



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**PSORİASİS HASTALARINDA TIRNAK TUTULUMUNUN
KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Adem ÖZDEMİR

Antalya 2021



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**PSORİASİS HASTALARINDA TIRNAK TUTULUMUNUN
KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Adem ÖZDEMİR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ertan YILMAZ

‘Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir’

Antalya 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteklerini hep üzerimde hissettiğim,
asistanları olmaktan gurur duyduğum değerli hocalarıma,
Birlikte çalışmaktan her zaman çok büyük keyif aldığım tüm asistan
arkadaşlarım, hemşire arkadaşlarım ve klinik personelimize,
Ayrıca bana her anımda destek ve yardımcı olan annem, babam ve kardeşlerime

Teşekkür ve sevgilerimle...

Dr. Adem ÖZDEMİR

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Tarihçe	2
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Etyopatogenez	5
2.5. Genetik	8
2.6. Tetikleyici faktörler	10
2.7. Klinik	13
2.7.1. Kronik plak psoriasis	14
2.7.2. Guttat psoriasis	15
2.7.3. Eritrodermik psoriasis	16
2.7.4. Palmoplantar plak psoriasis	17
2.7.5. Palmoplantar püstüler psoriasis	17
2.7.6. Hallopeau'nun akrodermatitis kontinuası	19
2.7.7. Yaygın püstüler psoriasis	20
2.7.8. İnvers ve genital psoriasis	21
2.7.9. Eklem psoriasisi (Psoriatik artrit)	21
2.8. Tırnak psoriasisi	24

2.8.1. Tanım	24
2.8.2. Tırnak anatomisi.....	25
2.8.3. Epidemiyoloji	28
2.8.4. Patofizyoloji	28
2.8.5. Klinik.....	30
2.8.6. Dermoskopi	34
2.8.7. Tırnak psoriasisi şiddetinin değerlendirilmesi	34
2.8.8. Histopatoloji	37
2.8.9. Ayırıcı tanı.....	38
2.8.10. Tedavi.....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	57
4. BULGULAR.....	59
5. TARTIŞMA.....	86
6. SONUÇLAR.....	104
7. ÖZET	108
9. KAYNAKLAR.....	112
10. EKLER	136

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMP:..... Antimikrobiale peptitler

cAMP:.....Siklik adenozin monofosfat

CASPAR:.....Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
kriterleri

DM:..... Diabetes mellitus

GM-CSF:..... Granülosit monosit koloni stimüle edici faktör

HPL:..... Hiperlipidemi

HT:..... Hipertansiyon

MAPK:..... Mitojen-aktive protein kinaz

MDH:.....Miyeloid dentritik hücre

NAPSİ:..... Nail Psoriasis Area Severity Index

NGF:..... Nerve growth factor

PASİ:..... Psoriasis Area Severity Index

PDH:..... Plazmasitoid dentritik hücreler

PGA:.....Physician Global Assessment

PPASİ:..... Palmoplantar Psoriasis Alan Şiddet İndeksi

PPPP:..... Palmoplantar püstüler psoriasis

PsA:..... Psoriatik artrit

TLR9:..... Toll like reseptör 9

USG:..... Ultrasonografi

UVR:..... Ultraviyole radyasyon

VEGF:.....Vasküler endotelial büyüme faktörü

VKİ:..... Vücut kitle indeksi

YPP:..... Yaygın püstüler psoriasis



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. PASİ skoru	67
Şekil 4.2. NAPSİ skoru.....	71
Şekil 4.3. PASİ ile NAPSİ korelasyonu	77
Şekil 4.4. NAPSİ ile tırnak yatağı total skoru korelasyonu.....	80
Şekil 4.5. NAPSİ ile tırnak matriksi total skoru korelasyonu.....	81



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. Demografik özellikler.....	60
Çizelge 4.2. Ek hastalık ve ilaç kullanım özellikleri	61
Çizelge 4.3. Psoriasis hastalığı ile ilgili özellikler.....	62
Çizelge 4.4. Psoriasis hastalığı klinik tipleri	63
Çizelge 4.5. Psoriasis hastalığının aktif tutulum yerleri	64
Çizelge 4.6. Önceden tedavi alma durumu ve alınan tedaviler ile ilgili özellikler.....	65
Çizelge 4.7. Tırnak tutulumu ile ilgili özellikler	66
Çizelge 4.8. Sağ el parmak tırnaklarının özellikleri	68
Çizelge 4.9. Sol el parmak tırnaklarının özellikleri.....	69
Çizelge 4.10. Lezyonların görülme durumları.....	69
Çizelge 4.11. Tırnak matriksi ve yatağı skorları.....	70
Çizelge 4.12. Tırnak matriksi ve yatağı tutulumu	70
Çizelge 4.13. Sosyodemografik özelliklere göre tırnak tutulumu	72
Çizelge 4.14. Hastalık ile ilgili özelliklere göre tırnak tutulumu	73
Çizelge 4.15. Ek hastalıklara göre tırnak tutulumu	74
Çizelge 4.16. Aktif tutulum yerlerine göre tırnak tutulumu	75
Çizelge 4.17. Tedavi alma durumuna göre tırnak tutulumu	76
Çizelge 4.18. Psoriasis alt tiplerine göre tırnak yatak ve matriks tutulumları	76
Çizelge 4.19. PASİ ve NAPSİ skorlarının diğer bağımsız değişkenlere göre analizi	78
Çizelge 4.20. PASİ ve NAPSİ skorlarının tırnak bulgularına göre analizi .	79
Çizelge 4.21. PASİ ve NAPSİ skorlarının diğer bağımsız değişkenlerle korelasyonu	80
Çizelge 4.22. Sosyodemografik özelliklere göre psoriasis başlangıcı.....	82
Çizelge 4.23. Hastalık ile ilgili özelliklere göre psoriasis başlangıcı	83
Çizelge 4.24. Ek hastalıklara göre psoriasis başlangıcı.....	84
Çizelge 4.25. Psoriasis alt tiplerine göre lezyonlar.....	85

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis keskin sınırlı eritemli, gümüş rengi skuamli plaklar ile karakterize kronik immün aracılı inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Sıklığı dünya genelinde ülke ve etnik gruplara göre değişmekle birlikte yaklaşık %2-4 olup her iki cinsten eşit sıklıkta görülmektedir (1). Sigara, aşırı alkol tüketimi, enfeksiyon, stres ve belirli ilaçlar hastalık başlangıcı ve tekrarlayan atakların gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Psoriasis plakları daha çok diz, dirsek ve saçlı deride görülse de herhangi bir vücut bölgesinde görülebilir. Psoriasis güçlü bir genetik geçişi olan kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır(2). Erken başlangıçlı olan psoriasis HLA-Cw6, B13, ve B57 ile ilişkili iken geç başlangıçlı psoriasis HLA-Cw2 ve B27 ile ilişkilidir(3). Artmış keratinosit proliferasyonu ve ağırlıklı olarak T hücrelerden oluşan lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Başlangıç yaşı, morfolojik görünümü, tutulum yeri, şiddeti, eşlik eden komorbiditeler ve tedaviye yanıt açısından heterojen bir hastalıktır. Deri, tırnak ve eklem tutulumunun yanında birçok komorbidite psoriasise eşlik edebilmektedir. Psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve psikiyatrik hastalık (anksiyete, depresyon) gelişimi riski artmıştır(4), ayrıca psoriasislilerde yaşam kalitesi azalmakta, hem sosyal hem de içselleştirilmiş damgalanma görülmektedir (5).

Psoriasislilerde tırnak tutulumu yaygın görülmekte olup hastaları fiziksel ve sosyal yönden olumsuz etkilemektedir. Psoriasislilerin %80-90'ında hayatının herhangi bir döneminde tırnak tutulumu meydana gelmektedir (6,7). Psoriasislilerde tırnak tutulumu sıklığı ise %10-90 arasında değişmektedir (5,8-15). Psoriasisin tırnak tutulumu ile ilişkili karakteristik klinik özellikler bulunmaktadır. Fakat bu özelliklerin her birinin sıklığı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bununla birlikte her bir parmakta tırnak psoriasis özelliklerinin sıklığını değerlendiren çalışmalar da az sayıdadır. Çalışmamızda psoriasislilerde tırnak tutulum özelliklerini, sıklığını ve hastalık şiddeti ile ilişkisini değerlendirmeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Psoriasis toplumda sık görülen eritemli, keskin sınırlı, üzerinde sedefi renkte beyaz parlak skuamları olan papül ve plaklar ile karakterize derinin kronik inflamatuvar hastalığıdır. Patogenezinde genetik yatkınlık, çevresel tetikleyenler ve immün sistem bozukluğu yer alır, ataklar ve remisyonlar ile kronik bir seyir gösterir. Psoriasisın yaşam kalitesi üzerine etkisi büyük olup insülin bağımlı diyabet, depresyon ve anjina pectoris ile benzer bulunmuştur (16). Dünya sağlık örgütü 2014 yılında psoriasisın ciddi ve bulaşıcı olmayan bir hastalık olduğunu vurgulayıp psoriasisın artan yükünü belirtmiş ve hala aydınlatılması gereken epidemiyolojik özelliklerinin olduğunu ifade etmiştir (17). Ayrıca psoriasisın hastaların yaşam kalitelerini önemli derecede etkilediği belirtilip, damgalanma ve sosyal dışlanma ile mücadele etmenin önemi vurgulanmıştır.

2.2. Tarihçe

Deri hastalıklarının birçoğunun adı antik çağlara kadar uzanmaktadır. Lepra, liken, pemfigus, vitiligo, lupus, psoriasis gibi deri hastalıkları örtüşen bulguları nedeniyle yıllar boyu birbirleri ile karıştırılmış, tanımlanmaları uzun sürmüştür. psoriasis ile ilgili bilinmeyenlerin çokluğu çok eski yıllardan beri kafa karışıklığına neden olmuştur. Günümüze kadar gelen süreçte yapılan araştırmalar, çeşitli verilerin elde edilmesine, patogeneze ve tedavi seçeneklerinde gelişmelere neden olmuştur (18). psoriasis ile ilgili ilk tanımlamalar Hipokrat ve Celsus tarafından yapılmıştır. Ancak hastalık için özgül bir terim kullanılmamıştır. İlk yazılı kanıtlar 3000-5000 yıl öncesinde, Mezopotamya'daki Sümer, Asur ve Babil kil tabletlerine dayanmaktadır (19). Deri hastalıkları Mezopotamya hekimlerince bilinmekle birlikte kesinlikle psoriasis ile ilgili bilgileri içermemektedir. Psoriasisın tarihçesi tıbbın başlangıcına kadar uzanmaktadır. Yunan biliminin altın çağında batı tıbbının babası Hipokrat,

ilahi ve dini işlemlerden ayrı hastalık için “psora” kelimesini kullandı. Bu göz kapağı ve genital bölgede kaşıntılı deri bulgularını anlatmaktaydı. Hastalık ilk olarak Hipokrat (M.Ö. 460-377) tarafından tanımlanmış ve ölümünden 100 yıl sonra Alexandria tarafından yayınlamıştır (20). Antik dönemlerden bu yana bilinmekle birlikte psoriasisın ayrı bir klinik antite olarak tanımlanması 19. yüzyıl başlarına rastlamaktadır. 18. yüzyıla kadar psoriasis, lepranın bir formu olarak kabul edilmiştir. R. Willian, 1798’de psoriasis ve leprayı “lepra greacorum” ve “psoralepra” adlarıyla iki ayrı antite olarak tanımlamıştır. 1841’de Viyanalı bir dermatolog olan Ferdinand von Hebra (1816-1880) bu ayrımı yaparak, psoriasisı ayrı bir hastalık olarak sınıflandırmıştır. 1841’de hastalığın tek bir antite olduğunu bildirmiş ve ‘psoriasis’ ismini bu özel hastalığa veren ilk kişi olmuştur (21). Bazı otörler de hastalığın tanısına yardımcı bulguları (fenomenler, işaretler) tanımladılar. Heinrich Koebner (1838-1904) 1872’de Koebner fenomenini, Henrich Auspitz (1835-1886) psoriyatik lezyonlarda Auspitz fenomenini tanımladı. Daha sonraki yıllarda Hebra, Unna ve William Munro stratum korneumda mikroabseleri (mikropüstüller) ve nötrofilleri gösterdiler. 20. yüzyılda tedavi edilen psoriyatik plakların çevresindeki “Woronoff halkası” tarif edilmiştir. 1927’de püstüler psoriasisde Kogoj’un spongiform püstülü ultramikroskopik araştırmalarda gösterilmiştir. 20. yüzyılın ikinci yarısında, van Scott ve Ekel psoriyatik hastalarda sağlıklı kişilere göre epidermiste hücre sirkülasyonunun 27 günden dört güne kısaldığını göstermişlerdir.

2.3. Epidemiyoloji

Psoriasis tüm dünyada görülebilen bir hastalık olmakla birlikte görülme sıklığı coğrafik bölge ve etnisiteye bağlı olarak değişmektedir. Psoriasis genel toplumda %2-4 sıklıkta görülmektedir (1).Psoriasis prevelansı ile ilgili veriler daha çok yüksek gelir düzeyli ülkelerden gelmekte olup dünyadaki ülkelerin sadece %19’unda psoriasis ile ilgili epidemiyolojik veriler bulunmaktadır.Yaş, cinsiyet, ırk, coğrafik konum, genetik faktörlere göre psoriasis sıklığı farklılık göstermektedir. Farklı çalışmalarda sıklığı %0.27 ile %11.4 arasında değişmektedir. En yüksek

psoriasisprevelansı İskandinav ülkelerinde görülmektedir. Psoriasisin prevelansının arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır(22,23). Prevelanstaki bu artışın insidans artışından değil de artan uzun yaşam süreleri ile ilişkili olduğu öngörülmüştür. Egeberg ve ark. Danimarka’da psoriasis prevelansını %7.9 olarak bildirmişlerdir (24). Schonmann ve ark. İsrail’de psoriasis hastalarının demografik özelliklerini değerlendirdikleri çalışmada psoriasis prevelansı 2011’de %2.5 ve 2017’de %3.8 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca hastalık başlangıç yaşı olarak 30’lu yaşlar ve 60’lı yaşlar olmak üzere bimodal dağılım gözlemlendi ve geç başlangıçlı psoriasis (40 yaşından sonra psoriasis ortaya çıkan) olanlar tüm grubun %51.1’ini oluşturmaktaydı(25). Bölgelere göre bakıldığında psoriasis prevelansı Doğu Asya’da %0.11, Avustralya’da %1.58 ve Batı Avrupa’da ise %1.52’dir (26).Afrika ülkelerinde ise daha düşük sıklıkta (%0,5-1) görülmektedir(27).Dolayısı ile ekvatordan uzak, özellikle kuzey ülkelerinde, soğuk iklim nedeniyle bir prevalans artışı, ekvatora yaklaştıkça ise sıcak Afrika ve Asya ülkelerinde prevalansta azalma söz konusudur(1). Benzer şekilde Cust ve ark.’nın yaptıkları çalışmada enlem arttıkça psoriasis sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Bu durum yüksek enlemlerde UV maruziyeti ve D vitamini sentezi daha az olacağı için psoriasis sıklığında artış olabileceği düşünülmüştür (23). Ayrıca düşük sosyoekonomik düzeyli toplumlarda artmış psoriasis prevelansı bulunmuştur (23). Psoriasis insidansı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır ve ağırlıklı olarak Avrupa ve Kuzey Amerika’da yapılmış olup yıllık insidansı 31.4-521.1/100.000 arasında değiştiği gösterilmiştir (28,29). İngiltere’de tüm yaş gruplarında psoriasis insidansında azalma bildirilmiştir (yıllık insidans 1999’da 159.0/100.000 iken 2013’de 129.0/100.000)(30). Rusya’da yapılan başka bir çalışmada da benzer şekilde psoriasis yıllık insidansında azalma bildirilmiştir (yıllık insidans 2010 yılında 69.8/100.000 iken 2016’da 65.0/100.000)(31). Danimarka’da yapılan bir çalışmada ise psoriasis yıllık insidansının arttığı gösterilmiştir (2003 yılında yıllık insidans 140.0/100.000 iken 2012’de 151.2/100.00’e çıkmıştır)(24). Dolayısı ile psoriasis yıllık insidans ile ilgili veriler ülkelere ve yıllara göre değişkenlik göstermektedir.

2.4. Etyopatogenez

Psoriasis genetik, çevresel ve immün aracılı faktörlerin bir araya gelmesi ile ortaya multifaktoriyel kronik inflamasyonla seyreden bir hastalıktır (32). Baskılanmış inflamasyon ve bunun sonucunda kontrolsüz keratinosit proliferasyonu psoriasisin temel olayıdır. Histopatolojisinde akantoz (epidermal hiperplazi), dermal T hücre, makrofaj, dentritik hücreler ve nötrofillerden oluşan inflamasyon görülür. Neovaskülarizasyon da önemli bir özelliğidir. Doğal ve edinsel immün yanıtta bozulma psoriatik inflamasyon gelişiminden sorumludur (23). Psoriasisin inflamasyon üzerine gelişen otoimmünite ile gelişen bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Plak psoriasiste doğal immün sistem yanıtı ön plana çıkarken püstüller psoriasiste hem doğal immün sistem hem de otoinflamatuvar yanıt ön plandadır. Diğer psoriasis alt grupları plak psoriasis ile püstüller psoriasis arasındaki bir spektrumda yer alır. Bu nedenle psoriasis hem otoimmün hem de otoinflamatuvar yanıtın bir arada görüldüğü bir hastalıktır (33).

Psoriasisteki temel değişiklik derinin en dışında yer alan keratinositlerden kaynaklanmaktadır. Ancak psoriatik plak oluşum epidermiste yer alan inflamasyonla sınırlı olmayıp keratinositlerin birçok doğal ve edinsel immün hücrelerini ve dermisde kapsayan bir etkileşim söz konusudur. Psoriasis başlangıcında dentritik hücrelerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Dentritik hücreler antijen sunan hücrelerdir. Ancak psoriasiste nasıl aktive oldukları hala tam anlaşılamamıştır. Antimikrobial peptitler (AMP) keratinositlerden hasar yanıtı olarak salınmaktadır ve psoriasisli deride fazla miktarda bulunması karakteristiktir. Psoriasis ilişkili olan ve en çok çalışılan AMP'ler LL37, β -defensin ve S100 proteinleridir. LL37 veya katelisidinin psoriasis patogenezinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Hasarlanmış keratinositlerden salınır ve diğer hasarlanmış hücrelerden ortaya çıkan genetik materyaller ile kompleks oluşturur. DNA'ya bağlanmış LL37 plazmasitoid dentritik hücrelerdeki (PDH) toll like reseptör 9 (TLR9)'u uyarır. PDH aktivasyonu psoriasis plağı oluşumunda temel başlatıcı faktör olup tip 1 interferon ($\text{IFN-}\alpha$ ve $\text{IFN-}\beta$) üretimi ile karakterizedir. Tip 1 IFN miyeloid dentritik hücre (MDH) fenotipinin gelişimini uyarır ve MDH'de sırası ile Th1 ve Th17 farklılaşması ile IFN-

γ ve interleükin (İL)-17 üretimini uyarır(34). LL37-DNA kompleksi TLR9 üzerinden PDH'yi uyarırken RNA ile bağlı LL37 PDH'yi TLR7 üzerinden uyarır. İlave olarak LL37-RNA kompleksi MDH üzerine TLR8 üzerinden etki eder (35). Aktive olan MDH'ler lenf nodlarına doğru göç ederken TNF α , IL23 ve IL12 salgırlar. Buradaki IL23 ve IL12 daha sonra sırası ile Th17 ve Th1 farklılaşmasına katkıda bulunacaktır. Ayrıca psoriasisli deride önemli proinflamatuvar görevi olan slan (6-sulfo LacNAc) DH'ler LL37-RNA aktivasyonuna yanıt olarak yüksek miktarda TNF- α , IL-12 ve IL-23 salgırlar. Slan DH'ler CD11c⁺ ve CD1c⁻ fenotipte olup psoriasisli deride yoğun miktarda bulunmaktadır(36). Psoriasis dermal DH ile uyarılan Th17 ve Th1'in hakim olduğu bir kronik inflamatuvar deri hastalığıdır. Slan DH'ler Th17 ve Th1 gelişimini uyarıcı önemli hücrelerdir. Doğal immün yanıt ile birlikte T hücreleri inflamasyonun idame ettirilmesinde önemlidir. Th17 keratinosit proliferasyonunu uyarıcı IL-17, IL-21 ve IL-22 sitokinleri salgırlar. İnflamatuvar yolda TNF- α , IL-17 ve IFN- γ aracılığı ile keratinosit proliferasyonu gerçekleşir. Bunun yanında LL37-DNA da keratinositleri aktive eder, keratinositlerin kendisinde tip 1 IFN üretimini artırır. IL23 ve IL17 yolağının psoriasis gelişimindeki önemi imikimod ilişkili psoriasis benzeri inflamasyon oluşturulan fare modellerinde gösterilmiştir. Burada topikal imikimod uygulaması TLR7 ve 8 ligandı görevi görerek immün aktivasyonu başlatır. Oluşan lezyonda artmış epidermal proliferasyon, anormal diferansiasyon, epidermiste ki mikroapselerde nötrofil birikimi, neoanjiogenez ve CD4 T hücre, PDH, CD11c⁺ DH'den oluşan infiltrasyon görülmüştür. Burada imikimod ilişkili dermatitin T hücre varlığına kısmen bağımlı olduğu fakat IL23 veya IL17 reseptörleri engellenmiş farelerde lezyon gelişimi tamamen durmuştur. Dolayısı ile IL23 ve IL17 yolağının psoriasis gelişiminde önemli rolü bulunmaktadır (37).

IL17 sitokin ailesi 6 gruptan oluşmaktadır: IL17A-F. İnflamasyon sürecinin ilerlemesinde önemli göreve sahiptirler ve CD8 T hücreleri, $\gamma\delta$ T hücreleri, NK hücreler, ILC3 (group 3 innate lymphoid cells) gibi farklı hücreler tarafından sentezlenirler (38). Bugüne kadar IL17A ve IL17F psoriasis gelişimi ile ilgili bulunmuştur. IL17A ve IL17F aynı reseptör üzerinden etki gösterirler fakat IL17A daha potent etkiye sahiptir. IL17A'nın reseptörü üç alt ünitelerden oluşur. Bunlardan ikisi IL17RA ve biri IL17RC'dir. Reseptöre bağlanma sonucunda ACT1 adaptor proteini aktive olur. IL17 reseptörü ve ACT1 proteini etkileşimi ile ERK

(extracellular signal-regulated kinase), MAPK, TAK1 (TGF-beta-activated Kinase 1), IKK (I-kappa B kinase) ve GSK3 beta (glycogen synthase kinase 3 beta) gibi hücre içi hücre içi kinazlar aktive olur. Bu kinazlarda NFκB, AP-1, proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve antimikrobial peptitleri aktive eder. Th1 ve Th2 sitokinleri JAK-STAT yolağı üzerinden etki gösterirken Th17 ise ACT1 and NFκB aracılığı ile etki gösterir (39). TNFα, IL-23 ve IL-17 sitokinleri ile JAK-STAT yolağına etki edecek ilaçlar psoriasis tedavisinde etkili olmaktadır.

Farklı psoriasis alt grupları arasında alternatif inflamatuvar yollar söz konusu olabilmektedir. TNFα–IL23–Th17 yolağı Thücre aracılı plak tipi psoriasisde ön plana çıkarken püstüler psoriasisde doğal immün sistem daha ön plana çıkmaktadır. Guttat psoriasisde streptokokal süperantijenler T hücrelerin çoğalmasını uyarmaktadır. Streptokokal M proteini ile insan keratin 17 proteini arasında dizilim benzerliği gösterilmiş olup moleküler benzerlik HLA-Cw6 alleli taşıyan bireylerde M proteini ve Keratin 17 proteinine karşı oluşturulan CD8 ve buradan üretilen IFN γ yanıtı ile psoriasis gelişimini tetikler. Püstüler psoriasisde artmış IL-1β, IL-36α ve IL-36γ düzeyi söz konusudur. Yaygın püstüler psoriasisde etyolojisinde IL36RN ve CARD14 gen mutasyonları suçlanmaktadır. IL36RN IL36Ra'yı (interleukin-36-receptor antagonist) kodlar. IL36Ra ise NFκB gibi proinflamatuvar sitokin yolağı aktive eden IL-1F6, IL-1F8 ve IL-1F9 üç sitokini antagonize eder. IL36RN mutasyonu ile bu sitokinlerin kontrolsüz inhibisyonu gerçekleşir ve proinflamatuvar yolak aktifleşir (40). IL36RN mutasyonu olan hastalarda psoriasis daha erken yaşta ortaya çıkmakta, daha şiddetli seyretmekte ve artmış sistemik inflamasyon riskleri bulunmaktadır (41). CARD14 ise mutasyonla fonksiyon kazandığında proinflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonlarında yer alan NFκB üzerinden psoriasis ataklarına neden olmaktadır (42). Tırnak psoriasisinde etkilenmiş tırnaklarda deride ki psoriasis benzer şekilde artmış TNF-α, NFκB, IL-6 ve IL-8 düzeyleri bulunmuştur (43). Yine psoriasis eşlik eden psoriatik artritde sinoviyal dokuda artmış IL-1, IFN-γ ve TNFα sitokin düzeyleri bulunmuştur (44). Psoriatik artritdeki sinovyal dokuda artmış klonal CD8 T hücreleri bulunmuş olup eklem yıkımı ile giden artritde artmış IL 17 sinyal yolağı bulunmuştur. Bu yolak receptor activator of nuclear factor kappa b ligand (RANKL) üzerinden osteoklastları aktive ederek kemik yıkımını gerçekleştirir (45).

2.5. Genetik

Psoriasis hem genetik geçişin oluğu hem de çevresel tetikleyenlerin yol açtığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Psoriasisli hastaların yaklaşık %30-40'ının birinci dereceden akrabalarında psoriasis saptanmaktadır. Çok yumurta ikizlerinin her ikisinde de psoriasis görölme riski %15-30 iken bu risk tek yumurta ikizlerinde %65– 72'dir (46). oğunluğu immün yanıtı, bir kısmı ise keratinosit farklılaşma ve çoğalmasını etkileyen bu “psoriasis duyarlılık genleri” (PSORS 1-12) hastalıktaki genetik riskin %35-40'ını oluşturmaktadır (47). Bu bölgelerden en önemlisi, 6. kromozomda majör histokompatibilite kompleksi bölgesinde yer alan HLA-Cw6'dır. Psoriasisli bireylerin %30'u ve toplumdaki bireylerin %10-15'inde mevcut olan ve yüksek rezolüsyonlu çalışmalarda HLACw*0602 olarak tanımlanan bu allelinin psoriasis geliştirme riskini 10–20 kat arttırdığı gösterilmiştir (48). Bu allel, genç yaşıta başlayan, daha şiddetli seyreden ve ailevi geçişin ön planda olduğu Tip I psoriasis, guttat psoriasis, koebner fenomeni, bacak - gövde tutulumu ve gebelikte şiddetlenmeyle ilişkilidir. Psöriyatik artrit ile de ilişkili olan bu allel, geç başlangıçlı artrit ve tırnak tutuluşunun olmaması ile bağlantılıdır (49). HLACw*0602 negatif hastalarda ise palmoplantar püstüler psoriasis, tırnak değişiklikleri ve saçlı deri tutulumu daha sık görölmektedir (50). Son araştırmalar psoriasis alt gruplarının (plak psoriasis, püstüler psoriasis) ayırımı ile tedavi yanıtını ve eklem hastalığı gelişimini öngörmede genetiğin önemli rolü olabileceğini ortaya koymaktadır (47). Bu durum ise gelecekte hastaya özğü tedavi planlamasının önünü açabilecektir. Tek nükleotid polimorfizmleri, antijen sunumu, doğal ve edinsel immün yollar ve epidermal bariyerle ilgili proteinleri kodlayan genlerde 30'a yakın mutasyon tanımlanmış olup bu genom çalışmaları hastalığın patogenezi aydınlatmada önemli olduğu belirtilmiştir(50). Antijen sunumu ile ilgili polimorfizmler arasında ERAP1 alleli önemlidir. ERAP1'in kodladığı protein, antijenik peptidleri keserek MHC I moleküllerine yükler ve böylelikle antijen sunumunu artırır (51). Epidermal bariyer fonksiyonu ile ilgili geç kornifiye zarf proteinini kodlayan LCE3 mutasyonu sonucunda epidermal bariyerin zedelenmekte ve dış hasar ile antijenlere

duyarlılığının arttığı ileri sürülmektedir. Travma sonrası yeni lezyon çıkışı, koebner fenomeni de bu şekilde açıklanmaktadır (52). Edinsel immün yanıtla ilgili IL12, IL23 ve IL17 fonksiyonlarını kodlayan genlerde de çok sayıda polimorfizm saptanmıştır. Bunların en önemlilerinden biri, normalde IL-23 ile ilişkili Th17 aktivasyonunu engelleyen ve psoriasise karşı koruma sağlayan IL23R'deki mutasyondur. Bu mutasyon, koruyucu etkinin ortadan kalkmasına, anormal IL-23 sinyalizasyonu ve Th17 aktivasyonuna yol açmaktadır (53). Ayrıca IL-12 ve IL-12 reseptörünü kodlayan (IL12B, IL23R, IL23A, IL12RB2, TYK2) ve IL-17 aktivasyonu için gerekli proteinleri kodlayan genlerdeki (TRAF3IP2) mutasyonlar da IL-23/IL-17 aktivasyonuna katkısı olduğu düşünülmektedir (50). Doğal immüniteyle ilgili genetik değişiklikler NF- κ B transkripsiyonu ve sinyalizasyonu ile ilgili mutasyonlardır (CARD14, TNIP1, TNFAIP3 ve NFKBIA). Bu polimorfizmlerin sonucunda NF- κ B transkripsiyonu ve inflamatuvar yollar aktive olmaktadır (54). Püstüler psoriasiste plak tipi psoriasisteki PSOR1 gen bölgesinin önemli rolünden farklı olarak daha ayrı genomik özellikler görülmektedir. Yeni nesil dizileme yönteminden faydalanılarak IL36RN, AP1S3 ve CARD14 olmak üzere 3 önemli gen tanımlanmıştır. IL36RN, IL-1 sitokin ailesi üyelerinin, reseptörlerine (IL-1RL2) bağlanmalarını engelleyen bir antiinflamatuvar sitokin olan IL-36Ra'yı kodlar. IL-36Ra, NF- κ B yolağının aktivasyonunu engeller. Ancak, otozomal resesif fonksiyon kaybettiren IL36RN mutasyonu ile daha az miktarda ve daha instabil bir IL-36Ra formu sentezlenir. Bu durum, antiinflamatuvar etkinin oluşamamasına ve kontrolsüz IL-1 aktivasyonuna neden olur. Bunun sonucunda keratinositlerden nötrofil göçünü sağlayan IL-8 gibi kemokinler fazla miktarda üretilir, deriye yoğun nötrofil göçü ve IL-23 salınımı olur (40). Psoriasis gelişiminde mikroRNA (miRNA) ve long noncoding RNA (lncRNA) rolünün olabileceğine ilişkin veriler mevcuttur (55). Psoriasis deri biopsilerinde miRNA profillerinin incelendiği çalışmalarda psoriasisli deride normal deriden farklı olarak ekprese olan yaklaşık 100 miRNA tespit edilmiştir. Bu farklı miRNA'lar artmış inflamasyon ve proliferasyondan sorumlu tutulmaktadır. Günümüzde psoriasis ilişkili yeni miRNA'lar keşfedilmekte olup miR-21, miR-125b, miR-146a ve miR-203 gibi miRNA'ların farklı ekspresyon paternleri psoriasisli atopik dermatitten veya normal deriden ayırmamıza yardımcı olabilir (56). Yinede miRNA'ların psoriasis gelişimdeki rolü ile ilgili daha yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.6. Tetikleyici faktörler

Psoriasis vulgarisin obezite, diyabet, dislipidemi, inme ve kalp krizi gibi bir çok komorbidite için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (57).

Obezite

Obezite fazla kilonun vücutta yağ olarak depolandığı kronik bir durum olarak tanımlanır (58). Gıda alımı ile enerji tüketimi arasındaki denge bozulduğu zaman sonuç olarak ya obezite ya da düşük kilolu olma durumu ortaya çıkar. Günümüzde yağ dokusunun endokrin, immünolojik, metabolik ve iştah düzenlenmesi ile ilgili rolünün olduğu bilinmektedir (59). Yağ dokudan salınan leptin ve sitokinler (IL-6, TNF- α) düşük dereceli proinlamatuvar etki oluşturmaktadır. Ayrıca yağ dokudan Th17 üretimi ve dolayısı ile IL17 üretimi uyarıldığı gösterilmiş olup bu şekilde psoriasis patogenize katkıda bulunduğu düşünülmektedir (60). Obez bireylerde psoriasis gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (61). Ancak obezitenin psoriasis başlangıcında da rolü olduğu düşünülmektedir (62). Psoriasis şiddeti ile obezite arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada ise obez bireylerde hafif şiddette psoriasis riski 1.46, şiddetli psoriasis riski ise 2.23 kat artmış olarak bulunmuştur (63).

Sigara

Sigara psoriasis ve psoriatik artrit gelişimi için risk faktörüdür. Bunun yanında sigara kullanımı psoriasisli hastalarda kötü tedavi yanıtı ve düşük tedavide kalım ile ilişkilendirilmektedir. Sigara içenlerde daha şiddetli psoriasis ile ilişkilendirilmektedir (64). Sigara kullanımı ile özellikle ilişkilendirilen psoriasis alt tipi palmoplantar püstüler psoriasis'tir. Günde 1-14 adet sigara tüketimi 1.81 kat, 25 ve daha üzeri adet sigara tüketiminde ise 2.29 psoriasis gelişme riski olduğu bulunmuştur (65). Tırnak

psoriasisli olanlarda sigara kullanma sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (66). Sigara oksidatif stresi artırıp psoriasis patogeneğinde önemli olan mitojen-aktif protein kinaz (MAPK) ve NF-κB sinyal yolağını uyarır. Bunun yanında yine psoriasis patogeneğinde önemli sitokinler olan IL2, IL12, TNF alfa ve Granülosit monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) salınmasını artırmaktadır (67).

Alkol

Aşırı alkol tüketimi ile orta-şiddetli psoriasis arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır. Alkol kullanımının proinflatuar sitokinleri artırıp lenfositleri aktive ettiği bilinmektedir (68). Ayrıca alkol kullanımının tedaviye uyumu ve hastalığı olumsuz yönde etkilediği de saptanmıştır(69).

Fiziksel travma (Koebner fenomeni)

Psoriasis hastalarının %25'inde koebner fenomeni görülmektedir. Belli bir zaman diliminde koebner negatif olan hasta başka bir dönemde koebner pozitif olabilir. Bunun dışında güneş yanığı ve viral döküntü gibi deriye hasar verebilecek diğer durumların ardından da psoriasis lezyonları oluşabilir. Travmanın ardından yeni lezyon oluşumuna kadar geçen zaman 2-6 haftadır (70).

Enfeksiyonlar

Streptokokal boğaz enfeksiyonu ile guttat psoriasis arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Streptokokal boğaz enfeksiyonu aynı zamanda kronik plak tipi psoriasisde de alevlenmelere neden olmaktadır ve tonsilektomi ile psoriasis hastalarında özellikle HLA-Cw6 taşıyıcılarında uzun dönem remisyona sağlandığı bildirilmiştir (71). AIDS hastalarında psoriasis sıklığı normal popülasyondan daha yüksek değildir fakat HIV enfeksiyonu şiddetli psoriasis alevlenmelerine neden olabilmektedir.

Psikolojik stres

Psikolojik stresin psoriasis aktivasyonuna yol açtığı hastalar tarafından sıklıkla ifade edilir. Stres ve psoriasis aktivasyonu ile ilgili çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde stresin psoriasis şiddetini arttırdığını gösteren güçlü kanıtlar olmamak ile birlikte çoğunluğu retrospektif çalışmalara dayanarak psoriasis alevlenmesinden önce tetikleyen stres varlığı belirtilmektedir (72). Stres ile psoriasis başlangıcı, alevlenmesi ve şiddeti arasında geçici ilişki olabileceğini bildiren çalışmalarda bulunmaktadır (73). Stresin, dermal sinir uçlarından çok sayıda proinflatuar peptid üretimini sağlayarak nörojenik inflamasyonu başlatabildiğinin anlaşılması, klinik olarak çok iyi bilinen hastalığın stresle tetiklenmesi gerçekliğini açıklamaktadır. Psoriasis plaklarında Substans P, vazoaaktif intestinal peptid, nerve growth factor (NGF) gibi çok sayıda nöropeptidin bolca bulunduğu ve sinirlerde proliferasyon olduğu gösterilmiştir. Özellikle NGF'nin mast hücrelerinden TNF- α açığa çıkaran, nötrofil kemotaksisi, Treg aktivasyonuna neden olan mediatörlerin üretimini uyardığı saptanmıştır. Substans P, hastaların kaşıntı ve acı hissinde rolü olan önemli bir nöromediatördür(74).

İlaçlar

Bazı ilaçların psoriasis de novo başlattığı, bazılarının alevlenmelere neden olduğu bazılarının da psoriasis tedavisine direnç oluşturduğu bilinmektedir. Psoriasisın doğru yönetilmesi için bu ilaçların tespit edilmesi önemlidir. İlaça bağlı gelişen psoriasis plak tipi psoriasisten eritrodermik psoriasise kadar değişmektedir. İlaç kesildiğinde psoriasiste gerileme beklenmektedir. Psoriasis geliştirmesi veya alevlenmesi yapan ilaçlar beta blokörler, antiviraller, antiderpresanlar, lityum, antimalaryaller, non steroid anti inflamatuvar ilaçlar, interferon ve terbinafin olarak sıralanmaktadır (75). Bunun dışında sistemik kortikosteroidler ve yüksek potent topikal steroidlerin aniden kesilmesi de psoriasis alevlenmesine neden olmaktadır(76). Psoriasis alevlenmesine neden olduğu bildirilen yeni ilaçlar TNF alfa antagonistleri, nivolumab ve pemrolizumab (anti-programlanmış hücre ölüm proteini

1 immün kontrol noktası inhibitörü), bupropion (nikotin reseptör antagonisti), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) antagonistleri ve ritüksimab (anti-CD20) olarak sıralanmaktadır (68). Anti-TNF alfa ilaçlar IFN alfa üretimini artırarak psoriasis alevlendirebilir. Bu durumun normalde TNF alfa'nın IFN alfa üzerinde olan inhibitör etkisinin ortadan kalkması ile gerçekleştiği düşünülmektedir (77).

Ultraviyole Radyasyon

Yapay veya doğal UV kaynakları ile maruziyetin psoriasis üzerine olumlu etkisi uzun zamandan beri bilinmektedir. Bazen UV ile maruziyet sonrasında psoriasis alevlenmesi görülebilir. Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da güneş hasarına bağlı koebner yanıtı gelişimi ile ilgili olabileceği öne sürülmektedir. Bazı hastalarda UV maruziyeti ile de novo psoriasis plakları gelişebilmektedir. Bu duruma fotosensitif psoriasis denmektedir ve mevsimsel alevlenmeler görülebilmektedir (68).

Diyet

Psoriasis hastalarında omega-3 poliansature yağ asitleri ile beslenmenin anti inflamatuvar etki ile klinik iyileşmeye katkıda bulunduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir(78). Selenyum ve B12 vitamini desteği almanında psoriasis belirtilerine karşı olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (79). Diğer vitaminlerin (A,C,E vitaminleri) ve mikroelementlerin (demir, manganez, çinko) inflamasyonda rol alan reaktif oksijen radikallerini ve oksidatif stresi azalttığı düşünülmektedir (79). D vitamini düşüklüğü olan hastalarda vitamin replasmanı yapmanın faydalı olduğu belirtilmektedir. Anti oksidan ve anti inflamatuvar etkisinden dolayı Akdeniz diyetinin psoriasis gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda faydalı olduğu düşünülmektedir(80).

2.7. Klinik

Psoriasisı sınırlı, üzeri gümüş rengi skuamalar ile kaplı eritemli plaklar ile karakterizedir. Küçük milimetrik papüllerden vücudun büyük alanını kaplayan plaklara kadar değişen büyüklüklerde görülebilmektedir. Plak kazındığında papillaların tepe kısımlarında bulunan genişlemiş kapillerlerin kesilmesiyle nokta gibi kanama odakları gözlenir. Buna autspitz fenomeni denir(18). Tek taraflı tutulum olabilsede psoriasis genellikle bilateral simetrik tutulum göstermektedir. Klinik çizelge hastadan hastaya değişkenlik gösterir. Psoriasis hastalık başlangıç yaşı, deri tutulumu yaygınlığı, ağırlıklı olarak tutulum görülen bölge ve morfolojik özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. Bazen hastada eş zamanlı olarak veya farklı zaman dilimlerinde farklı klinikler gözlenebilir(18). Tanı genellikle klinik ile konulmaktadır. Lezyonsuz deride travma ile yeni lezyon oluşmasına koebner fenomeni adı verilmektedir. Hastalığın aktif dönemlerinde görülmektedir. Travmanın ardından 7-14 gün içinde ve hastaların %25-75'inde bu fenomen görülmektedir. Psoriasis plaklarının etrafında UV radyasyon veya topikal steroid gibi tedavilerle ilişkili olarak hipopigmente halka görülebilir. Buna Woronoff halkası denir ve prostoglandin sentezindeki yetersizlik ile ilgili olduğu düşünülmektedir (81).

2.7.1. Kronik plak psoriasis

Psoriasis vulgaris olarak da bilinen plak tipi psoriasis hastalığının en sık görülen kliniğidir. Psoriasis olgularının yaklaşık %90'ını oluşturur(18). Plak tipi psoriasisde gümüş renginde skuamaların kapladığı, keskin sınırlı ve eritemli plaklar görülmektedir. Genelde eritemli makül veya papül olarak başlayıp periferde doğru genişleyerek plakları oluştururlar. Plaklar simetrik yerleşme eğilimindedir. Kronik plak psoriasis genellikle oval veya yuvarlak, keskin sınırlı ve simetrik yerleşimli plaklarla ayırt edilir. Başlangıçta, sıklıkla 1-5 mm çapında, üzerinde çok az skuam bulunan eritemli makül veya papüller ortaya çıkar. Bunlar, zamanla birleşerek geniş ve değişik şekillerde, infiltrate ve hiperkeratotik plaklara ilerler. Lezyonlar büyüklüklerine ve şekillerine göre de adlandırılmaktadır. 1-5 mm çapında nokta şeklinde lezyonların görüldüğü form "psoriasis punktata", 5-10 mm çapında damla şeklinde lezyonların görüldüğü form "psoriasis guttata" olarak adlandırılmaktadır. Klinikte en sık karşılaşılan formlardan "psoriasis nummularis" 1- 4 cm, madeni para

büyükluğünde; "psoriasis en plaque" ise 4-10 cm arasında olup tüm yaş grupları arasında en sık bildirilen klinik formdur. Kronik plak psoriasis lezyonları derinin hemen her alanına yerleşim gösterebilir. Klasikleşmiş predileksiyon alanları, saçlı deri, diz ve dirsek gibi ekstremitelerin ekstensör yüzeyleri, presakral alan, kalçalar ve genital bölgedir. Saçlı deri en sık tutulum yeridir (82). Çocuklarda yüz, genital ve anal bölge tutulumu daha sık görülür (18).

2.7.2. Guttat psoriasis

Guttat psoriasis plak tip psoriasisın bir alt tipi olarak kabul edilebilmektedir. Küçük 0.5-1.5cm boyutundaki psoriatik papülleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Guttat psoriasis, genellikle çocuklarda, ergenlerde ve genç erişkinlerde görülen, gövde ve ekstremitelerin proksimaline yerleşen çok sayıda damla şeklindeki hafif skuamlı papüllerle ayırt edilen akut başlangıçlı bir psoriasis kliniğidir (83). Guttat psoriasispsoriasisın ilk ortaya çıkış şekli olabildiği gibi psoriasis tanılı hastalarda alevlenmeler guttat psoriasis şeklinde de görülebilir (83). Genetik olarak duyarlı kişilerde streptokok enfeksiyonu tarafından tetiklenen bir immünolojik reaksiyon sonrası oluştuğuna düşünülmektedir. Hastaların büyük bir kısmında döküntülerden 2-3 hafta önce A grubu beta hemolitik streptokoklara bağlı tonsillit veya farenjit öyküsü bulunur. Ayrıca perianal bölgenin streptokokal enfeksiyonunu takiben de gelişebilir (18). Genelde kendiliğinden geriler fakat bazı hastalarda kronik plak psoriasisile ilerleyebilir (83). Ayrıca guttat psoriasisın prognozunun hastalık hem hızlı gerilediği hem de remisyonun uzun sürmesi nedeni ile diğer alt gruplardan daha iyi olduğu bilinmektedir. Guttat psoriasisın klinik gidişatını değerlendiren az sayıda çalışma mevcut olup bir çalışmada guttat psoriasisli hastaların %38.9'unda kronik plak psoriasisile geliştiği gözlemlenmiştir (83). Psoriasis açısından aile öyküsü pozitif olan guttat psoriasislilerde kronik plak psoriasisile gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (84). Yüksek ASO titreleri ve genç yaş ise kendiliğinden iyileşme ile ilişkilendirilmektedir. Guttat psoriasis gelişiminde rolü olduğu düşünülen diğer enfeksiyonlar arasında malassezia, insan papilloma virüs, varisella-zoster virüs, retrovirüs ve insan endojen retrovirüs enfeksiyonları da bulunmaktadır. Ayrıca lityum, beta-blokerler, antimalaryal ilaçlar ve steroid olmayan

antiinflamatuvarilaçların da hastalığı tetikleyebileceği bildirilmiştir (85). Guttat psoriasis HLA-Cw6 alleli ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmektedir. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda guttat psoriasislilerde HLA-Cw6 pozitifliği %73-100 arasında gösterilmiştir(71,86,87). Psoriasisin bu tipinde pitting, salmon lekeleri ve sırtlanmalar gibi tırnak bulguları görülmeyebilir, palmar ve plantar bölgeler nadiren etkilenmektedir

2.7.3. Eritrodermik psoriasis

Vücut yüzeyinin %90'ından fazlasında eritem olması ile karakterize en şiddetli ve yaşamı tehdit edebilen psoriasis formudur (88). Eritrodermik psoriasiste parlak eritem en belirgin özellik olup yüzeysel ince skuamlanma, ödem, tırnak distofisi görülebilir ayrıca ateş, titreme, artralji ve halsizlik eşlik edebilir. Epidemiyolojik çalışmalarda, erkeklerde ve 50'li yaşlarda daha sık geliştiği, olguların yaklaşık %80'inde önceden psoriasis öyküsü olduğu belirlenmiştir(89). Tırnaklarda tutulum sık olup pitting, onikoliz, subungal hiperkeratoz, splinter hemoraj ve tırnak plağında sırtlanma görülür. Ayrıca onikodistrofiye varan şiddetli tırnak değişiklikleri görülebilir (89). Psoriasisin ilk defa bu şekilde de prezente olabilir. Psoriasisin kötü kontrolü, sistemik veya topikal kortikosteroidlerin aniden kesilmesi eritrodermik psoriasise neden olabilmektedir.En az görülen psoriasis formu olup psoriasislilerde sıklığı %1,0-2,25 olarak bildirilmiştir (90). Protein kaybı, sıvı-elektrolit dengesizliğinin yakın takibi gerekir bu nedenle hastalar hospitalize edilerek takip edilir. Artmış deri perfüzyonu nedeniyle termoregülasyon bozulur, hipotermi veya hipertermi olabilir.Bakteriyel süperenfeksiyon ve sepsis riski artmıştır(18). Protein kaybı ve vazodilatasyona bağlı alt ekstremitelerde ödem genellikle görülür. Yüksek debili kalp yetmezliği, karaciğer ve böbrek yemezliği gelişebilir. Bazı hastalarda eritrodermi daha uzun süre devam edebilir sık rekürrensler görülebilir, bu durum kronik eritrodermi olarak adlandırılır(88). İki farklı şekilde ortaya çıkabilir. İlki kronik plak psoriasis zemininde başlayıp yayılarak ortaya çıkar, bu grup tedaviye iyi yanıt vermektedir. Fakat kronik bir seyir gösterebilir, nüksler ile seyredebilir. İkinci olarak da aniden ortaya çıkan eritrodermik psoriasis ile karşımıza gelebilir. Nadiren eritrodermik psoriasislilerde pulmoner kaçak sendromu ve buna bağlı

hipoksi gelişebilir. Eritrodermi ayırıcı tanısında atopik dermatit, seboreik dermatit, kontakt dermatit, pityriasis rubra pilaris, liken planus, graft versus host hastalığı, lösemi, lenfoma, otoimmün büllü hastalıklar (büllöz pemfigoid, pemfigus foliaceus), bağ doku hastalıkları (sistemik lupus eritematozus, dermatomiyozit), enfeksiyonlar (HIV, dermatofitoz), infestasyonlar (Norveç uyuzu) ve ilaçlar erupsiyonları yer alır(18). Bir çalışmada eritrodermili hastaların %16.8'inde eritroderminin psoriasisle ilişkili olduğu bulunmuştur (91). Deriye travma, güneş yanığı, duygusal stres, alkolizm, enfeksiyonlar (özellikle HIV) eritrodermik psoriasis gelişimine neden olabilir.

2.7.4. Palmoplantar plak psoriasis

Palmoplantar psoriasis, vücudun herhangi bir alanında psoriasis lezyonlarıyla birlikte veya tek başına, avuç içi ve ayak tabanının etkilendiği lokalize psoriasis şeklidir (18).Palmoplantar plak psoriasis ile ilişkili epidemiyolojik veriler sınırlı olup herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Psoriasislilerde %41'e varan oranlarda palmoplantar plak psoriasis bildirilmiştir (88).Parafizyolojisinde kronik plak psoriasisine benzer şekilde IL23, Th17 ve IL17 ayrıca TNF alfa önemli rol oynar. Travma, çeşitli kontakten maddeler ve sigara elelenmelere sebep olabilir. Avuç içinde veya ayak tabanında keskin sınırlı hiperkeratozun eşlik ettiği plak görülür, eritem daha az belirgindir. Ağrılı geniş fissürler eşlik edebilir. Tek başına avuç içi veya ayak tabanında görülebileceği gibi diğer vücut alanlarında tutulum görülebilir. Tek başına palmoplantar psoriasis, vücut yüzey alanının %5'inden daha azını etkilemesine rağmen avuç içi ve ayak tabanında sıklıkla yoğun olan hiperkeratoz ve fissürler hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkiler, yapılan bir çalışmada yaşam kalitesini orta şiddette psoriasis vulgaris kadar etkilediği ortaya konulmuştur (92).

2.7.5. Palmoplantar püstüler psoriasis

Palmoplantar püstüloz olarakda bilinir, el içi ve ayak tabanında steril püstüllerin olduğu alevlenmeler ile seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. El içi

ve ayak tabanı yüzey alanı olarak küçük olsa da bu bölgeyi etkileyen hastalık yaşam kalitesini önemli düzeyde azaltmaktadır. Genellikle 30 yaşından sonra ortaya çıkar, kadınlarda daha sık görülür ve %10-43 oranında ailede psoriasis öyküsü vardır (93). Japonya’da yapılan bir çalışmada palmoplantar püstüler psoriasis (PPPP) sıklığı %0.12 bulunmuş olup bunların üçte ikisini kadın hastalardan meydana geldiği gösterilmiştir. Ortalama yaş ise 55,5 olarak bulunmuştur (94). Eşlik eden psoriasis vulgaris lezyonları hastaların %29,4’ünde görülmektedir (95). Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da genetik geçişi kronik plak psoriasisten farklılık gösterir. Palmoplantar püstüler psoriasis HLA-B8, HLA-Bw35 ve HLA-DR9 allelleri ile ilişkili olup HLA-Cw6, HCR*WWCC, CDSN*5 ile ilişkisinin olmadığı ortaya konulmuştur (50). Psoriasis vulgaris ve psoriyatik artritin aksine tümör nekroz edici faktör (TNF)- α 238 ve TNF- α 308 promotor polimorfizmlerinin PPPP’de rolünün bulunmadığı gösterilmiştir fakat TNF beta gen polimorfizminin PPPP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hem plak hem de püstüler hastalıkta IL-17 sitokinleri IL12/23’e kıyasla daha yüksek oranda bulunmaktadır (96). Yaygın püstüler psoriasisin aksine PPPP’de IL36RN gen mutasyonu düşük sıklıkta görülmektedir (97). Bu nedenle PPPP’in gelişiminde hastalık modifiye edici genler ve çevresel tetikleyenlerin önemi araştırılmaktadır. IL19/IL20 sitokinlerini kodlayan gen varyantları artmış PPPP riski ile ilişkili iken IL20 ve IL24 sitkinlerini kodlayan gen varyantları da azalmış PPPP riski ile ilişkili bulunmuştur (98). Sigara PPPP ile ilgili en sık görülen risk faktörüdür. Sigara hem hastalık başlangıcı hem de alevlenmeler ile ilişkili olup sigara bırakanlarda hastalıkta belirgin iyileşme olduğu gösterilmiştir. İskoçyada yapılan bir çalışmada PPPP’li hastaların %78.1’i kadın ve %79.4’ü sigara kullanıcısı olduğu tespit edilmiş (99). Günde 20 paket sigara içenlerin oranları PPPP’li erkeklerde %74.7, kadınlarda %32.9 iken kontrol grubunda erkeklerde %37.2, kadınlarda %9.8 olarak bulunmuş (95). PPPP’in tonsilit ile ilişkisini değerlendiren farklı çalışmalar bulunmaktadır fakat tonsilitin PPPP başlangıcında veya şiddetini arttırmasındaki rolü net değildir. Çoğunluğu Japonya’da yapılan çalışmalarda tonsilektomi ile PPPP’lilerin %86’sında PPASİ’de (Palmoplantar Psoriasis Alan Şiddet İndeksi) önemli derecede gerileme gösterilmiştir (100). SAPHO (Sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteit) sendromu olarak bilinen özellikle sternoklavikular eklemin kronik tekrarlayan osteomyeliti ile seyreder ve

PPPP'li hastalarda görülmektedir. Ayrıca otoimmün tiroid hastalığı ve çölyak hastalığı ile birlikteliğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (101,102). Nikel, kobalt alerjilerinin yine bu hasta popülasyonunda normalden daha sık olduğunu belirten yama test sonuçları yayımlanmıştır. Metaller kullanılarak yapılan yama testleriyle lezyonları alevlenen hastalarda, plazma ve bül sıvısında lökotrien B4 düzeylerinin test öncesine göre artmış olduğu gözlenmiştir (103). Crohn hastalığı ve romatoid artrit gibi hastalıkların TNF alfa inhibitörleri ile tedavilerinin ardından PPPP geliştiği bildirilmiştir. Bu paradoksal yanıt TNF alfa'nın inhibisyonu ile IFN- α 'nın artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (88). Genellikle 1-10 mm çapında püstüller ve bunların bir araya gelmesi ile ortaya çıkan daha büyük lezyonlar görülmektedir. Ataklar ve remisyonlar ile seyreder ve klinik gidişatı öngörülemez. Püstül çevresinde veya avuç içi ayak tabanını kaplayacak şekilde eritem görülebilir. Elde en sık tutulum tenar bölge iken ayaklarda en sık tutulan bölge ayak tabanının medial ve lateral kenarı ile topukların arka tarafıdır. Püstüllerin ataklar şeklinde yenileri oluşup eskileri gerileme eğilimindedir. Gerilemekte olan püstüller sarı-kahverengi makül şeklinde görülür, hiperkeratoz ve skuamlanma eşlik edebilir. PPPP'lilerin üçte birinde psoriasis vulgaris lezyonları da vardır. Hastaların %30'unda tırnak tutulumu olur iken en sık bulgu subungal püstül varlığıdır. Onikoliz, pitting ve onikodistrof görülebilir (88). Ağrı, yanma, batma ve kaşıntı eşlik edebilir. Oldukça rahatsız edici olup hastanın yürümesine ve elini kullanarak günlük işlerini yapmasına engel olacak düzeyde olabilir.

2.7.6. Hallopeau'nun akrodermatitis kontinuası

İlk olarak 1890'da Francois Henri Hallopeau tarafından tanımlanan akral püstüler dermatozdur. Lokalize püstüler psoriasisin nadir görülen bir varyantıdır. El parmaklarının distalinde ve ayak parmaklarında eritemli zeminde 1-3 mm'lik steril püstüller ile karakterize bir psoriasis şeklidir. Kronik, tekrarlayan bir seyir gösterir. Orta yaş kadınlarda daha sık görülür, genellikle bir veya iki parmakta lokalize travma veya enfeksiyondan sonra sıklıkla da periungual alanda başlar. Bir veya iki parmağın distal kısmını içeren eritem ve püstüller gelişir ve proksimale doğru ilerler (18). Erken dönemde etkilenen parmakta tırnak yatağı ve komşuluğunda küçük püstüller

ve şiddetli inflamatuvar değişiklikler, kronik dönemde eritem ve skuam hakim olur. İlerleyen süreçte falanksın distal bölümündeki deride atrofi gelişir. Püstüller tırnak yatağını ve tırnak matrisini etkilediğinde tırnak distrofisine ve tırnak plağının kısmi veya tam kaybına neden olabilir (18). Hastalık bazen yıllar sonra proksimale doğru ilerleyerek ele, ön kola dirseğe yayılabilir, nadiren ise generalize olur veya yaygın püstüler psoriasis benzer şiddetli bir tablo gelişebilir. Tedavisiz iyileşme neredeyse hiç görülmez, kronik ve yeni püstüllerin oluşup iyileşmesi ile tekrarlayan bir seyir gösterir (88).

2.7.7. Yaygın püstüler psoriasis

İlk kez Von Zumbusch tarafından 1910 yılında tanımlanan yaygın püstüler psoriasis (YPP), ani gelişen ateşle birlikte eritemli zeminde ortaya çıkan 2-3 mm çapında, steril püstüllerle ayırt edilir. Hastalık özellikle gövde ve ekstremitelerin proksimalinde daha yoğun olmak üzere vücutta yaygın bir yerleşimle kendisini gösterir. Ağrı, yanma, batma ve kaşıntı gibi semptomlar görülebilir. Tırnak kınlaşması ve tırnak yatağında püstüller görülebilir. Uçlara ve yüze yerleşim genellikle görülmez (18). Kadınlarda ve 40-50'li yaşlarda daha sık görülür (104).Japonya'da yapılan bir çalışmada psoriasislilerin içinde sıklığı %1.3 bulunmuştur (105). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise psoriasislilerin içinde %1.2 oranında olduğu gösterilmiştir (5). Tekrarlayan alevlenmeler ile görülebilir. Alevlenmelerin sıklığı ve süresi hastalar arasında değişkenlik gösterir hatta aynı hastada bile farklılık göstermektedir(88).Von Zumbusch tipi, lokalize tip, egzantematik tip ve anüler tip olarak dört farklı tip tanımlanmıştır. Enfeksiyon, sistemik kortikosteroid tedavisinin aniden kesilmesi, stres ve gebelik tetikleyen faktörlerdir. Gebelik ile tetiklenen YPP nadir görülür, impetigo herpetiformis olarak da adlandırılır, çoğunlukla üçüncü trimesterde gelişir. YPP'e psoriasis vulgaris eşlik edebilir. TNF alfa inhibitör tedavisini takiben gelişen YPP olguları da bildirilmiştir. TNF alfa inhibitörlerinin vücudun sitokin dengesini değiştirdiği, genetik olarak yatkın bireylerde pDH'ler tarafından IFN-alfa üretiminde artışa neden olduğu ve bunun da psoriasis atakları ile sonuçlandığı düşünülmektedir (106). IL36 Ra'ni kodlayan IL36RN geninde fonksiyon bozukluğuna yol açan homozigot veya

heterozigot mutasyonu ailesel veya sporadik YPP olgularında gösterilmiştir. IL36Ra inflamatuvar yolda IL-36 sitokinleri (IL-36 α , β ve γ) ile ortak reseptör IL-1Rp2'ün etkileşimini sıkı bir şekilde kontrol eder. IL36RN mutasyonu ile IL36Ra proteini sentezi bozulur bunun sonucunda NF- κ B sinyal yoldağında kontrolsüz aktivasyonu ve ardından IL-8/CXCL8, TNF- α ve IL-6 salınımı gerçekleşir(88). IL36RN mutasyonu palmoplantar püstüler psoriasis, akut generalize egzantamatöz püstüloz ve Hallopeau'nun akrodermatitis kontinuas'ında bildirilmiş fakat plak psoriasisinde gösterilememiştir(92). IL36RN gen mutasyonu olanlarda YPP daha erken yaşta başlamaktadır. Ayrıca CARD14 ve AP1S3 gen mutasyonları da YPP olgularında bildirilmiştir (107,108). YPP alevlenmeler ve remisyonlar ile yıllarca seyredebilir. Alevlenmeler ile başlayan YPP lezyonları haftalarca devam edebilir, tam gerileme gerçekleşmeden yeni bir alevlenme gerçekleşebilir. Oral mukozada coğrafik dil sık rastlanan bir bulgudur. Üveit, artrit, aseptik osteomyelit ve kolastaz eşlik edebilir. Bazı hastalarda safra yollarında genişleme ve nötrofilik infiltrasyon histopatolojide gösterilmiş olup bu durum nötrofilik kolanjit olarak tanımlanmıştır (109). İnflamasyonun şiddetli olduğu durumlarda akut respiratuvar distress sendromu, karviyovasküler sistemde yetmezlik ve aseptik şok tablosu gelişebilir.

2.7.8. İnvers ve genital psoriasis

Fleksural, intertrijinöz veya ters psoriasis olarak da adlandırılmaktadır. Psoriasis koltuk altı, kasık, meme altı, göbek, göbek altı kıvrımı, retroauriküler, intergluteal bölgelerde tutulum olduğunda invers psoriasis tanımı kullanılmaktadır. Hastalarda sıklıkla diğer bölgelerde plak lezyonlar mevcuttur. Bu bölgeler nemli ve sürtünmeye açık olan yerlerdir. Getinal bölge tutulumu eşlik edebilir. Erişkinlerde ve obezlerde daha sık görülür (18). Bu alanlarda skuam yoktur veya minimaldir, eritem daha belirgindir. Etkilenen alanlarda terleme azalmıştır. Farklı çalışmalarda psoriasis hasta grubunun arasında inverse psoriasis sıklığı araştırılmış ve %21-30 oranında bulunmuştur (110–112).

2.7.9. Eklem psoriasis (Psoriatik artrit)

Psoriatik artrit (PsA) spondiloartrit grubundan olup tırnak tutulumu ile birliktelik göstermektedir. PsA genel popülasyonda %0.1 sıklıkta, her iki cinsten eşit oranda ve 50'li yaşlarda daha sık görülmektedir. Asyalılar ve siyah ırkta sıklığı biraz daha düşüktür. Çocukluk döneminde de ortaya çıkabilir ve juvenil idiyopatik artrit gibi çocukluk çağının diğer eklem hastalıkları ile ayırımı güç olabilir. Bu olgularda eşlik eden psoriasis deri bulguları olmasa da tırnaklarda pitting ve/veya onikoliz varlığı ile aile öyküsü varlığı durumunda PsA tanısı konulabilir (113). Patogenezdeki önemli faktörlerden biri olan genetik geçiş, PsA için %23 oranında saptanmıştır. Psoriasis için en önemli risk faktörü olan HLA-C*0602 (PSORS1) PsA açısından koruyucu niteliktedir (18). Bir çalışmada tırnak distrofisi, saçlı deri, intergluteal bölge ve fleksural alanların tutulumu PsA gelişimi için yüksek risk faktörleri olarak bulunmuştur (114). Psoriasisli bireylerde eşlik eden PsA sıklığı farklı çalışmalarda %7-30 arasındadır ve farklı klinik şekillerde ortaya çıkabilmektedir (115). Tırnak psoriasisli olanlarda ise PsA sıklığı %70'lere ulaşabilmektedir (116). Ülkemizden PsA'nın özelliklerini sunan bir çalışmada hastaların %64,7'si kadın olarak saptanmış, en sık klinik tip poliartriküler (%40,5) olarak bildirilmiştir. Cinsiyetler arasında anlamlı farklar ise kadınların daha ileri yaşta psoriatik artrit tanısı alması, daha az aksiyel tutulum göstermesi ve remisyon sıklığının daha az olması şeklinde bildirilmiştir (117). Bir çalışmada tırnak bulgusu olan psoriasislilerde PsA gelişme oranının tırnak bulgusu olmayanlara göre 2.93 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (114). Başka bir çalışmada da tırnak psoriasisinin PsA gelişimi için en önemli risk faktörü olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada saçlı deri psoriasisinin ise PsA gelişimi için risk faktörü olmadığı bulunmuştur (118). Psoriasis tanısı ile takip edilen hastaların %15'inde ise PsA tanısı gözden kaçabilmektedir (115). PsA'lılarda tırnak tutulumu sıklığı artmıştır ve %40-91 arasında değişen sıklık bildirilmiştir (12,119). Bir çalışmada onikoliz olanların 2.05 kat artmış PsA gelişme riski olduğu bulunmuştur (120). Başka bir kesitsel çalışmada da benzer şekilde onikoliz olanlarda 3.42 kat artmış PsA gelişme riski bulunmuştur (119). Psoriasis süresi uzadıkça PsA gelişme riski artmaktadır. Başlarda PsA'nın benin bir seyir izlediği bildirilse de son zamanlarda hastanın fonksiyonlarının azaltıp yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği ortaya konulmuştur (121). PsA progresif eklem hasarı ile kalıcı fonksiyon kaybına neden olabilmektedir. Bu nedenle erken dönemde tanı konuyup hedefe

yönelik tedavi vermek psoriasis eklem ve deri tutulumunda daha iyi sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır. Ancak yinede hastalık modifiye edici ilaçların kullanılmasına rağmen ilk 2 yılda hastaların %47'sinde kemik erozyonu görülmektedir (122). PsA'nın hasta için psikolojik ve fiziksel yükü romatoid artrit ve aksiyel spondiloartrit ile aynı boyuttadır (123). Sistemik inflamasyonun uzun süre kontrolsüz kalması, erken ateroskleroz ve artmış kardiyovasküler morbiditen ve beklenen yaşam süresinin kısalmasından sorumludur (18). Ayrıca artmış hastalık aktivitesi ve şiddeti ise devamsızlık ve üretkenlikte azalma ile ilişkilendirilmiştir (124). PsA'lıların %75-84'ünde psoriasis deri tutulumundan 7-12 yıl sonra eklem tutulumu görülmektedir (115). Psoriasis ile PsA olguların %15'inde eş zamanlı görülürken bazen hastalar ilk PsA ile de karşımıza çıkabilirler ve bu durum psoriatik artrit sine psoriasis olarak adlandırılır. Psoriasis aile öyküsünün varlığı, DİE tutulumu gibi tipik PsA paterni bulunması ve otoantikorların negatif olması psoriatik artrit tanısını düşündürmelidir. Psoriasislilerde psoriatik artrit yılın insidansı ise %2-3 civarındadır (125). Deneysel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, PsA patogeneğinde interlökin-23 (IL)/IL-17 sitokin yolunun aktivasyonun önemli rol oynadığını göstermektedir. PsA patogeneğinde yer alan bir diğer önemli anatomik yapının da tendonlara ait entezis bölgeleri olduğu klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Bu bölgede yer alan Th17 hücre popülasyonunun, IL-17 ve IL-22 salınımından sorumlu oldukları, STAT3 bağımlı osteoblast aktivasyonu ile entezis bölgesinde görülen hastalığa özgü yeni kemik yapımından IL-23/IL-17 aksı üzerinden sorumlu olabilecekleri bildirilmiştir (126). Moll ve Wright psoriatik artrit beş klinik alt grubunu tanımlamıştır. Oligoartiküler grupta dört veya daha az eklem asimetrik tutulumu görülmemektedir. Poliartiküler grupta beş veya daha fazla eklem tutulur ve romatoid artritde olduğu gibi simetrik tutulum görülebilmektedir. Distal grupta el ve/veya ayakların distal interfalangeal eklemlerinde tutulum görülür. Genelde diğer alt gruplar ile birlikte görülmekle beraber olguların %5'inde izole olarak da görülebilmektedir. Distel interfalangeal (DİF) eklem tutulumu ile psoriatik tırnak değişikliği bir arada bulunabilmektedir. PsA'lıların değerlendirildiği bir çalışmada DİF PsA'sı hastaların %64.4'ünde görülürken tırnak psoriasis ise hastaların %35.6'sında tespit edilmiştir. Bu çalışmada ufalanma ve onikolizin DİF psoriatik artiriti ile güçlü ilişkili olduğu gösterilmiştir (127). Başka bir çalışmada DİF

tutulumu olan PsA’lılarda tırnak değışiklikleri %80 oranında iken DİF tutulumu olmayan PsA’lılarda bu oran %48 bulunmuştur (122). Aksiyal veya spondiloartritik alt grupta omurga veya sakroilyak eklem tutulumu görülür (113). Olguların %30-50’sinde enezit görülür, en sık plantar fasya ve aşıł tendonunda tutulum olsa da patella, iliak krest ve epikondillerde de entezit olabilmektedir (128). Daktilit olguların %40-50’sinde ve en sık ayak 3. ve 4. Parmakta görölmektedir (129). DİF eklem yerlerinde şişlik, ödem, hassasiyet, daktilit gibi bulgular PsA açısından ip ucu vermektedir. Daktilit genelde şiddetli hastalık, poliartiküler tutulum ve kemik yıkımı ile ilişkilidir. Psoriatik artrit tanısı klinik ve görüntüleme yöntemleri ile konulur, spesifik bir biomarker yoktur. Romatoid faktör ve Anti-CCP (cyclic citrullinated peptide) olguların %95’inde negatiftir (113). Psoriasis açısından aile öyküsü genelde pozitifdir. Dermatolojik muayene ile eklem ağrısı ve sabah tutukluluğunu sorgulamak PsA’lı hastaların erken tanı almasını sağlayabilir. İnflamatuvar artritler içerisinde PsA’nın sınıflandırılmasında 2006 Classification Criteria for Psoriatic Arthritis kriterleri (CASPAR) kullanılmaktadır. Bu çalışmada diğer inflamatuvar artrit tanılarından ayırım için duyarlılık ve özgünlük değerlerini %91,4 ve %98,7 olarak bildirilmiştir (130).

2.8. Tırnak psoriasis

2.8.1. Tanım

Tırnağın epidermis kökenli bir deri eki olması nedeniyle psoriasis hastalarında tırnak tutulumunun yaygın olması beklenen bir durumdur (131). Psoriasisin deri tutulumu en karakteristik özelliğini oluşturmaktadır fakat tırnak tutulumu da psoriasisin bir klinik bulgusu olup günlük pratikte gözden kaçabilmektedir (132). Kozmetik olarak bir problem oluşturmaının yanında el ile yapılan ince motor hareketlerin bozulmasına, ayak tırnaklarında tutulum yaptığıında hareket etme ile ilgili problemlere yol açmakla birlikte hastanın günlük yaşamdaki işlerini yapmasına engel olup, psikolojik açıdan olumsuz etkilemekte ve bireylerin iş hayatında, sosyal yaşamında önemli kısıtlamalara yol açmaktadır (5). Psoriasis tırnak tutulumunda tırnak yatağı ve tırnak plağı şiddetli tutulsa bile skatris bırakmamaktadır. Uygun

tedavi uygulandığında normal haline dönebilmektedir, hastaların yaşam kalitelerinde önemli derecede iyileşme gözlenmektedir (88). Ancak tırnak plağının topikal ürünlere karşı geçirgen olmayışından dolayı tırnak psoriasisinin tedavisi deri psoriasisinden daha zordur ve tedaviye daha yavaş yanıt vermektedir. Tırnak psoriasis ile plak psoriasisinin şiddeti genellikle birbirine paraleldir (88). Tırnak psoriasis kozmetik olarak kötü görünen, ağrıya neden olup günlük aktiviteleri kısıtlayarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır (133). Tırnak psoriasisinin farklı ve çeşitli klinik özellikleri tırnak ünitesindeki özel yapıların etkilenmesine bağlı olarak gelişmektedir. Dolayısı ile tırnak psoriasisinin doğru tedavisi için tırnak anatomisi ve tırnak psoriasisinin klinik özelliklerini iyi bilmek gerekmektedir (134).

2.8.2. Tırnak anatomisi

Parmakların distalinde bulunan tırnak ünitesi temel olarak koruyucu örtü görevi görmektedir ve parmakların distalini fiziksel travmalardan korumaktadır. Küçük nesnelerin kolay kavranması, kaşıma gibi görevleri olan tırnak aynı zamanda sosyal statüde önemli bir kozmetik aksesuardır. Tırnak ünitesi özelleşmiş dört epitel yapıdan oluşmaktadır; tırnak yatağı, tırnak matriksi, hiponışyum ve tırnak kıvrımları (134).

Tırnak plağı

El ve ayak parmaklarının distal ve dorsalini kaplayan dikdörtgen şeklinde, şeffaf ve esnek yapıdır. Proksimal tırnak kıvrımının altında gelişir ve her iki yan taraftan lateral tırnak kıvrımı ile sınırlanır. Özellikle başparmaklarda belirgin olmak üzere tırnak plağının proksimalinde beyaz yarım ay şeklindeki alana lunula adı verilir ve distal matriksin görünen alanına karşılık gelmektedir. Tırnak plağının altındaki tırnak yatağının damarlanması iyi olmasından dolayı pembe-kırmızı renkte görülür (134). Dorsal, orta ve ventral tırnak plağı olarak üçe ayrılır. Ara tırnak plağı en kalın, ventral tırnak plağı en ince olanıdır. Birbirine sıkıca tutunmuş granüler yassı epitelyum hücrelerinden oluşur. Başta kalsiyum olmak üzere bir çok mineral

içerir. Kalsiyum sertlik kazandırır da tırnak plağının sıkılık ve sertliğinden sülfür proteini sorumludur. Çinko, demir, manganez ve bakır tırnak plağının yapısında bulunan diğer minerallerdir (135).

Tırnak kıvrımları

Proksimal tırnak kıvrımı dorsal ve ventral epitelyal yüzeyden oluşur. Derinin tırnaklarda devamı olup ventral yüzü tırnak matriksi ile örtüşmektedir. Proksimal tırnak kıvrımının histolojisi diğer bölgelerdeki normal deri ile benzerdir fakat farklı olarak proksimal tırnak kıvrımında kıl folikülü, ter bezi ve deri çizgileri bulunmaz (134). Proksimal tırnak kıvrımının tırnak plağı ile kesiştiği yerde ki modifiye stratum korneum kutikula (eponiyum) denilmektedir. Bu yer ayrıca proksimal tırnak kıvrımının dorsal ve ventralinin kesiştiği noktadır. Normal tırnakta kutikula tırnak plağının dorsale sıkıca yapışıktır. Kutikulanın yapısı bağ doku hastalıkları ve lokal dermatozlarda (alerjik kontakt dermatit ve dermatofitozlar gibi) bozulabilmektedir. Proksimal tırnak kıvrımının ventral yüzü tırnak plağının dorsal yüzüne karşılık gelir. Burada epidermis daha ince, rete sırtları kısa ve incedir (135). Proksimal tırnak kıvrımı; 1) Ventral yüzü ile dorsal matriks görevi görmesi ve bu şekilde tırnak plağı oluşumuna katkı vermesi, 2) Tırnak plağının büyüme yönüne etki ederek tırnak yatağı boyunca ilerlemesini sağlaması, 3) Tırnak kıvrımının damar yapısının bazı hastalıklar için ipucu olması, 4) Tırnak kıvrımındaki egzema, psoriasis ve paronişi gibi inflamasyon ile seyreden hastalıklarda tırnak morfolojisinin etkilenmesi nedeni ile önemlidir (135).

Tırnak matriksi

Tırnak matriksi ve daha az oranda da tırnak yatağı tırnak plağının üretilmesinden sorumludur. Üzerinde matriksi koruyan proksimal tırnak kıvrımı, altında ise distal falanks yer alır. Proksimal matriks dorsal tırnak plağını üretirken, distal matriks ventral tırnak plağını üretir (135). Aktif olarak bölünen 2 veya 3 sıra bazal keratinositlerden oluşur. Tırnak plağının uzama yönünü bu bazal hücrelerin pozisyonu belirler ve genellikle bu hücrelerin aksı çapraz bir açı ile yerleşirler bunun

sonucunda tırnak plağı yukarı ve dışarıya doğru uzar ve tırnak yatağı boyunca ilerler. Bazal keratinositler bölünüp yüzeye doğru göç ettikçe yassı, nükleusu parçalanmış keratinositlere dönüşür. Bu hücrelere artık onikosit denilmektedir. Bu keratinizasyon süreci başka deri bölgelerindeki sürece benzediğinde tırnaktaki keratinizasyonda granüler hücreler olmaz dolayısı ile keratohiyalin granülleri görülmez. Tırnak matriksini proksimal ve lateral tırnak kıvrımlarından ayıran temel histolojik özellik budur. Tırnak matriksinde aynı zamanda longitudinal pigment bant oluşturabilen melanositlerde bulunur (134). Normal şartlar altında el tırnaklarının büyüme hızı ayda 3 mm iken ayak tırnakları için bu miktar 1 mm'dir. Tırnak ünitesinin yapıldığı ve uzamasının sağlandığı merkez olması nedeniyle matriks hasarı tırnak şekil düzensizliklerinin gelişimine yol açmaktadır.

Tırnak yatağı

Tırnak plağının altında lunula ile hiponişyum arasında kalan alandır. Tırnak plağının derin tabakalarının üretimine katkıda bulunur (135). İnce epidermis ve dermisten oluşur, subkutan yağ dokusu görülmez (134). Epidermis sadece 2-3 sıra keratinositten oluşur ve tırnak ünitesindeki diğer yapılara göre incedir. Tırnak matriksine benzer şekilde granüler tabaka görülmez. Tırnak yatağında lunuladan hiponişyuma uzanan longitudinal sırtlanmalar bulunmaktadır. Bunlar dermal rete sırtlarına karşılık gelir ve tırnak yatağını tırnak plağına güçlü bir şekilde bağlarlar. Splinter hemorajiler bu sırtlanmalardaki damarlardan kaynaklanmaktadır. Dermiste ise kemik ile tırnak yatağı arasında uzanan kollajen liflerinden oluşmaktadır. Burada tırnak yatağı için önemli olan damarlar ve lenfatikler bulunmaktadır (134).

Hiponişyum

Tırnak plağının serbest ucunun altında yer alır. Anatomik olarak tırnak yatağının normal el ve ayak epidermisine döndüğü yeri ifade eder. Hiponişyumda bulunan ve ventral tırnak plağına uzanan onikodermal bant tırnak parankimini kimyasal ürünler ve çeşitli mikrobiyal organizmalar gibi çevresel tehlikelerden korur (135).

2.8.3. Epidemiyoloji

Psoriasislilerde tırnak tutulumu sıklığı %10-90 arasında değişmektedir (5,8–15). Psoriasisli hastaların hayatının herhangi bir döneminde tırnak tutulumu yaşama ihtimali ise %80-90 oranında olduğu bildirilmiştir (132). İzole tırnak psoriasisi tüm psoriasislilerin %1-18'ini oluşturmaktadır (136,137). Psoriatik artriti (PsA) olanlarda ise %90'a varan oranlarda tırnak tutulumu görülmektedir(138). Tırnak hastalığı, daha şiddetli artritin bir belirtisi olan distal interfalangeal (DİF) eklem tutulumu ile yakından ilişkilidir(138). Tırnak psoriasisi erişkinlerde çocuklara oranla daha sık görülmekte olup çocuklarda %7-13 oranında görülmektedir (88). Daha eski çalışmalarda ise psoriasislilerde tırnak tutulumu sıklığı %50-55 bulunmuştur (139,140). Baker ve ark. PsA'lılarda tırnak tutulum sıklığını araştırdıkları çalışmalarında hastaların %83'ünde bir veya daha fazla tırnakta psoriatik tırnak değişiklikleri olduğunu tespit etmişlerdir(141). Psoriasis süresi ile tırnak tutulumu arasında güçlü bir ilişki olup tırnak tutulumu varlığı hastanın günlük aktivitelerini kısıtlayabilmektedir (142).

2.8.4. Patofizyoloji

Tırnak psoriasisinde inflamasyon ağırlıklı olarak tırnak matriksi ve tırnak yatağında, daha az oranda da hiponişyum ve tırnak kıvrımlarında görülmektedir. T hücreleri aktive olduğunda deriye göç edip çeşitli sitokinleri salgılar. Psoriasisden etkilenen tırnaklarda, psoriatik deride yapılan bir çalışmanın bulgularıyla tutarlı bir şekilde TNF alfa, NF-κB, IL-6 ve IL-8 ekspresyonunun arttığını gösterilmiştir. IL-10, immün yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynayan, antiinflamatuvar ve immünosüpresif etkili bir sitokindir. Bazı çalışmalar psoriatik deri lezyonlarında IL-10'un azaldığı bazılarında ise arttığı gösterilmiştir (43,143,144). Tırnak ünitesi mikrobiyal organizmalara maruz kalmaktadır ve bu nedenle etkili doğal immün yanıt oluşturabilmektedir. Doğal immünitinin önemli bileşeni olan antimikrobiyal peptitler (AMP) tırnakta ünitesinde önemli görev üstlenmektedir. AMP'ler küçük, çözünebilen, pozitif yüklü proteinler olup mikroorganizmaları hücre zar yapısını

bozarak çoğalmalarını engellemektedir. İnsanlarda katelisin (LL37) ve defensin ön plana çıkan AMP'lerdir. LL37 normal deride yüksek düzeylerde bulunmaz fakat keratinosit hasarı durumunda artmaktadır (145). Tırnak ünitesinde immün sistemin nasıl organize olduğu tam olarak bilinmesede AMP'lerin doğal immün yanıtta önemli yeri olduğu bilinmektedir. Plak psoriasiste AMP'lerin düzeyinin arttığı, LL37 ve defensinin psoriasis patogeneğinde önemli rolü olduğu bilinmektedir. Psoriasisli tırnak yatağında AMP ve beta defensin (h β D-2 ve h β D-3) düzeylerinin artmış olduğu bulunmuştur. AMP'lerin tırnak ünitesinde psoriasisın başlatılmasında ve sürdürülmesinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (144). Tırnak psoriasisinin lokal inflamatuvar sitokinlerdeki değişimi ile ilgili veriler sınırlıdır. Tırnak gibi deri eklerinde deriden farklı immünolojik özellikler görülebilmektedir ve bu özelliklerin aydınlatılması gerekmektedir (146). Psoriasiste proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediatörlerin yoğun bir şekilde üretilmektedir ancak bu inflamasyon yanıtı farklı anatomik bölgelerde farklılıklar gösterebilmektedir (147). Saulite ve ark.'nın yaptıkları çalışmada psoriasisli tırnaklarda tırnak yatağındaki inflamatuvar sitokin düzeyini kontrol grubu ile kıyaslamışlar ve psoriasisli tırnaklarda artmış TNF alfa, NF- κ B, IL6, IL8 ve IL10 düzeyini tespit etmişlerdir. Bunların içinde en belirgin artış gösteren sitokinler TNF alfa ve IL6 olarak bulunmuştur (147). T hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokinler üzerine inhibitör etki gösteren antiinflamatuvar sitokin olan IL10 düzeyleri aynı çalışmada artmış olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada psoriasisli deride IL10 düzeyi düşük, IL10R ise neredeyse yok denilecek kadar az olduğu gösterilmiştir (148). Tırnak psoriasisinde artmış IL10 düzeyinin plak psoriasisten farklı olması tırnak psoriasisinin patofizyolojisinin kendine özgü farklılıkları olabileceğini düşündürmektedir (147). Bir çalışmada pozitif koebner yanıtının artmış mast hücre IL6 düzeyi, dermiste yüksek IL6R+ ve IL33+ dermal hücreler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (149). Tırnaklar sıklıkla tekrarlayan travmaya maruziyet ile koebner yanıtının tetiklenmesine bağlı olarak IL6 düzeyinin artışı tırnak psoriasisinde hem başlatıcı hem de devam ettirici bir faktör olabilir (147). Kandida, süperantijenlerin üretimini tetikleyerek spesifik olmayan T hücre aktivasyonunu ve psoriyatik süreci başlatabilen sitokinlerin salgılanmasını uyurabilir. Kandida, özellikle psoriyatik tırnakta olmak üzere aynı katelisin (LL-37) yolu ile deri ve tırnak psoriasisinin alevlenmelerinde tetikleyici olarak hareket

edebilmektedir. LL-37 makrofaj ve dendritik hücrelerden IL-23 salınımını uyarır ve böylece Th17 aktive olmuş olur. Bu durum da tırnak psoriasisini alevlenmesini tetikleyebilmektedir(18,85). Bir çalışmada HLA-Cw6 ve HLA-DRB1 allellerinin varlığı daha az eklem tutulumu ve daha hafif eklem hasarı ile ilişkili bulunmuş olup aynı çalışmada tip 1 psoriasislilerde tırnak tutulumunun daha sık olduğu gösterilmiştir (150).

2.8.5. Klinik

Tırnağın etkilenen bölgesine göre göreceğimiz özellikler farklılık göstermektedir. Psoriasis tırnağında görülen özellikler sadece psoriasise özgü değildir. Ancak yinede tırnak psoriasisini ile ilgili tanımlanmış özellikler onu tırnakta şekil değişikliği yapan diğer nedenlerden ayırmada yardımcı olabilir. Travma koebner etkisi ile tırnak psoriasisini şiddetlendirebilmektedir. Tırnak matriksindeki inflamasyon sonucunda ilgili değişiklikler olan pitting, lökonişi, lunulada kırmızı noktalar ve ufulanma görülmektedir. Bu özellikler oluşması tırnak matriksinde proksimal yada distal tutulumla ilgili olarak değişiklik göstermektedir. Tırnak yatağında tutulumla ilgili olarakda onikoliz, yağ lekesi görünümü, subungal hipereratoz ve splinter hemoraji ortaya çıkmaktadır (88).

Tırnak matriksi tutulumu

Pitting (Çukurcuklanma)

Tırnak plağının üzerindeki küçük, yüzeysel çukurcuklar pitting olarak adlandırılır. Farklı morfoloji ve dağılım paternlerinde görülebilir. Normal bireylerde görülebildiği gibi kronik egzema, alopesi areata ve liken planusta da görülebilir. Tırnak psoriasisinde daha derin ve düzensiz yerleşen pittingler görülmektedir (134). İnflamasyonun proksimal tırnak matriksini etkilenmesi ile parakeratotik hücreler oluşmaktadır. Tırnak plağına ulaşan parakeratotik hücrelerin zamanla dökülmesi ile pitting oluşur (88). Pitting proksimal tırnak matriksinden kaynaklanıyor olsa da proksimal tırnak kıvrımında pitting gelişimine katkıda bulunabileceği

düşünülmektedir (134). Pittingin proksimal tırnak kıvrımından uzaklığı ile tırnak matriksini etkileyen inflamasyondan sonra geçen zaman arasında orantı vardır. Derin pitting varlığında proksimal tırnak matriksinin yanında orta ve distal tırnak matrikste de etkilenme söz konusudur. Ayrıca normal tırnak uzunluğu ne kadar fazla ise tırnak matrikside o kadar süre boyunca inflamasyondan etkilenmemiştir (134).

Lökonişi

Tırnak plağının daha derinlerinde oluşmaktadır ve beyaz noktasal maküller şeklinde görülür. İnflamasyonun orta ve distal tırnak matrisinin etkilemesine bağlı olarak oluşmaktadır. Burada parakeratotik hücreler tırnak plağı içinde hapsedildiği için tırnak yüzeyi düz, beyaz makül şeklinde görülmektedir (88).

Ufalanma

Tırnak matriksindeki yoğun inflamasyon sonucu oluşan tırnak plağında geniş bozulmalar ile karakterizedir. Hem proksimal hem de distal tırnak plağında etkilenme söz konusudur. Pitting, longitudinal sırtlanma ve/veya lökonişinin bir arada görülmektedir (88). Bu durumda tırnak plağının tırnak yatağına tutunması zayıflar.

Lunulada kırmızı noktalar

Diğer tırnak psoriasis bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde daha anlamlı olan ve nadir görülen bir tırnak psoriasis özelliğidir. Tırnak matriksine artmış kan akışı ile ilgilidir. Oldukça aktif psoriasis lezyonunu gösterir. Distal tırnak matriksinde etkilenmeye bağlı oluşmaktadır. Tırnak psoriasislilerde %0.4-10.1 sıklıkta görülür, tırnak psoriasisinde az rastlanan bir özellik olmanın yanında liken panus ve alopesi areatada da görülebilmektedir (137).

Transvers oluklanma (Beau line)

Proksimal tırnak matriksindeki inflamasyona sekonder gelişen tırnak plağındaki horizontal çizgilenmedir. Matriksin geçici fonksiyon kaybına bağlı meydana gelmektedir. Tırnak boyunca horizontal oluklanma şeklinde görülür. Tırnak psoriasisli olanların %10.2-30.6'sında görülür (151). Transvers oluklanma tırnak psoriasisli için spesifik değildir fakat psoriasislilerdeki sıklığı genel popülasyondan daha fazladır (137). Manikür, paronişi, ilaçlar ve viral hastalıklar transvers oluklanmanın diğer nedenleridir. Bazı çalışmalarda eklem psoriasisli ile ilişkilendirilmiştir (298). Psoriasislilerde hastalık aktivitesini gösterebileceğini savunan görüşler bulunmaktadır (152). Lokal faktörlere bağlı geliştiğinde tek bir tırnakta görülürken sistemik hastalıklara bağlı geliştiğinde tüm tırnaklarda görülmektedir. El tırnağı ayda 3 mm uzamakta olup transvers oluklanmanın proksimal tırnak kıvrımına uzaklığından tırnak matriksinin etkilenme zamanı ön görülebilir (153).

Longitudinal sırtlanma

Longitudinal sırtlanma ve yarıklanma ise matriksin bu alana karşılık gelen bölgesinde longitudinal etkilenmenin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Yaşlı bireylerde görülme sıklığı artmıştır.

Onikomadezis

Tırnak matriksini etkileyen inflamasyon kısa süreli olursa transvers oluklanma görülürken uzun süreli olup tüm tırnak matriksi etkilenirse onikomadezis oluşmaktadır. İki ayrı tırnak plağı ve ortada horizontal bir fissür şeklinde görülür. Distaldeki tırnak plağında zamanla tırnak yatağından ayrılma ve düşme görülür. Çocuklarda en sık nedeni el ayak ağız hastalığı iken tek tırnakta görülen onikomadezisin en sık nedeni akut paronişidir (153).

Tırnak yatağı tutulumu

Onikoliz

Tırnak plağının tırnak yatağından ayrılması ve araya hava girmesi ile oluşan beyaz görünümde tırnak bulgusudur. Travma onikolizi artırmaktadır. Tırnağın herhangi bir yerinde olabilmekle birlikte genellikle tırnağın distal ucunda görülmektedir. Tırnağın distal ucundaki inflamasyon sonucunda tırnak plağı tırnak yatağından ayrılır. Onikoliz tırnak yatağı hiperkeratozu ve yağ lekesi görünümünün ortak sonucudur (88). Etiyolojiden bağımsız olarak onikolizde tırnak plağının tırnak yatağından ayrılması söz konusudur, bu durum çeşitli mikroorganizmalar için giriş yeri ve uygun kolonizasyon alanı oluşturmaktadır (134). Psoriatik onikolizin proksimalini sınırlayan eritem varlığı karakteristiktir. Tırnak yatağındaki parakeratotik hücrelerin hiponişyumda deskuamasyon ile dökülmesi sonucu oluşmaktadır (151).

Yağ lekesi görünümü

Tırnakta görülen turuncu-kahverengi görünümlü yamaları ifade etmek için kullanılır. Proksimal tırnak yatağından başlayıp zamanla distale doğru ilerler. Ölü keratinositler ve proteinöz sıvı birikimine bağlı oluşur. Tırnağın distal ucuna ulaştığında tırnak yatağında glikoprotein birikimine bağlı olarak onikoliz ile sonuçlanır (88). Burada renk değişikliği tırnak yatağından kaynaklanır ve tırnak plağı üzerinden görünür.

Subungal hiperkeratoz

Tırnağın plağının distal ucunun altında görülen kalın beyaz skuamlanmadır. Tırnak yatağıнын artmış keratinizasyonu ve tırnak yatağıнын kalınlaşması ile oluşur. Derideki psoriasis skuamalarına karşılık gelir (88). Tırnak plağının tırnak yatağından ayrılma derecesi subungal hiperkeratoza bağlıdır. Diğer hastalıklarda oluşan subungal hiperkeratoz sarımsı görünüme sahip olurken psoriasise bağlı subungal hiperkeratozda gümüş rengi görünüm belirgindir. Hiponişyumda normalde granüler tabaka bulunmaktadır fakat subungal hiperkeratozda granüler tabaka

görülmemektedir. Dermisde vazodilatasyon ve lenfositlerden oluşan inflamasyon görülür (134).

Splinter hemoraji

Tırnak yatağının uzun aksı boyunca paralel yerleşen küçük lineer kırmızı çizgilerdir. Tırnak uzadıkça tırnak yatağındaki fragil damarların hasarlanması ve eritrosit ekstravazasyonuna bağlı oluşmaktadır. Genellikle tırnak yatağının distalinde görülmektedir. Derideki autspitz bulgusunun tırnaktaki karşılığı olup tırnak yatağındaki noktasal kanama odaklarından kaynaklanır. Distale doğru ilerledikçe bu kanama odağı gerileyip onikoliz ile sonlanır (88). Splinter hemorajiler %20 oranında travmaya bağlı gelişmektedir. Bunun dışında egzema, vaskülit ve infektif endokardite bağlı gelişebilmektedir (134).

2.8.6. Dermoskopi

Tırnak psoriasis tutulum şiddeti ve yaygınlığına bağlı olarak oldukça geniş spektrumlu bulgular ile karşımıza çıkabilmektedir. Dermoskopi tırnak psoriasis tanısını koymada yardımcı bir araç olarak kullanılabilir. Tırnak yatağı bulgularını değerlendirirken ultrason jeli kullanmak daha net görüntü elde etmeyi sağlarken tırnak matriksi bulgularının değerlendirildiği durumlarda jel kullanımı önerilmemektedir. Dermoskopi 40 ile 70 kat arası büyütme sağlayarak subklinik bulguların daha değerlendirilmesini kolaylaştırmaktadır.

2.8.7. Tırnak psoriasis şiddetinin değerlendirilmesi

Skorlama sistemleri tırnak psoriasis şiddetini belirlenmesi, tedavi yanıtını takip edilmesi ve farklı çalışmaların sonuçlarının karşılaştırılmasında kullanılmaktadır. Geçerliliği kanıtlanmış tırnak psoriasis skorlama sistemleri önemlidir. Tırnak psoriasisinin şiddetini değerlendirmede bir çok skorlama sistemi kullanılmaktadır. Her sistemin tırnak psoriasis şiddetini hesaplamada kullandığı özellik farklı olup yine her sistemin kendine özgü avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır (151). NAPSİ (Nail psoriasis Severity Index) tırnak psoriasisinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan ve geçerliliği kanıtlanmış bir skorlama sistemidir. NAPSİ objektif, tekrarlanabilir ve uygulaması görece kolay bir sistem olup tırnak psoriasisinin psoriasis ile ilgili tırnak değişikliğinin yaygınlığını ve bu değişikliğin yerini belirlemeyi hedeflemektedir. Aynı psoriatik tırnağı değerlendiren farklı gözlemciler arasında tırnak tutulum skoru açısından benzer sonuçların ortaya konulması NAPSİ'nin tekrarlanabilir ve objektif yönünü doğrulamaktadır. Ayrıca NAPSİ tedavi ile tırnak skorunun değişimini göstermede sensitif bir skorlama sistemidir (154). NAPSİ'nin gözlemciler arası güvenilirliğinin orta-iyi derecede olduğu ilave olarak tırnak yatağı özelliklerini skorlamanın tırnak matriksi özelliklerini skorlamaktan daha güvenilir olduğu da gösterilmiştir(142). Transvers oluklanma, longitudinal sırtlanma ve onikomadezis NAPSİ skorlamasında yer almayan özelliklerdir. NAPSİ'yi hesaplamak için, her tırnak dört kadrana bölünür, her bir kadrana tırnak matriksi tutulumu bulguları (pitting, lökonişi, lunulada kırmızı lekeler, tırnak plağı ufalanması) ve tırnak yatağı tutulumu bulguları (onikoliz, yağ damlası, subungal hiperkeratoz ve splinter hemoraji) varlığı açısından değerlendirilir. Dört kadranda da herhangi bir bulgu varsa 4 puan, herhangi bir kadranda belirti yoksa 0 puan verilir. Her tırnağa 0-4 arası ayrı ayrı tırnak matriksi ve tırnak yatağı puanı verilir ve her tırnak için toplam 0-8 puan olacak şekilde hesaplanır. Tüm tırnaklar değerlendirilebilir, toplam NAPSİ skoru, sadece el parmakları (10 tırnak) göz önüne alındığında 80, ayak parmakları da dahil edilirse (20 tırnak) 160'a kadardır. Klinik çalışmalarda, ilaç tedavisinin etkilerini değerlendirmek için çoğu zaman yalnızca en ciddi tutulan tırnak hedeflenir (hedef NAPSİ) (154). NAPSİ ile tırnak kıvrımlarındaki tutulum ve tırnak yatağındaki püstüler psoriasis değerlendirilmez. Tırnak psoriasis çalışmalarındaki popülerliğine rağmen, NAPSİ'nin bazı dezavantajları vardır. NAPSİ skorlarının tırnak psoriasisinin klinik

şiddeti ile uyuşmaması bu skorlama sisteminin önemli dezavantajlarıdır(18).Tırnak psoriasisini şiddetini hesaplamada kullanılan diğer ölçekler modifiye NAPSİ, hedef NAPSİ, Tırnak Alan Şiddeti (Nail Area Severity), Psoriasis Tırnak Şiddet Skoru (Psoriasis Nail Severity Score), Baran tarafında geliştirilen sitem ve Cannavo ve ark. tarafından geliştirilen sistem olarak sıralanabilir. Hedef NAPSİ’de tek bir tırnak 4 kadrana ayrılarak değerlendirilir ve sekiz tırnak psoriasis özelliğinin varlığına bakılır. Özellik yoksa 0, var ise 1 puan verilir ve 4 kadrandaki skorlar toplanır, topla skor 0’dan 32’ye kadar değişmektedir (154). Hedef NAPSİ’de tek tırnak değerlendirildiği için hastalık şiddetini değerlendirmede yeterli bir yöntem olmadığı, birden fazla tırnağın değerlendirilmesinin gerekli olduğu gösterilmiştir (151). Bir çalışmada yeni geliştirilen bir skorlama sistemi olan Nail Assesment in psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA) yayınlanmış ve bu çalışmada tırnak psoriasis şiddetinin doğru bir şekilde yansıtabilmesi açısından en az 4 tırnağı değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (155). Cassel ve ark. modifiye NAPSİ’nin gözlemciler arası güvenilirliğinin iyi olduğunu ve tırnak psoriasis şiddetini değerlendirmede geçerli, güvenilir bir yöntem olduğunu göstermişlerdir(156). Parrish ve ark. da NAPSİ’nin klinik iyileşmeyi göstermede yeterince sensitif olmadığını gösterip modifiye hedef NAPSİ’nin klinik iyileşmeyi daha iyi değerlendirebileceğini vurgulamışlardır (157). Modifiye hedefNAPSİ’de tırnak 4 kadrana ayrılıp NAPSİ’de yer alan sekiz özelliğin her biri için her kadranda 0 ile 3 arası puan (0=hiç lezyon yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli) verilerek tırnak tutulum skoru hesaplanır. Baran’ın önerdiği skorlama sisteminde pitting, transver oluklanma, subungal hiperkeratoz ve onikoliz değerlendirilerek tırnak tutulum şiddetinin skoru elde edilmeye çalışılmıştır. Burada splinter hemoraji ve onikomadezisin travmaya bağlı olarak da ortaya çıkabileceği bu nedenle skorlamaya dahil edilmemesi gerektiği belirtilmiştir. Bu skorlama sistemik transvers oluklanmayı içeren iki sistemden biridir (diğeri N-NAIL skorlama sistemidir) (152). Klaassen ve ark. tırnak psoriasis olan hastalarda tırnak psoriasis yedi farklı skorlama sistemini (NAPSİ, modifiye NAPSİ, hedef NAPSİ, Tırnak Alan Şiddeti [Nail Area Severity],Psoriasis Tırnak Şiddet Skoru [Psoriasis Nail Severity Score], Baran tarafında geliştirilen sitem ve Cannavo ve ark. tarafından geliştirilen sistem) değerlendirmiş ve bu sistemlerin gözlemciler arasında güvenilirliğini araştırmayı hedeflemişlerdir. Tırnak psoriasisinin şiddetini değerlendiren altın

standart bir yöntem olmadığı için bu çalışmada Physician Global Assessment (PGA) ile değerlendirilen klinik şiddet skoru referans olarak kabul edilmiştir. Buna göre Baran tarafından geliştirilen sistem ile Psoriasis Tırnak Şiddet Skoru'nun PGA ile kabul edilebilir derecede korelasyon gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca bu çalışmada tırnak psoriasis şiddetini değerlendirmek için Nijmegen-Nail psoriasis Activity Index (N-NAIL) adında yeni bir sistem geliştirilmiş olup bu sistemin tırnak psoriasis şiddetini daha iyi yansıttığı ve gözlemciler arası güvenilirliğinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (151). Lunulada kırmızı nokta tırnak psoriasislilerde az rastlanan bir özellik olması, lökonişinin ise sağlıklı bireylerde bile görülebilmesi nedeni ile bu iki özellik N-NAIL skora sisteminde dahil edilmemiştir. N-NAIL'de onikoliz ve yağ lekesi görünümü tek bir özellik olarak değerlendirilmiş ayrıca bundan önce sadece Baran'ın tırnak psoriasis skora sisteminde yer alan transvers oluklanma da skora sisteminde dahil edilmiştir. Augustin ve ark. mevcut olan skora sistemlerinin zaman alıcı ve karmaşık olduğunu ayrıca hastalar için önemli olan çıkarımları yapamadığını ifade etmişlerdir. Bu nedenle geçerliliği kanıtlanmış Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA) skora sistemini geliştirmişlerdir. Bu sistem üç bileşenden oluşmakta olup bunlar; yaşam kalitesini değerlendiren anket (NAPPA-QoL), hastanın tedaviden görülen faydayı değerlendiren iki basamaklı anket (the Patient Benefit Index, NAPPA-PBI) ve psoriasis klinik şiddetini değerlendiren anket (Clinical Assessment of Severity [NAPPA-CLIN]) olarak sıralanır. Dermatolojide yaşam kalitesinde etkilenmeyi değerlendiren kullanılan DYKİ ve Skindex gibi anketler bulunmaktadır fakat bunlar tırnak psoriasisinde ki etkilenmeyi yeterince iyi değerlendirebilecek sorular içermemektedir. Bu skora sistemi hastanın hissettiği ağrıyı, sosyal ve iş yaşamındaki etkilenmeyi, psikolojik etkilenmeyi değerlendiren tek sistemdir. Burada yer alan sorular dermatoloji, psikiyatri ve istatistik biliminden yer alan uzman paneli tarafından belirlenmiştir. NAPPA'nın kolay, geçerliliği kanıtlanmış, güvenilir, tırnak değişikliklerine duyarlı ve iç tutarlılığı olan bir skora sistem olduğu yazarlar tarafından vurgulanmaktadır (155).

2.8.8. Histopatoloji

Lezyonun histolojik özelliklerinin daha iyi incelenmesine olanak sağlayabilecek matriks veya tırnak yatağı biyopsileri invaziv olması nedeniyle genellikle tercih edilmemektedir. Bu nedenle de tırnak psoriasisinde biyopsi başka yöntemlerle tanı konulamadığında kullanılmaktadır. Histopatolojik olarak tırnak yatağı epitelinde nötrofillerin varlığı, parakeratozun eşlik ettiği hiperkeratoz, korneal epitelde eksüda varlığı, fokal hipogranüloz ve tırnak yatağının psoriaziform hiperplazisi görülmektedir(18).

2.8.9. Ayırıcı tanı

Tırnak psoriasisinin klinik özelliklerinin çoğunun hastalığa özgü olmaması nedeniyle, başlıca onikomikoz ve diğer bazı hastalıklar ile karışabilmektedir. Ek deri bulguları ve eklem tutulumunun olması bazı hastalarda tanıyı kolaylaştırmaktadır (18). Genellikle bağ doku hastalığı tanısı olan hastaların mikro dolaşımını incelemek için kullanılan bir yöntem olan periungual kapilleroskopi, aynı zamanda ön tanıda psoriasis düşünülen hastaları değerlendirmek için de kullanılmaktadır. Ribeiro ve ark.'nın psoriasisli hastalar ile kontrol grubunun periungual kapilleroskopik bulgularını değerlendirdikleri çalışmalarında psoriasislilerde kapiller yoğunluğun azalmış olduğunu, avasküler alanların artmış olduğunu ve kıvrımlı kapiller yapıların artmış olduğunu gösterdiler (158). Aynı çalışmada kapiller yoğunluk ile psoriasis süresi ve yaygınlığı arasında ilişki bulunamamış olup tırnak psoriasisli olanlarda avasküler alan varlığının daha sık görüldüğü ortaya konulmuştur (158). Psoriasisli hastalarında görülen tırnak sararması ve beyazlaşması, hiperkeratoz, onikoreksis, tırnak plağı kalınlaşması ve total tırnak distrofisi, mantar enfeksiyonu olan hastalarda gözlenen belirtiler ile sıklıkla benzerdir. Bu nedenle onikomikozlardan ayırımında direkt mikolojik bakı ve mikolojik kültür önemlidir (18). Tırnak psoriasisli olanlarda mantar enfeksiyonu eğiliminin artmış olması ile literatürde birbiri ile çelişen veriler bulunmaktadır. Birçok yazar tırnak psoriasisli olanlarda onikomikoz sıklığının normal popülasyondan daha yüksek olmadığını savunmaktadır. Ancak yinede tırnak psoriasisli ile onikomikozun birliktelik gösterebileceği, klinik şüphe durumunda mantar incelemesi yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (159). Onikoliz etyolojisinde travma, psoriasis ve onikomikoz yer

almakta olup bunların ayrımını yapmak önemlidir. Buna göre psoriasis ilişkili onikolizde proksimalde eritemli alan yer alırken, travmatik onikolizde düz sınır görülür fakat eritem görülmez. Onikomikozda ise onikolizin proksimal tarafı çentikli bir patern göstermektedir. Dolayısı ile dermoskopi psoriasis diğer onikoliz nedenlerinden ayırmada kullanılabilen invaziv olmayan, düşük maliyetli ve kullanımı kolay bir araçtır (160). Pitting, atopik dermatit, liken planus ve alopesi areata gibi diğer dermatozlarda da görülebilir. Derin çukurcuklar genellikle tırnak psoriasisinde görülür ve bu da orta ve distal tırnak matriksinin tutulumunu gösterir. Alopesi areata olgularındaki pitting genellikle ince ve düzenlidir. Alopesinin varlığı tanıyı doğrular. Liken planus tırnak tutulumu, fissürler ve dorsal pterijiumun varlığı ile ayırt edilebilir(134). Pitriazis rupra pilarisde (PRP) erişkin başlangıçlı tip 1 PRP'de özelliklede palmar ve plantar tutulum varlığında tırnak tutulumu belirgindir. Subungal hiperkeratoz, splinter hemoraji, longitudinal sırtlanma ve tırnak distalinde sarı-kahverengi renk değişikliği en sık görülen özelliklerdir. Tip 4 juvenil PRP'de psoriasis benzeri pitting görülebilir (135). Liken planusa %2-20 oranında tırnak tutulumu eşlik edebilmektedir. Ayrıca liken planopilaris ile frontal fibrozan alopesiye de tırnak tutulumu eşlik edebilir (161). Deri tutulumu olmaksızın izole tırnak liken planusu görülebilir. Liken planus tırnağında genelde birden çok tırnak tutulmakla birlikte en sık el tırnaklarında ve başparmak tırnaklarında etkilenme görülmektedir. Tırnak kıvrımlarında viyolese papüller ve wickham stria görülebilir. Tırnaklarda incelme, longitudinal sırtlanma, oluklanma ve distal ayrışma en sık görülen belirtilerdir. Longitudinal sırtlanma radyodermatitlerde ve yaşlanma sürecinde de görülebilmektedir. Lunulada kırmızı noktalar, longitudinal eritronişi ve melanonişi liken planus tırnağında görülen diğer özelliklerdir. Proksimal tırnak kıvrımı ve matriksini etkileyen inflamasyon sonucunda liken planus için karakteristik olan dorsal pterijium ortaya çıkmaktadır. Onikoliz ve subungal hiperkeratoz liken planus tırnağında görülebilir. Proksimal onikoliz, onikomadezis ve tırnak plağının düşmesi yine liken planus tırnağında görülebilmektedir. Nadirende olsa tırnak yatağında erozyon ve tırnak plağında düşme buna bağlı olarak kalıcı anonişi gelişebilmektedir. Bu durum en sık ayak başparmak tırnaklarında görülmekle birlikte ayak tabanında bül/erozyon varlığında ön planda büllöz liken planus düşünmek gerekir (135). Darier hastalığında tırnak tutulumu sık olmakla birlikte deri bulguları olmaksızın

izole tırnak tutulumu olabilmektedir. Longitudinal kırmızı ve/veya beyaz çizgiler (candy-cane tırnaklar, baston şekeri tırnaklar) ile distal kama şekline subungal hiperkeratoz ve distal notch en sık görülen tırnak değişiklikleridir (135). El egzemasında tırnak değişikliği farklı çalışmalarda %16-90.7 aralığında bildirilmiştir (162). Pitting, transvers oluklanma, onikomadezis ve splinter hemoraji el egzamalarında görülebilen diğer bulgulardır (135). Büllöz pemfigoidde tırnak kıvrımlarında büll, erozyon ve paronişi görülebilir. Tırnak yatağında subepidermal ayrışmaya bağlı onikoliz ve onikomadezis görülebilir. Nadiren inflamasyonun şiddetli olduğu durumlarda pterijyum görülebilir (135). Pemfigus vulgaris hastalarında da tırnak değişiklikleri görülebilmekte hatta ilk bulgu olarak ortaya çıkabilmektedir. Bir çalışmada pemfigus vulgarisliilerin %34.2'sinde tırnak değişikliklerinin olduğu tespit edilmiştir (163). En sık görülen bulgular ise paronişi ve onikomadezistir (164). Hailey-hailey hastalığında el tırnaklarının longitudinal lökonişi ile birlikte distal tırnak plağında ayrışma, splinter hemoraji görülebilmektedir (135,165).

2.8.10. Tedavi

Psoriyatik tırnak tedavisinde tırnak plağının yavaş uzaması nedeniyle uzun süreli tedavi gerekmektedir bu nedenle hasta eğitimi ve tedavi uyumu çok önemlidir. Konvansiyonel tedavilerin tırnak psoriasisinde etkinlikleri sınırlı olup sistemik yan etkiler görülebilmektedir. Tedavi etkinliğinin ortaya çıkması için uzun zaman gereklidir ve tedavi kesildiğinde relaps sık görülür (166). Tırnak psoriasis tedavisi konusunda yapılmış kontrollü çalışma sayısı az olduğundan kanıta dayalı tedavi rehberleri yoktur. El tırnaklarında uzama ayda 3-4 mm kadardır, matriksden distale ulaşma süresi 5-7 ayı, ayak tırnaklarında ise 12 ayı bulabilmektedir (167). Tedaviye başlama kararında klinik bulguların şiddetinin yanı sıra hastanın tedavi isteği de önemlidir. Hastanın yaşamına olumsuz etki yapmayan birkaç tırnakdaki hafif bulgularda tedavi şart değildir, bakım konusundaki önerileri dikkatle uygulaması hasta için yeterli olabilir. Bu durumda tırnak uzatmaması, parmak ucunda travma oluşturacak faaliyetlerden kaçınılması önerilmektedir. Tırnak uzatmak hem onikolizisi artırabilir hem de sekonder mantar kolonizasyonunu kolaylaştırabilir.

Sağlıklı tırnak plağı mantar kolonizasyonunu engelleyen doğal koruyucu bir bariyerdir, ancak psoriasisın etkilediği tırnak plağında bu koruyuculuk sağlanamamakta ve özellikle ayak tırnaklarında psoriasise ilave olarak mantar enfeksiyonu da sık görülmektedir (168). Bir çalışmada tırnak psoriasisli olanlarda onikomikoz sıklığı yaklaşık %18, kontrol grubunda %9.1 bulunmuştur. Dolayısı ile tırnak psoriasisli olanlarda artmış onikomikoz sıklığı söz konusudur (169). Ayrıca psoriasis tedavisinde kullanılan immünsupresif ilaçlarda onikomikoz gelişimine kolaylık sağlamaktadır (170). Psoriyatik tırnak için tedavi seçenekleri arasında; topikal tedaviler, intralezyonel ilaç uygulamaları ve sistemik tedaviler yer almaktadır. Tedavilerin etkinliği bulguların tırnak matriksi veya tırnak yatağı kaynaklı olmasına göre değişebilmektedir. Bu nedenle tedavi isteyen hasta için ilaç seçimi yaparken bulguların kaynaklandığı tırnak yapısının tespiti de önemlidir (166). Her tedavi yönteminin kendine göre dezavantajları bulunmaktadır. Bunlar topikal tedavilerde sınırlı penetrasyon olması, intralezyonel enjeksiyonların ağrılı olması, sistemik tedavilerin ise düzenli takip gerektirmesi olarak sıralanabilir. Psoriasis tedavisinde kullanılan tedavi yöntemlerinin birçoğunun tırnak psoriasisinde etkinliğini değerlendiren randomize, kontrollü ve çift kör çalışmalar bulunmamaktadır. Orta ve şiddetli psoriasise eşlik eden tırnak tutulumunda tedavi yöntemlerini değerlendiren bir çalışmada tırnak tutulumu olan orta ve şiddetli psoriasis hastalarında depresyon ve anksiyetenin daha fazla olduğu ayrıca hastanın iş yaşamı ve sosyal yaşamı üzerine olumsuz etkide bulunarak yaşam kalitesini azalttığı vurgulanmıştır. Psoriasisde tırnak tutulumu kontrolsüz sistemik inflamasyonu göstermektedir (171). 2011’de yapılan bu delfi uzlaşmasında uzmanlar ilk basamak yerel tedavi seçeneği olarak topikal kortikosteroid uygulanabileceğini belirtmişlerdir. Tırnak matriks tutulumunda intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu yapılabileceği belirtilmiştir. Topikal diğer tedavilerin (5-florourasil, kalsipotriol, kalsinörün inhibitörleri ve tazoroten) emiliminin az olmasının tırnak psoriasisinde kullanımlarını sınırlandırdığı vurgulanmıştır. Tırnak psoriasisini tedavisinde genellikle sistemik tedaviler gerekli olmaktadır. Yerel tedavilere dirençli tırnak psoriasisli olanlarda konvansiyonel sistemik tedaviler (fototerapi, siklosporin, asitretin ve metotreksat) kısmen etkili olmaktadır. Biyolojik tedaviler psoriasis deri tutulumunun yanında eklem ve tırnak tutulumuna da etkilidir. Sistemik tedavide temel hedef tırnak

lezyonlarının tamamen gerilemesi olmalıdır (170). 2019’da yapılan başka bir delfi uzlaşmasında 3 veya daha az sayıda tırnak tutulumu varsa az sayıda tırnak tutulumu, NAPSİ 20’den küçük ise hafif tırnak tutulumu olarak uzmanlar tarafından kabul edilmiştir. Tırnak psoriasis tedavisinde hasta eğitimi önemlidir. Tırnak yeme alışkanlığının bırakılması, manikür uygulanmaması, yapay tırnak kullanmama, travmadan uzak durma, dar ve sıkı ayakkabı giyilmemesi, kutikulaya zarar verici işlemlerden kaçınma, sık kozmetik uygulama ve sık su ile temastan kaçınma, nemlendirici krem kullanımı ve tırnakların kısa kesilmesi gerektiği hastalara anlatılmalıdır. Kimyasal maddeler ile uzun süreli teması olan işlerde çalışanların koruyucu eldiven giymeleri gereklidir. Onikoliz varlığında, uygun tırnak kesimi travmatik nedenlerle tırnağın daha fazla tırnak yatağından ayrılma riskini azaltacağından ve topikal tedavi ajanlarının hiponişyumdan penetrasyonunu kolaylaştıracağından çok önemlidir (136). Ayrıca onikomikoz koebner etkisi ile tırnak psoriasisini şiddetlendirebilir. Onikomikozdan şüphelenildiğinde KOH ile direk mikroskopik inceleme veya tırnak kültürü alınarak tanı doğrulandıktan sonra uygun antifungal ile tedavi edilmelidir. Eklem tutulumu varlığında tırnak psoriasis hafif olsa bile uygun sistemik tedavi başlanmalıdır. Tırnak psoriasis şiddetini değerlendirirken NAPSİ’nin %10’undan daha düşük skorları minimal, %10-25 arası hafif, %26-50 arası orta ve %50’den büyük değerler şiddetli tırnak psoriasis olarak değerlendirilmesi başka bir delfi uzlaşmasında kabul edilmiştir (166). Aynı uzlaşıda tedaviye yanıt değerlendirirken NAPSİ’de %0 azalma varsa yanıtız, %25 ve daha az azalma varsa minimal yanıt, %26-50 oranında azalma varsa hafif düzeyde yanıt, %51-75 oranında azalma varsa orta düzeyde yanıt, %76-99 oranında yanıt varsa iyi yanıt, %100 oranında yanıt varsa tam yanıt olduğu kabul edilmiştir. Ayrıca bu uzlaşıda hafif tırnak psoriasisinde eklem veya deri tutulumu yoksa topikal tedavilerin kullanımı, şiddetli tırnak psoriasis, yaşam kalitesinde önemli etkilenme, eşlik eden orta veya şiddetli psoriasis, eklem tutulumu varlığında sistemik tedavi kullanılması önerilmektedir (166). Tedavi ye başlarken hastanın yaşı, tırnak psoriasis şiddeti, komorbid durumlar, tedavi yan etkileri ve hastanın tedavi tercihi göz önünde bulundurulmalıdır. Az sayıda tırnak tutulumu olanlarda (3 veya daha az tırnak tutulumu) sadece tırnak matriks tutulumu varsa ilk basamakta intralezyonel steroid enjeksiyonu uygulanmalıdır. Ne sıklıkta uygulanacağı, en fazla kaç uygulama

yapılacağı, optimal dozajı ve her bir uygulamada kaç enjeksiyon yapılacağı ile ilgili literatürde yeterince veri bulunmamaktadır. Topikal steroid ile kalsipotriol karışımı kremler de yine az sayıda tırnak tutulumu olan ve tırnak matriks tutulumu olan hastalarda ilk basamakta uygulanabilir. Az sayıda tırnakta ve tırnak matriksi tutulumu olanlarda ikinci basamakta topikal takrolimus %0.1 pomad, topikal retinoidler ve topikal keratolitikler (üre, salisilik asit) uygulanabilir. Az sayıda tırnak tutulumu olan ve tırnak yatağı tutulumu olanlarda ilk basamakta intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu, topikal kortikosteroidler, topikal kortikosteroid ve kalsipotriol kombinasyonu kremler, topikal retinoidler ve topikal takrolimus %0.1 kullanılabilir. Herhangi birine yanıtızsızlık durumunda diğer topikal tedaviye geçilebilir. 3 den fazla tırnak tutulumu varsa, hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkiliyorsa veya eşlik eden eklem tutulumu varsa sistemik tedavi başlanılmalıdır.

Tırnak psoriasisinde tedavi yanıtı deri psoriasisine göre daha geç ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte tedavi ile tırnak yatağı bulgularındaki gerileme tırnak matriks bulgularındaki gerilemeye göre daha erken dönemde olmaktadır (172).

Yerel tedaviler

Bir ya da iki tırnak tutulumu olan, hafif şiddetli tırnak psoriasis olan ve eşlik eden semptomları ya da fonksiyonel kaybı olmayan hastalarda topikal tedavi ilk tedavi tercihidir. Topikal tedavi bazı hastalarda etkili olarak, sistemik antipsoriyatik ilaçların yan etkilerinden hastayı korusa da bazen yetersiz kalmaktadır ve bu konuda literatürde sınırlı sayıda randomize klinik çalışma bulunmaktadır. Sistemik tedavi, topikal tedaviye yanıtızsız olgularda ya da daha yaygın tırnak tutulumu olan olgularda endikedir. Birçok sistemik antipsoriyatik tedavi tırnak psoriasisinde de etkili olabileceğinden, hafif şiddette tırnak ve deri tutulumu gibi diğer nedenlerle sistemik tedavi alan olgularda eş zamanlı olarak tırnak bulgularında da gerileme olabilmektedir (18). Tırnak değişikliğinin hangi anatomik bölgeden kaynaklandığına göre seçilecek tedavi yöntemi farklılık göstermektedir. Örneğin; pitting tırnak matriksinden kaynaklanır ve proksimal tırnak kıvrımına topikal tedavi uygulamak

yeterli olacaktır. Subungal hiperkeratoz tırnak yatağı ilişkili bir bulgu olup topikal tedavilerin yetersiz emilim nedeni ile etkisiz olacaktır (136).

Topikal kortikosteroid ve topikal kalsipotriol

Topikal kortikosteroidler, topikal kalsipotrioller (D vitamini analogları) ve bu iki tedavinin kombinasyonu hafif şiddetli psoriyatik tırnaklarda ilk seçeneklerdir. D vitamini analogları epidermal proliferasyon ve farklılaşmanın yanında ayrıca proinflamatuvar sitokin üretimini düzenlerler. Genelde günde iki defa kullanımı önerilmektedir. Bu tedavide vitamin D'nin immünomodülatuar ve antiproliferatif etkilerinden, kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkilerinden faydalanılır (18). İn vitro çalışmalarda düşük doz D vitaminin keratinosit proliferasyonunu uyarıcı yüksek dozlarda ise keratinosit proliferasyonunu baskılayıcı özelliği ön plana çıkmaktadır (173). Tırnak psoriasis şiddetini iyileştirmede kombine tedavinin (hafta içi topikal kalsipotriol ile haftasonu topikal steroid) kalsipotriol monoterapisinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (174). El tırnaklarında tırnak psoriasis olan 40 yetişkin hastada randomize olarak %0,005 kalsipotriol/%0,05 betametazon dipropiyonat pomad günde 1 kez ya da %0,005 kalsipotriol merhemi günde iki kez olmak üzere 12 hafta süresince uygulanmıştır. On iki haftalık tedavi süresi sonunda, araştırmacının global değerlendirmesine göre en az orta dereceli klinik iyileşme; kalsipotriol/betametazon dipropiyonat kullanan grupta %53 oranında (15 hastanın sekizinde) görülürken, kalsipotriol grubunda %53 (17 hastanın dokuzunda) oranında bulunmuştur. Her iki grupta da NAPSİ skorları benzer oranda azalmıştır. Ancak yine de günde bir defa kalsipotriol kombine tedaviyi uygulamak hastalar açısından günde iki defa kalsipotriol monoterapisini uygulamaktan daha kolay olacağı için tedavide daha iyi bir seçenek olduğu yazarlar tarafından belirtilmiştir (175). 58 tırnak psoriasis hastaları randomize çift kör çalışmada değerlendirilmiş, günde iki defa kalsipotriol pomad uygulayan grup ile günde iki defa betametazon dipropionat ve salisilik asit karışımı uygulayan grup 3. ve 5. ayda karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da subungal hiperkeratozda benzer oranda azalma tespit edilmiştir (176). Topikal kortikosteroidler uzun dönem kullanımda atrofi, telenjektazi ve stria gibi yan etkiler oluşabilirken taşıflaksi gelişebilmektedir. Topikal kalsipotriol kullanımına bağlı

deride iritasyon oluşabilmektedir. Ayrıca uzun dönem topikal tedavilerde hasta uyumu azalmakta buda tedaivi başarısını düşürmektedir.

Topikal kalsinörün inhibitörleri

Takrolimus antijen spesifik T hücre aktivitesi ve proinflamatuvar sitokin üretimini azaltarak etki eden steroid olmayan bir topikal kalsinörün inhibitörüdür. Takrolimusun periungal deriyi penetre ettiği liken planus, egzema tırnağı ve median kanal distrofisinde başarılı sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir. Bu penetrasyon durumunun pomadın lipofilik karakteri ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Tırnak psoriasisinde takrolimus %0.1 pomadın etkili ve güvenli olduğu bir randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada oklüzyon ile uygulanmasa bile takrolimusun hem tırnak matriksi hem de tırnak yatağı bulgularını iyileştirmede etkili olduğu ortaya konulmuştur (177).

Topikal tazaroten

Tazaroten tırnak psoriasisinde klinik iyileşme sağlayabilen üçüncü kuşak bir topikal retinoiddir. Farklı çalışmalarda tırnak psoriasis üzerine etkinliği araştırılmış, oklüzyon ile uygulandığında tırnak yatağı bulguları üzerine daha etkili olduğu gösterilmiştir. Tazaroten %0,1 jel ya da krem genellikle günde bir kez tırnak plağı ve periungal deriye uygulanmaktadır. Eritem, iritasyon ve paronişi kullanımını kısıtlayan yan etkilerdir (18).

Topikal siklosporin

On altı erişkin psoriyatik tırnak tutulumu olan hastanın randomize olarak %70 mısır yağı içerisinde topikal siklosporin ya da yalnızca mısır yağı ile tedavi edildiği bir çalışmada, topikal siklosporin verilen hastalarda daha yüksek oranda iyileşme olduğu bulunmuştur. Siklosporinin keratinosit proliferasyonunu inhibisyonu, T hücre

lenfokin salınımını azaltması keratinizasyonu azaltarak psoriyatik tırnakda görülmesi beklenen tipik değişiklikleri önlediği düşünülmektedir (178).

İntralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu

İntralezyonel kortikosteroid ile ilgili az sayıda çalışma olmasına rağmen günlük pratikte tırnak psoriasis tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmalarda kullanılan kortikosteroid genellikle triamsinolon asetonid olup doz aralığı 2.5 ile 10 mg/mL aralığında değişmektedir. Tırnak psoriasisli 19 hastada triamsinolon asetonid 10 mg/ml dozunda 0.1 ml'lik enjeksiyonlar halinde tırnak matriksi tedavisi için proksimal tırnak kıvrımına iki enjeksiyon, tırnak yatağı tedavisi içinde lateral tırnak kıvrımlarına iki enjeksiyon şeklinde uygulanmış ve subgungal hiperkeratoz gerilemiştir (179). Aynı çalışmada longitudinal sırtlanma %93, onikoliz %50 ve pitting %45 oranında gerilemiştir. Ortalama 1.2 seans tedavi uygulanmış olup tedaviler arası sürenin 2 ay olduğu belirtilmiştir. İntralezyonel enjeksiyonlar ağırlı olduğu için işlem öncesinde lokal anesteziye ihtiyaç duyulabilmektedir. Tedavi yanıtı tekrarlayan enjeksiyonlar ile 2-9 ay arasında görülmektedir (180).

İntralezyonel metotreksat veya siklosporin

Sistemik tedavi toksisitesini azaltmak ve hedefe yönelik tedaviler ile etkinliği artırmak için son yıllarda literatürde intralezyonel metotreksat ve siklosporin başta olmak üzere bazı immünosüpresif antipsoriyatik ilaçların enjeksiyonlarını bildiren olgu serileri ve karşılaştırmalı pilot çalışmalar yer almaktadır. Toplamda 30 tırnak tutulumu olan dört psoriasis hastasında metotreksat 0,1 mL 25 mg/ mL solüsyon içerisinde 3 hafta aralıklar ile 5 seans tırnak yatağına uygulanmıştır. Ortalama NAPSİ skorlarındaki azalma (4,87'den 2,17'ye) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Metotreksat enjeksiyonu sonrası ağrı, hiperpigmentasyon ve tırnak yatağında hemoraji dışında anlamlı bir yan etki saptanmamıştır (181). Spesifik direkt hedefe yönelik tırnak yatağına uygulanan enjeksiyonun psoriyatik tırnak tedavisinde anlamlı oranda etkin olduğu sonucuna varılmıştır. Bir diğer çalışmada 17 hastada toplamda 90 tırnağın matriksi içine 6 hafta ara ile toplam 2 kez triamsinolon asetonid

(10 mg/mL), metotreksat (25 mg/mL), ya da siklosporin (50 mg/mL) enjekte edilmiştir. NAPSİ'deki değişim 24. haftada değerlendirilmiştir. NAPSİ'de %75 azalma triamsinolon asetonid ve metotreksat gruplarında %50 oranında (15 tırnak) görülürken, siklosporin grubunda %33 (10 tırnak) oranında görülmüştür. Siklosporin enjekte edilen tırnaklarda anlamlı oranda daha fazla yan etki görüldüğü halde, metotreksat enjekte edilen tırnaklarda en iyi sonuçlar ve en düşük oranda yan etkiler gözlenmiştir. Bu çalışmaya göre tırnak matriks enjeksiyonunun psoriyatik tırnak tedavisinde güvenilir, basit ve etkin bir tedavi yöntemi olduğu sonucuna varılmıştır (182).

Sistemik tedaviler

Tırnak psoriasisinde topikal ve intralezyonel tedavilerin başarısız olduğu durumlarda sistemik tedaviler kullanılabilir.

Fototerapi

Fototerapi psoriasis deri tutulumunda kullanılan temel tedavi araçlarından olup tırnak psoriasisinde kullanımı ile ilgili kanıtlar oldukça sınırlıdır. Az sayıda hastada PUVA'nın tırnak yatağı psoriasisinde etkili olabileceği gösterilmiştir (183,184).

Metotreksat

Metotreksat dihidrofolat redüktazı inhibe ederek pürin sentezini önler ve bu sayede hızlı proliferen olan hücrelerde sitotoksik etki gösterir. Metotreksatın tırnak psoriasisinde etkinliği farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Tırnak tutulumu da olan 34 psoriasisli hastanın yer aldığı randomize çalışmada hastalara 24 hafta boyunca metotreksat 15mg/hf veya siklosporin 5mg/kg verilmiştir. Metotreksat kullanan grupta tırnak matriksi bulgularında, siklosporin kullanan grupta ise tırnak yatağı bulgularında önemli ölçüde gerileme olmuştur. NAPSİ metotreksat kullananlarda %43.3, siklosporin kullananlarda %37.2 oranında azalmış olup her iki tedavinin

etkisi benzer olup tırnak psoriasisne orta derecede etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (185). Randomize çalışmalarda metotreksat tedavisi sonrası tırnak psoriasisinde orta dereceli iyileşme olduğu gösterilmiştir (186). Hepatotoksisite, pulmoner toksisite, lenfopeni ve bulantı kullanımını sınırlayan yan etkileridir.

Siklosporin

Siklosporin, kalsinörün inhibitörü olup T hücrelerinden IL2 sitokin salınımını baskılayarak immünsupresif etki gösterir. Hem tırnak yatağı hem de tırnak matriks psoriasis tedavisinde etkilidir. Tırnak psoriasis olan 16 hastada 3 mg/kg/gün siklosporin ile hastaların %94'ünde iyileşme sağlanmıştır (187). Bir çalışmada tırnak psoriasis ve eşlik eden deri psoriasis olan 54 hasta siklosporin 3.5 mg/kg/gün ile günde iki defa kalsipotriol krem uygulama ve sadece siklosporin uygulama olacak şekilde randomize olarak iki gruba ayrılıp tedavi etkinliği değerlendirilmiştir. 3. ay sonunda siklosporin ile kalsipotriolün kombine kullanıldığı grupta hastaların %79'unda iyileşme görülürken sadece siklosporin kullanan grupta hastaların %47'sinde iyileşme görülmüştür. Dolayısı ile kombine tedavinin daha etkili bir seçenek olduğu sonucuna varılmıştır (188). Tırnak psoriasis tedavisinin uzun zaman alması ve siklosporin nefrotoksisiteye neden olabilmesi nedeni ile tırnak psoriasisinde siklosporinin uzun süreli kullanımı uygun olmayabileceği belirtilmektedir (18). Hipertansiyon, yorgunluk, baş ağrısı, parestezi, hipertrikoz ve gingivada hiperplazi kullanımını kısıtlayan diğer yan etkileridir.

Asitretin

Retinoid ailesinden olan asitretin hücrel farklılaşmayı düzenlemenin yanında antiinflamatuvar özellik de gösterir. Tırnak psoriasis üzerine orta derecede etkili olup kielit, ağız kuruluğu ve cilt kuruluğu kullanımını sınırlayan yan etkileridir. 36 tırnak psoriasisli hastada asitretinin 0.2-0.3 mg/kg dozunda 6 aylık tedavi ile etkinliğinin değerlendirilmiştir. 6 ay sonunda NAPSİ'de ortalama %41 oranında azalma olmuştur. Hastaların 9'unda (%25) tırnak psoriasisinde tam iyileşme gözlenmiştir. Bu çalışmada düşük doz asitretinin tırnak psoriasisinde etkinliğinin biyolojik

tedaviler ile benzer olduğu ve tırnak psoriasisinde iyi bir seçenek olduğu vurgulanmıştır (189).

Biyolojik tedaviler

Tırnak psoriasisinde kullanılan konvansiyonel tedaviler psoriatik tırnak bulgularını azaltsada tam olarak ortadan kaldırma konusunda genellikle yetersiz olmaktadır ve tedavi etkinliği zamanla azalmaktadır (180). Psoriasis ve PsA tedavisinde kullanılan TNF-a inhibitörleri psoriyatik tırnak için de etkilidir. Topikal tedavilerin uzun süre kullanımını tedaviye uyumsuzluk ve topikal tedavi ile ilgili yan etkiler kısıtlamakta, intralezyonel enjeksiyonun ise oldukça ağırlı bir işlem olması kullanımı sınırlamaktadır. Son zamanlarda psoriasis ve PsA tedavisinde etkinliği iyi bilenen TNF alfa inhibitörlerinin tırnak psoriasisinde etkinliğin araştırılan çalışmalar yapılmaktadır. Farklı TNF alfa inhibitörlerinin karşılaştırmalı etkinlikleri net olmadığından spesifik bir TNF-a inhibitörünün seçimi tedavi ulaşılabilirliği, tedavi maliyeti, klinisyenin bu seçeneklerle olan deneyimi, hasta tercihi ve kontrendikasyonlara dayanmaktadır. TNF alfa inhibitörleri intravenöz infüzyon ile uygulanan infliksimab haricinde subkutanöz enjeksiyon halinde verilmektedir. Tırnak psoriasis için optimal dozun belirlenmesinde ek çalışmalar gerekmektedir, ancak tırnak psoriasisinde kullanılan biyolojik ilaçların dozları genel olarak kutanöz psoriasis veya PsA tedavisinde kullanılan biyolojik dozları ile benzerdir. TNF alfa inhibitör tedavisine ilk yanıt sıklıkla tedavinin ilk birkaç ayı içinde belirlemektedir. Ancak tırnak hastalığının remisyonu için uzun dönem tedavi gerekli olabilmektedir (190). İyileşme göstermeyen olgularda en iyi tedavi yaklaşımını belirleyen veriler halen yetersizdir. Belirli bir tedavi ajanı ile tedaviye yanıtızsızlık durumunda alternatif bir diğer TNF alfa inhibitörü ile tedaviye geçilebilir. Biyolojik tedaviler ile ilgili yapılan çalışmalar kontrollü grup içermemesi ve açık etiketli olması bu çalışmaların dezavantajlarıdır.

İnfliksimab

İnfliksımab intravenöz olarak uygulanan kimerik IgG1 anti TNF alfa antikoruudur. Yüksek afinite ve spesifite ile TNF alfa'ya bağlanarak biyolojik aktivitesini nötrale eder. Çok merkezli, plasebo kontrollü, çift kör ve faz 3 EXPRESS (European Infliximab for psoriasis [Remicade] Efficacy and Safety Study) çalışmasında 378 orta ve şiddetli psoriasis hastasının 305'inde tırnak tutulumu olduğu ve infliksımab ile 0, 2, 6. hafta ve sonraki her 8. haftada bir 46. haftaya kadar intravenöz 5mg/kg uygulama yapılmış olup NAPSİ'de plaseboya göre önemli ölçüde azalma olduğu gösterilmiş (191). Bu çalışmada 24. haftadan itibaren plasebo grubu da infliksımab almaya başlamış ve her iki grupta tedavi 1 yıla kadar devam etmiştir. En şiddetli etkilenen tırnak ile hedef NAPSİ hesaplanmıştır. İnfliksımab kullanan grupta tırnak psoriasisinde tam iyileşme 10,24 ve 50. haftalarda sırası ile %6.9, 26.4 ve 44.7 olarak tespıte edilmiştir. Plasebo–infliksımab grubunda ise tam iyileşme 10. ve 24. haftalarda %1.7 ve %5.1 oranında iken 38. haftada %34.5, 50. haftada %48.2'ye yükseldiğı görülmüştür. Çalışma boyunca infliksımab hastalar tarafından iyi tolere edildiğı ortaya konulmuştur. İnfliksımab tedavisine en iyi yanıt veren özellik lunulada kırmızı noktalar olup insidansı 10. haftada %33.3 iken 50. haftada %4'e düşmüştür. Tedaviye en az yanıt veren özellik ise ufalanma olup 50. haftanın sonunda hastaların %33.3'ünde hala devam etmekte olduğu görülmüştür.

18 psoriasis hastasının dahil olduğu açık etiketli başka bir çalışmada infliksımabın 5mg/kg dozunda uygulanmıştır. 6 infüzyon sonrasında NAPSİ ortalama skoru %90'ın üzerinde azalmış olup 55.8'den 3.3'e düşmüştür (192). Bu çalışmada ayrıca tırnak psoriasisı yaşam kalite anketi uygulanmış ve yaşam kalitesinde önemli iyileşme gözlenmiştir.

Adalimumab

Adalimumab insan IgG1 TNF alfa monoklonal antikoruudur. Farklı çalışmalarda adalimumabın hem tırnak matriks hem de tırnak yatağı psoriasisinde etkili olduğu gösterilmiştir. 21 tırnak psoriasisli hastanın olduğu prospektif bir çalışmada adalimumabın etkinliği değerlendirilmiştir. Hastalara kutanöz psoriasisde olduğu gibi 80 mg'lık ilk uygulamanın ardından 1. haftada 40 mg ve sonraki her iki

haftada bir 40 mg'lık subkutan enjeksiyon uygulanmıştır (193). 8 enjeksiyondan sonra tırnak psoriasisinde önemli iyileşme gözlenmiştir. Kutanöz psoriasis olanlarda ve PsA'sı olanlarda başlangıç NAPSİ değerleri sırası ile el tırnakları için 10.57 ve 23.86 iken ayak tırnakları için 14.57 ve 29.29 olarak saptanmıştır. 24. haftada kutanöz psoriasis olanlarda ve PsA'lılarda sırası ile el tırnakları için NAPSİ 1.57 ve 3.23 iken ayak tırnakları için 4.14 ve 10.0 olarak tespit edilmiştir. El tırnakları ayak tırnaklarına göre daha hızlı uzadığı için daha erken iyileşme gözlenmiştir. Bu sonuçlar kontrol grubu olmamasına rağmen adalimumabın tırnak psoriasis olanlarda etkili olduğunu ortaya göstermesi açısından önemlidir.

Etanersept

Barrera ve ark. 562 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında 54 haftalık tedavi sonucunda NAPSİ'de ortalama %51 azalma tespit etmişlerdir (194). Tırnak psoriasis olan 69 hastada etanerseptin etkinliğinin değerlendirildiği randomize, çok merkezli ve açık etiketli bir çalışmada hastalar iki gruba ayrılmıştır. En şiddetli tutulan tırnak üzerinden hedef NAPSİ hesaplanmıştır. İlk grup 12 hafta boyunca haftada iki defa etanersept 50 mg uygulanıp sonraki 12 haftada haftada bir defa etanersept 50 mg uygulanmıştır. İkinci grupta ise 24 hafta boyunca haftada bir defa etanersept 50 mg uygulanmış ve her iki grupta 24. Haftada tedavi etkinliğine bakılmıştır. İlk ve ikinci grupta başlangıç hedef NAPSİ skorları sırası ile 6.0 ve 5.8 bulunmuştur. 24 hafta sonunda ilk grupta hedef NAPSİ'de 4.3 ikinci grupta ise 4.4 puan azalma gösterilmiş olup her iki grupta benzer etkililik tespit edilmiştir. Ayrıca NAPSİ ve PASİ'deki azalma birbiri ile korelasyon göstermiştir (195).

Sertolizumab

Sertolizumab TNF alfaya karşı geliştirilen insan monoklonal antikorudur. Pegilasyon sayesinde yarı ömrü daha uzundur. Sertolizumab pegolün tırnak psoriasisindeki etkinliği PsA hastalardaki bulgu ve semptomlarda sertolizumab

pegolün etkinliğini inceleyen plasebo kontrollü bir çalışma araştırılmıştır (196). Hastalar randomize olarak 0, 2, ve 4. haftalarda 400 mg sertolizumab pegol yükleme dozunu takiben her 2 haftada bir 400 mg, her 4 haftada bir verilen 400 mg veya plasebo olmak üzere üç farklı tedavi grubuna ayrılmıştır. Başlangıç skoruna göre 24. haftada NAPSİ skoru 4 haftada bir 400 mg sertolizumab kullanan grupta %59, 2 haftada bir 400 mg sertolizumab kullanan grupta %52 ve plasebo grubunda ise %32 oranında azalma göstermiştir. Bu çalışmada eklem ve tırnak tutulumu olan psoriasislielerde sertolizumabın iyi bir seçenek olduğu vurgulanmıştır.

Ustekinumab

Ustekinumab insan monoklonal anti-IL-12/23 antikorudur. Tırnak psoriasis için önerilen doz yetişkinlerde psoriasis tedavisinde kullanılan doz ile aynıdır. 100 kg'nin altındaki hastalarda başlangıçta uygulanan 45 mg ve 4 hafta sonra uygulanan 45 mg dozları takiben daha sonra her 12 haftada (3 ayda) bir 45 mg olmak üzere kullanılmaktadır. 100 kg üzerindeki hastalarda verilen başlangıç ve 4 hafta sonraki 90 mg'lik dozları takiben daha sonra 12 haftada bir 90 mg olacak şekildedir (190). Plasebo kontrollü PHOENIX-1 çalışmasında 766 psoriasisli hastada ustekinumabın etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmadaki hastaların %70'inde tırnak psoriasis olduğu bulunmuştur. Tırnak psoriasis bulunan 545 hastada 45 mg, 90 mg ve plasebo tedavi başlangıcından 12 hafta sonra NAPSİ skorları anlamlı oranda azalma ve klinik iyileşme görülmüştür. NAPSİ skorlarındaki iyileşme yüzdeleri 45 mg, 90 mg ve plasebo için sırasıyla %26,7, %24,9 ve %11,8 olarak bulunmuştur. On iki haftadan sonra ustekinumab tedavisine devam eden hastalarda tırnak psoriasisinde klinik iyileşme artarak devam etmiştir ve 24. haftada NAPSİ skorlarında %50 oranında azalma olduğu görülmüştür. 24. Haftanın sonunda NAPSİ'de iyileşme %30 ile 57 arasında olduğu gösterilmiştir (190). 27 tırnak psoriasis ve eşlik eden deri tutulumu olan hastanın değerlendirildiği prospektif bir çalışmada ustekinumabın tırnak tutulumuna etkisi değerlendirilmiştir. 4. Haftada tedavi etkinliği görülmeye başlanmakla birlikte 16. haftada tedavi etkinliği daha belirgin olarak gözlenmiştir. 100 kg'un altındaki hastalara 45 mg ustekinumab, 100 kg'ın üstündeki hastalara 90

mg ustekinumab standart doz aralıklarında uygulanmıştır. Başlangıçta ortalama NAPSİ skoru 19.59 iken 4,16,28 ve 40. haftalarda sırası ile 16.96, 9.70, 3.85 ve 2.00 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada tırnak psoriasis yaşam kalite anketi uygulanmış ve tedavi ile 40. hafta sonunda yaşam kalitesinde önemli derecede iyileşme gözlenmiştir. Dolayısı ile ustekinumabın tırnak psoriasisinde etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu çıkarımı yapılmıştır (197). 158 orta ve şiddetli plak psoriasisli hastada ustekinumabın etkinliğinin değerlendirildiği randomize, kontrollü bir çalışmada hastaların %64.6'sında tırnak psoriasis olduğu tespit edilmiştir. Hastalar plasebo, 45 mg ve 90 mg ustekinumab alanlar olarak üç gruba ayrılmıştır. 62. hafta sonunda NAPSİ'de 45 mg alan grupta %56, 90 mg alan grupta ise %67.8 oranında azalma görülmüştür (198). Ustekinumab genel olarak iyi tolere edilmiş olup yan etkiler açısından tedavi grupları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. 72. Hafta sonunda ciddi enfeksiyon ve malignansilerin oranı düşük bulunmuş olup, tedavi grupları arasında anlamlı fark görülmemiştir. 30 plak psoriasisli hastada ustekinumabın etkinliğinin değerlendirildiği başka bir çalışmada hastaların 13'ünde tırnak psoriasis eşlik etmekte olduğu tespit edilmiştir. Tırnak psoriasis şiddeti NAPSİ ve N-NAIL skora sitemleri ile değerlendirilmiştir. Buna göre 52 haftalık tedavi sonunda NAPSİ 9.46'dan 6.00 'a gerilerken, N-NAIL 5.46'dan 3.92'ye gerilemiştir. Bu çalışmaya göre tedavi yanıtını gösterme konusunda N-NAIL daha iyi bir skora sitemi olduğu ve splinter hemorajinin ustekinumab tedavisi ile etkili ve hızlı bir şekilde gerileyen özellik olduğu tespit edilmiştir (199). Başka bir çalışmada 27 plak psoriasis ve eşlik eden tırnak psoriasis olan hastada ustekinumab 45 mg'ın etkinliği PASİ ve NAPSİ skorları ile değerlendirilmiştir. Başlangıç ortalama NAPSİ 73 olup 16. Haftada 37, 28. Haftada 9 ve 40. Haftada 0 olarak hesaplanmıştır. Başlangıçta ortalama PASİ 23.9'dan 40. Hafta sonunda 0'a gerilemiştir. Bu çalışmaya göre ustekinumab psoriasisin hem deri hem de tırnak tutulumunda oldukça etkili bir tedavi seçeneği olduğu ortaya konulmuştur (200).

Golimumab

Golimumab monoklonal TNF alfa antikorudur. Randomize kontrollü GO-REVEAL çalışmasında her 4 haftada bir 100 mg golimumab, 50 mg golimumab veya

plasebo tedavi alan PsA'lı hastalar değerlendirilmiş, 24. haftada ortalama hedef tırnak NAPSİ skorundaki iyileşme yüzdesi 100 mg grubunda; %54, 50 mg grubunda %33 ve plasebo grubunda ise %0 olarak bildirilmiştir (201). PsA ve tırnak tutulumunun bir arada olduğu hastalarda golimumab iyi bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.

Sekukinumab

İnsan monoklonal IL17A antikorudur. Tırnak psoriasisli olan orta-şiddetli psoriasislilerde sekukinumabın etkinliğinin değerlendirildiği randomize kontrollü faz 3 çalışması olan TRANSFIGURE çalışmasında sekukinumab 150 mg, 300 mg ve plasebo alan gruplarda tedavi etkinliği NAPSİ ve PASİ'deki değişim ile değerlendirilmiştir. Buna göre sekukinumab 150 mg ve 300 mg kullanan grupların NAPSİ skorlarında 16. Haftada plaseboya göre önemli derece azalma tespit edilmiştir. Buna göre sekukinumab 300 mg ve 150 mg kullananlarda 16. Haftada NAPSİ skorunda azalma sırası ile %45.3 ve %37.9 bulunmuştur. Ayrıca tedavi alan gruplarda 16. Haftada deri lezyonlarında büyük ölçüde gerilemiştir. Tırnak psoriasisinde diğer tüm prospektif tedaviler arasında 16. Haftada elde edilen en yüksek iyileşme skorları sekukinumaba aittir. Sekukinumab bu yüksek etkinliğin yanında güvenli bir tedavi seçeneği olarak da ön plana çıkmaktadır. Uzun dönem takiplerde sekukinumabın etkinliğinin artarak devam ettiği gösterilmiş olup 32. Haftada NAPSİ skorunda 300 mg kullananlarda %63.2, 150 mg kullananlarda %52.6 azalma tespit edilmiş olup PASİ 90'a ise 300 mg kullananların %72.1'i 150 mg kullananların %61.4'ü ulaşmıştır. Tırnak psoriasisinde ki bu iyilik halinin 2.5 yıllık takipte devam ettiği aynı çalışmada ortaya konulmuştur (202).

İksekizumab

İnsan monoklonal IL17A antikorudur. İksekizumabın skalp ve tırnak psoriasisinde etkinliğinin değerlendirildiği faz 2 randomize plasebo kontrollü çalışmaya 142 hasta dahil edilmiş olup 25, 75 ve 150 mg dozlarında ile plasebo

uygulanan grupta tedavi etkinliği açısından fark olup olmadığı araştırılmıştır. Buna göre 20. Haftada 75 ve 150 mg kullananlarda NAPSİ skorunda sırası ile %26.3 ve %23.1 oranında azalma tespit edilmiş olup plaseboya göre önemli derecede etkili bulunmuştur (203). İksekizumabın iki haftada bir 80 mg, dört haftada bir 80 mg ve etanerseptin etkinliğinin kıyaslandığı randomize plasebo kontrollü UNCOVER 3 alışmasında 12. Hafta sonunda NAPSİ skorlarında azalma sırası ile %39, 40 ve 28 bulunmuştur. Her üç grupta da tedavi etkinliği açısından plasebo ile aradaki fark anlamlı bulunmuştur. Bu alışmada 12. Haftada grupların tamamı dört haftada bir iksekizumab 80 mg almaya başlamıştır. 24. Hafta sonunda NAPSİ skorunda azalma başlangıçta iki haftada bir 80 mg alan grupta %34, dört haftada bir 80 mg alan grupta ise %30 oranında bulunmuştur (204). Buna göre iksekizumabın kullanım süresi uzadıkça tırnak psoriasisini iyileştirmede olumlu etkisi artarak devam etmektedir.

Apremilast

Apremilast siklik adenosin monofostatu (cAMP) parçalayan fosfodiesteraz 4' inhibe eder. Bunun sonucunda artan cAMP düzeyi ile TNF alfa, IL17, IL23 ve diğer sitokinlerin ekspresyonu azalırken IL10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu artar (205). Plasebo kontrollü çok merkezli bir çalışmada 16. Hafta sonunda NAPSİ'de %50 azalma apremilast 30 mg günde iki defa alan grubun %33.3'ünde gözlenirken plasebo alan grubun %14.9'unda gözlenmiştir. 32. Hafta sonunda apremilast 30 mg günde iki defa alan grupta NAPSİ'de %50 azalma hastaların %45.2'sinde gözlenmiştir (205). Orta-şiddetli plak psoriasisinde apremilastın etkinliğini inceleyen iki benzer faz 3, randomize, plasebo-kontrollü ESTEEM 1 ve ESTEEM 2 çalışmalarında apremilast ile tedavinin 32. haftasında hedef NAPSİ'de sırası ile %43 ve %60 oranında azalma tespiti edilmiştir (206,207). Bu alışmalar apremilastın hem tırnak matriksi hem de tırnak yatağı psoriasisinde etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Genelde iyi tolere edilmekle birlikte oral kullanımı nedeni ile klinisyenler tarafından tercih edilebilmektedir. İlaça bağlı diyare riskini azaltmak amacıyla doz titrasyon tarifesine göre uygulanmaktadır. Diğer yan etkileri; bulantı, st solunum yolu infeksiyonu, baş ağrısı ve kilo kaybıdır. Depresyon riskinde hafif bir artış bulunmaktadır (208). Diğer biyolojik tedavilerde olduğu gibi

rutin labaratuar kontrolleri gerektirmemesi ve immünsupresif olmaması diğer avantajlı özellikleridir.

Tofasitinib

Oral kullanılıp Janus-kinazı inhibe ederek psoriasis patogenezinde kilit role sahip sitokinlerin etki göstermesini önler. Tofasitinibin etkinliğini değerlendiren çok merkezli randomize, kontrollü faz 3 çalışmasında 1861 hastanın %64'ünde tırnak psoriasis olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalar günde iki defa kullanmak üzere torafisitinin 10mg, 5mg ve plasebo olmak üzere 2:2:1 oranında randomize olarak gruplara ayrılmıştır. 16. haftada NAPSİ skorunda en az $\geq$ %50 iyileşme plasebo grubuna oranla 5 mg ve 10 mg alan gruplarda daha yüksek oranda görülmüştür (%34, %44 ve %12, sırasıyla). Tam iyileşme (NAPSİ skorunda %100 iyileşme) hastaların sırasıyla %10, %18 ve %5'inde kaydedilmiştir. Tofasitinib kullanımına devam edenlerde NAPSİ50'ye ulaşanların oranı 52. haftaya doğru gittikçe artmıştır. 16. Haftada plasebo grubunda tedavi almaya başlamış ve 52. haftada tedavi yanıtı başlangıçtan bu yana tedavi alan gruplar ile benzer bulunmuştur. 52. haftada günde iki defa 5 mg ve 10 mg kullanan gruplarda NAPSİ'de toplam azalma sırası ile %66 ve %75 olarak bulunmuştur (172). Tofasitinibin 52. Haftaya kadar olan etkinliği diğer biyolojik tedaviler ile benzer oranlarda bulunmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Psoriasis polikliniğine 1 Temmuz 2020 ile 30 Eylül 2020 arasında başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden psoriasisli hastalar ardışık olarak dahil edildi. Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından 13.05.2020 tarih ve KAEK-318 sayılı kararı ile onaylandı. Her hasta çalışma içeriği hakkında bilgilendirildi.

Çalışmaya toplam 227 psoriasis hastası alındı. Hastaların sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, vücut kitle indeksi, psoriasis açısından aile öyküsü, psoriasis başlangıç yaşı, psoriasis süresi ve tırnak tutulumu süresi), komorbiditeleri, klinik bulguları (psoriasis tipi, eklem tutulumu varlığı, aktif tutulum yerleri, aktif tedavi ve tedavi öyküsü), deri tutulum şiddeti için PASİ ve tırnak tutulum şiddeti için NAPSİ skorları başvuru gününde kayıt edildi. Palmoplantar plak psoriasis ve palmpantar püstüler psoriasis olanlarda PASİ hesaplaması yapılmadı.

NAPSİ (Nail Psoriasis Severity Index)

Tırnak psoriasis şiddetini değerlendirmede kullanılan bir skorumadır. Her tırnak dört kadrana bölünür, her bir kadrana tırnak matriksi tutulumu bulguları (pitting, lökonişi, lunulada kırmızı nokta, ufalanma) ve tırnak yatağı tutulumu bulguları (onikoliz, yağ damlası, subungal hiperkeratoz, splinter hemoraji) varlığı açısından değerlendirilir. Tüm tırnaklardan elde edilen toplam skor o an ki tırnak tutulum şiddetini gösterir.

Çalışmamızda sadece el tırnaklarında değerlendirme yapıldı. NAPSİ ≥ 1 olanlarda psoriasis tırnak tutulumu olduğu kabul edildi. NAPSİ’de yer alan özelliklerin dışında transvers oluklanma, longitudinal sırtlanma ve onikomadezis açısından tüm hastalar değerlendirildi.

KOH incelemesi ile veya mantar kültürü ile onikomikozu olduğu kanıtlanan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların tamamı aynı araştırma görevlisi tarafından değerlendirildi. Romatolog tarafından PsA teşhisi alan hastaların eklem tutulumu

olduğu kabul edildi. Oje ve yapay tırnak kullananlar hastalarda tırnağı değerlendirmek mşmkşn olmadığı için şalışmaya dahil edilmedi.

Veri analizi

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sşrekli değerşkenlerin normal dağılıma uygunluğu KolmogorovSmirnov testi ile incelenmiştir. şalışmada yer alan kategorik değerşkenler frekans (n) ve yşzde (%) ile sşrekli değerşkenlerden parametrik test varsayımlarını sağlayanlar ortalama $\pm$ standart sapma (SD), sağlamayanlar ortanca (en kşşşk ve en bşyşk) değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değerşkenlerin analizinde PearsonKi-kare, Fisher-Freeman-HaltonExact Test kullanılmış, Yates ve post hoc Bonferroni dşzeltmesi yapılmıştır. İki grup ortalama karşılaştırmalarında parametrik test varsayımları sağlanıyor ise independentsamples t testi, sağlanmıyor ise Mann Whitney U testi yapılmıştır. Ayrıca sşrekli değerşkenler arasındaki ilişki Spearmankorelasyon testi kullanılmıştır. şalışmada istatistiksel anlamlılık dşzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 118'i (%52,0) erkek, 109'u (%48,0) kadındı. En küçük yaştaki hasta 16, en büyük yaştaki hasta 79 yaşında ve yaş ortalaması $43,01 \pm 14,88$ yıl olarak bulundu. Hastaların boy ortalamaları $167,81 \pm 8,60$ cm, ağırlık ortalamaları $76,25 \pm 15,18$ kg, vücut kitle indeksleri (VKİ) $26,63 \pm 4,86$ kg/m² olarak hesaplandı. Eğitim durumu ilköğretim olan 95 (%41,9) kişi, lise olan 79 (%34,8) kişi bulundu. Hastaların %24,2'si ev hanımı, %13,7'si memur iken %23,8'i çalışmamaktaydı. Sigara kullanan 104 (%45,8), alkol kullanan 25 (%11,0) hasta bulunmaktaydı. Sigara kullanım miktarı ortalama $21,05 \pm 26,02$ paket/yıldı. 55 hastanın (%24,2) ailesinde psoriasis bulundu ve bunların 32'sinin (%14,1) 1. Derece akraba olduğu bulundu (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Demografik özellikler

Değişken (n:227)	n / Ort±sd	%
Cinsiyet		
Erkek	118	52,0
Kadın	109	48,0
Yaş (yıl) (min-max)	43,01±14,88	16-79
Boy (cm) (min-max)	167,81±8,60	147-187
Ağırlık (kg) (min-max)	76,25±15,18	43-135
VKİ (kg/m²) (min-max)	26,63±4,86	14-43
Zayıf (<18,5)	7	3,1
Normal (18,5-24,9)	71	31,3
Fazla kilolu (25-29,9)	99	43,6
Obez (30-39,9)	46	20,3
Morbid obez (>40)	4	1,8
Eğitim durumu		
Okuryazar değil	2	0,9
İlköğretim	95	41,9
Lise	79	34,8
Ön lisans	17	7,5
Lisans	34	15,0
Meslek		
Ev hanımı	55	24,2
Çalışmıyor	54	23,8
Diğer	35	15,4
Memur	31	13,7
İşçi-tamirci	26	11,5
Öğrenci	18	7,9
Çiftçi	8	3,5
Sigara kullanımı		
Hayır	123	54,2
Evet	104	45,8
Sigara kullanım miktarı (p/yıl) (n:104) (min-max)	21,05±26,02	1-216
Alkol kullanımı		
Hayır	202	89,0
Evet	25	11,0
Alkol sosyal içici		
Hayır	199	87,7
Evet	28	12,3
Alkol düzenli içici		
Hayır	221	97,4
Evet	6	2,6
Ailede psoriasis varlığı		
Hayır	172	75,8
Evet	55	24,2
1. derece		
Hayır	195	85,9
Evet	32	14,1
2. derece		
Hayır	197	86,8
Evet	30	13,2

Hastaların ek hastalıkları ve ilaç kullanım özellikleri incelendiğinde %14,5’inde hipertansiyon (HT), %12,8’inde diabetes mellitus (DM), %7,5’inde hiperlipidemi (HPL), %6,6’sında astım, %5,7’sinde tiroid hastalığı, %4,4’ünde psikiyatrik hastalık, %2,6’sında alerjik rinit, %2,6’sında kanser öyküsü olduğu tespit edildi. Eşlik eden dermatolojik hastalıklar ayrıca incelendiğinde %2,6’sında akne, %1,3’ünde ürtiker, %3,1’inde ise diğer dermatolojik hastalıkların görüldüğü anlaşılmıştır. Hastalar en çok DM ve HT hastalıkları nedeni ile ilaç kullanmakta olduğu tespit edildi (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Ek hastalık ve ilaç kullanım özellikleri

Değişken (n:227)	Hastalık varlığı n (%)	İlaç kullanımı n (%)
HT		
Yok	194 (85,5)	196 (86,3)
Var	33 (14,5)	31 (13,7)
DM		
Yok	198 (87,2)	201 (88,5)
Var	29 (12,8)	26 (11,5)
HPL		
Yok	210 (92,5)	214 (94,3)
Var	17 (7,5)	13 (5,7)
Astım		
Yok	212 (93,4)	221 (97,4)
Var	15 (6,6)	6 (2,6)
Tiroid hastalığı		
Yok	214 (94,3)	217 (95,6)
Var	13 (5,7)	10 (4,4)
Psikiyatrik hastalık		
Yok	217 (95,6)	216 (95,2)
Var	10 (4,4)	11 (4,8)
Alerjik rinit		
Yok	221 (97,4)	226 (99,6)
Var	6 (2,6)	1 (0,4)
Kanser öyküsü		
Yok	221 (97,4)	226 (99,6)
Var	6 (2,6)	1 (0,4)
İnflamatuvar bağırsak hastalığı		
Yok	226 (99,6)	226 (99,6)
Var	1 (0,4)	1 (0,4)
Bağ dokusu hastalığı		
Yok	226 (99,6)	226 (99,6)
Var	1 (0,4)	1 (0,4)
Diğer		
Yok	202 (89,0)	-
Var	25 (11,0)	-
Eşlik eden dermatolojik hastalıklar		
Yok	221 (93,0)	-
Akne	6 (2,6)	-
Ürtiker	3 (1,3)	-
Diğer	7 (3,1)	-

Çizelge 4.3'te psoriasis hastalığı ile ilgili özellikleri sunulmuştur. Ortalama hastalık süreleri $158,56 \pm 131,71$ ay, hastalık başlangıcındaki ortalama yaşları $29,85 \pm 16,32$ yıldır. 188 hasta (%82,8) aktif tedavi almaktaydı. Aktif tedavi alanlardan topikal tedavi alanların oranı %20,3, metotreksat tedavisi alanların oranı %33,5, asitretin tedavisi alanların oranı %6,6, siklosporin tedavisi alanların oranı %5,7 ve fototerapi alanların oranı %0,4'dü. Biyolojik tedavi alan 37 kişi bulunmaktaydı ve bunların 19'u ustekinumab, 10'u sekukinumab, 8'i infliksimab, 8'i adalimumab, 2'si sertolizumab kullanmaktaydı. 26 hastada eklem tutulumu vardı ve ortalama eklem tutulumu süresi $78,81 \pm 73,46$ ay olarak hesaplandı (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Psoriasis hastalığı ile ilgili özellikler

Değişken (n:227)	n / Ort±sd	% / min-max
Hastalık süresi (ay)	$158,56 \pm 131,71$	3-660
Hastalık başlangıcındaki yaş (yıl)	$29,85 \pm 16,32$	1-75
Aktif tedavi		
Yok	39	17,2
Var	188	82,8
Topikal		
Yok	181	79,7
Var	46	20,3
Mtx		
Yok	151	66,5
Var	76	33,5
Asitretin		
Yok	212	93,4
Var	15	6,6
Siklosporin		
Yok	214	94,3
Var	13	5,7
Fototerapi		
Yok	226	99,6
Var	1	0,4
Biyolojik tedavi		
Yok	180	79,3
Ustekinumab	19	8,4
Sekukinumab	10	4,4
Adalimumab	8	3,5
İnfliksimab	8	3,5
Sertolizumab	2	0,9
Diğer		
Yok	226	99,6
Var	1	0,4
Eklem tutulumu		
Yok	201	88,5
Var	26	11,5
Eklem tutulum süresi (ay) (n:26) (min-max)	$78,81 \pm 73,46$	3-360

Psoriasis klinik tiplerinin sıklık sırası şu şekildeydi; kronik plak, palmopantar plak, palmopantar püstüler, invers, izole tırnak psoriasis, guttat, yaygın püstüler, eritrodermik (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Psoriasis hastalığı klinik tipleri

Klinik tip (n:227)	n	%
Kronik plak	185	81,5
Palmopantar plak	19	8,4
Palmopantar püstüler	8	3,5
İnvers	5	2,2
İzole tırnak psoriasis	4	1,8
Guttat	2	0,9
Jeneralize püstüler	2	0,9
Eritrodermik	2	0,9

Çizelge 4.5’de psoriasis hastalığının aktif tutulum yerleri gösterilmiştir. 179 hastada (%78,9) aktif tutulum bulunmaktaydı. Tırnak tutulumu %74,7, bacak tutulumu %47,1, kol tutulumu %46,7, saçlı deri tutulumu %43,2, el tutulumu %33,0, ayak tutulumu %27,8, gövde tutulumu %27,3, sırt tutulumu %26,4, genital tutulum %15,9, yüz tutulumu %14,1, kıvrım alanları tutulumu %11,5 oranında görülmektedir.

Çizelge 4.5. Psoriasis hastalığının aktif tutulum yerleri

Değişken (n:227)	n	%
Aktif tutulum varlığı		
Yok	48	21,1
Var	179	78,9
Tırnak (n:225)		
Yok	57	25,3
Var	168	74,7
Bacak		
Yok	120	52,9
Var	107	47,1
Kol		
Yok	121	53,3
Var	106	46,7
Saçlı deri		
Yok	129	56,8
Var	98	43,2
El		
Yok	152	67,0
Var	75	33,0
Ayak		
Yok	164	72,2
Var	63	27,8
Gövde		
Yok	165	72,7
Var	62	27,3
Sırt		
Yok	167	73,6
Var	60	26,4
Genital		
Yok	191	84,1
Var	36	15,9
Yüz		
Yok	195	85,9
Var	32	14,1
Kıvrım alanları		
Yok	201	88,5
Var	26	11,5

Önceden tedavi almış olan 220 hasta bulunmaktaydı. Topikal tedavi alanların oranı %93,0, metotreksat tedavisi alanların oranı %44,1, siklosporin tedavisi alanların oranı %42,3, asitretin tedavisi alanların oranı %25,1, fototerapi alanların oranı %26,4, adalimumab tedavisi alanların oranı %6,6, infliksimab tedavisi alanların

oranı %4,4, ustekinumab tedavisi alanların oranı %3,5, sekukinumab tedavisi alanların oranı %2,2, etanersept tedavisi alanların oranı %1,3, sertolizumab tedavisi alanların oranı %0,9, iksekizumab tedavisi alanların oranı %0,9, olarak bulundu (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. Önceden tedavi alma durumu ve alınan tedaviler ile ilgili özellikler

Değişken (n:227)	n	%
Önceden tedavi alma durumu		
Yok	7	3,1
Var	220	96,9
Topikal		
Yok	16	7,0
Var	211	93,0
Mtx		
Yok	127	55,9
Var	100	44,1
Siklosporin		
Yok	131	57,7
Var	96	42,3
Asitretin		
Yok	170	74,9
Var	57	25,1
Fototerapi		
Yok	167	73,6
Var	60	26,4
Adalimumab		
Yok	212	93,4
Var	15	6,6
İnfliksımab		
Yok	217	95,6
Var	10	4,4
Ustekinumab		
Yok	219	96,5
Var	8	3,5
Sekukinumab		
Yok	222	97,8
Var	5	2,2
Etanersept		
Yok	224	98,7
Var	3	1,3
Sertolizumab		
Yok	225	99,1
Var	2	0,9
İksekizumab		
Yok	225	99,1
Var	2	0,9
Diğer		
Yok	220	96,9
Var	7	3,1

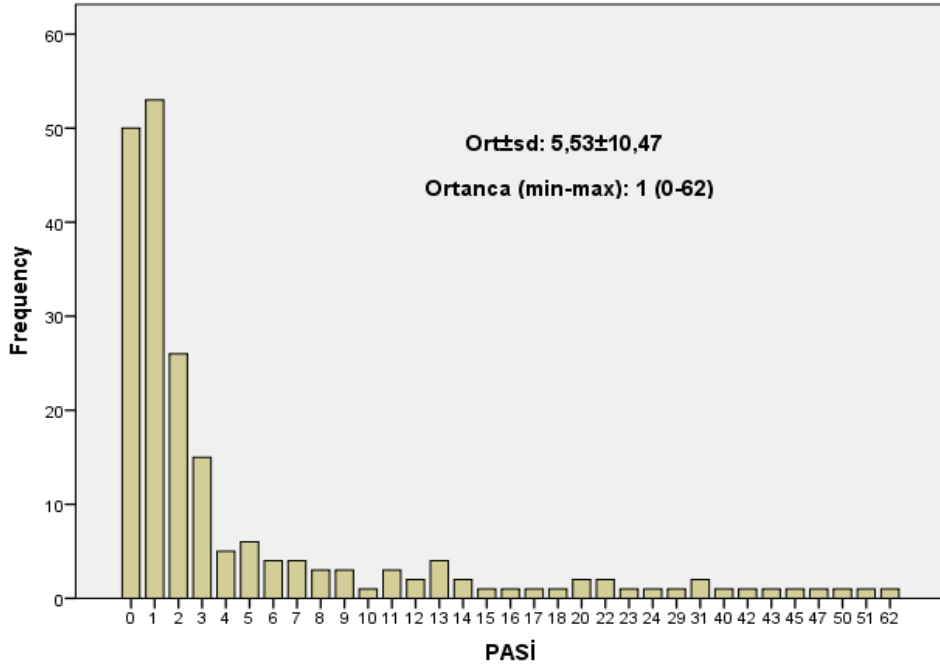
Çizelge 4.7’de hastaların tırnak tutulumu ile ilgili özellikleri sunulmuştur. Hasta tarafından fark edilen tırnak tutulumu oranı %43,8’di. Tırnak tutulumunun süresi $89,17 \pm 128,67$ aydı. Tırnak tutulumu için topikal tedavi kullanan 27, intralezyonel steroid kullanan 4 hasta bulunmaktaydı.

Çizelge 4.7. Tırnak tutulumu ile ilgili özellikler

Değişken	n / Ort $\pm$ sd	% / min-max
Hasta tarafından fark edilen tırnak tutulumu (n:226)		
Yok	127	56,2
Var	99	43,8
Tırnak tutulumunun süresi (ay) (n:95)	$89,17 \pm 128,67$	1-720
Topikal tedavi (n:227)		
Yok	197	87,9
Var	27	12,1
İntralezyonel steroid (n:227)		
Yok	220	98,2
Var	4	1,8

Hastaların PASİ skoru ortalamaları $5,53 \pm 10,47$ olarak hesaplanmıştır. Ortanca PASİ skoru 1, en düşük PASİ skoru 0, en büyük PASİ skoru ise 62’dir. PASİ skorlarının dağılımı şekil 4.1 ile gösterilmiştir.

Şekil 4.1. PASİ skoru



Çizelge 4.8’de sağ el parmak tırnaklarının özellikleri gösterilmiştir. Matriks skoru sağ el 4. parmakta, tırnak yatağı skoru sağ el 1. parmakta, toplam skor ise sağ el 2. parmakta en yüksekti. Pitting en fazla sağ el 2. ve 3. parmaklarda, lökonişi ve lunulada kırmızı nokta en fazla sağ el 2. parmakta görüldü. Ufalanma ve transvers oluklanma en çok görüldüğü parmak sağ el 1. parmaktı. Longitudinal sırtlanma sağ el 1. ve 4. parmakta, onikomadezis sağ el 1, 3 ve 4. parmakta sık görüldü. Onikolozis, subungal hiperkeratoz, yağ lekesi ve splinter hemoraji ise en sık sağ el 1. parmakta görüldü.

Çizelge 4.8. Sağ el parmak tırnaklarının özellikleri

Değişken (n:225)	Sağ 1	Sağ 2	Sağ 3	Sağ 4	Sağ 5
Matriks skoru	0,71±1,39	0,87±1,44	0,80±1,36	0,81±1,40	0,58±1,24
Tırnak yatağı skoru	0,54±0,90	0,52±0,88	0,46±0,94	0,40±0,87	0,29±0,68
Toplam skor	1,22±1,76	1,37±1,87	1,25±1,82	1,22±1,81	0,87±1,50
Tırnak matriks bulguları					
Pitting	37 (16,4)	52 (23,1)	52 (23,1)	49 (21,8)	37 (16,4)
Ufalanma	17 (7,6)	10 (4,4)	14 (6,2)	11 (4,9)	10 (4,4)
Lökonişi	7 (3,1)	19 (8,4)	16 (7,1)	17 (7,6)	12 (5,3)
Lunula kırmızı nokta	2 (0,9)	3 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Longitudinal sırtlanma	58 (25,8)	44 (19,6)	53 (23,6)	58 (25,8)	52 (23,1)
Transvers oluklanma	30 (13,3)	10 (4,4)	9 (4,0)	5 (2,2)	2 (0,9)
Onikomadezis	3 (1,3)	2 (0,9)	3 (1,3)	3 (1,3)	2 (0,9)
Tırnak yatağı bulguları					
Onikoliz	58 (25,8)	53 (23,6)	40 (17,8)	37 (16,4)	36 (16,0)
Yağ lekesi	49 (21,8)	48 (21,3)	38 (16,9)	29 (12,9)	24 (10,7)
Splinter hemoraji	27 (12,0)	25 (11,1)	23 (10,2)	17 (7,6)	11 (4,9)
Subungal hiperkeratoz	18 (8,0)	14 (6,2)	9 (4,0)	10 (4,4)	7 (3,1)

Çizelge 4.9’da sol el parmak tırnaklarının özellikleri gösterilmiştir. Matriks skoru sol el 5. parmakta, tırnak yatağı skoru sol 1. parmakta, toplam skor ise sol 2. ve 3. parmaklarda en yüksekti. Pitting en fazla sol 2. ve 3. parmaklarda, lökonişi sol 3. parmakta, ufalanma, transvers oluklanma, longitudinal sırtlanma, onikolizis, subungal hiperkeratoz, yağ lekesi ve splinter hemoraji en fazla sol el 1. parmakta görüldü. Onikomadezis sol 1, 2, ve 3. parmaklarda sık görüldü. Lunulada kırmızı nokta ise sadece sol el 1. parmakta görüldü.

Çizelge 4.9. Sol el parmak tırnaklarının özellikleri

Değişken (n:225)	Sol 1	Sol 2	Sol 3	Sol 4	Sol 5
Matriks skoru	0,62±1,26	0,78±1,40	0,80±1,40	0,73±1,32	0,93±1,58
Tırnak yatağı skoru	0,62±0,97	0,48±0,86	0,45±0,83	0,46±0,90	0,12±0,32
Toplam skor	1,24±1,77	1,25±1,82	1,25±1,81	1,19±1,82	0,25±0,43
Tırnak matriks bulguları					
Pitting	32 (14,2)	42 (18,7)	42 (18,7)	39 (17,3)	27 (12,0)
Ufalanma	16 (7,0)	15 (6,7)	14 (6,2)	14 (6,2)	11 (4,9)
Lökonişi	8 (3,6)	12 (5,3)	20 (8,9)	12 (5,3)	10 (4,4)
Lunula kırmızı nokta	4 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Longitudinal sırtlanma	64 (28,4)	49 (21,8)	58 (25,8)	60 (26,7)	56 (24,9)
Transvers oluklanma	26 (11,6)	5 (2,2)	10 (4,4)	4 (1,8)	1 (0,4)
Onikomadezis	4 (1,8)	4 (1,8)	4 (1,8)	1 (0,4)	0 (0,0)
Tırnak yatağı bulguları					
Onikoliz	65 (28,9)	47 (20,9)	50 (22,2)	49 (21,8)	44 (19,6)
Yağ lekesi	60 (26,7)	39 (17,3)	40 (17,8)	40 (17,8)	39 (17,3)
Splinter hemoraji	43 (19,1)	28 (12,4)	26 (11,6)	18 (8,0)	16 (7,1)
Subungal hiperkeratoz	15 (6,7)	13 (5,8)	13 (5,8)	13 (5,8)	7 (3,1)

Genel olarak en çok görülen lezyonlar onikoliz, pitting, yağ lekesi, longitudinal sırtlanma ve splinter hemoraji olarak bulundu. Pitting, lökonişi, transvers oluklanma sağ elde daha fazla görülürken, lunula kırmızı nokta sağ ve sol elde aynı oranda, ufalanma, longitudinal sırtlanma, onikomadezis, onikoliz, subungal hiperkeratoz, yağ lekesi ve splinter hemoraji ise sol elde daha fazla görüldü (Çizelge 4.10).

Çizelge 4.10. Lezyonların görülme durumları

Değişken (n:225)	Sağ el	Sol el	Genel
Tırnak matriks buguları			
Pitting	89 (39,6)	66 (29,3)	97 (43,1)
Lökonişi	43 (19,1)	36 (16,0)	61 (27,1)
Ufalanma	21 (9,3)	24 (10,7)	28 (12,4)
Lunula kırmızı nokta	4 (1,8)	4 (1,8)	6 (2,7)
Longitudinal sırtlanma	77 (34,2)	82 (36,4)	88 (39,1)
Beauline	32 (14,2)	27 (12,0)	38 (16,9)
Onikomadezis	4 (1,8)	6 (2,7)	6 (2,7)
Tırnak yatağı bulguları			
Onikoliz	88 (39,1)	91 (40,4)	108 (48,0)
Yağ lekesi	75 (33,5)	76 (33,8)	92 (41,1)
Splinter hemoraji	55 (24,6)	66 (29,3)	80 (35,7)
Subungal hiperkeratoz	25 (11,1)	30 (13,3)	35 (15,6)

Hastaların tırnak matriksi ve yatağı skorları çizelge 11’de gösterilmiştir. Sağ el parmaklarında tırnak matriksi skoru $3,75 \pm 5,68$, sol el parmaklarında tırnak matriksi skoru $3,40 \pm 5,56$, sağ el parmaklarında tırnak yatağı skoru $2,19 \pm 3,52$, sol el parmaklarında tırnak yatağı skoru $2,46 \pm 3,68$, sağ el parmaklarının toplam skoru $5,94 \pm 7,51$, sol el parmaklarının toplam skoru $5,82 \pm 7,71$, tırnak matriksi toplam skoru $7,18 \pm 10,85$, tırnak yatağı toplam skoru $4,54 \pm 6,69$ olarak hesaplandı (Çizelge 4.11).

Çizelge 4.11. Tırnak matriksi ve yatağı skorları

Değişken (n:225)	Ort	sd	Ortanca	Min	Max
Sağ el parmakları tırnak matriksi	3,75	5,68	1	0	20
Sol el parmakları tırnak matriksi	3,40	5,56	0	0	20
Sağ el parmakları tırnak yatağı	2,19	3,52	0	0	20
Sol el parmakları tırnak yatağı	2,46	3,68	0	0	15
Sağ el parmakları toplam skor	5,94	7,51	2	0	28
Sol el parmakları toplam skor	5,82	7,71	2	0	29
Tırnak matriksi toplam skor	7,18	10,85	2	0	40
Tırnak yatağı toplam skor	4,54	6,69	1	0	29

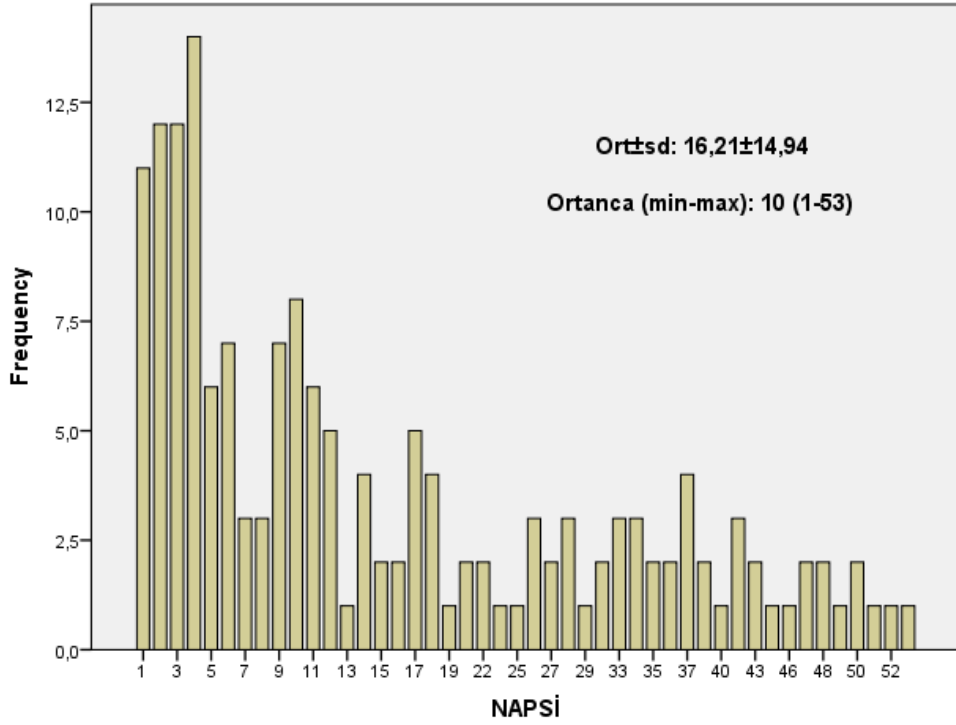
Hastaların 139’unda (%61,8) tırnak matriksi tutulumu, 119’unda (%52,9) tırnak yatağı tutulumu tespit edildi (Çizelge 4.12).

Çizelge 4.12. Tırnak matriksi ve yatağı tutulumu

Değişken (n:225)	n	%
Tırnak matriks tutulumu		
Yok	86	38,2
Var	139	61,8
Tırnak yatağı tutulumu		
Yok	106	47,1
Var	119	52,9

Şekil 4.2’de NAPSİ skor dağılımları gösterilmiştir. Ortalama NAPSİ skoru $16,21 \pm 14,94$, ortanca skor 10, en küçük skor 1, en büyük skor 53 olarak bulunmuştur.

Şekil 4.2. NAPSİ skoru



Hastalardaki tırnak tutulum varlığı sosyodemografik özelliklerine göre analiz edilmiş ve sonuçlar çizelge 4.13 ile gösterilmiştir. Tırnak tutulumu olmayanların yaş ortalaması 47, olanların yaş ortalaması 43 bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Cinsiyete göre ise anlamlı bir fark tespit edildi, erkeklerde tırnak tutulum oranı kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Erkeklerin %83,9’unda kadınların %64,5’inde tırnak tutulumu gözlemlendi ($p < 0,05$). Ailesinde psoriasis olanlarda tırnak tutulumu %84,9 iken olmayanlarda %71,5’di ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,05$). Hastaların meslekleri analiz edilirken ev hanımları, öğrenciler “çalışmıyor”, diğerleri “çalışıyor” olarak gruplandı. Yapılan analizlere göre eğitim durumu ve meslek gruplarına göre tırnak tutulum oranları benzer bulundu ($p > 0,05$) (Çizelge 4.13).

Çizelge 4.13. Sosyodemografik özelliklere göre tırnak tutulumu

Değişken (n:225)	Tırnak tutulumu				p
	Yok (n:57)		Var (n:168)		
Yaş (yıl)	47	17-79	43	16-76	0,693
Cinsiyet					
Erkek	19	16,1	99	83,9	0,001
Kadın	38	35,5	69	64,5	
VKİ (kg/m ²)	26	17-36	26	17-43	0,367
Eğitim durumu					
Lise altı	22	22,7	75	77,3	0,426
Lise ve üzeri	35	27,3	93	72,7	
Meslek					
Çalışmıyor	33	26,2	93	73,8	0,739
Çalışıyor	24	24,2	75	75,8	
Ailede psoriasis varlığı					
Hayır	49	28,5	123	71,5	0,050
Evet	8	15,1	45	84,9	

Kategorik değişkenler n (%), sürekli değişkenler ortanca (min-max) şeklinde gösterilmiştir.

Tırnak tutulumu olanlarda hastalık başlangıcındaki yaş 26,5, olmayanlarda 27 olarak bulundu. Hastalık süresi, eklem tutulum oranı, PASİ skoru, orta ve şiddetli psoriasis oranı tırnak tutulumu olanlarda daha fazlaydı ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Psoriasis alt tiplerine göre tırnak tutulumu incelendiğinde yaygın püstüler, invers, eritrodermik, izole tırnak psoriasis alt tiplerinin tamamında tırnak tutulumu olduğu, en az tutulumun ise guttat psoriasisde olduğu ancak bu farkların anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0,05$) (Çizelge 4.14).

Çizelge 4.14. Hastalık ile ilgili özelliklere göre tırnak tutulumu

Değişken (n:225)	Tırnak tutulumu				p
	Yok (n:57)		Var (n:168)		
Hastalık başlangıcındaki yaş (yıl)	27	2-75	26,5	1-64	0,777
Hastalık süresi (ay)	96	3-480	144	4-660	0,251
Eklem tutulumu					
Yok	52	26,1	147	73,9	0,602
Var	5	19,2	21	80,8	
Psoriasis alt tipi					
Kronik plak	45	24,6	138	75,4	0,188
Palmoplantar plak	9	47,4	10	52,6	
Guttat	1	50,0	1	50,0	
Yaygın püstüler	0	0,0	2	100,0	
İnvers	0	0,0	5	100,0	
Palmoplantar püstüler	2	25,00	6	75,0	
Eritrodermik	0	0,0	2	100,0	
İzole tırnak psoriasis	0	0,0	4	100,0	
PASİ	1	0-22	2	0-62	0,387
Psoriasis şiddeti					
Hafif (PASİ<10)	42	25,0	126	75,0	0,358
Orta ve şiddetli (PASİ≥10)	5	15,6	27	84,4	

Kategorik değişkenler n (%), sürekli değişkenler ortanca (min-max) şeklinde gösterilmiştir.

Hastaların tırnak tutulumu ek hastalıklarına göre analiz edilmiş ve sonuçlar çizelge 4.15 ile gösterilmiştir. Ek hastalıklara göre tırnak tutulum oranları benzer bulundu ($p>0,05$) (Çizelge 4.15).

Çizelge 4.15. Ek hastalıklara göre tırnak tutulumu

Değişken (n:225)	Tırnak tutulumu n(%)				p
	Yok (n:57)		Var (n:168)		
Allerjik rinit					
Yok	56	25,6	163	74,4	0,999
Var	1	16,7	5	83,3	
Astım					
Yok	53	25,2	157	74,8	0,999
Var	4	26,7	11	73,3	
DM					
Yok	50	25,5	146	74,5	0,999
Var	7	24,1	22	75,9	
HT					
Yok	47	24,5	145	75,5	0,621
Var	10	30,3	23	69,7	
Tiroid hastalığı					
Yok	54	25,5	158	74,5	0,999
Var	3	23,1	10	76,9	
HPL					
Yok	54	25,8	155	74,2	0,741
Var	3	18,8	13	81,2	
Bağ dokusu hastalığı					
Yok	57	25,4	167	74,6	0,999
Var	0	0,0	1	100,0	
Kanser					
Yok	55	25,1	164	74,9	0,645
Var	2	33,3	4	66,7	
Psikiyatrik hastalık					
Yok	57	26,5	158	73,5	0,130
Var	0	0,0	10	100,0	
İnflamatuvar bağırsak hastalığı					
Yok	56	25,0	168	75,0	0,253
Var	1	100,0	0	0,0	
Diğer					
Yok	51	25,4	150	74,6	0,999
Var	6	25,0	18	75,0	
Eşlik eden dermatolojik hastalık					
Yok	50	23,9	159	76,1	0,203
Akne	2	33,3	4	66,7	
Ürtiker	1	33,3	2	66,7	
Diğer	4	57,1	3	42,9	

Hastaların tırnak tutulumu aktif tutulum varlığı ve tutulum yerlerine göre analiz edilmiş ve sonuçlar çizelge 4.16 ile gösterilmiştir. Aktif tutulum varlığı ve tutulum yerlerine göre tırnak tutulum oranları benzer bulunmuştur ($p>0,05$) (Çizelge 4.16).

Çizelge 4.16. Aktif tutulum yerlerine göre tırnak tutulumu

Değişken (n:225)	Tırnak tutulumu n(%)				p
	Yok (n:57)		Var (n:168)		
Aktif tutulum varlığı					
Yok	14	29,2	34	70,8	0,491
Var	43	24,3	134	75,7	
Saçlı deri					
Yok	35	27,1	94	72,9	0,472
Var	22	22,9	74	77,1	
El					
Yok	39	25,8	112	74,2	0,936
Var	18	24,3	56	75,7	
Yüz					
Yok	50	25,8	144	74,2	0,875
Var	7	22,6	24	77,4	
Kol					
Yok	36	30,0	84	70,0	0,085
Var	21	20,0	84	80,0	
Kıvrım alanları					
Yok	52	26,0	148	74,0	0,684
Var	5	20,0	20	80,0	
Ayak					
Yok	43	26,4	120	73,6	0,679
Var	14	22,6	48	77,4	
Genital					
Yok	47	24,6	144	75,4	0,704
Var	10	29,4	24	70,6	
Bacak					
Yok	33	27,7	86	72,3	0,381
Var	24	22,6	82	77,4	
Gövde					
Yok	43	26,2	121	73,8	0,742
Var	14	23,0	47	77,0	
Sırt					
Yok	45	27,1	121	72,9	0,394
Var	12	20,3	47	79,7	

Aktif tedavi alan hastaların %74,7'sinde önceden tedavi alan hastaların %74,8'inde tırnak tutulumu olduğu bulundu ($p>0,05$) (Çizelge 4.17).

Çizelge 4.17. Tedavi alma durumuna göre tırnak tutulumu

Değişken (n:225)	Tırnak tutulumu n(%)				p
	Yok (n:57)		Var (n:168)		
Aktif tedavi					
Yok	10	25,6	29	74,4	0,999
Var	47	25,3	139	74,7	
Önceden tedavi alma durumu					
Yok	2	28,6	5	71,4	0,999
Var	55	25,2	163	74,8	

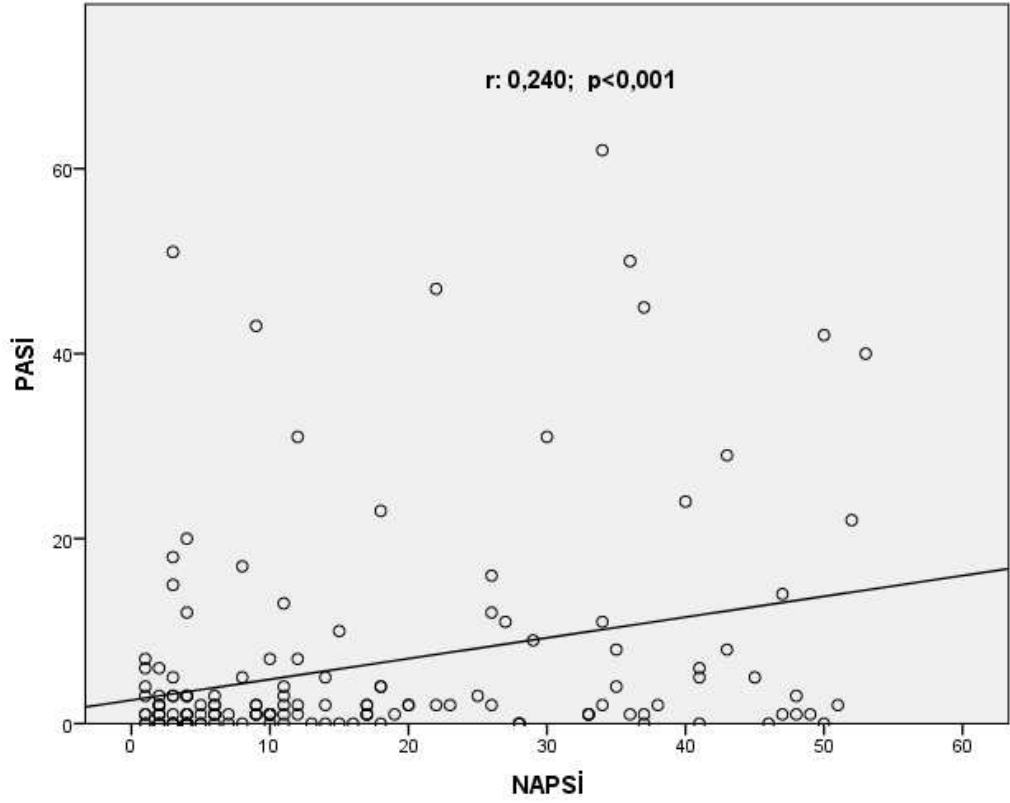
Psoriasis alt tiplere göre tırnak yatağı ve tırnak matriksi tutulumları analiz edilmiş ve çizelge 4.18 ile gösterilmiştir. Yaygın püstüler ve eritrodermik alt tiplerin hepsinde tırnak yatağı tutulumu gözlemlendi. Guttat psoriasis olan 2 kişide tırnak tutulumu gözlemlendi. Tırnak matriksi tutulumu en fazla palmoplantar püstüler ve izole tırnak psoriasisinde, en az ise palmoplantar plak psoriasisde görüldü ($p>0,05$).

Çizelge 4.18. Psoriasis alt tiplerine göre tırnak yatak ve matriks tutulumları

Psoriasis alt tipi (n:225)	Tırnak yatağı tutulumu n(%)				Tırnak matriksi tutulumu n(%)			
	Yok (n:106)		Var (n:119)		Yok (n:86)		Var (n:139)	
Kronik plak	83	45,4	100	54,6	67	36,6	116	63,4
Palmoplantar plak	14	73,7	5	26,3	11	57,9	8	42,1
Guttat	2	100,0	0	0,0	1	50,0	1	50,0
Yaygın püstüler	0	0,0	2	100,0	1	50,0	1	50,0
İnvers	2	40,0	3	60,0	2	40,0	3	60,0
Palmoplantar püstüler	4	50,0	4	50,0	2	25,0	6	75,0
Eritrodermik	0	0,0	2	100,0	1	50,0	1	50,0
İzole tırnak psoriasis	1	25,0	3	75,0	1	25,0	3	75,0
p	0,072				0,768			

PASİ ve NAPSİ skorları arasındaki korelasyon şekil 4.3 ile gösterilmiştir. PASİ ve NAPSİ skorları arasında aynı yönde düşük düzeyde anlamlı bir ilişki tespit edildi ($r:0,240$; $p<0,001$).

Şekil 4.3. PASİ ile NAPSİ korelasyonu



PASİ ve NAPSİ skorları diğer bağımsız değişkenlere göre analiz edildiğinde PASİ skorunda anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. NAPSİ skoru ise erkeklerde kadınlara göre, sigara kullananlarda kullanmayanlara göre, tırnak matriksi ve/veya yatağı tutulumu olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$) (Çizelge 4.19).

Çizelge 4.19. PASİ ve NAPSİ skorlarının diğer bağımsız değişkenlere göre analizi

Değişken (n:227)	PASİ	p	NAPSİ	p
Cinsiyet				
Erkek	2 (0-62)	0,564	13,5 (1-53)	<0,001
Kadın	1 (0-43)	-	6,5 (1-52)	-
Ailede psoriasis varlığı				
Hayır	1 (0-62)	0,152	10 (1-51)	0,883
Evet	2 (0-47)	-	11 (1-53)	-
Obezite				
VKİ<30	1,5 (0-62)	0,557	11 (1-52)	0,466
VKİ ≥30	1 (0-40)	-	8 (1-53)	-
Eklem tutulumu				
Yok	1 (0-62)	0,533	11 (1-53)	0,312
Var	1 (0-18)	-	9,5 (1-48)	-
Sigara kullanımı				
Hayır	1 (0-51)	0,166	8 (1-52)	0,022
Evet	2 (0-62)	-	13 (1-53)	-
Alkol kullanımı				
Hayır	1 (0-62)	0,128	10 (1-53)	0,908
Evet	2,5 (0-29)	-	11 (1-48)	-
Tırnak matriks tutulumu				
Yok	1 (0-51)	0,086	5 (1-18)	<0,001
Var	2 (0-62)	-	12 (1-53)	-
Tırnak yatağı tutulumu				
Yok	1 (0-62)	0,120	4 (1-38)	<0,001
Var	2 (0-51)	-	12 (1-53)	-

Sonuçlar ortanca (min-maks) şeklinde gösterilmiştir.

PASİ ve NAPSİ skorları diğer bağımsız değişkenlere göre analiz edildiğinde PASİ skoru pitting, onikoliz, subungal hiperkeratoz ve yağ lekesi olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$). NAPSİ skoru ise pitting, ufalanma, onikomadezis, onikoliz, subungal hiperkeratoz, yağ lekesi ve splinter hemoraji olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$) (Çizelge 4.20).

Çizelge 4.20. PASİ ve NAPSİ skorlarının tırnak bulgularına göre analizi

Değişken	PASİ	p	NAPSİ	p
Pitting				
Yok	1 (0-62)	0,009	6 (1-50)	<0,001
Var	2 (0-50)	-	16 (1-53)	-
Lökonişi				
Yok	1 (0-47)	0,977	11 (1-52)	0,573
Var	1 (0-62)	-	10 (1-53)	-
Lunula kırmızı nokta				
Yok	1 (0-62)	0,922	10 (1-53)	0,923
Var	2 (0-29)	-	9 (4-43)	-
Ufalanma				
Yok	1 (0-51)	0,172	9 (1-53)	<0,001
Var	2 (0-62)	-	35,5 (4-51)	-
Transvers oluklanma				
Yok	1 (0-51)	0,977	10 (1-53)	0,253
Var	1 (0-62)	-	14 (1-47)	-
Longitudinal sırtlanma				
Yok	2 (0-51)	0,073	13 (1-53)	0,065
Var	1 (0-43)	-	9 (1-51)	-
Onikomadezis				
Yok	1 (0-51)	0,130	10 (1-53)	0,013
Var	4 (0-62)	-	39,5 (8-50)	-
Onikoliz				
Yok	1 (0-51)	0,019	4 (1-38)	<0,001
Var	2 (0-62)	-	17 (1-53)	-
Subungal hiperkeratoz				
Yok	1 (0-51)	0,003	8 (1-52)	<0,001
Var	3 (0-62)	-	29 (2-53)	-
Yağ lekesi				
Yok	1 (0-51)	0,006	5 (1-41)	<0,001
Var	2 (0-62)	-	18 (1-53)	-
Splinter hemoraji				
Yok	1 (0-51)	0,863	6 (1-41)	<0,001
Var	1 (0-62)	-	17 (1-53)	-

Sonuçlar ortanca (min-maks) şeklinde gösterilmiştir.

PASİ ve NAPSİ skorlarının yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, eklem tutulum süresi, tırnak yatağı skoru ve tırnak matriksi skoru ile korelasyonları incelendi. Tırnak yatağı skoru arttıkça PASİ ve NAPSİ skorlarının da artmakta olduğu bulundu. Tırnak matriksi skoru arttıkça PASİ ve NAPSİ skorlarının da artmakta olduğu bulundu. Tırnak yatağı skoru ile PASİ skoru arasında aynı yönde düşük düzeyde ($r:0,215$; $p:0,002$), NAPSİ skoru arasında aynı yönde orta düzeyde ($r:0,641$; $p<0,001$) (Şekil 4.4) anlamlı ilişki tespit edildi. Tırnak matriksi skoru ile PASİ skoru arasında aynı yönde düşük düzeyde ($r:0,261$; $p<0,001$), NAPSİ skoru

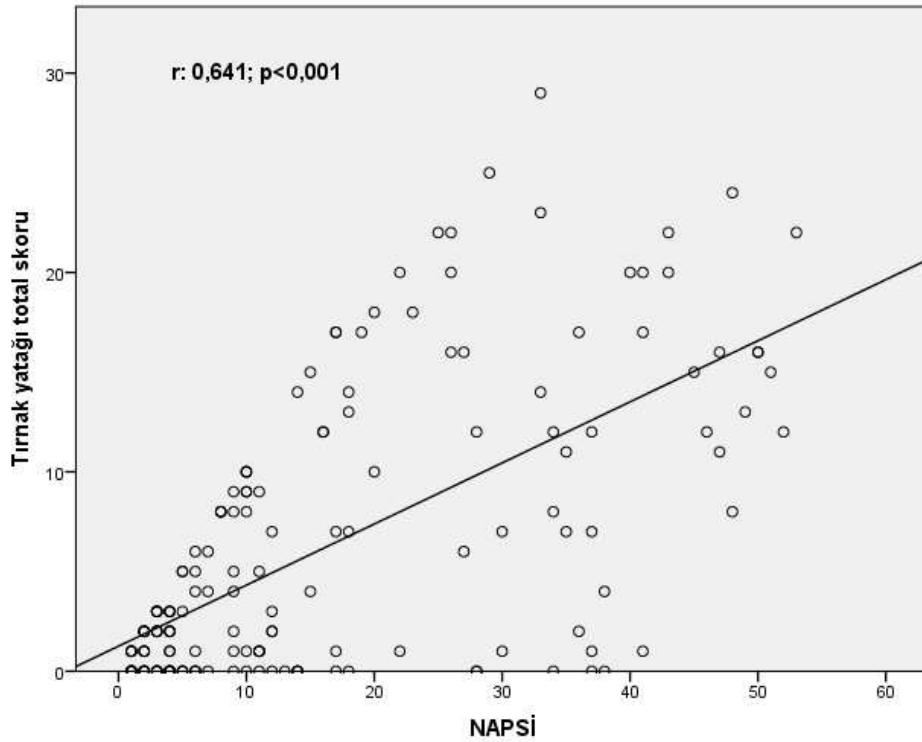
arasında aynı yönde yüksek düzeyde ($r:0,877$; $p<0,001$) (Şekil 4.5) anlamlı ilişki tespit edildi (Çizelge 4.21).

Çizelge 4.21. PASİ ve NAPSİ skorlarının diğer bağımsız değişkenlerle korelasyonu

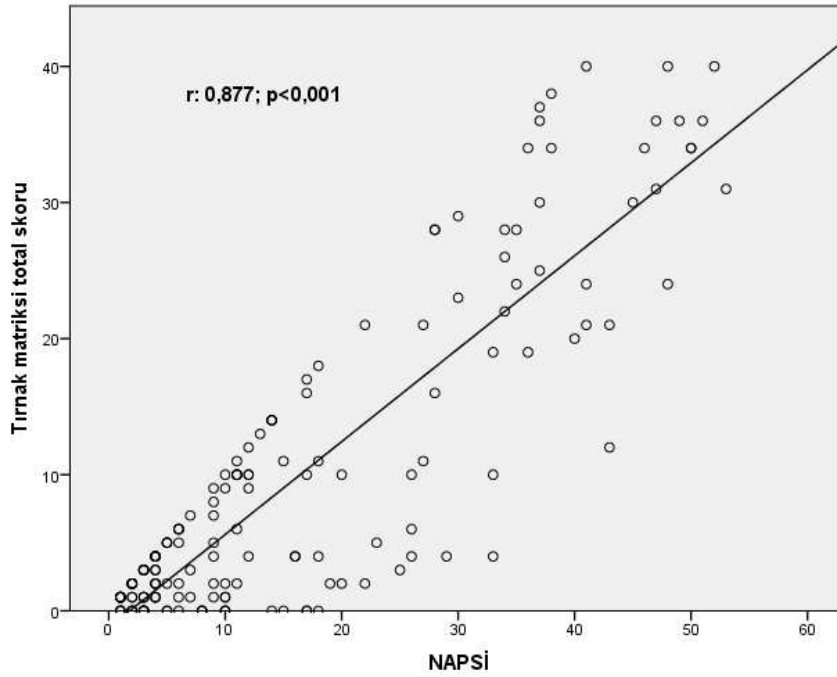
Değişken	PASİ		NAPSİ	
	r	p	r	p
Yaş (yıl)	-0,117	0,098	-0,106	0,178
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	-0,092	0,191	-0,040	0,611
Hastalık süresi (ay)	-0,018	0,800	-0,90	0,252
Eklem tutulum süresi (ay)	-0,132	0,547	0,052	0,817
Tırnak yatağı skoru	0,215	0,002	0,641	<0,001
Tırnakmatraksi skoru	0,261	<0,001	0,877	<0,001

Spearman korelasyon testi

Şekil 4.4. NAPSİ ile tırnak yatağı total skoru korelasyonu



Şekil 4.5. NAPSİ ile tırnak matriksi total skoru korelasyonu



Erken: 40 yaş altı, Geç: 40 yaş ve üzeri

Psoriasis başlangıç yaşına göre hastalar erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Psoriasis başlangıç yaşı 40'ın altında olanlar erken başlangıçlı, 40 ve üzerinde olanlar geç başlangıçlı olarak gruplandırılmıştır. Erken başlangıçlı psoriasis olanların yaş ortalaması 36, geç başlangıçlı psoriasis olanların yaş ortalaması 57 bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). VKİ geç başlangıçlı psoriasis olanlarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Eğitim durumu lise altı olanların %38,1'i, lise ve üzeri olanların %19,2'si psoriasis geç başlangıçlıydı ($p<0,05$). Geç başlangıçlı psoriasis çalışmayanlarda çalışanlara göre, ailede psoriasis hastalığı olmayanlarda olanlara göre daha fazla bulundu ($p<0,05$) (Çizelge 4.22).

Çizelge 4.22. Sosyodemografik özelliklere göre psoriasis başlangıcı

Değişken (n:227)	Psoriasis başlangıcı				p
	Erken (n:165)		Geç (n:62)		
Yaş (yıl)	36	16-66	57	30-79	<0,001
Cinsiyet					
Erkek	86	72,9	32	27,1	0,946
Kadın	79	72,5	30	27,5	
VKİ (kg/m²)	26	14-43	27	19-42	0,001
Eğitim durumu					
Lise altı	60	61,9	37	38,1	0,002
Lise ve üzeri	105	80,8	25	19,2	
Meslek					
Çalışmıyor	81	63,8	46	36,2	0,001
Çalışıyor	84	84,0	16	16,0	
Ailede psoriasis varlığı					
Hayır	117	68,0	55	32,0	0,009
Evet	48	87,3	7	12,7	

Kategorik değişkenler n (%), sürekli değişkenler ortanca (min-max) şeklinde gösterilmiştir.

Erken başlangıçlı psoriasis olanların hastalık başlangıcındaki yaş ortalaması 21,47±9,45, geç başlangıçlı psoriasis olanların hastalık başlangıcındaki yaş ortalaması 52,15±7,21 olarak hesaplandı. Hastalık süresi erken başlangıçlı psoriasis olanlarda ortalama 168 ay, geç başlangıçlı psoriasis olanlarda 48 aydı (p<0,05). Psoriasis başlangıcı psoriasis alt tiplerine göre analiz edildiğinde anlamlı bir fark olduğu tespit edildi, yapılan ileri analizlerde farkın “kronik plak” ile “palmoplantar plak” alt tipleri arasında olduğu anlaşıldı. Erken başlangıçlı psoriasis oranı kronik plak alt tipinde %76,8, palmoplantar alt tipinde ise %36,8’di. Eklem tutulumu, PASİ ve NAPSİ skorları ile psoriasis başlangıç zamanı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p>0,05) (Çizelge 4.23).

Çizelge 4.23. Hastalık ile ilgili özelliklere göre psoriasis başlangıcı

Değişken (n:227)	Psoriasis başlangıcı				p
	Erken (n:165)	Geç (n:62)			
Hastalık başlangıcındaki yaş (yıl)	21,47	9,45	52,15	7,21	<0,001
Hastalık süresi (ay)	168	6-660	48	3-300	<0,001
Eklem tutulumu					
Yok	145	72,1	56	27,9	0,779
Var	20	76,9	6	23,1	
Psoriasis alt tipi ^a					
Kronik plak	142	76,8	43	23,2	0,004
Palmoplantar	7	36,8	12	63,2	
Guttat	2	100,0	0	0,0	
Yaygın püstüler	1	50,0	1	50,0	
İnvers	3	60,0	2	40,0	
Palmoplantar püstüler	4	50,0	4	50,0	
Eritrodermik	2	100,0	0	0,0	
İzole tırnak psoriasis	4	100,0	0	0,0	
PASİ	1	0-62	1	0-29	0,531
NAPSI	10,5	1-53	9,5	1-50	0,655

Kategorik değişkenler n (%), sürekli değişkenler ortalama, sd, ortanca (min-max) şeklinde gösterilmiştir.

a, Ki kare testi ve Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. “Kronik plak” ile “palmoplantar” arasında fark vardır.

Psoriasis başlangıcı ek hastalıklara göre analiz edildiğinde erken başlangıç oranı DM, HT, HPL ve diğer hastalıkları olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Diğer ek hastalıklarda sonuçlar istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$) (Çizelge 4.24).

Çizelge 4.24. Ek hastalıklara göre psoriasis başlangıcı

Değişken (n:227)	Psoriasis başlangıcı n(%)				p
	Erken (n:165)		Geç (n:62)		
Allerjitrinit					
Yok	162	73,3	59	26,7	0,349
Var	3	50,0	3	50,0	
Astım					
Yok	154	72,6	58	27,4	0,954
Var	11	73,3	4	26,7	
DM					
Yok	153	77,3	45	22,7	<0,001
Var	12	41,4	17	58,6	
HT					
Yok	150	77,3	44	22,7	<0,001
Var	15	45,5	18	54,5	
Tiroid hastalığı					
Yok	155	72,4	59	27,6	0,974
Var	10	76,9	3	23,1	
HPL					
Yok	159	75,7	51	24,3	0,001
Var	6	35,3	11	64,7	
Bağ dokusu hastalığı					
Yok	164	72,6	62	27,4	0,999
Var	1	100,0	0	0,0	
Kanser					
Yok	161	72,9	60	27,1	0,666
Var	4	66,7	2	33,3	
Psikiyatrik hastalık					
Yok	158	72,8	59	27,2	0,999
Var	7	70,0	3	30,0	
İnflamatuvar bağırsak hastalığı					
Yok	165	73,0	61	27,0	0,273
Var	0	0,0	1	100,0	
Diğer					
Yok	153	75,7	49	24,3	0,007
Var	12	48,0	13	52,0	
Eşlik eden dermatolojik hastalık					
Yok	151	71,6	60	28,4	0,454
Akne	6	100,0	0	0,0	
Ürtiker	3	100,0	0	0,0	
Diğer	5	71,4	2	28,6	

Çizelge 4.25’de psoriasis alt tiplerine göre lezyonların dağılımı gösterilmiştir. Kronik plak alt tipinde en fazla görülen lezyonlar onikoliz, pitting; palmoplantar alt tipinde en fazla görülen lezyonlar pitting, longitudinal sırtlanma; yaygın püstüler alt tipinde en fazla görülen lezyonlar onikoliz, yağ lekesi; invers alt tipinde en fazla

görülen lezyonlar pitting, onikoliz, subungal hiperketaroz; palmopantar püstüler alt tipinde en fazla görülen lezyon onikoliz, eritrodermik alt tipinde en fazla görülen lezyon onikoliz, izole tırnak alt tipinde en fazla görülen lezyonlar onikoliz, splinter hemoraji olarak bulundu. Guttat alt tipte tek görülen lezyon lökonişi olarak bulundu. Onikoliz görülme oranı alt tipler arasında istatistiksel olarak farklı bulundu ancak yapılan ileri analizlerde fark kayboldu. Splinter hemoraji ise izole tırnak psoriasisinde (%75,0) palmopantar psoriasise (%5,3) göre anlamlı derecede daha fazla görüldü ($p<0,05$).

Çizelge 4.25. Psoriasis alt tiplerine göre lezyonlar

Değişken	Kronik plak	Palmopantar	Guttat	Yaygın püstüler	İnvers	Palmopantar püstüler	Eritrodermik	İzole tırnak	p değeri
Pitting	82 (44,8)	7 (36,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	3 (37,5)	1 (50,0)	1 (25,0)	0,747
Lökonişi	51 (27,9)	4 (21,1)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (20,0)	1 (12,5)	1 (50,0)	1 (25,0)	0,937
Lunula kırmızı nokta	4 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0,186
Ufalanma	22 (12,0)	3 (15,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (25,0)	0,973
Beauline	31 (16,9)	2 (10,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	3 (37,5)	1 (50,0)	0 (0,0)	0,461
Longitudinal sırtlanma	75 (41,0)	6 (31,6)	0 (0,0)	1 (50,0)	2 (40,0)	1 (12,5)	1 (50,0)	2 (50,0)	0,745
Onikomadezis	5 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,165
Onikoliz ^a	90 (49,2)	4 (21,1)	0 (0,0)	2 (100,0)	3 (60,0)	4 (50,0)	2 (100,0)	3 (75,0)	0,037
Subungal hiperkeratoz	28 (15,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (50,0)	3 (60,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	1 (25,0)	0,121
Yağ lekesi	77 (42,1)	5 (27,8)	0 (0,0)	2 (100,0)	2 (40,0)	3 (37,5)	1 (50,0)	2 (50,0)	0,603
Splinter hemoraji ^b	70 (38,5)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	3 (37,5)	1 (50,0)	3 (75,0)	0,042

Sonuçlar n (%sütun) şeklinde gösterilmiştir.

^a, Ki kare testi, Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Düzeltme sonucu fark kaybolmuştur.

^b, Ki kare testi, Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. "Palmopantar" ile "İzole tırnak" arasında fark vardır.

5. TARTIŞMA

Psoriasis toplumda sık rastlanan ve ataklarla birlikte genellikle uzun süre devam eden, bağışıklık sistemi aracılı, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Dünyanın farklı coğrafyalarında, ülke ve etnik gruplara göre farklı sıklık verileri karşımıza çıkmaktadır. Psoriasis prevalansı ile ilgili veriler daha çok batı Avrupa ve Kuzey Amerika'dan gelmekte olup bir sistematik derlemede prevalansının %0.27-11.4 arasında değiştiği bildirilmiştir (1). Ülkemizde yapılan iki toplum tabanlı çalışmada psoriasis prevalansı %0.5 ve %1.1 olarak bulunmuştur (209, 210). Tırnağın epidermis kökenli bir deri eki olması nedeniyle psoriasis hastalarında tırnak tutulumunun yaygın olması beklenen bir durumdur. Psoriasislilerde tırnak tutulumu sık görülmesine rağmen günlük pratikte gözden kaçabilmektedir. Literatürde psoriasisde tırnak tutulumunun klinik özelliklerini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Psoriasislilerde tırnak tutulumu deri ve eklem tutulumu ile birlikte olabileceği gibi tek başına da görülebilir. Genelde el tırnakları ayak tırnaklarından daha sık etkilenir ve çoğunlukla birden çok tırnağın tutulumu olmaktadır (14).

Tırnaklar ince dokunma duyusu ve küçük nesneleri kavramaya katkıda bulunur ayrıca kişinin beden imajı algısında önemli rol oynamaktadır. Psoriasislilerde tırnak gibi kolaylıkla fark edilebilir bölgelerin etkilenmesine bağlı olarak kişilerin yaşam kalitesi önemli derecede olumsuz etkilenmektedir. Tırnaklar ile ilgili anormallikler hastalar tarafından önemli bir problem olduğu düşüncesini uyandırıp öz saygıda azalmaya ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olmaktadır (9, 211). De Jong ve ark.'nın yaptıkları çalışmada psoriatik tırnak değişikliğini hastaların %93'ünde önemli bir kozmetik problem olarak algılandığı, %58'inin iş hayatında olumsuz etkilenme olduğu ve %52'sinde ağrı eşlik ettiği gösterilmiştir (9). Tırnak psoriasisi olanların tırnak psoriasisi olmayanlara göre daha yüksek PASİ ve DYKİ skorları olduğu gösterilmiştir (15). Ayrıca tırnak psoriasisi olan kadınlarda DYKİ skorunun daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur (15). Psoriasislilerde cinsiyet ilişkili farklılıkları karşılaştıran diğer çalışmalarda da benzer şekilde kadınlarda psikolojik etkilenmenin daha fazla olduğu ve bunun sonucunda yaşam kalitesinin daha fazla

olumsuz etkilendiği gösterilmiştir (212, 213). Dolayısı ile psoriasis fiziksel etkilenmenin yanında psikolojik yönden kişileri olumsuz yönde etkileyip yaşam kalitesini düşürmektedir (180). Ayrıca psoriasis dışarıdan fark edilebilen diğer hastalıklarda olduğu gibi bireyi başkalarından farklı kılan, yani stigmatize eden, diğer bir tanımla damgalayan özelliğe sahiptir (214). Damgalanmanın bir diğer boyutu olan içselleştirilmiş damgalanma; bireyin toplum tarafından oluşturulan hastalıkla ilgili olumsuz kalıp yargıları kabullenmesi ve değersizlik, utanç gibi duygulanımlarla kendisini toplumdan geri çekmesidir (215). Psoriasislilerde içselleştirilmiş damgalanma hastalar açısından önemli bir psikolojik yük oluşturmaktadır (5). El tırnakları, skalp, yüz, kollar gibi görünür alanlarda psoriasis olanlar ile kıvrım yerleri ve eklem tutulumu olanlarda daha yüksek psoriasis içselleştirilmiş damgalanma skoru olduğu gösterilmiştir (5). Psoriasislilerde hastanın yanında yakınlarının da yaşam kalitesinin etkilendiği bilinmektedir. Turan ve ark.'nın yaptıkları çalışmada aile bireylerinin yaşam kalitesinin psoriatik hastaların hastalığından nasıl etkilendiğini araştırmışlardır. Buna göre Dermatolojik Hastalıklar Aile Etki Ölçeği (DeFIS) ile NAPSİ skoru arasında pozitif korelasyon olduğu ortaya konulmuştur. İlgiç olarak bu çalışmada PASİ skoru ile DeFIS arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. Bu durum psoriasis tırnak tutulumunun hasta ve yakınlarını deri tutulumuna göre daha fazla etkilediğini ortaya koymaktadır (216). İlave olarak her ne kadar psoriasislilerde hastalığın ekonomik yükünün araştırıldığı çalışmalar bulunsada tırnak tutulumu olan psoriasislilerde bu yöndeki çalışmalar az sayıdadır. Augustin ve ark.'nın yaptıkları çalışmada son 5 yılda hastanede yatırılarak tedavi edilme öyküsü ve son 1 yılda hastalık nedeni ile iş yerine gidememe durumu tırnak tutulumu psoriasislilerde olmayanlara göre daha fazla görülmüştür (217).

Onikomikoz tırnağın sık görülen fungal enfeksiyonu olup klinik olarak tırnak psoriasis ile karışabilmektedir. Psoriasislilerde onikomikoz sıklığını kontrol grubu ile karşılaştıran bir çalışmada psoriasislilerin ayak tırnaklarında onikomikoz sıklığının anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur (%47.6-%28.4)(218). Başka bir çalışmada da onikomikozun tırnak psoriasis şiddetini artırabileceğini (koebnerizasyon ile) belirtilmiştir (219). Çalışmamızda onikomikoz şüphesi olan hastalar KOH ve/veya mantar kültürü yapıldı ve onikomikozu doğrulananlar çalışmadan çıkarıldı. Ayrıca çalışmamızda psoriasislilerde tırnak tutulumunun klinik

özelliklerini belirlemek hedeflenmiş olduğundan yaşam kalitesi ile ilgili anket uygulanmamıştır.

Psoriasis 2014 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından bulaşıcı olmayan ciddi bir hastalık olarak tanımlanmış, hastalığın küresel yükünün boyutunun daha fazla araştırılmasının gerekliliği vurgulanmıştır (17). Psoriasis infantil dönemden yaşlılığa kadar herhangi bir dönemde ortaya çıkabilmektedir. Hastalık başlangıcı en sık 2. ve 3. dekatlarda olmakla birlikte, hastaların %70'inde 40 yaşından önce başlamaktadır (220, 221). Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkla görüldüğü bilinmektedir (230, 231). Fakat literatürde yer alan psoriasis epidemiyolojisi ile ilgili bazı çalışmalarda erkeklerin oranı fazla iken (223, 224) bazılarında da kadınların oranı daha fazla bulunmuştur (221). Dolayısıyla çalışmanın yapıldığı popülasyona göre cinsiyet oranları farklılık gösterebilmektedir. Ülkemizden yapılan çok merkezli bir çalışmada erkeklerin ve kadınların oranı benzer bulunmuş iken ortalama yaş 42.4 ± 14.8 ve tanı anında ortalama yaş 30.2 ± 15.0 bulunmuştur (222). Bizim çalışmamızda erkek ve kadınların oranı benzer bulundu (erkekler %52 ve kadınlar %48). Ortalama yaş $43,01 \pm 14,88$ olup hastalık başlangıcında ortalama yaş $29,85 \pm 16,32$ 'di. Çalışmamızda cinsiyet oranı, ortalama yaş ve hastalık başlangıcında ortalama yaş önceki çalışmalar ile benzerdi.

Çevresel faktörlerin genetik duyarlılığı olan bireylerde inflamatuvar süreci başlatarak çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir. Psoriasis başlangıcında ve hastalık sürecinde genetik ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Obezite VKİ'nin 30 ve üzerinde olması olarak tanımlanır, obezitenin psoriasis gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (225). Obezite ile otoimmünite arasındaki ilişki aydınlatıldıkça yağ dokusunun sadece fazla enerjiyi depolamakla görevli olmayıp aynı zamanda salgılanan proinflamatuvar sitokinler ile düşük derceli inflamasyona yol açarak psoriasis şiddetlendirdiği bilinmektedir (58, 226, 227). Japonya'da yapılan bir çalışmada her yıl psoriasis veri tabanına kayıt yapılan hasta sayısı dolayısıyla da psoriasis insidansının artmakta olduğu gösterilmiştir ve bu durum Japon toplumunda artan obezite ve metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiştir (105). Farklı çalışmalarda psoriasisli bireylerin %21-27 oranında obezitenin eşlik ettiği gösterilmiştir (222, 228). Bununla birlikte obezlerde psoriasis tedavi yanıtının daha düşük olmakta ayrıca metabolik sendrom ve hepatosteatozun

obeziteye eşlik etmesinden dolayı tedavi ilişkili yan etkiler de bu hastalarda daha sık görülmektedir (58). Bir çalışmada psoriasis riskinin fazla kilolularda 1.6 kat, obezlerde ise 1.8 kat arttığını ortaya konulmuştur (229). Bizim çalışmamızda hastaların %43.6'sı fazla kilolu ve %20.3'ünün obez olduğu tespit edilmiş olup bu oranlar önceki çalışmalar ile benzerdi. Ayrıca çalışmamızda tırnak tutulum olan ve tırnak tutulumu olmayanlar arasında VKİ açısından anlamlı fark bulunamadı ($p=0.367$). Sigara kullanımı psoriasis ve PsA gelişimi için risk faktörüdür. Psoriasis riski aktif sigara kullananlarda 1.7 kat artmış olarak bulunmuştur (229). Bunun yanında sigara kullanımı psoriasisli hastalarda kötü tedavi yanıtı ve düşük tedavide kalım ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca sigara kullananlarda püstüler lezyon sıklığı önemli derecede artmıştır (229). Farklı çalışmalarda psoriasislilerde sigara kullanım oranları %44-50 arasında değişmektedir (222, 228). Çalışmamızda sigara kullanımı 104 (%45.8) hastada, ortalama alkol kullanımı 25 (%11) hastada saptanmış olup bu sonuçlar psoriasislilerde sigara ve alkol kullanımı ile ilgili önceki literatür verileri ile benzerdi. Çalışmamızda ortalama $21,05 \pm 26,02$ ($n=105$) paket/yıl sigara kullanımı tespit edildi ve bu sonuç önceki çalışmalardan daha yüksekti. Türkiye İstatistik Kurumu tarafından yürütülen ve sonuçları 2016'da açıklanan Küresel Yetişkin Tütün Araştırması sonuçlarına göre ülkemizde genel sigara kullanma oranı %31.6 olarak bulunmuştur (230). Çalışmamızdaki sigara kullanma oranı 2016 Küresel Yetişkin Tütün Araştırma sonuçlarından ise daha yüksek bulundu. Çalışmalar arasındaki farklılıklar obezite, sigara ve alkol kullanma oranları üzerine coğrafik, sosyoekonomik, kültürel etkenlerden kaynaklanmış olabilir.

Psoriasisin HLA ilişkili genetik geçişi epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Psoriasisli hastaların yaklaşık %25-44'ünün birinci veya ikinci derece akrabalarında da psoriasis saptanmaktadır (5, 82, 231). İkizlerde yapılan çalışmalarda, çok yumurta ikizlerinin her ikisinde de psoriasis görülme riskinin %15-30, tek yumurta ikizlerinde ise %65-72 gibi yüksek oranda olduğu saptanmıştır (18). Psoriasislilerde aile hikayesi varlığı farklı çalışmalarda %6.4-25.4 arasında bulunmuştur (223, 224, 232, 233). Ülkemizden yapılan çalışmalarda ailede psoriasis varlığı oranları %18,3-33.5 arasında saptanmıştır (209, 221, 231, 234). Bizim çalışmamızda psoriasis açısından aile hikayesi varlığı %24.2 oranında bulunmuş olup bu sonuç önceki literatür ile benzerdi.

Psoriasis asıl olarak deriyi etkilese de %7-48 oranında eklem tutulumu göstermesinin yanında inflamatuvar bağırsak hastalıkları, psikiyatrik hastalıklar, kardiovasküler hastalıklar ve metabolik sendromun eşlik etmesi ile günümüzde multisistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (222). Yapılan bir çalışmada psoriasisin tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve bu ilişkinin şiddetli psoriasis hastalarında daha belirgin olduğu saptanmıştır (235). Ayrıca psoriasis hastalarında herhangi bir risk faktörü olmaksızın hipertansiyon prevalansı yüksek olarak tespit edilmiş ve yüksek prevalansın hastalık şiddeti arttıkça daha da belirginleştiği saptanmıştır (236). Psoriasislilerde hipertansiyon sıklığının %14-27, hiperlipidemi sıklığının %13-18 ve diyabet sıklığının ise %5-9 arasında olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (228, 237). Bizim çalışmamızda da önceki çalışmaların bazıları ile uyumlu şekilde eşlik eden en sık komorbid durum hipertansiyon (%14,5) olup bunu sırası ile diyabet (%12,8) ve hiperlipidemi (%7,5) takip etmektedir. Çalışmamızda hipertansiyon ve diyabet sıklığı diğer çalışmalar ile benzer iken hiperlipidemi sıklığının diğer çalışmalara göre daha düşük sıklıkta görülmesi bölgesel farklılıklardan kaynaklanmış olabilir.

Psoriyatik artrit (PsA), aksiyel ve periferik eklemlerin tutulumu ile karakterize seronegatif spondiloartrittir. Özellikle saçlı deri, tırnaklar, periungal tutulum ve fleksural alanlar gibi bölgelerde yer alan lezyonların PsA ile ilişkili tutulum yerleri olabileceklerini gösteren kanıtlar bulunmaktadır (114). PsA epidemiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda PsA'lılarda erkeklerin oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir (238–240). PsA genel popülasyonda %0.2 sıklığında görülür. Psoriasislilerde PsA sıklığı ise %7-48 arasında değişmektedir (5, 223, 231, 240–245). Farklı çalışmalarda sıklığı değişkenlik göstermekle birlikte PsA'lılarda tırnak tutulumu sıklığının %40-85 arasında olduğu bildirilmiştir (120, 134, 246, 247). PsA'lılarda tırnak tutulum sıklığının PsA'sı olmayan psoriasislilerden genelde daha fazla olduğu bilinmektedir. Bir çalışmada PsA'lılarda tırnak tutulumu oranı %62, PsA olmayan psoriasislilerde tırnak tutulumu %54 oranında tespit edilmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (244). Ayrıca aynı çalışmada NAPSİ skoru PsA'lılarda daha yüksek bulunmuştur. PsA'lıların demografik özelliklerini değerlendiren kesitsel bir çalışmada PsA'lılarda yine tırnak tutulumu daha sık görülmüş olup ayrıca aile öyküsü pozitifliği, PASİ ve DYKİ skorları da PsA'sı olmayanlara göre daha yüksek

bulunmuştur. Bu çalışmada ilave olarak PsA'lılarda hastalık başlangıcındaki yaşı daha düşük ve hastalık nedeni ile hastanede kalım süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir (238). Benzer şekilde Daulotabad ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da PsA'lilerin ortalama yaşı, ortalama hastalık süresi, NAPSİ ve PASİ değerleri daha yüksek bulunmuştur (248). Zargari ve ark.'nın yaptıkları kesitsel çalışmada PsA oranı literatürdeki diğer çalışmalardan daha yüksek olarak %48 oranında bulunmuştur. Aynı çalışmada PsA'lılarda ortalama hastalık başlangıç yaşı daha düşük ve ortalama hastalık süresi daha uzun bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada PsA'lılarda daha yüksek PASİ skoru, daha yüksek oranda aile hikayesi varlığı ve daha sık yüz tutulumu olduğu gösterilmiştir (245). Yang ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da benzer şekilde PsA'lılarda ortalama hastalık başlangıç yaşı daha düşük, ortalama hastalık süresi daha uzun, daha yüksek PASİ skoru, daha yüksek oranda tırnak ve skalp tutulumu olduğu gösterilmiştir (249). Ülkemizden yapılan bir çalışmada PsA'lılarda daha yüksek oranda tırnak tutulumu olduğu ortaya konulmuştur (12). Distal eklem kapsülündeki ekstensör ligamentlerin tırnak matriksi ile yakın komşuluğu PsA ilişkili tırnak değişikliklerinin sıklığını açıklayabilir (131). Bununla birlikte PsA CASPAR tanı kriterlerinden biriside psoriatik tırnak değişikliklerinin varlığıdır. Hastaların %75-84'ünde PsA psoriasis lezyonlarını takip eder ve ortalama 7 ila 12 yıl arasında PsA ortaya çıkmaktadır (240, 250-252). PsA gelişimine kadar olan bu pencere döneminde psoriasisliler genelde dermatologlar tarafından takip edilmektedir. Erken dönemde PsA tanısı koymak yıkıcı eklem hasarının önüne geçebilmek açısından önemlidir. Bu nedenle farklı çalışmalarda PsA gelişimi ile ilişkili olabilecek tırnak özelliklerini belirlemek hedeflenmiştir. PsA ilişkili tırnak özelliğinin varlığını araştıran bir çalışmada onikolizin PsA ilişkili tek tırnak değişikliği olduğu da gösterilmiştir (120). Fakat bu çalışmada sadece üç tırnak psoriasis özelliğinin (onikoliz, pitting ve subungal hiperkeratoz) değerlendirilmiş olmasının çalışmanın önemli bir kısıtlılığı olduğunu vurgulamak gerekir. Bu çalışma ile ilgili dikkat çeken bir diğer veri ise PsA'lılar ortalama 3.8 yıl sonra tekrar değerlendirilmiş ve tırnak tutulumu başlangıçta %54 iken kontrolde %80 oranında olduğu görülmüş dolayısı ile PsA'lılarda tırnak tutulumunun persiste ettiği ve sıklığının arttığı görülmüştür (120). Farklı çalışmalarda PsA ilişkili tırnak değişikliklerinin onikoliz (114, 119, 245, 252), pitting (232, 240), splinter hemoraji

(245, 252), yağ lekesi görünümü (245) ve transvers oluklanma (252) olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada ise lineer pitting ve splinter hemorajinin eklem tutulumu olmayan psoriasislilerde anlamlı olarak daha sık görüldüğü ortaya konmuştur (253). Bizim çalışmamızda PsA %11.5 oranında görüldü ve ortalama eklem tutulumu süresi $78,81 \pm 73,46$ ay olarak saptandı. Çalışmamızda PsA'lılarda tırnak tutulumu daha yüksek oranda görülsede istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (%80.8-%73.9)($p>0.05$). Dolayısı ile çalışmamızda diğer birçok çalışmada olduğu gibi ile PsA'lılarda tırnak tutulumu sıklığı daha fazla bulundu (254, 255). PsA varlığı daha yüksek PASİ ve NAPSİ skorları ile ilişkilendirilse de Van der Velden ve ark.'nın yaptıkları çalışmada PsA'sı olan ve olmayan gruplar arasında PASİ ve NAPSİ skoru açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (137). Bizim çalışmamızda da eklem tutulumu olan ve olmayanlar arasında NAPSİ ve PASİ skorları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Ayrıca çalışmamızda önceki literatür ile uyumlu olarak PsA'lılarda aile öyküsü pozitifliği daha yüksek oranda bulundu ($p=0.041$). Fakat cinsiyet, hastalık süresi ve psoriasis alt tipi açısından PsA'sı olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$)

Psoriasis vulgaris olarak da bilinen plak tipi psoriasis hastalığın en sık görülen kliniğidir. Psoriasis olgularının yaklaşık %90'ını oluşturur (256). Chen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada en sık görülen klinik alt tip kronik plak psoriasis (%96.5) olarak bulunmuştur. İto ve ark.'nın yaptıkları çalışmada en sık görülen alt tip kronik plak psoriasis (%85.6) olup bunu sırası ile guttat psoriasis (%4.1) ve yaygın püstüler psoriasis (%1.7) izlemiştir. Bu çalışmada psoriasis şiddetine göre alt tiplerin sıklıkları da araştırılmış olup buna göre psoriasis hafif şiddette olanlarda en sık kronik plak psoriasis, orta şiddette olanlarda en sık guttat psoriasis ve şiddetli olanlarda ise en sık eritrodermik psoriasis gözlenmiştir (223). Özkesici ve ark.'nın psoriasisin klinik özelliklerini değerlendirdikleri çalışmalarında da en sık görülen psoriasis alt tiplerinin kronik plak psoriasis, guttat psoriasis ve palmoplantar püstüler psoriasis olarak sıralandığı bulunmuştur (82). Akoğlu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada kronik plak psoriasis %76.1, palmoplantar plak psoriasis %11.1 ve palmoplantar püstüler psoriasis %5.4 sıklıkta görülmüş olup izole tırnak psoriasis %0.5 oranında görülmüştür (231). Başka bir çalışmada da en sık görülen alt tip kronik plak psoriasis (%79.7) olurken bunu guttat psoriasis (%9.1) ve palmoplantar

psoriasis (%7.2) izlemiştir (222). Bizim çalışmamızda kronik plak psoriasis %81.5, palmoplantar plak psoriasis %8.4 ve palmoplantar püstüler psoriasis %3.5 oranında gözlenmiş olup izole tırnak psoriasis %1.8 oranında saptanmıştır. Psoriasis klinik tiplerinin oransal dağılımı önceki çalışmalar ile benzerdi.

Psoriasislilerde tırnak tutulumu fonksiyon kaybı, estetik kaygılar ve psikolojik strese yol açarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte ve hastalar için önemli bir problem oluşturmaktadır (257, 258). Tırnak tutulumu olan psoriasislilerin %90'ından fazlası tırnaklarının kozmetik görünümünden rahatsız duymaktadır. Tırnak psoriasisinde olduğu gibi görünür vücudun alanında yer alan lezyonlar kişinin iş ve sosyal yaşamını olumsuz etkilemektedir. Tırnak psoriasis kozmetik olarak kötü bir görünüm oluşturma yanında hem ağrıya hem de fonksiyon kaybına neden olarak kişinin günlük aktivitelerini yerine getirmesine engel olmaktadır (9). Psoriasislilerde tırnak tutulumu yaygın olmasına rağmen sıklığı, klinik özellikleri ve bu özelliklerin psoriasis şiddeti ile ilişkisini değerlendiren çalışmalar hem yurt dışında hem de ülkemizde az sayıdadır. Bununla birlikte özellikle de ülkemizde her bir psoriatik tırnak özelliğinin sıklığı ile ilgili veriler sınırlıdır. Ayrıca literatürde ulaşabildiğimiz kadarı ile ülkemizde her bir parmakta tırnak psoriasis özelliklerini ve sıklığını değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda erişkin psoriasislilerde tırnak tutulumunun sıklığı, özelliklerini, deri psoriasisinin şiddeti ile ilişkisini ve eklem tutulumu ile ilişkisini değerlendirmeyi hedefledik.

Psoriasislilerin %80-90'ında hayatının herhangi bir döneminde tırnak tutulumu meydana gelmektedir (6, 7). Psoriasislilerde tırnak tutulumu sıklığı %10-90 arasında değişmektedir (5, 8-15). Psoriasislilerde tırnak tutulumu deri ve eklem tutulumu ile birlikte olabileceği gibi tek başına da görülebilir. İzole tırnak psoriasis tüm psoriasislilerin %1-18'ini oluşturmaktadır (136, 137). Choi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada psoriasislilerde tırnak tutulumu %85.5 oranında iken lokalize püstüler psoriasislilerde tırnak tutulumu %100 oranında bulunmuştur. Aynı çalışmada en sık görülen tırnak psoriasis özellikleri sırası ile pitting (%55.6), transvers oluklanma (%36.8) ve onikoliz (%35.7) olarak saptanmıştır (259). Brazzelli ve ark.'nın yaptıkları kesitsel çalışmada psoriasisli hastalar çalışmaya ardışık olarak alınmış ve tırnak psoriasis sıklığı %76.9 oranında bulunmuştur. Bu çalışmada en sık görülen tırnak psoriasis özellikleri pitting (%44.8), splinter hemoraji (%20.4) ve onikoliz

(%15.3) olarak sıralandığı görülmüştür (254). Kyriakou ve ark.'nın yaptıkları kesitsel çalışmada psoriasislilerde tırnak psoriasis sıklığı %66.7 oranında bulunmuştur. Psoriasisten etkilenen ortalama tırnak sayısı ise 6 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada en sık görülen özellikler ise onikoliz, pitting ve ufalanma olarak sıralandığı gösterilmiştir (232). Palmou ve ark.'nın yaptıkları çalışmada psoriasislilerde tırnak tutulumu %54 oranında iken en sık görülen psoriatik tırnak özellikleri ise pitting (%40.4) ve onikoliz (%27.1) olarak bulunmuştur (253). Van der Velden ve ark.'nın tırnak psoriasis olanlar ile kontrol grubunu değerlendirdikleri çalışmalarında psoriasislilerde onikoliz (%93.9) ve splinter hemoraji (%93.9) eşit sıklıkta görülmüş ve en sık görülen tırnak değişiklikleri olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada lökonişiye kontrol grubunda daha sık rastlanmıştır (%65.3-%40.8). Bu nedenle yazarlar kontrol grubunda daha sık görülmesi nedeni ile lökonişinin, nadir görülmesinden dolayı da lunulada kırmızı noktanın NAPSİ skorlamasında yer alma durumunun sorgulanması gerektiğini belirtmişlerdir. Longitudinal sırtlanma, transvers oluklanma ve onikomadezis ise NAPSİ'de yer almadığı halde psoriasislilerde görülen tırnak değişiklikleri olduğu gösterilmiş bunlardan longitudinal sırtlanma dışındakilerin kontrol grubunda görülmediği belirtilmiştir. (137). Augustin ve ark.'nın geniş psoriasis popülasyonunda tırnak tutulumunun özelliklerini değerlendirdikleri kesitsel çalışmalarında tırnak tutulumu %40.9 oranında bulunmuş, erkeklerde tırnak psoriasisinin daha sık olduğu gösterilmiştir (%46.0-%34.8) (217). Marina ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise tırnak tutulumu sıklığı %81.7 bulunmuştur. En sık görülen psoriatik tırnak özelliği pitting (%67.4) olup bunu yağ lekesi bulgusu (%39.1) ve subungal hiperkeratoz'un (%39.1) izlediği gösterilmiştir (260). Daulatabad ve ark. psoriasisli hastaları ardışık olarak dahil ettikleri çalışmalarında en sık görülen tırnak değişikliğinin pitting (%97.4) olduğunu bunu onikolizin (%94) izlediğini göstermişlerdir (248). Ayrıca bu çalışmada tırnak kıvrımı psoriasisinin eşlik etmesi daha şiddetli NAPSİ skoru ile ilişkilendirilmiştir (248). Zargari ve ark.'nın yaptıkları kesitsel çalışmada psoriasislilerde tırnak tutulumu %69.5 oranında görülmüş iken en sık görülen özellikler sırası ile onikoliz (%68.4), pitting (%34.7) ve yağ lekesi görünümü (%30.5) olarak bulunmuştur (245). Salomon ve ark.'nın yaptıkları çalışmada tırnak psoriasis sıklığı %78.3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada en sık görülen özelliğin ise subungal hiperkeratoz olduğu

gösterilmiştir (11). Grover ve ark. tırnak psoriasis tanısında histopatolojinin önemini değerlendirdikleri çalışmalarında en sık görülen özelliğin onikoliz olduğu ortaya koymuşlardır (261). Ülkemizde Turan ve ark.'nın psoriasislilerin klinik özelliklerini değerlendirdikleri çalışmalarında tırnak tutulumu %43.5 oranında gözlenirken en sık görülen özelliğin pitting (%40.7) olduğu tespit edilmiştir (221). Tekin ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise psoriasislilerde tırnak tutulumu %62.2 oranında bulunmuş olup en sık görülen özelliğin pitting olduğu gösterilmiştir (262). Kundakçı ve ark.'nın yaptıkları çalışmada psoriasislilerde tırnak tutulumu %16 oranında görülürken en sık görülen özelliğin pitting olduğu tespit edilmiştir (234). Psoriasislilerde tırnak tutulum özelliklerinin sıklığı yapılan çalışmalara göre değişkenlik gösterdiği görülmektedir. Ulaşabildiğimiz literatür verilerine göre tırnak psoriasis özelliklerinin sıklığını değerlendiren 15 çalışmanın 10'unda en sık görülen özellik pitting (8, 221, 234, 248, 253, 254, 259, 260, 262, 263), 3'ünde en sık görülen özellik onikoliz (232, 245, 261), 1'inde ise onikoliz ve splinter hemoraji (137) eşit sıklıkta en sık görülen özellikler iken 1'inde de subungal hiperkeratoz (11) en sık görülen özellik olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tırnak psoriasis %74.7 oranında görüldü. Çalışmamızda en sık görülen tırnak bulgusu onikoliz olup %48.0 oranında görüldü. Bunu sırası ile pitting (%43.1) ve yağ lekesi görünümü (%41.1) takip etmekteydi. Çalışmamızda en az görülen tırnak psoriasis bulguları ise lunulada kırmızı nokta (%2.7) ve onikomadezis (%2.7) olarak bulundu. Çalışmamızın bu yönü literatürde tırnak psoriasisinde en sık görülen özelliğin onikoliz olduğunu ortaya koyan çalışmaları desteklemektedir (137, 231, 244, 260). Çalışmamızın kısıtlılığı üçüncü basamak sağlık kuruluşunda gerçekleştiği için kliniğimize başvuran hastaların %82.8'inin topikal veya sistemik tedavi kullanıyor olmasıydı. Hastaların tedavi altında olması tırnak tutulumu özelliklerinin sıklığını etkilemiş olabilir.

Tırnak tutulumu olan ve tırnak tutulumu olmayan psoriasislilerde bazı klinik ve demografik farklılıklar bulunabilmektedir. Augustin ve ark. yaptıkları çalışmada psoriasislilerde tırnak tutulumunun özelliklerini geniş hasta grubunda değerlendirmişler buna göre tırnak tutulumu olanlarda olmayanlara göre PASİ ve VYA tutulumu daha yüksek bulunmuştur. Tırnak psoriasis olanlarda olmayanlara göre ortalama hastalık süresi 4 yıl daha fazla bulunmuş iken PsA'lıların oranı da 2 kat daha fazla bulunmuştur. Yine tırnak psoriasis olanlarda psoriasis açısından aile

öyküsü pozitifliği daha fazla bulunmuş olup DYKİ'de daha yüksek saptanmıştır. Son 5 yılda hastanede yatırılarak tedavi edilme öyküsü ve son 1 yılda hastalık nedeni ile iş yerine gidememe durumu da tırnak tutulumu olanlarda daha fazla görülmüştür. Aynı çalışmada psoriasis başlangıç yaşı ise iki grup arasında benzer bulunmuştur (217). Choi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada tırnak tutulumu olanlar ile olmayanlar arasında ortalama yaş, ortalama başlangıç yaşı, hastalık süresi, PASİ ve VYA arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir fakat bu çalışmada tırnak tutulumu olanlarda erkeklerin oranı daha fazla bulunmuştur (%59.1-%40.9)(259). Ayrıca bu çalışmada komorbid hastalıklar ve tedavi öyküsü açısından iki grupta benzer sonuçlar ortaya konulmuştur (259). Brazelli ve ark.'nın yaptıkları çalışmada tırnak tutulumu olan ve olmayanlar arasında ortalama hastalık başlangıç yaşı, ortalama hastalık süresi ve ortalama PASİ arasında anlamlı fark bulunamamıştır (254). Kyriakou ve ark.'nın yaptıkları çalışmada tırnak tutulumu olan psoriasislilerde kadınların oranı daha fazla bulunmuştur (%58.6), tırnak tutulumu olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında ortalama yaş, ortalama psoriasis başlangıç yaşı, ortalama psoriasis süresi, aile öyküsü ve eklem tutulumu açısından anlamlı fark bulunamamıştır (232). Marina ve ark.'nın yaptıkları çalışmada tırnak psoriasisinin başlangıç yaşı ile psoriasis deri tutulumu başlangıç yaşı arasında pozitif lineer bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Psoriasis deri tutulumu süresi ile NAPSİ arasında da anlamlı bir ilişki olduğu ayrıca tırnak psoriasisinin deri psoriasisinden ortalama 5 yıl sonra ortaya çıktığı bulunmuştur (260). Bununla ilişkili olarak yazarlar psoriasis deri tutulumu süresi arttıkça tırnak psoriasis şiddetinin artacağı çıkarımında bulunmuşlardır (260). Bizim çalışmamızda erkeklerde tırnak tutulumu oranı kadınlardan daha fazlaydı (%83.9-%64.5) ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Literatürde çalışmaların çoğunda tırnak tutulumu olan psoriasislilerde erkeklerin oranı daha fazla iken (137, 259, 260) bir çalışmada kadınların oranı daha fazla bulunmuştur (232). Dolayısı ile çalışmamızda erkeklerde tırnak psoriasis oranının daha fazla olması önceki çalışmalar ile uyumluydu. Ayrıca çalışmamızda önceki literatür ile uyumlu olarak ailede psoriasis öyküsü olanlarda tırnak tutulumu oranı daha fazlaydı (%84.9-%71.5) ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,05$). Eklem tutulumu olanlarda eklem tutulumu olmayanlara göre (%80.8-%73.9) ve orta-şiddetli psoriasis olanlarda ($PASİ \geq 10$) hafif şiddetli

psoriasislilere (PASI<10) göre (%84.4-%75.0) tırnak tutulum oranı daha fazlaydı fakat aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Yapılan analizlere göre ortalama yaş, hastalık başlangıcında ortalama yaş, eğitim durumu ve meslek gruplarına göre tırnak tutulum oranları benzer bulundu ($p>0,05$). Augustin ve ark., ile de Jong ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda hastalık süresinin uzunluğu ile tırnak psoriasis arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (9, 217). Salomon ve ark. ile Brazzelli ve ark.'nın çalışmalarında da benzer sonuçlara gösterilmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (11, 254). Başka bir çalışmada ise tırnak psoriasis olan parmak sayısı ile hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur (232). Bizim çalışmamızda da tırnak psoriasis olanlarda hastalık süresinin daha uzun olduğu gösterilmiş fakat bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p>0,05$). Psoriasis alt tiplerine göre tırnak tutulumu incelendiğinde yaygın püstüler, invers ve eritrodermik psoriasis olanların tamamında tırnak tutulumu olduğu, en az tutulumun ise guttat psoriasisde olduğu ancak bu farkların anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Çalışmamızda ayrıca tırnak tutulumu olan ve tırnak tutulumu olmayan psoriasislilerde komorbid hastalıklar ve aktif tutulan yerler açısından bakıldığında arada anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Psoriasislilerde tırnak tutulumunun sıklığı farklı çalışmalarda değerlendirilmiş olsa da her bir parmakta tırnak psoriasisinin sıklığı ve özelliği ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Brazzelli ve ark.'nın yaptıkları çalışmada tırnak tutulumunun en sık sağ ve sol elde 4. parmaklarda olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada en sık görülen tırnak psoriasis özelliklerinin pitting ve onikoliz olduğu gösterilmiş olup pittingin sağ elde 4. parmak ve sol elde 3. parmakta, onikolizin ise sağ elde 1. parmakta sol elde ise 4. parmakta en sık görüldüğü ortaya konulmuştur (254). Choi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise tırnak psoriasisinde en sık etkilenen parmakların sağ ve sol elde 1. parmaklar olduğu gösterilmiştir (259). Marina ve ark.'nın yaptıkları çalışmada en sık etkilenen parmakların sağ elde 3. parmak ve sol elde 1. parmak olduğu, en az etkilenen parmakların ise her iki elde 5. parmaklar olduğu tespit edilmiştir. Tırnak psoriasis olanlarda sağ el tırnaklarının %79.4'ü, sol el tırnaklarının ise %84.0'ının etkilendiği bulunmuştur. Ortalama NAPSİ skoru her iki el için eşit bulunmuş olup tırnak yatağı skoru sağ elde, tırnak matriksi skoru ise sol elde daha yüksek bulunmuştur (260). Bizim çalışmamızda önceki çalışmalar ile uyumlu olarak tırnak

matriks tutulumu %61.8, tırnak yatağı tutulumu ise %52.9 oranında gözlemlendi (137, 259). Çalışmamızda sağ ve sol elde NAPSİ skorları benzer bulundu. İlave olarak sağ elde en sık görülen özellik pitting iken sol elde en sık görülen özellik onikolizdi. Toplam tırnak skoru sağ elde 2. parmakta en yüksek iken sol elde 2. ve 3. parmakta en yüksek bulundu. Her iki elde 5. parmaklarda toplam skor en düşük bulundu. Çalışmamızda önceki literatürle uyumlu şekilde 2. parmakta NAPSİ skoru daha yüksek bulundu. Bu durum 2. parmağın mikrotravmaya daha sık maruz kalması ve buna bağlı olarak koebner yanıtı ile psoriasis ilişkili tırnak değişikliklerinin gelişmesi ile açıklanabilir.

NAPSİ tırnak yatağı ve tırnak matriksi psoriasisinin şiddetini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan objektif, tekrarlanabilir ve geçerliliği kanıtlanmış bir skorlama sistemidir. Choi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada lökonişi ve lunulada kırmızı nokta dışındaki psoriatik tırnak değişiklikleri olanların NAPSİ skorlarının anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Dolayısı ile NAPSİ'de kullanılan sekiz özelliğin altısı tırnak psoriasis şiddeti ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (259). Bu nedenle tırnak tutulumunun şiddeti ile daha iyi korele bir skorlama sisteminin geliştirilmesi gerektiği yazarlar tarafından vurgulanmıştır. Önceki çalışma ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da lökonişi ve lunulada kırmızı nokta ile NAPSİ arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi. Bununla birlikte çalışmamızda NAPSİ skoru pitting, ufalanma, onikomadezis, onikoliz, subungal hiperkeratoz, yağ lekesi ve splinter hemoraji olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Yine Choi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada subungal hiperkeratoz ve tırnak kıvrımı psoriasis birlikteliği hem tırnak hem de kutanöz psoriasis şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada NAPSİ ve PASİ arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı gösterilmiştir (259). Bizim çalışmamızda ise PASİ skoru pitting, onikoliz, subungal hiperkeratoz ve yağ lekesi olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Longitudinal sırtlanmanın daha çok yaşlanma ile ilişkili olduğu, tırnak veya kutanöz psoriasis şiddeti ile ilişkili bir özellik olmadığı vurgulanmaktadır (259). Ancak longitudinal sırtlanmanın da transvers oluklanma gibi proksimal tırnak ünitesindeki inflamatuvar süreçten kaynaklandığını savunan görüşler de bulunmaktadır (137). Van der Velden ve ark.'nın yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında kontrol grubunda %65 oranında lökonişi görülmüş olup lökonişinin psoriasis özgün bir değişiklik olmadığı

hatta NAPSİ hesaplamasında dahi öneminin yeniden değerlendirmesi gerektiği belirtilmiştir (137). Ayrıca bu çalışmada yazarlar NAPSİ ile PASİ arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir. Yine Rich ve ark.'nın yaptıkları çalışmada NAPSİ ile PASİ arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir (264). Daulatabad ve ark.'nın yaptıkları çalışmada yağ lekesi görünümünün daha yüksek NAPSİ skoru ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (248). Aynı çalışmada NAPSİ ile PASİ arasında zayıf pozitif korelasyon olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır, bu durum çalışmadaki hasta sayısının az olması ile ilgili olabilir. Natarajan ve ark.'nın yaptıkları çalışmada tırnak tutulumu olanlarda PASİ skorunun daha yüksek olduğu gösterilmiş olsa da NAPSİ ile PASİ arasında korelasyon gösterilememiştir (265). Gisondi ve ark.'nın psoriasislilerde tırnak kalınlığını ultrasonografik olarak kontrol grubu ile karşılaştırdıkları çalışmalarında psoriasislilerde tırnak plağı ve yatağının kalınlığının kontrol grubuna göre artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada NAPSİ ile PASİ arasında korelasyon gözlenmemiştir (266). Hallaji ve ark.'nın yaptıkları çalışmada tırnak psoriasisli olanlarda kutanöz psoriasisin daha şiddetli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada NAPSİ ile PASİ arasında düşük-orta derecede korelasyon olduğu tespit edilmiştir (267). Hatta bu çalışmada NAPSİ'deki her on birimlik artışın PASİ'deki bir birimlik artış ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Marina ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise NAPSİ ile PASİ arasında pozitif lineer korelasyon olduğu bildirilmiştir fakat bu çalışmanın sınırlı sayıda hasta ile yapıldığını belirtmek gerekir (260). NAPSİ ile PASİ arasındaki korelasyonu değerlendiren çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Yapılan çalışmaların çoğunda NAPSİ ile PASİ arasında bir korelasyon olmadığı yönünde bilgiler bulunsada (137, 248, 259, 264–266) bazı çalışmalar arada anlamlı korelasyon olabileceğini işaret etmektedir (260, 267). Çalışmamızda PASİ ve NAPSİ skorları arasında aynı yönde düşük düzeyde anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Sigara psoriasis ve PsA gelişimi için risk faktörüdür. Bunun yanında psoriasisli hastalarda sigara kullanımı kötü tedavi yanıtı, düşük tedavide kalım ve daha şiddetli psoriasis ile ilişkilendirilmektedir (64, 268). Bir meta-analizde psoriasislilerde sigara kullanımı prevelansı artmış iken sigara kullananlarda da psoriasis insidansı artmış olarak bulunmuştur (65). Palmoplantar püstüloz sigara ile ilişkisi en iyi bilinen

psoriasis alt tipidir. Naldi ve ark.'nın psoriasislilerde sigara kullanımının psoriasis ile olan ilişkisini değerlendirdikleri çalışmalarında aktif sigara kullananlarda ve eski sigara kullanıcılarında psoriasis riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiş olup kadınlarda sigara kullanımının daha fazla olduğu ortaya konulmuştur (269). Dai ve ark.'nın yaptıkları çalışmada psoriasislilerde sigara kullanma durumu değerlendirilmiş buna göre sigara kullananların içinde erkeklerin oranı %89.1 olarak bulunmuştur (270). Sigara kullanımı ve tırnak psoriasisi arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada psoriasislilerde sigara kullanımının kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir (%50.4-%30.5). Aynı çalışmada psoriasislilerin içinde tırnak tutulumu olanlarda tırnak tutulumu olmayanlara göre sigara kullanım oranının anlamlı derecede daha fazla olduğu bulunmuştur (%54.6-%47.1). Sigara kullananlarda sistemik tedavi gereksiniminin daha fazla olduğu da bu çalışmanın bir başka sonucudur (66). Bizim çalışmamızda NAPSİ skoru sigara kullananlarda kullanmayanlara göre ve erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Literatürde ulaşabildiğimiz kadarı ile çalışmamız sigara kullanımı ile NAPSİ arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır. Augustin ve ark.'nın geniş psoriasis popülasyonunda tırnak tutulumunun özelliklerini değerlendirdikleri kesitsel çalışmalarında erkeklerde tırnak psoriasisinin daha sık olduğunu göstermişlerdir (%46.0-%34.8)(217). Tırnak psoriasisi olanların içinde erkeklerin oranı farklı çalışmalarda %57-60 oranında bulunmuştur (259–261, 271). Gisondi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada psoriasislilerde tırnak kalınlığını USG ile değerlendirip kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve bu çalışmada tırnak tutulumu sıklığı açısından erkek ve kadınlarda fark bulunmazken erkek cinsiyetin artmış tırnak plağı kalınlığı için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (266). Van der Velden ve ark.'nın tırnak psoriasisi olanlar ile kontrol grubunu değerlendirdikleri çalışmalarında cinsiyet oranları benzer bulunmuştur (137). Salomon ve ark.'nın yaptıkları çalışmada cinsiyet ile psoriasis tırnak tutulumu arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir (11). Kyriakou ve ark.'nın yaptıkları çalışmada tırnak psoriasisi olanlarda kadınların oranı daha fazla bulunmuştur. Fakat bu çalışmada psoriasislilerin tamamının içinde kadınların oranı %61.4 iken tırnak tutulumu olan psoriasislilerde kadınların oranı %58.6 olarak bulunmuştur (232). Schon ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise tırnak tutulumu olmayanların içinde kadınların oranı %70.4

iken tırnak tutulumu olanların içinde kadınların oranı %53.3 olarak bulunmuştur (258). Bu iki çalışmada da kadınların oranı tüm psoriasislilerin içinde daha yüksek iken tırnak tutulumu olan psoriasislerde bu oranın düştüğü görülmektedir. Cinsiyete göre psoriasis tırnak tutulumu arasında ilişki değerlendirildiğinde çalışmaların çoğunda erkeklerin tırnak psoriasisinden daha büyük oranda etkilendiği görülmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tırnak tutulumu oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede erkeklerde kadınlardan daha fazla bulunmuştur (%83.9-%64.5)($p=0.001$). Bu durum kadınların tırnak gibi görünür yerlerdeki lezyonlardan dolayı daha olumsuz etkilenmesi ve tedavi talebinin daha çok olması ile ilgili olabilir. Bununla birlikte çalışmamızda NAPSİ skoru erkeklerde kadınlardan daha yüksek bulundu ($p<0.001$).

Henseler ve Christophers kronik plak psoriasislilerde erken başlangıçlı (40 yaşın altı) ve geç başlangıçlı (40 yaş ve üzeri) olmak üzere iki alt grup tanımlamışlardır (272). Bunların %75'ini erken başlangıçlı psoriasisliler, %25'ini ise geç başlangıçlı psoriasisliler oluşturmaktadır. Erken başlangıçlı psoriasislilerde hastalık daha şiddetli olup, sistemik tedavi ihtiyacı, psoriasis aile öyküsü ve HLA-Cw*06:02 alleli pozitifliği daha fazladır (273). Stuart ve ark.'nın yaptıkları çalışmada erken ve geç başlangıçlı psoriasislilerin fenotipik farklılıkları araştırılmış bunun sonucunda erken başlangıçlılarda psoriasisin daha şiddetli olma eğiliminde olduğu ve tırnak tutulumunun daha fazla olduğu bildirilmiştir (274). Theodorakopoulou ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ebeveynlerde psoriasis öyküsü olanlarda erken başlangıçlı psoriasis riski 10.3 kat artmış olarak bulunmuştur. Her iki grupta da en sık görülen alt tip kronik plak psoriasis olurken guttat psoriasis, eritrodermik psoriasis ve püstüler psoriasis sadece erken başlangıçlı psoriasislilerde görülmüştür. Eşlik eden komorbiditeler açısından bakıldığında geç başlangıçlılarda tip 2 diyabet birlikteliğinin anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. (275). Chularojanamontri ve ark.'nın yaptıkları çalışmada erken başlangıçlı psoriasislilerin oranı %65.2, geç başlangıçlı psoriasislilerin oranı ise %34.8 olarak bulunmuştur. Erken başlangıçlı psoriasislilerde psoriasis aile öyküsü anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Klinik alt tipler açısından değerlendirildiğinde erken başlangıçlılarda guttat psoriasis, geç başlangıçlılarda ise palmoplantar psoriasis anlamlı olarak daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Aynı çalışmada tırnak tutulumu erken

başlangıçlılarda %50.1 geç başlangıçlılarda ise %44.4 oranında gözlenmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hastalık şiddeti ve eklem tutulumu açısından ise iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (276). Bizim çalışmamızda önceki çalışmalar ile uyumlu şekilde erken başlangıçlı psoriasislilerin oranı %72.7, geç başlangıçlı psoriasislilerin oranı %27.3 olarak bulundu. Ayrıca çalışmamızda geç başlangıçlı psoriasislilerde VKİ anlamlı olarak daha yüksek bulunurken komorbid hastalıklardan da diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunmuştur. Malibris ve ark. geç başlangıçlı psoriasislilerde skalp ve tırnak tutulumunun daha yüksek oranda görüldüğünü göstermiş olsalar da (277), bizim çalışmamızda skalp tutulumu olanlar daha çok erken başlangıçlı psoriasis grubunda yer alır iken tırnak tutulumu açısından her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Önceki çalışmalar ile uyumlu olarak erken başlangıçlı psoriasis olanlarda ailede psoriasis hastalığı olanların oranı anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p<0.05$). Klinik alt tipler açısından değerlendirildiğinde kronik plak psoriasis erken başlangıçlılarda, palmoplantar plak psoriasis ise geç başlangıçlılarda anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldü ($p=0.004$). Bununla birlikte guttat psoriasis (2 hasta), eritrodermik psoriasis (2 hasta) ve izole tırnak psoriasislilerin (4 hasta) tamamının erken başlangıçlı psoriasis grubunda yer aldığı görüldü. Püstüler psoriasis ise önceki çalışmalarda farklı olarak her iki grupta benzer oranda görüldü. Çalışmamızda her iki grup arasında cinsiyet, PASİ, NAPSİ ve eklem tutulum oranı açısından anlamlı fark görülmezken erken başlangıçlılarda hastalık süresi anlamlı olarak daha uzun bulundu.

Tırnak psoriasis bulguları ile klinik parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kyriakou ve ark.'nın yaptıkları çalışmada lokalize psoriasislilerde kronik plak psoriasislilere göre onikoliz 15.9, lökonişi 6.1 kat daha fazla, eritrodermik psoriasislilerde kronik plak psoriasislilere göre splinter hemoraji 11.9 kat daha fazla, psoriasis aile hikayesi olanlarda olmayanlara göre subungal hiperkeratoz 3.7 kat, eklem tutulumu olanlar olmayanlara göre yağ lekesi 7.7 kat daha fazla olduğu görülmüştür (232). Çalışmamızda tırnak psoriasis bulgularının psoriasis alt tipleri ile ilişkisini değerlendirdiğimizde ise

splinter hemorajinin izole tırnak psoriasisinde (%75,0) palmoplantar psoriasise (%5,3) göre anlamlı derecede daha fazla görüldüğü tespit edildi ($p<0,05$).



6. SONUÇLAR

- Çalışmaya dâhil edilen hastaların 118'i (%52,0) erkek, 109'u (%48,0) kadındı.
- Sigara kullanım oranı %45,8, alkol kullanım oranı %11,0 bulundu. Sigara kullanım miktarı ortalama $21,05 \pm 26,02$ paket/yıldı.
- Ailede psoriasis öyküsü %24,2 oranında saptandı ve bunların %14,1'i 1. derece akraba olduğu tespit edildi.
- En sık eşlik eden komorbid hastalıklar hipertansiyon (%14,5), diyabet (%12,8) ve dislipidemi (%7,5) olarak sıralanmaktaydı.
- Hastaların %82,8'si aktif tedavi almaktaydı. Aktif tedavi alanlardan topikal tedavi alanların oranı %20,3, metotreksat tedavisi alanların oranı %33,5, asitretin tedavisi alanların oranı %6,6, siklosporin tedavisi alanların oranı %5,7 ve fototerapi alanların oranı %0,4'dü.
- Biyolojik tedavi alan 37 kişi bulunmaktaydı ve bunların 19'u ustekinumab, 10'u sekukinumab, 8'i infliksimab, 8'i adalimumab, 2'si sertolizumab kullanmaktaydı.
- Psoriasis klinik tiplerinin sıklık sırası şu şekildeydi; kronik plak, palmoplantar, palmoplantar püstüler, invers, izole tırnak psoriasis, guttat, yaygın püstüler, eritrodermik psoriasis
- Hastaların %78,9'unda aktif tutulum bulunmaktaydı. Tırnak tutulumu %74,7, bacak tutulumu %47,1, kol tutulumu %46,7, saçlı deri tutulumu %43,2, el tutulumu %33,0, ayak tutulumu %27,8, gövde tutulumu %27,3, sırt tutulumu %26,4, genital tutulum %15,9, yüz tutulumu %14,1, kıvrım alanları tutulumu %11,5 oranında olduğu saptandı
- Önceden tedavi almış olan 220 hasta bulunmaktaydı. Topikal tedavi alanların oranı %93,0, metotreksat tedavisi alanların oranı %44,1, siklosporin tedavisi alanların oranı %42,3, asitretin tedavisi alanların oranı %25,1, fototerapi alanların oranı %26,4 oranındaydı

- Önceden biyolojik tedavi alanlar ise adalimumab %6,6, infliksimab %4,4, ustekinumab %3,5, sekukinumab %2,2, etanersept %1,3, sertolizumab %0,9 ve iksekizumab %0,9 oranında bulundu
- Hasta tarafından fark edilen tırnak tutulumu oranı %43,8'di. Tırnak tutulumunun süresi ortalama $89,17 \pm 128,67$ aydı
- Tırnak psoriasis skoru sağ elde 2. parmakta sol elde ise 2. ve 3. parmaklarda en yüksekti.
- Hastaların %61,8'inde tırnak matriksi tutulumu, %52,9'unda tırnak yatağı tutulumu tespit edildi
- Hastaların PASİ skoru ortalamaları $5,53 \pm 10,47$ ve NAPSİ skoru ortalamaları ise $16,21 \pm 14,94$ olarak bulundu.
- Tırnak tutulumu olmayanların yaş ortalaması 47, olanların yaş ortalaması 43 bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).
- Literatürdeki çalışmalar ile uyumlu olarak çalışmamızda erkeklerde tırnak tutulum oranı kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Erkeklerin %83,9'unda kadınların %64,5'inde tırnak tutulumu gözlemlendi ($p < 0,05$).
- Ailesinde psoriasis olanlarda tırnak tutulumu %84,9 iken olmayanlarda %71,5'di ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,05$) ve bu sonuç önceki çalışmalar ile uyumluydu.
- Eğitim durumu ve meslek gruplarına göre tırnak tutulum oranları benzer bulundu ($p > 0,05$).
- Tırnak tutulumu olanlarda hastalık başlangıcındaki yaş 26,5, olmayanlarda 27 olarak bulundu.
- Hastalık süresi, eklem tutulum oranı, PASİ skoru, orta ve şiddetli psoriasis oranı tırnak tutulumu olanlarda daha fazlaydı ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).
- En sık görülen lezyonlar sırası ile onikoliz, pitting, yağ lekesi, longitudinal sırtlanma ve splinter hemoraji şeklindeydi.
- Psoriasis alt tiplerine göre tırnak tutulumu incelendiğinde yaygın püstüler, invers, eritrodermik, izole tırnak psoriasis alt tiplerinin tamamında tırnak tutulumu olduğu, en az tutulumun ise guttat psoriasisde olduğu ancak bu farkların anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$)

- Yaygın püstüler ve eritrodermik psoriasislilerin hepsinde tırnak yatağı tutulumu gözlemlendi. Guttat psoriasis olan 2 kişide tırnak tutulumu gözlemlendi. Tırnak matriksi tutulumu en fazla palmoplantar püstüler ve izole tırnak psoriasisinde, en az ise palmoplantar plak psoriasisinde görüldü ($p>0,05$).
- Tırnak tutulumu olanlar ve olmayanlar arasında komorbid hastalıkların görülme sıklığı benzer bulundu ($p>0,05$)
- Tırnak tutulumu olanlar ve olmayanlar arasında aktif tutulum varlığı ve tutulum yerleri benzer bulunmuştur ($p>0,05$)
- PASİ ve NAPSİ skorları arasında aynı yönde düşük düzeyde anlamlı bir ilişki tespit edildi ($r:0,240$; $p<0,001$).
- PASİ ve NAPSİ skorları bağımsız değişkenlere göre analiz edildiğinde. NAPSİ skoru ise erkeklerde kadınlara göre, sigara kullananlarda kullanmayanlara göre daha yüksek iken PASİ skorunda anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p<0,05$).
- PASİ skoru pitting, onikoliz, subungal hiperkeratoz ve yağ lekesi olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$). NAPSİ skoru ise pitting, ufalanma, onikomadezis, onikoliz, subungal hiperkeratoz, yağ lekesi ve splinter hemoraji olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$)
- NAPSİ skorlamasında yer alan lökonişi ve lunulada kırmızı nokta ile NAPSİ arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi ($p>0,05$)
- Tırnak yatağı skoru arttıkça PASİ ve NAPSİ skorlarının da artmakta olduğu bulundu. Tırnak matriksi skoru arttıkça PASİ ve NAPSİ skorlarının da artmakta olduğu bulundu ($p<0,05$).
- Tırnak yatağı skoru ile PASİ skoru arasında aynı yönde düşük düzeyde ($r:0,215$; $p:0,002$), NAPSİ skoru arasında aynı yönde orta düzeyde ($r:0,641$; $p<0,001$) anlamlı ilişki tespit edildi.
- Tırnak matriksi skoru ile PASİ skoru arasında aynı yönde düşük düzeyde ($r:0,261$; $p<0,001$), NAPSİ skoru arasında aynı yönde yüksek düzeyde ($r:0,877$; $p<0,001$) anlamlı ilişki tespit edildi
- Erken başlangıçlı psoriasis çalışanlarda çalışmayanlara göre, ailede psoriasis hastalığı olanlarda olmayanlara göre daha fazla bulundu ($p<0,05$)

- Psoriasis başlangıcı ek hastalıklara göre analiz edildiğinde erken başlangıç oranı DM, HT, HPL ve diğer hastalıkları olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$)
- Guttat psoriasiste tek görülen lezyon lökonişi olarak bulundu.
- Splinter hemoraji ise izole tırnak psoriasisinde (%75,0) palmopantar psoriasisine (%5,3) göre anlamlı derecede daha fazla görüldü ($p<0,05$).
- Ailesinde psoriasis öyküsü olan hastaların %20,0'sinde eklem tutulumu var iken ailesinde psoriasis öyküsü olmayanlarda bu oran %8,7'di ($p<0,05$)



7. ÖZET

Psoriasis keskin sınırlı eritemli, gümüş rengi skuamlı plaklar ile karakterize kronik immün aracılı inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Deri, tırnak ve eklem tutulumunun yanında birçok komorbidite psoriasise eşlik edebilmektedir. Psoriasislilerde tırnak tutulumu yaygın görülmekte olup hastaları fiziksel ve sosyal yönden olumsuz etkilemektedir. Psoriasislilerin %80-90'ında hayatının herhangi bir döneminde tırnak tutulumu meydana gelmektedir. Psoriasislilerde tırnak tutulumu sıklığı ise %10-90 arasında değişmektedir. Psoriasisin tırnak tutulumu ile ilişkili karakteristik klinik özelliklerin her birinin sıklığı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bununla birlikte her bir parmakta tırnak psoriasis özelliklerinin sıklığını değerlendiren çalışmalarda az sayıdadır. Çalışmamızda psoriasislilerde tırnak tutulum özelliklerini, sıklığını ve hastalık şiddeti ile ilişkisini değerlendirmeyi hedefledik.

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Psoriasis polikliniğine 1 Temmuz 2020 ile 30 Eylül 2020 arasında başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden psoriasisli hastalar ardışık olarak dahil edildi. Çalışmamıza toplam 227 psoriasis hastası alındı. Hastaların sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, VKİ, psoriasis açısından aile öyküsü, psoriasis başlangıç yaşı, psoriasis süresi ve tırnak tutulumu süresi), komorbiditeleri, klinik bulguları (psoriasis tipi, eklem tutulumu varlığı, aktif tutulum yerleri, aktif tedavi ve tedavi öyküsü), deri tutulum şiddeti için PASİ ve tırnak tutulum şiddeti için NAPSİ skorları başvuru gününde kayıt edildi. NAPSİ'de yer alan özelliklerin dışında transvers oluklanma, longitudinal sırtlanma ve onikomadezis açısından tüm hastalar değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %74,7'ünde tırnak tutulumu saptandı. Hasta tarafından fark edilen tırnak tutulumu oranı %43,8'di. Tırnak tutulumunun süresi ortalama $89,17 \pm 128,67$ aydı. Tırnak psoriasis skoru sağ elde 2. parmakta sol elde ise 2. ve 3. parmaklarda en yüksekti. Her iki elde 5. parmaklarda toplam skor en düşük bulundu. Bu durum 2. parmağın mikrotravmaya daha sık maruz kalması ve buna bağlı olarak koebner yanıtı ile psoriasis ilişkili tırnak değişikliklerinin gelişmesi ile

açıklanabilir. Tırnak matriks tutulumunun tırnak yatağı tutulumundan daha sık olduğu tespit edildi. Hastaların PASİ skoru ortalamaları $5,53 \pm 10,47$ ve NAPSİ skoru ortalamaları ise $16,21 \pm 14,94$ olarak bulundu. Çalışmamızda erkeklerde tırnak tutulum oranı kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksekti (Erkeklerin %83,9'unda, kadınların %64,5'inde). Ailesinde psoriasis olanlarda tırnak tutulumu %84,9 iken olmayanlarda %71,5'di ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,05$). Dolayısı ile erkeklerde ve ailede psoriasis öyküsü olanlarda tırnak psoriasis oranı daha fazla bulundu. Hastalık süresi, eklem tutulum oranı, PASİ skoru, orta ve şiddetli psoriasis oranı tırnak tutulumu olanlarda daha fazlaydı ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). En sık görülen tırnak psoriasis bulgusu onikoliz olup bunu sırasıyla pitting ve yağ lekesi görünümü takip etmekteydi. Psoriasis alt tiplerine göre tırnak tutulumu incelendiğinde yaygın püstüler, invers, eritrodermik alt tiplerinin tamamında tırnak tutulumu olduğu, en az tutulumun ise guttat psoriasis olduğu ancak bu farkların anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). Guttat psoriasisde tek görülen lezyon lökonişi olarak bulundu. Splinter hemoraji ise izole tırnak psoriasisinde (%75,0) palmoplantar psoriasis (%5,3) göre anlamlı derecede daha fazla görüldü ($p<0,05$). PASİ ve NAPSİ skorları arasında aynı yönde düşük düzeyde anlamlı bir ilişki tespit edildi. NAPSİ skoru erkeklerde kadınlara göre, sigara kullananlarda kullanmayanlara göre daha yüksek bulundu. NAPSİ skorlamasında yer alan lökonişi ve lunulada kırmızı nokta ile NAPSİ arasında anlamlı korelasyon olmadığı bulundu.

Psoriasislilerde tırnak tutulumu sıklıkla görülmesine rağmen günlük pratikte gözden kaçabilmektedir. Çalışmamıza göre erkeklerde ve sigara kullananlarda tırnak psoriasisinin daha şiddetli olduğu görülmektedir. Bununla birlikte mikrotravmaya daha sık maruz kalan 2. parmak tırnaklarında tırnak psoriasisinin daha şiddetli olduğu çalışmamızın bir diğer sonucudur. Sonuç olarak, tırnak psoriasis özelliklerinin sıklığı, klinik parametreler ve hastalık şiddeti ile ilişkisini ortaya koymak hastalık yönetimini kolaylaştıracaktır.

Anahtar kelimeler: Tırnak psoriasis, psoriasis, el parmak tırnakları, NAPSİ, PASİ

8. ABTRACT

Psoriasis is a chronic immune-mediated inflammatory skin disease characterized by sharply circumscribed erythematous, silvery scaly plaques. In addition to skin, nail and joint involvement many comorbidities may accompany cutaneous psoriasis. Nail involvement is common in psoriasis, and it negatively affects patients physically and socially. Nail involvement occurs in 80-90% of psoriasis patients at some point in their lives. The prevalence of nail involvement in psoriasis patients varies between 10-90%. Studies on prevalence of each of the characteristic clinical features associated with nail involvement of psoriasis are limited. In addition, studies evaluating prevalence of nail psoriasis features in each finger are also limited. In our study, we aimed to evaluate the nail involvement of psoriasis, frequency and relationship with disease severity.

Psoriasis patients who applied to psoriasis outpatient clinic of Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Venereology between July 1, 2020 and September 30, 2020 were included consecutively. Patients voluntarily agreed to participate in the study were included. 227 psoriasis patients were included in our study. Sociodemographic characteristics of the patients (age, gender, family history, smoking and alcohol use, body mass index, family history of psoriasis, age of onset of psoriasis, duration of psoriasis and duration of nail involvement), comorbidities, clinical findings (type of psoriasis, presence of joint involvement, active involvement sites, active treatment and treatment history), PASI and NAPSİ scores were recorded on the day of admission. All patients were evaluated in terms of transverse groove (beau line), longitudinal ridge and, onychomadesis apart from clinical features in NAPSİ.

Nail involvement was detected in 74.7% of the patients, which is consistent with previous studies. The rate of nail involvement noticed by the patient was 43.8%. The mean duration of nail involvement was 89.17 ± 128.67 months. The nail psoriasis score was highest in the 2nd finger of the right hand and the highest in the 2nd and 3rd fingers of the left hand. The total score was the lowest in the 5th fingers of both hands. This can be explained by the fact that the second finger is exposed to

microtrauma more frequently and accordingly the development of the koebner response and the nail changes associated with psoriasis. It was determined that nail matrix involvement was more common than nail bed involvement. The mean PASI score of the patients was 5.53 ± 10.47 and the mean NAPSI score was 16.21 ± 14.94 . In our study, the rate of nail involvement in men was significantly higher than in women. Nail involvement was observed in 83.9% of men and 64.5% of women ($p < 0.05$). While nail involvement was 84.9% in patients positive family history of psoriasis, it was 71.5% in patients negative family history of psoriasis, and this difference was statistically significant ($p = 0.05$). Therefore, the rate of nail involvement was found to be higher in males and those with a positive family history of psoriasis. Disease duration, joint involvement rate, PASI score, moderate and severe psoriasis rate were higher in patients with nail involvement, but these results were not statistically significant ($p > 0.05$). The most common nail psoriasis finding is onycholysis, followed by pitting and oil drop sign, respectively. When nail involvement according to psoriasis subtypes was examined, it was found that nail involvement was present in all generalized pustular, inverse, erythrodermic psoriasis and the least involvement was in guttate psoriasis, but these differences were not significant ($p > 0.05$). Leukonychia was the only lesion seen in guttate psoriasis. Splinter hemorrhage was significantly more common in isolated nail psoriasis (75.0%) than palmoplantar psoriasis (5.3%) ($p < 0.05$). A statistically significant weak correlation found between PASI and NAPSI scores. The NAPSI score was higher in men than in women, and higher in smokers than in non-smokers. It was found that there was no significant correlation between NAPSI and leukonychia and red spots in lunula, which are included in the NAPSI scoring.

Although nail involvement is frequently seen in psoriasis patients, it can be overlooked in daily practice. According to our study, nail psoriasis is more severe in males and smokers. Moreover, in our study it is found nail psoriasis is more severe in second finger nails, which are more frequently exposed to microtrauma. In conclusion, revealing the relationship between the frequency of nail psoriasis features, clinical parameters and disease severity will facilitate disease management.

Key words: Nail psoriasis, psoriasis, fingernails, NAPSI, PASI,

9. KAYNAKLAR

1. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, 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* [Internet]. 2013 Feb;133(2):377–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23014338>
2. Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Stuart PE, Tejasvi T, et al. Molecular Dissection of Psoriasis: Integrating Genetics and Biology. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2010 May;130(5):1213–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15348284>
3. Gupta R, Debbaneh MG, Liao W. Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Curr Dermatol Rep* [Internet]. 2014 Mar 19;3(1):61–78. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13671-013-0066-6>
4. Vena GA, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S, et al. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. *Eur J Dermatol* [Internet]. 20(5):593–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20605768>
5. Alpsoy E, Polat M, FettahlioGlu-Karaman B, Karadag AS, Kartal-Durmazlar P, YalCin B, et al. Internalized stigma in psoriasis: A multicenter study. *J Dermatol* [Internet]. 2017 Aug;44(8):885–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28407292>
6. Van Laborde S, Scher RK. Developments in the treatment of nail psoriasis, melanonychia striata, and onychomycosis. A review of the literature. *Dermatol Clin* [Internet]. 2000 Jan;18(1):37–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10626110>
7. Samman PD F DA. The nails in disease, 5th ed. London: Butterworth-Heinemann Ltd., 1994.
8. CALVERT HT, SMITH MA, WELLS RS. PSORIASIS AND THE NAILS. *Br J Dermatol* [Internet]. 1963 Nov;75:415–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14072609>
9. de Jong EM, Seegers BA, Gulinck MK, Boezeman JB, van de Kerkhof PC. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology* [Internet]. 1996;193(4):300–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8993953>
10. Tham SN, Lim JJ, Tay SH, Chiew YF, Chua TN, Tan E, et al. Clinical observations on nail changes in psoriasis. *Ann Acad Med Singapore* [Internet]. 1988 Oct;17(4):482–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3265604>
11. Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg* [Internet]. 7(4):317–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12879333>
12. Soy M, Karaca N, Umit EU, Bes C, Piskin S. Joint and nail involvement in Turkish patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* [Internet]. 2008

- Dec;29(2):223–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18709372>
13. Klaassen KMG, van de Kerkhof PCM, Pasch MC. Nail psoriasis: a questionnaire-based survey. *Br J Dermatol* [Internet]. 2013 Aug;169(2):314–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550612>
 14. Sánchez-Regaña M, Sola-Ortigosa J, Alsina-Gibert M, Vidal-Fernández M, Umbert-Millet P. Nail psoriasis: a retrospective study on the effectiveness of systemic treatments (classical and biological therapy). *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2011 May;25(5):579–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21198950>
 15. Klaassen KMG, van de Kerkhof PCM, Pasch MC. Nail Psoriasis, the unknown burden of disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2014 Dec;28(12):1690–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24422908>
 16. Grozdev I, Kast D, Cao L, Carlson D, Pujari P, Schmotzer B, et al. Physical and mental impact of psoriasis severity as measured by the compact Short Form-12 Health Survey (SF-12) quality of life tool. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2012 Apr;132(4):1111–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22205305>
 17. World Health Organization. Global report on Psoriasis [Internet]. 2016. URL <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417> (last accessed: 7 July 2019).
 18. Alpsoy E, Ergun T ŞN. Tüm yönleri ile psoriazis. *Galenos Yayınevi*, Mayıs 2020.
 19. Burg G GM. Lepra vulgaris. History of psoriasis. *J Turk Acad Dermatol*. 2014;8:1-14.
 20. Stokar E GG. The history of psoriasis. *Psoriasis Forum*, 2014;20:152-6.
 21. Güneş AT AD. Psoriasisın tarihçesi ve epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005;1:1-4.
 22. Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, Furberg A-S. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br J Dermatol* [Internet]. 2013 Jun;168(6):1303–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23374051>
 23. Cust AE, Murrell DF. Increasing prevalence but not incidence of psoriasis in the U.K. *Br J Dermatol* [Internet]. 2017;176(3):568–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28300313>
 24. Egeberg A, Skov L, Gislason GH, Thyssen JP, Mallbris L. Incidence and Prevalence of Psoriasis in Denmark. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2017 Jul 6;97(7):808–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28417141>
 25. Schonmann Y, Ashcroft DM, Iskandar IYK, Parisi R, Sde-Or S, Comaneshter D, et al. Incidence and prevalence of psoriasis in Israel between 2011 and 2017. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2019 Nov;33(11):2075–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31237370>
 26. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ* [Internet]. 2020 May 28;369(10):m1590. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7254147>

27. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2017 Feb;31(2):205–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27573025>
28. A O. The incidence of skin diseases in Stavropol territory in 2010-2016. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2017;16. doi:10.17116/klinderma201716632-37.
29. Jacob C, Meier F, Neidhardt K et al. Epidemiology and costs of psoriasis in Germany - a retrospective claims data analysis. *Value Health* 2016;19:A566. doi:10.1016/j.jval.2016.09.1269 .
30. Springate DA, Parisi R, Kontopantelis E, Reeves D, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study. *Br J Dermatol* [Internet]. 2017 Mar;176(3):650–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27579733>
31. Kubanova A, Kubanov A, Melekhina L BE. The assessment of the incidence of skin disorders in Russian Federation in 2003- 2016. *Vestn Dermatol Venerol* 2017;93:22-33.
32. Furue K, Ito T, Tsuji G, Kadono T, Nakahara T, Furue M. Autoimmunity and autoimmune co-morbidities in psoriasis. *Immunology* [Internet]. 2018;154(1):21–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29315555>
33. Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2017 Dec;49:1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28738209>
34. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* [Internet]. 2005 Jul 4;202(1):135–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2212894>
35. Morizane S, Yamasaki K, Mühleisen B, Kotol PF, Murakami M, Aoyama Y, et al. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2012 Jan;132(1):135–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21850017>
36. Hänsel A, Günther C, Ingwersen J, Starke J, Schmitz M, Bachmann M, et al. Human slan (6-sulfo LacNAc) dendritic cells are inflammatory dermal dendritic cells in psoriasis and drive strong TH17/TH1 T-cell responses. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2011 Mar;127(3):787-94.e1-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21377044>
37. van der Fits L, Mourits S, Voerman JSA, Kant M, Boon L, Laman JD, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol* [Internet]. 2009 May 1;182(9):5836–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19380832>
38. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity* [Internet]. 2019;50(4):892–906. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30995505>
39. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev*

- Immunol [Internet]. 2009 Aug;9(8):556–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19575028>
40. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei X-Y, Fraitag S, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Aug 18;365(7):620–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21848462>
 41. Hussain S, Berki DM, Choon S-E, Burden AD, Allen MH, Arostegui JI, et al. IL36RN mutations define a severe autoinflammatory phenotype of generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2015 Apr;135(4):1067–1070.e9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25458002>
 42. Sugiura K. The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2014 Jun;74(3):187–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656634>
 43. Goldminz AM, Au SC, Kim N, Gottlieb AB, Lizzul PF. NF- κ B: an essential transcription factor in psoriasis. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2013 Feb;69(2):89–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219896>
 44. Sakkas LI, Bogdanos DP. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? The IL-23/IL-17 axis data. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2017 Jan;16(1):10–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27666819>
 45. Mensah KA, Schwarz EM, Ritchlin CT. Altered bone remodeling in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2008 Aug;10(4):311–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18662512>
 46. Ergun T. Psöriyazis Etiyopatogenezinde Güncel Bilgiler. Alpsoy E, editör. Psöriyazis. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.6-11.
 47. Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, Simpson MA, Barker JN. Psoriasis and Genetics. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2020;100(3):adv00030. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31971603>
 48. Alexander H, Nestle FO. Pathogenesis and immunotherapy in cutaneous psoriasis: what can rheumatologists learn? *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2017;29(1):71–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27875351>
 49. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Jónsson HH, et al. Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients--an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2006 Apr;126(4):740–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16439971>
 50. Fan X, Yang S, Sun LD, Liang YH, Gao M, Zhang KY, et al. Comparison of clinical features of HLA-Cw*0602-positive and -negative psoriasis patients in a Han Chinese population. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2007;87(4):335–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17598037>
 51. Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Strange A, Capon F, Spencer CCA, Knight J, Weale ME, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet* [Internet]. 2010 Nov;42(11):985–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20953190>

52. Shen C, Gao J, Yin X, Sheng Y, Sun L, Cui Y, et al. Association of the late cornified envelope-3 genes with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *J Genet Genomics* [Internet]. 2015 Feb 20;42(2):49–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25697099>
53. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2007 Feb;80(2):273–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17236132>
54. 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* [Internet]. 2010 Nov;42(11):1000–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20953189>
55. Løvendorf MB, Zibert JR, Gyldenløve M, Røpke MA, Skov L. MicroRNA-223 and miR-143 are important systemic biomarkers for disease activity in psoriasis. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2014 Aug;75(2):133–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24909097>
56. Løvendorf MB, Mitsui H, Zibert JR, Røpke MA, Hafner M, Dyring-Andersen B, et al. Laser capture microdissection followed by next-generation sequencing identifies disease-related microRNAs in psoriatic skin that reflect systemic microRNA changes in psoriasis. *Exp Dermatol* [Internet]. 2015 Mar;24(3):187–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25431026>
57. Fink C, Kilian S, Bertlich I, Hoxha E, Bardehle F, Enk A, et al. Evaluation of capillary pathologies by nailfold capillaroscopy in patients with psoriasis vulgaris: study protocol for a prospective, controlled exploratory study. *BMJ Open* [Internet]. 2018;8(8):e021595. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30099394>
58. Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology* [Internet]. 2016;232(6):633–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28226326>
59. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol* [Internet]. 2014 Feb;220(2):T47–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24403378>
60. Versini M, Jeandel P-Y, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2014 Sep;13(9):981–1000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25092612>
61. Kumar S, Han J, Li T, Qureshi AA. Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in US women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2013 Oct;27(10):1293–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23057623>
62. Snekvik I, Smith CH, Nilsen TIL, Langan SM, Modalsli EH, Romundstad PR, et al. Obesity, Waist Circumference, Weight Change, and Risk of Incident Psoriasis: Prospective Data from the HUNT Study. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2017;137(12):2484–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28780086>
63. 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* [Internet]. 2012 Mar;132(3 Pt 1):556–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22113483>
64. Emre S, Metin A, Demirseren DD, Kilic S, Isikoglu S, Erel O. The relationship between oxidative stress, smoking and the clinical severity of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2013 Mar;27(3):e370-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23004342>
 65. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2014 Feb;170(2):304–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24117435>
 66. Temiz SA, Özer İ, Ataseven A, Dursun R, Uyar M. The effect of smoking on the psoriasis: Is it related to nail involvement? *Dermatol Ther* [Internet]. 2020;33(6):e13960. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32621631>
 67. Yanagita M, Kobayashi R, Kojima Y, Mori K, Murakami S. Nicotine modulates the immunological function of dendritic cells through peroxisome proliferator-activated receptor- γ upregulation. *Cell Immunol* [Internet]. 2012;274(1–2):26–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22425227>
 68. Roszkiewicz M, Dopytalska K, Szymańska E, Jakimiuk A, Walecka I. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis. *Ann Agric Environ Med* [Internet]. 2020 Sep 11;27(3):335–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32955211>
 69. Zhu K-J, Zhu C-Y, Fan Y-M. Alcohol consumption and psoriatic risk: a meta-analysis of case-control studies. *J Dermatol* [Internet]. 2012 Sep;39(9):770–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22568495>
 70. *Dermatology* , Edited by Jean L. Bolognia Fourth edition , China: Elsevier, 2018, ISBN 978-0-7020-6275-9.
 71. Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Petersen H, Sigurdsson MI, et al. HLA-Cw6 homozygosity in plaque psoriasis is associated with streptococcal throat infections and pronounced improvement after tonsillectomy: A prospective case series. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016 Nov;75(5):889–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27520394>
 72. Snast I, Reiter O, Atzmony L, Leshem YA, Hodak E, Mimouni D, et al. Psychological stress and psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2018;178(5):1044–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29124739>
 73. Stewart TJ, Tong W, Whitfeld MJ. The associations between psychological stress and psoriasis: a systematic review. *Int J Dermatol* [Internet]. 2018 Nov;57(11):1275–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29516474>
 74. Saraceno R, Kleyn CE, Terenghi G, Griffiths CEM. The role of neuropeptides in psoriasis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2006 Nov;155(5):876–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17034513>
 75. Kim GK, Del Rosso JQ. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug

- aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2010 Jan;3(1):32–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20725536>
76. Mrowietz U, Domm S. Systemic steroids in the treatment of psoriasis: what is fact, what is fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2013 Aug;27(8):1022–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22830601>
 77. Ishii-Osai Y, Yoneta A, Mizugaki N, Takahashi H, Yamashita T. Infliximab treatment-induced paradoxical psoriasiform reaction in patient with psoriasis vulgaris showing positive lymphocyte transportation test reaction. *JAAD case reports* [Internet]. 2015 Jul;1(4):230–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27051738>
 78. Guida B, Napoleone A, Trio R, Nastasi A, Balato N, Laccetti R, et al. Energy-restricted, n-3 polyunsaturated fatty acids-rich diet improves the clinical response to immuno-modulating drugs in obese patients with plaque-type psoriasis: a randomized control clinical trial. *Clin Nutr* [Internet]. 2014 Jun;33(3):399–405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120032>
 79. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2014 Dec;71(6):1053.e1-1053.e16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454037>
 80. Barrea L, Nappi F, Di Somma C, Savanelli MC, Falco A, Balato A, et al. Environmental Risk Factors in Psoriasis: The Point of View of the Nutritionist. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2016;13(5). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27455297>
 81. Kang S, Amagai M BA et al. *Fitzpatrick's Dermatology*, 9th edition, McGraw-Hill Education, 2019.
 82. Özkesici-Kurt B, Dönmez L, Nazlım B et al. Psoriasisın Doğal Seyrinin Tanımlanması: 100 Hastadan Oluşan Tek-Merkezli Bir Kohort Çalışması. *Türk J Dermatol*. 2018;12:33-7.
 83. Ko H-C, Jwa S-W, Song M, Kim M-B, Kwon K-S. Clinical course of guttate psoriasis: long-term follow-up study. *J Dermatol* [Internet]. 2010 Oct;37(10):894–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20860740>
 84. Naldi L, Peli L, Parazzini F, Carrel CF, Psoriasis Study Group of the Italian Group for Epidemiological Research in Dermatology. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2001 Mar;44(3):433–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11209111>
 85. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* [Internet]. 25(6):606–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18021899>
 86. Fry L, Powles A V, Corcoran S, Rogers S, Ward J, Unsworth DJ. HLA Cw*06 is not essential for streptococcal-induced psoriasis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2006 May;154(5):850–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16634885>

87. Maciejewska-Radomska A, Szczerkowska-Dobosz A, Rębała K, Wysocka J, Roszkiewicz J, Szczerkowska Z, et al. Frequency of streptococcal upper respiratory tract infections and HLA-Cw*06 allele in 70 patients with guttate psoriasis from northern Poland. *Postep dermatologii i Alergol* [Internet]. 2015 Dec;32(6):455–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26755910>
88. Romiti R. Plaque-type psoriasis, chronic plaque, guttate and erythrodermic phenotypes. In: Menter MA, Ryan C, editors. 2nd ed. *Psoriasis*. New York: CRC Press; 2017. p.45-55.
89. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, Brodsky M, Atanelov Z, Farahnik B, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckland, NZ)* [Internet]. 2016;6:93–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28856115>
90. Balasubramaniam P, Berth-Jones J. Erythroderma: 90% skin failure. *Hosp Med* [Internet]. 2004 Feb;65(2):100–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14997777>
91. Miyashiro D, Sanches JA. Erythroderma: a prospective study of 309 patients followed for 12 years in a tertiary center. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):9774. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32555205>
92. Chung J, Callis Duffin K, Takeshita J, Shin DB, Krueger GG, Robertson AD, et al. Palmoplantar psoriasis is associated with greater impairment of health-related quality of life compared with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2014 Oct;71(4):623–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24894455>
93. Brunasso AMG, Puntoni M, Aberer W, Delfino C, Fancelli L, Massone C. Clinical and epidemiological comparison of patients affected by palmoplantar plaque psoriasis and palmoplantar pustulosis: a case series study. *Br J Dermatol* [Internet]. 2013 Jun;168(6):1243–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23301847>
94. Kingo K, Mössner R, Köks S, Rätsep R, Krüger U, Vasar E, et al. Association analysis of IL19, IL20 and IL24 genes in palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2007 Apr;156(4):646–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17263806>
95. Akiyama T, Seishima M, Watanabe H, Nakatani A, Mori S, Kitajima Y. The relationships of onset and exacerbation of pustulosis palmaris et plantaris to smoking and focal infections. *J Dermatol* [Internet]. 1995 Dec;22(12):930–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648000>
96. Lee E, Zarei M, LaSenna C, Villada G, Romanelli P. Psoriasis Targeted Therapy: Characterization of Interleukin 17A Expression in Subtypes of Psoriasis. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2015 Oct;14(10):1133–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26461825>
97. Tauber M, Bal E, Pei X-Y, Madrange M, Khelil A, Sahel H, et al. IL36RN Mutations Affect Protein Expression and Function: A Basis for Genotype-Phenotype Correlation in Pustular Diseases. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2016;136(9):1811–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27220475>
98. Kubota K, Kamijima Y, Sato T, Ooba N, Koide D, Iizuka H, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study

- using the Japanese national claims database. *BMJ Open* [Internet]. 2015 Jan 14;5(1):e006450. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25588781>
99. Becher G, Jamieson L, Leman J. Palmoplantar pustulosis--a retrospective review of comorbid conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2015 Sep;29(9):1854–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24813766>
 100. 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* [Internet]. 2012 May 15;188(10):5160–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22491250>
 101. Michaëlsson G, Kristjánsson G, Pihl Lundin I, Hagforsen E. Palmoplantar pustulosis and gluten sensitivity: a study of serum antibodies against gliadin and tissue transglutaminase, the duodenal mucosa and effects of gluten-free diet. *Br J Dermatol* [Internet]. 2007 Apr;156(4):659–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17263812>
 102. Eriksson MO, Hagforsen E, Lundin IP, Michaëlsson G. Palmoplantar pustulosis: a clinical and immunohistological study. *Br J Dermatol* [Internet]. 1998 Mar;138(3):390–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9580788>
 103. Brunasso Vernetti AMG, Puntoni M, Massone C. Palmoplantar Pustulosis and Allergies: A Systematic Review. *Dermatol Pract Concept* [Internet]. 2019 Apr;9(2):105–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31106012>
 104. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2018 Oct;32(10):1645–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29573491>
 105. Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H, JAPANESE SOCIETY FOR PSORIASIS RESEARCH. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. *J Dermatol* [Internet]. 2011 Dec;38(12):1125–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21951304>
 106. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2008 Jul 15;59(7):996–1001. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18576309>
 107. Ammar M, Jordan CT, Cao L, Lim E, Bouchlaka Souissi C, Jrad A, et al. CARD14 alterations in Tunisian patients with psoriasis and further characterization in European cohorts. *Br J Dermatol* [Internet]. 2016 Feb;174(2):330–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26358359>
 108. Setta-Kaffetzi N, Simpson MA, Navarini AA, Patel VM, Lu H-C, Allen MH, et al. AP1S3 mutations are associated with pustular psoriasis and impaired Toll-like receptor 3 trafficking. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2014 May

- 1;94(5):790–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24791904>
109. Viguier M, Allez M, Zagdanski A-M, Bertheau P, de Kerviler E, Rybojad M, et al. High frequency of cholestasis in generalized pustular psoriasis: Evidence for neutrophilic involvement of the biliary tract. *Hepatology* [Internet]. 2004 Aug;40(2):452–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15368450>
110. Dominguez PL, Han J, Li T, Ascherio A, Qureshi AA. Depression and the risk of psoriasis in US women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2013 Sep;27(9):1163–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23030685>
111. Frankel HC, Han J, Li T, Qureshi AA. The association between physical activity and the risk of incident psoriasis. *Arch Dermatol* [Internet]. 2012 Aug;148(8):918–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22911187>
112. 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* [Internet]. 2012 Mar 1;175(5):402–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22247049>
113. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(21):2095–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28538114>
114. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009 Feb 15;61(2):233–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19177544>
115. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnetche T, Paul C, Richard M-A, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2015 Aug;73(2):242–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26054432>
116. Elkayam O, Ophir J, Yaron M, Caspi D. Psoriatic arthritis: interrelationships between skin and joint manifestations related to onset, course and distribution. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2000;19(4):301–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10941813>
117. Kalyoncu U, Bayindir Ö, Ferhat Öksüz M, Doğru A, Kimyon G, Tarhan EF, et al. The Psoriatic Arthritis Registry of Turkey: results of a multicentre registry on 1081 patients. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2017;56(2):279–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27794533>
118. Langenbruch A, Radtke MA, Krenselt M, Jacobi A, Reich K, Augustin M. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2014 Nov;171(5):1123–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25040629>
119. Sandre MK, Rohekar S. Psoriatic arthritis and nail changes: exploring the relationship. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2014 Oct;44(2):162–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24932889>
120. Love TJ, Gudjonsson JE, Valdimarsson H, Gudbjornsson B. Psoriatic arthritis

- and onycholysis -- results from the cross-sectional Reykjavik psoriatic arthritis study. *J Rheumatol* [Internet]. 2012 Jul;39(7):1441–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22589259>
121. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2003 Jun;42(6):778–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12730539>
 122. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2003 Dec;42(12):1460–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14523223>
 123. Michelsen B, Fiane R, Diamantopoulos AP, Soldal DM, Hansen IJW, Sokka T, et al. A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(4):e0123582. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25853482>
 124. Tillett W, Shaddick G, Askari A, Cooper A, Creamer P, Clunie G, et al. Factors influencing work disability in psoriatic arthritis: first results from a large UK multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2015 Jan;54(1):157–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25125591>
 125. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee K-A, Chandran V, Cook R, et al. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* [Internet]. 2016 Apr;68(4):915–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26555117>
 126. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao C-C, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t⁺ CD3⁺CD4⁺CD8[−] entheselial resident T cells. *Nat Med* [Internet]. 2012 Jul 1;18(7):1069–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22772566>
 127. Lai TL, Pang HT, Cheuk YY, Yip ML. Psoriatic nail involvement and its relationship with distal interphalangeal joint disease. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2016 Aug;35(8):2031–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27251673>
 128. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Review: Enthesitis: New Insights Into Pathogenesis, Diagnostic Modalities, and Treatment. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* [Internet]. 2016 Feb;68(2):312–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26473401>
 129. Gladman DD, Ziouzina O, Thavaneswaran A, Chandran V. Dactylitis in psoriatic arthritis: prevalence and response to therapy in the biologic era. *J Rheumatol* [Internet]. 2013 Aug;40(8):1357–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23818708>
 130. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006 Aug;54(8):2665–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16871531>
 131. McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. The biomechanical link between skin and joint disease in psoriasis and psoriatic arthritis: what every dermatologist

- needs to know. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2008 Jan;67(1):1–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18077541>
132. Samman PD F DA. *The Nail in Disease*, 5th edn. London: Butterworth-Heinemann Ltd, 1994.
 133. Stewart CR, Algu L, Kamran R, Leveille CF, Abid K, Rae C, et al. The Impact of Nail Psoriasis and Treatment on Quality of Life: A Systematic Review. *Ski appendage Disord* [Internet]. 2021 Feb;7(2):83–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33796553>
 134. 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* [Internet]. 2007 Jul;57(1):1–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572277>
 135. Baran R DR. Diseases of the nail and their management, 5th edition. In: Baran R, Dawber RPR, editors. Oxford: Blackwell Science; 2019.
 136. Tan EST, Chong W-S, Tey HL. Nail psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2012 Dec 1;13(6):375–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22784035>
 137. van der Velden HMJ, Klaassen KMG, van de Kerkhof PCM, Pasch MC. Fingernail psoriasis reconsidered: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2013 Aug;69(2):245–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23541759>
 138. Cohen MR, Reda DJ, Clegg DO. Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies. *J Rheumatol* [Internet]. 1999 Aug;26(8):1752–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10451073>
 139. GM C. Psoriasis of the nails. *Arch Derm Syphilol* 1938;38:583-94.
 140. Calvert HT, Smith MA WR. Psoriasis and the nails. *Br J Dermatol* 1963;76:415. 7. Pardo-Castello V, Pardo O.
 141. BAKER H, GOLDING DN, THOMPSON M. THE NAILS IN PSORIATIC ARTHRITIS. *Br J Dermatol* [Internet]. 1964 Dec;76:549–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14242177>
 142. Aktan S, Ilknur T, Akin C, Ozkan S. Interobserver reliability of the Nail Psoriasis Severity Index. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2007 Mar;32(2):141–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17137477>
 143. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit Rev Immunol* [Internet]. 2012;32(1):23–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22428854>
 144. Saulite I, Pilmane M, Kisis J. Expression of Antimicrobial Peptides in Nail Psoriasis and Normal Nails. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2017;97(5):644–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27983743>
 145. Dorschner RA, Lopez-Garcia B, Massie J, Kim C, Gallo RL. Innate immune defense of the nail unit by antimicrobial peptides. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2004 Mar;50(3):343–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14988673>
 146. Saulite I, Pilmane M, Guenova E, Kisis J. Expression of inflammatory cytokines in psoriatic nails. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2017

- Apr;31(4):e210–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27632414>
147. McGonagle D, Benjamin M, Tan AL. The pathogenesis of psoriatic arthritis and associated nail disease: not autoimmune after all? *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2009 Jul;21(4):340–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19424069>
 148. Baliwag J, Barnes DH, Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine* [Internet]. 2015 Jun;73(2):342–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25585875>
 149. Suttle M-M, Nilsson G, Snellman E, Harvima IT. Experimentally induced psoriatic lesion associates with interleukin (IL)-6 in mast cells and appearance of dermal cells expressing IL-33 and IL-6 receptor. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2012 Sep;169(3):311–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22861371>
 150. Ho PYPC, Barton A, Worthington J, Thomson W, Silman AJ, Bruce IN. HLA-Cw6 and HLA-DRB1*07 together are associated with less severe joint disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2007 Jun;66(6):807–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17223660>
 151. Klaassen KMG, van de Kerkhof PCM, Bastiaens MT, Plusjé LGJM, Baran RL, Pasch MC. Scoring nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2014 Jun;70(6):1061–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24698704>
 152. Baran RL. A nail psoriasis severity index. *Br J Dermatol* [Internet]. 2004 Mar;150(3):568–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15030343>
 153. Mailand V. *Nail Disorders: A Practical Guide to Diagnosis and Management*-Springer 2014.
 154. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2003 Aug;49(2):206–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12894066>
 155. Augustin M, Blome C, Costanzo A, Dauden E, Ferrandiz C, Girolomoni G, et al. Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA): development and validation of a tool for assessment of nail psoriasis outcomes. *Br J Dermatol* [Internet]. 2014 Mar;170(3):591–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24117393>
 156. Cassell SE, Bieber JD, Rich P, Tutuncu ZN, Lee SJ, Kalunian KC, et al. The modified Nail Psoriasis Severity Index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 2007 Jan;34(1):123–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17216680>
 157. Parrish CA, Sobera JO, Elewski BE. Modification of the Nail Psoriasis Severity Index. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2005 Oct;53(4):745–6; author reply 746–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16198816>
 158. Ribeiro CF, Siqueira EBD, Holler AP, Fabrício L, Skare TL. Periungual capillaroscopy in psoriasis. *An Bras Dermatol* [Internet]. 87(4):550–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22892767>
 159. Szepietowski JC, Salomon J. Do fungi play a role in psoriatic nails? *Mycoses* [Internet]. 2007 Nov;50(6):437–42. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17944702>
160. Ankad BS, Gupta A, Alekhya R, Saipriya M. Dermoscopy of Onycholysis Due to Nail Psoriasis, Onychomycosis and Trauma: A Cross Sectional Study in Skin of Color. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 11(5):777–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33235845>
 161. Goettmann S, Zaraa I, Moulonguet I. Nail lichen planus: epidemiological, clinical, pathological, therapeutic and prognosis study of 67 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2012 Oct;26(10):1304–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22049906>
 162. Simpson EL, Thompson MM, Hanifin JM. Prevalence and morphology of hand eczema in patients with atopic dermatitis. *Dermat contact, atopic, Occup drug* [Internet]. 2006 Sep;17(3):123–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16956463>
 163. Serratos BD, Rashid RM. Nail disease in pemphigus vulgaris. *Dermatol Online J* [Internet]. 2009 Jul 15;15(7):2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19903430>
 164. Tosti A, André M, Murrell DF. Nail involvement in autoimmune bullous disorders. *Dermatol Clin* [Internet]. 2011 Jul;29(3):511–3, xi. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21605819>
 165. Kumar R, Zawar V. Longitudinal leukonychia in Hailey-Hailey Disease: a sign not to be missed. *Dermatol Online J* [Internet]. 2008 Mar 15;14(3):17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18627718>
 166. Ventura A, Mazzeo M, Gaziano R, Galluzzo M, Bianchi L, Campione E. New insight into the pathogenesis of nail psoriasis and overview of treatment strategies. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2017;11:2527–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28919705>
 167. Crowley JJ, Weinberg JM, Wu JJ, Robertson AD, Van Voorhees AS, National Psoriasis Foundation. Treatment of nail psoriasis: best practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA dermatology* [Internet]. 2015 Jan;151(1):87–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25471223>
 168. R K. Tırnak Psöriyazisinde Tedavi. Alpsoy E, editör. *Psöriyazis*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.72-5.
 169. Klaassen KMG, Dulak MG, van de Kerkhof PCM, Pasch MC. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2014 May;28(5):533–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24033871>
 170. Al-Mutairi N, Nour T, Al-Rqobah D. Onychomycosis in patients of nail psoriasis on biologic therapy: a randomized, prospective open label study comparing Etanercept, Infliximab and Adalimumab. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2013 May;13(5):625–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23527597>
 171. Langley RG, Saurat JH, Reich K, Nail Psoriasis Delphi Expert Panel. Recommendations for the treatment of nail psoriasis in patients with moderate to severe psoriasis: a dermatology expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2012 Mar;26(3):373–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22151734>
 172. Merola JF, Elewski B, Tatulych S, Lan S, Tallman A, Kaur M. Efficacy of

- tofacitinib for the treatment of nail psoriasis: Two 52-week, randomized, controlled phase 3 studies in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017 Jul;77(1):79-87.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28396102>
173. Reichrath J. Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. *Exp Dermatol* [Internet]. 2007 Jul;16(7):618–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17576242>
 174. Rigopoulos D, Ioannides D, Prastitis N, Katsambas A. Nail psoriasis: a combined treatment using calcipotriol cream and clobetasol propionate cream. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2002;82(2):140. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12125946>
 175. Tzung T-Y, Chen C-Y, Yang C-Y, Lo P-Y, Chen Y-H. Calcipotriol used as monotherapy or combination therapy with betamethasone dipropionate in the treatment of nail psoriasis. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2008;88(3):279–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18480933>
 176. Tosti A, Piraccini BM, Cameli N, Kokely F, Plozzer C, Cannata GE, et al. Calcipotriol ointment in nail psoriasis: a controlled double-blind comparison with betamethasone dipropionate and salicylic acid. *Br J Dermatol* [Internet]. 1998 Oct;139(4):655–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9892909>
 177. De Simone C, Maiorino A, Tassone F, D’Agostino M, Caldarola G. Tacrolimus 0.1% ointment in nail psoriasis: a randomized controlled open-label study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2013 Aug;27(8):1003–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22788697>
 178. Cannavò SP, Guarneri F, Vaccaro M, Borgia F, Guarneri B. Treatment of psoriatic nails with topical cyclosporin: a prospective, randomized placebo-controlled study. *Dermatology* [Internet]. 2003;206(2):153–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12592084>
 179. de Berker DA, Lawrence CM. A simplified protocol of steroid injection for psoriatic nail dystrophy. *Br J Dermatol* [Internet]. 1998 Jan;138(1):90–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9536228>
 180. Reich K. Approach to managing patients with nail psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2009 Sep;23 Suppl 1:15–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19686381>
 181. Grover C, Daulatabad D, Singal A. Role of nail bed methotrexate injections in isolated nail psoriasis: conventional drug via an unconventional route. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2017 Jun;42(4):420–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28397295>
 182. Mittal J, Mahajan BB. Intramatricial injections for nail psoriasis: An open-label comparative study of triamcinolone, methotrexate, and cyclosporine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* [Internet]. 84(4):419–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29536977>
 183. Handfield-Jones SE, Boyle J, Harman RR. Local PUVA treatment for nail psoriasis. *Br J Dermatol* [Internet]. 1987 Feb;116(2):280–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3828223>
 184. Marx JL, Scher RK. Response of psoriatic nails to oral photochemotherapy. *Arch Dermatol* [Internet]. 1980 Sep;116(9):1023–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7416754>

185. Gümüsel M, Özdemir M, Mevlitoğlu I, Bodur S. Evaluation of the efficacy of methotrexate and cyclosporine therapies on psoriatic nails: a one-blind, randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2011 Sep;25(9):1080–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21118309>
186. Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W, Wojtkiewicz M, Wojtkiewicz J. Effect of Methotrexate in the Treatment of Distal Interphalangeal Joint Extensor Tendon Enthesopathy in Patients with Nail Psoriasis. *J Clin Med* [Internet]. 2018 Dec 14;7(12). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30558114>
187. Syuto T, Abe M, Ishibuchi H, Ishikawa O. Successful treatment of psoriatic nails with low-dose cyclosporine administration. *Eur J Dermatol* [Internet]. 17(3):248–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17478392>
188. Feliciani C, Zampetti A, Forleo P, Cerritelli L, Amerio P, Proietto G, et al. Nail psoriasis: combined therapy with systemic cyclosporin and topical calcipotriol. *J Cutan Med Surg* [Internet]. 8(2):122–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15129317>
189. Tosti A, Ricotti C, Romanelli P, Cameli N, Piraccini BM. Evaluation of the efficacy of acitretin therapy for nail psoriasis. *Arch Dermatol* [Internet]. 2009 Mar;145(3):269–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289755>
190. Rich P, Bourcier M, Sofen H, Fakharzadeh S, Wasfi Y, Wang Y, et al. Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br J Dermatol* [Internet]. 2014 Feb;170(2):398–407. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24117389>
191. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne J-P, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 366(9494):1367–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16226614>
192. Rigopoulos D, Gregoriou S, Stratigos A, Larios G, Korfitis C, Papaioannou D, et al. Evaluation of the efficacy and safety of infliximab on psoriatic nails: an unblinded, nonrandomized, open-label study. *Br J Dermatol* [Internet]. 2008 Aug;159(2):453–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565184>
193. Rigopoulos D, Gregoriou S, Lazaridou E, Belyayeva E, Apalla Z, Makris M, et al. Treatment of nail psoriasis with adalimumab: an open label unblinded study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2010 May;24(5):530–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19807825>
194. Barrera MV, Habischeyn S, Mendiola MV, Herrera Ceballos E. Etanercept in the treatment and retreatment of psoriasis in daily clinical practice. *Eur J Dermatol* [Internet]. 18(6):683–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19049936>
195. Ortonne JP, Paul C, Berardesca E, Marino V, Gallo G, Brault Y, et al. A 24-week randomized clinical trial investigating the efficacy and safety of two doses of etanercept in nail psoriasis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2013 May;168(5):1080–7. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23013207>
196. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 Jan;73(1):48–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942868>
 197. Rigopoulos D, Gregoriou S, Makris M, Ioannides D. Efficacy of ustekinumab in nail psoriasis and improvement in nail-associated quality of life in a population treated with ustekinumab for cutaneous psoriasis: an open prospective unblinded study. *Dermatology* [Internet]. 2011;223(4):325–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22134046>
 198. Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H, Japanese Ustekinumab Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol* [Internet]. 2012 Mar;39(3):242–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21955098>
 199. Kim BR, Yang S, Choi CW, Youn SW. Comparison of NAPS and N-NAIL for evaluation of fingernail psoriasis in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated using ustekinumab. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2019 Mar;30(2):123–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29757042>
 200. Patsatsi A, Kyriakou A, Sotiriadis D. Ustekinumab in nail psoriasis: an open-label, uncontrolled, nonrandomized study. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2013 Apr;24(2):96–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21797806>
 201. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009 Apr;60(4):976–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19333944>
 202. Armstrong AW, Vender R, Kircik L. Secukinumab in the Treatment of Palmoplantar, Nail, Scalp, and Pustular Psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2016 Jun;9(6 Suppl 1):S12–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28439342>
 203. Langley RG, Rich P, Menter A, Krueger G, Goldblum O, Dutronc Y, et al. Improvement of scalp and nail lesions with ixekizumab in a phase 2 trial in patients with chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2015 Sep;29(9):1763–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25693783>
 204. Dennehy EB, Zhang L, Amato D, Goldblum O, Rich P. Ixekizumab Is Effective in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Significant Nail Involvement: Results From UNCOVER 3. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2016 Aug 1;15(8):958–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27537996>
 205. Thaçi D, Kimball A, Foley P, Poulin Y, Levi E, Chen R, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, improves patient-reported outcomes in the

- treatment of moderate to severe psoriasis: results of two phase III randomized, controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2017 Mar;31(3):498–506. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27538241>
206. Papp K, Reich K, Leonardi CL et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). .
 207. Rich P, Gooderham M, Bachelez H, Goncalves J, Day RM, Chen R, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016 Jan;74(1):134–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26549249>
 208. Magdaleno-Tapia J, Valenzuela-Oñate C, Ortiz-Salvador JM, Subiabre-Ferrer D, Hernández-Bel P. Effective treatment of nail psoriasis with apremilast: report of two cases and review of the literature. *Dermatol Online J* [Internet]. 2018 Sep 15;24(9). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30677839>
 209. Yaylı S, Topbaş M, Aksu Arıca D, Tuğcugil S, Çapkın E BS. Trabzon ilinde psoriasis prevalansı. *Turkderm*. 2016;50:141-4.
 210. Serdaroğlu S, Parlak AH, Engin B et al. The Prevalence of Psoriasis and Vitiligo in a Rural Area in Turkey. *J Turk Acad Dermatol*. 2012;6:1261-5.
 211. Reich A, Szepietowski JC. Health-related quality of life in patients with nail disorders. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2011 Oct 1;12(5):313–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21834596>
 212. Napolitano M, Mastroeni S, Fania L, Pallotta S, Fusari R, Uras C, et al. Sex- and gender-associated clinical and psychosocial characteristics of patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2020 Aug;45(6):705–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32170752>
 213. Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HHW, Mortensen JT, Wulf HC. Psychological symptoms and quality of life of dermatology outpatients and hospitalized dermatology patients. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2004;84(3):205–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15202837>
 214. Alpsoy E, Senol Y, Bilgic A, Baysal O A-KA. Reliability and validity of internalized stigmatization scale in psoriasis. *Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology* 2015; 49: 45–49.
 215. P C. The impact of stigma on severe mental illness. *Cognitive Behavior Practice* 1998;5:201-222.
 216. Erturan İ, Yüksel Başak P, Biçici GM, Atay M, Korkmaz S, Yıldırım M AH. Neglected Victims of Psoriasis. *Türkiye Klin J Dermatol*. 2020;3:95–101.
 217. Augustin M, Reich K, Blome C, Schäfer I, Laass A, Radtke MA. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br J Dermatol* [Internet]. 2010 Sep;163(3):580–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20456340>
 218. Leibovici V, Hershko K, Ingber A, Westerman M, Leviatan-Strauss N, Hochberg M. Increased prevalence of onychomycosis among psoriatic patients

- in Israel. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2008;88(1):31–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18176747>
219. Gupta AK, Lynde CW, Jain HC, Sibbald RG, Elewski BE, Daniel CR, et al. A higher prevalence of onychomycosis in psoriatics compared with non-psoriatics: a multicentre study. *Br J Dermatol* [Internet]. 1997 May;136(5):786–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9205520>
 220. Aykol C, Mevlitoğlu İ, Özdemir M et al. Konya yöresindeki psoriasis hastalarının klinik ve sosyodemografik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Turk J Dermatol* 2011; 5: 71-4.
 221. Turan H, Acer E, Aliğaoğlu C. et al. Psoriazisli Hastaların Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Turk J Dermatol* 2013; 7(2).
 222. Atakan N, Yazici AC, Özarmağan G, İnalÖz HS, Gürer MA, Sabuncu İ, et al. TUR-PSO: A cross-sectional, study investigating quality of life and treatment status of psoriasis patients in Turkey. *J Dermatol* [Internet]. 2016 Mar;43(3):298–304. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26365805>
 223. Ito T, Takahashi H, Kawada A, Iizuka H, Nakagawa H, Japanese Society For Psoriasis Research. Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research. *J Dermatol* [Internet]. 2018 Mar;45(3):293–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29115687>
 224. Ogawa E, Okuyama R, Seki T, Kobayashi A, Oiso N, Muto M, et al. Epidemiological survey of patients with psoriasis in Matsumoto city, Nagano Prefecture, Japan. *J Dermatol* [Internet]. 2018 Mar;45(3):314–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29047148>
 225. Zeng J, Luo S, Huang Y, Lu Q. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol* [Internet]. 2017 Aug;44(8):863–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28349593>
 226. Wang Y, Chen J, Zhao Y, Geng L, Song F, Chen H-D. Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. *Br J Dermatol* [Internet]. 2008 May;158(5):1134–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294316>
 227. Shibata S, Saeki H, Tada Y, Karakawa M, Komine M, Tamaki K. Serum high molecular weight adiponectin levels are decreased in psoriasis patients. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2009 Jul;55(1):62–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395243>
 228. Adışen E, Uzun S, Erduran F, Gürer MA. Prevalence of smoking, alcohol consumption and metabolic syndrome in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2018;93(2):205–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29723384>
 229. 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* [Internet]. 2005 Jul;125(1):61–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15982303>
 230. Global Adult Tobacco Survey - Fact Sheet - Turkey 2016 [Internet]. Available

from:

<https://nccd.cdc.gov/GTSSDataSurveyResources/Ancillary/DownloadAttachment.aspx?ID=3452>.

231. G A. Psoriasis: Kırsal Bölge Dermatoloji Kliniğinden Sosyodemografik ve Klinik Veriler. *Turk J Dermatol* 2014; 8(1).
232. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D. Detailed analysis of specific nail psoriasis features and their correlations with clinical parameters: a cross-sectional study. *Dermatology* [Internet]. 2011;223(3):222–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22085812>
233. Chen K, Wang G, Jin H, Xu J, Zhu X, Zheng M, et al. Clinic characteristics of psoriasis in China: a nationwide survey in over 12000 patients. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Jul 11;8(28):46381–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28637026>
234. Kundakci N, Türsen U, Babiker MOA, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* [Internet]. 2002 Apr;41(4):220–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12031031>
235. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Margolis DJ, Gelfand JM. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* [Internet]. 2012 Sep;148(9):995–1000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22710320>
236. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens* [Internet]. 2013 Mar;31(3):433–42; discussion 442-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23249828>
237. Galluzzo M, D’Adamio S, Silvaggio D, Lombardo P, Massaro A, Egan CG, et al. Ustekinumab treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis: eight-year real-life experience. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2020;20(1):95–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31640431>
238. Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2009 May;160(5):1040–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19210498>
239. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2005 Oct;53(4):573. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16198775>
240. Yamamoto T, Ohtsuki M, Sano S, Igarashi A, Morita A, Okuyama R, et al. Epidemiological analysis of psoriatic arthritis patients in Japan. *J Dermatol* [Internet]. 2016 Oct;43(10):1193–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26992450>
241. Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud P-A, Aractingi S, et al. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2010 Apr;24 Suppl 2:31–5. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20443998>
242. Acer E, İğrek A, Erdoğan HK, Saracoğlu ZN. Ustekinumab in psoriasis: Five-year real life experience from a single tertiary centre. *Dermatol Ther* [Internet]. 2020;33(2):e13224. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31917491>
 243. Ohara Y, Kishimoto M, Takizawa N, Yoshida K, Okada M, Eto H, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis in Japan. *J Rheumatol* [Internet]. 2015 Aug;42(8):1439–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26077408>
 244. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaçi D, Behrens F, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2013;69(5):729–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23981683>
 245. Zargari O, Leyli EK, Azimi SZ. Nail Involvement in Patients with Psoriatic Arthritis in Northern Iran. *Autoimmune Dis* [Internet]. 2018;2018:4608490. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30410794>
 246. Gladman DD, Chandran V, Thavaneswaran A, Zummer M. Psoriatic arthritis in Canadian clinical practice: the PsA assessment in rheumatology. *J Rheumatol* [Internet]. 2012 Sep;39(9):1850–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22859361>
 247. Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, Nash P, Ritchlin C, Taylor W. Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2004 Jan;50(1):24–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14730596>
 248. Daulatabad D, Grover C, Kashyap B, Dhawan AK, Singal A, Kaur IR. Clinical and serological characteristics of nail psoriasis in Indian patients: A cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* [Internet]. 83(6):650–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28656915>
 249. Yang Q, Qu L, Tian H, Hu Y, Peng J, Yu X, et al. Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2011 Dec;25(12):1409–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21349114>
 250. Coates LC, Moverley AR, McParland L et al. Results of a randomised controlled trial comparing Tight Control of Early Psoriatic Arthritis (TICOPA) with standard care: tight control improves outcome. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 suppl):S346 [abstract].
 251. Gottlieb AB, Kircik L, Eisen D, Jackson JM, Boh EE, Strober BE, et al. Use of etanercept for psoriatic arthritis in the dermatology clinic: the Experience Diagnosing, Understanding Care, and Treatment with Etanercept (EDUCATE) study. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2006;17(6):343–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17853307>
 252. Zenke Y, Ohara Y, Kobayashi D, Arai S, Kishimoto M, Okada M, et al. Nail findings in patients with psoriatic arthritis: A cross-sectional study with special reference to transverse grooves. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017 Nov;77(5):863–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28666612>
 253. Palmou N, Marzo-Ortega H, Ash Z, Goodfield M, Coates LC, Helliwell PS, et

- al. Linear pitting and splinter haemorrhages are more commonly seen in the nails of patients with established psoriasis in comparison to psoriatic arthritis. *Dermatology* [Internet]. 2011;223(4):370–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22301796>
254. Brazzelli V, Carugno A, Alborghetti A, Grasso V, Cananzi R, Fornara L, et al. Prevalence, severity and clinical features of psoriasis in fingernails and toenails in adult patients: Italian experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2012 Nov;26(11):1354–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21973119>
 255. Lavaroni G, Kokelj F, Pauluzzi P, Trevisan G. The nails in psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* [Internet]. 1994;186:113. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8073806>
 256. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2015 Sep 5;386(9997):983–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26025581>
 257. Schons KRR, Knob CF, Murussi N, Beber AAC, Neumaier W, Monticielo OA. Nail psoriasis: a review of the literature. *An Bras Dermatol* [Internet]. 89(2):312–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24770509>
 258. Schons KRR, Beber AAC, Beck M de O, Monticielo OA. Nail involvement in adult patients with plaque-type psoriasis: prevalence and clinical features. *An Bras Dermatol* [Internet]. 90(3):314–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26131859>
 259. Choi JW, Kim BR, Seo E, Youn SW. Identification of nail features associated with psoriasis severity. *J Dermatol* [Internet]. 2017 Feb;44(2):147–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27599783>
 260. Marina EM, Botar-Jid C, Bolboaca SD, Roman II, Senila CS, Mihiu CM, et al. Patterns of clinical nail appearances in patients with cutaneous psoriasis. *Clujul Med* [Internet]. 2017;90(1):22–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28246493>
 261. Grover C, Reddy BSN, Uma Chaturvedi K. Diagnosis of nail psoriasis: importance of biopsy and histopathology. *Br J Dermatol* [Internet]. 2005 Dec;153(6):1153–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16307651>
 262. Tekin NS, Koca R, Altınyazar HC et al. Zonguldak Bölgesindeki psoriazis hastalarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2005;15:141-6.
 263. Kaur I, Saraswat A, Kumar B. Nail changes in psoriasis: a study of 167 patients. *Int J Dermatol* [Internet]. 2001 Sep;40(9):601–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11737461>
 264. Rich P, Griffiths CEM, Reich K, Nestle FO, Scher RK, Li S, et al. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2008 Feb;58(2):224–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18083272>
 265. Natarajan V, Nath AK, Thappa DM, Singh R, Verma SK. Coexistence of onychomycosis in psoriatic nails: a descriptive study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* [Internet]. 76(6):723. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21079333>

266. Gisondi P, Idolazzi L, Girolomoni G. Ultrasonography reveals nail thickening in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol Res* [Internet]. 2012 Nov;304(9):727–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23011659>
267. Hallaji Z, Babaeijandaghi F, Akbarzadeh M, Seyedi SZ, Barzegari M, Noormohammadpour P, et al. A significant association exists between the severity of nail and skin involvement in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2012 Jan;66(1):e12-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177647>
268. Højgaard P, Glinthorp B, Hetland ML, Hansen TH, Lage-Hansen PR, Petersen MH, et al. Association between tobacco smoking and response to tumour necrosis factor α inhibitor treatment in psoriatic arthritis: results from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Dec;74(12):2130–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25063827>
269. Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study. *Arch Dermatol* [Internet]. 1999 Dec;135(12):1479–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10606053>
270. Dai Y-X, Wang S-C, Chou Y-J, Chang Y-T, Chen T-J, Li C-P, et al. Smoking, but not alcohol, is associated with risk of psoriasis in a Taiwanese population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019 Mar;80(3):727–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30528570>
271. Torre Alonso JC, Rodriguez Perez A, Arribas Castrillo JM, Ballina Garcia J, Riestra Noriega JL, Lopez Larrea C. Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol* [Internet]. 1991 Aug;30(4):245–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1863819>
272. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1985 Sep;13(3):450–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4056119>
273. Allen MH, Ameen H, Veal C, Evans J, Ramrakha-Jones VS, Marsland AM, et al. The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late-onset psoriasis. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2005 Jan;124(1):103–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15654960>
274. Stuart P, Malick F, Nair RP, Henseler T, Lim HW, Jenisch S, et al. Analysis of phenotypic variation in psoriasis as a function of age at onset and family history. *Arch Dermatol Res* [Internet]. 2002 Jul;294(5):207–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12115023>
275. Theodorakopoulou E, Yiu ZZN, Bundy C, Chularojanamontri L, Gittins M, Jamieson LA, et al. Early- and late-onset psoriasis: a cross-sectional clinical and immunocytochemical investigation. *Br J Dermatol* [Internet]. 2016 Nov;175(5):1038–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27459949>
276. Chularojanamontri L, Kulthanan K, Suthipinittharm P, Jiamton S, Wongpraparut C, Silpa-Archa N, et al. Clinical differences between early- and late-onset psoriasis in Thai patients. *Int J Dermatol* [Internet]. 2015 Mar;54(3):290–4. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25069524>

277. Mallbris L, Larsson P, Bergqvist S, Vingård E, Granath F, Ståhle M. Psoriasis phenotype at disease onset: clinical characterization of 400 adult cases. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2005 Mar;124(3):499–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737189>



10. EKLER

Psoriasis hastalarında tırnak tutulumunun klinik ve demografik özellikleri Hasta Takip Formu

Form no	
Tarih	

Demografik özellikler

Ad-soyad :	Meslek :
Cinsiyet :	Eğitim durumu:
Yaş :	Yaşadığı yer:

Kişisel öykü

Kişisel hastalık (alerjik rinit, astım, vitiligo, diabet, tiroidhastalıkları,SLE, romatoidartrit, kanser hastalıkları, hipertansiyon, psikiyatrik hastalık, inflamatuvar barsak hastalıkları, vb) öyküsü			
İlaç öyküsü			
Eşlik eden dermatolojik hastalık/lar ve süresi			
Boy			
Kilo			
Vücut Kitle İndeksi			
Sigara kullanımı (paket/yıl)			
Alkol kullanımı (kadeh yıl)*	Yok	Sosyal içici	Düzenli içici

*Haftada 2 günden fazla (yani en az 3 gün) her defasında en az 1 adet 50 cl bira veya tek rakı veya bir dolu kadeh şarap içenler “içiyor” olarak gruplanacak. Doz hesaplamak için aynı sigara paket/yıl hesaplamasında olduğu gibi kadeh/yıl hesaplanacak

Hastalık ile ilgili bilgiler

Sedef hastalığının süresi		
Aktif tedavi		
Ailede ve/veya akrabalarda sedef öyküsü	1.derece	2.derece
Eklem tutulumu (varsa süresi)	Var (süre.....)	Yok
PASİ		

Hastalığın klinik tipi

1. Kronik plak tipi	2. Palmoplantar
3. Guttat	4. Jeneralize püstüler
5. İnvers	6. Palmoplantar püstüler
7. Eritrodermik	

Aktif tutulum var / yok (var ise aşağıdaki seçeneklerden işaretlenecek)

1. Saçlı deri	2. El tutulmu
3. Yüz tutulumu	4. Kol tutulumu
5. Kıvrım alanları tutulumu	6. Ayak tutulumu
7. Genital tutulum	8. Bacak tutulumu
9. Gövde	10. Sırt

Sedef hastalığı için daha önceden kullanılan tedaviler

1. Topikal tedavi	2. Asitretin	3. Metotreksat	4. Siklosporin
5. Fototerapi	6. Biyolojik tedavi	7. Diğer	

Tırnak tutulumu ile ilgili bilgiler

Tırnak tutulumunun süresi		
Tırnak sedefi için yerel tedavi öyküsü	1. Topikal tedaviler	2. İntralezyonel steroid

NAPSİ Skoru (Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi)

Sağ el



Matriks tutulumu

Skor: _____

Özellik: _____

Tırnak yatağı tutulumu

Skor: _____

Özellik: _____

Toplam: _____

Sol el



Matriks tutulumu

Skor: _____

Özellik: _____

Tırnak yatağı tutulumu

Skor: _____

Özellik: _____

Toplam: _____

Toplam NAPSİ

skoru

***Her bir tırnakta matriks tutulumu için 1. Pitting, 2. Lökonişi, 3. Lunulada kırmızı noktalar, 4. Ufalanma, 5. Beau line, 6. Longitudinal sırtlanma, 7. Onikomadezis değerlendirilecek; tırnak yatağı tutulumu için 1. Onikoliz, 2. Subungal hiperkeratoz, 3. Yağ lekesi görünümü ve 4. Splinter hemoraji değerlendirilecek.**

