skorların toplamı esas alındı. Yüzey hesabında Tablo 3.1’de belirtilen, her bir anatomik bölgeye ait belirlenmiş 9’lar kuralı kullanıldı.

Çizelge 3.1. VYA hesabında kullanılan 9’lar kuralı

Bölge	Toplam yüzey alanı (%)	Bölge	Toplam yüzey alanı (%)
Baş	9	Genital bölge	1
Sağ üst ekstremité	9	Gövde ön yüz	18
Sol üst ekstremité	9	Gövde arka yüz	18
Sağ alt ekstremité	18	Sol alt ekstremité	18

Eritem, infiltrasyon ve skuamlanma, şiddetine göre (0:yok, 1:hafif, 2:orta, 3:şiddetli, 4:çok şiddetli) 0-4 arasında puanlandı.

Baş, kol, bacak ve gövde tutulum puanları, her birinin psöriazisden etkilenen kısımlarının kapladığı alan esas alınarak Çizelge 3.2’de belirtilen değerlendirmeye göre hesaplandı.

Çizelge 3.2. Her bir anatomik bölgedeki tutulum yüzdelere göre belirlenen tutulum puanları

Tutulum oranı (%)	Tutulum puanı	Tutulum oranı (%)	Tutulum puanı
0	0	50 - 69	4
1 - 10	1	70 - 89	5
10 - 29	2	90 - 100	6
30 - 49	3		

PAŞİ skoru belirtilen baş, gövde, kol ve bacak skorlarının toplamı şeklinde Formül 3.1'e göre hesaplandı.

Formül 3.1.

Baş skoru = 0,1 x (eritem+infiltrasyon+skuamlanma) x baş tutulum puanı

Kol skoru = 0,2 x (eritem+infiltrasyon+skuamlanma) x kol tutulum puanı

Gövde skoru = 0,3 x (eritem+infiltrasyon+skuamlanma) x gövde tutulum puanı

Bacak skoru = 0,4 x (eritem+infiltrasyon+skuamlanma) x bacak tutulum puanı

PAŞİ = Baş skoru + kol skoru + gövde skoru + bacak skoru

Hastalar DYKİ anketini (EK-3), tedavinin başında (0. ay), 2. ve 4. ayında Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniği içinde uygun bir odada cevapladı. Hasta anketi doldururken olası bir soruna karşı ilgili hekim (A.H.E. veya İ.E.) yakın bir alanda bulundu.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgularının istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 13.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistiksel metotlarla birlikte niceliksel verilerin iki grup arası karşılaştırmalarında hasta sayısının az olması nedeniyle Mann Whitney U test kullanıldı. Dikotom verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Bağımlı örneklerde 2 bağımlı grupta yapılan karşılaştırmaların analizi için Wilcoxon signed ranks test

kullanıldı. İkiiden fazla sayıda bağımsız gruptaki karşılaştırmalarda non parametrik Kruskal-Wallis test kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p \leq 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.5. Etik Kurul İzni

Bu çalışma 18.05.2016 tarihinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 297 karar numarası ile izin almıştır.

3.6. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İzni

Bu çalışma için Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan 17.06.2016 evrak tarihli ve 164590 işlem takip numarası ile 23.10.2016 tarihinde izin alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların genel özellikleri

Çalışmaya toplam 38 psöriazis hastası dahil edildi. Grup 1’den 1 hasta takipten çıkması nedeniyle, Grup 2’den 2 hasta taşınma, 2 hasta da takip dışı kalmaları nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. İstatistiksel analiz 33 hasta üzerinden yapıldı. MS kriterlerini karşılamayan 13 (%39,4) hasta Grup 1’e dahil edildi. MS kriterlerini karşılayan hastaların ise 5’i (%15,2) metformin tedavisi olarak Grup 3’e dahil edilirken metformin tedavisi almayan 15 (%45,4) hasta Grup 2’ye dahil edildi. Çalışmanın akış diyagramı Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Çalışma akış diyagramı

Tüm hastaların 20’si (%60,6) erkek, 13’ü (%39,4) kadındı. Hastaların yaşları 18-71 arasında değişmekte olup ortalama yaş $42,33 \pm 15,06$ olarak bulundu. Erkek hastalarda ortalama yaş $39,6 \pm 14,32$ iken kadın hastalarda ortalama yaş $46,54 \pm 15,79$ şeklindeydi. Ancak kadın ve erkek hastalarda ortalama yaş arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,2$). MS olan ve olmayan hasta gruplarında ortalama yaş analiz edildiğinde, MS olan hastaların ortalama yaşı $47,3 \pm 15,05$ (aralık 19-71) iken, MS olmayan hastaların ortalama yaşı $34,69 \pm 11,95$ (aralık 18-58) bulundu ve MS olan hastaların ortalama yaşının istatistiksel olarak anlamlı oranda daha ileri olduğu saptandı ($p=0,05$). Hastaların yaş ve cinsiyet özelliklerinin gruplara göre dağılımı Çizelge 4.1’de gösterilmiştir.

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,52$).

Çizelge 4.1. Hastaların yaş ve cinsiyet özelliklerinin gruplara göre dağılımı

Cinsiyet	Grup 1(%)	Grup 2(%)	Grup 3(%)	Toplam(%)	Ort. yaş±STD (min-max)
Erkek	9 (%69,2)	9 (%60)	2 (% 40)	20 (%60,6)	39,6±14,32 (18-66)
Kadın	4 (%30,8)	6 (% 40)	3 (% 60)	13 (%39,4)	46,54±15,79 (22-71)
Toplam	13 (%100)	15 (% 100)	5 (% 100)	33 (% 100)	42,33±15,06 (18-71)

Ort: Ortalama STD:Standart sapma

Çalışmayı tamamlayan hastalar arasında en az 1 sistemik hastalığın bulunma oranı %75,8 bulundu. Hastaların eşlik eden hastalıkların dağılımına bakıldığında diyabet 6 (%18,2) hastada; hipertansiyon 12 (%36,4) hastada; dislipidemi 21 (%63,6) hastada; tiroid hastalığı 8 (%24,2) hastada; hepatosteatoz 3 (%9,1) hastada;astım/KOAH 3 (%9,1) hastada; KAH 1 (%3) hastada; gastrit 2 (%6,1) hastada; migren 1 (%3), psikotik bozukluk 1 (%3) hastada saptanırken 13 kadın hastanın 4'ünde (%30,8) PKOS öyküsü mevcuttu. 1 (%3) hasta alkol; 17 (%51,5) hasta sigara kullanmaktaydı. MS olan ve olmayan hasta gruplarında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,829$). Aile bireylerinde diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi öyküleri incelendiğinde 15 (%45,5) ailede diyabet; 10 (%30,3) hastada ailede dislipidemi; 19 (%57,6) hastada ailede hipertansiyon öyküsü mevcuttu. MS olan ve olmayan hasta gruplarında ailede diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi öyküleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,948$, $p=0,727$, $p=0,701$).

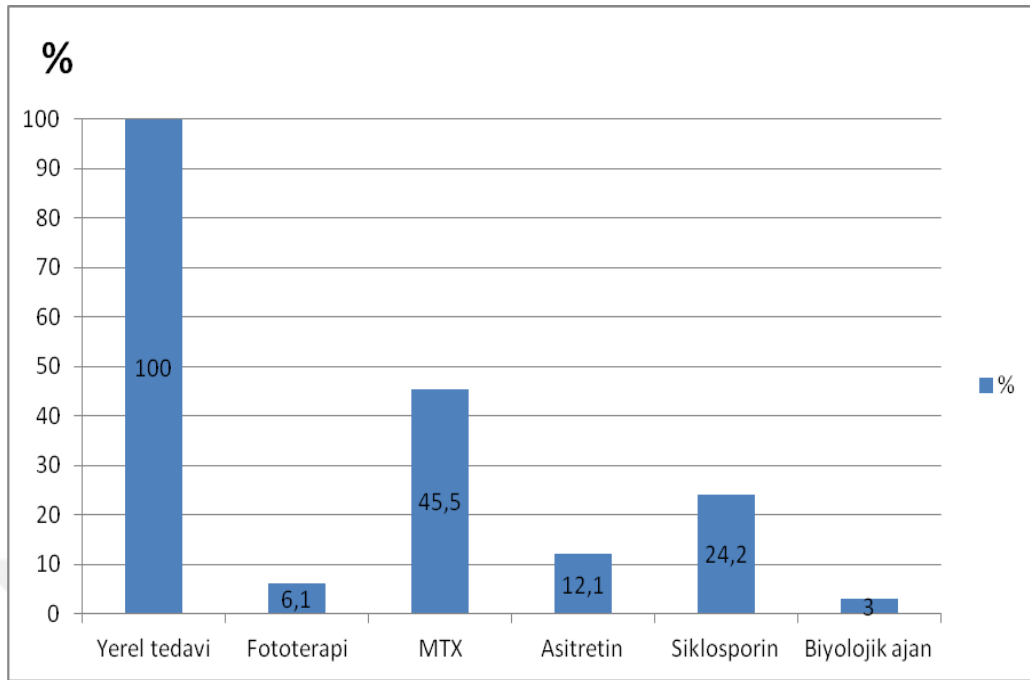
Hastaların kullanmakta oldukları diğer ilaçlar incelendiğinde en az 1 ilaç kullanan hasta sayısı 12 (%36,4); en az 2 ilaç kullanan hasta sayısı 7 (%21,2); en az 3 ilaç alan hasta sayısı 4 (%12,1) bulundu. Beş (%15,2) hasta antidepresan, 2 (%6,1) hasta diüretik, 3 (%9,1) hasta β blokör, 3 (%9,1) hasta hipolipidemik, 3 (%9,1) hasta tiroid hormonu kullanmakta iken birer (%3) hasta da antipsikotik, inotrop, antitiroid, antikoagülan, NSAİİ, ACE inhibitörü, asetil salisik asit,

anjiyotensin reseptör blokörü, parasetamol, D vitamini, proton pompa inhibitörü, antihistaminik ve antiiskemik ilaç kullanmaktaydı.

4.2. Hastaların psöriazis hastalık özellikleri

Hastaların psöriazis hastalık süresi ortalama $14,9 \pm 10,8$ (aralık 0,5-40) yıl saptandı. Hastalık başlangıç yaşı ortalama $27,5 \pm 13,53$ (aralık 3-56) bulundu. MS olan hastalarda ortalama hastalık süresi 16,05 yıl iken MS olmayan hastalarda 13,04 yıl bulundu. MS olan ve olmayan hasta gruplarında psöriazis hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,41$). Hastaların 6'sında (%18,2) hastalık başlangıcı 40 yaştan sonrayken, 27'sinde (%81,8) 40 yaş ve önceydi. Hastalığı 40 yaştan önce başlayanlar ile 40 yaştan sonra başlayanlar arasında ailede psöriazis öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,54$). Tırnak tutulumu hastaların 15'inde (%45,5), eklem tutulumu 5'inde (%15,2) mevcuttu. Sekiz (%24,2) hastada ailede psöriazis öyküsü mevcuttu. Aile öyküsü olan ve olmayan hastalarda hastalık başlangıç yaşına bakıldığında, ailede psöriazis öyküsü olan 8 hastanın hastalık başlangıç yaş ortalaması $23,625 \pm 14,83$ yıl (aralık 3-48) iken ailede psöriazis öyküsü olmayan 25 hastanın hastalık başlangıç yaş ortalaması $28,7 \pm 13,16$ yıl (aralık 7-56) idi. Ailede psöriazis öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında hastalık başlangıç yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p=0,42$).

Hastaların psöriazis için daha önce aldıkları tedaviler incelendiğinde tüm hastaların (%100) en az bir yerel tedavi seçeneği kullanmış olduğu görüldü. Onaltı (%48,5) hasta en az bir sistemik tedavi veya fototerapi almışken, 11 (%33,3) hasta 1'den fazla sistemik tedavi veya fototerapi almıştı. Toplam 33 hastanın 15'i (%45,5) MTX; 8'i (%24,2) siklosporin; 4'ü (%12,1) asitretin; 2'si (%6,1) fototerapi ve 1'i (%3) biyolojik ajan (adalimumab) kullanmıştı. Hastaların daha önce kullanmış oldukları tedaviler Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Hastaların daha önce kullandıkları tedavilerin (%) oranları

MS olan ve olmayan hasta gruplarında ailede psöriazis öyküsü incelendiğinde arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,213$). Tırnak tutulumu MS olan hasta grubunda %35 ($n=7$) oranındayken, MS olmayan grupta %61,5 ($n=8$) olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,135$). Eklem tutulumu MS olan hasta grubunda %20 ($n=4$) iken MS olmayan grupta %7 ($n=1$) oranında bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,625$).

Cinsiyete göre hastaların tedavi öncesi ortalama PAŞİ, VYA ve DYKİ skorları Çizelge 4.2’de gösterilmiştir. Tedavi öncesinde PAŞİ, VYA ve DYKİ skorları cinsiyete göre analiz edildiğinde PAŞİ ve VYA açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken DYKİ skorları kadınlarda erkeklere göre anlamlı oranda daha yüksek bulundu ($p=0,05$).

Tüm hastalar için tedavi öncesinde DYKİ’nin PAŞİ ile korele olup olmadığı analiz edildi. Hastaların DYKİ skorlarının PAŞİ değerleri ile korelasyonu sınır değere yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0,55$).

Çizelge 4.2. Erkek ve kadın hastaların tedavi öncesi PAŞİ, VYA ve DYKİ skorları

	PAŞİ±STD (min-max)	VYA±STD (min-max)	DYKİ±STD (min-max)
Erkek (n=20)	8,90± 7,20 (1,6-33,4)	14,00±13,73 (3-54)	9,75±7,75 (1-27)
Kadın (n=13)	7,82±6,91 (3-29,3)	12,04 ±17,59 (4-70)	14,15±6,69 (6-27)
p değeri	p=0,57	p=0,37	p=0,05
Tüm hastalar (n=33)	8,47±7,00 (1,6-33,4)	13,23±15,13 (3-70)	11,48±7,56 (1-27)

Kruskal Wallis test kullanıldı.

Gruplar arasında tedavi öncesi ortalama PAŞİ, VYA ve DYKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,33, p=0,87, p=0,96). Tüm hastaların ortalama PAŞİ, VYA ve DYKİ skorları incelendiğinde, tedavi öncesine göre, tedavinin 4. ayında tüm parametrelerde anlamlı oranda azalma saptandı (sırasıyla p<0,0001, p<0,0001, p<0,0001).

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3’de tedavinin 4. ayında tedavi öncesine göre PAŞİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma gösterdi (sırasıyla p=0,001, p=0,001, p=0,042).

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3’de tedavinin 4. ayında tedavi öncesine göre VYA değerleri istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma gösterdi (sırasıyla p=0,002, p=0,001, p=0,043).

Grup 1 ve Grup 2’de tedavinin 4. ayında tedavi öncesine göre DYKİ skorları istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma gösterirken Grup 3’de izlenen azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p= 0,003, p=0,003, p=0,13).

Her 3 gruptaki hastalarda tedavi öncesi ve tedavinin 4. ayındaki ortalama PAŞİ, VYA ve DYKİ skorları ile bu skorlardaki azalmanın istatistiksel anlamlılığı Çizelge 4.3’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Hastaların gruplara göre tedavi öncesi ve tedavinin 4. ayındaki PAŞİ, VYA ve DYKİ skorları ile skorlardaki azalmanın anlamlılığı

Grup	Parametre	Tedavi öncesi Ort. $\pm$ STD (min-max)	Tedavi sonrası Ort. $\pm$ STD (min-max)	Anlamlılık
Grup 1 (n=13)	PAŞİ	8,72 $\pm$ 8,27 (1,6-33,4)	2,05 $\pm$ 1,86 (0-5,4)	p=0,001
	VYA	14,65 $\pm$ 16,55 (4-54)	3,69 $\pm$ 3,43 (0-12)	p=0,002
	DYKİ	11,54 $\pm$ 8,21 (1-27)	4,46 $\pm$ 3,91 (0-10)	p=0,003
Grup 2 (n=15)	PAŞİ	8,39 $\pm$ 7,08 (1,8-29,3)	1,88 $\pm$ 1,17 (0-3,9)	p=0,001
	VYA	12,87 $\pm$ 16,64 (3-70)	3,50 $\pm$ 3,11 (0-11)	p=0,001
	DYKİ	11,2 $\pm$ 7,79 (4-27)	2,33 $\pm$ 2,23 (0-7)	p=0,003
Grup 3 (n=5)	PAŞİ	8,02 $\pm$ 3,31 (4,5-11,8)	0,6 $\pm$ 0,45 (0-1,2)	p=0,042
	VYA	10,6 $\pm$ 4,98 (7-17)	1,00 $\pm$ 0,71 (0-2)	p=0,043
	DYKİ	12,2 $\pm$ 6,46 (1-17)	5,6 $\pm$ 3,05 (1-8)	p=0,13
Tüm hastalar (n=33)	PAŞİ	8,47 $\pm$ 7,00 (1,6-33,4)	1,75 $\pm$ 1,47 (0-5,4)	p<0,0001
	VYA	13,23 $\pm$ 15,13 (3-70)	3,20 $\pm$ 3,10 (0-11)	p<0,0001
	DYKİ	11,48 $\pm$ 7,56 (1-27)	3,67 $\pm$ 3,28 (0-10)	p<0,0001

Wilcoxon signed ranks test kullanıldı.

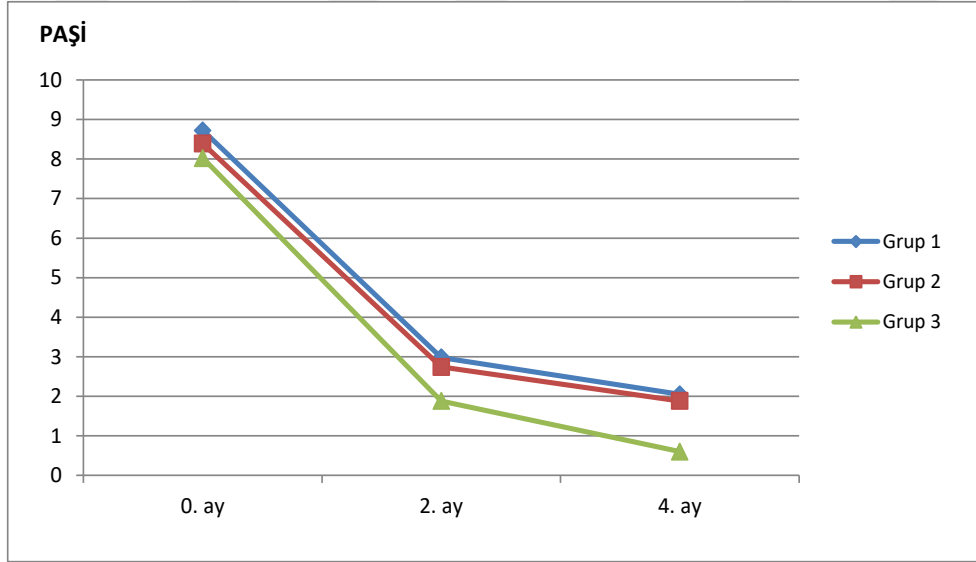
Her 3 gruptaki hastaların almış oldukları MTX dozları (mg/hafta) ve kiloya göre MTX dozları (mg/kg) analiz edildi. Grup 3’de MTX dozları ve kiloya

göre MTX dozları Grup 1 ve Grup 2'ye göre daha düşük saptandı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,37$, $p=0,39$). Gruplara ait MTX dozları ve kiloya göre MTX dozları Çizelge 4.4'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. Gruplara ait MTX dozları ile kiloya göre MTX dozları

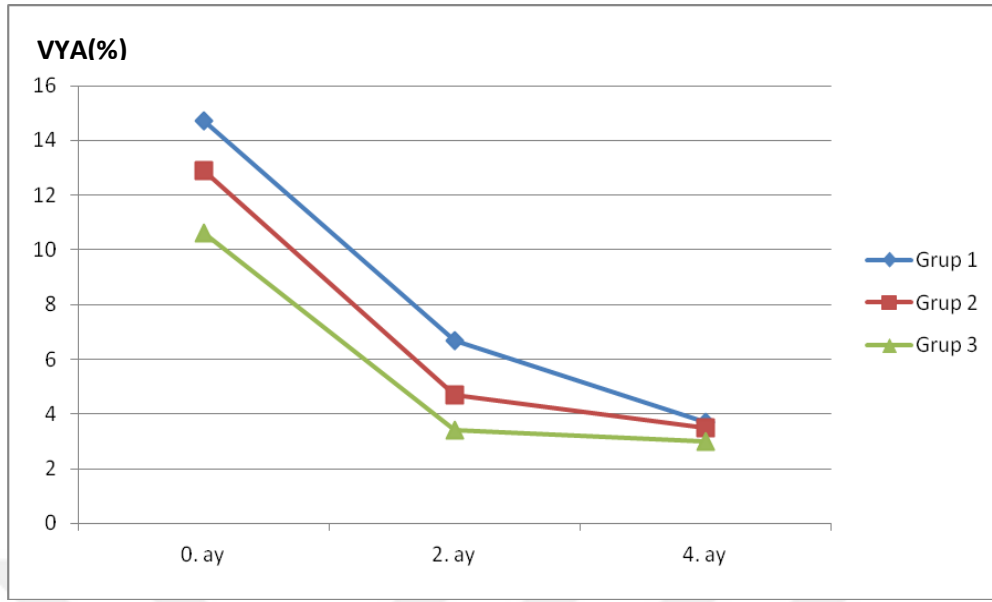
	Grup 1 (n=13)	Grup 2 (n=15)	Grup 3 (n=5)	Tüm hastalar(n=33)
Ortalama MTX dozu (mg/hafta)	13,08	14,17	14,00	13,71
Kiloya göre MTX dozu (mg/kg)	0,177	0,179	0,164	0,176

Gruplara ait tedavinin 0., 2. ve 4. ayındaki ortalama PAŞİ değerleri Şekil 4.3'de gösterilmiştir.



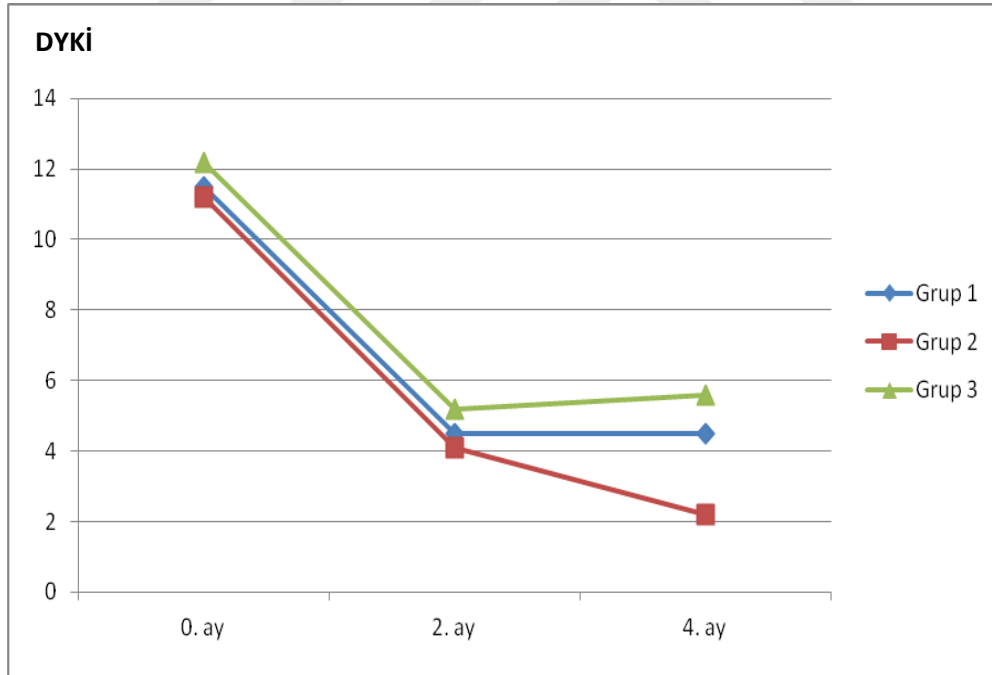
Şekil 4.3. Tedavinin 0., 2. ve 4. ayında gruplara ait ortalama PAŞİ değerleri

Gruplara ait tedavinin 0., 2. ve 4. ayındaki ortalama VYA değerleri Şekil 4.4'de gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Tedavinin 0., 2. ve 4. ayında gruplara ait ortalama VYA değerleri

Gruplara ait tedavinin 0., 2. ve 4. ayındaki ortalama DYKİ skorları Şekil 4.5’de gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Tedavinin 0., 2. ve 4. ayında gruplara ait ortalama DYKİ skorları

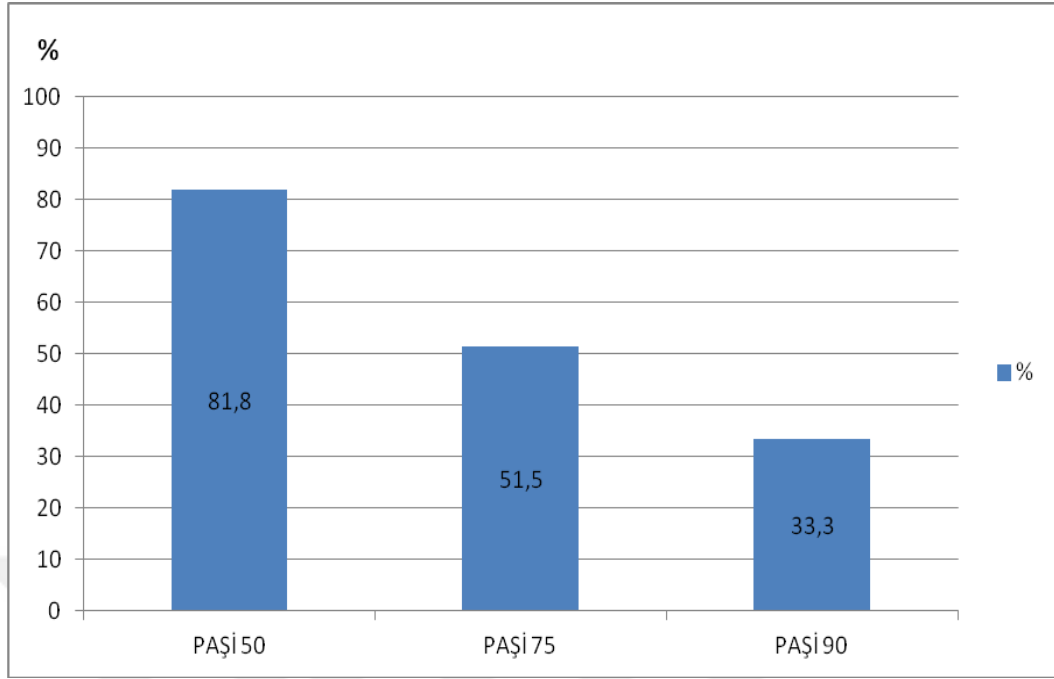
Gruplar arasında PAŞİ, VYA ve DYKİ açısından, tedavi öncesinden 4. aydaki değere doğru gerçekleşen azalma oranları karşılaştırıldı. PAŞİ’deki azalma Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 için sırasıyla %76,5, %77,6 ve %92,5 olarak bulundu.

VYA'daki azalma Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 için sırasıyla %74,8, %72,8 ve %90,6 olarak bulundu. DYKİ'deki azalma Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 için sırasıyla %61,4, %79,2 ve %54,1 olarak bulundu. Grup 3'de ortalama PAŞİ ve VYA değerlerinde Grup 1 ve Grup 2'dekilere kıyasla daha fazla oranda azalma izlenirken ortalama DYKİ skorundaki azalma ise Grup 1 ve Grup 2'e göre daha düşük orandaydı. Parametreler arasındaki azalmanın istatistiksel farkı Grup 3'de hasta sayısı düşük olduğundan dolayı hesaplanmadı. Grupların PAŞİ, VYA ve DYKİ skorlarındaki azalma oranları Çizelge 4.5'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.5. Grupların tedavi öncesine göre tedavinin 4. ayında gerçekleşen ortalama PAŞİ, VYA ve DYKİ'deki azalma oranları

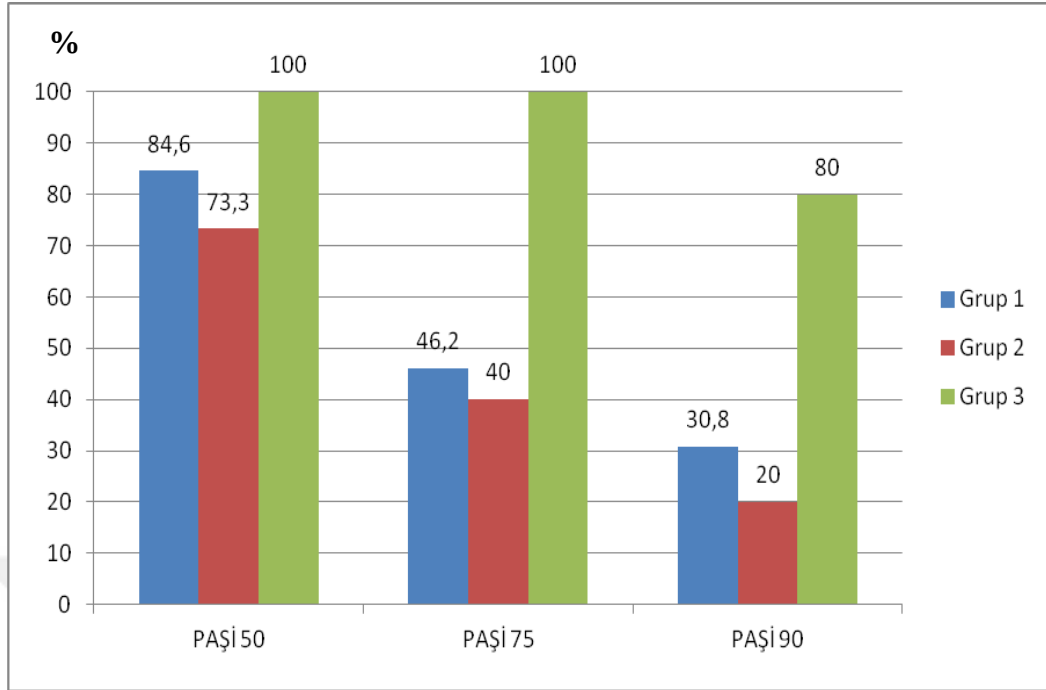
	Grup 1 (n=13)	Grup 2 (n=15)	Grup 3 (n=5)
PAŞİ	%76,5	%77,6	%92,5
VYA	%74,8	%72,8	%90,6
DYKİ	%61,4	%79,2	%54,1

Tüm hastalar için MTX tedavisinin 4. ayında PAŞİ 50, PAŞİ 75 ve PAŞİ 90'a ulaşma oranları sırasıyla %81,8, %51,5 ve %33,3 olarak gerçekleşti. Hastaların PAŞİ 50, PAŞİ 75 ve PAŞİ 90'a ulaşma oranları Şekil 4.6'de gösterilmiştir.



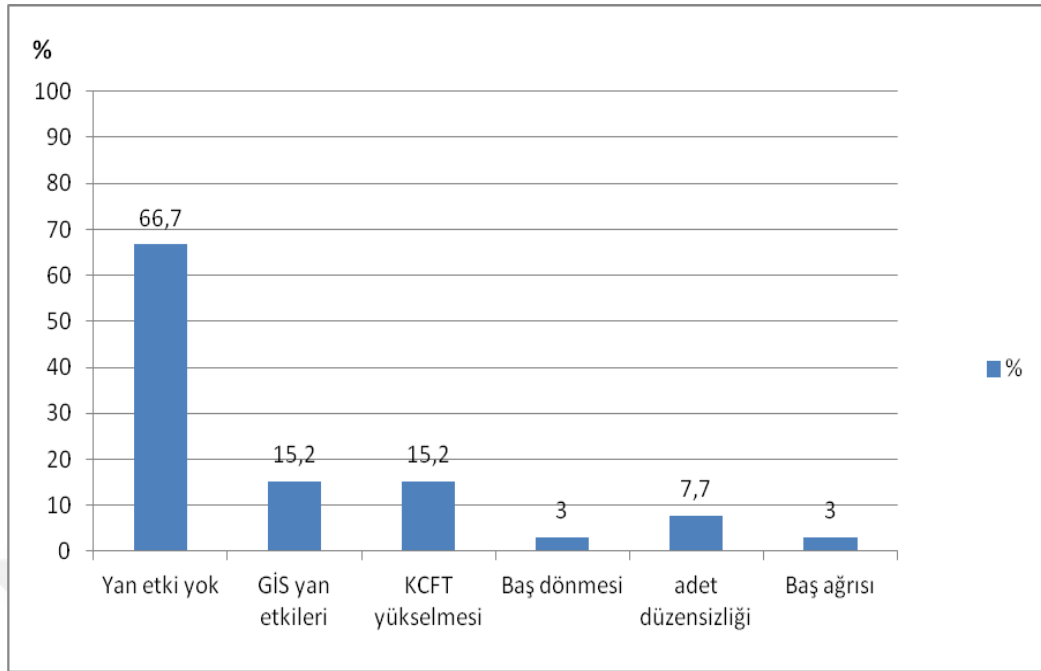
Şekil 4.6. Hastaların tedavinin 4. ayında PAŞİ 50, PAŞİ 75 ve PAŞİ 90'a ulaşma oranları

Her 3 grubun tedavinin 4. ayında PAŞİ 50, PAŞİ 75 ve PAŞİ 90'a ulaşma oranları hesaplandı. PAŞİ 50'ye ulaşan hasta oranları Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 için sırasıyla %84,6, %73,3, %100 olarak bulundu. PAŞİ 75'e ulaşan hasta oranları Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 için sırasıyla %46,2, %40, %100 olarak bulundu. PAŞİ 90'e ulaşan hasta oranları Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 için sırasıyla %30,8, %20, %80 olarak bulundu. Grup 3'de PAŞİ 50, PAŞİ 75 ve PAŞİ 90'a ulaşma oranları Grup 1 ve Grup 2'ye kıyasla daha yüksek bulundu. Grupların PAŞİ 50, PAŞİ 75 ve PAŞİ 90'a ulaşma oranları Şekil 4.7'da gösterilmiştir.



Şekil 4.7. Grupların tedavinin 4. ayında PAŞİ 50, PAŞİ 75 ve PAŞİ 90'a ulaşma oranları

MTX tedavisine bağlı yan etkiler incelendiğinde, 5 (% 15,2) hastada GİS yan etkileri (bulantı, karın ağrısı gibi); 5 (%15,2) hastada geçici hafif karaciğer fonksiyon testi yükselmesi görüldü. 1 (%3) hastada hafif baş dönmesi, GİS yan etkileri ve adet düzensizliği birlikte görüldü. Metformin kullanan hastaların 1'inde (%3) hafif baş ağrısı izlendi. Tedavi sürecinde görülen tüm yan etkiler hafif şiddette olup hiçbir ilacı kesmeyi gerektirecek düzeyde değildi. Hastalarda gözlenen yan etkilerin görülme oranları Şekil 4.8'de gösterilmiştir.



Şekil 4.8. Hastalarda gözlenen yan etkilerin görülme oranları

5. TARTIŞMA

Psöriazis birçok organ sistemini etkileyen derinin sık görülen kronik inflamatuvar ve proliferatif hastalığıdır. MS insülin direnci ve anormal yağ doku fonksiyonundan ileri geldiği düşünülen, farklı klinik ve laboratuvar patolojilerinin birlikte görüldüğü, KVH riskini önemli oranda arttıran bir antitedir. Psöriazisin KVH için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve MS ile psöriazis arasındaki yakın ilişki çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (5). Hem psöriazis hem MS kronik bir inflamasyon ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (12). Dahası MS'nin parametrelerinden obezite ile psöriazis gelişme riski arasında pozitif korelasyon saptanmış ve psöriazis kliniğinin şiddeti ve yaygınlığı ile VKİ arasında önemli bir ilişki bulunmuştur (6-9). Fazla kilolu veya obez psöriazis hastalarında kilo vermenin psöriazis şiddetinde azalmayla ilişkili olduğunun gösterilmesi de psöriazis ile MS arasındaki ilişkiye dikkat çeken bir diğer bulgudur (237).

Psöriazisin tedavisinde çok sayıda yerel ve sistemik tedavi seçeneği olmakla birlikte bunların hiçbirisi hastalıkta kür sağlamamakta, hastalık belirtilerinin kontrol altına alınmasına yaramaktadır. Psöriazis tedavisinde kullanılan sistemik konvansiyonel seçeneklere bakıldığında fototerapinin her zaman kullanılabilir olmadığı; siklosporin, asitretin ve MTX'in de her birinin kendine özel potansiyel toksisite ve yan etki risklerinin olduğu görülmektedir. Biyolojik ajanlar yüksek etkinlikleriyle psöriazis tedavisinde çığır açmış olmakla birlikte oldukça pahalı seçenekler olmaları ve uzun dönem güvenlik profilleri hakkında yeterli bilgi ve deneyimin olmaması, psöriazis tedavisinde daha güvenli ve ucuz tedavi seçenekleri arayışlarının devam etmesine neden olmuştur(238).

MTX psöriazis tedavisinde kullanılmakta olan en eski sistemik ajanlardan biridir. Yüksek etkinliği, düşük maliyeti, görece kolay kullanımı ve eşlik eden PsA'da etkili olması MTX'i psöriazis tedavisinde en çok tercih edilen ajanlardan biri haline getirmiştir (239). MTX'in bilinen klasik sitotoksik, antiproliferatif etkilerinin yanı sıra son yıllarda vasküloprotektif etkileri de keşfedilmiştir. Kronik MTX kullanımının kardiyovasküler etkilerini araştıran güncel bir metaanalizin

sonuçları düşük dozda uzun süre MTX kullanımının kardiyovasküler olay riskinde azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (240).

Metformin temel olarak tip 2 DM, prediyabet, insülin direnci ve MS tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olan insülin duyarlılaştırıcı bir ajan olmasının yanı sıra vasküloprotektif, antioksidan, antiinflamatuvar, antiproliferatif etkileri de gösterilmiştir (20-22). Metforminin son yıllarda obezite, insülin direnci, alkol dışı karaciğer yağlanması, aterosklerotik kalp hastalığı, PKOS gibi farklı hastalıklarda da etkinliği gösterilmiş olup bu endikasyonlarda da yaygın olarak kullanım alanı bulmaktadır (23-26). Son yıllarda tip 2 DM hastaları üzerinde yürütülen bazı olgu-kontrol ve kohort çalışmalarında metformin kullanımının kanser riski ve kansere bağlı mortalitede azalmayla ilişkili bulunmuş olması dikkatleri metforminin antiproliferatif etkilerine çevirmiştir (241, 242). Bazı hayvan çalışmalarında AMPK'nin birçok hücrede antiinflamatuvar etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında metforminin AMPK aktivasyonu yoluyla inflamatuvar hastalıklar ve kanserlerde yararlı etki gösterebileceği belirtilmektedir (243). Metforminin keratinositlerdeki olası antiproliferatif etkisinin araştırıldığı 2 in vitro çalışması mevcuttur. Li W ve ark.'ın çalışmasında metforminin olasılıkla MAPK yolağı aracılığıyla immortalize edilmiş insan keratinositlerinin proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (27). Liu Y ve ark.'nın çalışmasında metforminin immortalize edilmiş insan keratinositlerinin proliferasyonunu doz bağımlı olarak inhibe ettiği, apoptozisi indüklediği, İL-6, TNF- α ve VEGF düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada metforminin bu etkilerine mTOR yolağının inhibisyonunun katkıda bulunduğu da saptanmıştır (233). Bu çalışmaların sonuçları metforminin keratinositler üzerinde birden fazla yolak aracılığıyla antiproliferatif etkisi olduğunu göstermektedir.

Glossmann ve Reider (29) literatür araştırmalarına dayanarak yaptıkları bir tartışmada, metformin ve MTX'in ortak antiinflamatuvar ve antiproliferatif etki mekanizmalarına sahip oldukları ve MS'li psöriazis hastalarında MTX tedavisine eklenecek metforminin antipsöriatik tedaviye olumlu katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir. Metforminin bir hayvan çalışmasında, MTX ile indüklenen karaciğer toksisitesinde anlamlı oranda düzelme sağladığının gösterilmiş olması,

MTX ile metformin kombinasyonunun bir diğer olası yararı olabilir (244). Ancak metforminin MTX'e bağı karaciğer toksisitesi üzerindeki etkisi üzerinde kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Metforminin keratinositler üzerindeki in vitro çalışmalarda antiproliferatif etkinliğinin gösterilmesi, MTX ile kombinasyonunun olası sinerjistik etki potansiyeli, insülin direncinin kırılmasının psöriazis üzerindeki olası olumlu etkileri, metforminin MS'li psöriazis hastalarının tedavisine katkı sağlayabileceği hipotezini telkin etmektedir. Biz de bu bilgiler ışığında çalışmamızı MS'li hastalarda metforminin MTX ile kombinasyonunun antipsöriatik tedaviye katkısını değerlendirmek amacıyla yaptık.

Çalışmayı tamamlayan hastaların demografik özelliklerine bakıldığında 33 psöriazis hastasının %60,6'sı (n=20) erkek, %39,4'ü (n=13) kadındı. Kadın ve erkeklerde hastalığın eşit sıklıkta görüldüğü şeklindeki literatür bilgisi göz önünde bulundurulduğunda hastalarımızda erkek cinsiyet biraz daha baskın bulundu (2).

Çalışmayı tamamlayan hastaların yaşları 18-71 arasında değişmekteyken ortalama yaş $42,33 \pm 15,06$ olarak bulundu. Hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı ortalama $27,5 \pm 13,53$ olarak hesaplandı. Çalışmamızda hastalığı 40 yaştan önce başlayan hastaların oranı %81,8 (n=27) bulundu. Bu bulgu, psöriazis hastalarının %75'inde hastalığın 46 yaştan önce başladığı şeklindeki literatür bilgisiyle uyumluydu (2, 37). Çalışmamızda MS olan hastaların MS olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha ileri yaşta oldukları saptandı (P=0,05). Bu bulgu MS sıklığının yaş ilerledikçe arttığı şeklindeki literatür bilgisiyle uyumluydu. Çalışmamızda %24,2 hastada (n=8) aile öyküsü pozitifliği mevcuttu. Literatürde bir çalışmada psöriazis hastalarında %45,9 oranında aile öyküsü bildirilmiştir (245). Literatürdeki bu çalışmada, birinci derecede aile öyküsü olan hastalar tüm aile öyküsü olan hastaların %74,5'ini oluşturmaktadır. Dolayısıyla, birinci derecede aile öyküsü olan hastaların oranı bahsedilen bu çalışmada %34,4 olarak bulunmuş olup bizim çalışmamızdaki oranla uyumlu olduğu söylenebilir. Çalışmamızda psöriazis öyküsü olan 8 hastanın hastalık başlangıç yaş ortalaması $23,625 \pm 14,83$ iken ailede psöriazis öyküsü olmayan 25 hastanın hastalık başlangıç yaş ortalaması $28,7 \pm 13,16$ idi. Bu anlamda

çalışmamızdan elde edilen bu bulgu literatürde, hastalık başlangıç yaşı düştükçe aile hikayesi oranının arttığı bilgisiyle uyumlu olarak değerlendirildi (246).

Çalışmamızda ailede psöriazis öyküsü olan ve olmayan hastalar arasındaki hastalık başlangıç yaş ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemesi ($p=0,42$), aile öyküsü olan hasta sayısının düşük olmasına bağlanabilir. Aile öyküsünün düşük bulunmuş olması ise ailede psöriazis öyküsü olarak sadece 1. derece yakınlarda öykünün değerlendirmeye alınmış olmasına bağlı olabilir. Çalışmayı tamamlayan hastalar arasında en az 1 sistemik hastalığın bulunma oranı %75,8 bulundu. Bu yüksek oran, hastalarda ek hastalık sayısı arttıkça 3. basamak sağlık kurumuna başvuru ve/veya yönlendirilme oranının artmasının bir sonucu olabilir. Ancak literatürde psöriazisle ilişkilendirilen yeni komorbiditelerle birlikte psöriazis hastalarında en az 1 sistemik ek hastalık bulunma oranının %73'lerde olduğuna yönelik bilgiler de mevcuttur (247). Bu anlamda hastaların eşlik eden ek hastalık oranları literatür ile örtüşmekteydi.

Çalışmamızdaki hastaların sahip oldukları ek hastalıkları azalan sıklık sırasına göre dislipidemi (%63,6, $n=21$), hipertansiyon (%36,4, $n=12$), tiroid hastalığı (%24,2, $n=8$), diyabet (%18,2, $n=6$), hepatosteatoz (%9,1, $n=3$), astım/KOAH (%9,1, $n=3$), gastrit (%6,1, $n=2$), KAH (%3, $n=1$), migren (%3, $n=1$), psikotik bozukluk (%3, $n=1$) şeklindeydi. Çalışmayı tamamlayan 33 hastanın %60,6'ı ($n=20$) MS olan hastalardı. Literatürde psöriazis hastalarında MS sıklığına bakıldığında, Albareda ve ark.nın (248) 102 psöriazis ve 102 sağlıklı kontrol hastasında MS ve bileşenlerinin sıklığını araştırdığı çalışmasında psöriazis hastalarının %52,9'unda MS saptanırken kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmamıştır. Psöriazis hastalarında MS sıklığı, Gisondi ve ark.nın (249) çalışmasında %30,1; Chen ve ark.nın (250) çalışmasında %22,5; Bongiorno ve ark.nın (251) çalışmasında %25,8; Nisa ve Qazi'nin (252) çalışmasında %28; Love ve ark.nın (253) çalışmasında %39,9; Mebazaa ve ark.nın (254) çalışmasında %40,9; Langan ve ark.nın (159) çalışmasında %34,2 olarak bulunmuştur. Ülkemizden Çelik ve ark.nın (15) psöriazis ve sağlıklı kontrol grubunda MS ve parametrelerinin araştırıldığı çalışmasında MS sıklığı net olarak ifade edilmemiş ancak %20-25 aralığında olduğu bulunmuş olup kontrol grubundaki MS sıklığı arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Günaydın ve ark.nın

(16) 50 psöriazis ve 50 sağlıklı kontrol grubunda MS sıklığı araştırdıkları çalışmada MS sıklığı psöriazis hastalarında %62, kontrol grubunda %24 olarak bulunmuştur. Bahsedilen bu çalışmaların çoğunda MS tanısı için ATP III (*Adult Treatment Panel III*) kriterleri (255) kullanılmıştır. IDF kriterlerinin MS tanısında önerilen daha güncel, evrensel kabul görmüş ve klinik pratikte daha kolay uygulanabilir bir kriter olması nedeniyle kendi çalışmamızda IDF kriterlerini kullanmayı tercih ettik (158). ATP III kriterleri, IDF kriterlerinde kullanılanlarla aynı parametreleri içermekle birlikte IDF kriterlerinden bazı farklılıkları vardır. IDF kriterlerine göre MS tanısı için santral obezitenin mutlaka bulunması gerekirken ATP III kriterlerine göre 5 kriterden herhangi 3 tanesinin bulunması tanı için yeterli olmaktadır. ATP III MS tanı kriterleri Çizelge 5.1’de gösterilmiştir (255).

Çizelge 5.1. ATP III MS tanı kriterleri

Parametreler	Değerler
Abdominal obezite varlığı	
Bel çevresi - Erkek	> 102 cm
Bel çevresi - Kadın	>88 cm
Trigliserit düzeyi yüksekliği	≥ 150 mg/dl (1,69 mmol/l)
HDL düşüklüğü	
Erkek	<40 mg/dl (1,04 mmol/l)
Kadın	<50 mg/dl (1,29 mmol/l)
Artmış KB	Sistolik >130 mmHg veya Diastolik >85 mm Hg
Artmış açlık kan şekeri	>110 mg/dl (6,1 mol/l)

Ülkemizden Gündoğan ve ark.nın (256) MS sıklığını araştırdıkları 4309 erişkin bireyin dahil edildiği nüfus tabanlı çalışmasında ATP III kriterleri ve IDF kriterleri karşılaştırılmış ve MS prevalansı ATP III kriterlerine göre %36,6 bulunurken IDF kriterlerine göre %44,0 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada IDF kriterleri ile daha çok bireyin MS tanısı alması, IDF kriterlerinin ATP III

kriterlerine göre açlık kan glukozu ve bel çevresi parametrelerinin daha düşük değerleri sınır değer olarak kabul ediyor olmasıyla açıklanmıştır (256). Benzer şekilde, çalışmamızda psöriazis hastalarında MS sıklığının literatürde bildirilen oranlara göre daha yüksek oluşu IDF kriterlerinin sınır değerlerinin ATP III kriterlerine göre daha düşük olmasıyla açıklanabilir. Ülkemiz için genel toplumda IDF kriterlerine göre saptanan MS prevalansı (%44,0) ile karşılaştırıldığında, çalışmamızı tamamlayan psöriazis hastalarında MS sıklığının (%60,6) daha yüksek oluşu, psöriazis hastalarında genel topluma göre MS sıklığının artmış olduğu şeklindeki literatür bilgisi ile uyumlu bulundu (256).

Çalışmayı tamamlayan hastaların tümünün daha öncesinde yerel bir tedavi seçeneğini kullanmış olmaları ve %48,5'inin en az bir sistemik tedavi veya fototerapi alma öyküsünün olması, hastaların ortalama hastalık süresinin görece uzun olması (14,9 yıl) ve orta şiddetli hastalık bulunması (ortalama PAŞİ:8,47) bulguları ile uyumluydu. Hastaların %45,5'i (n=15) MTX; %24,2'si (n=8) siklosporin; %12,1'i (n=4) asitretin; %6,1'i (n=2) fototerapi ve %3'ü (n=1) biyolojik ajan (adalimumab) kullanmıştı. Hastaların psöriazis için daha önce aldıkları tedavi öykülerine bakıldığında bulgular, MTX'in genellikle ilk ve en sık tercih edilen sistemik ajan olduğu şeklindeki literatür bilgisiyle uyumluydu (2).

Tırnak psöriazisi erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekte ayrıca daha uzun hastalık süresi, daha şiddetli hastalık, artmış PsA sıklığı ve azalmış yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuştur (2, 138). Çalışmamızda tırnak tutulumu hastaların %45,5'inde (n=15) saptanmış olup bu sonuç literatürde bildirilen %40 oranı ile uyumlu bulundu. Tırnak tutulumu olan hastaların 11'i erkek (%73,3), 4'ü kadındı (%26,7). Tırnak tutulumu olan hastaların baskın olarak erkek cinsiyette olması literatürde erkeklerde tırnak tutulumunun daha fazla görüldüğü bilgisiyle uyumluydu. Tırnak tutulumu olan hastaların ortalama psöriazis hastalık süresi 14,5 yıl iken, tırnak tutulumu olmayan hastalarda bu süre 15,2 yıl olarak bulundu. Bu sonuç tırnak tutulumunun psöriazis hastalık süresi uzadıkça daha fazla görülüyor olduğu şeklindeki literatür bilgisiyle uyumlu değildi. Tırnak tutulumu olan hastaların tedavi öncesindeki ortalama PAŞİ değeri 7,93 ve DYKİ skoru 10,4 iken; tırnak tutulumu olmayan hastalarda ortalama PAŞİ değeri 8,92 ve DYKİ

skoru 12,38 bulundu. Bu sonuç literatürde bildirilen, tırnak tutulumunun daha şiddetli hastalık süresi ve azalmış yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu şeklindeki literatür bilgisiyle uyumlu değildi. Her ne kadar çalışmanın metodu gereği hastalar yerel tedavileri son 1 ay içerisinde, sistemik tedavi veya fototerapiyi ise son 3 ay içerisinde almamış olsalar da, daha öncesinde, hastaların en az bir sistemik tedavi veya fototerapi almış olma oranının %48,5 gibi yüksek oranda oluşu; yerel tedavi seçeneklerini de tüm hastaların kullanmış olması hastaların tırnak bulgularını etkilemiş olabilir. Ayrıca çalışmamızdaki hasta sayısının kısıtlı olması da böyle bir sonuca neden olan bir faktör olabilir.

Çalışmayı tamamlayan hastaların 5'inde (%15,2) PsA bulunmaktaydı. PsA olan hastaların tedavi öncesindeki ortalama PAŞİ değeri 19,24 iken PsA olmayan hastaların ortalama PAŞİ değeri 6,55 bulundu. Bu sonuç şiddetli psöriazisi olan hastalarda PsA sıklığının artmış olduğu şeklindeki literatür bilgisiyle uyumlu bulundu (147).

Çalışmayı tamamlayan hastaların, MTX tedavisinin 4. ayında PAŞİ 50, PAŞİ 75 ve PAŞİ 90'a ulaşma oranları sırasıyla %81,8, %51,5 ve %33,3 olarak gerçekleşti. Literatürde MTX'in etkinliğini değerlendiren çalışmalara bakıldığında, Heydendael ve ark.'ın (257) MTX ile siklosporinin etkinliğini karşılaştıran çalışmasında MTX 43 psöriazis hastasında, 15 mg/hafta dozunda başlanmış ve 22,5 mg/hafta max. dozda verilmiştir. Bu çalışmada 16 haftada %60 hastada PAŞİ 75 yanıtı elde edilmiştir. Flyström ve ark.'ın (258) 37 psöriazis hastasını içeren çalışmasında MTX dozu 7,5 mg/hafta ile başlanmış ve max 15 mg/hafta dozunda verilmiştir. Bu çalışmada 12 haftada PAŞİ 75 yanıtına sadece %24 hastada ulaşılabilmiştir. Bu çalışmada bazale göre PAŞİ değişimi 12 haftada ortalama %58 olarak gerçekleşmiştir. MTX, adalimumab ve plasebonun etkinliğinin karşılaştırıldığı Saurat ve ark.'ın (259) 250 psöriazis hastasının dahil edildiği çalışmasında, MTX grubunda PAŞİ 75 yanıtı 12 haftada %36 hastada, plasebo grubunda ise %16 hastada elde edilmiştir. Bu çalışmada MTX dozu 7,5 mg/hafta ile başlanmış, tedrici olarak 15 mg/hafta doza ulaşılmış olup 8. haftada PAŞİ 50 yanıtı alınmamış ise 15 mg/hafta'nın üzerine çıkılmıştır. Literatürdeki

verilerle karşılaştırıldığında çalışmamızda hastaların tedavinin 4. ayındaki PAŞİ 75'e ulaşma oranı literatürle uyumlu bulundu.

Hastaların tedavi öncesindeki DYKİ skorlarının PAŞİ değerleri ile korelasyonu sınır değere yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0,55$). Yine Grup 3'de diğer 2 gruba kıyasla PAŞİ ve VYA'daki azalmanın DYKİ skorlarına beklenen şekilde yansımadağı görüldü. Yaşam kalitesinin psöriazis hastalık şiddeti ile olan ilişkisine yönelik literatürdeki bilgiler incelendiğinde farklı sonuçların olduğu izlendi. Fernández-Torres ve ark.'ın (260) 395 plak psöriazis hastasında dermatolojik yaşam kalitesini etkileyen faktörleri araştırdığı çalışmasında da ne PAŞİ ne de VYA'nın yaşam kalitesiyle ilişkisi gösterilememiştir. Bu çalışmada kadın cinsiyet, hastalık süresi ve tedavi şekli, yaşam kalitesine etki eden parametreler olarak saptanmış olup biyolojik ve sistemik tedavi alanlarda yerel tedavi alanlara göre yaşam kalitesi daha yüksek bulunmuştur. Silva ve ark.'ın (261) 35 psöriazis hastasının dahil edildiği çalışmasında benzer şekilde PAŞİ ve DYKİ arasında ilişki saptanmamıştır. Araştırmacılar hastalık süresinin uzunluğunun hastalığı kabullenmeye neden olabileceğini, ayrıca hasta grubunun düşük gelir ve düşük sosyoekonomik düzeyli olmasının da psöriazis şiddeti ile yaşam kalitesi ilişkisini etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir. Psöriazis tedavisinde adalimumabın etkinliğini araştıran 1469 psöriazis hastasının dahil edildiği Revicki ve ark.nın (263) çalışmasının sonuçlarından elde edilen verilere göre PAŞİ 75'in üzerindeki klinik yanıtların, düzelmiş yaşam kalitesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ülkemizden Çakmur ve Derviş'in (262) 127 hastanın dahil edildiği çalışmasında psöriazis hastalarında tırnak tutulumu ve sigara içiciliği ile yaşam kalitesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca DYKİ, VYA ile ilişkili bulunduğu halde PAŞİ ile ilişkili bulunmamıştır. Çalışmalardaki farklı sonuçlar, psöriazis şiddetinin hastanın yaşam kalitesini etkileyen tek faktör olmadığını, çok sayıda değişkenin yaşam kalitesi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızdaki hastalarda psöriazisin tırnak, eklem, genital bölge ve görünen alanların tutulumu gibi hastalıkla ilgili özelliklerin olduğu kadar meslek, gelir düzeyi, toplumun hastalığa bakışı ve önyargıları gibi sosyal faktörlerin de psöriazis ile yaşam kalitesi

ilişkisini etkilemiş olabileceğini ve tedavi seçiminde bu faktörlerin de dikkate alınmasının yararlı olabileceğini düşünüyoruz.

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 ayrı ayrı değerlendirildiğinde tüm gruplarda tedavi öncesine kıyasla tedavinin 4. ayında ortalama PAŞİ, VYA parametrelerinde anlamlı oranda azalma görüldü. Tedavinin 4. ayında tedavi öncesine göre ortalama PAŞİ değerinde Grup 3’de %92,5 azalma izlenirken Grup 2’de %77,6, Grup 1’de ise %76,5 oranında azalma olmuştur. Tedavinin 4. ayında tedavi öncesine göre ortalama VYA değerinde Grup 3’de 90,6 oranında azalma izlenirken Grup 2’de %72,8, Grup 1’de ise %74,8 oranında azalma olmuştur. Tedavinin 4. ayında tedavi öncesine göre ortalama DYKİ skorunda Grup 3’de %54,1 oranında azalma olurken Grup 2’de %79,2, Grup 1’de ise %61,4 oranında azalma izlenmiştir. Grup 3’deki hasta sayısının düşük olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılmamış olsa da Grup 1 ve Grup 2’ye kıyasla Grup 3’de PAŞİ ve VYA değerlerinde daha fazla azalma görülmüştür. Tedavinin 4. ayında PAŞİ 50, PAŞİ 75 ve PAŞİ 90’a ulaşma oranları kıyaslandığında Grup 3’de tüm hastaların (n=5) PAŞİ 50 ve PAŞİ 75’e ulaştıkları görülürken %80’inin (n=4) PAŞİ 90’a ulaştığı izlendi. Grup 2’de PAŞİ 50, PAŞİ 75 ve PAŞİ 90 yanıtına ulaşılma oranı sırasıyla % 73,3, %40 ve %20 olarak gerçekleşmiştir. Grup 1’de ise PAŞİ 50, PAŞİ 75 ve PAŞİ 90 yanıtına ulaşılma oranının sırasıyla %84,6, %46,2 ve %30,8 olarak gerçekleşmiştir. Grup 3’deki hasta sayısının düşük olması nedeniyle gruplar arasında PAŞİ değerlerindeki azalma ve belirlenen PAŞİ hedeflerine ulaşma oranı arasındaki fark istatistiksel olarak analiz edilmemiş olsa da, metformin tedavisi alan Grup 3’deki psöriazis hastalarının MTX tedavisine daha iyi yanıt verdikleri söylenebilir. Grup 3’deki hastaların aldıkları MTX dozları ve kiloya göre MTX dozlarının diğer 2 gruba kıyasla (istatistiksel olarak anlamlı olmasa da) daha düşük olması, elde edilen bu olumlu yanıtın metforminle ilişkili olabileceği speküle edilebilir. Ancak yine de, mevcut verilerle metforminin psöriazis tedavisinde etkili olduğu sonucuna varılamayacağını, bu sonuçların daha fazla sayıda hasta içeren geniş ölçekte prospektif çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamıza benzer şekilde, bir başka insülin duyarlılaştırıcı ajan olan PPAR- γ (peroksizom proliferatör aktivatör reseptör γ) agonisti pioglitazonun psöriazis tedavisinde MTX ile kombinasyonunun tek başına MTX ile karşılaştırıldığı ve 44 psöriazis hastasının dahil edildiği bir çalışmada, kombine tedavinin PAŞİ skorundaki azalmaya anlamlı oranda katkı sağladığı ancak hastanın DYKİ skorlarında anlamlı bir fark yaratmadığı bulunmuştur (238).

MS'li psöriazis hastalarının tedavisinde insülin duyarlılaştırıcı ajanların etkisini araştıran güncel bir randomize kontrollü çalışmada sırasıyla 23, 16 ve 21 psöriazis hastasına sırasıyla plasebo, pioglitazon ve metformin verilmiş ve etkinlik 12. haftada PAŞİ, eritem, skuam ve indurasyon indeksi ile klinisyenin global değerlendirmesi ile değerlendirilmiştir (264). Sonuçta bu parametreler için pioglitazon ve metformin grubunda plaseboya göre anlamlı oranda düzelme gözlenmiş, ayrıca PAŞİ 75 yanıtına ulaşma oranında da bu iki ajan daha başarılı olmuştur (264). Bu çalışmaların sonuçları insülin duyarlılaştırıcı ajanlar olan pioglitazon ve metforminin MTX ile kombine edilmeksizin tek başına kullanıldıklarında da antipsöriatik etkisi olabileceği hipotezini desteklemektedir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada hastalarımızın %60,6'sı (n=20) IDF kriterlerine göre MS tanısı almıştır.

MS'li hastalarda ortalama yaş ($47,3 \pm 15,05$), MS olmayanlara ($34,69 \pm 11,95$) göre anlamlı oranda daha ileri bulundu ($p=0,05$).

Çalışmamızda tedaviyle tüm hastaların ortalama PAŞİ, VYA ve DYKİ skorlarında anlamlı oranda azalma izlendi (sırasıyla $p<0,0001$, $p<0,0001$, $p<0,0001$).

MS olmayan (Grup 1), MS'li olup sadece yaşam tarzı değişikliği önerilen (Grup 2) ve MS'li olup metformin alan (Grup 3) hastalarda tedaviyle PAŞİ skorlarında anlamlı azalma izlendi (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,042$).

MS olmayan (Grup 1), MS'li olup sadece yaşam tarzı değişikliği önerilen (Grup 2) ve MS'li olup metformin alan (Grup 3) hastalarda tedaviyle VYA skorlarında anlamlı azalma izlendi (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,001$, $p=0,043$).

MS olmayan (Grup 1) ve MS'li olup sadece yaşam tarzı değişikliği önerilen (Grup 2) hastalarda tedavi öncesine göre DYKİ skorlarında anlamlı azalma izlenirken metformin alan (Grup 3) hastalarda tedavi öncesine göre DYKİ skorundaki azalma anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,003$, $p=0,13$).

MS olmayan (Grup 1), MS'li olup sadece yaşam tarzı değişikliği önerilen (Grup 2) ve MS'li olup metformin alan (Grup 3) hastalarda tedavi öncesine göre tedavinin 4. ayında PAŞİ skorlarındaki azalma sırasıyla %76,5, %77,6 ve %92,5 oranında gerçekleşti. Metformin alan hastalarda PAŞİ skorundaki azalma oranı diğer hastalara göre daha yüksek bulundu.

MS olmayan (Grup 1), MS'li olup sadece yaşam tarzı değişikliği önerilen (Grup 2) ve MS'li olup metformin alan (Grup 3) hastalarda tedavi öncesine göre tedavinin 4. ayında VYA skorlarındaki azalma sırasıyla %74,8, %72,8 ve %90,6 oranında gerçekleşti. Metformin alan hastalarda VYA skorundaki azalma oranı diğer hastalara göre daha yüksek bulundu.

MS olmayan (Grup 1), MS'li olup sadece yaşam tarzı değişikliği önerilen (Grup 2) ve MS'li olup metformin alan (Grup 3) hastalarda tedavi öncesine göre tedavinin 4. ayında DYKİ skorlarındaki azalma sırasıyla %61,4, %79,2 ve %54,1

oranında gerçekleşti. Metformin alan hastalarda DYKİ skorundaki azalma oranı diğerk hastalara göre daha düşük bulundu.

MS olmayan (Grup 1), MS'li olup sadece yaşam tarzı değişikliği nerilen (Grup 2) ve MS'li olup metformin alan (Grup 3) hastalarda PAşİ, VYA ve DYKİ'deki azalma oranları arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığı Grup 3'deki hasta sayısının düşük olması nedeniyle hesaplanmadı.

MS olmayan (Grup 1), MS'li olup sadece yaşam tarzı değişikliği nerilen (Grup 2) ve MS'li olup metformin alan (Grup 3) hastalarda PAşİ 50'ye ulaşma oranı sırasıyla %84,6, %73,3 ve %100 şeklindeydi. Metformin alan (Grup 3) hastalarda PAşİ 50'ye ulaşma oranı daha yüksek bulundu.

MS olmayan (Grup 1), MS'li olup sadece yaşam tarzı değişikliği nerilen (Grup 2) ve MS'li olup metformin alan (Grup 3) hastalarda PAşİ 75'e ulaşma oranı sırasıyla %46,2, %40 ve %100 şeklindeydi. Metformin alan (Grup 3) hastalarda PAşİ 75'e ulaşma oranı daha yüksek bulundu.

MS olmayan (Grup 1), MS'li olup sadece yaşam tarzı değişikliği nerilen (Grup 2) ve MS'li olup metformin alan (Grup 3) hastalarda PAşİ 90'a ulaşma oranı sırasıyla %30,8, %20 ve %80 şeklindeydi. Metformin alan (Grup 3) hastalarda PAşİ 90'a ulaşma oranı daha yüksek bulundu.

7. ÖZET

İki in vitro çalışmada metforminin insan keratinositleri üzerinde antiproliferatif etki gösterdiği bulunmuştur. Ancak metforminin psöriazis hastalarındaki etkisini araştıran sadece bir klinik çalışma mevcut olup bu çalışmada metforminin MS'li psöriazis hastalarında plaseboya göre hastalık şiddet skorlarında anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bir derlemede MTX ve metforminin farmakodinamik etkileri detaylı olarak incelenmiş ve bu iki ilacın psöriazis tedavisinde sinerjistik olumlu etkileri olabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada MS'li psöriazis hastalarında MTX tedavisine eklenen metforminin antipsöriatik tedaviye katkısını araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmada psöriazis tanısıyla MTX tedavisi başlanıp çalışmayı tamamlayan 33 hastanın bulguları değerlendirildi. MS olmayan 13, MS'li olup sadece yaşam tarzı değişikliği önerilen 15 ve MS'li olup yaşam tarzı değişikliği önerisine ek olarak metformin başlanan 5 hastanın MTX tedavisi öncesinde ve 4. ayındaki PAŞİ, VYA ve DYKİ skorları incelendi.

Metformin tedavisi alan MS'li hastalarda, metformin almayan MS'li hastalara ve MS olmayan hastalara kıyasla PAŞİ ve VYA'da daha yüksek oranda azalma saptanırken, DYKİ skoru ise daha az azalma gösterdi. PAŞİ 50, PAŞİ 75 ve PAŞİ 90'a ulaşan hastaların oranı karşılaştırıldığında metformin alan hastalarda, metformin almayan MS'li hastalara ve MS olmayan hastalara kıyasla daha yüksek saptandı. Metformin alan hasta sayısı az olduğu için bu parametreler için metformin alan hasta grubu ile diğer hasta grupları arasındaki farkın istatistiksel analizi yapılmadı.

Bu sonuçlar metforminin MS'li psöriazis hastalarının tedavisinde MTX ile kombinasyonunun antipsöriatik tedaviye katkısı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak metforminin psöriazis hastalarının tedavisindeki etkinliğinin net olarak ortaya konabilmesi için geniş hasta gruplarında yürütülecek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Metabolik sendrom, metformin, metotreksat, psöriazis

8. ABSTRACT

The antiproliferative effect of metformin on human keratinocytes has been demonstrated in two in vitro studies. However, the effect of metformin on psoriasis patients has been investigated only in one clinical study and this revealed significant improvement on the disease severity scores of the patients of psoriasis with MS. In a review, pharmacodynamics of MTX and metformin were elaborately researched and it was suggested that this two drugs may have a synergistic favorable effect on the treatment of the patients of psoriasis. The purpose of this study was to assess the antipsoriatic effect of metformin added to MTX in the treatment of the patients of psoriasis with MS.

The findings of 33 patients of psoriasis who were treated with MTX and completed the study, were evaluated in this study. The PASI, BSA and DLQI scores of 33 patients were evaluated, thirteen of whom were without MS, 15 of whom were with MS and were recommended for lifestyle modification only, and 5 of whom were with MS who were treated with metformin in addition to lifestyle modification.

A higher reduction was found in the PASI and BSA scores of the patients with MS who were treated with metformin compared to the patients with MS who were recommended for lifestyle modification only and patients without MS while a lesser reduction was found in the DLQI scores. The proportion of the patients that achieved the PASI 50, PASI 75 and PASI 90 response, was higher in the group of patients with MS who were treated with metformin compared to the patients with MS who were recommended for lifestyle modification only and patients without MS. A statistical analyze of the difference of this parameters between the groups was not performed due to the scarcity of the number of patients with MS who were treated with metformin.

These findings give rise to thought of that metformin combined with MTX may contribute to the treatment of the patients of psoriasis with MS. However, studies with large number of patients are needed to clarify the efficacy of metformin in the treatment of the patients of psoriasis.

Key Words: Metabolic syndrome, metformin, methotrexate, psoriasis

9. KAYNAKLAR

1. Gülekon A. Psöriazis ve Benzeri Dermatozlar:In: Dermatoloji Y, Tüzün, S. Serdaroğlu, V L Aksungur, Gürer MA, ve Oğuz O, editors. 3. Baskı, İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri,2008, cilt 1 pp .745-756.
2. Burden DA, Kirby B. Psoriasis and Related Disorders. In: Rook's Dermatology Chalmers R, Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Creamer D, editors. 9th ed. West Sussex:Wiley Blackwell, 2016 pp:35.1-36.7.
3. Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003;17:257-70.
4. Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. J Clin Invest 1994;94:202-9.
5. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Am Acad Dermatol. 2013 Apr;68(4):654-62.
6. Naldi L, Chatenoud L, Linder D,Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. J Invest Dermatol 2005;125:61-7.
7. Naldi L, Parazzini F, Peli L, Chatenoud L, Cainelli T. Dietary factors and the risk of psoriasis. Results of an Italian case-control study. Br J Dermatol 1996;134:101-6.
8. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, Aphale A, Sigmarisdottir AA, Gunnarsson SI, et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. Br J Dermatol 2008;159:342-50.
9. Hamminga EA, van der Lely AJ, Neumann HA, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. Med Hypotheses 2006;67:768-73.

10. Napolitano M, Megna M, Monfrecola G. Insulin resistance and skin diseases. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:479354.
11. S. Coimbra, Oliveira H, Neuparth MJ, Proença JB, Figueiredo A, Rocha-Pereira P et al. Metabolic syndrome in psoriasis patients. Residual inflammation and proinflammatory IL17 signaling reduce length of remission. A follow-up study. *Br J Dermatol*. 2016 Feb;174(2):414-6.
12. Gyldenløve M, Storgaard H, Holst JJ, Vilsbøll T, Knop FK, Skov L. Patients with psoriasis are insulin resistant. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Apr;72(4):599-605.
13. Voiculescu VM, Lupu M, Papagheorghe L, Giurcaneanu C, Micu E.. Psoriasis and Metabolic Syndrome – scientific evidence and therapeutic implications. *J Med Life*. 2014 Oct-Dec;7(4):468-71.
14. Hidetoshi TAKAHASHI, Hajime IIZUKA. Psoriasis and metabolic syndrome. *J Dermatol* 2012; 39: 212–218.
15. Çelik R, Derviş E, Balaban D, Can G: Psoriasisli Hastalarda Metabolik Sendrom Birlikteliği. *Turkderm* 2010;44:204-8
16. Günaydın A, Aytimur D, Özdemir F. Psoriasis ve metabolik sendrom. *Turkderm* 2014;48(2):95-99.
17. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: where are we now? *J Am Acad Dermatol*. 2003 Aug;49(2 Suppl):S66-77.
18. Strober BE, Menon K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Oct;53(4):652-9.
19. Meephansan J, Ruchusatsawat K, Sindhupak W, Thorner PS, Wongpiyabovorn J. Effect of methotrexate on serum levels of IL-22 in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2011 Jul-Aug;21(4):501-4.
20. Isoda K, Young JL, Zirlik A, MacFarlane LA, Tsuboi N, Gerdes N et al: Metformin inhibits Proinflammatory Responses and Nuclear Factor

$\kappa\beta$ in Human Vascular Wall Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006, 26:611–617.

21. Faure P, Rossini E, Wiernsperger N, Richard MJ, Favier A, Halimi S. An insulin sensitizer improves the free radical defense system potential and insulin sensitivity in high fructose-fed rats. *Diabetes* 1999, 48:353–357.
22. Beisswenger P, Rugiero-Lopez D. Metformin inhibition of glycation processes. *Diabetes Metab* 2003, 29(6S):95–103.
23. Doycheva I, Loomba R. Effect of metformin on ballooning degeneration in nonalcoholic steatohepatitis (NASH): when to use metformin in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Adv Ther.* 2014 Jan;31(1):30-43.
24. Park MH, Kinra S, Ward KJ, White B, Viner RM. Metformin for obesity in children and adolescents: a systematic review. *Diabetes Care.* 2009 Sep;32(9):1743-5.
25. Ortega-González C, Luna S, Hernández L, Crespo G, Aguayo P, Arteaga-Troncoso G et al. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;90(3):1360-5.
26. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y et al; SPREAD-DIMCAD Investigators. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care.* 2013 May;36(5):1304-11.
27. Li W, Ma W, Zhong H, Liu W, Sun Q. Metformin inhibits proliferation of human keratinocytes through a mechanism associated with activation of the MAPK signaling pathway. *Exp Ther Med.* 2014 Feb;7(2):389-392.
28. Singh S, Bhansali A. Randomized placebo control study of insulin sensitizers (Metformin and Pioglitazone) in psoriasis patients with

metabolic syndrome (Topical Treatment Cohort). *BMC Dermatol.* 2016 Aug 17;16(1):12.

29. Glossmann H, Reider N. A marriage of two "Methusalem" drugs for the treatment of psoriasis?: Arguments for a pilot trial with metformin as add-on for methotrexate. *Dermatoendocrinol.* 2013 Apr 1;5(2):252-63.
30. van de Kerkhof PCM, Nestlé FO. Psoriasis. In Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. 3rd ed. New York:Elsevier Saunders; 2012. Volume one.p.135-156.
31. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. 6th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2003.p.407-27.
32. Habif TP. Psoriasis and Other Papulosquamous Diseases. *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy.* 6th ed. St. Louis, Missouri : Elsevier; 2016.p.263-298.
33. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002;41:220-4.
34. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology.* 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000:585-610.
35. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377-85.
36. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(3):450-6.
37. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, Wahlström J, Enerbäck C, Enlund F et al. Age at onset and different types of psoriasis. *Br J Dermatol* 1995;133:768–73.

38. Lomholt G. PREVALENCE OF SKIN DISEASES IN A POPULATION; A CENSUS STUDY FROM THE FAROE ISLANDS. *Dan Med Bull.* 1964 Feb;11:1-7.
39. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, Wahlstrom J. A population genetic study of psoriasis. *Br J Dermatol* 1994;131:32–9.
40. Lønnberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, Thomsen SF. Heritability of psoriasis in a large twin sample. *Br J Dermatol* 2013;169:412–16.
41. Mallon E, Bunce M, Savoie H, Rowe A, Newson R, Gotch F et al. HLA-C and guttate psoriasis. *Br J Dermatol* 2000;143:1177–82.
42. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, Hagforsen E, Michaëlsson G, Evans J et al. Genetic analysis of psoriasis distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol.* 2003 Apr;120(4):627-32.
43. Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet* 2009;41:199–204.
44. Zhang XJ, Huang W, Yang S, Sun LD, Zhang FY, Zhu QX et al. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nat Genet* 2009;41:205–10.
45. de Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PL, Robarge J, Liao W, Dannhauser EN et al. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet.* 2009 Feb;41(2):211-5.
46. Hüffmeier U, Uebe S, Ekici AB, Bowes J, Giardina E, Korendowych E et al. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nat Genet* 2010;42:996–9.
47. Sun LD, Cheng H, Wang ZX, Zhang AP, Wang PG, Xu JH et al. Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population. *Nat Genet* 2010;42:1005–9.

48. Ellinghaus E, Ellinghaus D, Stuart PE, Nair RP, Debrus S, Raelson JV et al. Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2. *Nat Genet* 2010;42:991–5.
49. Strange A, Capon F, Spencer CC, Knight J, Weale ME, Allen MH et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet* 2010;42:985–90.
50. Stuart PE, Nair RP, Ellinghaus E, Ding J, Tejasvi T, Gudjonsson JE et al. Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:1000–4.
51. Tsoi LC, Spain SL, Knight J, Ellinghaus E, Stuart PE, Capon F et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat Genet* 2012;44:1341–8.
52. Bergboer JG, Zeeuwen PL, Schalkwijk J. Genetics of psoriasis: evidence for epistatic interaction between skin barrier abnormalities and immune deviation. *J Invest Dermatol* 2012;132:2320–1.
53. Talamonti M, Botti E, Galluzzo M, Teoli M, Spallone G, Bavetta M et al. Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab. *Br J Dermatol* 2013;169:458–63.
54. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MBM, Psikin G. Psoriasis:dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005;152:1098-107.
55. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007;445:866-73.
56. Ergun T. Psoriasisin Etyopatogenezi. *Turkderm*.2008; 42(2): 18-22.
57. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:67-80.
58. Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defence systems in psoriasis. *Clinics in Dermatology* 2007;25:616-24.

59. Sanchez AP. Immunopathogenesis of psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2010;85(5):747-9.
60. Lee MR, Cooper AJ. Immunopathogenesis of psoriasis. *Australas J Dermatol*. 2006;47(3):151-9.
61. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasisimmunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*. 2016 Jan;38(1):11-27.
62. Mattozzi C, Salvi M, D'Epiro S, Giancristoforo S, Macaluso L, Luci C et al. Importance of regulatory T cells in the pathogenesis of psoriasis: review of the literature. *Dermatology*. 2013;227(2):134-45.
63. Liu YC. IPC: professional type I interferon producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Ann Rev Immunol* 2005;23:275-306.
64. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, Abello MV, Novitskaya I, Pierson KC. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol*. 2009 Jan;129(1):79-88.
65. van de Kerkhof PCM. The evolution of psoriatic lesion. *Br J Dermatol* 2007;157:4-15.
66. Toichi E, Tachibana T, Furukawa F. Rapid improvement of psoriasis vulgaris during drug-induced agranulocytosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:391-5.
67. Deletion of the late cornified envelope genes LCE3C and LCE3B is associated with psoriasis in a Chinese population. Li M, Wu Y, Chen G, Yang Y, Zhou D, Zhang Z. *J Invest Dermatol*. 2011 Aug;131(8):1639-43.
68. Gambichler T, Kobus S, Kobus A, Tigges C, Scola N, Altmeyer P et al. Expression of antimicrobial peptides and proteins in etanercept-treated psoriasis patients. *Regul Pept*. 2011 Apr 11;167(2-3):163-6.
69. Tschachler E. Psoriasis: the epidermal component. *Clinics in Dermatol* 2007;25:589-95.

70. Chung Y, Chang SH, Martinez GJ, Yang XO, Nurieva R, Kang HS et al. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity*. 2009 Apr 17;30(4):576-87.
71. Xia Y-P, Li B, Hylton D, Detmar M, Yancopoulos GD, Rudge JS. Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis. *Blood*. 2003 Jul 1;102(1):161-8.
72. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, Johnson-Huang LM, Nograles KE, White TR et al (2010) Identification of TNF-related apoptosis-inducing ligand and other molecules that distinguish inflammatory from resident dendritic cells in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 125(6):1261, 8.e9.
73. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P (2005) Serum levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2005(5):273–279.
74. Summers deLuca L, Gommerman JL (2012) Fine-tuning of dendritic cell biology by the TNF superfamily. *Nat Rev Immunol* 12(5):339–351.
75. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suárez-Fariñas M, Suárez Fariñas M et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med*. 2007 Dec 24;204(13):3183-94.
76. Eissner G, Kolch W, Scheurich P. Ligands working as receptors: reverse signaling by members of the TNF superfamily enhance the plasticity of the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004 Oct;15(5):353-66.
77. Gaur U, Aggarwal BB. Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily. *Biochem Pharmacol*. 2003 Oct 15;66(8):1403-8.
78. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor

superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*. 2001 Feb 23;104(4):487-501.

79. Harden JL, Johnson-Huang LM, Chamian MF, Lee E, Pearce T, Leonardi CL et al. Humanized anti-IFN- γ (HuZAF) in the treatment of psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb;135(2):553-6.
80. Sofen H, Smith S, Matheson RT, Leonardi CL, Calderon C, Brodmerkel C et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Apr;133(4):1032-40.
81. Kryczek I, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Aphale A, Vatan L et al. Induction of IL-17+ T cell trafficking and development by IFN- γ : mechanism and pathological relevance in psoriasis. *J Immunol*. 2008 Oct 1;181(7):4733-41.
82. La Mantia L, Capsoni F. Psoriasis during interferon beta treatment for multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2010 Jun;31(3):337-9.
83. Downs AM, Dunnill MG. Exacerbation of psoriasis by interferon-alpha therapy for hepatitis C. *Clin Exp Dermatol*. 2000 Jun;25(4):351-2.
84. Tigalanova M, Bjerke JR, Gallati H, Degré M, Jablonska S, Majewski S et al. Serum levels of interferons and TNFalpha are not correlated to psoriasis activity and therapy. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1994;186:25-27.
85. Van der Fits L, van der Wel LI, Laman JD, Prens EP, Verschuren MCM. In psoriasis lesional skin the type I interferon signaling pathway is activated, whereas interferon-alpha sensitivity is unaltered. *J Invest Dermatol* 2004;122(1):51-60.
86. Eriksen KW, Lovato P, Skov L, Krejsgaard T, Kaltoft K, Geisler C et al. Increased sensitivity to interferon-alpha in psoriatic T cells. *J Invest Dermatol* 2005;125(5):936-944.

87. Gregorio J, Meller S, Conrad C, Di Nardo A, Homey B, Lauerma A et al. Plasmacytoid dendritic cells sense skin injury and promote wound healing through type I interferons. *J Exp Med* 2010;207(13):2921–2930.
88. Santini SM, Lapenta C, Donati S, Spadaro F, Belardelli F, Ferrantini M. Interferon- α -conditioned human monocytes combine a Th1-orienting attitude with the induction of autologous Th17 responses: role of IL-23 and IL-12. *PLoS One*. 2011 Feb 28;6(2):e17364.
89. Ji-Qing Hao. Targeting Interleukin-22 in Psoriasis. *Inflammation*. 2014 Feb;37(1):94-9.
90. Duvallet E, Semerano L, Assier E, Falgarone G, Boissier MC. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med*. 2011 Nov;43(7):503-11.
91. Malakouti M, Brown GE, Wang E, Koo J, Levin EC. The role of IL-17 in psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2015 Feb;26(1):41-4.
92. Yilmaz SB, Cicek N, Coskun M, Yegin O, Alpsoy E: Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2012;304:465-9.
93. Diluvio L, Vollmer S, Besgen P, Ellwart JW, Chimenti S, Prinz JC. Identical TCR beta-chain rearrangements in streptococcal angina and skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. *J Immunol* 2006;176:7104–11.
94. McFadden JP, Baker BS, Powles AV, Fry L. Psoriasis and streptococci: the natural selection of psoriasis revisited. *Br J Dermatol*. 2009;160(5):929-37.
95. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol*. 2004;135(1):1-8.
96. Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Sigurdsson MI, Petersen H et al. Improvement of psoriasis after tonsillectomy is associated with a decrease in the frequency of

- circulating T cells that recognize streptococcal determinants and homologous skin determinants. *J Immunol* 2012;188:5160–5.
97. Chen H, Hayashi G, Lai OY, Dilthey A, Kuebler PJ, Wong TV et al. Psoriasis patients are enriched for genetic variants that protect against HIV-1 disease. *PLOS Genetics* 2012;8: e1002514.
98. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol* 2010;49:1351–61.
99. Afshar M, Martinez AD, Gallo RL, Hata TR. Induction and exacerbation of psoriasis with interferon alpha therapy for hepatitis C: a review and analysis of 36 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:771–8.
100. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, King Y, Groves R, Hyrich KL et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-TNF- α therapy. Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:209–15.
101. Cohen AD, Bonne D, Reuveni H, Vardy DA, Naggan L, Halevy S. Drug exposure and psoriasis vulgaris: case-control and case-crossover studies. *Acta Dermatovenereol* 2005;85:299–303.
102. Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, Meier CR. Association between beta-blockers, other antihypertensive drugs and psoriasis: population-based case-control study. *Br J Dermatol* 2008;158:1299–307.
103. Ryan TJ, Baker H. The prognosis of generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 1971;85:407–11.
104. Zhu KJ, Zhu CY, Fan YM. Alcohol consumption and psoriatic risk: a meta-analysis of case-control studies. *J Dermatol*. 2012;39(9):770-3.
105. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2014;170:304–14.

106. Naldi L, Mercuri SR. Smoking and psoriasis: from epidemiology to pathomechanisms. *J Invest Dermatol.* 2009;129(12):2741-3.
107. Li W, Han J, Choi HK, Qureshi AA. Smoking and risk of incident psoriasis among women and men in the United States: a combined analysis. *Am J Epidemiol.* 2012;175(5):402-13.
108. Michaëlsson G, Gustafsson K, Hagforsen E. The psoriasis variant palmoplantar pustulosis can be improved after cessation of smoking. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(4):737-8.
109. Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. *Dermatol Clin* 2005;23:681–94.
110. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2010;146:891–5.
111. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(3):241-8.
112. Lambert J, Dowlathshahi EA, de la Brassinne M, Nijsten T. A descriptive study of psoriasis characteristics, severity and impact among 3,269 patients: results of a Belgian cross sectional study (BELPSO). *Eur J Dermatol* 2012;22:231–7.
113. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol* 1992;128:39–42.
114. Ergin S, Elçin G, Şahin S. Grup B Streptokoklara Bağlı Perianal Selülit Sonrası Tetiklenen Bir Guttat Psöriazis Olgusu. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2009; 3: 70-72.
115. Ko HC, Jwa SW, Song M, Kim MB, Kwon KS. Clinical course of guttate psoriasis: long-term follow-up study. *J Dermatol* 2010;37:894–9.

116. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, Chalmers RJ, Chimenti S, Krueger GG et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol* 2007;156:258–62.
117. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo BF Jr et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: From the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:655–62.
118. Boyd AS, Menter A. Erythrodermic psoriasis. Precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:985–91.
119. Gür G. Psoriyazisde Klinik Spektrum. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*. 2012;5(3);21-6.
120. Setta-Kaffetzi N, Navarini AA, Patel VM, Pullabhatla V, Pink AE, Choon SE et al. Rare pathogenic variants in IL36RN underlie a spectrum of psoriasis-associated pustular phenotypes. *J Invest Dermatol* 2013;133:1366–9.
121. Carrier Y, Ma HL, Ramon HE, Napierata L, Small C, O'Toole M et al. Interregulation of Th17 cytokines and the IL-36 cytokines in vitro and in vivo: implications in psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2011;131:2428–37.
122. Hussain S, Berki DM, Choon SE, Burden AD, Allen MH, Arostegui JI et al. IL36RN mutations define a severe autoinflammatory phenotype of generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Apr;135(4):1067-70.e9.
123. Happle R. Superimposed segmental manifestation of polygenic skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:690–9.
124. Seitz CS, Garbaraviciene J, Bröcker EB, Hamm H. Superimposed linear psoriasis: differential therapeutic response of linear and nonlinear lesions. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:e177–9.

125. Arnold AW, Happle R, Itin PH. Superimposed linear psoriasis unmasked by therapy with adalimumab. *Eur J Dermatol* 2010;20:573–4.
126. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol* 2010;162:633–6.
127. Paller AS, Mercy K, Kwasny MJ, Choon SE, Cordoro KM, Girolomoni G et al. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity. An international cross-sectional study. *JAMA Dermatol* 2013;149:166–76.
128. Morris A, Rogers M, Fischer G, Williams K. Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. *Pediatr Dermatol* 2001;18:188–98.
129. Neville EA, Finn OA. Psoriasiform napkin dermatitis. *Br J Dermatol* 1975;92:279–85.
130. Kwon HH, Na SJ, Jo SJ, Youn JI. Epidemiology and clinical features of pediatric psoriasis in tertiary referral psoriasis clinic. *J Dermatol* 2012;39:260–4.
131. Kwon HH, Kwon IH, Youn JI. Clinical study of psoriasis occurring over the age of 60 years: is elderly-onset psoriasis a distinct subtype? *Int J Dermatol* 2012;51:53–8.
132. Fernandez-Torres RM, Paradelo S, Fonseca E. Psoriasis in patients older than 65 years. A comparative study with younger adult psoriatic patients. *J Nutr Health Aging* 2012;16:586–91.
133. Rutter KJ, Watson RE, Cotterell LF, Brenn T, Griffiths CE, Rhodes LE. Severely photosensitive psoriasis: a phenotypically defined patient subset. *J Invest Dermatol* 2009;129:2861–7.
134. Fernandes S, Pinto GM, Cardoso J. Particular clinical presentations of psoriasis in HIV patients. *Int J STD AIDS* 2011;22:653–4.
135. Morar N, Willis-Owen SA, Maurer T, Bunker CB. HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management. *Lancet Infect Dis* 2010;10:470–8.

136. Menon K, Van Voorhees AS, Bebo BF Jr, Gladman DD, Hsu S, Kalb RE et al. Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:291–9.
137. Park JY, Hyun Rim J, Beom Choe Y, Il Youn J. Facial psoriasis: comparison of patients with and without facial involvement. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Apr;50(4):582-4.
138. Augustin M, Reich K, Blome C, Schäfer I, Laass A, Radtke MA. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br J Dermatol* 2010;163:580–5.
139. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(1):1-27.
140. Rehal B, Modjtahedi BS, Morse LS, Schwab IR, Maibach HI. Ocular psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:1202–12.
141. Burden-TehE, MurphyR. Psoriasis and uveitis – should we be asking about eye symptoms? *Br J Dermatol* 2014;170:756–7.
142. ZeboulonN, DougadosM, GossecL. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2008;67:955–9.
143. Lloyd P, Ryan C, Menter A. Psoriatic arthritis: an update. *Arthritis*. 2012;2012:1-6.
144. Duarte GV, Faillace C, Freire de Carvalho J. Psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(1):147-56.
145. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arth Rheum* 1973;3:55–78.
146. Ruderman EM, Tambar S. Psoriatic arthritis: prevalence, diagnosis, and review of therapy for the dermatologist. *Dermatol Clin*. 2004;22(4):477-86.

147. Eder L, Gladman DD. Psoriatic arthritis: phenotypic variance and nosology. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15:316.
148. Weedon D. The psoriasiform reaction pattern. In: *Weedon's Skin Pathology*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2010; p.78.
149. Gülekon A. Psoriasis ve Komorbiditeler. *Turkderm*. 2008;42(2):23–5.
150. BernsteinCN, WajdaA, BlanchardJF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*2005;129:827–36.
151. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol*2010;90:147–51.
152. DowlatsahiEA, WakkeeM, ArendsLR and NijstenT. The prevalence and incidence of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*2014;134:1542–51.
153. Boffetta P, Gridley G, Lindelof B. Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. *J Invest Dermatol* 2001;117:1531–7.
154. Nijsten TEC, Stern RS. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen and ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol*2003;121:252–8.
155. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126:2194–201.
156. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005;165(22):2644-50.

157. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 548-53.
158. Lam DW, LeRoith D. Metabolic Syndrome. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM et al. *Endotext* [Internet] South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.2015 May 19.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278936/>
159. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol* 2012;132:556–62.
160. Zindancı I, Albayrak O, Kavala M, Kocaturk E, Can B, Sudogan S et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *Scientific World Journal*. 2012;2012:312463.
161. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:654–62.
162. Armesto S, Coto-Segura P, Osuna CG, Cambor PM, Santos-Juanes J. Psoriasis and hypertension: a case–control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:785–8.
163. Koebnick C, Black MH, Smith N, Der-Sarkissian JK, Porter AH, Jacobsen SJ et al. The association of psoriasis and elevated blood lipids in overweight and obese children. *J Pediatr* 2011;159:577–83.
164. Cheng J, Kuai D, Zhang L, Yang X, Qiu B. Psoriasis increased the risk of diabetes: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res* 2012;304:119–25.
165. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes* 2013;2:e54.

166. Tobin AM, Hackett CB, Rogers S, Collins P, Richards HL, O'Shea D et al. Body mass index, waist circumference and HOMA-IR correlate with the Psoriasis Area and Severity Index in patients with psoriasis receiving phototherapy. *Br J Dermatol* 2014;171:436–8.
167. Ergun T, Seckin Gencosmanoglu D, Karakoc-Aydiner E, Salman A, Tekin B, Bulbul-Baskan E et al. Prevalence of obesity in paediatric psoriasis and its impact on disease severity and progression. *Australas J Dermatol*. 2016 May 31. doi: 10.1111/ajd.12491.
168. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlott M, Jørgensen CH, Lindhardsen J, Olesen JB et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med* 2011;270:147–57.
169. Altekin ER, Koç S, Karakaş MS, Yanıkoğlu A, Başarıcı I, Demir I, et. al. Determination of subclinical atherosclerosis in plaque type psoriasis patients without traditional risk factors for atherosclerosis. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012 Oct;40(7):574-80.
170. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007;190:1-9.
171. Stern RS, Huibregtse A. Very severe psoriasis is associated with increased noncardiovascular mortality but not with increased cardiovascular risk. *J Invest Dermatol* 2011;131:1159–61.
172. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, Vecchio FM et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol* 2009;51:778–86.
173. Dreier J, Weitzman D, Shapiro J, Davidovici B, Cohen AD. Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a case–control study. *Br J Dermatol* 2008;159:956–60.
174. Kluger N, Bessis D, Guillot B, Girard C. Acute respiratory distress syndrome complicating generalized pustular psoriasis

- (psoriasis-associated aseptic pneumonitis). *J Am Acad Dermatol* 2011;64:1154–8.
175. Merola JF, Wu S, Han J, Choi HK, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and risk of gout in US men and women. *Ann Rheum Dis*. 2015 Aug;74(8):1495-500.
176. Cohen-Barak E, Nachum Z, Rozenman D, Ziv M. Pregnancy outcomes in women with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1041–7.
177. Yang YW, Chen CS, Chen YH, Lin HC. Psoriasis and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:71–7.
178. Alpsoy E, Şenol Y, Bilgiç Temel A, Baysal GÖ, Akman Karakaş A. Psoriasisde içselleştirilmiş stigmatizasyon (damgalanma) ölçeğinin güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türkderm* 2015; 49: 45-9.
179. Akyol M, Alper S, Atakan N, Bülbül Başkan E, Gürer MA, Koç E ve ark. Türkiye Psoriasis Tedavi Klavuzu-2016. *Turkderm*. 2016; 50(1): 1-1.
180. Cornell RC, Stoughton RB. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis. *Arch Dermatol*. 1985;121(1):63-7.
181. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB et al; American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):643-59.
182. Bae YS, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M et al. National Psoriasis Foundation. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(3):459-77.
183. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, Cambazard F, Chu AC, Decroix J et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate

- formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2002;205(4):389-93.
184. Veraldi S, Caputo R, Pacifico A, Peris K, Soda R, Chimenti S. Short contact therapy with tazarotene in psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2006;212(3):235-7.
185. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K et al. S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012 Mar;10 Suppl 2:S1-95.
186. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol*. 1999 Jan;38(1):16-24.
187. Fitzmaurice S, Bhutani T, Koo J. Goeckerman regimen for management of psoriasis refractory to biologic therapy: The University of California San Francisco experience. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:648–9.
188. Soares TF, Davis MD. Success of Goeckerman treatment in 2 patients with psoriasis not responding to biological drugs. *Arch Dermatol* 2007;143:950–1.
189. van de Kerkhof PC, Barker J, Griffiths CE, Kragballe K, Mason J, Menter A et al. Psoriasis: consensus on topical therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:859-70.
190. Wong T, Hsu L, Liao W. Phototherapy in psoriasis: a review of mechanisms of action. *J Cutan Med Surg*. 2013 Jan-Feb;17(1):6-12.
191. Racz E, Prens EP. Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015 Jan;33(1):79-89.
192. Cameron H, Dawe RS, Yule S, Murphy J, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized, observer-blinded trial of twice vs. three times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2002;147:973–8.
193. Yılmaz E, Yılmaz F, Yerebakan O. Psoriasis vulgaris tedavisinde etkili bir seçenek: asitretin ile PUVA kombinasyonu (Re-PUVA). *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi* 2002;12:204-208.

194. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: where are we now? *J Am Acad Dermatol.* 2003 Aug;49(2 Suppl):S66-77.
195. Strober BE, Menon K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Oct;53(4):652-9.
196. Meephansan J, Ruchusatsawat K, Sindhupak W, Thorner PS, Wongpiyabovorn J. Effect of methotrexate on serum levels of IL-22 in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2011 Jul-Aug;21(4):501-4.
197. Bath RK, Brar NK, Forouhar FA, Wu GY. A review of methotrexate-associated hepatotoxicity. *J Dig Dis.* 2014 Oct;15(10):517-24.
198. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Dec;29(12):2277-94.
199. Thomas JA, Aithal GP. Monitoring liver function during methotrexate therapy for psoriasis: are routine biopsies really necessary? *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(6):357-63.
200. Chalmers RJ, Kirby B, Smith A. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Br J Dermatol.* 2005 Mar;152(3):444-50.
201. Aydin F, Canturk T, Senturk N, Turanli AY. Methotrexate and ciclosporin combination for the treatment of severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2006 Jul;31(4):520-4.
202. Mahajan R, Kaur I, Kanwar AJ. Methotrexate/narrowband UVB phototherapy combination vs. narrowband UVB phototherapy in the treatment of chronic plaque-type

- psoriasis--a randomized single-blinded placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 May;24(5):595-600.
203. van Geel MJ, Oostveen AM, Hoppenreijns EP, Hendriks JC, van de Kerkhof PC, de Jong EM et al. Methotrexate in pediatric plaque-type psoriasis: Long-term daily clinical practice results from the Child-CAPTURE registry. *J Dermatolog Treat*. 2015 Oct;26(5):406-12.
 204. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70.
 205. Thielen AM and Saurat JH. Retinoids. In Bologna JL, Jorizzo JL., Schaffer JV Ed. 3rd ed. New York:Elsevier Saunders; 2012. Volume two.p.2089-2103.
 206. Sarkar R, Chugh S, Garg VK. Acitretin in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013 Nov-Dec;79(6):759-71.
 207. Dogra S, Yadav S. Acitretin in psoriasis: an evolving scenario. *Int J Dermatol*. 2014 May;53(5):525-38.
 208. Carretero G, Ribera M, Belinchón I, Carrascosa JM, Puig L, Ferrandiz C et al. Guidelines for the use of acitretin in psoriasis. Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 Sep;104(7):598-616.
 209. Buccheri L, Katchen BR, Karter AJ, Cohen SR. Acitretin therapy is effective for psoriasis associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol*. 1997 Jun;133(6):711-5.
 210. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, Brown MD, Siegel MT, Hartley AH et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med*. 1991 Jan 31;324(5):277-84.
 211. Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol*. 2010 May;62(5):838-53.

212. Haider AS, Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Zaba LC, Cardinale I, Khatcherian A et al. Identification of cellular pathways of "type 1," Th17 T cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. *J Immunol.* 2008;180(3):1913-20.
213. Alvarez-Arroyo MV, Yagüe S, Wenger RM, Pereira DS, Jiménez S, González-Pacheco FR et al. Cyclophilin-mediated pathways in the effect of cyclosporin A on endothelial cells: role of vascular endothelial growth factor. *Circ Res.* 2002;91(3):202-9.
214. Maza A, Montaudie Aractingi S, Aubin FH, Sbidian E, Gallini A, et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 May;25 Suppl 2:19-27.
215. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol.* 2004 May;150 Suppl 67:11-23.
216. Hazarika D. Generalized pustular psoriasis of pregnancy successfully treated with cyclosporine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009 Nov-Dec;75(6):638.
217. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol.* 2005;152(5):861-7.
218. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009 Nov;161(5):987-1019.
219. Wang J, Zhan Q, Zhang L. A systematic review on the efficacy and safety of Infliximab in patients with psoriasis. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(2):431-7.

220. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007;56(9):1226-31.
221. Puertas-Abreu E, Polanco ER, Azocar M, Mundarain LA, Nuñez-Sotelo CM, Montaña R et al; GRUPO GRUVES: grupo Venezolano para el Estudio de las Espondiloartritis. Onset of lupus like syndrome in patients with spondyloarthritis treated with anti-TNF- α . *Int Arch Med*. 2012;5(1):7.
222. Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, Korzenik JR. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(11-12):1318-27.
223. Romero-Maté A, García-Donoso C, Córdoba-Guijarro S. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis/psoriatic arthritis: an updated review. *Am J Clin Dermatol*. 2007;8(3):143-55.
224. Carrascosa JM, van Doorn MB, Lahfa M, Nestle FO, Jullien D, Prinz JC. Clinical relevance of immunogenicity of biologics in psoriasis: implications for treatment strategies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Nov;28(11):1424-30.
225. Grunewald S, Jank A. New systemic agents in dermatology with respect to fertility, pregnancy, and lactation. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015 Apr;13(4):277-89.
226. Ostensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2014 May;1317:32-8.
227. Johnston A, Xing X, Swindell WR, Kochkodan J, Riblett M, Nair RP et al. Susceptibility-associated genetic variation at IL12B enhances Th1 polarization in psoriasis. *Hum Mol Genet*. 2013 May 1;22(9):1807-15.

228. Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, Jinju F, Meile T, Binzhu L et al. Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2014 Aug;39(6):696-707.
229. López-Ferrer A, Vilarrosa E, Puig L. Secukinumab (AIN457) for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(11):1177-88.
230. Bubna AK. Metformin - For the dermatologist. *Indian J Pharmacol*. 2016 Jan-Feb;48(1):4-10.
231. Badr D, Kurban M, Abbas O. Metformin in dermatology: an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Nov;27(11):1329-35.
232. Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RB, Klein TE. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2012 Nov;22(11):820-7.
233. Liu Y, Yang F, Ma W, Sun Q. Metformin inhibits proliferation and proinflammatory cytokines of human keratinocytes in vitro via mTOR-signaling pathway. *Pharm Biol*. 2016 Jul;54(7):1173-8.
234. Arun B, Loffeld A. Long-standing hidradenitis suppurativa treated effectively with metformin. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 920–921.
235. Verdolini R, Clayton N, Smith A, Alwash N, Mannello B. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: a little help along the way. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Sep;27(9):1101-8.
236. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N. (yazım komitesi) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. 8. baskı: Mayıs 2016.
http://www.turkendokrin.org/files/DIYABET_web.pdf
237. Upala S, Sanguankeo A. Effect of lifestyle weight loss intervention on disease severity in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2015 Aug;39(8):1197-202.

238. Lajevardi V, Hallaji Z, Daklan S, Abedini R, Goodarzi A, Abdolreza M. The efficacy of methotrexate plus pioglitazone vs. methotrexate alone in the management of patients with plaque-type psoriasis: a single-blinded randomized controlled trial. *Int J Dermatol*. 2015 Jan;54(1):95-101.
239. Dogra S, Mahajan R. Systemic methotrexate therapy for psoriasis: past, present and future. *Clin Exp Dermatol*. 2013 Aug;38(6):573-88.
240. De Vecchis R, Baldi C, Palmisani L. Protective effects of methotrexate against ischemic cardiovascular disorders in patients treated for rheumatoid arthritis or psoriasis: novel therapeutic insights coming from a meta-analysis of the literature data. *Anatol J Cardiol*. 2016 Jan;16(1):2-9.
241. Bo S, Benso A, Durazzo M, Ghigo E. Does use of metformin protect against cancer in Type 2 diabetes mellitus? *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 231–235.
242. Del Barco S, Vazquez-Martin A, Cufí S, Oliveras-Ferraros C, Bosch-Barrera J, Joven J et al. Metformin: multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget*. 2011 Dec;2(12):896-917.
243. Salt IP, Palmer TM. Exploiting the anti-inflammatory effects of AMP-activated protein kinase activation. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012 Aug;21(8):1155-67.
244. Hadi NR, Al-Amran FG, Swadi A. Metformin ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012 Jul;3(3):248-53.
245. Altobelli E, Petrocelli R, Marziliano C, Fagnoli MC, Maccarone M, Chimenti S et al. Family history of psoriasis and age at disease onset in Italian patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2007 Jun;156(6):1400-1.
246. Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol*. 2000;17(3):174-8.

247. Machado-Pinto J, Diniz Mdos S, Bavoso NC. Psoriasis: new comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2016 Jan-Feb;91(1):8-14.
248. Albareda M, Ravella A, Castelló M, Saborit S, Peramiquel L, Vila L. Metabolic syndrome and its components in patients with psoriasis. *Springerplus*. 2014 Oct 17;3:612.
249. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007 Jul;157(1):68-73.
250. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chu SY, Chen CK, Chang YT et al. Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol*. 2008 Dec;144(12):1571-5.
251. Bongiorno MR, Doukaki S, Rizzo D, Aricò M. The prevalence of the obesity in patients with moderate to severe psoriasis in Sicily populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Jan;24(1):92-3.
252. Nisa N, Qazi MA. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010 Nov-Dec;76(6):662-5.
253. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug;71(8):1273-7.
254. Mebazaa A, El Asmi M, Zidi W, Zayani Y, Cheikh Rouhou R, El Ounifi S et al. Metabolic syndrome in Tunisian psoriatic patients: prevalence and determinants. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jun;25(6):705-9.
255. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Feb;24(2):e13-8.

256. Gundogan K, Bayram F, Gedik V, Kaya A, Karaman A, Demir O et al. Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. *Arch Med Sci.* 2013 Apr 20;9(2):243-53.
257. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003 Aug 14;349(7):658-65.
258. Flytström I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008 Jan;158(1):116-21.
259. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008 Mar;158(3):558-66.
260. Fernández-Torres RM, Pita-Fernández S, Fonseca E. Quality of life and related factors in a cohort of plaque-type psoriasis patients in La Coruña, Spain. *Int J Dermatol.* 2014 Nov;53(11):e507-11.
261. Silva MF, Fortes MR, Miot LD, Marques SA. Psoriasis: correlation between severity index (PASI) and quality of life index (DLQI) in patients assessed before and after systemic treatment. *An Bras Dermatol.* 2013 Sep-Oct;88(5):760-3.
262. Çakmur H, Derviş E. The relationship between quality of life and the severity of psoriasis in Turkey. *Eur J Dermatol.* 2015 Apr;25(2):169-76.
263. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology.* 2008;216:260–270.

264. Singh S, Bhansali A. Randomized placebo control study of insulin sensitizers (Metformin and Pioglitazone) in psoriasis patients with metabolic syndrome (Topical Treatment Cohort). *BMC Dermatol.* 2016 Aug 17;16(1):12.



10. EKLER

EK-1. MS'li hastalara önerilen yaşam tarzı değişiklikleri

Besin içeriği	Önerilen alım
Doymuş yağ	Toplam kaloringin %7'sinden az
Çoklu doymamış yağ	Toplam kaloringin %10'una kadar
Tekli doymamış yağ	Toplam kaloringin %20'sine kadar
Toplam yağ	Toplam kaloringin %25-35'i
Karbohidrat	Toplam kaloringin %50-60'ı
Lif	20-30 gr/gün
Protein	Toplam kaloringin yaklaşık %15'i
Kolesterol	Günlük 200 mg'dan az
Toplam kalori (enerji)	Enerji alımı ve harcamasının istenen vücut ağırlığını devam ettirecek/kilo alımını önleyecek şekilde ayarlama
Egzersiz önerisi	Günlük en az 30 dk orta yoğunlukta fiziksel aktivite (yaş, cinsiyet ve kardiyovasküler kapasiteye göre düzenlenecek şekilde)

Referans:

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002 Dec 17;106(25):3143-421.

EK-2. Psöriazis hasta takip formu

Genel bilgiler

ad-soyad

yaş

cinsiyet

adres-telefon no

boy-kilo

meslek

sigara

alkol

bilinen komorbiditeler (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, koroner arter hastalığı, tiroid hastalığı, hepatostetoz, polikistik over sendromu, diğer)

kullanılan ilaçlar

ailede komorbiditeler (diyabet, hipertansiyon, dislipidemi)

MS kriterleri

Psöriazis hastalık özellikleri:

Süre

tırnak tutulumu

eklem tutulumu

ailede psöriazis öyküsü

PAŞİ, VYA ve DYKİ skorları

0. ay (başlangıç)

2. ay

4. ay

EK-3. DYKİ

Bu sayfadaki sorular sadece son 1 hafta (son 7 gün) ile ilgilidir. Aşağıdaki tüm soruları sadece son 1 haftayı (son 7 günü) düşünerek cevaplayınız...

1. Geçen hafta boyunca, cildinizde ne kadar kaşıntı oluştu?	O Çok fazla	O Fazla	O Az	O Hiç	
2. Geçen hafta boyunca, cildiniz nedeniyle ne kadar sıkıldınız veya mahcup oldunuz?	O Çok fazla	O Fazla	O Az	O Hiç	
3. Geçen hafta boyunca, cildiniz alışveriş yapmanıza veya eviniz ya da bahçenizle ilgilenmenize ne kadar engel oldu ?	O Çok fazla	O Fazla	O Az	O Hiç	O İlgili değil
4. Geçen hafta boyunca, cildiniz elbise giymenize (seçmenize) ne kadar etkili oldu?	O Çok fazla	O Fazla	O Az	O Hiç	O İlgili değil
5. Geçen hafta boyunca, cildiniz sosyal veya boş vakit etkinliklerini ne kadar etkiledi?	O Çok fazla	O Fazla	O Az	O Hiç	O İlgili değil
6. Geçen hafta boyunca, cildiniz herhangi bir spor yapmanızda size ne kadar güçlük oluşturdu ?	O Çok fazla	O Fazla	O Az	O Hiç	O İlgili değil
7. Geçen hafta boyunca, cildinizin	O Evet	O Hayır	O İlgili değil		

durumu sizi işinizden veya çalışmanızdan alıkoydu mu?					
7.1. Eğer yanıtınız "Hayır" ise, geçen hafta boyunca cildinizin durumu iş yaparken ya da çalışırken ne kadar sorun yarattı ?	O Fazla	O Az	O Hiç		
8. Geçen hafta boyunca, cildinizin durumu eşinizle, arkadaşınızla ya da akrabalarınızla ne kadar sorun yarattı ?	O Çok fazla	O Fazla	O Az	O Hiç	O İlgili değil
9. Geçen hafta boyunca cildinizin durumu cinsel hayatınızda ne kadar sorun yarattı?	O Çok fazla	O Fazla	O Az	O Hiç	O İlgili değil
10. Geçen hafta boyunca, cildinizin tedavisi yüzünden ne kadar problem oluştu ?	O Çok fazla	O Fazla	O Az	O Hiç	O İlgili değil

Referans:

1. Finlay AY, Khan GK. *Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994 May;19(3):210-6.*
2. Öztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Fiahin MT: *Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. Int J Dermatol 2006;45:1300-7.*