



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PSÖRİYAZİS HASTALARINDA BAĞIRSAK
İNFLAMASYONUNUN FEKAL KALPROTEKTİN DÜZEYLERİ
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK, LABORATUAR
PARAMETRELERİ, HASTALIK AKTİVİTE ÖLÇEKLERİ İLE
İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mücahit MARSAK

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Serpil ŞENER**

MALATYA-2022



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PSÖRİYAZİS HASTALARINDA BAĞIRSAK
İNFLAMASYONUNUN FEKAL KALPROTEKTİN DÜZEYLERİ
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK, LABORATUAR
PARAMETRELERİ, HASTALIK AKTİVİTE ÖLÇEKLERİ İLE
İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mücahit MARSAK
ORCID ID: 0000-0002-9905-3158**

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Serpil ŞENER**

MALATYA-2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Psöriyazis	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etiyoloji	3
2.1.5. Patogenez.....	8
2.1.6. Klinik Özellikler	11
2.1.7. Histopatoloji	15
2.1.8. Klinik Skolama (Hastalık Şiddetinin Belirlenmesi).....	15
2.1.9. Tanı ve Ayırıcı Tanı	16
2.1.10. Komorbiditeler	17
2.1.11. Tedavi	18
2.2. Fekal Kalprotektin.....	19
3. MATERYAL VE METOD.....	22
3.1. Fekal Kalprotektin Ölçümü.....	23
3.2 Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği	23
3.3 İstatiksel Analiz.....	23
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
KAYNAKLAR	50
EKLER.....	60
EK-1. Etik Kurul Kararı Formu	60

TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hoşgörölü yaklaşımını her daim hissettiğim, tezim ile ilgili desteklerini esirgemeyen anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Serpil Şener'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizlerle paylaşan, hoşgörölüleri ve sabırlarını gözardı edemeyeceğim Dermatoloji Anabilim Dalı hocalarımdan Doç. Dr. Nihal Altunışık ve Doç. Dr. Dursun Türkmen'e ve kliniğimizden ayrılmış olsa da uzmanlık eğitimimin ilk yıllarında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bizleri desteklemeye devam eden Doç. Dr. Gülbahar Saraç'a,

Tezimin laboratuvar analizinde katkılarını esirgemeyen Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Yücel Duman'a,

Tezimi hazırlamamda TTU-2022-2822 proje numarasıyla maddi yönden destekleyen İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte ekip çalışması çerçevesinde uyumlu bir çalışma ortamı paylaştığımız Dr. Suat Sezer, Dr. İrem Mantar, Dr. Didem Kısacık, Dr. Yağmur Polat, Dr. Kübra Özcan, Dr. Selami Arslan, Dr. İmge Durmaz, Dr. Hacer Vural Karatoprak, Dr. Bengisu Ketenci, Dr. Fatma Bengisu Baran, Dr. Alperen Bakırcıoğlu ve Dr. Eda Yakut'a, kliniğimizde beraber çalışmaktan keyif duyduğum Sevim Şeker, Meryem Dikenli, Mehtap Kozan, İbrahim Bahçalı, Sevilay Abacı, Gülay Yaman ve diğer personellerimize;

Hayatım boyunca maddi manevi desteklerini esirgemeyen, dualarıyla yanımda olan aileme teşekkürü borç bilirim.

Dr. Mücahit MARSAK

ÖZET

Psöriyazis Hastalarında Bağırsak İnflamasyonunun Fekal Kalprotektin Düzeyi ile Değerlendirilmesi ve Klinik, Laboratuvar Parametreleri, Hastalık Aktivite Ölçekleri ile İlişkisi

Amaç: Psöriyazis çeşitli komorbiditelerle ilişkili immün aracılı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Biz de çalışmamızda psöriyazisin aslında sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğu, patogenezdaki önemli sitokin ve mediatörlerin sistemik patolojik etkilerinin de olduğu hipotezinden yola çıkarak fekal kalprotektin düzeyleri ile subklinik bağırsak inflamasyonunu göstermeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri, psöriyazis tanısı konulan ve sistemik tedavi alan 22 hasta, sistemik tedavi almayan 25 hasta ile 25 sağlıklı kontrol dahil edildi. Klinik anamnez alındı, dermatolojik muayene yapıldı. Tüm katılımcılardan ESH, CRP, hemogram gibi rutin tetkikleri istendi, gastrointestinal semptom değerlendirme ölçeği uygulandı, alınan gaita örneklerinde mikro elisa yöntemi ile fekal kalprotektin düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Fekal kalprotektin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Fekal kalprotektin psöriyazisli hastaların %51'nde pozitif saptandı, ancak kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Fekal kalprotektin düzeyleri sistemik tedavi alan hasta grubunda yüksek olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Fekal kalprotektin düzeyleri ile PAŞİ skorları ve hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: Ankilozan spondilit gibi immün aracılı kronik inflamatuvar hastalıklarda yapılan çalışmalarla fekal kalprotektin düzeyleri yüksek bulunduğu halde literatürde psöriyazis hastalarında bağırsak inflamasyonunu fekal kalprotektin düzeyi ile değerlendiren sadece bir çalışma vardır. Psöriyazis hastalarında inflamatuvar bağırsak hastalığı prevalansının yüksek olduğu düşünülürse noninvaziv fekal kalprotektin ölçümü ile olası GİS hastalıklarının erken tanı ve tedavisi sağlanabilir. Bu ilişkinin daha iyi açıklanabilmesi için daha geniş hasta gruplarında çalışmalara ihtiyaç olduğu, kolonoskopi ve histopatolojik incelemelerle desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Psöriyazis, bağırsak inflamasyonu, fekal kalprotektin

ABSTRACT

Evaluation of Intestinal Inflammation with Fecal Calprotectin Level in Psöriyazis Patients and Its Relationship with Clinical, Laboratory Parameters, Disease Activity Scales

Aim: Psöriyazis is an immune-mediated chronic inflammatory disease associated with various comorbidities. In our study, we aimed to show subclinical intestinal inflammation using fecal calprotectin levels.

Material and Method: Twenty-two psöriyazis patients who received systemic treatment, 25 psöriyazis patients who did not receive systemic treatment, and 25 healthy controls who applied to the İnönü University Faculty of Medicine Dermatology outpatient clinic were included in the study. Clinical anamnesis was taken, dermatological examination was performed. Routine tests such as ESR, CRP, and Hemogram were requested from all participants, gastrointestinal symptom assessment scale was applied, and fecal calprotectin levels were studied in stool samples by micro elisa method.

Results: Although fecal calprotectin levels were higher in the patient group than in the control group, they did not show a statistically significant difference. Faecal calprotectin was found to be positive in 51% of the patients with psöriyazis, but it did not show a statistically significant difference with the control group. Although fecal calprotectin levels were high in the patient group receiving systemic therapy, they did not show a statistically significant difference between the groups. There was no significant relationship between fecal calprotectin levels, PASI scores and disease severity.

Conclusion: Although fecal calprotectin levels were found to be high in immune-mediated chronic inflammatory diseases such as ankylosing spondylitis, there is only one study in the literature that evaluated intestinal inflammation with fecal calprotectin levels in psöriyazis patients. We believe that studies in larger patient groups are needed to better explain this relationship and should be supported by colonoscopy and histopathological examinations.

Keywords: Psöriyazis, intestinal inflammation, fecal calprotectin

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AGEP	: Akut Generalize Ekzantematöz Püstülozis
AMP	: Anti-Mikrobiyal Peptit
Anti-DNaz B	: Anti-Deoksiribonükleaz B
AP-1	: Aktivator protein 1
ark.	: Arkadaşları
AS	: Ankilozan Spondilit
ASDAS	: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru
BASDAİ	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
C/EBP	: CCAAT Arttırıcı Bağlayıcı Proteinler (CCAAT-Enhancer-Binding Proteins)
CARD14	: Caspase Recruitment Domain Family Member 14
CRP	: C-Reaktif Protein
DKYİ	: Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ERK	: Hücre Dışı Düzenlenmiş Kinaz
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FK	: Fekal Kalprotektin
GİS	: Gastro İntestinal Sistem
GPP	: Generalize Püstüler Psöriyazis
GSDÖ	: Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni (Human Leukocyte Antigen)
IFN	: İnterferon

IL	: İnterlökin
IL-17R	: İnterlökin-17 Reseptörü
IL-23R	: İnterlökin-23 Reseptörü
IL-36RN	: İnterleukin-36 Reseptör Antagonist
IMiD	: İmmün Aracılı İnflamatuvar Hastalık
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
İBS	: İrritable Bağırsak Sendromu
JAK	: Janus Kinase
kDa	: Kilodalton
M.Ö.	: Milattan Önce
M.S.	: Milattan Sonra
mDC	: Myeloid Dendritik Hücre
MHC	: Majör Doku Uyumluluk Kompleksi (Major Histocompatibility Complex)
MI	: Myokard İnfarktüsü
NF-kB	: Nükleer Faktör- Kappa B
PAŞİ	: Psöriazis Alan Şiddet İndeksi
pDC	: Plazmositoid Dendritik Hücre
PsA	: Psöriatik Artrit
PSORS	: Psöriyazis Duyarlılık Lokusu
PUVA	: Psöralen+UVA
RA	: Romatoid Artrit
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
SpA	: Spondiloartropati
STAT	: Signal Transducer and Activator of Transcription
TLR	: Toll Benzeri Reseptör (Toll-Like Reseptör)

TNF : Tümör Nekrozis Faktörü (Tumor Necrosis Factor)

UV : Ultraviyole

WBC : Beyaz Kan Hücresi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Psöriyazis plak formasyonu patogenezinin özeti	9
Şekil 4.1. Grupların fekal kalprotektin düzeylerinin kıyaslaması	26
Şekil 4.2. Grupların gastrointestinal semptom derecelendirme ölçeği puan ortalaması kıyaslaması	27
Şekil 4.3. Tedavi almayan hasta grubunda FK düzeyi ile ESH arasındaki ilişki	34
Şekil 4.4. Tedavi almayan hasta grubunda FK düzeyi ile CRP arasındaki ilişki	35
Şekil 4.5. Total hasta grubunda FK düzeyi ile ESH arasındaki ilişki	35
Şekil 4.6. Total hasta grubunda FK düzeyi ile CRP arasındaki ilişki	36
Şekil 4.7. Kontrol grubunda FK düzeyi ile WBC arasındaki ilişki	38
Şekil 4.8. Kontrol grubunda FK düzeyi ile mutlak nötrofil sayısı arasındaki ilişki	38

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. PAŞİ skorunun hesaplanması	15
Tablo 2.2. Psöriyazis komorbiditeleri	17
Tablo 2.3. Psöriyazis tedavi seçenekleri	19
Tablo 4.1. Grupların yaş ve cinsiyet açısından değerlendirilmesi	25
Tablo 4.2. Grupların Fekal Kalprotektin açısından değerlendirilmesi.....	25
Tablo 4.3. Grupların GSDÖ açısından değerlendirilmesi.....	26
Tablo 4.4. Grupların laboratuvar parametreleri açısından değerlendirilmesi	27
Tablo 4.5. Grupların Fekal Kalprotektin açısından değerlendirilmesi.....	27
Tablo 4.6. Grupların GSDÖ açısından değerlendirilmesi.....	28
Tablo 4.7. Hasta grupların PAŞİ açısından değerlendirilmesi	28
Tablo 4.8. Hasta grupların Psöriyazis tipi, hastalık şiddeti açısından değerlendirilmesi	29
Tablo 4.9. Tedavi türlerinin dağılımı	29
Tablo 4.10. Tedavi Alan Hasta Grubunda; Psöriyazis Tipi, Tedavi Türü, Hastalık Şiddeti ve Tırnak Tutulumuna göre FK düzeylerinin değerlendirilmesi	30
Tablo 4.11. Tedavi Almayan Hasta Grubunda; Psöriyazis Tipi, Hastalık Şiddeti ve Tırnak Tutulumuna göre FK düzeylerinin değerlendirilmesi	31
Tablo 4.12. Total Hasta Grubunda; Psöriyazis Tipi, Hastalık Şiddeti ve Tırnak Tutulumuna göre FK düzeylerinin değerlendirilmesi.....	32
Tablo 4.13. Hasta gruplarda FK ile PAŞİ korelasyonu.....	32
Tablo 4.14. Hasta gruplarda FK ile GSDÖ korelasyonu	33
Tablo 4.15. Hasta gruplarda FK ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu.....	33
Tablo 4.16. Hasta gruplarda PAŞİ ile GSDÖ korelasyonu	36
Tablo 4.17. Hasta gruplarda PAŞİ ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu	37
Tablo 4.18. Kontrol grubunda FK ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu.....	37

1. GİRİŞ

Psöriazis, primer olarak deriyi etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tüm dünyada %2-3 oranında görülme sıklığına sahip olan psöriazis, geçmişte sadece deriye sınırlı kabul edilirken, günümüzde birçok komorbiditenin eşlik ettiği kronik sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak ele alınmaktadır. Psöriazis deri yanında sıklıkla eklem tutulumu ile seyretmekte ancak metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, psikolojik ve psikiyatrik bozukluklar, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), insülin direnci gibi komorbiditelerin psöriyazise eşlik etmesi altta yatan inflamatuvar sürecin birçok sisteme zarar verdiğini göstermektedir (1-3).

Fekal kalprotektin (FK), S100 protein ailesine ait kalsiyum ve çinko bağlayıcı bir proteindir. Nötrofil sitozolünde bulunur ve bağırsak mukozasındaki inflamasyonun göstergesidir. İntestinal inflamasyonun gösterilmesinde altın standart yöntem ileokolonoskopi eşliğinde alınan endoskopik biyopsi olmakla birlikte; yöntemin invaziv olması, zaman ve tecrübeli personel gerektirmesi gibi birtakım dezavantajları mevcuttur. Son yıllarda gastrointestinal sistemde (GİS) inflamasyonun değerlendirilmesinde ön plana çıkan noninvaziv bir test olan FK'nın olası diğer nedenlerin ekarte edildiği durumlarda intestinal inflamasyonun göstergesi olarak kullanılabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. İBH tanısı ve aktivasyon takibinde sıkça kullanılmaktadır (4, 5).

Psöriyazisli hastalarda Crohn hastalığı görülme riski 3 kez artmışken, Crohn hastalığı olanlarda psöriyazisin ortaya çıkışı normal popülasyona göre 7 kez daha fazla bulunmuştur (3).

Psöriyazis gibi immün aracılı kronik inflamatuvar bir hastalık olan spondiloartropatili (SpA) hastalarda %60'a varan oranda subklinik bağırsak inflamasyonu tanımlanmıştır (6).

SpA, rozase gibi hastalıklarda bağırsak inflamasyonunu fekal kalprotektin düzeyi ile değerlendiren çalışmalar mevcut iken literatürde psöriyazis hastalarında bağırsak inflamasyonunu fekal kalprotektin düzeyi ile değerlendiren sadece bir çalışma vardır (7). Amacımız aslında sistemik inflamatuvar bir hastalık olan psöriyazisde bağırsak inflamasyonunu değerlendirmek, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmak ve psöriyazise eşlik edebilecek GİS hastalıklarının erken tespitinde fekal kalprotektin ölçümünün faydalı olabileceğini göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psöriyazis

2.1.1. Tanım

Psöriyazis, primer olarak deriyi etkileyen immün aracılı kronik inflamatuvar bir hastalıktır (8). Üzeri sedefi beyaz renkli skuamlarla kaplı keskin sınırlı eritemli papül, plaklarla karakterize derinin hiperproliferatif ve inflamatuvar bir hastalığıdır (9). Lokalize plaklardan yaygın şiddetli tutulumla kadar değişen klinikte seyredabilen, remisyon ve nüks dönemleriyle yaşam boyu sürebilen bir hastalık olan psöriyazis, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemesi, yaşam boyu tedavi gerektirmesi ve eşlik eden komorbiditeler nedeniyle günümüzde deriye sınırlı bir hastalıktan ziyade bir hastalık spektrumu veya sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir (10).

2.1.2. Tarihçe

Bilinen en eski deri hastalıklarından biri psöriyazisdir. Psöriyazisin tarihçesi yani psöriyazis hakkında ilk bilgiler tıbbın başlangıcına kadar uzanmaktadır. Yunan bilim insanı Hippocrates (M.Ö. 460-377) hastalık için ‘psora’ terimini kullanmıştır. Yunancada psora terimi pruritik ve skuamlı cilt hastalıkları için kullanılan bir terimdir. Celsus (M.Ö.25-M.S.45) psöriyazisi impetigo grubu hastalıklar arasında tanımlamıştır. Pergamon’lu Galen (M.S. 133- 200) hastalığı daha detaylı olarak tanımlamıştır. Psöriyazis hakkında bilinenler Willian’dan önceki zaman için oldukça spekülatifdir. R. Willian (1757- 1812) hastalığın tipik özelliklerini tanımlamış, ancak lepradan ayrımını tam olarak yapamamıştır (10). Antik çağdan beri bilinmekle birlikte psöriyazisin ayrı bir klinik antite olarak tanımlanması 19. yüzyıl başlarına rastlamaktadır. 18. yüzyıla kadar psöriyazis, lepranın bir formu olarak kabul edilmiştir. Viyanalı dermatolog Ferdinand von Hebra 1841’de bu ayrımı yaparak, psöriyazisi ayrı bir hastalık olarak sınıflandırmıştır. ‘Psöriyazis’ ismini bu özel hastalığa veren, psöriyazisi günümüzdeki haline en yakın olarak tanımlayan kişi Ferdinand von Hebra olmuştur (10, 11).

2.1.3. Epidemiyoloji

Dünya çapında, yaklaşık 125 milyon insanda psöriyazis hastalığı vardır. Psöriyazis prevalansı etnik, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak bölgeler arasında oldukça değişkendir. Örneğin Asya'nın bazı bölgelerinde %0,5 iken Norveç'te bu oran %8'e kadar çıkabilmektedir. Çoğu bölgede, kadınlar ve erkekler eşit oranda etkilenir (8, 12).

Psöriyazis, Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkinlerin yaklaşık %3.2'sini, çocukların %0.13'ünü etkiler ve insidansı yılda 100.000 kişi başına yaklaşık 80 yeni vakadır (8, 13, 14).

Türkiye'de Yaylı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Trabzon il ve ilçelerinde psöriyazis prevalansı %1,1 olarak saptanmıştır (15). Toplum tabanlı diğer bir çalışmada Bolu'nun Mudurnu ilçesinde psöriyazis prevalansı %0,5 olarak bildirilmiştir. Bu oran dünya ortalamasının altında kalmıştır (16). Bu veriler dışında ülkemizdeki erişkin ve çocuk psöriyazis hastalarına ilişkin demografik ve klinik özellikleri retrospektif olarak sunan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların birinde Kundakçı ve arkadaşları psöriyazis sıklığını %1.3 olarak saptamıştır (17).

Psöriyazis herhangi bir yaşta ortaya çıkabilse de, 18 ila 39 yaşlarında ve 50 ila 69 yaşlarında görülen bimodal bir yaş dağılımı mevcuttur (18). Genetik ve çevresel faktörler psöriyazisin başlangıç yaşını etkileyebilir. Örneğin, insan lökosit antijeni HLA-C*06 alelinin varlığı, psöriyazisin erken başlangıçlı yaşı ile ilişkilidir (19).

2.1.4. Etiyoloji

Psöriyazis etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte psöriyazisin genetik yatkınlığı olan kişilerde travma, stres, enfeksiyonlar ve ilaçlar gibi çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan deride kontrolsüz inflamasyon ve keratinositlerin hiperproliferasyonu ile karakterize multifaktöryel bir hastalık olduğu düşünülür (20).

Genetik Yatkınlık

Psöriyazis, genetik bir bileşene sahiptir. Psöriyazis hastalarının birinci ve ikinci derece akrabalarında psöriyazis gelişme insidansı artarken, monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere kıyasla iki ila üç kat daha fazla risk vardır (21, 22). Psöriyazis ile ilişkili genetik varyantlar; antijen sunumu, inflamasyon ve keratinosit biyolojisi gibi bağışıklık fonksiyonları dahil olmak üzere farklı biyolojik süreçlerde rol oynar (22).

Psöriyazisten etkilenen ailelerin genom çapında bağlantı çalışmaları ile şimdiye kadar psöriyatik duyarlılığa bağlı en az 60 kromozomal lokus saptanmıştır (23, 24). En belirgin lokus, hastalığın kalıtsallığının %50'sine kadar atfedilen PSORS1'dir (25). PSORS1 6p21 kromozomu üzerinde, HLA-Cw6'ya (C*06:02) karşılık gelen ana doku-uyumluluk kompleksi (MHC) içinde bulunur. HLA-Cw6, erken ve akut başlangıçlı psöriyazis ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır (25). HLA-Cw6 aleli hastaların %60'ından fazlasında bulunur ve psöriyazis riskini dokuz ila 23 kat artırır (26). Bununla birlikte, geç başlangıçlı psöriyazis ve püstüler psöriyazis ile PSORS1 arasında bağlantı kurulamamıştır (27). PSORS2, CARD14 genini kapsar, PSORS4 ise epidermal farklılaşma kompleksinde bulunur (22).

Psöriyazisde çok sayıda genom çapında bağlantı çalışmasının sonuçları, PSORS1'in bir risk faktörü olarak öne çıkan rolüyle tutarlıdır, ancak aynı zamanda 50'den fazla tek nükleotid polimorfizminin (SNP) psöriyazis ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (22, 28).

IL-23'ün immünogenetiği, psöriyazis ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. IL-23, ayrı bir alt birim olan p19 ve IL-12 ile paylaşılan bir p40 alt biriminden oluşan bir dimerdir. IL-23 ve ayrıca IL-23R'yi kodlayan bölgelerdeki SNP'lerin psöriyazis riski taşıdığı tespit edilmiştir (29). Ayrıca, bu varyantların Crohn hastalığı, psöriyatik artrit ve ankilozan spondilit ile ilişkili olduğu bulunmuştur (30). IL-23, psöriyazis patogenezinde rolü çok önemli olan başka bir sitokin grubu IL-17A/F üreten Th17 T hücrelerinin çoğalmasını sağlar. IL-23'ün hem ortak p40'ını hem de spesifik p19 alt birimini hedefleyen monoklonal antikorların, yüksek klinik etkinliğe sahip oldukları kanıtlanmıştır (30).

CARD14, PSORS2'ye karşılık gelmektedir. CARD ailesi, NF-kB'yi aktive eden yapı iskele proteinlerini kapsar. İlgili CARD14 mutasyonlarına sahip psöriyazis hastalarında, tetikleyici olay ile anormal bir NF-kB aktivasyonu ile sonuçlanabileceği öne sürülmüştür (31). CARD14 mutasyonlarının, psöriasis ve ailesel pitriyazis rubra pilaris ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (32).

Farklı klinik psöriyazis varyantları ek genetik değiştiricilere sahip olabilir. Örneğin, IL-1 proinflatuar sitokin ailesine ait olan IL-36 reseptörüne yönelik antagonistteki (IL36RN) mutasyonlar, püstüler psöriyazis ile ilişkilendirilmiştir (33). IL-36 reseptör antagonistini kodlayan IL36RN'deki resesif mutasyonlar, generalize

püstüler psöriyazis (GPP) ile ilişkilendirilmiştir. Bu mutasyon ayrıca palmoplantar püstülozis ve Hallopeau'nun akrodermatitis continua'sında da bulunur. Ayrıca, önceden plak tip psöriyazisi olan hastalarda CARD14, GPP gelişimi için predispozan bir faktör olduğu bulunmuştur (34).

Psöriyazis patogenezinde genetik ilişkinin sağlam kanıtlarına rağmen, tek başına hiçbir genetik varyant hastalığın gelişimini açıklamak için yeterli görünmemektedir. Bu nedenle, hastalık riskinin %30'una kadar atfedilen çoklu genetik mutasyonları ve çevresel faktörleri içeren multifaktöriyel bir ortam düşünülmelidir (35).

Çevresel Faktörler

Psöriyazis ekspresyonu gen-çevre etkileşimine bağlıdır, çünkü stres, enfeksiyon (özellikle streptokok), alkol tüketimi, sigara kullanımı, lityum, antimalaryaller, nonsteroid antiinflatuar ilaçlara maruz kalma gibi çevresel bir tetikleyici olmadıkça hastalık kendini göstermez (12).

Travma (Mekanik Stres)

Psöriyazis hastalarında, çeşitli yaralanmalardan sonra etkilenmeyen alanlarda cilt lezyonları ortaya çıkabilir, bu durum Koebner fenomeni olarak bilinir. Radyoterapi, ultraviyole (UV)-B hatta hafif bir cilt tahrişinin yeni psöriyazis lezyonlarını tetiklediği bildirilmiştir. Bununla birlikte, yaralanmalardan sonra etkilenmemiş deride psöriyatik lezyonlar her zaman gözlenmez. Travmanın tipi, yeri, derinliği ve derecesi Koebner fenomeninin patogenezinin etkileyebilir (36).

Emosyonel stres

Mental stres, kaygı veya diğer olumsuz duygulara yol açan içsel algıların neden olduğu bir gerginlik ve baskı hissidir. Mental stres, bireyler taleplerin başa çıkma yeteneklerini aştığını düşündüklerinde ortaya çıkar. Mental stres, yaygın olarak iyi bilinen bir psöriyazis tetikleyicisi olarak kabul edilir (37).

Enfeksiyonlar

Psöriyazis ve streptokok enfeksiyonu arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Psöriyazis streptokok enfeksiyonundan sonra ortaya çıkar ve en yaygın türü akut guttat psöriyazisidir. Semptomlar kendini sınırlamakla birlikte, streptokok enfeksiyonunun tekrarlama ile tekrarlayabilir. Bu nedenle tonsillektomi, streptokoksik tonsillit epizodlarıyla ilişkili inatçı psöriyazisli hastalar için potansiyel bir tedavi seçeneği

olabilir (36, 38). Klasik olarak boğaz enfeksiyonunu takiben tanımlansa da psöriyazis, streptokok vulvovajiniti ve perianal streptokok enfeksiyonu sonrasında da ortaya çıkar (39-41).

Hastaların tek bir akut guttat psöriyazis epizodundan sonraki 10 yıl içinde kronik psöriyazis geliştirme riski 3'te 1'dir (39). Ayrıca, plak psöriyazisi olan birçok hastada boğaz enfeksiyonu psöriyatik semptomları şiddetlendirir. Alevlenme mekanizması muhtemelen streptokok M yüzey antijeni ile insan keratinositleri arasındaki çapraz reaktiviteye bağlıdır ve ayrıca immün yanıtta kalıtsal anormalliklerden de etkilenebilir. Bu nedenle, tonsillektomi psöriyazisin olası bir tedavisi olarak incelenmiştir, ancak muhtemelen yalnızca, tekrarlayan tonsillit ile yakından ilişkili hastalık alevlenmeleri olan hastalarda yararlıdır (36, 39).

Staphylococcus aureus ayrıca psöriyazis gelişimi ile ilişkilidir. Düzensiz cilt mikrobiyomlarının psöriyazis ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Lezyonlarda *S. aureus* kolonizasyonu, normal sağlıklı cildin %5 ila %30'una kıyasla, psöriyazisli hastaların yaklaşık %60'ında gösterilmiştir (42). Ayrıca psöriyazis şiddeti, izole edilmiş *S. aureus* suşları tarafından enterotoksin üretimi ile önemli ölçüde ilişkilidir (36).

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) hastalarında psöriyazis prevalansı genel popülasyona benzer veya daha fazladır. HIV enfeksiyonu, yeni psöriyazis başlangıcına ve mevcut psöriyazis alevlenmesine neden olabilir; şiddeti genellikle kötüleşen immün fonksiyon ile ilişkilidir. HIV ile en sık görülen klinik psöriyazis alt tipleri arasında guttat, inverse ve eritrodermik psöriyazis bulunur, ancak hastalar herhangi bir alt tipte ortaya çıkabilir (43). Mekanizma şaşırtıcıdır, çünkü HIV primer olarak Th2 sitokinlerini etkilerken, psöriyazisde esas olarak Th1 sitokinleri rol oynar. Ayrıca daha düşük CD4+ T hücre sayılarıyla artan şiddete rağmen, T hücre sayılarını daha da düşüren tedaviler, paradoksal olarak semptomları iyileştirmektedir (44). Mevcut literatür, CD8+ hafıza T hücrelerinin genişlemesinin, HIV aracılı immünosupresyonda psöriyazis alevlenmesinin birincil mekanizması olabileceğini düşündürmektedir (45). HIV ile ilişkili psöriyazis tedavisi, psöriyazisde kullanılan birçok terapötik ajanın daha fazla immünosupresyona neden olması nedeniyle zorluklara neden olur (39).

Psöriyazisi tetikleyen veya şiddetlendiren diğer bakteriler arasında *Helicobacter pylori* bulunur. *Malassezia* ve *Candida* türleri gibi mantarlar ve papillomavirüsler ve retrovirüsler dahil diğer virüsler de suçlanmıştır (39).

İlaçlar

Bazı ilaçların psöriyazisi de novo başlatabileceğine, önceden var olan psöriyazisi lezyonlarını alevlendirebileceğine ve tedaviye dirençli bir psöriyazisi formuna neden olabileceğine dair kanıtlar vardır. Psöriyazisi optimal yönetiminde, bu ilaçları belirlemek esastır, ancak günlük klinik uygulamada bu özellikle zor olabilir. İlaça bağlı psöriyazisi belirtileri, plak tipi psöriyazisten şiddetli eritrodermiye kadar çeşitlilik gösterir (46).

Psöriyazisi indüklenmesi veya alevlenmesi ile ilişkili olduğu kanıtlanmış ilaçlar arasında lityum, terbinafin, antimalaryaller (klorokin ve hidroksiklorokin), interferonlar, beta blokerler, antiviraller ve antidepresanlar bulunur. Ayrıca sistemik kortikosteroidlerin veya yüksek potent topikal kortikosteroidlerin hızla kesilmesi, rebound etkisine neden olabilir ve psöriyazisin kötüleşmesine neden olabilir (46).

Tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörleri, psöriyazisi de dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar hastalıklarda kullanılır. İlginç bir şekilde, 200'den fazla şüpheli TNF inhibitörü ile indüklenen veya alevlenmiş psöriyazisi vakası bildirilmiştir (47). Bu fenomen infliximab ile daha sık ortaya çıkıyor gibi görünmektedir ve büyük olasılıkla Crohn hastalığı ve romatoid artrit tedavisinin ilk yılında ortaya çıkmaktadır. Plak psöriyazisi en yaygın formdur, ancak vakaların %15 ila %26'sı iki veya daha fazla morfoloji ile prezente olur. Tedavi seçenekleri, tedavinin kesilmesini içerir, ancak birçok hasta tedaviye devam ederken veya başka bir TNF inhibitörüne geçerken klinik iyileşme yaşar. Geleneksel topikal tedaviler de başarıyla kullanılmıştır (39).

Yaşam Tarzı

Obezite, psöriyazisin başlamasına veya mevcut hastalığın alevlenmesine katkıda bulunabilen kronik, düşük dereceli bir inflamatuvar durumdur. Sigara içmenin de, benzer bir mekanizma ile psöriyazisi riskini arttırdığı düşünülmektedir (39). Lee ve arkadaşları, sigara içme miktarı veya süresi ile psöriyazisi insidansı arasında güçlü bir pozitif korelasyon buldular (39, 48). Psöriyazisi ile alkol tüketimi arasındaki ilişki, psöriyazisi ile obezite veya sigara kullanımı arasındaki ilişkiden daha az açıktır; psöriyazisi hastalarında daha fazla tüketim bulunur, ancak alkolü bir risk faktörü olarak kabul etmek için kanıtlar yetersizdir (39, 49).

2.1.5. Patogenez

Psöriyazis genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin etkisiyle oluşan kronik, immün aracılı, hiperproliferatif ve inflamatuvar bir cilt hastalığıdır (50). Oluşumunda doğal ve edinsel bağışıklığın birçok bileşeni rol oynar. Psöriyazisin ayırt edici özelliği, kontrolsüz keratinosit proliferasyonu ve disfonksiyonel farklılaşmaya yol açan sürekli inflamasyondur (22). Psöriyatik plaklar epidermal hiperplaziye yol açan keratinositlerin anormal proliferasyonu ve farklılaşması, çeşitli immün hücreler tarafından dermisin infiltrasyonu ve artmış dermal kapiller dansite ile karakterizedir (51).

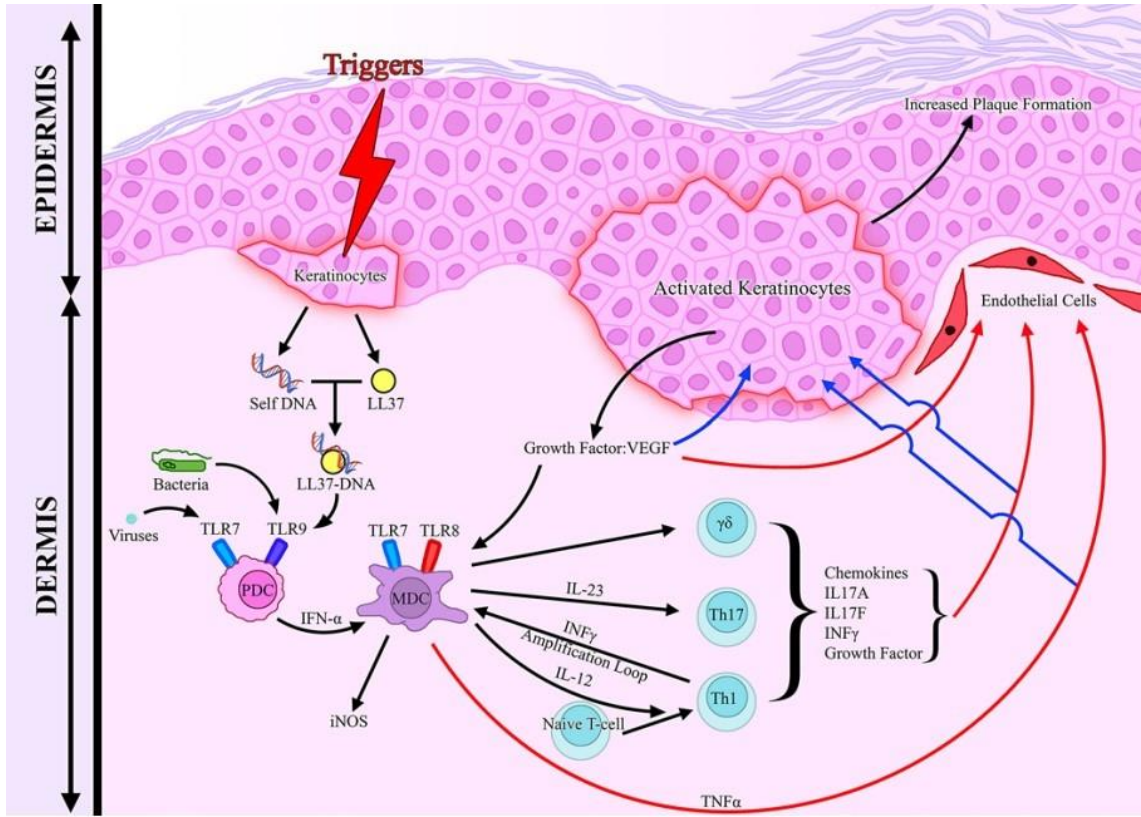
Plak Psöriyazisde Başlıca Sitokinler ve Hücre Tipleri

Doğuştan gelen ve adaptif kutanöz immün yanıtlardaki bozukluklar, psöriyatik inflamasyonun gelişmesinden ve sürdürülmesinden sorumludur (52). Endojen tehlike sinyalleri ve sitokinler tarafından yönlendirilen doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonu karakteristik olarak bazı hastalarda otoinflamatuvar bir süreklilikle, diğerlerinde T hücre güdümlü otoimmün reaksiyonlar ile bir arada bulunur. Bu nedenle psöriyazis her iki mekanizmanın örtüştüğü ve hatta birbirini güçlendirdiği bir (oto)inflamatuvar arka plan üzerinde bir otoimmün hastalığın özelliklerini gösterir (22).

Psöriyazisteki ana klinik bulgular cildin keratinositlerden oluşan en dış tabakasında belirgindir. Bununla birlikte, psöriyatik plağın gelişimi epidermal tabakadaki iltihaplanma ile sınırlı değildir, daha ziyade keratinositlerin dermal tabakayı kapsayan birçok farklı hücre tipiyle (doğuştan ve adaptif bağışıklık hücreleri, damar sistemi) etkileşimi ile şekillenir (22, 52).

Psöriyazis patogenezi, muhtemelen travma, enfeksiyon veya ilaçlar tarafından tetiklenen bir başlangıç aşaması ve kronik klinik progresyon ile karakterize bir idame aşaması olarak ifade edilebilir (22, 52).

Psöriasis patogenezi şekil 2.1’de özetlenmiştir (51).



Şekil 2.1. Psöriyazis plak formasyonu patogenezinin özeti (51).

Dendritik hücrelerin hastalığın ilk evrelerinde önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir. Dendritik hücreler, profesyonel antijen sunan hücrelerdir. Ancak psöriyazisde aktivasyonları tam olarak açık değildir. Önerilen mekanizmalardan biri, hasara yanıt olarak keratinositler tarafından salgılanan ve psöriyatik ciltte karakteristik olarak aşırı eksprese edilen antimikrobiyal peptitlerin (AMP) tanınmasını içerir. En çok çalışılan psöriyazis ile ilişkili AMP'ler arasında LL37, β defensinler ve S100 proteinleri bulunur (53). LL37 veya katelisidin, psöriyazisde patojenik bir role sahiptir. Hasarlı keratinositler tarafından salınır ve daha sonra diğer hasarlı hücrelerden self-DNA ile kompleksler oluşturur. DNA'ya bağlanan LL37, plazmasitoid dendritik hücrelerde (pDC) TLR-9'u uyarır. pDC'nin aktivasyonu, psöriyatik plak gelişiminin başlatılmasında anahtardır ve Tip I IFN (IFN- α ve IFN β) üretimi ile karakterize edilir (22). Tip I IFN sinyali, miyeloid dendritik hücrelerin (mDC) fenotipik olgunlaşmasını destekler (54). LL37-DNA kompleksleri TLR-9 yoluyla pDC'leri uyarırken, RNA'ya bağlanan LL37, TLR-7 aracılığıyla pDC'leri uyarır. Ek olarak, LL37-RNA kompleksleri TLR-8 yoluyla mDC'ler üzerinde etki eder (53). Aktive edilmiş mDC'ler, drene olan lenf düğümlerine göç eder ve TNF- α , IL-12 ve IL-23 salgılar; son ikisi sırasıyla Th1 ve

Th17 hücre alt kümelerinin farklılaşmasını ve proliferasyonunu modüle eder. Ayrıca, psöriyazis cilt lezyonlarında bulunan önemli proinflatuar hücreler olan slan+ monositler, LL37-RNA aktivasyonuna yüksek miktarda TNF- α , IL-12 ve IL-23 salgılayarak yanıt verir (22, 55).

Farklı T hücre alt kümeleri aracılığıyla adaptif immün yanıtın aktivasyonu, psöriyatik inflamasyonun idame aşamasını yönlendirir. Th17 sitokinleri, yani IL-17, IL-21 ve IL-22, epidermiste keratinosit proliferasyonunu aktive eder (22).

İnflatuar ortam, TNF- α , IL-17 ve IFN- γ yoluyla keratinosit proliferasyonunu aktive eder. Keratinositler ayrıca LL37 ve DNA tarafından aktive edilir ve tip I IFN'lerin üretimini büyük ölçüde artırır. Ayrıca, sitokin (IL-1, IL-6 ve TNF- α), kemokin ve AMP salgılanması yoluyla inflammatuar kaskada aktif olarak katılırlar (22).

TNF- α -IL-23- Th17 inflammatuar yolu, plak tipi psöriyazis hastalığını karakterize eder. IL-17 sitokin ailesi altı üyeden oluşur: IL-17A-F. Farklı hücre tipleri tarafından üretilirler ve inflammatuar yanıtların önemli düzenleyicileridir (56). Şimdiye kadar, psöriyazis hastalığında klinik olarak ilgili sinyalleşmeye çoğunlukla IL-17A ve IL-17F aracılık eder; ikisi de aynı reseptör aracılığıyla hareket eder, ancak farklı güçlere sahiptir. IL-17A, IL-17F'den daha güçlü bir etki gösterir. IL-17A, iki IL-17RA alt birimi ve bir IL-17RC alt biriminden oluşan trimerik reseptör kompleksine bağlanır ve ACT1 adaptör proteininin alınmasına neden olur. ACT1 ve IL-17 reseptör kompleksi arasındaki etkileşim bir dizi hücre içi kinazın aktivasyonuna yol açar. Bu kinazlar NF- κ B, AP-1 ve C/EBP gibi proinflatuar sitokinlerin, kemokinlerin ve antimikrobiyal peptitlerin transkripsiyonunu sağlar. Th1 ve Th2 sitokinleri, JAK/STAT sinyal yollarıyla hareket eder, oysa Th17 yanıtlarına ACT1 ve NF- κ B aracılık eder (57). Alternatif olarak, $\gamma\delta$ T hücreleri, IL-23 uyarıcısından bağımsız olarak IL-17A üretebilir (58).

TNF- α , IL-23, IL-17'yi ve JAK/STAT gibi sinyal yollarını hedef alan ilaçlar plak psöriyazisin klinik yönetiminde etkilidir. Bununla birlikte, farklı psöriyatik varyantlar için alternatif inflammatuar yollar geçerli olabilir (22).

Varyantlarda Patofizyoloji

TNF- α -IL23-Th17 eksen, T hücre aracılı plak psöriyaziste merkezi bir rol oynarken, doğuştan gelen bağışıklık sistemi psöriyazisin püstüler varyantlarında daha

belirgin bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Farklı patomekanizmalar, farklı psöriyazis alt tipleri ile ilişkilidir (22, 59).

Guttat psöriyazisinde, streptokok süperantijenlerinin derideki T hücrelerinin genişlemesini uyardığı düşünülmektedir. Streptokok M proteinleri ile human keratin 17 proteinleri arasında önemli bir dizi benzerlik olduğu gösterilmiştir. Moleküler taklit, HLA-Cw6 aleli olan hastalarda bir rol oynayabilir, çünkü söz konusu hastalarda CD8(+) T hücresi IFN- γ yanıtları K17 ve M6 peptitleri tarafından ortaya çıkarılmıştır (22).

Püstüler psöriyazis, plak psöriyazise kıyasla püstüler psöriyaziste bulunan IL-1 β , IL-36 α ve IL-36 γ transkriptlerinin ekspresyonunun artması ile karakterize edilir. Bununla birlikte, IL-17 sinyali, püstüler psöriyaziste de rol oynar ve IL-36R mutasyonları olmayan generalize püstüler psöriyazis hastaları, anti-IL-17 tedavilerine yanıt verebilir (22, 60).

2.1.6. Klinik Özellikler

Psöriyazisin klinik özellikleri, psöriyazisin varyantına bağlı olarak farklılık gösterir. Psöriyazis varyantları arasında kronik plak psöriyazis, guttat psöriyazis, eritrodermik psöriyazis ve püstüler psöriyazis bulunur. Tek bir kişide tipik olarak bir varyant baskın olsa da, zaman içinde bir kişide farklı varyantlar bir arada bulunabilir (8).

Psöriyazis Vulgaris (Kronik Plak Psöriyazis)

Kronik plak psöriyazis (psöriyazis vulgaris), hastalığın en yaygın şeklidir ve vakaların yaklaşık %90'ını oluşturur. Tipik lezyonlar, üzeri gümüşü lameller skuamlarla kaplı, keskin sınırlı, eritemli papül ve plaklardır (61).

Plak psöriyazis vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilirken, yaygın olarak etkilenen bölgeler arasında saçlı deri, gövde, gluteal kıvrım ve dirsek ve dizler gibi ekstansör yüzeyler bulunur. Plak psöriyazisteki lezyonlar küçük eritemli skuamlı papüllerden büyük kalın plaklara kadar değişebilir. Etkilenen alanlar karakteristik olarak iyi sınırlı ve genellikle simetriktr. Çizilme, kesik veya baskı gibi travma bölgesinde yeni psöriyazis lezyonları gelişebilir, bu durum Koebner fenomeni olarak adlandırılır. Skuam plaktan kaldırıldığında noktasal kanama odakları meydana gelebilir ve bu durum Auspitz fenomeni olarak adlandırılır. Hastalar, orta ila şiddetli psöriyazis nedeniyle veya alevlenme sırasında önemli kaşıntı yaşayabilir (8).

Plak psöriyazis yüz, avuç içi ve ayak tabanları, tırnaklar veya intertriginöz alanlar gibi görünen ve fonksiyonel alanları tuttuğunda yaşam kalitesi üzerinde belirgin olumsuz bir etkisi vardır. Koltuk altı, meme altı ve genital bölgeler gibi kıvrım bölgelerini tuttuğunda inverse psöriyazis olarak da adlandırılır. İntertriginöz bölgelerde nemli cilt ortamı nedeniyle psöriyazis için tipik olan skuamlar görülemeyebilir ve yanlışlıkla fungal enfeksiyon tanısı alabilir. Genital psöriyazis, psöriyazis hastalarının yaklaşık üçte birinde görülür ve önemli ölçüde azalmış yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Plak psöriyazis avuç içlerini ve ayak tabanlarını etkilediğinde, hastalarda el ve ayakların işlevlerini sınırlayan kalın skuamlı ve ağrılı plaklar gelişir. Tırnak aparatını etkileyen psöriyazis pitting, onikoliz veya el ayak tırnaklarında distrofiye yol açabilir (8).

Püstüler Psöriyazis

Psöriyazisin püstüler formları nadirdir ve morfolojik olarak farklıdır, eritem ve steril püstüllerle karakterizedir. Tutulan anatomik yerleşime göre üç alt gruba ayrılırlar:

- 1) Generalize püstüler psöriyazis (Von Zumbusch hastalığı olarak da bilinir)
- 2) Palmopantar püstülozis
- 3) Hallopeau'nun akrodermatitis continua'sı.

Generalize püstüler psöriyazis genellikle ağrılı, eritemli cilt üzerinde 2-3 mm'lik steril püstüllerle kendini gösterir. Hastalar yüksek dereceli ateş, halsizlik, nötrofilik lökositöz, yüksek C-reaktif protein (CRP) seviyeleri ve periferik eozinofili ile gözle görülür şekilde genel durumu kötüdür. Püstüller, genişleyen eritemli plakların kenarlarında veya eritemli cilt üzerinde oluşur. Deri bulgusu en çarpıcı gözlem olsa da, deri dışı tutulum hastaneye yatırılmayı ve acil tedaviyi gerektirir. Deri dışı belirtiler arasında kolestaz, kolanjit, epigastrik ağrı, artrit, interstisyel pnömoni, oral lezyonlar, akut böbrek yetmezliği ve otitis media bulunur. Ek olarak, plaklar içinde polimikrobiyal bakteriyel enfeksiyonlar oluşabilir (62). Epidemiyolojik olarak kronik plak psöriyazisten farklıdır ve kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Generalize püstüler psöriyazis; sistemik veya güçlü topikal kortikosteroidlerin hızla azaltılması, hipokalsemi, gebelik ve enfeksiyon ile tetiklenebilir ve gebelikte görülen generalize püstüler psöriyazis, impetigo herpetiformis olarak adlandırılır (12, 63). İkinci alt grup, palmopantar püstülozis, klasik olarak avuç içi ve ayak tabanlarında steril sarı püstüller olarak ortaya çıkar ve birkaç hafta içinde kırmızı veya kahverengi maküllere dönüşür. Palmopantar püstüloz, ağırlıklı olarak orta yaş (30-60 yaş) kadın sigara içenlerde

görülür ve hastaların yaklaşık %20'sinde eşlik eden kronik plak psöriyazis vardır. Hallopeau'nun akrodermatitis continua'sı el ve bazen ayak parmaklarının distal kısımlarında püstüllerle karakterize, tırnak plağının dökülmesine yol açabilen nadir bir hastalıktır; Etkilenen bireylerin yaklaşık %40'ında eşlik eden kronik plak psöriyazis vardır (12).

Eritrodermik Psöriyazis

Eritrodermik psöriyazis, psöriyazisin ciddi ve yaşamı tehdit eden bir tipidir. Daha sıklıkla hastalığın alevlenme şeklinde bir komplikasyonu olup, hastaların yaklaşık %2-3'ünü etkiler. Tipik olarak, toplam vücut yüzey alanının %75'inden fazlasını tutan konfluent eritem, skuamlanma veya ekfoliasyon ile kendini gösterir. Bu geniş cilt tutulumu ve vazodilatasyon nedeniyle hipotermi, hipoalbumemi, yüksek debili kalp yetmezliği, elektrolit dengesizliği görülebilir. Ayrıca hastalarda şiddetli kaşıntı, cilt ağrısı, dermatopatik lenfadenopati ve tırnak bozuklukları da görülebilir. Potansiyel bir kardiyovasküler şok, septik şok riski vardır. Bu nedenle hastalar yakından takip edilmelidir (12, 63).

Guttat Psöriyazis

Guttat psöriyazis tüm vakaların %2'sini oluşturur ve sentripedal paternde dağılmış çok sayıda, küçük (3-5 mm) skuamlı papüller olarak ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde önceki bir streptokokkal farenjit veya tonsillit atağı vardır ve yaklaşık yarısında yüksek antistreptolizin O, anti-DNaz B veya streptozim titreleri vardır. Guttat psöriyazis olan çoğu çocuk ve genç erişkin, birkaç hafta veya ay içerisinde kendiliğinden düzelirken, vakaların yaklaşık %40'ı kronik plak psöriyazise ilerler. Antibiyotiklerin guttat psöriyazis kontrolündeki rolü belirsizdir, ancak tonsillektomi, ilişkili tekrarlayan tonsillit vakalarında bir miktar fayda göstermiştir (12).

Psöriyazisin guttat, eritrodermik ve püstüler formları farklı morfolojilere sahip olsa da, diğer psöriyazis varyantları lokasyon ile karakterize edilir. Bunlara inverse psöriyazis, palmoplantar psöriyazis, sebopsöriyazis ve tırnak psöriyazisi dahildir (12).

Inverse (fleksural) Psöriyazis

Inverse psöriyazis, aksilla, meme altı, kasık ve intergluteal alanlar gibi kıvrım bölgelerine lokalizedir. Kıvrım bölgelerinde nemli ortam nedeniyle bu form parlak kırmızıdır ve plak psöriyazisde görülen karakteristik skuamlanma görülmez. Kandidiasis veya başka bir fungal enfeksiyon ile karıştırılabilir (12).

Palmoplantar Psöriyazis

Palmoplantar psöriyazis avuç içi ve ayak tabanlarında hiperkeratotik, fissürlü plaklar olarak ortaya çıkar, el becerisini ve yürümeyi büyük ölçüde bozar (12).

Tırnak Psöriyazisi

Psöriyazis vulgaris hastalarının yaklaşık yarısında tırnak tutulumu vardır (61). Tırnak psöriyazisinde görülebilen başlıca bulgular; matriks tutulumuna bağlı pitting, lökonishi, onikodistrofi ve tırnak yatağı tutulumuna bağlı olarak distal onikoliz, oil drops (tırnak yatağında turuncu-sarı renk değişikliği) ve splinter hemoraji içerir. Tırnak psöriyazisi, özellikle onikoliz varlığında, psöriyatik artrit riskinin iki katına çıkması ve tırnak tutulumu olmayan psöriyazisli hastalara göre daha uzun hastalık süresi ile ilişkilidir (12).

Sebopsöriyazis

Sebopsöriyazis tipik olarak saçlı deri, yüzün seboreik bölgeleri (örneğin, kaşlar ve nazolabial kıvrımlar), postaurikuler bölge ve presternal bölge tutulduğunda ortaya çıkar (61).

Psöriyatik Artrit

Orijinal olarak Moll ve Wright tarafından tanımlandığı şekliyle psöriyatik artrit (PsA), psöriyazis varlığında ortaya çıkan seronegatif inflamatuvar bir artrittir (64).

Beş tip psöriyatik artrit önerilmiştir:

- 1) sadece distal interfalangeal eklem tutulumlu artrit
- 2) asimetrik oligoartrit
- 3) simetrik poliartrit
- 4) sakroileit ve spondilit şeklinde aksiyal iskelet tutulumlu artrit
- 5) artrit mutilans

Klasik psöriyatik artrit; oligoartrit, distal interfalangeal eklem tutulumu, daktilit ve kalkaneal entezitten oluşur (65). Yakın zamanda sunulan veriler, prevalansının büyük ölçüde hafife alındığını ve psöriyazis hastalarında %25'e kadar çıkabileceğini göstermektedir. Psöriyatik artritli kişilerin yaklaşık %10'unda artrit, psöriyazisin cilt belirtilerinden önce ortaya çıkar (66).

2.1.7. Histopatoloji

Psöriyazis histolojisi; parakeratozu, epidermisin kalınlaşmasını (akantoz), inceltilmiş veya mevcut olmayan bir granüler tabakayı (hipogranuloz) , rete sırtlarının aşağı doğru uzamasını, suprapapiller incelmeyi, papiller dermiste dilate ve kıvrımlı kapiller damarları, dermis ve epidermiste T hücrelerinin inflamatuvar bir infiltratını ve bazen parakeratotik skuamda nötrofil kümelerini içerir. Epidermiste nötrofil kümeleri (kogojun spongioform püstülleri, munro mikroabsesi) mevcut olduğunda psöriyazis için patognomonik olabilir (12).

2.1.8. Klinik Skorlama (Hastalık Şiddetinin Belirlenmesi)

Psöriyazis hastalık şiddetinin tanımlanmasında en çok kullanılan ölçeklerden biri hastalığın eritem, endürasyon, deskuamasyon gibi özelliklerini anatomik lokalizasyonlarına (baş, gövde, üst ve alt ekstremiteler) göre derecelendiren Psöriyazis Alan Şiddet İndeksi'dir (PAŞİ). Verilebilecek maksimum puan 72'dir. PAŞİ, psöriyazis vulgariste güvenilir ve tekrar edilebilir bir skorlama yöntemidir (67, 68).

Tablo 2.1. PAŞİ skorunun hesaplanması (68).

Etkilenen yüzey alanı(A)	Eritem(E), Indurasyon(I), Deskuamasyon(D)
1: < %10	1: hafif
2: %10-29	2: orta derecede
3: %30-49	3: belirgin
4: %50-69	4: çok belirgin
5: %70-89	
6: %90-100	

PAŞİ: $0.1x A_x (E+I+D) + 0.2x A_x (E+I+D) + 0.3x A_x (E+I+D) + 0.4x A_x (E+I+D)$

Katsayılardan 0.1 baş, 0.2 üst ekstremiteler, 0.3 gövde, 0.4 alt ekstremitelere ait tutulumları belirtmektedir.

Tutulum alanlarının % dağılımını gösteren vücut yüzey alanı (VYA), PAŞİ uygulanamadığı durumlarda kullanılabilecek diğer bir basit yöntemdir (67, 68).

Psöriyazis stigmatizasyondan, emosyonel bozukluklara ve fiziksel kısıtlılığa kadar birçok alanda olumsuz etkileri olabilen kronik bir hastalık olduğundan

günümüzde psöriyazis şiddeti tanımlanırken hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisini hasta tarafından değerlendiren ölçeklere de yer verilmektedir. Bunlar arasında en sık kullanılanı ve en çok kabul göreni Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi'dir (DYKİ) (67, 68).

Hafif plak psöriyazis: VYA ≤ 10 , PAŞİ ≤ 10 ve DYKİ ≤ 10 olması durumudur (67).

Orta-Şiddetli plak psöriyazis: VYA > 10 , PAŞİ > 10 ve DYKİ > 10 olması durumunda hastalık orta-şiddetli olarak kabul edilir. VYA ve PAŞİ ≤ 10 olmasına rağmen DYKİ > 10 olması hastalığın hasta üzerindeki negatif etkisini yansıtır ve hastalık orta-şiddetli olarak kabul edilir (67). VYA ve PAŞİ değerlerinin düşük olmasına rağmen DYKİ'nin yüksek olması şu durumlarda gözlenebilir (67):

- 1) Görünür alanların tutulumu
- 2) Palmoplantar tutulum
- 3) Saçlı deride şiddetli tutulum
- 4) Genital tutulum
- 5) En az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi
- 6) Kaşıntı, ağrı, yanma gibi semptomların varlığı
- 7) Tedaviye dirençli plakların varlığı
- 8) Artrit varlığı

Ayrıca hangi PAŞİ değerinin 'hafif', 'orta' veya 'şiddetli' olduğuna karar verme konusunda standardize edilmiş ve fikir birliği oluşmuş bir aralık değeri yoktur. Genel olarak PAŞİ > 12 ise şiddetli, 7-12 ise orta şiddetli, < 7 ise hafif kronik plak tip psöriyazis olarak kabul edilir (69).

2.1.9. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Psöriyazis tanısı anamnez, dermatoloji muayene, klinik fenomenler ve histopatolojik bulgular ile konur. Tipik laboratuvar bulgusu yoktur (61).

Psöriyazis vulgarisin en yaygın ayırıcı tanıları arasında tinea capitis ve tinea corporis, seboroik dermatit (kafa derisi, yüz ve göğüs tutulumu) ve çeşitli nedenlere bağlı egzama (atopik dermatit, alerjik veya iritan kontakt dermatit) bulunur. Daha az

görülen ayırıcı tanılar liken planus, pityriasis rosea (genellikle birkaç hafta içinde kendi kendini sınırlar), pityriasis rubra pilaris, sekonder sifiliz (özellikle guttat psöriyazis vakalarında) ve kutanöz lenfomayı içerir (61).

Püstüler psöriyazisin ayırıcı tanısı çok geniştir. Generalize püstüler psöriyazisin ayırıcı tanılarında akut generalize egzantematöz püstüloz (AGEP), subkorneal püstüler dermatoz, pemfigus foliaceus, püstüler milyarya, püstüler ilaç erupsiyonu, IgA pemfigusu ve dermatitis herpetiformis yer almaktadır. Özellikle AGEP ile ayırıcı tanı gereklidir. AGEP daha hızlı oluşma ve gerileme eğilimindedir ve özellikle antibiyotik kullanımı ile ilişkilidir (62).

2.1.10. Komorbiditeler

Psöriyazis immün aracılı, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Son yıllarda, psöriyazisin sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğu ve ilişkili sitokinlerin çeşitli başka hastalıkları indükleyebileceği kabul edildi. Psöriyazisin komorbiditeleri klasik, kronik sistemik inflamasyonla ilişkili, yaşam tarzı ile ilişkili ve tedavi ile ilişkili komorbiditeler olarak sınıflandırılabilir ve tabloda özetlenmiştir. Bu komorbiditelerin hepsi psöriyazisli hastalarda morbidite ve mortaliteye önemli ölçüde katkıda bulunur (3, 70).

Tablo 2.2. Psöriyazis komorbiditeleri (2, 3).

Klasik	Psöriyatik artrit
	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
	Üveit
	Psikolojik ve psikiyatrik bozukluklar
Kronik sistemik inflamasyonla ilişkili	Metabolik sendrom ve bileşenleri
	Kardiyovasküler hastalıklar
	Serebrovasküler hastalıklar
	Ateroskleroz
	Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
	Obstruktif uyku apne sendromu
	Eretil disfonksiyon
Tedavi ile ilişkili	Dislipidemi (asitretin ve siklosporin)
	Nefrotoksisite (siklosporin)
	Hipertansiyon (siklosporin)
	Hepatotoksisite (metotreksat ve asitretin)
	Deri kanseri (PUVA)
Yaşam tarzı ile ilişkili	Sigara kullanımı
	Alkolizm
	Obezite

2.1.11. Tedavi

Psöriyazis kronik bir hastalıktır. Tedavide amaç hastalığı kontrol altına almak, uzun süreli remisyon sağlamak, hastanın yaşam kalitesini yükseltmek ve ilişkili komorbiditeleri önlemek olmalıdır.

Genel olarak kronik plak psöriyazise yönelik tedavi stratejileri; psöriyazisin şiddetini, psöriyatik artrit varlığını, diğer ilişkili komorbiditelerin varlığını, hasta tercihini ve memnuniyetini dikkate almalıdır. Örneğin, bir hastada psöriyatik artrit varsa, tedavi rejimi mümkünse psöriyazise ek olarak bu durumu tedavi eden sistemik bir ilacı içermelidir. Psöriyazisin şiddeti, yeri ve çoklu morbiditesi tedavi seçimine katkıda bulunur (12).

Öncelikle hastalık hakkında hastaların eğitimi önemlidir. Psöriyazisin bulaşıcı olmadığı, kronik bir hastalık olduğu, etkin güncel tedavilerinin olduğu, tipik tetikleyicilerden (travma, stres, enfeksiyonlar, ilaçlar, sigara kullanımı, alkolizm, obezite gibi) korunması gerektiği ifade edilmelidir (12, 71). Klasik tedavilere ek olarak yaşam tarzı değişikliği gibi bütünsel bir yaklaşım günümüzde daha fazla benimsenmektedir (12).

Psöriyazis için tedavi seçenekleri; topikal tedavi, fototerapi ve sistemik tedaviyi (konvansiyonel ajanlar ve biyolojik ajanlar) içerir (72).

Hafif plak psöriyaziste tedavi seçenekleri topikal tedavi ve dirençli durumlarda fototerapidir. Orta-şiddetli plak psöriyaziste tedavi seçenekleri fototerapi, sistemik tedaviler veya kombinasyon tedavileridir (67).

Uluslararası Psöriyazis Konseyi, hafif, orta ve şiddetli hastalık şiddet kategorilerini reddeden, ikili bir tanım lehine basitleştirilmiş bir bildiri yayınlamıştır. Buna göre; hastalar topikal tedaviye uygun veya sistemik tedaviye uygun olarak sınıflandırılmalıdır. Sistemik tedaviye uygun hastalar, şu üç kriterden en az birini karşılayan olarak tanımlanır (12, 73):

- 1) VYA'nın %10'undan fazlasının tutulması
- 2) özel bölgelerin tutulumu (saçlı deri, yüz, avuç içi ve ayak tabanları, genital bölge, tırnaklar)
- 3) topikal tedavilere yanıtızlık

Fransa klavuzları, aşağıdaki kriterlerden birini karşılayan psöriyazis hastalarına fototerapiyi de içeren sistemik tedaviyi önermektedir (74):

- 1) VYA >10 veya PAŞİ >10 veya DYKİ >10 olması
- 2) Psikososyal iyilik hali üzerinde belirgin etkiye sahip hastalık veya hastalık ilişkili, klinik olarak belirgin depresyon veya anksiyete ile sonuçlanan psikolojik ruh hali
- 3) Lokalize fakat topikaller ile kontrol altına alınamayan hastalık ve belirgin fonksiyonel yetmezlik ve/veya yüksek stresle ilişkili hastalık (örneğin saçlı deri, yüz, palmoplantar bölge, genital bölge ve şiddetli tırnak tutulumu)

Tedavi hedefleri; mutlak PAŞİ ≤ 3 olması, PAŞİ 75 ve PAŞİ 100 yanıtları (yani PAŞİ'de en az %75 veya %90 iyileşme) hatta yüksek etkinlikli biyolojik ajanların tedavide kullanılması ile PAŞİ 90 ve PAŞİ 100 yanıtlarının alınmasıdır (72, 74).

Tablo 2.3. Psöriyazis tedavi seçenekleri

Topikal tedaviler	Foto(kemo)terapi	Konvansiyonel sistemik tedaviler	Biyolojik Tedaviler	Fosfodiesteraz4 (PDE-4) İnhibitörleri
1.Kortikosteroidler	1. Darbant UVB	1.Metotreksat	Anti-TNF'LER 1.İnfliksimab 2.Adalimumab 3.Etanercept 4.Sertolizumab	1.Apremilast
2.D vitamin analogları (kalsipotriol)	2.PUVA	2.Asitretin		
3.Kalsipotriol+Betameazon dipropionat		3.Siklosporin	IL12/23p40 inh. 1.Ustekinumab	
4.Tazaroten			IL23p19 inh. 1.Guselkumab 2.Risankizumab 3.Tildrakizumab	
5.Kalsinörin inhibitörleri			IL17 inh. 1.Sekukinumab 2.Ikzekinumab 3.Brodalumab	
6.Antralin				
7.Salisilik asit ve nemlendiriciler				

2.2. Fekal Kalprotektin

Kalprotektin S100 protein ailesine ait (S100A8/S100A9 heterodimeri), 36.5 kDa ağırlığında, kalsiyum ve çinko bağlayıcı bir proteindir. Ağırlıklı olarak nötrofillerde,

daha az oranda monosit ve makrofajlarda bulunur. Nötrofillerdeki sitozolik proteinin yaklaşık %60'ını oluşturur (75).

Kalprotektin, hücre farklılaşması, bağışıklık düzenlemesi, tümör oluşumu, apoptoz ve iltihaplanma dahil olmak üzere birçok fizyolojik fonksiyonda yer alır (4). Kalprotektin doğrudan bir antimikrobiyal etkiye sahiptir. Bunun mekanizmasının, metal iyonlarını şelatlama ve böylece onları patojenik mikroorganizmalardan ayırma yeteneği ile ilgili olduğu düşünülür (75).

Kalprotektin, inflamasyon sırasında önemli bir rol oynar ve pozitif bir akut faz proteini olarak kabul edilir. Nötrofillerin göçü, yapışması ve fagositozunda yer alan hücre reseptör ekspresyonunu indükler, kemotaksiyi teşvik eder ve hasarla ilişkili moleküler patern proteini olarak doğuştan gelen bağışıklık cevabında yer alır (4).

Bağırsak mukozasında enfeksiyon veya inflamasyona yol açan birçok patolojik durum mukozal permeabilite artışına neden olur. Bu, granulosit ve monositlerin bağırsak lümenine doğru göçüne yol açar. Bu nedenle, feçeste kalprotektin varlığı, bir enfeksiyon veya inflamatuvar süreç nedeniyle nötrofillerin bağırsak duvarına ve lümene göçünün bir sonucudur (4).

Fekal kalprotektin (FK), intestinal inflamasyonu saptamada oldukça duyarlıdır. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının İBH tanısında, aktivasyon takibinde, tedavi takibinde kullanılır. Ancak, İBH'a spesifik değildir. Bağırsak duvarından bağırsak lümenine nötrofil akışı ile sonlanan tüm durumlar FK'yı yükseltebilir (76). Artmış seviyeler ayrıca gastrointestinal malignitelerde, enfeksiyonlarda, poliplerde ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımı ile görülür (4).

FK proteolitik enzimlere karşı dayanıklıdır. Feçesde homojen dağılımı ve oda sıcaklığında bir haftaya kadar stabilitesi fekal biyomarker olarak kullanımına olanak sağlar (4). Feçesin mukoza ile doğrudan temas halinde olmasından dolayı intestinal inflamasyonu saptamada fekal markerlar serumda ölçülen biyomarkerlardan daha üstündür (4).

Gaitadan ekstrakte edilen kalprotektin, ELISA yöntemi ile ölçülebilir. 50 µg/g ve üzeri değerler pozitif kabul edilir. Çok sayıda çalışma FK konsantrasyonlarının intestinal inflamasyon ile iyi bir korelasyon gösterdiğini göstermiştir. Bu basit, noninvaziv ve daha ucuz kantitatif FK testi intestinal inflamatuvar aktiviteyi göstermek, takip etmek için en yaygın kullanılan testtir (4).

FK, gastrointestinal semptomu olan hastalarda klinik olarak organik ve fonksiyonel sebeplerin ayırt edilemediği durumlarda yararlıdır. Pratikte, semptom ve bulguların çok benzer olduğu ancak patolojinin farklı olduğu İBH'yi irritable barsak sendromundan (İBS) ayırt etmek için kullanılır. İBH, bağırsak duvarının iltihaplanmasına bağlı organik bir hastalıktır, İBS ise bağırsak motilite bozukluklarına bağlı fonksiyonel bir patolojiye sahiptir. FK'nın ek bir faydası, seviyelerindeki değişikliklerin, mukozal iyileşmenin veya nüksün iyi bir göstergesi olmasıdır. Bu nedenle, fekal kalprotektin, İBH'li hastaların izlenmesi ve nüks riski taşıyan hastaları belirlemek için kullanılır (4).



3. MATERYAL VE METOD

Çalışma protokolü İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 08.12.2021 tarihli ve 2021/205 sayılı kararı ile onaylanmıştır (EK-1).

Çalışmamız İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2022-2822 numaralı proje kodu ile desteklenmiştir.

Psöriyazis hastaları sistemik tedavi alanlar (1. grup) ve sistemik tedavi almayanlar (2. grup) şeklinde iki ayrı grup olarak belirlendi. Sağlıklı kontrol 3. Grubu oluşturdu.

Fekal kalprotektin düzeyi üzerinden güç analizi yapılarak katılımcı sayısı her grup için en az 22'şer kişi olarak belirlendi.

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri, klinik ve/veya histopatolojik olarak psöriyazis tanısı konulan ve sistemik tedavi alan 22 hasta, sistemik tedavi almayan 25 hasta ile 25 sağlıklı kontrol dahil edildi.

Çalışmaya dâhil edilen kişilerden çalışma hakkında yazılı onam alındı. 18 yaşın altındakiler, malignite, aktif enfeksiyon, Hepatit B veya C enfeksiyonu olanlar, kontrolsüz sistemik hastalığı olanlar, psöriyazis dışında inflamatuvar veya otoimmün hastalığı olanlar, gebelik veya emzirme döneminde olanlar, herhangi bir GİS hastalığı olanlar, çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler çalışmaya dahil edilmedi. Artrit öyküsü olanlar, eklem ağrısı şikayeti olup psöriyatik artrit tanısı konulan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Psöriyazis hastalarının yaş, cinsiyet, hastalık süresi, aile öyküsü, psöriyazis nedeniyle halihazırda kullandığı sistemik tedaviler, ek hastalıklar ve kullandığı ilaçlar gibi dermografik ve klinik verileri sorgulanarak kayıt edildi. Dermatolojik muayene ile psöriyazis tipi, PAŞİ skorları, tırnak tutulumu olup olmadığı belirlendi. Psöriyatik artrit açısından hastaların eklem ağrısı, şişlik, sabah tutukluğu olup olmadığı sorgulandı.

Tüm katılımcılardan ESH, CRP, Hemogram gibi rutin tetkikleri istendi, gastrointestinal semptom değerlendirme ölçeği (GSDÖ) uygulandı, fekal kalprotektin ölçümü için gaita örnekleri toplandı.

3.1. Fekal Kalprotektin Ölçümü

Hastalardan alınan gaita numuneleri, firmanın tarif ettiği şekilde alınarak ekstraksiyon kiti içerisinde (Bühlmann Laboratories AG, Schönenbuch Basel, Switzerland) -20 °C’de muhafaza edildi. Tüm numuneler sağlandıktan sonra -20 °C’de stok numuneleri oda ısısında çözündürüldü. Fekal kalprotektin, firma önerileri doğrultusunda mikro elisa yöntemi ile kitlerin prospektüsüne uygun olarak çalışıldı (Bühlmann Laboratories AG, Schönenbuch Basel, Switzerland). Fekal kalprotektin için kitin saptama aralığı 30-1800 µg/g olarak belirlendi. Mikro elisa yöntemi ile yapılan test sonucunda standartların ve numunelerin optik dansiteleri belirlendi (DS-Matrix dynex 2, Qiagen, USA). Belirlenen standart optik dansiteler ve kitlerde belirtilen karşılık gelen konsantrasyonları kullanılarak fekal kalprotektin için standart grafik çizildi. Bu standart grafikten faydalanarak numunelerin belirlenen optik dansiteleri, µg/g’a çevrilerek fekal kalprotektin konsantrasyonları tespit edildi. 50 µg/g ve üzeri değerler pozitif olarak kabul edildi.

3.2 Gastrointestinal Semptom Derecelendirme Ölçeği

Tüm katılımcıların GİS semptomları GSDÖ kullanılarak belirlendi. GSDÖ, yaygın GİS semptomlarını değerlendirmek için tasarlanmış 15 maddelik, Türkiye’de geçerli olan bir ankettir (77, 78). Bu ankette hastalardan öznel semptomlarını “rahatsızlık yok = 1” ile “çok şiddetli rahatsızlık var= 7” arasında değişen puanlamaları istenir. Anket soruları 15 maddeden oluşur. Karın ağrısı, reflü, ishal, hazımsızlık ve kabızlık olmak üzere beş semptoma yönelik sorular içerir. GSDÖ’de alınabilecek minimum puan 15, maksimum puan 105’tir. Puan yükseldikçe semptomlar şiddetlenir (77).

3.3 İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HDS testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal

dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, Fisher Freeman Halton Exact Ki-kare testi, Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Çalışma yaşları 18 ile 69 arasında değişmekte olan, 43'ü (%59.7) erkek ve 29'u (%40.3) kadın olmak üzere toplam 72 olgu ile yapılmıştır. Yaş ortalaması 36.43 ± 12.70 yıldır. Olgular Psöriyazis Sistemik Tedavi Alan 22 kişi “Grup 1”, Psöriyazis Sistemik Tedavi Almayan 25 kişi “Grup 2” ve Kontrol Grubu olan 25 kişi “Grup 3” olarak adlandırılmıştır.

Tablo 4.1. Grupların yaş ve cinsiyet açısından değerlendirilmesi

	Grup 1 (n=22)	Grup 2 (n=25)	Grup 3 (n=25)	p
Yaş $Ort \pm SS$	43,64 $\pm$ 12,84	34,24 $\pm$ 12,36	32,28 $\pm$ 10,47	¹ 0,004*
Cinsiyet n (%)				
Erkek	13 (%59,1)	13 (%52,0)	17 (%68,0)	² 0,513
Kadın	9 (%40,9)	12 (%48,0)	8 (%32)	
¹ Oneway ANOVA Test		² Ki-kare test	*p<0.05	

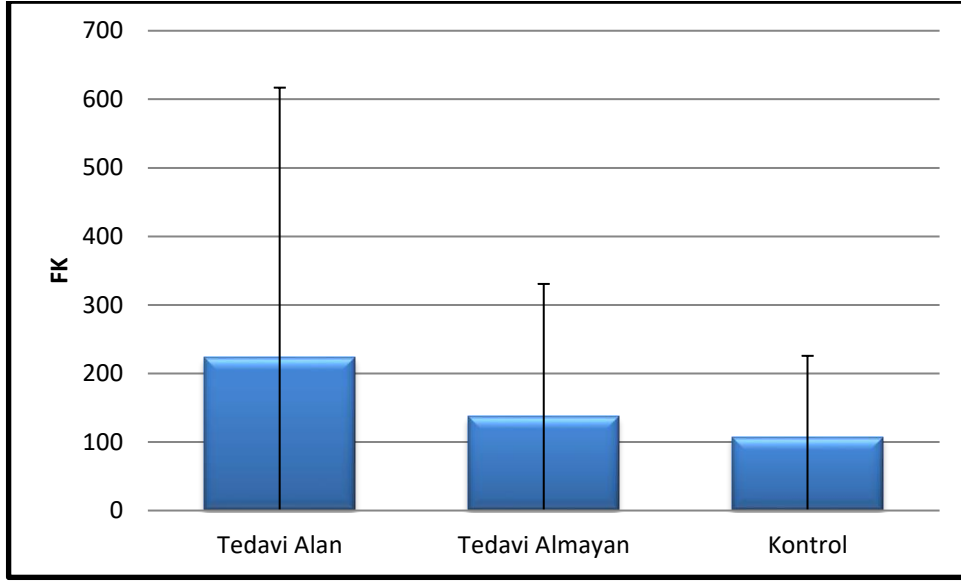
Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.004; p<0.05). Anlamlılığın hangi gruplar arasından kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Tukey HSD test sonucunda; Grup1'in yaş ortalaması, Grup 2 (p:0.023) ve Grup 3'ten (p:0.005) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.05). Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.2. Grupların Fekal Kalprotektin açısından değerlendirilmesi

	Grup 1 (n=22)	Grup 2 (n=25)	Grup 3 (n=25)	p
FK Düzeyi $Ort \pm SS$ (medyan)	223,21 $\pm$ 393,77 (60)	137,21 $\pm$ 193,37 (48,4)	107,05 $\pm$ 118,64 (57,6)	¹ 0,554
FK>50 _n (%)	12 (%54,5)	12 (%48)	13 (%52)	² 0,902
FK 50-200 _n (%)	6 (%27,3)	6 (%24)	7 (%28)	² 0,944
FK>200 _n (%)	7 (%31,8)	6 (%24)	6 (%24)	² 0,786
¹ Kruskal Wallis Test		² Ki-kare Test		

Gruplar arasında fekal kalprotektin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



Şekil 4.1. Grupların fekal kalprotektin düzeylerinin kıyaslaması

Grup 1’de fekal kalprotektin düzeyinin 50 µg/g’ın üstünde olma oranı %54.5, Grup 2’de %48, Grup 3’te %52 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grup 1’de fekal kalprotektin düzeyinin 50-200 µg/g arasında olma oranı %27.3, Grup 2’de %24, Grup 3’te %28 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

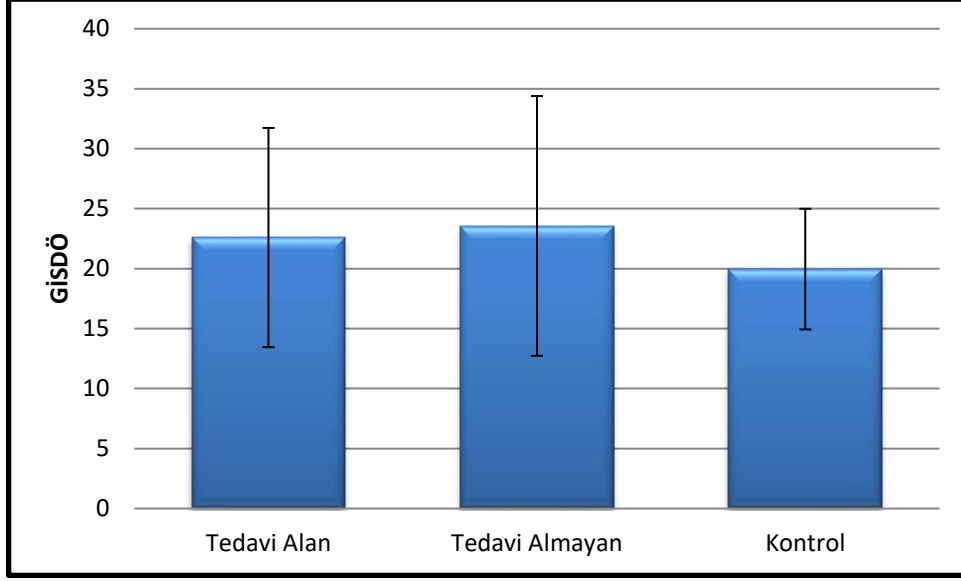
Grup 1’de fekal kalprotektin düzeyinin 200 µg/g’ın üstünde olma oranı %31.8, Grup 2’de %24, Grup 3’te %24 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.3. Grupların GSDÖ açısından değerlendirilmesi

	GSDÖ
	Ort±SS (medyan)
Grup 1	22,59±9,14 (19,5)
Grup 2	23,56±10,83 (20)
Grup 3	19,96±5,03 (19)
p	0,649

Kruskal Wallis Test

Gruplar arasında GSDÖ puan ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 4.2. Grupların gastrointestinal semptom derecelendirme ölçeği puan ortalaması kıyaslaması

Tablo 4.4. Grupların laboratuvar parametreleri açısından değerlendirilmesi

	Grup 1 (n=22)	Grup 2 (n=25)	Grup 3 (n=25)	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	p
ESH	10,77±14,05 (7)	8,52±8,45 (5)	7,32±3,83 (7)	0,636
CRP	0,56±0,51 (0,3)	0,65±0,69 (0,4)	0,45±0,26 (0,3)	0,222
WBC	7,5±1,24 (7,4)	8,11±1,93 (8,2)	7,22±1,95 (7,3)	*0,195
Mutlak Nötrofil Sayısı	4,3±0,98 (4)	5,02±1,66 (4,8)	4,02±1,34 (3,6)	0,073

Kruskal Wallis Test

*Oneway ANOVA Test

Gruplar arasında ESH, CRP, WBC ve mutlak nötrofil sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.5. Grupların Fekal Kalprotektin açısından değerlendirilmesi

	Hasta Grup (n=47)	Kontrol Grubu (n=25)	p
FK Düzeyi Ort±SS (medyan)	177,46±303,60 (53,1)	107,05±118,64 (57,6)	¹ 0,503
FK>50 n (%)	24 (%51,1)	13 (%52)	² 1,000
FK 50-200 n (%)	12 (%25,5)	7 (%28)	² 1,000
FK>200 n (%)	13 (%27,7)	6 (%24)	² 0,956

¹Mann Whitney U Test

²Continuity (yates) düzeltmesi

Hasta ve Kontrol grubu arasında fekal kalprotektin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Hasta grupta fekal kalprotektin düzeyinin 50 $\mu\text{g/g}$ 'ın üstünde olma oranı %51.1, Kontrol Grubunda %52 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Hasta grupta fekal kalprotektin düzeyinin 50-200 $\mu\text{g/g}$ arasında olma oranı %25.5, Kontrol Grubunda %28 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Hasta grupta fekal kalprotektin düzeyinin 200 $\mu\text{g/g}$ 'ın üstünde olma oranı %27.7, Kontrol Grubunda %24 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.6. Grupların GSDÖ açısından değerlendirilmesi

	GSDÖ
	Ort$\pm$SS (medyan)
Hasta Grup (n=47)	23,11 $\pm$ 9,98 (20)
Kontrol Grubu (n=25)	19,96 $\pm$ 5,03 (19)
p	0,393

Mann Whitney U Test

Hasta ve Kontrol grubu arasında GSDÖ puan ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.7. Hasta grupların PAŞİ açısından değerlendirilmesi

	PAŞİ
Hasta Grup	Ort$\pm$SS (medyan)
Tedavi Alan (n=21)	3,36 $\pm$ 2,68 (2,4)
Tedavi Almayan (n=22)	5,38 $\pm$ 5,83 (3,6)
p	0,166

Mann Whitney U Test

Tedavi Alan ve Tedavi Almayan hasta grupları arasında PAŞİ puan ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.8. Hasta grupların Psöriyazis tipi, hastalık şiddeti açısından değerlendirilmesi

		Tedavi Alan	Tedavi Almayan	p
Psöriyazis Tipi	Plak	21 (%95,5)	22 (%88)	1,000
	Püstüler	0 (%0)	1 (%4)	
	Palmoplantar	1 (%4,5)	2 (%8)	
Hastalık Şiddeti	Hafif	17 (%81)	17 (%77,3)	1,000
	Orta	4 (%19)	4 (%18,2)	
	Şiddetli	0 (%0)	1 (%4,5)	
Tırnak Tutulumu	Var	10 (%45,5)	10 (%40)	*0,935
	Yok	12 (%54,5)	15 (%60)	

*Fisher Freeman Halton Exact Test***Continuity (yates) düzeltmesi*

Tedavi Alan ve Tedavi Almayan hasta grupları arasında psöriyazis tiplerinin dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Tedavi alan grubun %95'inde, Tedavi almayan grubun %88'inde plak psöriyazis tipi görülmüştür.

Tedavi Alan ve Tedavi Almayan hasta grupları arasında hastalık şiddetleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Tedavi alan grubun %81'inde, Tedavi almayan grubun %77.3'ünde hastalık şiddeti hafiftir.

Tedavi alan grubun %45.5'inde, Tedavi almayan grubun %40'ında tırnak tutulumu görülmüş olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.9. Tedavi türlerinin dağılımı

Tedavi Türü	n	%
Metotreksat	9	40,9
Asitretin	2	9,1
Siklosporin	1	4,5
Sekukinumab	3	13,6
Ustekinumab	4	18,2
Iksekizumab	1	4,5
Adalimumab	1	4,5
Etanercept	1	4,5
Total	22	100

Tedavi alan gruptaki olguların %40.9'u Metotreksat, %18.2'si Ustekinumab, %13.6'sı Sekukinumab, %9.1'i Asitretin ve birer kişi (%4.5) Siklosporin, İksekizumab, Adalimumab ve Etanercept tedavilerini almaktadır.

Tablo 4.10. Tedavi Alan Hasta Grubunda; Psöriyazis Tipi, Tedavi Türü, Hastalık Şiddeti ve Tırnak Tutulumuna göre FK düzeylerinin değerlendirilmesi

Tedavi Alan Hasta Grubu		FK	
		n	Ort±SS (medyan)
Psöriyazis Tipi	Plak psöriyazis	21	232,19±401,17 (66,9)
	Palmoplantar psöriyazis	1	34,6
	p		-
Tedavi Türü	Metotreksat	9	79,71±65,68 (53,1)
	Asitretin	2	224,7±268,84 (224,7)
	Sekukinumab	3	242,07±316,12 (80,7)
	Ustekinumab	4	67,15±74,3 (30)
	Diğer	4	687,25±771,95 (459,5)
	¹ p		0,269
Hastalık Şiddeti	Hafif	17	125,12±159,66 (53,1)
	Orta	4	687,25±771,95 (459,5)
	² p		0,121
Tırnak Tutulumu	Var	10	129,43±198,7 (35,8)
	Yok	12	301,36±499,04 (120,3)
	² p		0,123

¹Kruskal Wallis Test

²Mann Whitney U Test

Tedavi Alan Hasta Grubunda;

Palmoplantar tip psöriyazis sadece 1 olguda görüldüğü için tiplere göre karşılaştırma yapılamamıştır.

Tedavi türleri arasında FK düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Hastalık şiddeti hafif ve orta olan olgular arasında FK düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tırnak tutulumu olan ve olmayan olgular arasında FK düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.11. Tedavi Almayan Hasta Grubunda; Psöriyazis Tipi, Hastalık Şiddeti ve Tırnak Tutulumuna göre FK düzeylerinin değerlendirilmesi

Tedavi Almayan Hasta Grubu		FK	
		n	Ort±SS (medyan)
Psöriyazis Tipi	Plak psöriyazis	22	145,92±203,81 (50,7)
	Püstüler psöriyazis	1	30
	Palmoplantar psöriyazis	2	95±91,92 (95)
	p		0,871
Hastalık Şiddeti	Hafif	17	119,04±149,64 (53,1)
	Orta	4	225,15±390,3 (30)
	Şiddetli	1	286
	p		0,456
Tırnak Tutulumu	Var	10	183,33±179,72 (118,1)
	Yok	12	106,46±202,01 (30)
	p		0,093

Mann Whitney U Test

Tedavi Almayan Hasta Grubunda;

Püstüler tip psöriyazis sadece 1 olguda görüldüğü için karşılaştırma dışında bırakılmıştır. Plak ve Palmoplantar tip arasında FK düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Hastalık şiddeti hafif ve orta olan olgular arasında FK düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Şiddetli sadece 1 olguda görüldüğü için karşılaştırma dışında bırakılmıştır.

Tırnak tutulumu olan ve olmayan olgular arasında FK düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.12. Total Hasta Grubunda; Psöriyazis Tipi, Hastalık Şiddeti ve Tırnak Tutulumuna göre FK düzeylerinin değerlendirilmesi

Hasta Grubu		FK	
		n	Ort±SS (medyan)
Psöriyazis Tipi	Plak psöriyazis	43	188,05±315,14 (53,1)
	Püstüler psöriyazis	1	30
	Palmoplantar psöriyazis	3	74,87±73,76 (34,6)
	p		0,648
Hastalık Şiddeti	Hafif	34	122,08±152,40 (53,1)
	Orta	8	456,2±617,81 (203,2)
	Şiddetli	1	286
	p		0,531
Tırnak Tutulumu	Var	20	156,38±186,46 (59,9)
	Yok	27	193,08±370,24 (48,4)
	p		0,903

Mann Whitney U Test

Hasta Grubunda;

Püstüler tip psöriyazis sadece 1 olguda görüldüğü için karşılaştırma dışında bırakılmıştır. Plak ve Palmoplantar tip arasında FK düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Hastalık şiddeti hafif ve orta olan olgular arasında FK düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Şiddetli sadece 1 olguda görüldüğü için karşılaştırma dışında bırakılmıştır.

Tırnak tutulumu olan ve olmayan olgular arasında FK düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.13. Hasta gruplarda FK ile PAŞİ korelasyonu

FK			
PAŞİ	Tedavi Alan Hasta	Tedavi Almayan Hasta	Total Hasta Grubu
	Grubu	Grubu	
r	0,251	0,152	0,175
p	0,272	0,499	0,263

Spearman's rho korelasyon testi

Tedavi Alan Hasta Grubunda; FK düzeyi ile PAŞİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tedavi Almayan Hasta Grubunda; FK düzeyi ile PAŞİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Total Hasta Grubunda; FK düzeyi ile PAŞİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.14. Hasta gruplarda FK ile GSDÖ korelasyonu

GSDÖ	FK		
	Tedavi Alan Hasta Grubu	Tedavi Almayan Hasta Grubu	Total Hasta Grubu
r	0,002	0,044	0,007
p	0,992	0,836	0,961

Spearman's rho korelasyon testi

Tedavi Alan Hasta Grubunda; FK düzeyi ile GSDÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tedavi Almayan Hasta Grubunda; FK düzeyi ile GSDÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Total Hasta Grubunda; FK düzeyi ile GSDÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.15. Hasta gruplarda FK ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu

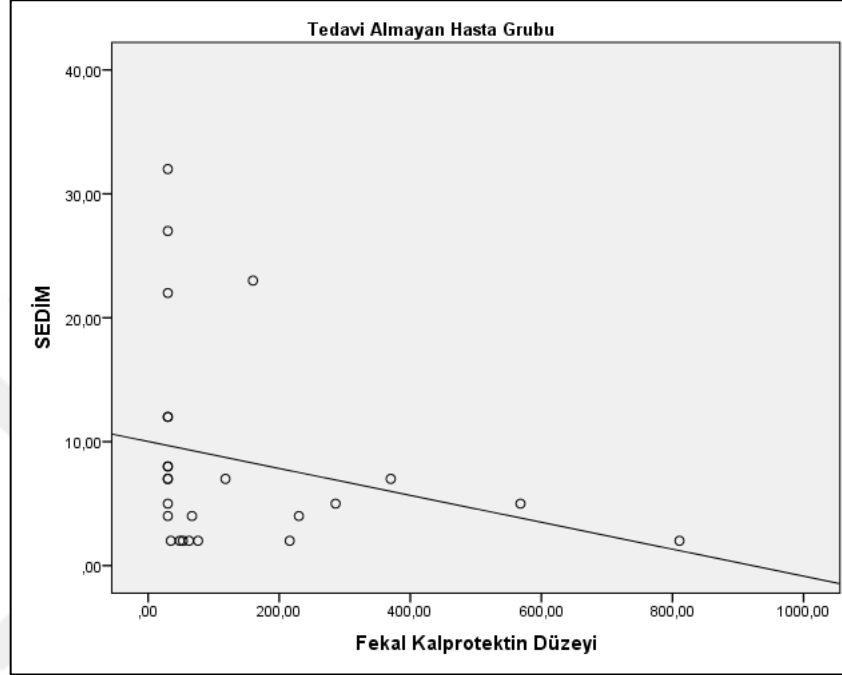
		FK		
		Tedavi Alan Hasta Grubu	Tedavi Almayan Hasta Grubu	Total Hasta Grubu
ESH	r	-0,199	-0,488	-0,318
	p	0,375	0,013*	0,029*
CRP	r	-0,141	-0,440	-0,321
	p	0,531	0,028*	0,028*
WBC	r	-0,390	-0,170	-0,259
	p	0,073	0,418	0,079
Mutlak Nötrofil Sayısı	r	-0,291	-0,153	-0,200
	p	0,189	0,466	0,177

Spearman's rho korelasyon testi

* $p<0.05$

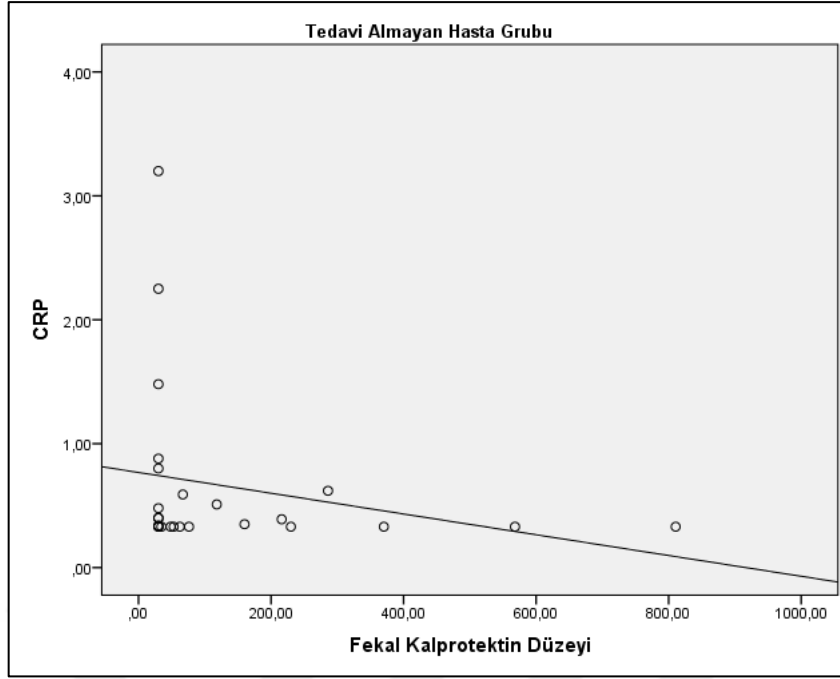
Tedavi Alan Hasta Grubunda; FK düzeyi ile ESH, CRP, WBC ve mutlak nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tedavi Almayan Hasta Grubunda; FK düzeyi ile sedim arasında negatif yönlü, orta düzeyde (%48.8) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p:0.013$; $p<0.05$).



Şekil 4.3. Tedavi almayan hasta grubunda FK düzeyi ile ESH arasındaki ilişki

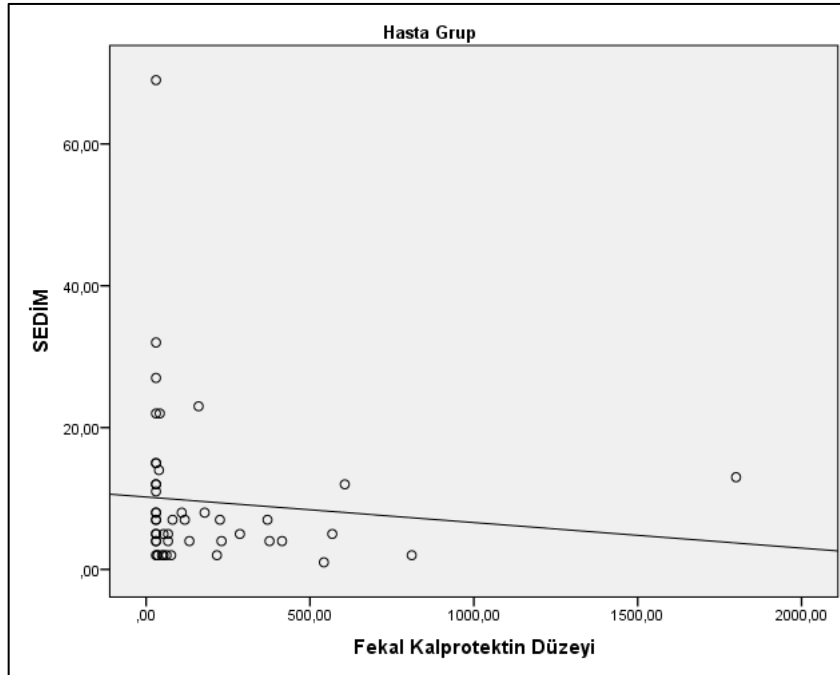
FK düzeyi ile CRP arasında negatif yönlü, orta düzeyde (%44) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p:0.028$; $p<0.05$).



Şekil 4.4. Tedavi almayan hasta grubunda FK düzeyi ile CRP arasındaki ilişki

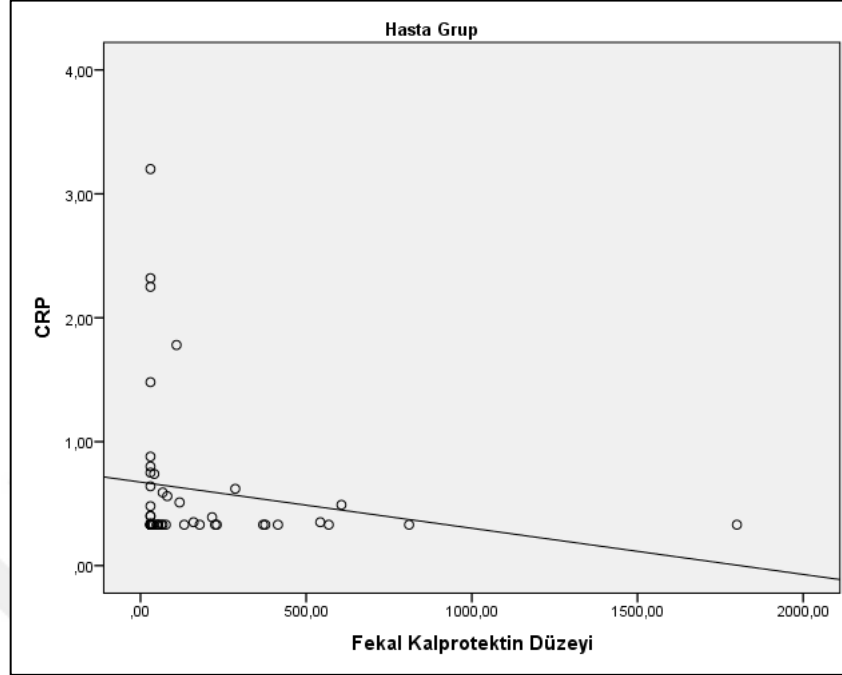
FK düzeyi ile WBC ve mutlak nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Total Hasta Grubunda; FK düzeyi ile sedim arasında negatif yönlü, orta düzeyde (%31.8) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p:0.029$; $p<0.05$).



Şekil 4.5. Total hasta grubunda FK düzeyi ile ESH arasındaki ilişki

FK düzeyi ile CRP arasında negatif yönlü, orta düzeyde (%32.1) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p:0.028$; $p<0.05$).



Şekil 4.6. Total hasta grubunda FK düzeyi ile CRP arasındaki ilişki

FK düzeyi ile WBC ve mutlak nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.16. Hasta gruplarda PAŞİ ile GSDÖ korelasyonu

GSDÖ	PAŞİ		
	Tedavi Alan Hasta Grubu	Tedavi Almayan Hasta Grubu	Total Hasta Grubu
r	-0,010	0,087	0,045
p	0,966	0,701	0,773

Spearman's rho korelasyon testi

Tedavi Alan Hasta Grubunda; PAŞİ düzeyi ile GSDÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tedavi Almayan Hasta Grubunda; PAŞİ düzeyi ile GSDÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Total Hasta Grubunda; PAŞİ düzeyi ile GSDÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.17. Hasta gruplarda PAŞİ ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu

		PAŞİ		
		Tedavi Alan Hasta Grubu	Tedavi Almayan Hasta Grubu	Total Hasta Grubu
ESH	r	-0,358	-0,097	-0,272
	p	0,111	0,668	0,078
CRP	r	-0,247	-0,035	-0,111
	p	0,280	0,877	0,477
WBC	r	-0,085	0,224	0,093
	p	0,713	0,315	0,551
Mutlak Nötrofil Sayısı	r	-0,009	0,202	0,113
	p	0,969	0,368	0,472

Spearman's rho korelasyon testi

Tedavi Alan Hasta Grubunda; PAŞİ düzeyi ile ESH, CRP, WBC ve mutlak nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tedavi Almayan Hasta Grubunda; PAŞİ düzeyi ile ESH, CRP, WBC ve mutlak nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Total Hasta Grubunda; PAŞİ düzeyi ile ESH, CRP, WBC ve mutlak nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

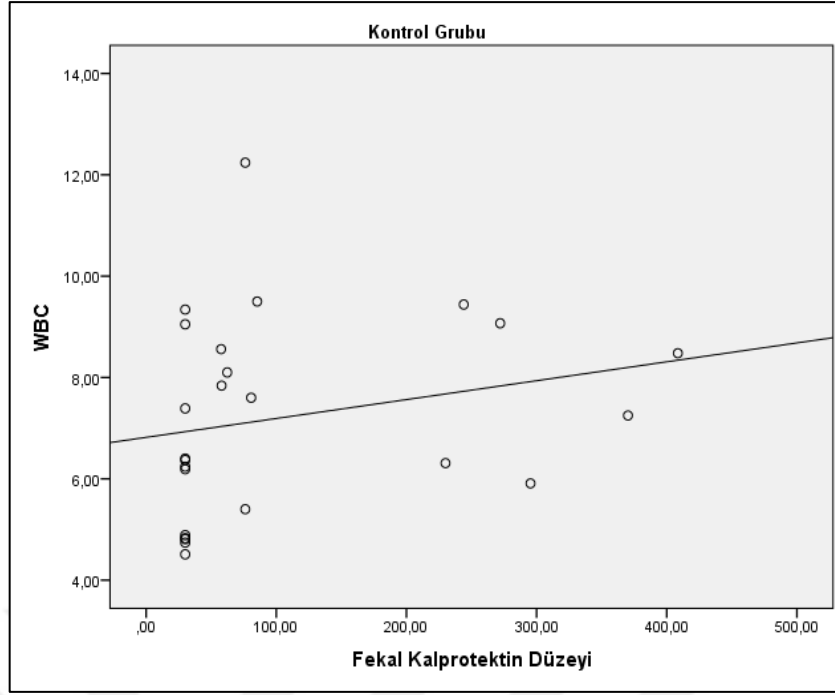
Tablo 4.18. Kontrol grubunda FK ile laboratuvar parametrelerinin korelasyonu

		FK
		Kontrol Grubu
ESH	r	-0,133
	p	0,526
CRP	r	0,340
	p	0,096
WBC	r	0,431
	p	0,032*
Mutlak Nötrofil Sayısı	r	0,436
	p	0,029*

Spearman's rho korelasyon testi

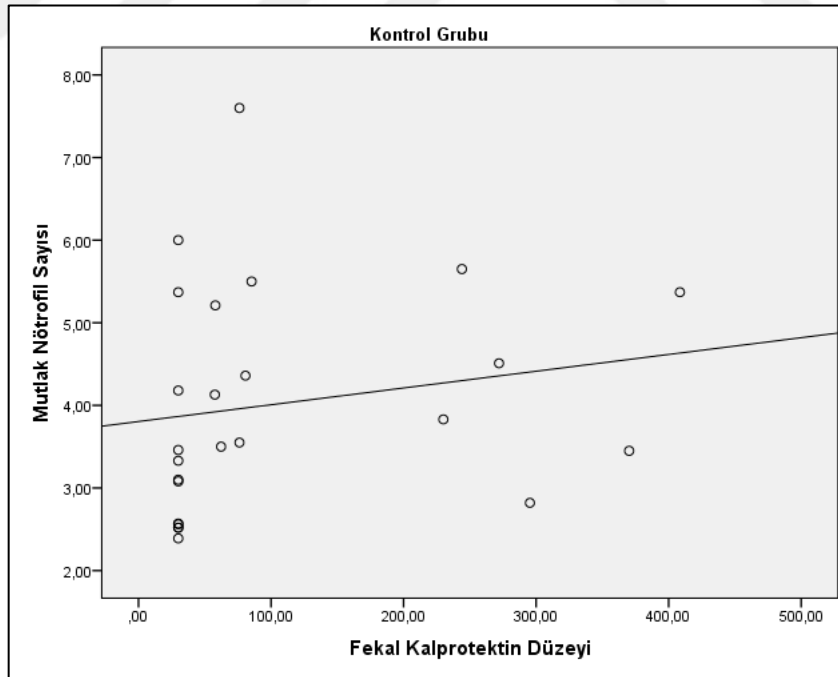
* $p<0.05$

Kontrol Grubunda; FK düzeyi ile WBC arasında pozitif yönlü, orta düzeyde (%43.1) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p:0.032$; $p<0.05$).



Şekil 4.7. Kontrol grubunda FK düzeyi ile WBC arasındaki ilişki

FK düzeyi ile mutlak nötrofil sayısı arasında pozitif yönlü, orta düzeyde (%43.6) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p:0.029$; $p<0.05$).



Şekil 4.8. Kontrol grubunda FK düzeyi ile mutlak nötrofil sayısı arasındaki ilişki

FK düzeyi ile sedim ve CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Psöriyazis, derinin hiperproliferatif ve inflamatuvar bir hastalığıdır. Poligenik ve multifaktöryel bir hastalık olup etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığa genetik bir yatkınlık olduğu ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tipik tetikleyicilerden bazıları travma, stres, enfeksiyonlar, ilaçlar, obezite, sigara kullanımı ve alkolizm şeklinde özetlenebilir (8).

Psöriyazis, immün sistem aktivasyonu ile gelişen ve Immune Mediated Inflammatory Disease (IMID) olarak tanımlanan kronik inflamatuvar hastalıklardan biridir. IMID'ler arasında romatoid artrit (RA), SpA hastalık spektrumu, bağ dokusu hastalıkları, kutanöz inflamatuvar durumlar (psöriyazis ve atopik dermatit dahil), İBH, astım ve multipl skleroz gibi otoimmün nörolojik hastalıklar bulunur. Bu hastalıkların belirgin ortak patogenetik mekanizmalar paylaştığı bilinmektedir (79).

Psöriyazis için görüş birliğine varılan son yaklaşım psöriyazisin immün aracılı kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu ve psöriyazisli hastaların bu inflamasyonun sistemik etkilerine maruz kaldığı yönündedir (1). Biz de çalışmamızda psöriyazisin aslında sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğu, patogenezdaki önemli sitokin ve mediatörlerin sistemik patolojik etkilerinin de olduğu hipotezinden yola çıkarak subklinik bağırsak inflamasyonunu göstermeyi amaçladık.

Fekal kalprotektin (FK), intestinal inflamasyonun bir göstergesidir. İntestinal inflamasyonu saptamada oldukça duyarlıdır. Noninvaziv ve kolay uygulanabilir bir testtir. İnflamatuvar ve inflamatuvar olmayan bağırsak hastalıklarının ayırımında kullanılmaktadır. İBH tedavi takibinde de kullanılmaktadır (76).

Çalışmamızda psöriyazis hastalarında subklinik bağırsak inflamasyonunu değerlendirebilmek için FK düzeyi ölçümü, sağlıklı kontrolle karşılaştırılması, sistemik tedavi alan ve almayan psöriyazis hastalarının FK düzeyi karşılaştırılması, psöriyazis hastalarında FK düzeyinin klinik, laboratuvar parametreleri ve hastalık aktivite ölçekleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Psöriyazis kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler. Ortalama başlangıç yaşı 33'tür. İki farklı subtip (erken başlangıçlı tip 1, geç başlangıçlı tip 2) ile ilişkili olarak 16-22 yaş ve 55-60 yaş olmak üzere bimodal başlangıç yaş dağılımı gösterebilir (12). Çalışmamızda yer alan 47 psöriyazis hastasının 26'sı (%55) erkek, 21'i (%45) kadın

olup yaş ortalaması 39 idi. Cinsiyet ve yaş ile ilgili verilerimiz literatür bilgileri ile uyumluluk göstermekteydi (12, 80). Sistemik tedaviler FK düzeyini etkileyebileceğinden dolayı psöriyazis hastaları sistemik tedavi alan ve almayan şeklinde iki farklı grup olarak incelendi. Sistemik tedavi alan psöriyazis hastaları Grup 1, sistemik tedavi almayan psöriyazis hastaları Grup 2 ve sağlık kontrol Grup 3'ü oluşturmaktaydı. Grupların yaş ortalamaları sırasıyla 43, 34 ve 32 idi. Grup 1 yaş ortalaması Grup 2 ve Grup 3'ten istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca grupların cinsiyet dağılımları benzerdi. Sistemik tedavi alan hastaların takipli eski hastalarımız olması, sistemik tedavi almayan hastaların çoğunun yeni tanı psöriyazis olması bu yaş farklılığına sebep olmuş olabilir.

Kronik plak tip psöriyazis, psöriyazis vakalarının %80-90'ını oluşturur (8). Bizim çalışmamızda da 43 plak psöriyazis (%91,4), 1 püstüler psöriyazis (%2,1) ve 3 palmoplantar psöriyazis (%6,3) hastası yer almıştır.

Sistemik tedavi alan ve almayan psöriyazis hasta grupları arasında psöriyazis tipi, PAŞİ skoru, hastalık şiddeti, tırnak tutulumu gibi klinik özellikler açısından anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda hastalık şiddetini belirlemede PAŞİ skoru kullanılmıştır. Sistemik tedavi alan ve almayan psöriyazis hastalarının ortalama PAŞİ değerleri sırasıyla $3,36 \pm 2,68$ ve $5,38 \pm 5,83$ 'tür. Ayrıca hastalar PAŞİ skorlarına göre hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmıştır. $PAŞİ > 12$ ise şiddetli, $7-12$ ise orta şiddetli, < 7 ise hafif plak tip psöriyazis olarak kabul edilmiştir (69). Buna göre sistemik tedavi alan ve almayan psöriyazis hasta gruplarında hafif, orta ve şiddetli psöriyazis hasta sayıları sırasıyla 14-8-0 ve 14-8-1 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ortalama PAŞİ değerleri ve hastalık şiddeti açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Psöriyazis hastalarının hafif, orta ve şiddetli hastalık olarak ayrılmasında belirli bir standardizasyon bulunmamaktadır. Örneğin Egeberg ve ark. yaptığı geniş çaptaki epidemiyolojik bir çalışmada hastalar VYA'ya göre hafif, orta ve şiddetli olarak belirlenmiştir (81).

Tırnak tutulumu tanı anında psöriyazisli hastaların yaklaşık %50'sinde görülür ve yaşam boyu insidansı %80-90'dır (61). Egeberg ve ark. yaptığı 4016 kişinin katıldığı geniş çaptaki epidemiyolojik bir çalışmada tırnak tutulum sıklığı %24,5 olarak

saptanmıştır (81). Bizim çalışmamızda psöriyazis hastalarında tırnak tutulum oranı %43 (n=20) olarak saptanmıştır.

Saçlı deri, tırnak ve intergluteal tutulumu olan hastalarda psöriyatik artrit riski artmaktadır (82). Çalışmamızda tırnak tutulumu olan ve olmayan psöriyazis hastaları arasında FK düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Dolayısıyla tırnak tutulumu ile eklem tutulumu arasındaki benzer ilişkiyi, tırnak tutulumu ile subklinik bağırsak inflamasyonunu değerlendiren FK düzeyleri arasında gözlemleyemedik. Bu durum tırnak tutulumu ve bağırsak inflamasyonunun birbirinden bağımsız olduğunu düşündürse de bu ilişkinin daha geniş hasta gruplarında araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

Daha önce de ifade edildiği gibi psöriyazis birçok komorbiditenin eşlik ettiği sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Klasik komorbiditeler arasında artrit, üveit, İBH, psikiyatrik ve psikolojik bozuklular yer alırken kronik sistemik inflamasyonla ilişkili komorbiditeler arasında metabolik sendrom ve komponentleri, kardiyovasküler-serebrovasküler hastalıklar, ateroskleroz, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi hastalıklar bulunur (3).

Joel ve ark. İngitere’de yaptığı bir çalışmada psöriyazis miyokard infarktüsü (MI) gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmış, genç ve şiddetli psöriyazisi olan hastalarda MI riski daha fazla bulunmuştur (83). Psöriyazisde ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan faktörlerden biri de psöriyazis nedeniyle oluşan kronik ve sistemik inflamasyondur (2). Şiddetli psöriyazis hastalarında kardiyovasküler mortalitedeki artışı açıklamak için psöriyatik marş fenomeni ileri sürülmüştür. Bu fenomene göre psöriyazis, sistemik bir inflamasyon durumudur. Sistemik inflamasyon insülin direncini indükler. Endotel hücrelerinde insülin direnci, nitrik oksit gibi vazodilatör faktörlerin salınımında azalma ile sonuçlanır. Nitrik oksit miktarındaki azalma ve adezyon moleküllerindeki artış sonucu endotelyal disfonksiyon ve inflamatuvar hücrelerin artışı ile aterosklerotik plaklar oluşur, lokalizasyona göre MI veya inme ile sonuçlanır (2, 61).

Obezite ve psöriyazis arasındaki ilişki çift yönlüdür. Obezite psöriyazisin şiddetini artırabilirken psöriyazis nedeniyle oluşan kronik sistemik inflamasyon da insülin direnci ve obezite oluşuma katkıda bulunur. Ayrıca psöriyazis nedeniyle oluşan negatif psikososyal durum ve yeme alışkanlıkları da obeziteye katkıda bulunur (2).

Aikaterini Kyriakou ve ark. yaptığı bir çalışmada psöriyazis hastalarında serum TNF- α seviyeleri anlamlı yüksek bulunmuş, hastalık şiddeti ile belirgin korelasyon göstermemiştir (84). Yani hastalık şiddetinden bağımsız olarak psöriyazis hastalarında serum TNF- α seviyeleri yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda bağırsakların da sistemik inflamasyondan etkilenebileceği düşüncesinden yola çıkarak FK düzeyi ölçümü ile subklinik bağırsak inflamasyonunu göstermeyi amaçladık.

Bazı immün aracılı kronik inflamatuvar hastalıklarda bağırsak inflamasyonu FK düzeyi ile değerlendirilmiş ve bu çalışmalarda FK düzeyinin hastalık aktivitesi gibi klinik özelliklerle ilişkisi irdelenmiştir.

Bağırsak inflamasyonu, SpA patofizyolojisi ile yakından ilişkilidir (85). Bu bağlamda FK değerlerinin ne anlama geldiği tam olarak açık değildir, ancak bazı çalışmalarda bunun ile SpA ilişkili olası İBH gelişiminin öngörülebileceği bulunmuştur (86). Diğer çalışmalarda, FK değerlerinin hastalık aktivitesi ile korelasyonu bulunmuştur (85, 87).

İsveç'te yapılan bir çalışmada Ankilozan spondilit (AS) hastalarında fekal kalprotektin değerleri bakılmış, 205 AS hastasının 140'ında (%68) FK pozitif (>50 $\mu\text{g/g}$) ve %30'unda FK >200 $\mu\text{g/g}$ olarak bulunmuştur. Bu çalışmada FK seviyeleri artan yaş, hastalık süresi, hastalık aktivitesi (ASDAS), ESH, CRP ile ilişkili bulunmuş, ancak gastrointestinal semptomlarla ilişkili bulunmamıştır (88). Bu çalışmada FK değerleri sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmamış olsa da AS hastalarının yarısından fazlasında FK değerleri pozitif bulunmuş ve bağırsak inflamasyonu saptanmıştır.

Arzu Duran ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 51 AS hastasının 38'inde (%74,5) ve kontrol grubunun 13'ünde (%30,2) yüksek düzeyde FK bulunmuş ve AS hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde FK saptanmıştır ($p=0,001$). FK düzeyi ile hastalık aktivitesi (BASDAI), CRP, ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (87).

Klinberg ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 164 AS hastasının başlangıçta 116'sında (%70,7) ve beş yıllık takipte 104'ünde (%63,4) FK pozitif (>50 $\mu\text{g/g}$) bulunmuştur. FK seviyeleri hastalık aktivite ölçekleri ile korele bulunmuştur. Bu çalışmada, başlangıçta FK ≥ 500 $\mu\text{g/g}$ olan 8 hastaya ve beş yıllık takipte ≥ 200 $\mu\text{g/g}$ olan 16 hastaya ileokolonoskopi yapılmış, 24 hastanın 10'u (%41,7) biyopsi örneklerinde inflamatuvar değişiklikler göstermiş, 5'i (%20,8) aynı zamanda

makroskopik değişiklikler de göstermiştir. AS'li hastaların üçünde (%1,5) crohn hastalığı gelişmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada FK'nın AS'li hastalarda İBH gelişimi için potansiyel biyomarker olabileceği öne sürülmüştür (86).

Brezilya'da Simioni ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 85 SpA hastasında FK düzeyleri bakılmış ve 61 hastada (%71,8) FK pozitif ($>50 \mu\text{g/g}$), 18 hastada (%21,2) FK $>200 \mu\text{g/g}$ bulunmuştur. Bu çalışmada SpA hastalarını AS, PsA, undifferansiye form, Nonradyografik SpA, reaktif artrit gibi tipler oluşturmuştur. Sonuç olarak AS hastalarında ve aksiyel tutulumu olan hastalarda FK düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur ($p= 0.03$, $p= 0.04$). 39 hasta kolonoskopi yapılmasını kabul etmiş, 3 hafta nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kesildikten sonra tekrar FK düzeyleri bakılmış ve kolonoskopi yapılmıştır. Bu hastaların %60'ında FK pozitif gelmiş, %33,3'ü makroskopik inflamasyona sahip iken hastaların tamamında lenfoplazmositer ve eozinofilik infiltrat saptanmıştır.

Türkiye'de 97 AS, 48 RA, 49 noninflamatuvar romatizmal hastalığı olan hastalarla yapılan bir çalışmada AS grubunda FK test pozitifliği RA grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p = 0.016$).

Psöriyazisin de AS ve diğer SpA grubu hastalıklar gibi immün aracılı kronik inflamatuvar bir hastalık olması, psöriyazis hastalarında crohn hastalığı riskinin artmış olması bizi psöriyazis hastalarında FK seviyeleri ile subklinik bağırsak inflamasyonunu araştırmaya yöneltmiştir.

Dermatolojik hastalıkların sistemik tutulumları sürekli araştırma konusu olmuştur. Bunlardan biri de gastrointestinal hastalıklarla ilişkileridir.

Aslı Aksu Çerman ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada FK seviyeleri rozase grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (90). Rozasenin çeşitli komorbiditelerle ilişkisini bildiren son çalışmalar, rozasenin sadece deri ile sınırlı değil, aynı zamanda sistemik tutulumları olan bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (91). Artan kanıtlar, rozase ve gastrointestinal hastalıklar arasında olası bir ilişki olduğunu göstermektedir ve en güçlü bağlantının İBH ile olduğu bildirilmiştir (92). Benzer şekilde psöriyazis de çeşitli komorbiditelerle ilişkili sistemik inflamatuvar bir hastalıktır.

Emel Eşer ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada aktif hidradenitis süppürativa hastalarında FK düzeyi remisyondaki hastalardan istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur (93).

Bizim çalışmamıza bakarsak; FK düzeyi psöriyazis hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Psöriyazis hasta grubunda FK düzeyi 177 µg/g iken kontrol grubunda 107 µg/g olarak bulunmuştur. FK değerleri için 50 µg/g ve üzeri pozitif olarak kabul edildiğinde; psöriyazisli hastaların %51'inde (n=24), kontrol grubunun %52'sinde (n=13) FK yüksek saptanmıştır. Kontrol grubunda FK pozitiflik oranı dikkat çekmektedir. Kontrol grubu İnönü Üniversitesi hastanesi sağlık personeli ve polikliniğimize başvuran verrüka vulgaris gibi lokalize cilt hastalığı olan hastalar arasından çalışmaya dahil olma kriterleri gözetilerek seçilmiştir. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda FK pozitifliği literatür bilgilerine göre yüksek bulunmuştur. Türkiye'de rozase hastalarında FK değerlerinin araştırıldığı bir çalışmada farklı kitler kullanılsa da sağlıklı kontrol grubunda pozitif FK değeri olan hasta saptanmamıştır (90). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada sağlıklı kontrolün %30'unda FK pozitif bulunmuştur (87). Çalışmamızda anlamlı fark bulunamamasının sebeplerinden biri bu olabilir.

Gruplar karşılaştırıldığında sistemik tedavi alan grupta FK düzeylerinin yüksek olması dikkat çekicidir. Sistemik tedavi alan grupta ortalama FK düzeyi 223 µg/g iken sistemik tedavi almayan grupta 137 µg/g ve sağlıklı kontrol grubunda 107 µg/g olarak bulunmuştur. Ancak gruplar arasında FK düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Sistemik tedavilerin çoğunu immünsüpresif tedaviler oluşturmalarına rağmen bu grupta FK düzeylerinin yüksek olmasının sebebi hastalık süresinin daha uzun olması olabilir. İlaveten, gruplar arasında FK pozitif (>50 µg/g) hasta sayısı açısından çalışmamızda anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca sistemik tedavi alan grupta tedavi öncesi FK değerlerine bakılmadığı için sistemik tedavilerin FK üzerine etkisi tam olarak değerlendirilememiş, çalışmamızda sistemik tedavi alan ve almayan hasta grupları karşılaştırılmıştır.

Adarsh ve ark. 50 aktif PsA, 100 psöriyazis ve 30 irritable bağırsak sendromu (İBS) hastasının katıldığı çalışmada FK seviyelerini kullanarak psöriyazis ve PsA'lı hastalarda bağırsak inflamasyonunu karşılaştırmış, sonuç olarak psöriyazis ve PsA'lı hastalarda belirgin subklinik bağırsak inflamasyonu görülmüştür. PsA'lı hastaların %58'inde, psöriyazisli hastaların %26'sında ve İBS'li hastaların %10'unda FK düzeyi

yüksek bulunmuştur. Ortalama FK değerleri PsA'lı hastalarda psöriyazis ve İBS'ye göre yüksek bulunmuştur. VYA ve PAŞİ skorları yüksek olan PsA'lı hastalarda FK düzeyleri anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca aksiyel hastalığı olan PsA'lı hastalarda FK düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada 20 PsA ve 8 psöriyazis hastasına kolonoskopik biyopsi yapılmış, mikroskopik incelemede PsA'lı hastaların %75'inde, psöriyazisli hastaların tamamında lenfoplazmositer inflamasyon saptanmıştır. Psöriyazis hastaları PsA hastalarına göre daha şiddetli cilt tutulumuna sahip olmasına rağmen kalprotektin seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Ancak PsA grubunda, deri hastalığı aktivite skorları yüksek olanlarda FK seviyeleri daha yüksekti (7). Bu sonuçlar eklem hastalığı ve bağırsak inflamasyonu arasındaki ilişkinin daha belirgin olduğunu gösterse de cilt hastalığının da bağırsak inflamasyonuna katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Ayrıca bu çalışma, yaptığımız literatür taramasında psöriyazisde FK ölçümü ile bağırsak inflamasyonun araştırıldığı tek çalışmadır. Bizim çalışmamızda da sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında anlamlı olmasa da psöriyazis hastalarının yarısında FK yüksek bulunmuş, subklinik bağırsak inflamasyonu saptanmıştır.

Çalışmamızda topikal tedavi kullanan psöriyazis hastaları dışlanmamıştır. Topikal tedaviler psöriyatik lezyonlardaki inflamatuvar süreci etkileyebildiğinden hem sistemik hem de topikal tedavi kullanmayan psöriyazis hastalarında FK değerlerinin ölçüldüğü çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Aksiyel SpA'lı hastalarda mikroskopik bağırsak inflamasyonunun araştırıldığı bir çalışmada psöriyazis varlığı ile bağırsak inflamasyonu arasında net ilişki saptanmamıştır (94). Ancak bu çalışmada sadece dört hastada psöriyazis mevcut olduğu görülmektedir.

SpA'lı hastalarda kronik bağırsak inflamasyonunun İBH gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (95). Bu nedenle asemptomatik bağırsak inflamasyonu olan bu hasta alt grubunda dikkatli olunması gerekmektedir. Biz de diğer bir immün aracılı kronik inflamatuvar hastalık olan psöriyazisde daha geniş hasta gruplarında, kolonoskopi ve histopatolojik incelemelerle desteklenerek subklinik bağırsak inflamasyonunun araştırılması gerektiğini düşünüyoruz. Böylece bu hasta alt grupları olası İBH gelişimi açısından yakından takip edilebilir ve yeni tedavi stratejileri geliştirilebilir.

Psöriyazis hastalarında İBH prevalansı normal popülasyona göre yaklaşık 4 kat yüksektir (96). Psöriyazis ve crohn hastalığı, 16q kromozomu üzerinde yer alan aynı duyarlılık lokusunu (PSORS8) paylaşır (8, 66). Yakın zamanda bir çalışmada psöriyazis ve crohn ile ortak paylaşılan 7 şüpheli lokus tanımlanmıştır (97). Tüm bu lokuslar önemlidir; çünkü psöriyazis ve crohn hastalığı beklenenden daha sık birlikte görülür. Normal popülasyon ile karşılaştırıldığında; crohn hastalarında psöriyazis gelişme riski 7 kat yüksek iken, psöriyazis hastalarında crohn gelişme riski 2.9 kat yüksektir (98).

AS hastalarında yapılan çalışmalarda daha önce de bahsedildiği gibi FK düzeyi hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (87, 88). Türkiye’de yapılan bir çalışmada aktif hidradenitis süppürativa hastalarında FK remisyonundaki hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (93). Adarsh ve ark.’nın yaptığı çalışmada PAŞİ skorları yüksek olan PsA’lı hastalarda FK düzeyleri anlamlı daha yüksek bulunmuştur (7). Bizim çalışmamızda psöriyazis hastalarında FK düzeyi ile PAŞİ skorları ve hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

AS hastalarında yapılan bir çalışmada FK düzeyleri gastrointestinal semptomlarla ilişkili bulunmamıştır (88). Türkiye’de yapılan bir çalışmada rozase ve kontrol grubunda FK düzeyleri GSDÖ değerleri ile ilişkili bulunmuştur (90). Bizim çalışmamızda FK düzeyi ile GSDÖ arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Literatürde bu ilişkiyi karşılaştırabileceğimiz psöriyazisli hastalarla yapılan bir çalışmaya rastlamadık.

Daha önce de ifade edildiği gibi FK intestinal inflamasyonu saptamada oldukça duyarlıdır. FK’nın negatif prediktivitesi de yüksek olup FK negatif ise ($< 50 \mu\text{g/g}$) intestinal inflamasyon olasılığı düşüktür. Böylece İBS ve İBH ayırımında kullanılır ve endoskopi ihtiyacını azaltır. FK $>200 \mu\text{g/g}$ ise İBH olasılığı yüksek olup kolonoskopi gibi ileri tetkikler gerekmektedir (75, 99, 100). Çalışmamızda psöriyazis grubunda FK $>200 \mu\text{g/g}$ üzerinde olan hasta sayısı 13 (%27), kontrol grubunda 6 (%24) olup anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda, FK $>200 \mu\text{g/g}$ olan hastalara kolonoskopi ve histopatolojik inceleme yapılmadı.

Çalışmamızda tedavi alan gruptaki olguların %40.9’u Metotreksat, %18.2’si Ustekinumab, %13.6’sı Sekukinumab, %9.1’i Asitretin ve birer kişi (%4.5) Siklosporin, Iksekinumab, Adalimumab ve Etanercept tedavilerini almaktaydı. Tedavi türleri arasında FK düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Yukarıda da literatür çalışmaları ile örnek gösterildiği gibi eklem hastalığı ve bağırsak inflamasyonu arasındaki ilişki belirgindir. Biz çalışmamızda PsA tanısı olan veya eklem ağrısı şikayeti olup PsA tanısı konulan hastaları çalışma dışı bıraktık. Bunun çalışmamızın güçlü yanlarından olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak; AS gibi immün aracılı kronik inflamatuvar hastalıklarda ve rozase gibi inflamatuvar dermatolojik hastalıklarda yapılan çalışmalarla FK düzeyleri yüksek bulunduğu halde bizim çalışmamızda psöriyazis hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Literatürde psöriyazis hastalarında bağırsak inflamasyonunu FK düzeyi ile değerlendiren sadece bir çalışma olup bu çalışma ile literatüre katkıda bulunacağımızı düşünüyoruz. Psöriyazis hastalarında İBH prevalansının yüksek olduğu düşünülürse noninvaziv FK ölçümü ile olası GİS hastalıklarının erken tanı ve tedavisi sağlanabilir. Ayrıca altta yatan bir GİS hastalığı tedavi seçimini de etkileyecektir. Bu ilişkinin daha iyi açıklanabilmesi için daha geniş hasta gruplarında çalışmalara ihtiyaç olduğu, kolonoskopi ve histopatolojik incelemelerle desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda immün aracılı kronik inflamatuvar bir cilt hastalığı olan psöriyazis hastalarında FK düzeyleri ile subklinik bağırsak inflamasyonunu göstermeyi amaçladık. Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri, psöriyazis tanısı konulan ve sistemik tedavi alan 22 hasta (grup 1), sistemik tedavi almayan 25 hasta (grup 2) olmak üzere 47 psöriyazis hastası ve 25 sağlıklı kontrol (grup 3) dahil edildi.

1. Gruplar arasında FK düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
2. Gruplar arasında GSDÖ puan ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
3. Gruplar arasında ESH, CRP, WBC ve mutlak nötrofil sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
4. Hasta ve Kontrol grubu arasında FK düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
5. Hasta grupta FK düzeyinin pozitif olma oranı %51.1, Kontrol Grubunda %52 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
6. Hasta ve Kontrol grubu arasında GSDÖ puan ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
7. Tedavi Alan ve Tedavi Almayan hasta grupları arasında psöriyazis tiplerinin dağılımları, PAŞİ puan ortalamaları, hastalık şiddetleri, tırnak tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
8. Tedavi alan gruptaki olguların %40.9'u Metotreksat, %18.2'si Ustekinumab, %13.6'sı Sekukinumab, %9.1'i Asitretin ve birer kişi (%4.5) Siklosporin, İksekizumab, Adalimumab ve Etanercept tedavilerini almakta olup tedavi türleri arasında FK düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
9. Grup 1 ve grup 2'de PAŞİ skorları ve hastalık şiddeti ile FK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

10. Grup 1 ve grup 2’de tırnak tutulumu olan ve olmayan olgular arasında FK düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
11. Grup 1 ve grup 2’de GSDÖ puanı ile FK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
12. Tedavi Alan Hasta Grubunda; FK düzeyi ile ESH, CRP, WBC ve mutlak nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
13. Tedavi Almayan Hasta Grubunda; FK düzeyi ile ESH arasında negatif yönlü, orta düzeyde (%48.8) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p:0.013; p<0.05).
14. Tedavi Almayan Hasta Grubunda; FK düzeyi ile CRP arasında negatif yönlü, orta düzeyde (%44) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p:0.028; p<0.05).
15. Tedavi Almayan Hasta Grubunda; FK düzeyi ile WBC ve mutlak nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
16. Total Hasta Grubunda; FK düzeyi ile ESH arasında negatif yönlü, orta düzeyde (%31.8) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p:0.029; p<0.05).
17. Total Hasta Grubunda; FK düzeyi ile CRP arasında negatif yönlü, orta düzeyde (%32.1) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p:0.028; p<0.05).
18. Tedavi Alan Hasta Grubunda, tedavi almayan hasta grubunda ve total hasta grubunda; PAŞİ düzeyi ile GSDÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
19. Kontrol Grubunda; FK düzeyi ile WBC arasında ve mutlak nötrofil sayısı arasında pozitif yönlü, orta düzeyde (%43.1, %43.6) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p:0.032; p<0.05, p:0.029; p<0.05).

KAYNAKLAR

1. Atakan N, Doğan S. Psoriasis Sistemik Bir Hastalık mıdır? 2012.
2. Kalkan G. Psoriazisde komorbiditeler: Psoriazisin sistemik hastalık olarak kabul edilmesi ve güncel yaklaşım. Turkish Archives of Dermatology & Venerology/Turkderm. 2017;51(3).
3. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. Anais brasileiros de dermatologia. 2015;90(1):9-20.
4. Pathirana WGW, Chubb SP, Gillett MJ, Vasikaran SD. Faecal Calprotectin. The Clinical biochemist Reviews. 2018;39(3):77-90.
5. Walsham NE, Sherwood RA. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. Clinical and experimental gastroenterology. 2016;9:21-9.
6. De Vos M, Cuvelier C, Mielants H, Veys E, Barbier F, Elewaut A. Ileocolonoscopy in seronegative spondylarthropathy. Gastroenterology. 1989;96(2 Pt 1):339-44.
7. Adarsh MB, Dogra S, Vaiphei K, Vaishnavi C, Sinha SK, Sharma A. Evaluation of subclinical gut inflammation using faecal calprotectin levels and colonic mucosal biopsy in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. The British journal of dermatology. 2019;181(2):401-2.
8. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. Jama. 2020;323(19):1945-60.
9. Saraç UDG, Kapıcıoğlu Y. Psoriasisin Etyopatogenezi. Dermatoz. 2015;6:1-4.
10. Gurer MA, Adisen E. Psoriasis, introduction, general information, epidemiology/Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji. Archives of the Turkish Dermatology and Venerology. 2008:15-8.
11. Güneş AT, Tarihçesi ADP. Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2005;1(13):1-4.
12. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker J. Psoriasis. Lancet (London, England). 2021;397(10281):1301-15.

13. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2017;31(2):205-12.
14. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(3):512-6.
15. Yaylı S, Topbaş M, Arıca DA, Tuğcugil S, Çapkın E, Bahadır S. Trabzon ilinde psoriasis prevalansı. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2016;50(4).
16. Serdaroğlu S, Parlak AH, Engin B, Bahçetepe N, Keskin S, Antonova M, et al. The prevalence of psoriasis and vitiligo in a rural area in Turkey. *Journal of the Turkish Academy of Dermatology*. 2012;6(1).
17. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *International journal of dermatology*. 2002;41(4):220-4.
18. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *The Journal of investigative dermatology*. 2013;133(2):377-85.
19. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NVC, Jenisch S, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *American journal of human genetics*. 2006;78(5):827-51.
20. Monteleone G, Pallone F, MacDonald TT, Chimenti S, Costanzo A. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2011;120(1):1-11.
21. Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Archives of dermatology*. 1974;109(2):207-11.
22. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(6).
23. Elder JT. Expanded Genome-Wide Association Study Meta-Analysis of Psoriasis Expands the Catalog of Common Psoriasis-Associated Variants. *The journal of investigative dermatology Symposium proceedings*. 2018;19(2):S77-s8.

24. Sagoo GS, Cork MJ, Patel R, Tazi-Ahnini R. Genome-wide studies of psoriasis susceptibility loci: a review. *Journal of dermatological science*. 2004;35(3):171-9.
25. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RD, Frodsham A, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Human molecular genetics*. 1997;6(5):813-20.
26. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, Runarsdottir EH, Hauksson VB, Upmanyu R, et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *The British journal of dermatology*. 2003;148(2):233-5.
27. 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. *The Journal of investigative dermatology*. 2005;124(1):103-6.
28. Yin X, Low HQ, Wang L, Li Y, Ellinghaus E, Han J, et al. Genome-wide meta-analysis identifies multiple novel associations and ethnic heterogeneity of psoriasis susceptibility. *Nature communications*. 2015;6:6916.
29. Di Meglio P, Di Cesare A, Laggner U, Chu CC, Napolitano L, Villanova F, et al. The IL23R R381Q gene variant protects against immune-mediated diseases by impairing IL-23-induced Th17 effector response in humans. *PloS one*. 2011;6(2):e17160.
30. Eken A, Singh AK, Oukka M. Interleukin 23 in Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(3):587-95.
31. Jordan CT, Cao L, Roberson ED, Pierson KC, Yang CF, Joyce CE, et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *American journal of human genetics*. 2012;90(5):784-95.
32. Craiglow BG, Boyden LM, Hu R, Virtanen M, Su J, Rodriguez G, et al. CARD14-associated papulosquamous eruption: A spectrum including features of psoriasis and pityriasis rubra pilaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;79(3):487-94.

33. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraitag S, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *The New England journal of medicine*. 2011;365(7):620-8.
34. Sugiura K. The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. *Journal of dermatological science*. 2014;74(3):187-92.
35. Grjibovski AM, Olsen AO, Magnus P, Harris JR. Psoriasis in Norwegian twins: contribution of genetic and environmental effects. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2007;21(10):1337-43.
36. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(18).
37. Snast I, Reiter O, Atzmony L, Leshem YA, Hodak E, Mimouni D, et al. Psychological stress and psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of dermatology*. 2018;178(5):1044-55.
38. Rachakonda TD, Dhillon JS, Florek AG, Armstrong AW. Effect of tonsillectomy on psoriasis: a systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(2):261-75.
39. Lee EB, Wu KK, Lee MP, Bhutani T, Wu JJ. Psoriasis risk factors and triggers. *Cutis*. 2018;102(5s):18-20.
40. Hernandez M, Simms-Cendan J, Zendell K. Guttate Psoriasis Following Streptococcal Vulvovaginitis in a Five-year-old Girl. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2015;28(5):e127-9.
41. Herbst RA, Hoch O, Kapp A, Weiss J. Guttate psoriasis triggered by perianal streptococcal dermatitis in a four-year-old boy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;42(5 Pt 2):885-7.
42. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clinics in dermatology*. 2007;25(6):606-15.
43. Mallon E, Bunker CB. HIV-associated psoriasis. *AIDS patient care and STDs*. 2000;14(5):239-46.

44. Ortonne JP, Lebwohl M, Em Griffiths C. Alefacept-induced decreases in circulating blood lymphocyte counts correlate with clinical response in patients with chronic plaque psoriasis. *European journal of dermatology : EJD*. 2003;13(2):117-23.
45. Fife DJ, Waller JM, Jeffes EW, Koo JY. Unraveling the paradoxes of HIV-associated psoriasis: a review of T-cell subsets and cytokine profiles. *Dermatology online journal*. 2007;13(2):4.
46. Roszkiewicz M, Dopytalska K, Szymańska E, Jakimiuk A, Walecka I. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*. 2020;27(3):335-42.
47. Brown G, Wang E, Leon A, Huynh M, Wehner M, Matro R, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(2):334-41.
48. Lee EJ, Han KD, Han JH, Lee JH. Smoking and risk of psoriasis: A nationwide cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(3):573-5.
49. Brenaut E, Horreau C, Pouplard C, Barnette T, Paul C, Richard MA, et al. Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2013;27 Suppl 3:30-5.
50. Rajguru JP, Maya D, Kumar D, Suri P, Bhardwaj S, Patel ND. Update on psoriasis: A review. *Journal of family medicine and primary care*. 2020;9(1):20-4.
51. Benhadou F, Mintoff D, Del Marmol V. Psoriasis: Keratinocytes or Immune Cells - Which Is the Trigger? *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2019;235(2):91-100.
52. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2014;4(8).
53. Morizane S, Gallo RL. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. *The Journal of dermatology*. 2012;39(3):225-30.

54. Santini SM, Lapenta C, Donati S, Spadaro F, Belardelli F, Ferrantini M. Interferon- α -conditioned human monocytes combine a Th1-orienting attitude with the induction of autologous Th17 responses: role of IL-23 and IL-12. *PloS one*. 2011;6(2):e17364.
55. 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. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(3):787-94.e1-9.
56. Matsuzaki G, Umemura M. Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: role of hematopoietic cell-derived and non-hematopoietic cell-derived interleukin-17s. *Microbiology and immunology*. 2018;62(1):1-13.
57. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nature reviews Immunology*. 2009;9(8):556-67.
58. Lee JS, Tato CM, Joyce-Shaikh B, Gulen MF, Cayatte C, Chen Y, et al. Interleukin-23-Independent IL-17 Production Regulates Intestinal Epithelial Permeability. *Immunity*. 2015;43(4):727-38.
59. Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Current opinion in immunology*. 2017;49:1-8.
60. Wilsmann-Theis D, Schnell LM, Ralser-Isselstein V, Bieber T, Schön MP, Hüffmeier U, et al. Successful treatment with interleukin-17A antagonists of generalized pustular psoriasis in patients without IL36RN mutations. *The Journal of dermatology*. 2018;45(7):850-4.
61. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet* (London, England). 2015;386(9997):983-94.
62. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2018;32(10):1645-51.
63. Sarac G, Koca TT, Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. *Northern clinics of Istanbul*. 2016;3(1):79-82.
64. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1973;3(1):55-78.

65. Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii3-8.
66. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* (London, England). 2007;370(9583):263-71.
67. Onaral D. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021.
68. Simpson MJ, Chow C, Morgenstern H, Luger TA, Ellis CN. Comparison of three methods for measuring psoriasis severity in clinical studies (Part 2 of 2): use of quality of life to assess construct validity of the Lattice System Physician's Global Assessment, Psoriasis Area and Severity Index and Static Physician's Global Assessment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2015;29(7):1415-20.
69. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology* (Basel, Switzerland). 2005;210(3):194-9.
70. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *The Journal of dermatology*. 2021;48(6):732-40.
71. Ibrahim S, Amer A, Nofal H, Abdellatif A. Practical compendium for psoriasis management. *Dermatologic therapy*. 2020;33(2):e13243.
72. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. *Clinical medicine* (London, England). 2021;21(3):170-3.
73. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, van der Walt J, Kimball AB, Barker J, et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;82(1):117-22.
74. Amatore F, Villani AP, Tauber M, Guillot B, Viguier M. [French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults]. *Annales de dermatologie et de venereologie*. 2019;146(6-7):429-39.
75. Ayling RM, Kok K. Fecal Calprotectin. *Advances in clinical chemistry*. 2018;87:161-90.

76. Sipponen T. Diagnostics and prognostics of inflammatory bowel disease with fecal neutrophil-derived biomarkers calprotectin and lactoferrin. *Digestive diseases* (Basel, Switzerland). 2013;31(3-4):336-44.
77. Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G. GSRS--a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Digestive diseases and sciences*. 1988;33(2):129-34.
78. Turan N, Aşt TA, Kaya N. Reliability and Validity of the Turkish Version of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale. *Gastroenterology nursing : the official journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates*. 2017;40(1):47-55.
79. McInnes IB, Gravalles EM. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: past, present and future. *Nature reviews Immunology*. 2021;21(10):680-6.
80. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clinics in dermatology*. 2007;25(6):535-46.
81. Egeberg A, See K, Garrelts A, Burge R. Epidemiology of psoriasis in hard-to-treat body locations: data from the Danish skin cohort. *BMC dermatology*. 2020;20(1):3.
82. 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 and rheumatism*. 2009;61(2):233-9.
83. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *Jama*. 2006;296(14):1735-41.
84. Kyriakou A, Patsatsi A, Vyzantiadis TA, Sotiriadis D. Serum levels of TNF- α , IL-12/23p40, and IL-17 in plaque psoriasis and their correlation with disease severity. *Journal of immunology research*. 2014;2014:467541.
85. Simioni J, Skare TL, Campos APB, Kotze L, Messias-Reason I, Ioshii SO, et al. Fecal Calprotectin, Gut Inflammation and Spondyloarthritis. *Archives of medical research*. 2019;50(1):41-6.
86. Klingberg E, Strid H, Ståhl A, Deminger A, Carlsten H, Öhman L, et al. A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):21.

87. Duran A, Kobak S, Sen N, Aktakka S, Atabay T, Orman M. Fecal calprotectin is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2016;16(1):71-4.
88. Klingberg E, Carlsten H, Hilme E, Hedberg M, Forsblad-d'Elia H. Calprotectin in ankylosing spondylitis--frequently elevated in feces, but normal in serum. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2012;47(4):435-44.
89. Ercalik C, Baskaya MC, Ozdem S, Butun B. Investigation of asymptomatic intestinal inflammation in ankylosing spondylitis by fecal calprotectin. *Arab journal of gastroenterology : the official publication of the Pan-Arab Association of Gastroenterology*. 2021;22(4):272-7.
90. Aksu Çerman A, Aktaş Karabay E, Kaya HE, Türe Özdemir F, Özkur E, Erdem Y, et al. Evaluation of fecal calprotectin as a marker of gastrointestinal inflammation in rosacea: A case-control study. *Dermatologic therapy*. 2021;34(3):e14946.
91. Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: A systematic review and update. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(4):786-92.e8.
92. Holmes AD, Spöndlin J, Chien AL, Baldwin H, Chang ALS. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(1):156-66.
93. Eşer E, Engin B, Yüksel P, Kocazeybek BS, Kutlubay Z, Serdaroğlu S, et al. Relationship between fecal calprotectin level and disease activity in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatologic therapy*. 2020;33(2):e13232.
94. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(3):414-7.
95. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M. Course of gut inflammation in spondylarthropathies and therapeutic consequences. *Bailliere's clinical rheumatology*. 1996;10(1):147-64.
96. Eppinga H, Poortinga S, Thio HB, Nijsten TEC, Nuij V, van der Woude CJ, et al. Prevalence and Phenotype of Concurrent Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(10):1783-9.

97. Ellinghaus D, Ellinghaus E, Nair RP, Stuart PE, Esko T, Metspalu A, et al. Combined analysis of genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci. *American journal of human genetics*. 2012;90(4):636-47.
98. Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *The British journal of dermatology*. 2008;159 Suppl 2:2-9.
99. Manz M, Burri E, Rothen C, Tchanguzi N, Niederberger C, Rossi L, et al. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. *BMC gastroenterology*. 2012;12:5.
100. Reenaers C, Bossuyt P, Hindryckx P, Vanpoucke H, Cremer A, Baert F. Expert opinion for use of faecal calprotectin in diagnosis and monitoring of inflammatory bowel disease in daily clinical practice. *United European gastroenterology journal*. 2018;6(8):1117-25.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Kararı Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Psöriazis hastalarında barsak inflamasyonunun fekal kalprotektin düzeyi ile değerlendirilmesi ve klinik, laboratuvar parametreleri, hastalık aktivite ölçekleri ile ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/205

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye
	TELEFON	+90 422 341 06 60 / 1219
	FAKS	+90 422 341 00 36
	E-POSTA	inu.dhek@inonu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Serpil ŞENER		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Turgut Özal Tıp Merkezi Dermatoloji Anabilim Dalı		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☒	
		Diğer ise belirtiniz		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒
				ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Psöriazis hastalarında barsak inflamasyonunun fekal kalprotektin düzeyi ile değerlendirilmesi ve klinik, laboratuvar parametreleri, hastalık aktivite ölçekleri ile ilişkisi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2021/205			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	11.06.2020	3.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	30.03.2018	1.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU	12.11.2021	1.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
	DİĞER:	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/205	Tarih: 08.12.2021			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU					
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Saim YOLOĞLU			

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU (Başkan)	Biyoistatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Metin Fikret GENÇ (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN	İç Hastalıkları	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Sedat YILDIZ	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Barış OTLU	Mikrobiyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	KATILMADI
Prof. Dr. Mehmet GÜL	Histoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	KATILMADI
Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU	Onkoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Yılmaz TABEL	Çocuk Sağ. ve Hast.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Ahmet Sami AKBULUT	Genel Cerrahi	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ (raportör)	Tıp Tarihi ve Etik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Psöriazis hastalarında barsak inflamasyonunun fekal kalprotektin düzeyi ile değerlendirilmesi ve klinik, laboratuvar parametreleri, hastalık aktivite ölçekleri ile ilişkisi									
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/205									
Doç. Dr. Rauf MELEKOĞLU	Kadın Hastalıkları ve Doğum	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	KATILMADI	
Dr. Öğr. Üyesi Onural ÖZHAN	Tıbbi Farmakoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐		
Ecz. Necla DENİZ	Eczacı	Serbest Eczacı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐		
Abdullah DEMİREL	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐		
Mehmet KODAL	Sivil Üye	Apartman Görevlisi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐		

Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 17.04.2019 tarih ve 66175679-514,99 – E.63800 sayılı YÖK'e yazdığı "Klinik Araştırma İzni" konulu yazısı kapsamına giren çalışmaların başlatılabilmesi için ilgili Kurumdan da izin alınması gerekmektedir.

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.