



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

**ERİŞKİN PSORİASİS HASTALARINDA ASİTRETİN VE METOTREKSAT**  
**SAĞ KALIMI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

**Dr. MERVE HATUN SARIÇAM**  
**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2015**





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

**ERİŞKİN PSORİASİS HASTALARINDA ASİTRETİN VE METOTREKSAT**  
**SAĞ KALIMI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

**Dr. MERVE HATUN SARIÇAM**  
**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Tülin Ergun**

**İSTANBUL 2015**



## ÖNSÖZ

*Tez çalışmasının her aşamasında bana yol gösteren, desteğini esirgemeyen tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Tülin Ergun'a;*

*uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanabilme şansı yakaladığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Oya Gürbüz, Prof. Dr. Tülin Ergun, Prof. Dr. Ayşe Deniz Yücelten, Doç. Dr. Dilek Seçkin ve Yrd. Doç. Dr. Züleyha Özgen'e;*

*eğitimime katkıda bulunan ve birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma; klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına;*

*her koşulda bana destek olan aileme ve dostlarıma çok teşekkür ederim.*

Haziran 2015

Merve Hatun Sarıçam

## ÖZET

**Giriş:** İlaç sağ kalımı (ilacın bırakılmasına kadar geçen süre), uzun dönem tedavi başarısını gösteren, etkinlik, güvenlik, tedaviye uyum ve hasta memnuniyeti gibi etkenlerin tümünü kapsamaması nedeniyle son yıllarda önem kazanan bir ölçüttür. Genellikle yaşam boyu tedavi gerektiren bir hastalık olan psoriasisin tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmalarına rağmen asitretin ve metotreksatın sağ kalımı ile ilgili bilgi yetersizdir. Tedavi öncesi uygun hasta adayını belirlemek, tedavi uyumunu arttırmak açısından sağ kalım süresini etkileyen faktörlerin belirlenmesi önem taşımaktadır.

**Amaç:** Bu çalışmada, asitretin ve metotreksatın sağ kalım sürelerinin hesaplanması ve sağ kalıma etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Tedaviden ayrılma nedenleri, tedavi yanıtları ve yan etkilerin değerlendirilmesi diğer amaçlardır.

**Yöntem:** Retrospektif ve kesitsel olan çalışmamızda, 2000-2014 yıllarında psoriasis tanısıyla izlenen asitretin veya metotreksat tedavilerinden en az birini kullanmış olan 364 erişkin hasta alındı. Veriler hasta dosyalarından elde edildi ve tüm vizitler değerlendirildi. Hastaların üçüncü aydaki tedavi yanıtları, tedaviler sırasında gözlenen yan etkiler, tedaviden ayrılma nedenleri ve sağ kalım süreleri değerlendirildi. Sağ kalım süresi ile ilişkili faktörleri değerlendirmek amacıyla Log-Rank testi ve cox regresyon analizleri kullanıldı.

**Bulgular:** Üç yüz altmış dört hastanın 437 tedavi kürü değerlendirildi. Ortanca sağ kalım süresi asitretin için 14 ay, metotreksat için 20 ay olarak hesaplandı. Tedaviye uyumsuz veya takip dışı olmak her iki ilaç için de en sık gözlenen tedavi sonlanma nedeniydi. Tedavinin başarılı olması ve artrit yokluğu, asitretin sağ kalımını; tedaviye iyi yanıt, artrit varlığı ve artan yaş metotreksat sağ kalımını olumlu etkileyen faktörler olarak bulundu.

**Sonuçlar:** İki ilacın da sağ kalım süresi genel olarak kısa olmakla birlikte, tedaviye iyi yanıt sağ kalım sürelerini uzatmaktadır. Artrit varlığı asitretin sağ kalımını olumsuz, metotreksat sağ kalımını olumlu yönde etkilemektedir. Tedavi

uyumsuzluğu ve takip dışı kalma, tedavilerin sonlanmasını etkileyen en önemli faktör olarak saptandı.

**Anahtar Sözcükler:** ilaç sağ kalımı, psoriasis, asitretin, metotreksat

## **ABSTRACT**

**Background:** As a parameter reflecting long term treatment success and a proxy marker of efficacy, safety, compliance and patient satisfaction, drug survival has recently become an important issue. Although acitretin and methotrexate are widely used in treatment of psoriasis; a disease usually necessitating life-long treatment, data on their survival is sparse. It is important to determine factors influencing drug survival in terms of increasing treatment compliance and determining appropriate candidates for treatment.

**Objectives:** The study aims to investigate long term drug survival of acitretin and methotrexate and also to analyse the determinants of drug survival. The secondary objectives are finding out response to treatments, adverse effects and reasons for discontinuation.

**Method:** This is a retrospective and cross-sectional study, including 364 adult psoriasis patients who underwent treatment with acitretin and/or methotrexate during 2000-2014. Data were extracted from patient files. Patients' response to treatment, adverse effects, reasons for discontinuation and drug survival times were evaluated. Factors influencing drug survival were analysed with Log-Rank test and cox regression.

**Results:** Four hundred and thirty seven treatment courses of 364 patients were evaluated. Median survival time was 14 months for acitretin, and 20 months for methotrexate. Being incompliant or lost to follow-up were the most frequent reasons for treatment discontinuation. Good responders and patients without arthritis had longer survival for acitretin whereas good response, increased age and arthritis were associated with longer survival of methotrexate.

**Conclusions:** Overall survival of acitretin and methotrexate were short and had positive correlation with treatment success. The presence of arthritis decreased survival time of acitretin and improved methotrexate survival. Incompliance and lost to follow-up have been found to be the most important factors affecting discontinuation of treatment.



**Key words:** drug survival, psoriasis, acitretin, methotrexate

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

BKİ: Beden kitle indeksi

NASH: Non alkolik steatohepatit

PAŞİ: Psoriasis alan şiddet indeksi

PUVA: Psoralen ve ultraviyole A

SHK: Skuamöz hücreli karsinom

UVB: Ultraviyole B

VYA: Vücut yüzey alanı

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
ÖZET .....	ii
İNGİLİZCE ÖZET (Abstract) .....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Psoriasis.....	2
2.2. Psoriasis Tedavisi.....	3
2.2.1. Asitretin .....	4
2.2.2. Metotreksat .....	7
2.2.3. Fototerapi/Fotokemoterapi ve Diğer Sistemik Tedaviler .....	9
2.2.3.1. Fototerapi ve Fotokemoterapi (PUVA) .....	9
2.2.3.2. Siklosporin .....	10
2.2.3.3. Biyolojik Ajanlar .....	10
2.3. Psoriasisde İlaç Sağ Kalımı ve Tedaviyi Bırakma Nedenleri ile İlgili Çalışmalar .....	12
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	15
3.1. Hasta Seçimi .....	15
3.2. Veri Kaynakları ve Verilerin Toplanması .....	15
3.3. İstatistiksel Analiz.....	17
4.BULGULAR .....	18
4.1. Çalışmaya Alınan Hastaların Genel Özellikleri.....	18
4.2. Asitretin ve Metotreksat Kullanan Hastaların Tedavinin Üçüncü Ayındaki Yanıt Düzeyleri ve Tedavi Sırasında Gözlenen Yan Etkiler .....	20
4.3. Asitretin ve Metotreksat Tedavilerinin Sonlanma Nedenleri .....	22
4.4. Asitretin ve Metotreksatın Sağ kalım Süreleri ve İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli Analizleri .....	23
4.5. Asitretin ve Metotreksatın Sağ Kalım Süresi İle İlişkili Çoklu Değişkenlerin Analizleri (Cox Regresyon).....	25

5. TARTIŞMA.....	29
5.1. Tedavi Yanıtları .....	30
5.2. Tedavi Sırasında Gözlenen Yan Etkiler .....	30
5.3. Tedavilerin Sonlanma Nedenleri .....	31
5.4. Sağ Kalım Süresi.....	32
5.5. Sağ kalım Süresi İle İlişkili Faktörler .....	33
6. SONUÇLAR.....	36
KAYNAKLAR.....	37
EKLER.....	49
Ek 1.....	49
Ek 2.....	50
Ek 3.....	52

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis toplumda yaklaşık %2 sıklıkta görülen, immün aracılı kronik bir inflamatuvar hastalıktır [1]. Tüm ırklarda ve yaşlarda ortaya çıkabilen psoriasisin etyopatogenezi açık olmamakla birlikte, genetik yatkınlığı olan bireylerde farklı çevresel etkenlerle tetiklenen, T<sub>H</sub>1 ve T<sub>H</sub>17 hücreleri aracılığıyla gelişen inflamatuvar yanıtın kilit rol oynadığı saptanmıştır [2-5].

Hastalığın immünopatogenezinde rol oynayan temel moleküllerin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, bu molekülleri hedefleyen farklı biyolojik ajanlar tedavi seçenekleri arasında yerlerini almıştır [6]. Bununla beraber, topikal ilaçlar, fototerapi, fotokemoterapi ve geleneksel sistemik ilaçlar hâlâ tedavide önemli bir yer tutmakta ve kullanımlarına ait öneriler güncel kılavuzlarda yer almaktadır. Geleneksel sistemik ajanlar olan, metotreksat, asitretin, siklosporin, biyolojik ajanlardan daha uzun süredir pratikte kullanılmakta olduklarından kısa ve uzun dönem yan etki profilleri daha iyi bilinmektedir. Ayrıca geleneksel sistemik ilaçların çoğunlukla oral yolla alınmaları ve daha az maliyetli olmaları gibi avantajları vardır [6].

İlaç sağ kalımı (ilaçta kalım), hastanın belli bir ilaçla tedavide kalma süresi olarak tanımlanabilen ve tedavi başarısını gösteren önemli bir belirteçdir. İlacın etkililiği, güvenliği ve hastanın tedaviden memnuniyeti gibi etkenlerin tümünü kapsaması nedeniyle son yıllarda önem kazanan bir araştırma gereci olmuştur. [7-11]. İlaç sağ kalımını etkileyen faktörlerin belirlenmesi, hastaya özgü bir tedavi yaklaşımının geliştirilebilmesini ve böylelikle, tedaviye uyum ve hasta memnuniyetinin artmasını sağlayabilmektedir. [12, 13]. Psoriasis ile ilgili ilaç sağ kalımı çalışmaları daha çok anti-TNF ilaçlar üzerine yoğunlaşmıştır ve geleneksel tedavilerin sağ kalımı ile ilgili literatürde çok sınırlı sayıda çalışma vardır [7-11, 14]. Bu bağlamda, çalışmamızda, asitretin ve metotreksatın ilaç sağ kalım süreleriyle ilaç sağ kalımını etkileyebilecek parametrelerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu değerlendirme sonucu elde edilecek verilerin, asitretin ve metotreksat tedavileri planlanan hastalar arasında uygun adayların belirlenmesi ve uzun dönemdeki sonuçlar açısından öngördürücü olması beklenmektedir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Psoriasis

Psoriasis kronik, immün aracılı inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda beyaz ırkta prevalansının %1,5-3 olduğu gösterilmiştir. Toplumda görülme sıklığı soğuk iklimlerde tropikal bölgelere göre ve beyaz ırkta diğer ırklara göre daha fazladır. Her yaşta görülebilmekle birlikte, ortalama başlangıç yaşı 16-22 ve 57-60 yaşlarında iki tepe yapmaktadır. Psoriasis, erken yaşlarda başladığı bireylerde daha şiddetli seyredilmekte ve bu kişilerin birinci derece akrabalarında psoriasis öyküsü olma olasılığı artmaktadır. Ayrıca erken başlangıçlı psoriasisın belirli HLA tipleri (özellikle HLA-Cw6) ile ilişkili olduğu saptanmıştır [2].

Psoriasis doğal ve edinsel immün sistemin aktivasyonu ile oluşur. Deride inflamasyonu başlatan travma, enfeksiyon, ilaçlar, güneş ışığı, metabolik ve psikojenik faktörler gibi uyaranlardır. Bu etkenlerle doğal bağışıklık sistemi elemanlarının uyarılması, keratinositlerin antimikrobiyal peptid üretimini arttırmasına ve dendritik hücrelerin aktive olmasına neden olmaktadır. Psoriyatik deride arttığı gösterilmiş olan miyeloid dendritik hücreler salgıladıkları sitokinler aracılığıyla, edinsel bağışıklık sisteminin temel hücreleri olan T hücrelerinin, T<sub>H</sub>17 alt tipine dönüşümünü ve aktive olmalarını sağlamaktadır. Aktive T hücrelerinin ürettiği temel sitokinler psoriyatik inflamasyona ve keratinosit hiperplazisine neden olmaktadır. T<sub>H</sub>17 hücrelerinin patogeneze çok önemli bir yeri olduğu ve bu hücrelerin IL-17 ve IL-22 aracılığıyla keratinosit proliferasyonunu ve keratinositlerden sitokin ve kemokin salınımını tetiklediği gösterilmiştir [4]. Sonuç olarak, stratum korneumdaki hasar ve birtakım değişikliklerin doğal bağışıklığı tetiklemesinin ardından T<sub>H</sub>17 aktivasyonu ile epidermal hiperproliferasyon ve inflamasyonun olduğu bir patolojik model öne sürülmektedir [2].

Psoriasis hastadan hastaya ve aynı hastada değişik zamanlarda farklı morfolojide lezyonların oluşmasına neden olabilir. En yaygın tip olan kronik plak psoriasis, sıklıkla ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde ve saçlı deride yerleşmekle birlikte tüm gövdeyi tutabilen, keskin sınırlı, eritemli, skuamli ve endüre plaklar görülür. Bunun

dışında daha az sıklıkta görülen guttat, jeneralize/lokalize püstüler, eritrodermik, invers/fleksural psoriasis ve tırnak psoriasis gibi tipleri de mevcuttur [15].

Geçmişte deri ve eklem sınırlı bir hastalık olarak kabul edilen psoriasisın, tutulan deriden üretilen inflamatuvar moleküller nedeniyle birçok sistemik soruna yol açtığına ilişkin gittikçe artan kanıtlar mevcuttur. Psoriasis hastalarında kalp hastalığı [16, 17], obezite [18-20], tip-2 diyabet [21], metabolik sendrom [22] ve lenfoma [23] insidansının arttığı gösterilmiştir. Bu komorbiditelerin prevalansının psoriasis şiddetiyle ilişkili olduğu ve şiddetli psoriasis olan kadın ve erkeklerin psoriasis olmayanlara göre sırasıyla 3,5 ve 4,4 yıl daha erken yaşta öldükleri saptanmıştır [24, 25]. Ayrıca depresyon [26], intihar [26], sigara [18] ve alkol tüketimi de [27] psoriasis hastalarında oldukça yaygındır. Psoriasis hastaları, ağrı, kaşıntı, fiziksel engel, psikolojik bunalım, sosyal etiketlenme ve mali zorluklarla yüz yüzedir [28]. Bu sorunlar kaygı, depresyon ve aşırı alkol tüketimi gibi psoriasis de tetikleyebilen durumlara yol açarak tedaviye uyumu ve tedavi yanıtını bozabilmektedir [28]. Hasta açısından bakıldığında psoriasis, hastalığın kronik ve dirençli seyri, tedavilerin yan etkileri ve yaşam kalitesinde düşme nedeniyle hastalarda önemli bir yük oluşturmaktadır [26].

## **2.2. Psoriasis Tedavisi**

Günümüzde psoriasis sadece deriye sınırlı bir hastalık olarak kabul etmek son derece kısıtlı bir bakış açısı olarak değerlendirilmektedir. Psoriasis tedavisinin amacı; bir yandan hastalığı tedavi ederken, diğer yandan hastanın hastalıkla baş etmesine yardımcı olmak, hastalığın doğurduğu psikolojik ve fiziksel komorbiditelerin gelişimini olabildiğince önlemek veya erken tanıyı tedavi etmektir [15].

Klinik uygulamada hekim hastalık şiddetini değerlendirirken VYA veya PAŞİ gibi objektif skorlamalarla birlikte tutulan anatomik bölgeyi, hastanın belirtilerini, komorbiditeleri, hastalığın hastanın yaşamındaki fiziksel, mali ve duygusal etkilerini de göz önünde bulundurarak karar verir [29].

Psoriasis hastalarının %70-80'inde VYA'nın %5'ten azı tutulmakta ve bu grup hafif hastalık olarak değerlendirilmektedir [30]. Bu hasta grubu, genellikle topikal ajanlarla etkili ve güvenli bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Nemlendiriciler, keratolitik ajanlar, retinoidler, farklı güçlülük derecesine sahip topikal kortikosteroidler ve D vitamini analogları (kalsipotriol, kalsipotrien, kalsitriol) birinci basamak tedavide yer alırlar ve hafif şiddette psoriasisin tedavisinde sıklıkla yeterli olurlar [30]. Monoterapide veya diğer tedavilerle kombinasyon şeklinde kullanılabilen bu ajanların yanısıra 308-nm monokromatik excimer lazer ve diğer hedefe yönelik fototerapi yöntemleri de sınırlı hastalığın tedavisinde etkili ajanlardır [31]. Ayrıca yan etkilerin daha sık geliştiği intertrijinöz bölgeler ve yüzde topikal takrolimus ön planda kullanılmaktadır [6].

Sistemik tedaviler, VYA > %10 olan ve topikal tedaviye dirençli hastalara uygulanır. Ancak yüz, genital bölge ve el-ayak tutulumunda, VYA az olsa da sistemik tedavi gereksinimi doğabilmektedir. Tüm psoriasis hastalarının yaklaşık %20'sinde sistemik tedavi veya fototerapi gerekmektedir [32].

### **2.2.1. Asitretin**

Oral retinoidler 1980'lerin başından itibaren psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. İlk onaylanan ajan olan etretinat 1988'de yerini daha az yan etkili ve daha kısa ömürlü türevi olan asitretine bırakmıştır. Tam olarak etki mekanizması bilinmemekle birlikte retinoidlerin epidermiste hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenlediği, immünmodulator ve antiinflamator etkilerinin olduğu düşünülmektedir [33, 34]. Asitretinin psoriasis lezyonlarında T<sub>H</sub>1 ve T<sub>H</sub>17 hücre sayısını ve IFN- $\gamma$  ve IL-17 düzeylerini azalttığı gösterilmiştir [35].

Psoriasis tedavisinde asitretinin etkinliği psoriasisin klinik tipine göre değişkenlik göstermektedir. Eritrodermik ve püstüler psoriasis asitretin tedavisine iyi yanıt verirken, kronik plak psoriasisde asitretin orta düzeyde etkilidir [36-41]. Kronik plak psoriasis tedavisinde klinik çalışmalarda çok değişken dozlar kullanılmıştır. Asitretin tedavisiyle PAŞİ 75 yanıtı, 50 mg/gün dozunda 8 hafta kullanımının sonunda %23 ve 12 haftalık tedavi sonunda %34 olarak bildirilmiştir [40, 42]. Başka



bir çalışmada ise 20 mg/gün dozunda asitretin ile başlanıp her iki haftada bir 10 mg/gün doz artışı yapılarak %41 oranında belirgin düzelmeler elde edilmiştir [43]. Tedavi için uygun doz 10-50 mg/gün aralığında değişmektedir. Asitretinin etkisi doza bağlıdır ve yüksek dozlarda (50-75 mg/gün) daha hızlı ve iyi yanıt elde edilebilmektedir ancak hastalar genellikle yüksek dozları tolere edememektedir [33]. Bu nedenle tedaviye düşük doz (10-25 mg/gün) ile başlayıp daha sonra etkinlik ve hasta toleransına göre yavaş bir şekilde dozun yükseltilmesi (en fazla 75 mg/gün) önerilmektedir [44].

Püstüler psoriasisde retinoidler oldukça hızlı ve iyi etki gösterir. Japonya'da yapılan 385 hastanın dahil edildiği çok merkezli, kontrolsüz bir çalışmada etretinat %84 oranında etkili iken metotreksat %76, siklosporin %71, oral PUVA %46 oranında etkili bulunmuştur [45]. Kronik plak psoriasisde aksine generalize püstüler psoriasisde yüksek doz (50-75 mg/gün) asitretin ile tedaviye başlamak ve hastalık kontrol altına alındıkça dozu azaltmak gerekmektedir [44].

Asitretinin eritrodermik psoriasisde de tek başına etkili olabildiğini gösteren çalışmalar olmasına karşın, etkisinin yavaş ortaya çıkması nedeniyle, mortaliteye neden olabilen bir durum olan eritrodermik psoriasisde tedavisinde siklosporin veya infliksimab öncelikli ajanlardır [44, 46, 47].

Asitretinin etkisi görece yavaş ortaya çıkar. Maksimum tedavi yanıtı için 3-6 aylık bir süre gerekebilmektedir. Tedavi için uygun dozu belirlerken etkinlik, güvenlik, hastanın toleransı göz önünde bulundurulmalıdır. Maksimum etkinlik için gereken dozları tolere edemeyen olgularda fototerapi veya diğer tedavilerle kombinasyonun planlanması önerilmektedir [34].

Asitretinle ilişkili en önemli güvenlik sorunu teratojenitedir. FDA gebelik kategorisi X'tir. Gestasyonun 3-6 haftalarında retinoide maruziyet, fetüste kafatası, yüz, kas-iskelet ve merkezi sinir sistemi anomalilerine yol açmaktadır [48]. Asitretin etanolle birlikte kullanıldığında veya kendiliğinden daha uzun yarı ömrü olan ve yağ dokusunda uzun süre kalan etretinata dönüşebilmektedir ve etretinatın vücuttan tamamen atılması 3 yılı bulmaktadır. Bu nedenle 3 yıl içinde çocuk sahibi olma isteği

olan veya gerekli kontrasepsiyonu yerine getiremeyecek doğurganlık çağındaki tüm kadınlarda asitretin kontrendikedir [34].

Mukokütanöz yan etkiler hemen her hastada değişen derecelerde görülür. Keilit (%70-75), deride soyulma (%30-75), kserosis (%4-50) göz kuruluğu, ağız ve burun kuruluğu, saç dökülmesi, onikoreksis, periungal piyojenik granülomlar ve nadiren retinoid dermatiti görülür. Bu yan etkiler doza bağlıdır ve sıklıkla doz azaltımı, uygun topikal ajanların kullanımı ve göz damlalarıyla kontrol altına alınabilirler [33].

Asitretinle ilişkili en sık laboratuvar anormalliği hastaların %25-40'ında ortaya çıkan hiperlipidemidir [49]. Hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemiye göre daha siktir ve yağdan fakir diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliklerine daha iyi yanıt verir. Trigliseridin 499 mg/dl üzerinde olduğu hastalarda dozu %50 azaltmak, 800 mg/dl üzerinde ise tedaviyi tamamen kesmek gerekmektedir [44]. Yaşam tarzı değişiklikleriyle hiperlipidemi tablosu düzelmediyse oral antilipidemik ilaç başlamak gerekebilir. Psoriasis hastalarında artmış metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riski olduğundan bu hastaların lipid profilleri iyi izlenmelidir [44].

Asitretin, hastaların %13-16'sında transaminaz yüksekliğine yol açabilir [50]. Bu yükselme sıklıkla dozla ilişkilidir ve geçicidir. Nadiren ilacı bıraktırmayı gerektirecek kadar ciddi karaciğer enzimi yüksekliği gözlenebilir. Alkolikler, diyabetikler ve obezlerde hepatotoksisite daha sık gözlenir [44, 50]. Sık görülmeyen ve geri dönüşümsüz bir yan etki olan kemik anomalileri ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Prospektif araştırmada, 2 yıl boyunca ortalama 0,5 mg/kg/gün dozunda asitretin kullanan 51 hastanın 2'sinde kalça ve önkol kemiklerinde olağandışı kalsifikasyonlar saptanmıştır [51]. Van Dooren-Greebe ve arkadaşlarının çalışmasında ise retinoidlerin erişkinlerde, de novo değişikliklerden ziyade var olan kemik anomalilerini kötüleştirdiği sonucuna varılmıştır [52]. Çocuklarda etretinat ve isotretinoinle ilişkili prematür epifiz kapanması nadiren bildirilmiştir ancak asitretinle ilgili veri yoktur [53]. Psödötümör serebri benzeri belirtiler nadiren asitretin kullanımı sırasında görülmekle birlikte asitretinin psödötümör serebriye yol açtığıyla ilgili kanıta dayalı veri yoktur [54].

### **2.2.2. Metotreksat**

Metotreksat dihidrofolat redüktaz enzimini yarışmalı olarak inhibe ederek nükleik asit sentezi için gerekli olan folat kofaktörlerinin yapımını azaltır. Psoriasisdeki temel etki mekanizmasının keratinositlerden daha çok lenfosit proliferasyonunun inhibisyonu üzerinden olduğu bilinmektedir [55].

Metotreksat topikal tedavi, fototerapi veya asitretine dirençli psoriasis varlığında veya bu ilaçların kontrendikasyonu söz konusuysa endikedir [56]. Psoriasisde tek başına kullanılabildiği gibi, anti-TNF ajanlara karşı antikor gelişimini engellemek ve etkinliklerini arttırmak amacıyla da biyolojik tedavilerle birlikte kullanılabilir [57]. Heydendael ve arkadaşlarının çalışmasında 88 psoriasis hastası metotreksat ve siklosporin tedavi gruplarına randomize edilmiş ve 16. haftada PAŞİ 75 yanıtının metotreksat grubunda %60, siklosporin grubunda ise %71 olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır [58]. Flystorm ve arkadaşlarının metotreksat ve siklosporinin etkinliğini karşılaştırdığı ve 68 hastayı değerlendirdiği randomize çalışmada ise 12 hafta sonunda PAŞİ 75 yanıtı metotreksat kolunda %24, siklosporin kolunda %58 oranında elde edilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [59]. Psoriasisde metotreksatla ilgili tek randomize plasebo kontrollü çalışma 205 hastalık, plasebo, metotreksat ve adalimumab kolları olan çift-kör kontrollü çalışmadır. Bu çalışmada 16. haftada PAŞİ 75 yanıtına ulaşma oranları sırasıyla plasebo, metotreksat ve adalimumab kollarında % 19, %36, ve %80 olarak bulunmuştur [60].

Metotreksat tedavisi için kesin kontrendikasyonlar; gebelik, emzirme, ciddi anemi, lökopeni, ve trombositopenidir. Böbrek fonksiyonlarında bozulma, ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu, aktif veya rekürren hepatit, siroz, aşırı alkol tüketimi, başka hepatotoksik ilaçların birlikte kullanımı, aktif enfeksiyöz hastalık, yakın zamanda canlı aşı uygulaması, obezite, diyabetes mellitus ve takip açısından güvenilmeyen hasta metotreksat tedavisi için kısmi kontrendikasyonlardır [61].

Metotreksat haftada tek doz veya 12 saatlik arayla 2 doz şeklinde oral ya da parenteral yolla alınabilir. Dozlar 7,5-25 mg/hafta aralığında değişmektedir. Doz artışı yapıldığında etkisi 4-8 haftada ortaya çıkmaktadır [61]. Oral biyoyararlanımı

parenteral yollara göre düşüktür [56]. Parenteral uygulamanın etkinlik ve yan etki profili açısından oral uygulamaya göre üstün olduğu gösterilmiştir [62]. Bazı otörler her metotreksat kullanan hastaya folat desteği önermekte iken bazıları sadece yan etki ortaya çıktığında tedaviye eklemektedir. Metotreksatla tedavi edilen 604 romatoid artrit hastasının incelendiği bir sistematik derlemede folik asit veya folinik asit desteği alan hastalarda gastrointestinal yakınma, hepatotoksisite ve her hangi bir nedenle tedaviyi bırakma riskinin almayanlara göre düşük olduğu saptanmıştır [63]. Güncel kılavuzlarda folik asit desteği önerilmektedir.

Metotreksat kullanımı ile ilgili en önemli organ toksisiteleri; miyelosupresyon, hepatotoksisite ve nadir görülen akciğer fibrozisidir. Daha sık görülen iştahsızlık, bulantı, halsizlik ve stomatit gibi yan etkiler genellikle dozun bölünmesi, ilacın yemeklerle birlikte alınması, folik asit desteği ve parenteral uygulamaya geçilmesi gibi önlemlerle en aza indirilebilmektedir [61]. Literatürde metotreksatla ilgili güvenlik çalışmaları genellikle romatoid artrit hastaları üzerinde yapılmıştır. Psoriasis hastaları ile ilgili veriler kısıtlıdır. Miyelosupresyon nadir görülen bir yan etki olmakla birlikte, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, yaşlılar ve folat desteği almayanlarda daha sık görülmektedir [61]. Hepatotoksisite metotreksatın iyi bilinen bir yan etkisidir. Yakın zamanda Malezya’da yapılmış retrospektif bir çalışmada metotreksat reçete edilen 710 psoriasis hastasının %57,6’sında transaminazlarda yükselme gözlenmiş ve 6 hastada hepatotoksisite nedeniyle metotreksatın kesilmesi gerekmiştir [64]. Metotreksata bağlı hepatotoksisitenin histopatolojik özellikleri; obez, hiperlipidemi ve diyabetli kişilerde görülen nonalkolik steatohepatit (NASH) ile benzerdir [65]. Psoriasis hastalarında obezite, diyabet ve hiperlipidemi görülme sıklığı arttığı için eşlik eden NASH risk faktörü olan psoriasisli kişilerde daha düşük kümülatif metotreksat dozlarında karaciğer fibrozisi gelişebilmektedir. [22, 5]. Tüm bunlara dayanarak psoriasis tedavisinde kullanılan metotreksatın altta yatan NASH’i şiddetlendirdiği düşünülmektedir [65]. Metotreksat abortif ve teratojen bir ilaç olduğundan (FDA kategori X) gebelikte kontrendikedir. Çocuk sahibi olmayı planlayan kadın ve erkeklerin ilacın kesilmesinden sonra en az 3 ay beklemeleri önerilmektedir [34].

Yakın zamanda, metotreksatın ve anti-TNF ajanların şiddetli psoriasis hastalarında azalmış kardiyovasküler olay ve ölüm sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve bu koruyucu etkinin, sistemik inflamasyonun baskılanması ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür [66]. Psoriasis ve kronik inflamasyonla giden hastalıkların patogenezindeki ortak süreçler ve bunlara yönelik tedavinin komorbiditelere olan etkisi son yıllarda araştırmaların yoğunlaştığı güncel konulardır.

### **2.2.3. Fototerapi/Fotokemoterapi ve Diğer Sistemik Tedaviler**

#### **2.2.3.1. Fototerapi ve Fotokemoterapi (PUVA)**

Fototerapi ve fotokemoterapi (PUVA) sistemik ajanlara göre daha az yan etkili olan önemli tedavi seçenekleridir. Dar-bant UVB, PUVA fotokemoterapisine göre uzun dönemde daha düşük fotokarsinojenik potansiyel taşıması, her seans öncesi oral psoralen alımını ve seanstan sonra fotoprotektif gözlük kullanımını gerektirmemesi ve gebelikte güvenli olması gibi nedenlerden dolayı daha avantajlıdır [31]. Bununla birlikte, PUVA'nın ultraviyole A'nın deriye penetransının daha iyi olması nedeniyle koyu tenli bireylerde ve kalın lezyonlarda daha etkili olması ve elde edilen remisyonun daha uzun sürmesi gibi üstünlükleri vardır [6]. Dar-bant UVB ve PUVA tedavilerinin etkinliklerinin karşılaştırıldığı, 93 hastalık çift-kör randomize bir çalışmada, PUVA'nın dar-bant UVB'ye göre daha etkili olduğu, yanıt için daha az seans sayısı gerektirdiği ve daha uzun süre remisyon sağladığı gösterilmiştir [67]. Genellikle saçlı deri psoriasis için etkili olmaması ve haftada 2-3 kez hastane ziyareti gerektirmesi fototerapinin dezavantajlarıdır [31]. PUVA ile ilgili bir diğer sakınca ise skuamöz hücreli karsinom (SHK) riskini arttırmasıdır [68]. Diğer yan etkileri; fotoyaşlanma, fototoksisite, psoralenle ilişkili gastrointestinal yakınmalar, PUVA kaşıntısı ve nadir görülen büllöz reaksiyondur [6]. Her ne kadar PUVA ile ilişkili teorik bir katarakt riski varsa da etkili göz koruması yapıldığında katarakt riskinin artmadığı gösterilmiştir [69]. Fototerapi, asitretin başta olmak üzere diğer geleneksel ajanlarla sıklıkla kombine edilebilmektedir. Asitretinin, psöriyatik plakların incelmesini sağlayarak dar-bant UVB tedavisinin etkinliğini arttırdığı ve

toplam seans sayısını azalttığı gösterilmiştir [70]. Melanom dışı deri kanseri riskini azaltma etkisi de göz önünde bulundurulduğunda retinoidlerin fototerapi ile kombinasyonu akılcı bir seçenek olarak değerlendirilmektedir [6,71].

### **2.2.3.2. Siklosporin**

Bir kalsinörin inhibitörü olan siklosporin ilk olarak 1970'lerde, organ naklinde immunsupresif ajan olarak kullanılmıştır. T hücre aktivasyonunun ilk fazını inhibe eden siklosporin psoriasis üzerinde oldukça hızlı etki eden bir ilaçtır. Bu nedenle akut alevlenmelerde, diğer ajanlara dirençli hastalıkta ve geçiş tedavilerinde ideal bir seçenektir [34]. Psoriasisle etkisiyle ilgili birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda, 2,5-5 mg/kg/gün dozlarında siklosporin ile hastaların %80-90'ında, 12-16 haftada hızlı ve belirgin yanıt elde edilmiştir [72-74].

En önemli yan etkileri, siklosporinin vazokonstriktif etkisinden kaynaklanan nefrotoksisite ve hipertansiyondur. Ayrıca hiperlipidemi, hipertrikoz, baş ağrısı, jinjival hiperplazi, parestezi gibi yan etkiler de görülebilir. Dirençli hipertansiyon ve kreatinin yüksekliği doz azaltımını ve hatta tedavinin kesilmesini gerektirebilir. Kısa dönem siklosporin tedavisi alanların %19-24'ünde çoğunlukla geri dönüşümlü olmak üzere nefrotoksisite görülmüştür [72, 75]. Uzun dönem siklosporin kullanımında ise kalıcı nefrotoksisite riski artmıştır [76].

### **2.2.3.3. Biyolojik Ajanlar**

Biyolojik tedaviler, psoriasis patogenezinde önemli rolü olan molekülleri bloke eden hedefe yönelik tedavilerdir [77]. Psoriasis patogenezinde önemli bir proinflamatuvar sitokin olan TNF'e yönelik ajanlardan, iki adet monoklonal antikör (inflksimab ve adalimumab) ve bir adet TNF reseptör/insan IgG1 füzyon proteini (etanersept) psoriasis tedavisinde onaylanmıştır. Ustekinumab ise T hücre aktivasyonunda önemli rolleri olan IL-12 ve IL-23'ü bloke eden bir monoklonal antikördür [78, 79].

Biyolojik tedaviler günümüzde bir veya birden fazla geleneksel sistemik ajana yanıtızlık, bu ilaçlarla ilişkili yan etkiler veya kontrendikasyon söz konusu olduğunda kullanılmaktadırlar. Genel olarak geleneksel sistemik ajanlarla karşılaştırıldıklarında en az onlar kadar veya daha fazla etkili oldukları ve geleneksel ajanlardan daha az kümülatif toksisiteye neden oldukları bilinmektedir [7, 8]. Bir insan monoklonal antikoru olan adalimumabın etkisi 4-8 haftada ortaya çıkmakta ve 16. haftada maksimuma ulaşmaktadır. Yapılan çalışmalarda 16 haftada PAŞİ 75'e ulaşma oranı %70-80 arasında saptanmıştır [80]. Bir füzyon proteini olan etanerseptin ise maksimum etkinliği 18-24. haftalarda ortaya çıkmaktadır. 50 mg/hafta etanersept grubunda 12. ve 24. haftalarda sırasıyla hastaların %34 ve %44'ünün PAŞİ 75'e ulaştığı, 100 mg/hafta grubunda ise bu oranın 12. haftada %49 ve 24. haftada %59 olduğu saptanmıştır [81, 82]. En etkili biyolojik ajanlardan olan infliksimabın (5 mg/kg) 10. haftada PAŞİ 75 yanıt oranları %75-80, PAŞİ 90 yanıt oranları %45-57 olarak bildirilmiştir [83, 84]. Ustekinumabla ilgili çalışmalarda 12. haftada 45 mg ve 90 mg kullanımıyla, %65 ve %76 oranında PAŞİ 75'e ulaşılmıştır [85].

Biyolojik ajanlar psoriasisde yüksek ve hızlı etkinlik gösteren ajanlar olmakla birlikte infliksimabda %9,5-51,5, adalimumabda %4-46, etanerseptte %1,1-18-3, ustekinumabda ise %3,8-5,1 oranında ilaca karşı antikor gelişimi sözkonusudur [86]. Bu antikorlar nedeniyle gelişen etki kaybı özellikle infliksimab ve adalimumab için önemli bir sorundur [78]. Biyolojik ajanların ilaç sağ kalımlarının değerlendirildiği bir çalışmada, 1867 tedavi küründe ilaç sağ kalımını etkileyen en önemli faktörün etki kaybı olduğu ve %15,9-41,6 oranında görüldüğü bildirilmiştir [8].

İmmüsupresif etkilerinden dolayı anti-TNF ajan tedavisi sırasında enfeksiyon riskinin arttığı gösterilmiştir [87]. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada biyolojik dışı tedavilere göre infliksimab ve adalimumabla ciddi enfeksiyon riskinin arttığı, etanersept ve ustekinumab ile ise artmadığı saptanmıştır [88]. Özellikle anti-TNF ajanlarla tüberküloz reaktivasyonu olasılığı nedeniyle tedavi öncesi tarama ve varsa latent tüberkülozun tedavisi önerilmektedir [78, 79]. Güvenlik çalışmalarında artmış malinite riski ile ilgili çelişkili sonuçlar olmakla birlikte nonmelanom deri kanseri ve lenfoma riski ön plana çıkmaktadır [79, 87, 89, 90]. Ayrıca mekanizması

bilinmemekle birlikte anti-TNF ajanlarla demiyelinizan hastalıkların tetiklendiği veya kötüleştiği gösterilmiştir [91].

Hasta memnuniyeti ile ilgili yapılan çalışmalarda geleneksel sistemik tedavilerde tedaviden memnuniyetsizliğin oldukça yüksek, buna karşın biyolojik tedavilerde ise hasta memnuniyetinin daha yüksek olduğu görülmüştür [92-94].

### **2.3. Psoriasisde İlaç Sağ Kalımı ve Tedaviden Ayrılma Nedenleri ile İlgili Çalışmalar**

Psoriasis, hemen her zaman kalıcı remisyonun sağlanamadığı ve sıklıkla idame tedavisi gerektiren kronik seyirli bir hastalıktır. Bu nedenle uzun süreli tedavi başarısını elde etmek için ilaçların genellikle sürekli kullanılması gerekmektedir. İlaç sağ kalımı, hastanın belli bir ilaçla tedavide kalma süresi yani ilacın kesilmesine kadar olan süre olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda psoriasisde ilaç sağ kalımı, özellikle biyolojik ajanlar için araştırmaların yoğunlaştığı bir konu olarak göze çarpmaktadır. İlaç sağ kalımının, günlük klinik pratikte ilacın terapötik performansını gösteren önemli bir parametre olduğu düşünülmektedir. Bir ilacın sağ kalım süresi o ilacın etkililiği, güvenliği ve hastanın tedavi uyumu ve memnuniyeti gibi etkenlerle ilişkilidir [7-9].

Psoriasisde ilaç sağ kalımının ve tedaviden ayrılma nedenlerinin değerlendirildiği, farklı yöntemler ve örneklem büyüklükleriyle gerçekleştirilmiş çalışmalar mevcuttur.

Bunlardan Yeung ve arkadaşlarının 1095 psoriasis hastası üzerinde yaptıkları anket çalışmasında, medyan tedavi süresi asitretinde 6 ay, metotreksatta 12 ay, biyolojik tedavilerde ise 12-20,5 ay olarak hesaplanmıştır [13]. Tedaviden ayrılma nedeninin, asitretin kullanan 204 kişinin %36'sında yaşamı tehdit etmeyen yan etkiler, %31,9'unda birincil, %12,3'ünde ise ikincil yanıtızsızlık olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada metotreksat kullanan 446 kişinin %28,3'ünün yaşamı tehdit etmeyen yan etkiler, %21,1'inin birincil yanıtızsızlık, %17,4'ünün ise psoriasisde belirgin düzelme nedeniyle tedaviyi bıraktıkları belirtilmiştir. Bir başka retrospektif



çalışmada, metotreksat kullanan 152 hastanın medyan tedavi süresinin 7,5 ay olduğu ve olguların %57'sinin, çoğunluğu karaciğer ve gastrointestinal sistemle ilişkili olmak üzere yan etkiler, %24'ünün ise remisyona nedeniyle tedaviyi bırakmış olduğu saptanmıştır [95].

Gniadecki ve arkadaşlarının ulusal biyolojik tedavi veri tabanından yararlanarak yaptıkları, 747 hastanın incelendiği çalışmada infliksimab 59 ay ile en uzun, etanersept ise 30 ay ile en kısa sağ kalım süresi olan anti-TNF ilaçları olarak saptanmıştır. Erkek cinsiyet ve daha önce hiç anti-TNF tedavi almamış olmak, ilaç sağ kalımının pozitif ön gördürücüsü olarak bulunmuş, etki kaybı %67 ile en sık tedavi bırakma nedeni olmuştur [8]. Başka bir çalışmada ise anti-TNF ajanlarının sağ kalım süreleri arasında anlamlı fark bulunmamış, bütün ilaçlarda zaman içinde sağ kalımın azaldığı ve tedaviyi bırakma sebebinin en sık etki kaybı olduğu saptanmıştır [9].

Yakın zamanda yapılmış, ilk biyolojik tedavi kürlerinin sağ kalımı ile ilgili en geniş hasta grubunu içeren bir çalışmada ustekinumabın sağ kalımının anti-TNF ajanlara göre daha uzun olduğu; kadın cinsiyetin, sigara içmenin ve yüksek dermatoloji yaşam kalite indeksinin ise tedaviden ayrılmada öngördürücü olduğu saptanmıştır [10]. Ayrıca psoriyatik artrit varlığı da ilaç sağ kalımı ile ilişkili bulunmuştur. Başka bir çalışmada yine ustekinumabın anti-TNF ajanlara göre sağ kalım açısından üstün olduğu bulunmuş, buna neden olarak düşük tedavi maliyeti, hastane ziyareti sayısının ve ciddi yan etki sıklığının az olması gösterilmiştir [11].

Levin ve arkadaşlarının biyolojik ve geleneksel sistemik tedavilerin başarısızlık oranlarını ve tedavilerin sonlanma nedenlerini karşılaştırdığı retrospektif çalışmada, 159 hastanın 284 tedavi kürü değerlendirilmiş ve geleneksel tedavilerin %75'inde, biyolojik tedavilerin %48'inde herhangi bir noktada tedavi başarısızlığı gözlenmiştir. Tedavi başarısızlığına kadar geçen ortalama süre biyolojik tedavilerde 242 gün iken geleneksel tedavilerde 142 gün olarak bulunmuştur. Bu çalışmada biyolojik ve geleneksel sistemik tedavilerde etkisizlik nedeniyle tedaviyi bırakma oranı benzer iken yan etki nedeniyle tedaviyi bırakma istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde geleneksel tedavilerde daha fazla saptanmıştır [7].

Shalom ve arkadaşlarının 6256 hastada yaptıkları çalışmada; genç yaş ve psöriyatik artrit varlığı asitretin için tedaviden ayrılma ile ilişkili faktörler olarak bulunmuştur. Metotreksat için ise metabolik sendrom yokluğunun, intramusküler uygulamanın ve folik asit desteği verilmemesinin tedaviden ayrılma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ortalama sağ kalım süresi asitretinde 16, metotreksatta 18 ay olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır [14].

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

Asitretin ve metotreksat tedavilerinin sağ kalım sürelerini ve sağ kalım ile ilişkili parametreleri değerlendirmek amacıyla retrospektif bir çalışma planlandı. Çalışmada, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Psoriasis polikliniğinde izlenen hastalara ait verilerin değerlendirilmesi hedeflendi. Çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylandı (Ek 1) (onay tarihi 03.04.2015, protokol kodu: 09.2015 036, 70737436-050.06.04-).

Çalışmanın birincil amacı; erişkin psoriasis hastalarında asitretin ve metotreksat tedavilerinin sağ kalım sürelerini, sağ kalım süresi ile ilişkili parametreleri belirlemektir. İkincil amaçlar; tedaviyiden ayrılma nedenlerinin, tedavi yanıtlarının ve tedavilere bağlı yan etkilerin değerlendirilmesidir.

#### **3.1. Hasta Seçimi**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda yürütülen psoriasis polikliniğinde 2000-2014 yıllarında izlenen 18 yaş ve üzeri, asitretin ve metotreksat tedavilerinden en az birini kullanmış ve en az iki ziyaret için kaydı bulunan psoriasis hastaları çalışmaya dahil edildi. Aşağıda belirtilen özelliklere sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı:

1. Dosya verileri yetersiz olanlar
2. İzole tırnak ve palmoplantar tutulumu olanlar
3. Verilen tedaviye uyumsuz veya tedaviyi düzensiz kullanan hastalar

#### **3.2. Veri Kaynakları ve Verilerin Toplanması**

Çalışmaya alınan psoriasis hastalarının sosyodemografik özellikleri, hastalıkla ve tedaviyle ilgili bilgileri, diğer tıbbi özellikleri psoriasis polikliniğinde hasta

izleminde kullanılan ve izlem sırasında doldurulmuş psoriasis hasta bilgi formu (Ek 2) ve psoriasis hasta izlem formu (Ek 3) kullanılarak toplandı.

Hastaların başvuru yaşları, cinsiyetleri, beden kitle indeksleri ( $\text{kg/m}^2$ ), ailede psoriasis varlığı, sigara kullanım durumu (kullanıyor, bırakmış, hiç kullanmamış), artrit (romatoloji tanılı), hipertansiyon (arteryel kan basıncı  $> 140/90$ ), hiperlipidemi (total kolesterol  $>200$  veya LDL $>130$ ) ve diyabet (açlık kan şekeri $>110$  veya HbA1c $>6$ ) varlığı, toplam izlem süresi, psoriasis başlangıç yaşı, psoriasis klinik tipi, tırnak tutulumu bilgileri kaydedildi. Ayrıca asitretin ve metotreksat için kullanım süresi, doz bilgisi (asitretin için mg/gün, metotreksat için kümülatif doz (mg)), tedavinin 3-4. ayında yanıt düzeyi, yan etkileri, tedaviyi bırakma nedeni ve varsa remisyon süreleri not edildi.

Asitretin ve metotreksat için en az iki vizitin kayıtlı olduğu tedavi kürleri değerlendirildi. Her bir hasta için, tüm vizitlere ait veriler değerlendirilerek, ilacın kullanıldığı süre, ilacın reçete edildiği vizitten itibaren kesilmesine veya tedaviye ikinci bir ajanın eklenmesine kadar geçen süre olarak, ay cinsinden hesaplandı. Çeşitli nedenlerle tedaviye kısa süre ( $<3$  ay) ara verildiğinde bu süre toplam süreden düşüldü. Tedavi yanıtı değerlendirilirken tedavinin 3. ayındaki PAŞİ skorunun bazal PAŞİ skoruna göre azalma oranı hesaplandı. Bazale göre PAŞİ skorunda azalma oranı %50 ve üzeri olan hastalar PAŞİ 50, %75 ve üzeri olan hastalar PAŞİ 75 yanıtına ulaşmış olarak kabul edildi. PAŞİ skorunda azalma olmaması yanıtızsızlık, artış olması kötüleşme olarak kaydedildi. Püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasis hastalarında PAŞİ hesaplanamadığından tedavi yanıtı değerlendirilmedi.

Tedavinin son vizitinde hastanın tedavi durumu değerlendirildi ve halen tedaviye devam etmekte olan hastalar not edildi. Hasta tedaviyi bırakmışsa tedaviyi bırakma nedenleri; (1) baştan itibaren yanıtızsız veya yetersiz yanıt (PAŞİ 50 yanıtına ulaşamayanlar), (2) ikincil yanıtızsızlık (PAŞİ 50 yanıtına ulaşıp daha sonra kaybedenler), (3) yan etki, (4) hem yan etki-hem yanıtızsızlık, (5) tedavi uyumsuzluğu veya takip dışı kalma, (6) tam veya tama yakın düzelme, (7) yan etki oluşumunu engelleme, (8) çocuk sahibi olma isteği ve (9) artrit nedeniyle değişiklik kategorilerinde değerlendirildi.

Remisyon süresi ise, tam veya tama yakın düzelme nedeniyle tedavinin kesildiği ve tedavisiz izlenen hastalarda, tedavinin kesilmesinden sonra, tedavi öncesi PAŞİ değerinin %25 ve daha fazla artmasına kadar geçen süre (ay) olarak tanımlandı.

**Tablo1.** Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) hesaplanması.

<b>Baş</b>	$0,1 \times (E+\dot{I}+D) \times A$
<b>Üst Ekstremitte</b>	$0,2 \times (E+\dot{I}+D) \times A$
<b>Gövde</b>	$0,3 \times (E+\dot{I}+D) \times A$
<b>Alt Ekstremitte</b>	$0,4 \times (E+\dot{I}+D) \times A$
<b>Toplam</b>	PAŞİ skoru (0-72)
<i>A: Tutulum alanı değeri (&lt;%10 ise 1, %10-30 ise 2, %30-50 ise 3, %50-70 ise 4, %70-90 ise 5, &gt;%90 ise 6) E: Eritem, İ: İnfiltrasyon, D: Deskuamasyon (Lezyonun şiddetine göre 0 ile 4 arasında değerlendirilir)</i>	

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package or Social Sciences) v23.0 paket programı kullanıldı. Ölçümsel verilerin dağılımı Kolmogorov Smirnov - Shapiro wilk testlerinden uygun olanlar ve histogram eğrileri ile incelendi. Verilerin dağılımlarının normal olmaması nedeniyle non-parametrik testler kullanıldı. Tanımlayıcı veriler frekans, yüzde, ortanca, 25-75 persantil değerleri ile incelendi. Bağımsız gruplar arasında karşılaştırma yapmak amacıyla nitel veriler için ki-kare, nicel veriler için Mann-Whitney U ve Wilcoxon testleri kullanıldı. Sansürlü veri olan ilaç sağ kalım sürelerini değerlendirmede tek değişkenli analizler için Log rank (Mantel-Cox) testi, çok değişkenli analizler için Cox regresyon analizleri kullanıldı.  $P<0,05$  anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

### 4.1. Çalışmaya Alınan Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğinde, 2000-2014 yıllarında psoriasis tanısıyla takip edilip asitretin veya metotreksat tedavilerinden en az birini kullanmış olan 18 yaş ve üzeri 364 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri Tablo 2’de verilmiştir. Hastaların 176’sı asitretin, 261’i metotreksat kullanırken 73’ü farklı zamanlarda her iki ilacı da kullanmıştı. Bu hastaların 169’u (%46,4) kadın, 195’i (%53,6) erkekti. Asitretin kullananların 111’i erkek 65’i kadın iken, metotreksat kullananların 131’i kadın 130’u erkekti.

Çalışmaya alınan hastaların ortanca yaşı 46 (34,00-55,75), asitretin kullananların yaş ortalaması  $48,68 \pm 13,882$ , metotreksat kullananların yaş ortalaması  $44,7 \pm 14,31$  olarak saptandı.

Çalışmaya alınan hastalardaki mevcut psoriasis formu incelendiğinde; generalize plak psoriasis 309 hasta ile en sık rastlanan form oldu. Kırk bir hastada lokalize plak, 7 hastada guttat, 5 hastada generalize püstüler, 2 hastada ise eritrodermik psoriasis mevcuttu. Ortanca psoriasis başlangıç yaşı kadınlarda 25 erkeklerde ise 30’du ( $p < 0,05$ ). Ayrıca, erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek oranda olmak üzere hastaların %36,9’unda tırnak tutulumu mevcuttu.

Çalışmaya alınan hastalarda ortanca BKİ değeri 27 (24,15-30,00) olarak hesaplandı. BKİ bilgisi mevcut olan 273 hastanın %30,7’sinde obezite ( $BKİ \geq 30$ ) saptandı. Kadınlarda obezite sıklığı erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0,05$ ). Hastaların %36,5’inde ailede psoriasis öyküsü mevcuttu. Sigara kullanım bilgisi elde edilen 319 hastanın %45,5’ini daha önce hiç sigara içmemiş olanlar, %30,7’sini sigara içmekte olanlar, %23,8’ini ise daha önce sigara içip bırakmış olanlar oluşturmaktaydı.

Psoriasisın diğer komorbiditeleri açısından bakıldığında; hastaların %22,4’ünde artrit, %18,4’ünde hipertansiyon, %27,2’sinde hiperlipidemi, %14,8’inde ise diyabet

tanısı mevcuttu. Sigara içme ve hipertansiyon sıklığı erkeklerde, kadınlara göre daha fazlaydı ( $p<0,05$ ).

**Tablo 2.** Hastaların genel özelliklerinin dağılımı.

Değişkenler		N	%
Cinsiyet	Kadın	169	46,4
	Erkek	195	53,6
	Toplam	364	100,0
Yaş*		46	(34,00-55,75)
BKİ*		27	(24,15-30,00)
Aile öyküsü	Yok	221	63,5
	Var	127	36,5
Sigara kullanımı	Hiç içmemiş	145	45,5
	İçiyor	98	30,7
	İçip bırakmış	76	23,8
	Toplam	319	100
Artirit	Yok	281	77,6
	Var	81	22,4
Hipertansiyon	Yok	297	81,6
	Var	67	18,4
Hiperlipidemi	Yok	265	72,8
	Var	99	27,2
Diyabet	Yok	310	85,2
	Var	54	14,8
Tırnak tutulumu	Yok	219	63,1
	Var	128	36,9
Psöriazis tipi	Lokalize plak	41	11,3
	Jeneralize plak	309	84,9
	Guttat	7	1,9
	Jeneralize püstüler	5	1,4
	Eritrodermik	2	0,5
	Toplam	364	100
İzlem Süresi* (ay)		39,5	(21,00-64,75)
Kümülatif metotreksat dozu* (mg)		875	(360-1485)
<i>*Ölçümsel olan değişkenlerde N sütununda ortanca, % sütununda sırasıyla 25-75 persantil değerleri verilmiştir.</i>			

## 4.2. Asitretin ve Metotreksat Kullanan Hastaların Tedavinin Üçüncü Ayındaki

### Yanıt Düzeyleri ve Tedavi Sırasında Gözlenen Yan Etkiler

Yüz yetmiş altısı asitretin, 261'i metotreksat olmak üzere toplamda 437 tedavi kürünün incelendiği çalışmada 403 tedavi küründe tedavinin üçüncü ayındaki yanıt değerlendirildi. Tedavinin üçüncü ayında PAŞİ skorunda bazale göre azalma oranı tedavi yanıtı olarak değerlendirildi. Buna göre; asitretin kullanan hastaların %44,3'ü PAŞİ 50, %24,7'si PAŞİ 75 yanıtına ulaştı. Metotreksat kullananlarda ise PAŞİ 50 yanıtına ulaşanların oranı %64,9 iken PAŞİ 75 yanıtına ulaşanları %33,5'ti (Tablo 3). Yanıtsızlık ise metotreksat grubunda %4,5, asitretin grubunda %12,7 olarak hesaplandı. Ayrıca metotreksat başlanan 3, asitretin başlanan 8 kişide kötüleşme gözlemlendi.

**Tablo 3.** Asitretin ve metotreksat kürlerinde tedavinin üçüncü ayındaki yanıt oranları.

Tedavi Yanıtı*	Asitretin (n=158)	Metotreksat (n=245)
	%	%
≥%75 düzelme <sup>a</sup>	24,7	33,5
≥%50-75 düzelme <sup>b</sup>	19,6	31,4
≥%25-50 düzelme	32,9	23,7
<%25 düzelme	5,1	5,7
Yanıtsız	12,5	4,5
Kötüleşme	5,1	1,2

\*Bazal PAŞİ skorunun tedavinin 3. ayındaki düzelme oranı  
<sup>a</sup>PAŞİ 75 yanıt oranı  
<sup>a+b</sup>PAŞİ 50 yanıt oranı

Asitretin kullanan hastaların %63,7'sinde en az bir yan etki gözlemlendi (Tablo 4). Hiperlipidemi tedavi sırasında hastaların %42'sinde gözlemlendi. Ancak bilinen hiperlipidemi tanısı olan hastalar dışlandığında bu oran % 27,8 olarak hesaplandı. Hastaların %19,8'sinde mukokütanöz yan etkiler, %12,5'inde transaminaz yüksekliği saptandı. İki hastada gastrointestinal yakınmalar, bir hastada ise şiddetli baş dönmesi gözlemlendi. Genel olarak herhangi bir yan etki görülme sıklığı kadınlarda erkeklere



göre daha fazla iken hiperlipidemi ve transaminazlarda yükselme oranı erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.** Asitretin ve metotreksat tedavileri esnasında görülen yan etkilerin dağılımı

YAN ETKİ	Asitretin (n=176)		Metotreksat (n=261)	
	n	%	n	%
Transaminaz↑	22	12,5	78	29,9
Gastrointestinal	2	1,1	52	19,9
Hiperlipidemi*	49	27,8	-	-
Mukokütanöz	35	19,8	8	3,0
Nörolojik	1	0,6	2	0,8
Miyelosupresyon	-	-	10	3,8
Kreatinin ↑	-	-	5	1,9
Karaciğer fibrozisi	-	-	9	3,4
Ciddi enfeksiyon	-	-	1	0,4
Solid organ tümörü	-	-	1	0,4
Diğer	-	-	1	0,8
Yan etki yok	64	%36,3	104	39,8

*\*Bilinen hiperlipidemisi olan hastalar dışlanarak hesaplandı*

Metotreksat kullanan hastaların %60,2'sinde en az bir yan etki oluştu. Transaminazlarda yükselme %29,9, gastrointestinal yakınmalar %19,9, miyelosupresyon %3,8, karaciğer fibrozisi %3,4 oranında saptandı. Mukokütanöz yan etki olarak 7 hastada saç dökülmesi, 1 hastada ise metotreksatın yanlış kullanımı nedeniyle metotreksat toksitesi gelişmesi üzerine mukokütanöz erozyonlar oluştu. Beş hastada kreatinin yüksekliği, iki hastada nörolojik yan etkiler, birer hastada ciddi enfeksiyon (inguinal apse) ve solid organ tümörü (meme karsinomu) gözlemlendi. Metotreksat kullanımı sırasında transaminazlarda yükselme sıklığı, diyabetik hastalarda olmayanlara göre ve erkeklerde kadınlara göre anlamlı bir şekilde daha sık görüldü ( $p<0,05$ ).

### 4.3. Asitretin ve Metotreksat Tedavilerinin Sonlanma Nedenleri

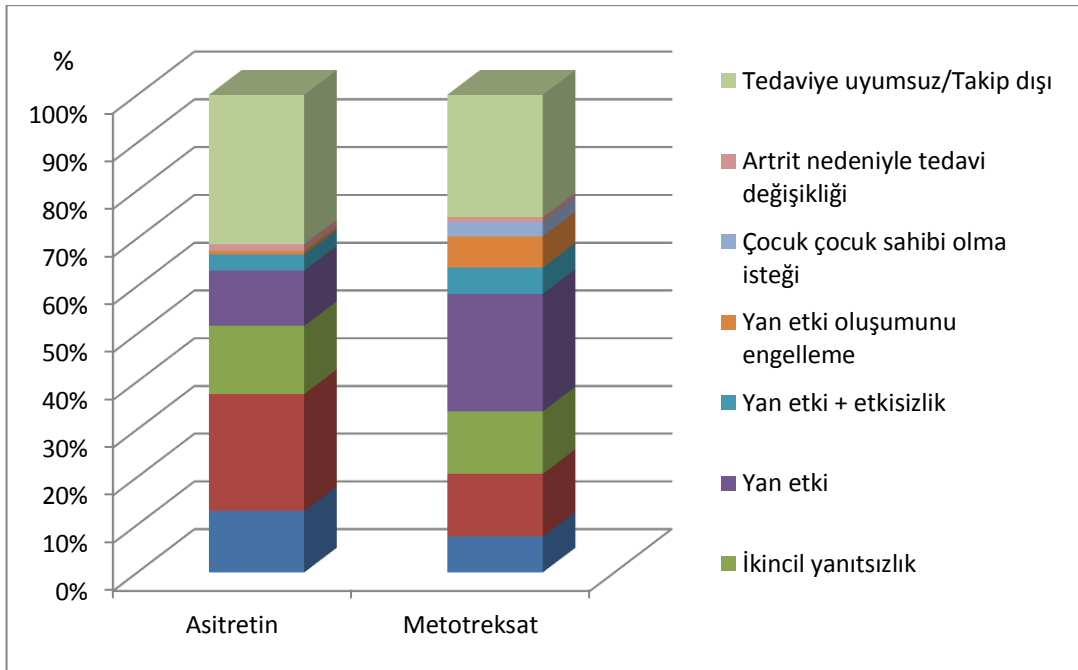
Toplamda 437 tedavi kürünün 346'sının herhangi bir nedenle sonlandığı saptandı. Doksan bir hasta ise halen tedaviye devam etmekteydi. Asitretin kullananların %31,3'ünde metotreksat kullananların %25,6'ında en sık sonlanma nedeni olan “tedavi uyumsuzluğu veya takip dışı kalma” gözlemlendi. Tedavilerin sonlanma nedenleri Tablo 5 ve Şekil 1’de gösterilmiştir.

Tedavinin sonlandığı 147 asitretin kürünün %24,5’inde “baştan itibaren yetersiz yanıt”, %14,3’ünde “ikincil yanıtızlık”, %11,6’sında “yan etki” %12,9’unda “tam düzelme” nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Tedaviyi bırakmada etken olan yan etkilere (n=22) bakıldığında bunların çoğunluğunu hiperlipidemi (n=9), mukokutanöz yan etkiler (n=7), karaciğer enzim yüksekliği (n=4) oluşturmaktaydı. İki hastada psöriyatik artrit nedeniyle tedavi değişikliği yapıldığı için ve 1 hastada asitretin başladıktan sonra karaciğer sirozu tanısı koyulması nedeniyle yan etki oluşumunu önlemek amacıyla asitretin tedavisi sonlandırıldı.

**Tablo 5.** Asitretin ve metotreksat tedavilerinin sonlanma nedenlerinin dağılımı.

	Asitretin (n=147)		Metotreksat (n=199)	
	N	%	N	%
<b>Tam düzelme</b>	19	12,9	15	7,5
<b>Baştan itibaren yetersiz yanıt</b>	36	24,5	26	13,1
<b>İkincil yanıtızlık</b>	21	14,3	26	13,1
<b>Yan etki</b>	17	11,6	49	24,6
<b>Yan etki + etkisizlik</b>	5	3,4	11	5,5
<b>Yan etki oluşumunu engelleme</b>	1	0,7	13	6,5
<b>Çocuk çocuk sahibi olma isteği</b>	-	-	6	3,0
<b>Artrit nedeniyle tedavi değişikliği</b>	2	1,4	2	1,0
<b>Tedaviye uyumsuz/Takip dışı</b>	46	31,3	51	25,6
<b>Toplam</b>	147	100	199	100

Tedavinin sonlandığı 199 metotreksat kürünün %24,6'sında “yan etki”, %13,1'inde “baştan itibaren yetersiz yanıt”, %13,1'inde “ikincil yanıtızlık” tedavinin sonlanmasına neden oldu. Yan etki nedeniyle tedavinin sonlandığı hastalarda (n=51) en sık gastrointestinal yakınmalar ikinci olarak da transaminaz yükseklikleri tedaviyi sonlandırma nedeni olarak göze çarptı. On hastada ise elastografi veya karaciğer biyopsisi ile gösterilen karaciğer fibrozisi nedeniyle tedavi kesilmişti. Hastaların %6,5'inde “yan etki oluşumunu engelleme” nedeniyle tedavi sonlandırılmıştı. Bu hastaları yüksek kümülatif dozlara ulaşma nedeniyle metotreksatın kesilme kararı alınan hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların 11'inde “hem yan etki hem etkisizlik”, 3'ünde “çocuk sahibi olma isteği”, 15'inde ise “tam düzelme” nedeniyle tedavi sonlandırılmıştı. İki hastada ise dirençli artrit nedeniyle tedavi değişikliğine gidilmişti.



**Şekil 1.** Asitretin ve metotreksat tedavilerinin sonlanma nedenlerine göre dağılım grafiği

#### 4.4. Asitretin ve Metotreksatın Sağ kalım Süreleri ve İlişkili Faktörlerin Tek

##### Değişkenli Analizleri

İlaç sağ kalım süreleri değerlendirildiğinde ortalama tedavi sürelerinin asitretin ve metotreksat için sırasıyla 12 ve 17 ay olduğu ve metotreksatın tedavi süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).

Çalışmamızda metotreksatın beklenen ortalama sağ kalım süresi (20 ay) asitretine (14 ay) göre daha uzundu (Tablo 6). Şekil 2’de tedavinin ilk aylarında asitretin sağ kalım eğrisinin, metotreksata göre daha dik olduğu yani asitretinin sağ kalım oranının daha düşük olduğu, tedavinin ilerleyen dönemlerinde ise eğrilerin paralel seyrettiği gözlenmektedir.

**Tablo 6.** Asitretin ve metotreksatın sağ kalım sürelerinin tedavi yanıtına göre dağılımı.

Tedavi yanıtı*	Beklenen sağ kalım süresi (ay)			
	Asitretin		Metotoreksat	
	ortalama	%95 GA	ortalama	%95 GA
<b>Kötüleşme</b>	1,000	.	2,000	0,400-3,600
<b>Yanıtız</b>	2,000	1,377-2,623	5,000	1,763-8,237
<b>&lt;%25</b>	10,000	4,456-15,544	4,000	3,274-4,726
<b>≥%25-%50</b>	22,000	9,507-34,493	26,000	17,655-34,345
<b>≥%50-%75</b>	29,000	16,134-41,866	20,000	15,198-42,963
<b>≥%75</b>	16,000	4,033-27,967	28,000	13,037-42,963
<b>Total</b>	14,000	11,034-16,966	20,000	15,902-24,098
<b>P-değeri**</b>	<b>0,003</b>		<b>0,000</b>	
*Tedavinin 3. ayındaki PAŞİ skorunda bazale göre azalma oranı				
**Log Rank (Mantel-cox)				
GA: Güven aralığı				

Sağ kalım süreleri ile ilgili tek değişkenli analizler yapıldığında asitretin için kadın cinsiyet, artrit olmaması ve iyi tedavi yanıtı ilaç sağ kalım süresini pozitif etkileyen faktörler olarak bulundu. Metotreksat için ise sadece iyi tedavi yanıtı anlamlı bulundu (Tablo 7). Metotreksat için tedaviye yanıt düzeyi arttıkça sağ kalım süresinin uzadığı saptandı. Asitretinde ise PAŞİ75’e kadar sağ kalım süresi artarken PAŞİ 75 yanıtına ulaşıldıktan sonra iyileşme nedeniyle tedavinin kesilmesine bağlı olarak bu süre daha kısaydı (Tablo 6). Hastaların yaşı, diğer komorbiditelerin varlığı,

psoriasis başlangıç yaşı, tırnak tutulumu, psoriasis formu ile anlamlı ilişki bulunmadı.

Remisyon süresi asitretin için 15, metotreksat için 20 hastada hesaplandı. Ortanca remisyon süresi metotreksatta 6 ay, asitretinde 8 ay olarak bulundu ancak bu süreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,19$ ).

**Tablo 7.** Asitretin ve metotreksat sağ kalım sürelerini etkileyen faktörlerin dağılımı.

		Beklenen ortalama sağ kalım süresi <sup>a</sup> ± standart sapma	%95 GA		p-değeri*
Asitretin	kadın	37,887±7,059	24,052	51,722	0,029
	erkek	19,746±2,091	15,649	23,844	
	artrit var	15,243±4,446	6,528	23,958	0,025
	Artrit yok	30,666±4,133	22,565	38,766	
	yanıt var	35,903±4,369	27,341	44,461	0,000
	yanıt yok	3,071±0,485	2,121	4,022	
MTX	yanıt var	29,203±1,708	25,854	32,551	0,000
	yanıt yok	6,571±1,929	2,790	10,353	
<sup>a</sup> veri ay cinsinden *Log Rank (Mantel-cox) GA: güven aralığı MTX: metotreksat					

#### 4.5. Asitretin ve Metotreksatın Sağ Kalım Süresi İle İlişkili Çoklu Değişkenlerin Analizleri (Cox Regresyon)

Asitretinle ilgili çoklu değişkenlerle Cox-Regresyon analizleri yapıldığında tedaviye yanıt verme ve artrit varlığı, ilaç sağ kalımı üzerinde anlamlı etkisi olan değişkenler olarak izlendi (Tablo 8). Tedaviyi bırakma riski tedaviye yanıt vermeyenlerde

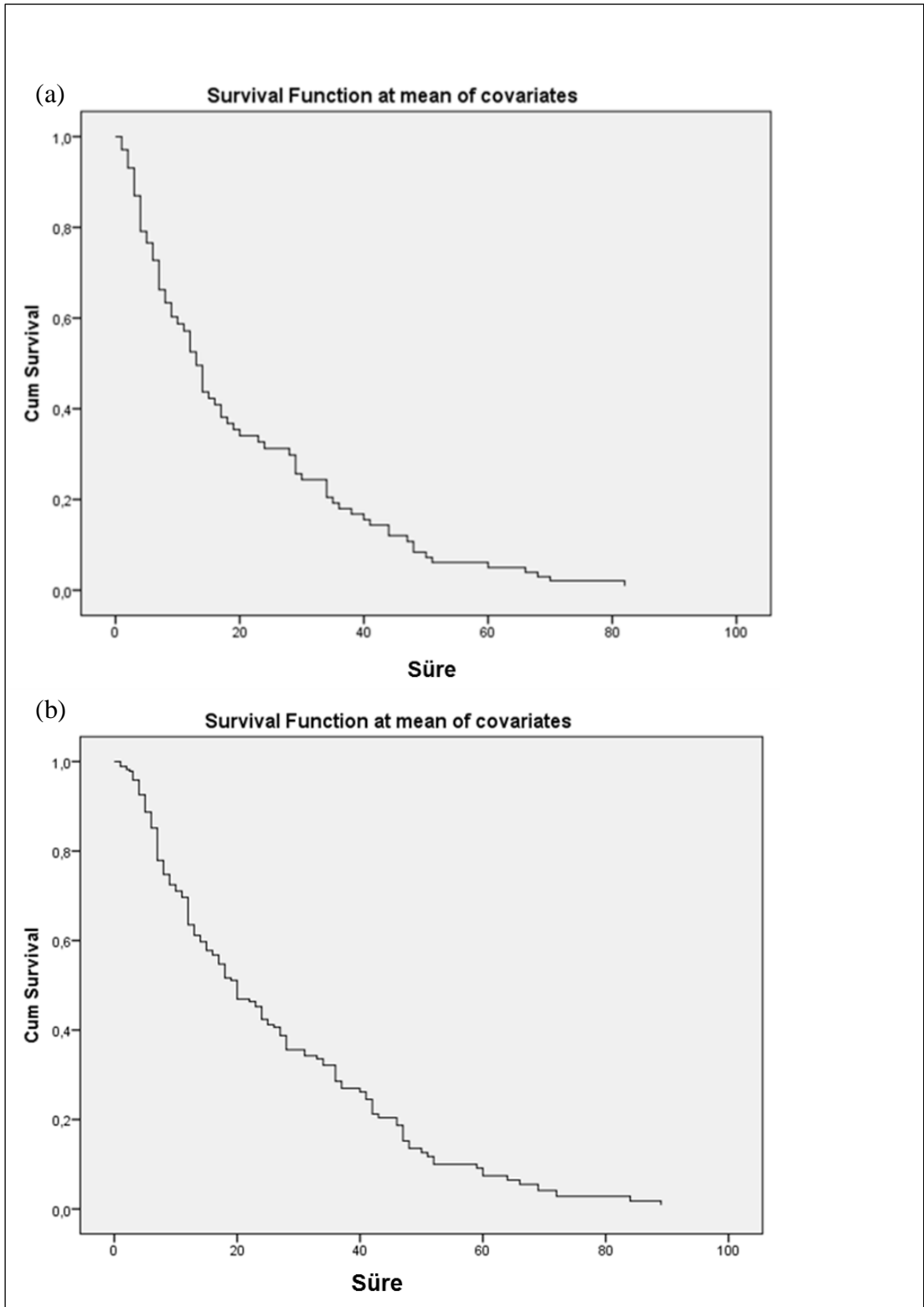
verenlerin 12,1 katı olarak hesaplandı. Artriti olanlarda ise tedaviyi bırakma riski olmayanların 2,335 katı olarak saptandı.

Metotreksat için yapılan çok değişkenli analizlerde ise yaş, artrit durumu ve tedaviye yanıt verme durumu ilaç sağ kalımı üzerinde anlamlı etkisi olan değişkenler olarak bulundu. Buna göre; yaştaki her bir birim artışın tedaviyi bırakma riskini 0,012 kat azalttığı görüldü. Tedaviye yanıt vermeyenlerde tedaviyi bırakma riski vermeyenlerin 7,09 katı iken artriti olmayanlarda ise bu riskin olanların 1,434 katı olduğu saptandı.

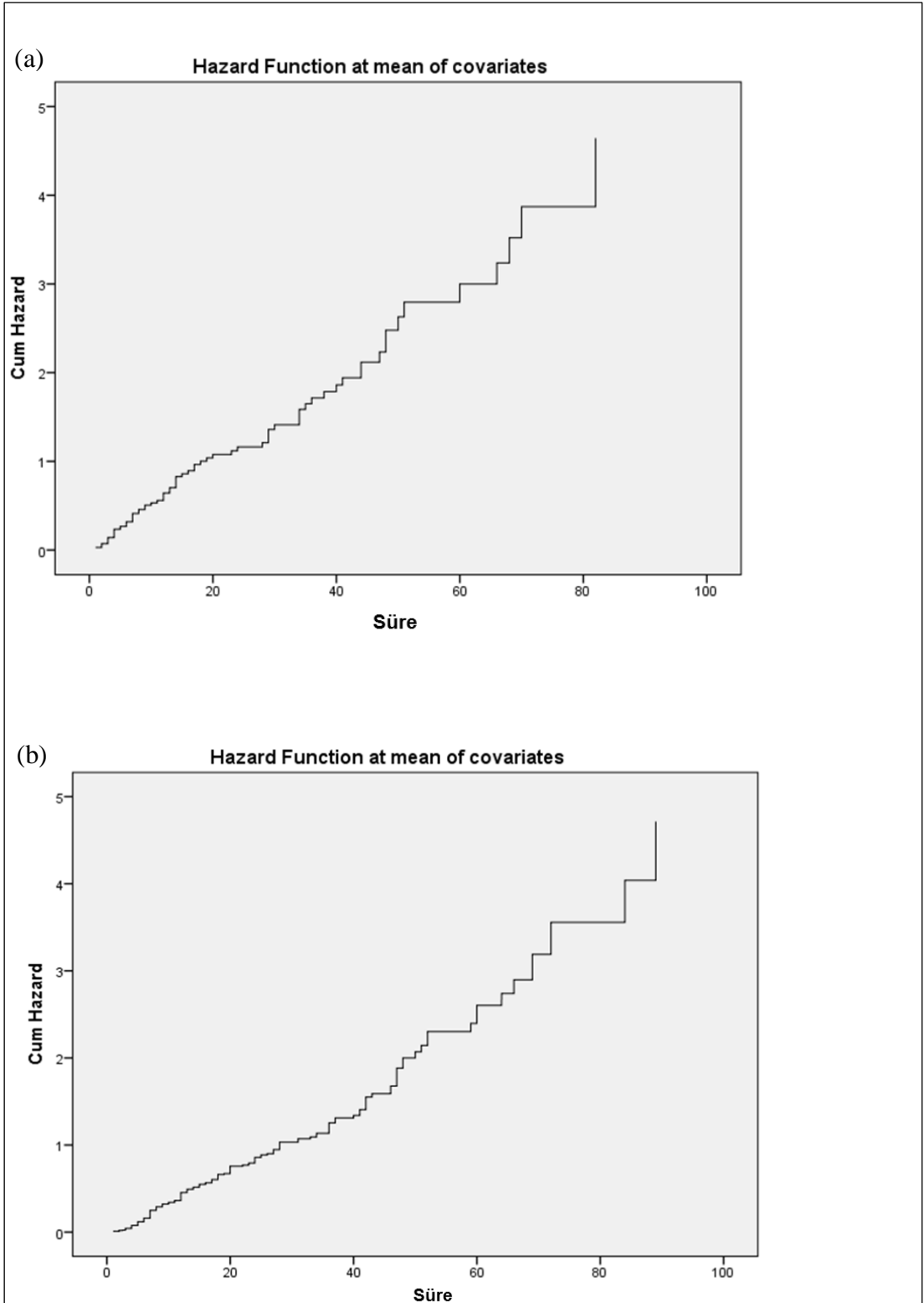
**Tablo 8.** Asitretin ve metotreksat tedavilerinin sonlanması ile ilişkili faktörler (cox regresyon).

	Değişkenler	Hazard oranı	%95 GA	p-değeri
ASİTRETİN	Yaş	0,99	0,97-1,01	>0,05
	Cinsiyet	1,57	0,94-2,53	>0,05
	Artrit	2,33	1,24-4,38	0,008
	Sigara içme	0,90	0,50-1,61	>0,05
	Hiperlipidemi	1,54	0,90-2,64	>0,05
	BKİ	0,97	0,93-1,00	>0,05
	Tedaviye yanıt	0,08	0,04-0,16	0,000
METOTREKSAT	Yaş	0,98	0,97-0,99	0,034
	Cinsiyet	1,12	0,81-1,54	>0,05
	Artrit	0,69	0,48-0,99	0,046
	Hiperlipidemi	0,89	0,62-1,28	>0,05
	Psoriasis başlangıç yaşı	1,00	0,99-1,02	>0,05
	Tedaviye yanıt	0,14	0,07-0,25	0,000
	Tırnak tutulumu	0,97	0,70-1,33	>0,05
<i>GA: güven aralığı</i>				

Diğer değişkenlerden cinsiyet, BKİ, sigara içme durumu, hiperlipidemi, diyabet varlığı, psoriasis başlangıç yaşı ve psoriasis formunun ise her iki ilacın sağ kalımı üzerine de istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı saptandı.



**Şekil 2.** Asitretin (a) ve metotreksat (b) için sağ kalım eğrileri (cox model). 176 asitretin (n=147 sonlandırılmış), 261 metotreksat (n=199 sonlandırılmış) tedavi kürü değerlendirilmiştir. Süre ay cinsinden verilmiştir.



**Şekil 3.** Asitretin (a) ve metotreksat (b) için hazard fonksiyonu eğrileri. 176 asitretin (n=147 sonlandırılmış), 261 metotreksat (n=199 sonlandırılmış) tedavi kürü değerlendirilmiştir. Süre ay cinsinden verilmiştir.



## 5.TARTIŞMA

Psoriasis toplumda sık görülen, neredeyse her zaman yaşam boyu süren ve hastaların yaşam kalitesini belirgin şekilde etkileyen bir inflamatuvar hastalıktır. Hastalığı uzun süreli remisyonda tutabilmek sıklıkla uzun süreli veya sürekli tedaviyi gerektirmektedir. Bununla birlikte tedavilere uyumsuzluk ve tedaviden memnuniyetsizlik oldukça sıktır [93]. Bu nedenle psoriasis gibi kronik hastalıklarda ilaç sağ kalımı kavramının ve bununla ilişkili faktörlerin anlaşılması hastaya özgü tedavi stratejileri geliştirmek, tedaviye uyumu ve hasta memnuniyetini arttırmak açısından önemlidir. Günümüzde psoriasis tedavisinde ilaç sağ kalımı çalışmaları biyolojik ajanlar üzerinde yoğunlaşmış olup, sık kullanılan geleneksel ajanlar olan asitretin ve metotreksat tedavilerinin sağ kalımı ile ilgili yalnızca iki çalışma mevcuttur [7, 14]. Bu nedenle çalışmamızda, kendi hasta popülasyonumuzda asitretin ve metotreksat tedavilerinin sağ kalım sürelerinin ve sağ kalımla ilişkili faktörlerin anlaşılması hedeflenmiştir.

Çalışmamızda 169'u kadın, 195'i erkek toplam 364 hastanın 437 tedavi kürü değerlendirildi. Bu hastaların 176'sının asitretini, 261'inin metotreksatı, 73'ünün ise her iki ajanı da kullandığı asitretini kullanan hastaların çoğunluğunu erkeklerin oluşturduğu metotreksatın ise her iki cinsiyette eşit oranda tedavide kullanıldığı görüldü.

Çalışmamızdaki hastaların psoriasis tiplerine bakıldığında literatürle uyumlu bir şekilde en sık gözlenen tipin kronik plak psoriasis olduğu, hastaların %1,9'unda guttat, %0,5'inde ise eritrodermik psoriasis olduğu saptandı [1]. Jeneralize plak psoriasis, çalışmaya sistemik tedavi başlanan hastaların alınmasına bağlı olarak yüksek oranda gözlendi (%84,9). Psoriasisin komorbiditeleri açısından bakıldığında hastaların %22,4'ünde artrit, %18,4'ünde hipertansiyon, %27,2'sinde hiperlipidemi, %14,8'inde diyabet, %30,7'sinde obezite mevcuttu. Bu oranların literatürdeki verilerle uyumlu olduğu söylenebilir [2, 16, 18, 96]. Sigara içme sıklığının ise %30,7 olduğu, Türkiye'de erişkinlerdeki sigara içme sıklığına göre yüksek olduğu saptandı [98].

## 5.1. Tedavi Yanıtları

Metotreksatın 12. haftadaki PAŞİ 75 yanıt oranları %24-60 arasında değişmektedir [58, 59]. Çalışmamızda hastaların %33,5'inin tedavinin 3. ayında PAŞİ 75 yanıtına ulaştığı saptandı ve literatürdeki verilerle uyumlu bulundu. Asitretin tedavisi alan 176 hastanın ise %24,7'sinde PAŞİ 75 yanıtı elde edildi. Literatürde asitretinle 12. haftada %34-41 oranlarında PAŞİ 75 yanıtı veya belirgin düzelme bildirilmiştir [ 42, 43]. Çalışmamızda asitretin etkinliğinin literatüre göre daha düşük olması bizim hastalarımızın literatürdeki çalışmalara göre daha düşük dozda tedavi almalarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

## 5.2. Tedavi Sırasında Gözlenen Yan Etkiler

Asitretin tedavisi sırasında %13-16 sıklıkta transaminazlarda yükselme, %25-40 sıklıkta hiperlipidemi bildirilmiştir [48, 49]. Çalışmamızda saptanan hiperlipidemi (%27,8) ve transaminaz yüksekliği (%12,5) oranları literatürle uyumludur. Her iki cinsiyette benzer oranlarda diyabet varlığına ve obezitenin kadınlarda daha yüksek olmasına karşın erkeklerde daha yüksek oranda transaminazlarda yükselme görülmesinin nedeni toplumda erkeklerde alkol tüketiminin daha fazla olması olabilir. Mukokutanöz yan etki saptanma oranının (%19,8) literatüre göre belirgin düşük olması hafif şiddetteki yan etkilerin psoriasis izlem formuna kayıt edilmemiş olma olasılığını düşündürmüştür [33].

Metotreksat tedavisi sırasında yan etki görülme sıklığı %61-73 oranında bildirilmektedir [1, 97]. Çalışmamızda metotreksat tedavisi alan hastaların %60,2'sinde en az bir yan etkininin olduğu gözlenmiştir. En sık gözlenen yan etkiler literatürdeki verilerle uyumlu olarak transaminazlarda yükselme (%29,9) ve gastrointestinal yakınmalar (%19,9) olmuştur [1, 97]. Diyabetik hastalarda transaminazlarda yükselme sıklığının anlamlı bir şekilde daha yüksek olması diyabetin non alkolik yağlı karaciğer hastalığına yatkınlık oluşturması nedeniyle beklenen bir bulgudur. Asitretinde olduğu gibi metotreksat tedavisi sırasında da

transaminazlarda yükselme, erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır.

Miyelosupresyon metotreksat kullanan hastaların yalnızca %3,8'inde ortaya çıkmıştır. Haustein ve Ritter'in çalışmasında metotreksat kullanan psoriasis hastalarında %11 oranında miyelosupresyon görülmüştür [97]. Çalışmamızda miyelosupresyonun daha az sıklıkta görülmesinin, klinik uygulamada her metotreksat başlanan hastaya rutin olarak folik asit desteği verilmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Birer hastada görülen inguinal apse ve meme karsinomu kesin olarak metotreksatla ilişkilendirilmemiştir.

### **5.3. Tedavilerin Sonlanma Nedenleri**

Asitretinin sonlanmasında en sık nedenin %31,3 oranında görülen “tedaviye uyumsuzluk veya takipten çıkma” olduğu saptanmıştır. İkinci en sık neden %24,5 ile “baştan itibaren yetersiz yanıt” olmuştur. Diğer sebeplerden “ikincil yanıtızlık” %14,3, “yan etki” %11,6 , “tam düzelme” %12,9 oranında izlenmiştir. Literatürde hastalara yönelik bir anket çalışmasında, asitretin kullanan hastaların %36,3'ü “yaşamı tehdit etmeyen yan etkileri”, %31,9'u “baştan itibaren yetersiz yanıtı”, %12,3'ü “ikincil yanıtızlığı”, %12,8'i “hastalığın düzelmesini” tedaviyi kesme nedeni olarak belirtmişlerdir [13]. Ayrıca bu çalışmada, “yaşamı tehdit eden yan etkiler”, “tedaviyle ilişkisiz hastalık”, “sürekli tedaviyle ilgili güvenlik kaygısı”, “uyumsuzluk”, “tedaviyi karşılayamama”, “sigorta kapsamı dışında kalma” gibi daha az sıklıkta saptanan nedenler mevcuttu. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak etkisizlik yan etkilerden daha sık rastlanan bir neden olmuştur. Çalışmamızda takip dışı kalan hastaların yüksek oranda olması sonuçları etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda, metotreksat tedavi kürlerinin sonlanmasında %25,6 oranında “tedaviye uyumsuzluk veya takipten çıkmanın” etken olduğu saptandı. “Yan etkiler” hastaların %24,6'sında, “baştan itibaren yetersiz yanıt” %13,1'inde, “ikincil yanıtızlık” %13,1'inde tam düzelme ise %5,5'inde tedavi sonlanma nedeni olarak izlendi. Yeung ve arkadaşlarının anket çalışmasında, metotreksat tedavisi sonlanan hastaların %28,3'ü “yaşamı tehdit etmeyen yan etkileri”, %21,1'i “baştan itibaren

yetersiz yanıtı”, %17,5’i “hastalığın düzelmesini”, %12,1’i “sürekli tedaviyle ilgili güvenlik kaygılarını” tedavi sonlanma nedeni olarak belirtmişlerdir [13]. Bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde yan etkiler etkisizliğe göre daha yüksek oranda tedavinin sonlanmasına neden olmuştur. Ayrıca bu çalışmada etkisizlik nedeniyle tedavinin sonlanma oranı bizim çalışmamıza göre daha yüksek, yan etkiler nedeniyle sonlanma oranı ise bizim çalışmamıza benzer olarak bulunmuştur.

Metotreksatla ilgili yapılan başka bir retrospektif çalışmada, bizim çalışmamıza göre daha yüksek bir oranda (%57) yan etkilerin tedavinin sonlanmasına neden olduğu, karaciğerle ilgili yan etkilerin hastaların %22’sinde, gastrointestinal yan etkilerin hastaların %15’inde sorumlu olduğu saptanmıştır [95]. Bu çalışmada hastaların %24’ünde remisyona girme tedavinin kesilme nedeni olmuştur. Bizim çalışmamızda ise metotreksat için remisyona girme nedeniyle tedavinin sonlandırılması %7,5 gibi düşük bir oranda gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızın da desteklediği gibi yan etkiler, kümülatif toksisitenin söz konusu olduğu geleneksel sistemik ajanların uzun süre kullanılmasını kısıtlayan en önemli etkenlerden biridir. Levin ve arkadaşlarının çalışmasında, tedavinin yan etkilere bağlı sonlanma riskinin geleneksel sistemik ajanlarda biyolojik ajanlara göre daha yüksek olduğu saptanmış, biyolojik ajanların daha güvenli olduğu sonucuna varılmıştır [7].

#### **5.4. Sağ Kalım Süresi**

Ortanca sağ kalım süreleri her iki ajan için de düşük olmakla birlikte metotreksatın sağ kalım süresi (20 ay) asitretine (14 ay) göre daha uzundu ( $p<0,05$ ). Bizim çalışmamızın aksine Shalom ve arkadaşlarının çalışmasında metotreksat sağ kalım süresi 18 ay, asitretin sağ kalım süresi 16 ay olarak hesaplanmış olup her iki ilaç arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [14]. Levin ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama metotreksat sağ kalım süresi 4,3 ay olarak hesaplanmıştır [7].

Literatüre bakıldığında geleneksel sistemik ajanların sağ kalım sürelerinin biyolojik ajanlara göre kısa oldukları görülmektedir [7-11]. Geleneksel ajanlara göre

daha etkili olan ve daha iyi bir yan etki profiline sahip biyolojik ajanların psoriasis tedavisinde kullanımının yaygınlaşması ile geçmişe kıyasla günümüzde geleneksel tedavilerin daha erken kesildiği düşünülmektedir [14].

Çalışmamızda, asitretin ve metotreksatın sağ kalımının zaman içerisinde giderek azaldığı saptanmıştır. Şekil 2'deki sağ kalım eğrileri incelendiğinde, tedavinin ilk ayları içinde asitretin sağ kalım eğrisinin metotreksata göre daha dik olarak indiği, yani tedavinin ilk aylarında tedaviden ayrılma oranının asitretinde metotreksata göre daha yüksek olduğu sonucu çıkarılabilir. Bu durumun olası nedenleri; asitretinin etkisinin geç ortaya çıkması, erken dönemde artışa neden olabilmesi ve mukokutanöz yan etkileri olabilir. Nitekim Shalom ve arkadaşlarının çalışmasında tedavilerin sonlanma nedenleri değerlendirilmemiş olmakla birlikte, yazarlar bu durumu asitretini tolere edemeyen hastaların erken dönemde tedaviden ayrılmış olma olasılığıyla açıklamışlardır [14]. Bu çalışmada ayrıca, tedavinin 4. yılından itibaren asitretinin metotreksata göre sağ kalım açısından avantajlı konuma geçtiği saptanmış, buna neden olarak da metotreksatın uzun dönemde kümülatif toksisitesinin daha yüksek olması gösterilmiştir.

### **5.5. Sağ kalım Süresi İle İlişkili Faktörler**

Asitretinin sağ kalım süresi ile ilişkili etkenler analiz edildiğinde kadın cinsiyet, artrit yokluğu ve tedaviye yanıt verme, sağ kalım süresini pozitif etkileyen faktörler olarak değerlendirildi (Tablo 7). Çok değişkenli analizlerde ise cinsiyetle anlamlı bir ilişki bulunamamakla birlikte artrit ve tedavi yanıtızlığının tedavinin sonlanma riskini arttırdığı saptandı (Tablo 8). Shalom ve arkadaşlarının çalışmasında da artrit varlığı ve yanısıra genç yaş tedavinin sonlanma riskini arttıran nedenler olarak bulunmuştur [14]. Asitretin, psoriyatik artrit tedavi seçenekleri arasında yer almadığı için, artrit varlığının asitretin sağ kalımını negatif etkilemesi makul bir sonuçtur. Her ne kadar bizim çalışmamızda hastaların sadece %1,4'ünde artrit nedeniyle tedavi değişikliği yapıldığı sonucu çıkmış olsa da, klinik uygulamada artriti olan bir psoriasis hastasında başka bir nedenle asitretin tedavisini kesme eşiğinin olmayanlara göre daha düşük olduğu söylenebilir.

Metotreksat sağ kalım süresi ile ilişkili etkenler değerlendirildiğinde tedaviye yanıt vermenin, tek değişkenli analizlerde; tedavi yanıtıszlığına ek olarak genç yaş ve artrit yokluğunun da çok değişkenli analizlerde tedaviyi bırakma riskini artıran etkenler olduğu saptandı. Shalom ve arkadaşlarının çalışmasında genç yaş hem asitretin hem de metotreksat için tedaviyi bırakma ile ilişkili bulunmuştur. Yazarlar bunun nedeninin genç hastalarda ilaçların kümülatif toksisitesinden kaçınmak ve ocuk sahibi olma isteği gibi etkenlere bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir [14]. Bizim alışmamızda farklı olarak artrit yokluğu metotreksat tedavisini bırakma riskini artıran bir etken olarak bulunmuştur [14]. Biyolojik ajanlarla ilgili yapılmış bir sağ kalım çalışmasında da psoriyatik artrit varlığının sağ kalımla ilişkili olduğu saptanmıştır [10]. Psoriyatik artrit hastalarının deri lezyonlarının remisyonda olmasına rağmen uzun süre ve kesintisiz metotreksata devam ettikleri düşünöldüğünde bu sonuç mantıklıdır. Ayrıca yine Shalom ve arkadaşlarının çalışmasında folik asit desteği, metotreksatın oral yolla alınması ve metabolik sendrom varlığı metotreksat tedavisini bırakma riskini azaltan faktörler olarak bulunmuştur. Bizim kliniğimizde folik asit desteğinin metotreksat tedavisi alan tüm hastalar için rutin bir uygulama olması bu konuda yorum yapılabilmesini olanaksız kılmaktadır. Ayrıca metabolik sendromun bileşenleri olan hiperlipidemi ve hipertansiyon ile de ilişki saptanamamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan biri çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle verilerin elde edildiği izlem fomlarındaki bilgi eksiklikleridir. İkinci kısıtlılık ise hastaların ve hastalık şiddetinin (PAŞİ skorunun) izlem sırasında farklı dermatologlar tarafından değerlendirilmiş olmasıdır. Bu durum tedavi ajanlarının yanıt düzeylerini etkilemiş olabilir. Ayrıca takip dışı kalan hasta oranlarının yüksek olması da bir kısıtlılık olarak değerlendirilmiştir. Son olarak ilaç sağ kalım çalışmalarının metodolojilerinin farklılık göstermesi bu çalışmaları karşılaştırmayı ve yorumlamayı zorlaştırmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda asitretin ve metotreksatın sağ kalım sürelerinin genel olarak kısa olduğu, ancak tedaviye yanıt düzeyi arttıka her iki ilacın da sağ kalımının arttığı, artrit varlığının metotreksat sağ kalımını pozitif, asitretin sağ kalımını negatif yönde etkilediği saptanmıştır. Etkisizlik asitretinde, yan etkiler

metotreksatta tedavinin sonlanmasında öne çıkan faktörler olarak bulunmuştur. Uyumsuzluk ve takip dışı kalma durumunun, her iki ilaç için de tedavinin sonlanmasını etkileyen en önemli etken olması literatürden farklı ve çarpıcı bir bulgu olmuştur.

Bu bulgular, geleneksel tedavilerin planlandığı hastalarda tedavi uyumunu arttırmak için daha iyi stratejiler geliştirme ve bilgilendirmenin gerekli olduğunu, tedaviye yanıtın artırılmasına katkıda bulunacak yüksek başlangıç dozu, parenteral kullanım gibi seçeneklerin yaygınlaşmasının sağ kalımı arttırabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca farmakoekonomik çalışmalar açısından da kendi toplumumuz ve hasta grubumuz için bir veri tabanı oluşturmuştur.

## **6. SONUÇLAR**

- 1.** Metotreksatın sağ kalım süresi (20 ay) asitretinden (14 ay) uzundur.
- 2.** Artrit varlığı asitretin sağ kalımını negatif, metotreksat sağ kalımını pozitif yönde etkilemektedir.
- 3.** Tedavi yanıt düzeyi arttıkça sağ kalım süresi her iki ilaçta da uzamaktadır.
- 4.** Genç yaş metotreksat sağ kalımını negatif yönde etkilemektedir.
- 5.** Asitretinde etkisizlik, metotreksatta yan etkiler tedavinin sonlanmasında öne çıkan faktörlerdir.
- 6.** Tedavi uyumsuzluğu ve takip dışı kalma, tedavinin sonlanmasını etkileyen en önemli faktördür.



## KAYNAKLAR

1. Van de Kerkhof PCM, Nestlé FO. Psoriasis. Ed: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, Dermatology. 3rd Edition, pp.135-156, Elsevier Saunders, New York, USA, 2012.
2. Griffiths CEM, C.R, Barker JNWN. Psoriasis. Rook's textbook of dermatology. 7th ed. ed. B.S. Ed: Burns T, Cox N, Griffiths CEM. 2005.
3. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis--recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(Suppl 1): S94-100.
4. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;(361):506-509.
5. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;(15): 16-7.
6. American Academy of Dermatology Work Group, Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Leonardi CL, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Ryan C, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(1): 137-74.
7. Levin AA, Gottlieb AB, Au SC. A comparison of psoriasis drug failure rates and reasons for discontinuation in biologics vs conventional systemic therapies. *J Drugs Dermatol* 2014;13(7): 848-53.
8. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2015;172(1): 244-52.
9. Menting SP, Sitaram AS, Bonnerjee-van der Stok HM, de Rie MA, Hooft L, Spuls PI. Drug survival is not significantly different between biologics in patients with

psoriasis vulgaris: a single-centre database analysis. *Br J Dermatol* 2014;171(4): 875-83.

10. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, Ashcroft DM, Barker JNWN, A D Burden, LuntM, McElhone K, Ormerod AD, Owen CM, Reynolds NJ, Griffiths CEM, on behalf of the BADBIR Study Group. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR), *Journal of Investigative Dermatology* accepted article preview 8 June 2015; doi: 10.1038/jid.2015.208.

11. Umezawa Y, Nobeyama Y, Hayashi M, Fukuchi O, Ito T, Saeki H, Nakagawa H. Drug survival rates in patients with psoriasis after treatment with biologics. *The Journal of dermatology* 2013;40.12: 1008-1013

12. Feldman SR, Evans C, Russell MW. Systemic treatment for moderate to severe psoriasis: estimates of failure rates and direct medical costs in a north-eastern US managed care plan. *J Dermatolog Treat* 2005;16(1): 37-42.

13. Yeung H, Wan J, Van Voorhees AS, Callis Duffin K, Krueger GG, Kalb RE, Weisman JD, Sperber BR, Brod BA, Schleicher SM, Bebo BF Jr, Shin DB, Troxel AB, Gelfand JM. Patient-reported reasons for the discontinuation of commonly used treatments for moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(1): 64-72.

14. Shalom G, Zisman D, Harman-Boehm I, Biterman H, Greenberg-Dotan S, Polishchuk I, Moser H, Freud T, Feldhamer I, Cohen AD. Factors Associated with Drug Survival of Methotrexate and Acitretin in Patients with Psoriasis. *Acta Derm Venereol*, 2015. May 5. doi: 10.2340/00015555-2130.

15. Naldi L, Gambini D, The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25(6): 510-8.

16. 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.

17. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(5): 829-35.
18. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, Krueger GG. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141(12): 1527-34.
19. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2007;167(15): 1670-5.
20. Sterry W, Strober BE, Menter A. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol* 2007;157(4): 649-55.
21. Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol* 2009;145(4): 379-82.
22. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, Giannetti A, Girolomoni G. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007;157(1): 68-73.
23. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126(10): 2194-201.
24. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Strom BL. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007;143(12): 1493-9.
25. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, Ogdie A, Margolis DJ, Shin DB, Attor R, Troxel AB, Gelfand JM. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol* 2013;149(10): 1173-9.

26. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001;137(3): 280-4.
27. Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, Lauharanta J, Kärkkäinen P. Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle aged men? *BMJ* 1990;300(6727): 780-3.
28. Strohal R, Kirby B, Puig L; Psoriasis Expert Panel, Girolomoni G, Kragballe K, Luger T, Nestle FO, Prinz JC, Stähle M, Yawalkar N. Psoriasis beyond the skin: an expert group consensus on the management of psoriatic arthritis and common co-morbidities in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(12): 1661-9.
29. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE, Van Voorhees AS, Young M, Rittenberg S, Lebwohl MG, Horn EJ. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol* 2007;143(2): 239-42.
30. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(4): 643-59.
31. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(1): 114-35.
32. Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin* 1996;14(3): 485-96.
33. Yamauchi PS, Rizk D, Lowe NJ. Retinoid therapy for psoriasis. *Dermatologic Clinics* 2004;22(4): 467-476.

34. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(3): 451-85.
35. Niu X, Cao W, Ma H, Feng J, Li X, Zhang X. Acitretin exerted a greater influence on T-helper (Th)1 and Th17 than on Th2 cells in treatment of psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 2012;39(11): 916-21.
36. Goldfarb MT, Ellis CN, Gupta AK, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Acitretin improves psoriasis in a dose-dependent fashion. *J Am Acad Dermatol* 1988;18(4 Pt 1): 655-62.
37. Berbis P, Geiger JM, Vaisse C, Rognin C, Privat Y. Benefit of progressively increasing doses during the initial treatment with acitretin in psoriasis. *Dermatologica* 1989;178(2): 88-92.
38. Olsen EA, Weed WW, Meyer CJ, Cobo LM. A double-blind, placebo-controlled trial of acitretin for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989;21(4 Pt 1): 681-6.
39. Török L, Kádár L, Geiger JM. Geiger, Acitretin treatment of severe psoriasis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;146: 104-6.
40. Murray HE, Anhalt AW, Lessard R, Schacter RK, Ross JB, Stewart WD, Geiger JM. A12-month treatment of severe psoriasis with acitretin: results of a Canadian open multicenter study. *J Am Acad Dermatol*, 1991;24(4): 598-602.
41. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo BF Jr, Van Voorhees AS; National Psoriasis Foundation Medical Board. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(4): 655-62.

42. Gollnick H, Bauer R, Brindley C, Orfanos CE, Plewig G, Wokalek H, Hoting E. Acitretin versus etretinate in psoriasis. Clinical and pharmacokinetic results of a German multicenter study. *J Am Acad Dermatol*, 1988;(19(3): 458-68.
43. Van de Kerkhof PC, Cambazard F, Hutchinson PE, Haneke E, Wong E, Souteyrand P, Damstra RJ, Combemale P, Neumann MH, Chalmers RJ, Olsen L, Revuz J. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;138(1): 84-9.
44. Dogra S, Yadav S. Acitretin in psoriasis: an evolving scenario. *Int J Dermatol* 2014;53(5): 525-38.
45. Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, Kobayashi H, Ohkawara A, Ohno Y, Inaba Y, Ogawa H. Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. *J Dermatol* 1999;26(3): 141-9.
46. Geiger JM, Czarnetzki BM. Czarnetzki, Acitretin (Ro 10-1670, etretin): overall evaluation of clinical studies. *Dermatologica* 1988;176(4): 182-90.
47. Koo J. Systemic sequential therapy of psoriasis: a new paradigm for improved therapeutic results. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(3 Pt 2): S25-8.
48. David M, Hodak E, Lowe NJ. Adverse effects of retinoids. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988;3(4): 273-88.
49. Pearce DJ, Klinger S, Ziel KK, Murad EJ, Rowell R, Feldman SR. Low-dose acitretin is associated with fewer adverse events than high-dose acitretin in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 2006;142(8): 1000-4.
50. Vahlquist A. Long-term safety of retinoid therapy. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(6 Pt 2): S29-33.
51. Mørk NJ, Kolbenstvedt A, Austad J. Efficacy and skeletal side effects of two years' acitretin treatment. *Acta Derm Venereol* 1992;72(6): 445-8.

52. Van Dooren-Greebe RJ, Lemmens JA, De Boo T, Hangx NM, Kuijpers AL, Van de Kerkhof PC. Prolonged treatment with oral retinoids in adults: no influence on the frequency and severity of spinal abnormalities. *Br J Dermatol* 1996. 134(1): 71-6.
53. Prendiville J, Bingham EA, Burrows D. Bingham, and D. Burrows, Premature epiphyseal closure--a complication of etretinate therapy in children. *J Am Acad Dermatol* 1986;15(6): 1259-62.
54. Starling J 3rd, Koo J. Evidence based or theoretical concern? Pseudotumor cerebri and depression as acitretin side effects. *J Drugs Dermatol* 2005;4(6): 690-6.
55. Jeffes EW 3rd, McCullough JL, Pittelkow MR, McCormick A, Almanzor J, Liu G, Dang M, Voss K, Voss J, Schlotzhauer A., Methotrexate therapy of psoriasis: differential sensitivity of proliferating lymphoid and epithelial cells to the cytotoxic and growth-inhibitory effects of methotrexate. *J Invest Dermatol* 1995;104(2): 183-8.
56. Czarnecka-Operacz M, Sadowska-Przytocka A, The possibilities and principles of methotrexate treatment of psoriasis - the updated knowledge. *Postepy Dermatol Alergol* 2014;31(6): 392-400.
57. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, Antoni C, Leeb B, Elliott MJ, Woody JN, Schaible TF, Feldmann M. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41(9): 1552-63.
58. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF, Bossuyt PM, Bos JD, de Rie MA. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349(7): 658-65.
59. Flytström I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158(1): 116-21.
60. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A; CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results

from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158(3): 558-66.

61. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(5): 824-37.

62. Rutkowska-Sak L, Rell-Bakalarska M, Lisowska B. Oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate treatment in reducing gastrointestinal side effects. *Reumatologia* 2009;47(4): 207-11

63. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, Bombardier C, Wells GA, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013. 5: CD000951.

64. Ng LC, Lee YY, Lee CK, Wong SM. A retrospective review of methotrexate-induced hepatotoxicity among patients with psoriasis in a tertiary dermatology center in Malaysia. *Int J Dermatol* 2013;52(1): 102-5.

65. Ganzetti G, Campanati A, Offidani A. Campanati, and A. Offidani, Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: So far, so near. *World J Hepatol* 2015;7(3): 315-26.

66. Ahlehoff O, Skov L, Gislasen G, Lindhardsen J, Kristensen SL, Iversen L, Hansen PR. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J Intern Med* 2013;273(2): 197-204.

67. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT, Hawk JL. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. *Arch Dermatol* 2006;142(7): 836-42.



68. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998;134(12): 1582-5.
69. Malanos D, Stern RS. Psoralen plus ultraviolet A does not increase the risk of cataracts: a 25-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(2): 231-7.
70. Lebwohl M, Drake L, Menter A, Koo J, Gottlieb AB, Zanolli M, Young M, McClelland P. Consensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(4): 544-53.
71. McKenna DB, Murphy GM. Skin cancer chemoprophylaxis in renal transplant recipients: 5 years of experience using low-dose acitretin. *Br J Dermatol* 1999;140(4): 656-60.
72. Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, Vanaclocha F, León-Dorantes G, Atakan N, Reitamo S, Ohannesson A, Mørk NJ, Clarke P, Pfister P, Paul C. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral(R)) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. The PISCES Study Group. *Br J Dermatol* 1999;141(2): 283-91.
73. Faerber L, Braeutigam M, Weidinger G, Mrowietz U, Christophers E, Schulze HJ, Mahrle G, Meffert H, Drechsler S. Cyclosporine in severe psoriasis. Results of a meta-analysis in 579 patients. *Am J Clin Dermatol* 2001;2(1): 41-7.
74. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, Brown MD, Siegel MT, Hartley AH, Rocher LL, Wheeler S, Hamilton TA, Parish TG. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991;324(5): 277-84.
75. Ho VC, Griffiths CE, Berth-Jones J, Papp KA, Vanaclocha F, Dauden E, Beard A, Puvanarajan L, Paul C. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(4): 643-51.
76. Markham T, Watson A, Rogers S. Adverse effects with long-term cyclosporin for severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2002;27(2): 111-4.

77. Papp K.A. The long-term efficacy and safety of new biological therapies for psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298(1): 7-15.
78. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, Finlay AY, Griffiths CE, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD; (Chair of Guideline Group). British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161(5): 987-1019.
79. Rustin M.H.. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data. *Br J Dermatol* 2012;167 Suppl 3: 3-11.
80. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, Koza J, Müller S, Orzechowski HD, Rosumeck S, Schmid-Ott G, Weberschock T, Rzany B. S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris Update 2011. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9 Suppl 2: S1-104.
81. Van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, Leigh G, Camacho FM, Forsea D, Zang C, Boussuge MP, Paolozzi L, Wajdula J. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol*, 2008. 159(5): p. 1177-85.
82. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349(21): 2014-22.
- 83 Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Arnold C, Gottlieb AB. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 56: 31.e1-15.
84. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe

psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366.9494: 1367-1374.

85. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, Guzzo C, Hsu MC, Wang Y, Li S, Dooley LT, Reich K. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371(9625): 1675-84.

86. Carrascosa JM1, van Doorn MB, Lahfa M, Nestle FO, Jullien D, Prinz JC. Clinical relevance of immunogenicity of biologics in psoriasis: implications for treatment strategies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(11): 1424-30.

87. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(6): 1035-50.

88. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, Goyal K, Fakharzadeh S, Calabro S, Chevrier M, Langholff W, You Y, Leonardi CL. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol* 2015.


89. Mariette X1, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, Walsh C, Lawson R, Reynolds A, Emery P. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(11): 1895-904.

90. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295(19): 2275-85.

91. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, Richert JR, Siegel JN. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44(12): 2862-9.
92. Callis Duffin K, Yeung H, Takeshita J, Krueger GG, Robertson AD, Troxel AB, Shin DB, Van Voorhees AS, Gelfand JM. Patient satisfaction with treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis in clinical practice. *Br J Dermatol* 2014; 170(3): 672-80.
93. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, Schäfer G. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol* 2006;155(4): 729-36.
94. Nijsten T, Margolis DJ, Feldman SR, Rolstad T, Stern RS. Traditional systemic treatments have not fully met the needs of psoriasis patients: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(3 Pt 1): 434-44.
95. Due E, Blomberg M, Skov L, Zachariae C. Discontinuation of methotrexate in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2012; 92(4): 353-4.
96. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol* 2015;90(1): 9-20.
97. Haustein UF, Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000. 14: 382-388
98. Sözmen K, Unal B, Capewell S, Critchley J, O'Flaherty M. Estimating diabetes prevalence in Turkey in 2025 with and without possible interventions to reduce obesity and smoking prevalence, using a modelling approach. *International journal of public health*, 2015;60(1): 13-21.
- .

# EKLER

## Ek 1



**Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2015.036	70737436-050.06.04-
	PROJE ADI	Erişkin Psoriasis Hastalarında Asitretin Ve Mototreksat Tedavilerinin Uzun Dönem Etkinliği Güvenirliliği Ve İlaç Sağkalımı	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Tülin ERGUN	

KARAR BİLGİLERİ	Tarih	3.4.2015
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımlar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.	

ÜYELER					
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var Yok	Evet Hayır	Yürütücü
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Atilla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Elif AYDINER KARAKOÇ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Beate Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Tolga GÜVEN	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acibadem Üniv. Tıp Fak.	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Av. Ümit ERDEM	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var Yok	Evet Hayır	

ORIGINAL ARTICLE

**T.C SAĞLIK BAKANLIĞI  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
PENDİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**PSORİASİS HASTA KAYIT FORMU**

Hasta adı:.....

Tarih:.....

**Kimlik Bilgileri**

Cinsiyet  Kadın  Erkek

Doğum Tarihi .....

Doğum Yeri .....

Meslek .....

Tlf No.....

Medeni durum  Evli  Bekar

**Eğitim durumu**

Okur-Yazar Değil

Okur-Yazar

İlk Öğrenim

Orta Öğrenim

Yüksek Öğrenim

**Sosyal Güvence**

SSK

Emekli Sandığı

Bağ-Kur

Özel Sigorta

Yeşil Kart

Yok

**Kişisel Öykü**

Hastalığın Başlangıç yaşı :.....

**Hastalığın Başlangıç Formu**

- Lokalize  
 Genaralize Plak  
 Palmo-plantar  
 Eritrodermi  
 Guttat  
 Püstüller

- Lokalize  Genaralize  
 Inverse  
 Artropatik

**Eşlik eden bulgular**

Atopi

- Deri Kanseri  
 O Melanom  O Non-melanom  
 Sistemik hastalık  
 İnfeksiyon (yılda 5'ten

**Kullandığı diğer ilaçlar**

Lityum

B-bloker

NSAİİ

Diğer.....

**Alışkanlıklar**

Sigara

- O Hiç içmemiş  
 O İçip bırakmış  
O İçiyor  
 Alkol  
 O İçiyor  
 O İçip bırakmış

**Sistemik hastalık öyküsü**

- Diabet  Stroke  
 Angina  By pass  
 MI  Stent, balon

**Geçmiş Tedavi**

**Topikal**

- Kortikosteroid  
 Kalsipotriol  
 Antralin  
 Katran  
 Retinoik asit  
 Diğer

**Yatırılarak Tedavi**

Evet .....kere

Hayır

**Aile Öyküsü**

**Aile ve/veya akrabalarda**

**Sedef hastalığı**

Evet

Hayır

**Beslenme**

**Egzersiz Alışkanlığı**

OVar

OYok

**Sistemik**

- Methotreksat Kümülatif doz .....mg  
 Siklosporin Süre .....ay  
 Retinoid  
 Diğer .....

**Biyolojik**

- Etenartcept  
 Efaluzimab  
 İnflksimab  
 Diğer.....

**Fototerapi**

- PUVA  
 Lokal PUVA  
 Re-PUVA  
 Re-UVB  
 O Geniş bant  
 O Dar bant  
 UVB  
 O Geniş bant  
 O Dar bant  
 O Lokal

**Anne-Baba akrabalığı**

Evet

Hayır

**Ailede Sistemik hastalık**

- Diyabet  
 Ateroskleroz  
 Otoimmün  
 Kalp hastalığı  
 Kanser  
 By pass  
 MI  
 Ani ölüm  
( E= 65y , K=55y)

### Fizik Muayene Bulguları

#### Yaygınlık

BSA %..... PASI .....

Genel psöriazis Değerlendirmesi  
(0-10).....

Genel hedef lezyon şiddeti

- Hafif  
 Orta  
 Şiddetli  
 Çok Şiddetli

#### Hastalığın Formu

- Lokalize  
 Genaralize plak  
 Palmo-plantar  
 Eritrodermi  
 Gullat  
 Püstüler  
 Lokalize  
 Generalize  
 Inverse

#### Tırnak Tutulumu

OVar

O Yok

#### Saçlı deri tutuluşu

Yok  Var .....

#### Eşlik eden başka deri hastalığı

Yok  Var .....

#### Romatolojik muayenede saptanmış Eklem Tutuluşu

Yok  Var .....

#### Tanı konmuş bağırsak hastalığı

Yok  Var .....

Boy= .....

Kilo= .....

Karın çevresi= .....

### Laboratuar Bulguları

#### Rutin biyokimya

T. kolesterol ..... mg/dl

Trigliserid ..... mg/dl

HDL ..... mg/dl

LDL ..... mg/dl

İnsülin ..... mg/dl

AKŞ ..... mg/dl

Tokluk KŞ ..... mg/dl

Homosistein ..... mg/dl

CRP ..... mg/dl

#### Kardiolojik Değerlendirme



- T.A = .....
- Carotis Doppler ( İntima/media kalınlığı )
- Ankle-brachial index
- ECHO =
- Endotel vazodilatasyon yanıtı=

-Nitrat

-Akım aracı.....

-

#### Tedavi

		DERMATOLOJİ POLİKLİNİĞİ PSÖRIASIS HASTA İZLEM FORMU					
KODU: POL.FR.137	Y.T:18.03.2013	Rev.No: 0	Rev.Tarihi:		Sayfa No: 1 / 1		
Tarih:	Fotoğraf:	Pasi:	Tarih:	Fotoğraf:	Pasi:		
Aldığı ilaç (doz):							
Yan etki:							
Laboratuvar:							
Plan / Yorum:							