

T.C.

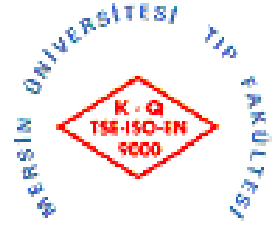
MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
DERİ ve ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**PLAK TİP PSORİYAZİS VULGARİSTE KLASİK  
SİSTEMİK TEDAVİ (METOTREKSAT VE SİKLOSPORİN)  
İLE BİYOLÖJİK TEDAVİLERİN (ADALİMUMAB,  
ETANERSEPT, İNFLİKSİMAB) ETKİNLİK  
KARŞILAŞTIRMASI**

Dr. Deniz KAYA  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Ayça CORDAN YAZICI

MERSİN-2011



**T.C.**

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
DERİ ve ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**PLAK TİP PSORİYAZİS VULGARİSTE KLASİK  
SİSTEMİK TEDAVİ (METOTREKSAT VE SİKLOSPORİN)  
İLE BİYOLOJİK TEDAVİLERİN (ADALİMUMAB,  
ETANERSEPT, İNFLİKSİMAB) ETKİNLİK  
KARŞILAŞTIRMASI**

**Dr. Deniz KAYA  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Ayça CORDAN YAZICI**

**MERSİN-2011**

## TEŐEKKÜR

Bu tez çalıőmamın planlanması ve tamamlanması süresince değerli katkılarını esirgemeyen, bilgilerinden ve deneyimlerinden yararlandığım sayın hocam Doç. Dr. Ayça Cordan Yazıcı'ya teőekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince bilgi ve birikimlerini bizlere aktarma çabasında olan Prof. Dr. Güliz İkizoğlu, Prof. Dr. Tamer İrfan Kaya, Prof. Dr. Ayőın Köktürk, Doç. Dr. Ümit Türsen ve Doç. Dr. Kıymet Baz'a teőekkürlerimi sunarım. Birlikte çalıőmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teőekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez çalıőmam süresince istatistiksel analizlerin ve değerlendirmelerin yapılması konusunda değerli katkılarını esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğr. Gör. Semra Erdoğan'a teőekkür ederim.

Tezimin her aşamasında, hayatımın her aşamasında olduğu gibi gösterdikleri anlayış ve destekten ötürü aileme ve özellikle kardeşim Derya Kaya'ya teőekkürlerimi ve sevgilerimi sunuyorum.

## İÇİNDEKİLER

|   | Sayfa No |
|---|----------|
| <b>ÖZET</b>   | 5        |
| <b>İNGİLİZCE ÖZET</b>   | 6        |
| <b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>  | 7        |
| <b>GENEL BİLGİLER</b>   | 9        |
| <b>Psoriyazis</b>   | 9        |
| <b>Tanım ve Tarihçe</b>   | 9        |
| <b>Epidemiyoloji</b>  | 9        |
| <b>Klinik Özellikler</b>  | 9        |
| <b>Etyoloji ve Patogenez</b>  | 10       |
| <b>Sistemik Tetikleyiciler</b>  | 13       |
| <b>Laboratuvar Bulguları</b>  | 14       |
| <b>Histopatoloji</b>  | 14       |
| <b>Tanı</b>   | 15       |
| <b>Ayırıcı Tanı</b>   | 15       |
| <b>Psoriyazise Eşlik Eden Hastalıklar</b>   | 16       |
| <b>Tedavi</b>   | 17       |
| <b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b>   | 25       |
| <b>BULGULAR</b>   | 28       |
| <b>TARTIŞMA</b>   | 36       |
| <b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b>  | 46       |
| <b>KAYNAKLAR</b>  | 48       |
| <b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>   | 59       |
| <b>ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ</b>  | 61       |
| <b>TABLolar DİZİNİ</b>  | 62       |
| <b>EK-1. DYKİ (Dermatology Life Quality Index; Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi</b> |          |

## ÖZET

Psoriyazis, sık görülen, kronik, tekrarlayıcı bir inflamatuvar hastalıktır. Genel popülasyonda prevalansı %1-3 oranındadır. Kadın ve erkeklerde hemen hemen eşit sıklıkta görülmektedir. Psoriyazisin T hücre aracılı keratinosit proliferasyonu ile karakterize otoimmün, inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Psoriyazis vulgaris en sık görülen form olup, hastaların %80-90'ında izlenmektedir. Bu çalışmanın amacı psoriyazis vulgaris tanısı ile izlenen hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerini ve bazı sistemik tedavilere cevabını değerlendirmektir.

Bu çalışmada, Haziran 2009-Ağustos 2011 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğinde psoriyazis vulgaris tanısı almış, metotreksat, siklosporin ve biyolojik ajan kullanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmamıza dahil edilen toplam hasta sayısı 42 olup 24'ü (%57.1) kadın, 18'i (%42.9) erkekti. Ortalama yaş  $45.9 \pm 13,4$  olarak saptandı. Metotreksat alan 15, siklosporin alan 11, adalimumab alan 11 ve etanersept alan 5 hasta çalışmaya dahil edildi. İnfliksımab alan 1 hasta olduğu için çalışmaya alınmadı. Tüm hastaların 6. ay Psoriyazis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) ve Vücut Yüzey Alanı (VYA) değerlerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı düzelme izlendi. Tüm sistemik tedavi kullanan hastaların Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksinde (DYKİ) anlamlı düzelme saptandı. Hasta grubumuzda kullanılan tüm sistemik ilaçlarla klinik düzelme saptandı. Adalimumab ve siklosporin daha hızlı yanıt oluştururken, metotreksat ve etanersept daha yavaş etkili bulunmuştur.

Psoriyazis hastalarının dörtte birinde hastalık şiddetli seyretmekte ve sistemik tedavi ihtiyacı bulunmaktadır. Sistemik kullanılan ilaçlara son yıllarda biyolojik ajanların eklenmesiyle tedavi seçenekleri artmıştır. Sistemik ilaçların etkinliklerinin ve hastalısız remisyon sürelerinin karşılaştırılmasıyla ilgili çalışmaların artması doğru ilaç seçimi için daha fazla yol gösterici olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** biyolojik ilaçlar, psoriyazis, tedavi

## ABSTRACT

### **Comparison of efficiency between classical systemic treatment (methotrexate, cyclosporine) with biologic treatments (adalimumab, etanercept, infliximab) in plaque type psoriasis vulgaris**

Psoriasis is a common, chronic, recurrent inflammatory disease. Its prevalence is around 1-3% in the overall population with almost an equal frequency in men and women. Psoriasis is considered as T cell-mediated autoimmune disease categorized by keratinocyte proliferation. The purpose of this study is to evaluate sociodemographic and clinical characteristics of the psoriasis vulgaris patients and their response to the systemic treatments.

The patients who were diagnosed with psoriasis vulgaris and who were treated with methotrexate, cyclosporine and biological agents in Mersin University School of Medicine, Department of Dermatology between June 2009 and August 2011 were included retrospectively to this study.

The total number of patients included to the study is 42, with 24 women (57.1%) and 18 men (42.9%). The average age is  $45.9 \pm 13.4$ . Out of 42 patients, 15 patients were treated with methotrexate, 11 patients were treated with cyclosporine, 11 patients were treated with adalimumab and 5 patients were treated with etanercept. One patient which was treated with infliximab was excluded from the study. By the sixth month of the treatment, PASI and BSA indicators of all patients got better compared to the initial phase. A significant improvement was observed in the DLQI of all the patients. A significant improvement was observed with all the systemic drugs used among the group of patients. The patients on adalimumab and cyclosporine treatments responded more rapidly to the treatment, while methotrexate and etanercept had a slower impact on the disease control.

In one fourth of the psoriasis cases, the disease is rather severe and in these cases usually systemic treatment is required. The treatment methods used in systemic treatment have increased in the recent years with the invention of biologic drugs. Further studies in larger patient groups are needed to compare the systemic drugs' efficiency and the duration of the disease control in the treatment of psoriasis to choose the right treatment option.

**Keywords:** biologics, psoriasis, treatment

## GİRİŞ ve AMAÇ

Psoriyazis, sık görülen, kronik, tekrarlayıcı bir inflamatuvar hastalıktır<sup>1</sup>. Genel popülasyonda prevalansı %1-3 oranındadır. Türkiye’de tüm dermatolojik hastalıkların %1,3’ünü oluşturmaktadır<sup>2</sup>. Kadın ve erkeklerde hemen hemen eşit sıklıkta görülmektedir<sup>3</sup>. Etyolojisi yapılan kapsamlı çalışmalara rağmen tam olarak bilinmemektedir. Psoriyazisin T hücre aracılı keratinosit çoğalmasıyla karakterize otoimmün, inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmektedir<sup>4-6</sup>.

Psoriyazis’in pek çok klinik tipi vardır. Bunlar başlıca psoriyazis vulgaris, guttat psoriyazis, püstüler psoriyazis, invers psoriyazis, palmoplantar psoriyazis ve eritrodermik psoriyazistir<sup>7</sup>. Psoriyazis vulgaris en sık görülen form olup, hastaların %80-90’ında izlenmektedir<sup>8</sup>.

Psoriyazis başlıca deri ve eklem tutulumu yapan bir hastalık olmakla birlikte, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar ve inflamatuvar barsak hastalıkları eşlik edebilmektedir<sup>9</sup>.

Psoriyazis tanısı, öykü, klinik görünüm ve histopatolojik bulgulara göre konulmaktadır. Kronik, tekrarlayıcı seyri, tipik klinik görünüm ve özgün histopatolojik bulguların bulunması nedeniyle diğer hastalıklardan ayrımı güç değildir<sup>3</sup>.

Hastaların %25’inde hastalık şiddetli seyretmektedir<sup>10</sup>. Tedaviler yerel veya sistemik uygulanan ajanlarla yapılmaktadır. Hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları, önceki tedavileri ve hastalığın klinik tipi, yaygınlığı, eklem tutulumu bulunması, yaşamı tehdit eden sistemik hastalık varlığı gibi kriterler göz önüne alınarak tedavi düzenlenmektedir. Psoriyazis tedavisinde kullanılan başlıca yerel ilaçlar steroidler, D vitamini analogları, antralin, katran, tazoroten ve kalsinörin inhibitörleridir. Sistemik ajanlar ise metotreksat, siklosporin, retinoidler, lokal veya sistemik uygulanan fototerapi ve biyolojik ajan tedavileridir<sup>11</sup>. Türkiye’de kullanılan biyolojik ajanlar etanersept, infliksimab ve adalimumabdır. Etanersept 2004’de, infliksimab 2005’de ve adalimumab 2008’de orta ve şiddetli psoriyaziste Amerikan FDA (Food and Drug Administration; Gıda ve İlaç Dairesi) onayı almıştır.

Bu çalışma; orta ve şiddetli psoriyazis vulgaris olan hastaların klasik sistemik tedavilerden metotreksat ve siklosporin ile biyolojik tedavilere cevabının değerlendirilmesi amacıyla tasarlanmıştır. Hastaların sosyodemografik verileri ve klinik bulguları kaydedilmiştir. Hastaların klinik

düzelmesi psoriyazis alan şiddet indeksi (PAŞİ), vücut yüzey alanı (VYA) skortama sistemi ve dermatoloji yaşam kalite indeksi (DYKİ) anketi ile değeriendirilmiştir. Henüz psoriyazis tedavisinde çok yeni kullanıma giren bu ilaçların etkinliği değeriendirilerek Anti-TNF (tümör nekroz faktör) ilaçların daha iyi tanınmasına yardımcı olunması hedeflenmiştir.



## GENEL BİLGİER

### Psoriyazis

#### Tanım ve Tarihçe

Psoriyazis, keskin sınırlı, eritemli papül veya plak üzerinde yerleşmiş parlak, sedefi beyaz skuamlarla karakterize, kronik seyirli, inflamatuvar bir hastalıktır<sup>12</sup>.

Bilinen en eski deri hastalıklarındandır. Hastalığa ilişkin ilk bilgiler Hipokrat'a aittir. Psoriyazis Yunanca'da kaşıntılı, kepekli hastalıklar anlamına gelen 'psora' sözcüğünden türetilmiştir<sup>1</sup>.

#### Epidemiyoloji

Psoriyazis sık görülen dermatolojik hastalıklardandır. Dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların %6-8'ini psoriyazis hastaları oluşturur<sup>3</sup>. Türkiye'de ise dermatoloji kliniğine başvuran hastaların ise 1.3'ünde psoriyazis bulunduğu saptanmıştır<sup>2</sup>.

Genel popülasyonda prevalansının %1-3 olduğu kabul edilmektedir. En sık beyaz ırkta görülürken; Japonlar, eskimolar, siyah ırkta ve kızılderilerde çok nadir görülmektedir<sup>1</sup>.

Her iki cinsi eşit oranda etkilemektedir<sup>3</sup>. Her yaşta görülebilmektedir. Ancak özellikle 15-20 ve 55-60 yaşlarında pik yapmaktadır. Ailede psoriyazis öyküsü mevcutsa daha erken yaşlarda ortaya çıkma ihtimali yüksektir<sup>13</sup>.

#### Klinik Özellikler

Psoriyazis, keskin sınırlı, eritemli, sedef rengi skuamlı papül ve plaklarla karakterize bir deri hastalığıdır. Ancak pek çok farklı klinik görünüme neden olabilir. Bir hastada farklı tipler bir arada bulunabilir.

Psoriyazis vulgaris, klasik psoriyazis formu olarak kabul edilmektedir<sup>14</sup>. Diz, dirsek, saçlı deri ve lumbosakral bölgede yerleşen farklı şekil ve büyüklükte keskin sınırlı eritemli skuamlı plaklarla karakterizedir. Lezyonlar uzun süre stabil kalabilir veya daha geniş vücut alanına dağılabilir.

Guttat psoriyazis, genellikle çocukluk ve adölesan dönemde başlayan, çoğunlukla öncesinde bir streptokok infeksiyonunun bulunduğu, gövde ve ekstremitelerde proksimallerini tutan küçük skuamlı eritematöz papül ve plaklardan oluşan bir formdur. Plak psoriyazise dönüşebilmektedir<sup>3,5,12</sup>.

Eritrodermik psoriyazis, nadir görülen ancak ciddi komplikasyonlara neden olabilen formdur. Vücut yüzeyinin hemen hemen tamamının tutulduğu bu formda eritem vulgar tipe göre daha belirginken, skuam daha az bulunmaktadır. Akut başlangıçlı olabileceği gibi, kronik seyirli devam edebilir. Ateş, hipotermi, sıvı elektrolit bozuklukları gibi sistemik semptomlara neden olabilir. Tedavisi güç, ciddi bir klinik tablodur<sup>1,5</sup>.

Püstüler psoriyazis, steril püstüllerle seyreden inatçı bir formdur. Lokalize ve jeneralize olmak üzere iki klinik tiptedir. Lokalize püstüler psoriyazisde palmoplantar bölgede eritemli zeminde ortalama 2-4 mm çapında steril püstüller bulunmaktadır. Jeneralize püstüler psoriyazisde (Von Zumbusch sendromu) ise yüksek ateşle birlikte tüm vücutta yaygın püstüller ortaya çıkar. Ani başlangıçlı olan tablo genel durum bozukluğuna neden olur. Hızla tedavi edilmesi gereken ciddi bir tablodur.

İnvers psoriyazis, nadir görülen, vücudun fleksural yüzeylerini tutan skuamsız, parlak eritemli plaklardır<sup>5,12</sup>.

Palmoplantar psoriyazis, el içi ve ayak tabanında simetrik yerleşim gösteren, keskin sınırlı, eritemli ve kalın skuamlı plaklarla karakterizedir. Ağrılı fissürlere neden olabilir<sup>3</sup>.

Psoriyatik artrit, psoriyazis hastalarının önemli bir morbidite nedenidir. Sıklığı hakkında kesin bir görüş birliği yoktur. Psoriyazisli hastaların %5-8'inde psoriyatik artrit olduğu kabul edilmektedir<sup>15</sup>. Türkiye'de Kundakçı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %1.5 oranında izlenmiştir<sup>2</sup>. HLA (Human Leukocyte Antigen; İnsan Lökosit Antijeni) B27 doku grubuna sahip olanlarda sıklığı artmıştır. %10-15 olguda psoriyatik artrit semptomları deri lezyonları olmaksızın ortaya çıkar. Asimetrik oligoartrit, simetrik poliartrit, distal interfalangial eklem tutulumu, spinal tutulum ve artrit mütillans tablolarına neden olabilir<sup>1</sup>.

### **Etyoloji ve patogenezi**

Psoriyazisin patogenezi yapılan kapsamlı çalışmalara rağmen hala çok açık değildir. Genetik bir zemin varlığında, tetikleyici faktörlerin etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Psoriyazis karışık doğal ve kazanılmış immün reaksiyonun tetiklediği anormal keratinosit proliferasyonu ve diferansiasyonunun sonucudur. Antijen sunan hücrelerin aktivasyonu Th1 (T helper; yardımcı T) ve

Th17 tip T hücreleri aktive ederek, bu hücrelerin migrasyon ve proliferasyonunu tetikler<sup>16</sup>.

### **Genetik faktörler**

Psoriasis kompleks poligenik temelli immün bir bozukluktur<sup>17</sup>. Psoriasis hastalarının yaklaşık %30'unda aile öyküsü bulunması, monozigot ikizlerin birinde varsa, diğesinde ortaya çıkma olasılığının yüksek olması psoriasisde genetik faktörlerin önemini işaret etmektedir<sup>18,19</sup>. Psoriasis gibi psoriyatik artrit ortaya çıkışında da genetik faktörler belirleyicidir<sup>20</sup>.

Psoriasisin en güçlü genetik belirleyicisi 6. kromozomda yerleşmiş olan HLA-Cw6 antijenidir<sup>21</sup>.

HLA-Cw6'nın yanı sıra HLA B13, HLA B17, HLA B37, HLA B57, HLA DR7 gibi antijenler de psoriasisle birliktelik göstermektedir. Guttat psoriasisin HLA-Cw6 ve HLA B17 ile, eritrodermik psoriasisin HLA B13 ve HLA B17 ile, invers psoriasisin HLA B41 ile, generalize püstüler psoriasis ve psoriyatik artrit HLA B27 ile ilişkili olduğu saptanmıştır<sup>3,22</sup>.

Psoriasis için spesifik bir gen bulunmamaktadır. Hastalığın ortaya çıkışına katkıda bulunan bazı yatkınlık genleri bulunmaktadır (PSORS 1-9). En göze çarpan kromozom 6p21 lokusunda bulunan PSORS 1 genidir<sup>16</sup>.

### **İmmün sistem**

Son yıllarda psoriasisde temel bozuklukların immünolojik mekanizmalarca oluşturulduğu düşünülmektedir. Psoriasisin immünpatogenezi karmaşıktır. Doğal (keratinositler, dendritik hücreler, histiyositler, nötrofiller, mast hücreleri ve endotelial hücreler) ve kazanılmış bağışıklık (T hücreler) sistemi elemanlarının değişimi ve etkileşimi ile ortaya çıkar<sup>23</sup>. T hücreler bu mekanizmalarda en önemli rolü oynamaktadır.

İlk olarak doğal immün sistem hücreleri aktive olmaktadır. Mekanik travmalar, infeksiyonlar, ilaçlar ve stres gibi çeşitli çevresel faktörler gibi tetikleyiciler hastalığı başlatabilmektedir. Mekanik travma keratinositleri aktive ederek sitokin ve ısı şok proteinleri salınımını başlatır. Bu maddeler dermis ve epidermisdeki langerhans hücrelerini uyarır. Enfeksiyöz ajanların antijenlerinin keratinosit ve langerhans hücrelerinde bulunan TLR (Toll Like Receptor; Toll benzeri reseptörler) ile etkileşimi de bu hücrelerin aktivasyonuna neden olur. Langerhans hücreleri ve aktive keratinositler çok sayıda kemokin, sitokin ve

büyüme faktörü salgılar. Langerhans hücreleri aktive olunca çevresel mi yoksa endojen mi olduğu bilinmeyen, tanımlanmamış bir antijeni işler ve lenf nodunda T lenfositlere sunarlar. T lenfosit antijen ile birleşir. Psoriyazisli hastaların aktive olan CD4 T lenfositleri Th1 tipi, Th17 tipi ve CD8+ Tc1 tiplerinde değişiklik gösterir. Th1 tipi, IFN- $\gamma$  (İnterferon- $\gamma$ ), TNF- $\alpha$  ve IL-2 (İnterlökin); Th17 tipi IL-17, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-22; CD8+ Tc1 tipi ise TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , perforinler ve granzim B yapımını sağlar. Bu aktive olan T hücreleri postkapiller venüller aracılığıyla deriye göç eder, epidermis ve dermise yerleşir. Dermiste T lenfositler dendritik hücreler ve histiyositler ile yeni immünolojik sinapslar yapar. Aktive T hücrelerinden TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  gibi çeşitli sitokinler salgılanır. Bu sitokinler de nötrofiller ve diğer immün sistem hücrelerinin inflamasyonlu bölgeye göçünü sağlar, epidermal proliferasyonu indükler. Aktive olan dendritik hücreler ve histiyositler ise IL-23 ve IL-12 üretir. IL-12, Th1 tipi lenfositleri indüklerken, IL-23 ise Th17 tipi lenfositleri indükler. Psoriyaziste Th1 ve Th17 proliferasyonu aynı zamanda regülatuar T hücrelerin azalmasına neden olur ki bu da düzenleyici ve bu T hücreleri baskılayıcı mekanizmanın devreden çıkması demektir<sup>24</sup>.

IFN- $\gamma$ 'nın psöriyaziste temel sitokin olduğu düşünülmektedir. Hem CD4+ hem de CD8+ T hücreler tarafından üretilir. IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$ , keratinositlerden IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, TNF- $\alpha$  ve diğer sitokinler ile büyüme faktörlerinin üretimini başlatır. IL-8, GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor; Granülosit Makrofaj Koloni Stimulan Faktör), TNF- $\alpha$  ve endotelin-1 keratinosit proliferasyonunu artırır. IFN- $\gamma$  ve IL-15, keratinositlerin apoptoza direncini artırarak psoriyatik deride epidermal kalınlaşmadan sorumlu olmaktadır. IL-12 ve IL-18, dendritik hücrelerden IFN- $\gamma$  üretimini artırır. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$  (Transforming growth factor; Transforme edici büyüme faktörü) ise inflamasyonu artırır<sup>12,25,26</sup>.

### **Epidermal Hücreler**

Psoriyatik deride keratinositlerin proliferasyonu hızlanmıştır<sup>27</sup>. Normal deridekinden yaklaşık 7-8 kat hızlı bir epidermal siklus oluşmaktadır. Bu artmış proliferasyondan TGF- $\alpha$ , amfirogülin, KGF (Keratinocyte Growth Factor; Keratinosit Büyüme Faktörü), EGF (Epidermal Growth Factor; Epidermal Büyüme Faktörü) ve IGF-I (Insulin Like Growth Factor; İnsülin Benzeri Büyüme

Faktörü) gibi büyüme faktörleri sorumludur. Aynı zamanda IL-6, IL-21, IL-22 gibi bazı sitokinlerde keratinosit proliferasyonunu arttırmaktadır<sup>28-30</sup>. IFN- $\gamma$  normal keratinositlerin çoğalmasını yavaşlatırken, psoriyatik derideki keratinositlerin çoğalmasını tetiklemektedir. Bu da psoriyatik keratinositlerin intrinsik bazı bozukluklara sahip olduğunu göstermektedir<sup>31</sup>.

Psoriyatik derideki keratinositlerin fenotipleri de değişmiştir. Normalde epidermal bazal tabakada keratin K5 ve K14 üretilirken, suprabazal tabakada K1, K2 ve K10 üretilir. Sağlıklı interfoliküler dermisde ise bazı istisnalar dışında K6 bulunmaz. Psoriyazide ise K6, K16 ve K17 ile birlikte eksprese edilir<sup>32</sup>.

### **Sistemik Tetikleyiciler**

**1-Travmalar:** En sık rastlanan çevresel indükleyicilerden biri travmadır. Tekrarlayan travma ya da basınç yerlerinde psoriyazis lezyonlarının gelişmesi Köbner fenomeni olarak adlandırılır<sup>5</sup>.

**2-İnfeksiyonlar:** En güçlü kanıtlar tonsiller Streptococcus pyogenes infeksiyonunun ardından ortaya çıkan guttat psoriyazis ile ilişkilidir. Aynı zamanda kronik plak psoriyazis de streptokoksik boğaz infeksiyonları ile tetiklenmektedir. Bu etkinin streptokokal M proteini ile tip 1 keratin arasındaki benzerlik sonucu oluştuğu düşünülmektedir<sup>33</sup>. Yine psoriyatik deride peptidoglikan spesifik T hücrelerinin varlığının bulunmasıyla, tonsiller streptokok infeksiyonları ile lezyonların alevlenmesi arasında ilişkinin buna bağlı da olabileceği düşünülmektedir<sup>34</sup>.

Deride oluşan Staphylococcus aureus, Malassezia ve Candida albicans infeksiyonları psoriyazisi alevlendirebilmektedir<sup>35</sup>. HIV (Human İmmunodeficiency Virus; İnsan İmmünyetmezlik Virüsü) başta olmak üzere papillomavirus, retrovirus, endojen retrovirusler psoriyazisi ortaya çıkarabilir veya alevlendirebilir. HIV infeksiyonlarında yaygın, şiddetli ve diğer psoriyazis tedavilerine dirençli psoriyazis ortaya çıkabilir<sup>5</sup>.

**3-ilaçlar:** Psoriyazisi tetikleyen başlıca ilaçlar; lityum, beta-blokörler, antimalaryal ajanlar, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, antibiyotikler (doksisisiklin, penisilin, amoksisilin ve ampisilin), alfa ve beta interferon, imikimod, simetidin, gemfibrozildir<sup>3,12,13,36</sup>. Psoriyazis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanların da paradoksik olarak

püstüler, fleksural veya plak tip psoriyazise neden olabileceğine dair yayınlar da bulunmaktadır<sup>37-39</sup>.

**4-Emosyonel Stres:** Psoriyazis etyolojisinde ve alevlenmelerde stresin önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Psoriyazis hastalarında depresyon, anksiyete ve intihar eğilimi artmıştır<sup>40</sup>.

**5-Alkol:** Alkolün psoriyazisi tetiklediği ve alevlendirdiği düşünülmektedir<sup>41</sup>. Verilen tedavilere olumsuz etkisi de göz önüne alınarak kullanılmaması önerilmelidir.

**7-Sigara:** Sigara kullanımı psoriyazis riskini arttırmakta ve hastalık aktivasyonuna neden olabilmektedir<sup>42,43</sup>. Özellikle palmoplantar püstüler psoriyaziste bu ilişki daha belirgindir. Vaka serilerinde palmoplantar püstüler psoriyazis olan hastaların %95'inde tanı anında sigara kullanımı öyküsü bulunmuştur<sup>44</sup>.

#### **Laboratuvar Bulguları:**

Psoriyazisin özgün bir laboratuvar bulgusu yoktur. Psoriyazisli hastalarda hızlı epidermal dönüşüme bağlı serum ürik asit düzeyleri yükselir. Şiddetli psoriyazis vulgaris, jeneralize püstüler psoriyazis ve eritrodermik psoriyaziste negatif nitrojen dengesi saptanabilir<sup>13</sup>. Psoriyazis hastalarında hiperlipidemi sıklığı artmıştır. Serum kolesterol, trigliserid ve LDL (Low Density Lipoprotein; Düşük Dansiteli Lipoprotein) düzeyleri normal popülasyona göre belirgin artmıştır<sup>45</sup>. CRP (C-reaktif protein), α2-makroglobülin, sedimantasyon hızı hastalığın aktivitesine, yaygınlığına ve psoriyatik artrit varlığına bağlı olarak artmaktadır.

#### **Histopatoloji:**

Lezyonun lokalizasyonu ve süresine göre farklı histopatolojik özellikler izlenmektedir. Aktif bir psoriyatik lezyonun histopatolojisinde genel özellikler şunlardır:

**1-Epidermal kalınlık artmıştır.** Dermal papilla üst kısımlarındaki epidermiste granüler tabaka yoktur ve parakeratoz vardır. Rete çıkıntıları arasında kalın granüler tabaka görülür ve bu bölgenin üzerindeki keratinizasyon

normaldir. Psoriyatik epidermiste normal epidermise göre daha çok mitoz ve bazal tabakanın üstünde sıklıkla mitotik figürler görülmektedir.

**2-Dermiste** ince, uzamış papillalar belirgindir. Bu papillalarda dilate, kıvrımlı kapillerler ödemli stroma içinde mevcuttur.

**3-Papiller** dermisteki kan damarları etrafında lenfosit, makrofaj, nötrofil ve artmış sayıda mast hücrelerinden oluşan, orta yoğunlukta inflamatuvar infiltrat mevcuttur.

**4-Dermal papilla uçlarından** epidermise de uzanabilen polimorfonükleer lökosit grupları mevcuttur ve epidermiste fokal spongiyoz ile beraberdir. Bazen hücre nekrozu da bulunabilir. Epidermisteki bu değişiklikler Munro mikroabselerini oluşturur.

Guttat psoriyazis kronik plak psoriyazisden farklı histopatolojik özelliklere sahiptir. Guttat psoriyaziste epidermal hiperplazi daha az belirgindir ve fokal olarak granüler tabaka yoktur. Papillanın uçlarından serum epidermise geçer ve nötrofiller birikir. Bu hücreler bazal membrandan geçerek bazen suprapapiller bölgelerde birikerek subkorneal püstüller yapar. Suprapapiller bölgenin üst kısımlarında damar dışına çıkmış eritrositler bulunabilir.

Eritrodermik psoriyaziste ise psoriyaziform dermatitin yanı sıra korneum tabakasının yokluğu ile üst dermiste dilate, konjesyone damarlar bulunmaktadır<sup>13,46,47</sup>.

### **Tanı:**

Psoriyazis tanısı öykü, klinik ve histopatolojik özellikler ile konur. Özgün bir laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır.

### **Ayırıcı tanı:**

Ayırıcı tanıda lezyon lokalizasyonu ve lezyon morfolojisi dikkate alınmalıdır. Kronik plak tip psoriyazis; seboreik dermatit, liken simpleks kronikus, numuler ekzema, pitriyazis rubra pilaris, mikozis fungoides, Bowen hastalığı, hipertrofik liken planus ile karışabilir.

Palmoplantar psoriyazis; palmoplantar hiperkeratotik ekzema, mikozis fungoides, sifiliz II. devir papülleri, dermatofit infeksiyonları, edinsel keratodermiler, Reiter hastalığı, pitriyazis rubra pilaris, liken simpleks kronikus ile karışabilir.

Eritrodermik psoriyazis; Sezary sendromu, pitriyazis rubra pilaris, pitriyazis rozea, ilaca bağlı eritrodermiler ile karışabilir. Guttat psoriyazis ise

pitriyazis likenoides kronika, seboreik dermatit, pitriyazis rozea, sifiliz II. devir papülleri ile ayırıcı tanıya girer.

İnvers psoriyaziste ayırıcı tanıda seboreik dermatit, kandidiyazis, bakteriyel intertrigo, tinea inkognito, meme dışı Paget hastalığı ve kontakt dermatit akla gelmelidir.

Jeneralize püstüler psoriyazisin ayırıcı tanısında; püstüler ilaç erüpsiyonu, subkorneal püstüler dermatoz, pemfigus foliaseus düşünülmelidir<sup>3,5,12</sup>.

### **Psoriyazise Eşlik Eden Hastalıklar:**

**Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalıklar:** Temel olarak hipertrigliseridemi, hipertansiyon, insülin direnci ve abdominal obezite kriterleriyle tanımlanan metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve diyabet riskini belirlemeye yardımcı olur. Psoriyazis hastalarında metabolik sendrom sıklığı ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalık riski artmıştır<sup>48</sup>. Ülkemizde yapılan çalışmada psoriyazis hastaların %8,2'sinde metabolik sendrom olduğu tespit edilmiştir<sup>49</sup>. Özellikle yaygın psoriyazisi olan genç hastalarda miyokard infarktüsü sıklığı artmıştır<sup>50</sup>.

Tüm dünyada giderek sıklığı artan ve önemi anlaşılan obezite de psoriyazise sıklıkla eşlik eder. Obezitenin kronik inflamasyonu tetikleyerek psoriyatik lezyonların oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir<sup>51</sup>.

**İnflamatuvar Barsak Hastalıkları ve Romatoid artrit:** Psoriyazis hastalarında ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların görülme sıklığı artmıştır<sup>52</sup>.

**Otoimmün Büllöz Hastalıklar:** Literatürde psoriyazis ile pemfigus vulgaris, pemfigus foliaseus, büllöz pemfigoid, Ig A pemfigus, pemfigus eritematozus birlikteliğiyle ilişkili olgu sunumları mevcuttur<sup>53</sup>. Bu hastalıklar psoriyazisle benzer etyopatogeneze veya otoimmün yatkınlığa bağlı ortaya çıkabileceği gibi siklosporin, fototerapi, etanersept ve efaluzimab gibi psoriyazis tedavisinde kullanılan tedavilere bağlı da ortaya çıkabilir.

**Psikiyatrik Hastalıklar:** Kanıtlar hastalığın fiziksel etkilerinin yanı sıra psikolojik ve sosyal yönünün de oldukça önemli olduğunu göstermektedir. Hastaların %20-25'inde başta depresyon ve anksiyete olmak üzere klinik olarak



belirgin psikolojik hastalıkların olduğu belirlenmiştir<sup>54</sup>. Psoriyatik hastaların %5.5'inde aktif intihar düşüncelerinin olduğu ve %10'unun ölme isteği duyduğu raporlanmıştır<sup>55</sup>.

### **Tedavi:**

Psoriyazis kronik, tekrarlayıcı seyri nedeniyle tedavisi zor bir hastalıktır. Hastalığın çoğunlukla yaşam boyu sürmesi, kesin tedavisinin olmaması hastalar için hayal kırıklığı yaratmaktadır. Hastaların bir kısmında hafif seyir ve hastanın tedavi istememesi nedeniyle tedavisiz takip yapılabilirken, yaklaşık olarak hastaların dörtte birinde hastalık şiddetli seyretmekte ve sistemik tedavi ihtiyacı bulunmaktadır.

### **Genel Önlemler:**

Hastalığın tetikleyici faktörlerinden kaçınmak alevlenmeleri önlemeye yardımcı olabilmektedir. Köbnerizasyondan kaçınmak amacıyla travma ve kaşıma davranışını engellemek, eşlik eden bakteri ve mantar kaynaklı deri infeksiyonlarını tedavi etmek gerekmektedir. Hastanın kullandığı ilaçlar değerlendirilerek psoriyazisi tetikleyebilecek gruptan kaçınılmalıdır. Her hastaya sigara ve alkol kullanımının zararları konusunda bilgi verilmeli, hastalığı alevlendirebileceği ve tedavi başarısını etkileyebileceği belirtilmelidir.

### **Tedavi Yöntemleri:**

Tedavi seçilirken pek çok faktör göz önüne alınmalıdır. Hastanın yaşı, cinsiyeti, eşlik eden hastalıkların varlığı, önceki tedavileri ve bu tedavilere yanıtı hastalığın klinik tipi, yaygınlığı, eklem tutulumu bulunması, yaşamı tehdit eden sistemik hastalık varlığı tedaviyi belirlemede yol göstericidir.

Hastaların tedavisine karar verirken çeşitli ölçekler ile hastalığın şiddeti derecelendirilir. Bunlardan en basiti VYA hesaplamasıdır. Bilekten parmak ucuna kadar el içi %1 kabul ederek etkilenen alan hesaplanır. VYA'da kafa %9, gövde ön yüz %18, gövde arka yüz %18, sağ bacak %18, sol bacak %18 (kalça dahil), kollar %18, genital bölge %1 olarak değerlendirilir. Amerika'da Ulusal Psoriyazis Vakfı'nın şiddet derecelendirmesine göre VYA' nın %3'e kadar olması hafif, %3-10 arasında olması orta, %10 üstü olması ise şiddetli psoriyazis olarak tanımlanmaktadır. Avrupa Tıp Birimi ise %20' nin üzerindeki olguları şiddetli psoriyazis olarak tanımlamaktadır<sup>11</sup>.

Psoriyazis tedavisinde hastalığın deri semptomlarını ölçmek için en sık kullanılan ölçek PAŞİ'dir. PAŞİ, dört vücut bölgesindeki (baş [b], gövde [g], üst

ekstremiteler [u], alt ekstremiteler [a]), eritem (E), indürasyon (İ) ve deskuamasyon (D) derecesinin belirlenmesi ile hesaplanır. PAŞİ hesaplanırken şu formül kullanılır:  $0.1x(Eb+İb+Db)xAb + 0.2x(Eu+İu+Du)xAu + 0.3x(Eg+İg+Dg)xAg + 0.4x(Ea+İa+Da)xAa$ . Formülde 'A' için verilecek değer psoriyazis lezyonlarının yaygınlığı %10'un altında ise 1, %10-29 ise 2, %30-49 ise 3, %50-69 ise 4, %70-89 ise 5, %90-100 ise 6 olarak belirlenir. Eritem (E), indürasyon (İ) ve deskuamasyon (D) için verilecek değerler semptom yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, belirgin ise 3, şiddetli ise 4 olarak belirlenir<sup>56</sup>.

PAŞİ tedavi seçimi açısından da değerlidir. Özellikle son yıllarda biyolojik tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesinde PAŞİ 75 ve PAŞİ 90 cevabı kullanılır. PAŞİ 75, hastaların başlangıç PAŞİ değerlerinde %75 düzelmeye ulaştıkları zamanı, PAŞİ 90 ise %90 düzelmeye ulaştıkları zamanı belirtir. PAŞİ 75 birçok sistemik psoriyazis tedavisi etkinlik değerlendirmesinde kullanılmış ve dünya genelinde kabul edilmiş bir parametre olduğu için psoriyazis tedavi kılavuzlarının temel kanıta dayalı etkinlik ölçütüdür<sup>16</sup>.

Psoriyazis tedavisi başlıca ikiye ayrılmaktadır:

1-Topikal tedaviler

2-Sistemik tedaviler

**1-Topikal Tedaviler:**

Topikal ajanlar hafif ve orta şiddetli psoriyazis tedavisinde ve çocuklardaki psoriyaziste ilk seçenek olarak kullanılırlar. Ucuz, etkili ve güvenlidirler.

**Kortikosteroidler:** Psoriyazis tedavisinde en sık kullanılan topikal ajanlardır. Antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immunsupresif etkileri vardır. Psoriyaziste genellikle potent ve süper potent olan klobetazol propiyonat ve betametazon dipropiyonat gibi steroidler kullanılır. Etkili ve güvenli ajanlardır. Ancak atrofi, stria, purpura, telenjektazi, püstül, hipopigmentasyon, hipertrikoz gibi lokal yan etkileri ve daha nadir olarak hipotalamik-hipofiz baskılanması, iyatrojenik Cushing sendromu gibi sistemik yan etkileri nedeniyle ve taşiflaksi oluşmasını engellemek amacıyla yaygın lezyonlarda ve uzun süreli, aralıksız kullanılmazlar<sup>11</sup>.

**Vitamin D Analogları:** Türkiye'de tek bulunan vitamin D3 analogu kalsipotrioldür. Antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkileri mevcuttur. Hiperkalsemi ve kalsiüri yan etkilerinden dolayı kullanılacak yüzey, miktar ve kullanım süresi

göz önüne alınmalıdır. Yapılan çalışmalarda antralinden daha etkili oldukları ancak potent steroidlerden belirgin şekilde daha az etkili oldukları ve potent steroidlerle beraber kullanımının kalsipotriol ile monoterapiye göre çok daha etkili olduğu saptanmıştır<sup>57</sup>. En sık görülen yan etkisi lezyon çevresinde eritem, yanma, batma ve kaşıntıdır.

**Antralin:** Epidermis proliferasyonunu inhibe eder, antiinflamatuvar etkisi olduğu da düşünülmektedir. İrritasyona neden olması kullanımını sınırlandırmaktadır<sup>58</sup>.

**Katran:** Antiproliferatif ve antipruritiktir. Ultraviyole (UV) B ile kombine kullanılabilir. Kötü kokusu ve giysileri boyama özelliği kullanımını sınırlandırmaktadır<sup>59</sup>.

**Tazaroten:** Keratinosit proliferasyonunu azaltıp diferansiyasyonunu düzenleyen topikal bir retinoiddir. UV ve topikal kortikosteroidlerle kombine kullanılabilir. En önemli yan etkisi irritasyondur. Türkiye’de bulunmamaktadır<sup>60</sup>.

## **2-Sistemik Tedaviler:**

PAŞİ değeri 10’un üzerinde olan, topikal tedaviye yanıtız, psikososyal morbidite veya işlevsel soruna neden olan psoriyazis mevcutsa ve hastanın genel sağlığı açısından kontrendikasyon yoksa sistemik tedavi gündeme gelmelidir<sup>61</sup>.

**Fototerapi:** UV psoriyazis için kullanılan en eski tedavi yöntemlerinden birisidir. UV ışınlarının antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkilerinden yararlanır. Günümüzde yaygın olarak dar band UVB (311-313 nm) ve psoralenli UVA (PUVA) tedavide kullanılmaktadır. PUVA ve dar band UVB daha etkili olduğu ve daha hızlı iyileşme sağladığı için geniş band UVB nadiren tercih edilmektedir<sup>62</sup>.

Dar band UVB fototerapisi topikal tedavilere yeterli cevap vermeyen orta şiddetli psoriyazisli hastalar için uygun görülmektedir<sup>63</sup>. Guttat ve plak tip psoriyaziste oldukça etkilidir, ancak eritrodermik ve püstüler psoriyazisi alevlendirebileceğinden bu tip hastalarda kullanılmamalıdır.

UVB’nin akut yan etkileri, eritem, kaşıntı, kserozis, seyrek olarak bül oluşumu ve rekürren herpes simpleks infeksiyonlarında artıştır. Uzun dönemdeki yan etkileri ise fotoyaşlanma ve karsinojenik risktir.

PUVA, 8-metoksipsoralen gibi güçlü bir fotoduyarlandırıcının oral alımından sonra UVA ışığına maruz kalınmasıdır. UVA ışığı daha derine penetre olduğu için özellikle ekstremiteler lezyonları olan hastalarda dar band

UVB'den daha iyi sonuç vermektedir. Ancak tedavi öncesi medikasyonun olmaması, gebe ve çocuklarda da kullanılabilmesi, yan etkilerinin daha az olması nedeniyle UVB daha çok tercih edilmekte ve tedavi algoritmalarında PUVA tedavisinin önüne geçmektedir<sup>62</sup>.

Tedaviye bağlı olarak gözlenen en sık akut yan etki sistemik olarak alınan psoralene bağlı gözlenen bulantı ve kusmadır. Diğer erken dönem yan etkiler fototoksiteye bağlı eritem ve yanıklar, kuruluk ve kaşıntıdır. PUVA'nın en önemli uzun dönem yan etkisi ise melanom dışı deri kanseri riskinde gözlenen artıştır<sup>64</sup>.

**Asitretin:** Bir sentetik A vitamini türevi olan asitretin, etretinatın temel aktif metabolitidir<sup>64</sup>. Keratinosit proliferasyonunu düzenleyip, terminal differansiyasyonunu sağlayarak etki gösterir. Plak, püstüler, palmoplantar, guttat ve eritrodermik psoriyaziste etkilidir. PUVA ve UVB ile kombinasyonu etkinliğini arttırmaktadır<sup>66</sup>. Efektif dozu 25-50 mg/gündür. Doza bağlı yan etkileri vardır. En sık semptomlar keilit, gözler ve ağızda kuruluk, jeneralize pruritus, deride kserozis, alopesi, kas ve eklem ağrısı baş ağrısı ve gastrointestinal semptomlardır<sup>66</sup> Asitretin FDA gebelik X kategorisindedir ve tedavi bitiminden sonra üç yıl gebe kalınmaması gerekmektedir<sup>65</sup>.

**Metotreksat:** Metotreksat 1958'den itibaren psoriyazis tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır<sup>68</sup>. 1972'de ise FDA tarafından psoriyazis tedavisinde onaylanmıştır. Ucuz ve etkili olması nedeniyle sıklıkla orta ve şiddetli plak tip psoriyaziste tercih edilen bir ilaçtır.

Metotreksat (4-amino-10-metil folik asit) bir folik asit analogudur. Dihidrofolat redüktaz ve folat bağımlı enzimleri kompetitif olarak inhibe eder. Temel etkisi timidilat ve pürin sentezini inhibe ederek, DNA ve RNA sentezini azaltmaktır. Aktive T hücrelerin ve keratinositlerin nükleik asit sentezini inhibe ederek antiproliferatif ve antiinflamatuvar etki etmektedir. Psoriyazis vulgaristeki temel mekanizmanın bu terapötik etkisi olduğu düşünülmektedir<sup>69</sup>.

Oral, intramüsküler, intravenöz, subkutan kullanım Şekilleri mevcuttur. Oral alınırsa 30 mg'a kadar olan dozlarda tek defada alınabilir veya doz ikiye bölünebilir. Başlangıç dozu haftada 5-10 mg olmalı, yanıtı göre doz artırılmalıdır. Psoriyaziste maksimum dozun 30 mg'ı geçmemesi önerilmektedir<sup>16</sup>. Metotreksatla birlikte alınan folik asitin yan etkileri azalttığına dair kanıtlar mevcuttur<sup>70,71</sup>. Metotreksat oral alındıktan sonra, 1-2 saat içinde

maksimum kan konsantrasyonuna ulaşır. Ortalama oral biyoyararlanımı %70'dir, ancak %25 ile %70 arasında değişebilir. İntramusküler uygulamada maksimum serum konsantrasyonuna 30-60 dakikada ulaşır<sup>16</sup>.

Genellikle yan etkiler doza ve doz rejimine bağlıdır. Metotreksata bağlı en önemli yan etkiler miyelotoksisite ve hepatotoksisitedir. Hepatotoksisite riski total doz 3 gramın üstünde metotreksat alanlarda ve haftada 100 gramdan fazla alkol tüketenlerde daha yüksektir. Hepatotoksisite takibinde karaciğer fonksiyon testleri ölçümünden karaciğer biyopsisine kadar farklı yöntemler uygulanır. Karaciğer biyopsisi fibrozisi ve sirozu tespitinde standart yöntemdir. Ancak son zamanlarda serum PIIINP (tip III prokollajen aminoterminal propeptit) ölçümünün rutin karaciğer biyopsi ihtiyacını azaltabileceği düşünülmektedir<sup>71</sup>. Metotreksatın diğer yan etkisi kemik iliği depresyonu mortal olabilir. Hastalar erken pansitopeni semptomları (soğuk algınlığı, ateş, dispne, stomatit, kanama) konusunda bilgilendirilmelidir. Diğer sık yan etkileri bulantı, anoreksi, yorgunluk, baş ağrısı ve alopesidir.

Metotreksat gebelik ve emzirme döneminde kesin kontrendikedir. Hem kadın hem erkek hastalara kontrasepsiyon önerilmeli ve ilacın kesilmesini takiben üç ay gebe kalınmamalıdır.

**Siklosporin:** Nötral, güçlü hidrofobik, mantar sporlarından elde edilmiş bir ajandır. Psoriyazis vulgaris tedavisinde 1990'lı yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Siklosporin özellikle plak tip olmak üzere tüm dirençli psoriyazis tiplerinde endikedir. Biyolojiklerin kullanıma girmesiyle geleneksel sistemik tedavi ajanları arasında sayılmaktadır<sup>16</sup>.

Siklosporinin T lenfositler üzerinde baskılayıcı etkisi vardır. Bu etkiyi de antijen sunumu sırasında T hücre yanıtını, lenfokin salınımını, T hücre proliferasyonunu inhibe ederek gösterir. T hücre aktivasyonunda en önemli mekanizma proinflamatuvarlar maddelerin ekspresyonunu arttıran nükleer transkripsiyon faktörleridir. Bu grup transkripsiyon faktörlerinden biri de NFATc (aktive T hücrelerin nükleer faktörü)' dir. T hücre reseptörü tarafından aktive olan fosfolipaz C, membran reseptör fosfolipidlerinden inozitol trifosfatın salınımına neden olur. Sonuçta kalsiyumun intrasellüler konsantrasyonu artar. Kalsiyum kalmoduline bağlanır ve NFATc' nin defosforilasyonunu katalize eden kalsinörin fosfatazı aktive eder. Bu şekilde hedef genlerin regülatuar segmentlerine bağlanır ve transkripsiyonu aktive eder. Siklosporin hücre

içerisinde siklofilin denilen reseptör proteinine bağlanır. Siklofilin-siklosporin kompleksi kalsiyum-kalmodulin-kalsinörin kompleksinin fosfataz aktivitesini inhibe eder. Bu da antijenik uyarının çekirdeğe iletilmesi ve sonraki aşamalarda gerçekleşen sitokin transkripsiyonunu sağlayan aktive T hücrelerinin nükleer faktörü olan NFATc'nin inhibe edilmesine yol açar. Bu yolakla siklosporinin en fazla etkilediği sitokin IL-2'dir. Siklosporin önemli immunolojik maddeleri ve özellikle T hücreleri inhibe ettiği için selektif bir immünsüpresan olarak değerlendirilebilir<sup>73</sup>.

Siklosporinin başlangıç dozu günlük 2.5-3 mg/kg'dır. Doz hastalığın şiddetine bağlı olarak 5mg/kg'a kadar arttırılabilir. Günlük dozun daima ikiye bölünmesi önerilmektedir. Klinik yanıt genellikle ortalama 4. haftada ortaya çıkar, maksimum yanıt ise 8-16. haftalarda izlenir. Eğer hasta 4. haftada günlük 2.5-3 mg/kg doza yanıt vermiyorsa laboratuvar parametreleri değerlendirilerek doz 5mg/kg/güne kadar arttırılabilir. Eğer doz artırımından 4 hafta sonra yine yanıt yoksa tedavi kesilir.

Siklosporin oral alındıktan yaklaşık 2 saat sonra kanda en yüksek düzeyine ulaşır. Siklosporin CYP3A (Sitokrom3A) enzim sistemi ile metabolize olduğu için emilimi bireysel farklılıklar gösterebilir ve diğer ilaçlarla etkileşime girebilir.

Siklosporinin en sık gözlenen yan etkileri böbrek ve gastrointestinal sistemle ilişkilidir. Serum kreatininin ve kan üre nitrojeninde yükselme, kreatinin klirensinde artma, hipomagnezemi ve arteriyel hipertansiyon sık rastlanır. Gastrointestinal sistemde ise bulantı, diyare, şişkinlik, karaciğer enzim yüksekliği, bİLürbin artışı ve jinjival hiperplazi gibi belirti ve bulgulara neden olabilir. Daha nadir olarak parestezi, kas ağrısı, baş ağrısı, tremor ve hipertrikoza neden olabilir<sup>16</sup>.

Siklosporinin gebelikte alımı önerilmemektedir. Hayvanlarda teratojenik olmadığı saptanmakla birlikte sınırlı deneyimler preeklampsi ve düşük doğum ağırlıklı doğum gibi komplikasyonları arttırdığı göstermektedir. Siklosporin tedavisi sırasında emzirmeye ara verilmesi önerilmektedir.

### **Biyolojik Ajanlar**

**Adalimumab:** Rekombinant insan Ig G1 (İmmünglobulin G1) monoklonal antikorudur. Sadece insan kaynaklıdır<sup>74</sup>. Psoriyazis tedavisi için onayı Kasım 2007'de almıştır. Orta ve şiddetli kronik plak tip psoriyazis vulgaris tedavisinde

kullanılmaktadır. Adalimumab yüksek affinite ve spesifite ile çözünebilir TNF- $\alpha$ 'ya bağlanır ve TNF'nin biyolojik fonksiyonunu hücre yüzeyindeki p55 ve p75 reseptörleri ile bağlantısını keserek gösterir. Aynı zamanda TNF tarafından düzenlenen ve indüklenen biyolojik yanıtları da baskılar. Adalimumab tedavisinden sonra CRP ve sedimentasyon gibi akut faz reaktanlarının ve serum sitokinlerinin düzeyi düşer.

Adalimumab sadece subkutan uygulanır. Tedavi başlangıcında 80 mg, birinci haftada 40 mg ve takiben iki haftada bir 40 mg dozunda uygulanır.

Subkutan uygulamadan sonra  $131\pm56$  saatte maksimum serum konsantrasyonuna ulaşır. Ortalama biyoyararlanımı %64' dür.

En sık görülen yan etkiler hastaların yaklaşık %20' sinde görülen enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır (eritem, kaşıntı, ağrı, ödem). Adalimumab kullanımı infeksiyonlara neden olabilir. Özellikle üst solumun yolu infeksiyonları ve üriner infeksiyonlar görülür. Pnömoni, septik artrit, erizipel, sellülit, piyelonefrit, divertikülit, proteze bağlı ve cerrahilerden sonra oluşan infeksiyonlar gibi ciddi infeksiyonlar da görülebilir. Nadiren trombositopeni ve lökopeni gibi hematolojik yan etkiler oluşabilir. Diğer nadir yan etkiler ciddi alerjik reaksiyonlardır (kızarıklık, ürtiker, nefes almada güçlük, anjiyoödem)<sup>16</sup>. Yan etkiler özellikle yaşlı hastalarda daha sık görülür.

Adalimumabın gebelik ve emzirme döneminde kullanılması önerilmemektedir.

**Etanersept:** TNF' yi nötralize eden çözünebilir TNF reseptörüdür. Eylül 2004'de kronik orta ve şiddetli psoriyazis vulgariste tedavi onayı almıştır. Etanersept rekombinan DNA teknolojisi ile üretilmiş. TNF- $\alpha$  reseptörü ve insan İg G'nin Fc parçasının birleşmesiyle elde edilen füzyon proteinidir. Etanersept proinflamatuvar sitokin olan TNF- $\alpha$ 'yı kompetitif olarak bloke eder ve hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimine engel olur<sup>75</sup>.

Haftalık olarak 2x25 veya 2x50 mg dozlarında subkutan olara uygulanır. Yavaşça injeksiyon alanından emilir. Ortalama biyoyararlanımı %60'dır. Maksimum serum konsantrasyonuna ortalama 51 saatte ulaşır<sup>16</sup>.

Etanerseptin en sık yan etkileri injeksiyon yeri reaksiyonları ve üst solunum yolu infeksiyonlarıdır. Sıklıkla kaşıntıya neden olabilmektedir. Nadir diğer yan etkileri ise trombositopeni, anemi, lökopeni, ürtiker, anjiyoödem, pnömoni, sellülit ve sepsis gibi ciddi infeksiyonlar, tüberküloz reaktivasyonu, kilo

alımıdır. Malignite riski ve infeksiyon açısından hastaların takip edilmesi gerekmektedir<sup>16</sup>. Gebelik ve emzirme döneminde kullanımı önerilmemektedir.

**İnfliksımab:** Yüksek afinite ve spesifite ile TNF- $\alpha$  ya bağlanan monoklonal antikordur. Mürin ve insan DNA sekanslarından elde edilen fare ve insan kaynaklı kimerik monoklonal Ig G1 antikorudur<sup>75</sup>. Eylül 2005'de orta ve şiddetli psoriyazis vulgariste tedavi onayı almıştır.

İnfliksımabın etkisini endotelyal hücrelerdeki adezyon moleküllerinin upregülasyonunu azaltarak, antijen sunan hücreler ve T hücrelerden proinflamatuvar sitokin salınımına engel olarak ve keratinosit proliferasyonunu inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir.

İnfliksımab 5mg/kg dozunda intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. İnfüzyonlar başlangıç dozundan sonra 2.hafta, 6. hafta ve takiben 8 haftada bir uygulanır.

İnfliksımab romatoid artrit ve ankilozan spondilit, Crohn hastalığı gibi farklı endikasyonlarda da kullanıldığı için diğer biyolojik ajanlara göre uzun dönem güvenlik bilgisi bulunmaktadır. En sık yan etkisi infüzyon reaksiyonlarıdır. Ürtiker, flushing, pruritus, baş ağrısı, titreme gibi bulgular izlendiği gibi anafilaktik reaksiyonlar sonucu kardiyopulmoner arrest gibi mortal yan etkiler de ortaya çıkabilir<sup>76</sup>. Hastaların %10-30'unda infliksımaba karşı antikorlar oluşur. Bu hastalarda infüzyon reaksiyonu gelişme riski artmıştır<sup>76</sup>. İnfleksımab diğer biyolojik ajanlarda olduğu gibi infeksiyon riskini artırır. Klinik çalışmalarda birden fazla infeksiyon sıklığı plasebo grubunda %36.4, infliksımab grubunda ise %52 olarak raporlanmıştır<sup>78</sup>. Diğer yan etkiler karaciğer enzimlerinde yükselme, pansitopeni, vaskülitir.

Gebelik ve emzirme döneminde kullanımı önerilmemektedir. Uzun yarılanma ömrü nedeniyle son infüzyondan sonra altı ay kontrasepsiyon önerilmektedir.



## GEREÇ ve YÖNTEMLER

### Etik Kurul İzni

'Plak tip psoriasis vulgaris klasik sistemik tedavi (metotreksat ve siklosporin) ile biyolojik tedavilerin (adalimumab, etanersept, infliksimab) etkinlik karşılaştırması' başlıklı bu tez çalışması Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 2009/130 karar numaralı izni ile yapılmıştır.

Bu çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğinde psoriasis tanısı alan ve sistemik tedavi başlanan hastaların dosyalarının retrospektif incelemesiyle yapıldı. Çalışma grubunu, Haziran 2009-Ağustos 2011 tarihleri arasında, polikliniğimizde kronik plak tip psoriasis vulgaris nedeniyle izlenen 18 yaşından büyük 42 erişkin hasta oluşturdu. Polikliniğimizde psoriasis vulgaris tanısı almış ve bu nedenle metotreksat, siklosporin veya biyolojik ajan (etanersept, adalimumab, infliksimab) tedavisi uygulanmış hastalar çalışmamıza dahil edildi. Son 15 gün içinde lokal ve bir ay içerisinde sistemik psoriasis tedavisi almış hastaların verileri değerlendirilmeye alınmadı. Tüm uygulama tek bir araştırmacı tarafından yürütüldü. Psoriasis tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Gerekliğinde hastalara telefonla ulaşılarak eksik veriler tamamlanmaya çalışıldı. Çalışmaya metotreksat alan 15, siklosporin alan 11, adalimumab alan 11 ve etanersept alan 5 hasta alındı. Ek tedavi verilmek zorunda kalınan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, meslek, eğitim düzeyi, hastalık başlangıç yaşı, sigara ve alkol kullanımı, eşlik eden hastalıkları ve tırnak ve eklem tutumu olup olmadığı ile ilgili verileri dosyaları taranarak kaydedildi. Tüm hastaların sistemik tedaviye başlamadan önce ve tedavi bitiminde ölçülen boy, kilo ve bel çevresi değerleri not edildi. Bu değerlere göre vücut kitle indeksi (VKİ)=Vücut Ağırlığı (kg)/Boy Uzunluğunun Karesi' formülü ile hesaplandı. Obezite, VKİ hesaplaması ile değerlendirildi. Hastalar WHO (World Health Organization; Dünya Sağlık Örgütü) sınıflamasına göre VKİ 18.5 altı ise düşük kilolu, 18.5-24.9 aralığında ise normal kilolu, 25-29.9 aralığında ise aşırı kilolu, 30 ve üstü ise obez olarak değerlendirildi<sup>79</sup>.

Polikliniğimizde biyolojik ajanlara başlama kriterleri ve hastaların takibinde Türkiye psoriasis biyolojik ajan kullanım kılavuzu rehber alınmaktadır<sup>10</sup>. Sistemik tedavi planlanan her psoriasis hastasının tedaviye

başlamadan önce, tedavi sırasında ve bitiminde kan tetkikleri ve gerekli taramaları yapılmaktadır. Hastalara tedavi başlangıcı ve bitiminde yapılan DYKİ anketi değerleri, tedavi başlangıcı, 1. ay, 2. ay, 3. ay, 4. ay, 5. ay ve 6. ayda kaydedilen PAŞİ ve VYA değerleri dosyalarından not edilmiştir. Hastalık şiddeti PAŞİ ve VYA ile değerlendirilen hastaların, eklem ve tırnak tutulumu olup olmadığı, daha önce aldıkları sistemik tedavilere yanıtları ve oluşan yan etkiler, kontrendikasyonlar ve laboratuvar bulguları göz önüne alınarak sistemik tedavi başlanmıştır.

Metotreksat alan hastalarda tedavi 15 mg/hafta olacak şekilde başlanarak klinik yanıtı göre oral veya subkutan 10-25 mg/hafta dozlarında değişen şekilde uygulanmıştır. Siklosporin alan hastalarda tedavi 3 mg/kg/gün şeklinde başlanıp cevaba göre 5 mg/kg/gün dozuna kadar artırılmıştır. Adalimumab başlangıç haftası 80 mg, 1. hafta 40 mg ve takiben iki haftada bir 40 mg subkutan şeklinde uygulanmıştır. Etanersept ise ilk 3 ay süre haftada 2 defa 50 mg, sonraki aylarda ise haftada 2 defa 25 mg dozunda verilmiştir. İnfliksimab alan 1 hastamıza 5 mg/kg dozunda 0, 2, 6. haftalarda ve takiben 8 haftada bir uygulanmıştır. Ancak infliksimab alan tek hasta olduğu için verileri çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların tüm kaydedilen verileri istatistiksel olarak yorumlanmıştır.

#### **İstatistiksel analiz:**

Veriler SPSS 11.5 paket programına girildikten sonra sürekli ölçümlere ait normallik kontrolleri Shapiro Wilk testi ile test edilmiş ve yaşam kalite indeksi ile ağırlık değerleri normal dağılım gösterirken PAŞİ ve VYA indeksleri normal dağılım göstermemektedir. Her bir ilaç tedavisinde, yaşam kalite indeksleri ile ağırlık ölçümlerinin başlangıç ve 6 ay sonraki ölçümlerin arasındaki farklılıklar Paired Samples t testi ile test edilirken, PAŞİ ve VYA indekslerinin farklı zamanlardaki ölçümleri Friedmann testi ile test edilmiştir. Friedmann testine ait ikili karşılaştırmalar için Dunn testi yapılmıştır. Paired samples t testine ait tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma değerleri verilirken, Friedmann testine ait tanımlayıcı istatistikler için medyan ve % 25-75 çeyreklik değerleri verilmiştir. DYKİ ve PAŞİ ilişkisi Pearson korelasyon katsayısına göre test edilmiştir. Her bir haftadaki PAŞİ değerlerinin pozitif negatif ölçümleri, kullanılan ilaçlar bakımından karşılaştırılmaları için Pearson ki kare ve Likelihood ratio ki kare testleri ile test edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler olarak sayı ve

yüzde değerleri verilmiştir. Cinsiyetlere göre BMI, kilo ve bel çevresi arasındaki farklılıklar Student t testi ile test edilmiştir. Analizler SPSS 11.5 ve MedCalc 11.6.1 istatistik paket programlarında yapılmıştır. İstatistik anlamlılık olarak  $p < 0.05$  alınmıştır.

## BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen toplam hasta sayısı 42 olup 24'ü (%57,1) kadın, 18'i (%42,9) erkekti. Kadın/erkek oranı 1.13 olarak saptandı. Hastaların ortalama yaşı  $45.9 \pm 13.4$  olarak belirlendi. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı  $30.0 \pm 13.4$  olarak bulundu (Tablo 1).

Eğitim düzeyi: Hastaların eğitim düzeyi değerlendirildiğinde; 23'ünün (%54,7) ilköğretim, 12'sinin (%28,6) lise ve 7'sinin (%16,7) üniversite mezunu olduğu saptandı. Hastalık şiddeti ile eğitim düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,15$ ).

**Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri ve DYKİ değerleri.**

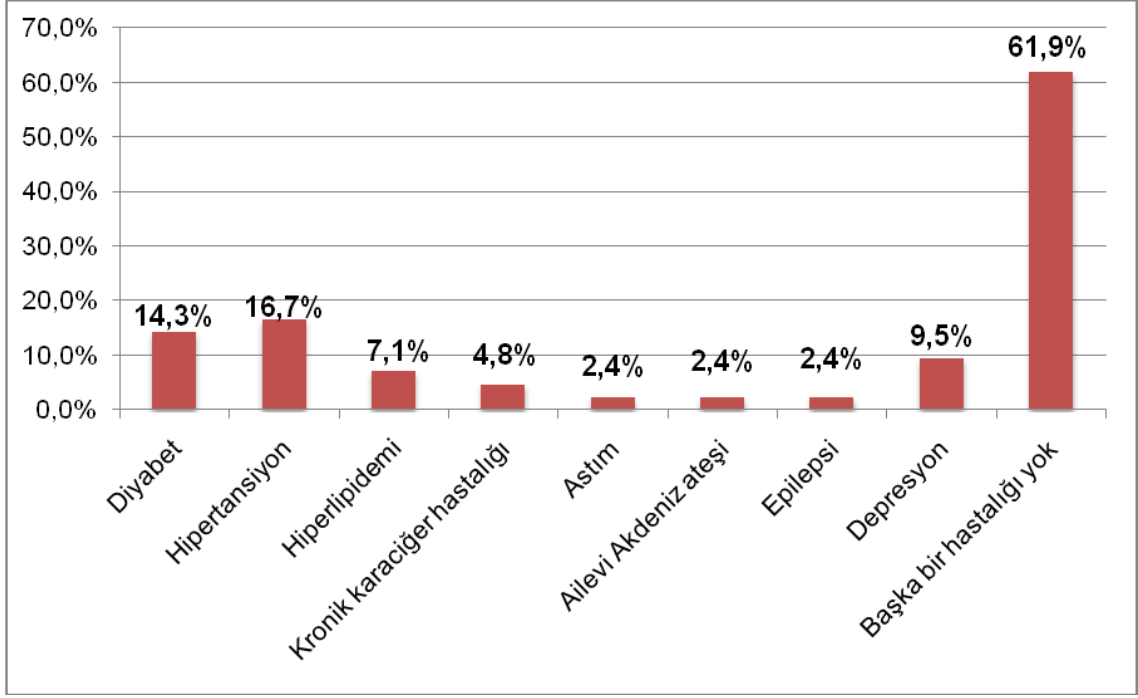
|                     | <b>Ortalama <math>\pm</math> Standart Sapma</b> |
|---------------------|---|
| <b>Yaş</b>          | 45.9 $\pm$ 13,4                                 |
| <b>Başlama yaşı</b> | 30.0 $\pm$ 13.4                                 |
| <b>Boy</b>          | 167.3 $\pm$ 8.4                                 |
| <b>Kilo</b>         | 79.5 $\pm$ 12.7                                 |
| <b>VKİ</b>          | 28.3 $\pm$ 5.3                                  |
| <b>Bel çevresi</b>  | 106 $\pm$ 18.3                                  |
| <b>DYKİ 0</b>       | 12.5 $\pm$ 6.1                                  |
| <b>DYKİ 6</b>       | 4.5 $\pm$ 3.14                                  |
| <b>Kilo 6</b>       | 79.7 $\pm$ 12.2                                 |

Sigara kullanımı: Hastaların 17'sinin (%40,5) sigara kullandığı, 25'inin (%59,5) sigara kullanmadığı tespit edildi. Sigara ve hastalık şiddeti ilişkisi değerlendirildiğinde PAŞİ 0. hafta düzeyi sigara içenlerde  $12,37 \pm 6,45$ , sigara içmeyenlerde ise  $11,83 \pm 7,79$  olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Alkol kullanımı: Hastaların 1'inin (%2,4) alkol kullandığı, 41'inin (%97,6) alkol kullanmadığı tespit edildi.

Eşlik eden hastalıklar: Hastaların 16'sında (%38,1) en az bir kronik hastalık bulunmaktaydı. Hastaların 5'inde (%11,9) ise birden fazla kronik hastalık bulunmaktaydı. 6 hastada (%14,2) diyabetes mellitus (DM), 7 hastada (%16,6) hipertansiyon (HT), 2 hastada (%4,8) kronik karaciğer hastalığı, 3

hastada (%7,1) hiperlipidemi (HL), 1 hastada (%2,4) astım, 1 hastada (%2,4) FMF (Familial Mediterranean Fever; Ailevi Akdeniz Ateşi), 1 hastada (%2,4) epilepsi, 4 hastada (%9,5) depresyon tanısı mevcuttu. 3 hastada DM, HT ve HL birlikte bulunmaktaydı. 26 hastanın (%61,9) ise herhangi bir hastalığı bulunmamaktaydı (Şekil 1).



**Şekil 1: Hastaların sağlık durumu.**

Hastaların 32'sinde (%76,2) tırnak tutulumu bulunduğu, 10'unda (%23,8) ise tırnak bulgusu olmadığı saptandı.

Hastalardan 8'inde (%19) eklem tutulumu bulunduğu, 34'ünde (%81) eklem tutulumu bulunmadığı saptandı.

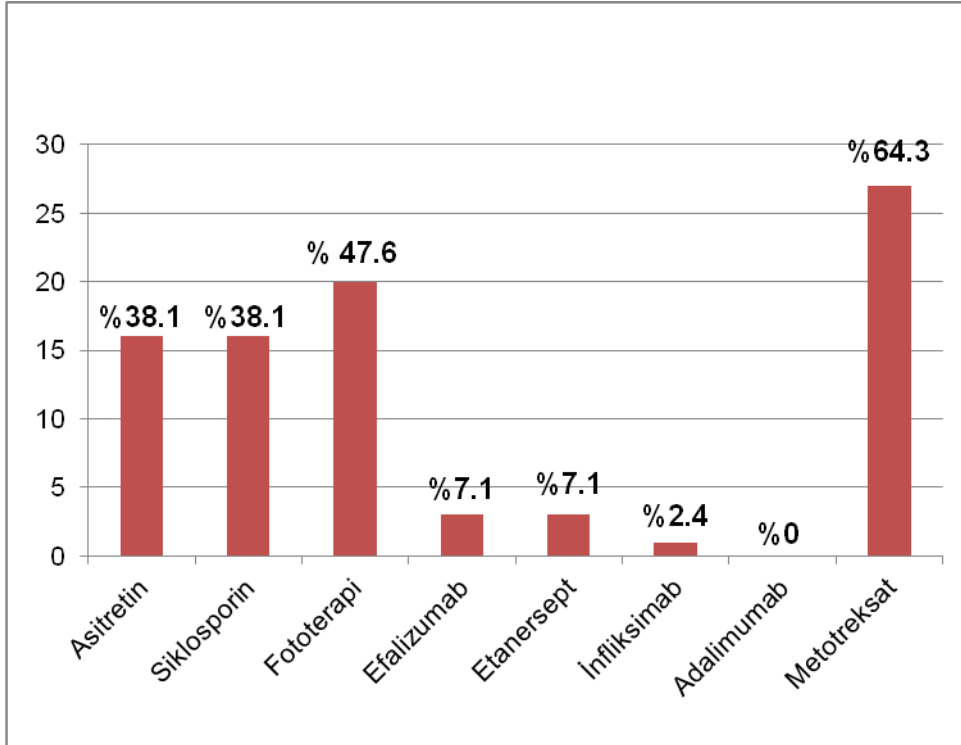
Hastaların boy ve kilo değerlerine bakıldığında ortalama boy uzunluğunun  $167.3 \pm 8.4$ , ortalama kilonun  $79.5 \pm 12.7$ ; kadınlarda ortalama kilonun  $77.13 \pm 13.45$  kg, erkeklerde ise  $82.78 \pm 11.35$  kg olduğu saptandı. VKİ hesaplandığında kadınlarda VKİ'nin daha yüksek olduğu tespit edildi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Bel çevresi ölçümlerinde hem kadın, hem erkek hastaların bel çevresinin fazla olduğu saptanmıştır (ortalama  $106 \pm 18.3$ ). Kadınların bel çevresi erkeklerden daha geniş olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p > 0,05$ , Tablo 2).

**Tablo 2: Kadın ve erkek hastaların kilo, VKİ ve bel çevresi değerleri.**

|                    | <b>Kadın</b><br>(n=24) | <b>Erkek</b><br>(n=18) | <b>P*</b> |
|--------------------|------------------------|------------------------|-----------|
| <b>Kilo</b>        | 77.13 ± 13.45          | 82.78 ± 11.35          | 0,158     |
| <b>VKİ</b>         | 28.94 ± 6,39           | 27,53 ± 3,58           | 0,404     |
| <b>Bel çevresi</b> | 109,63 ± 21,82         | 103,0 ± 11,81          | 0,251     |

\*: Student t testi

**Hastaların Önceki Sistemik Psoriyazis Tedavileri:** Hastaların 11'i (%26,1) daha önce hiç sistemik tedavi almamıştı, 31 hasta ise (%73,9) en az bir sistemik tedaviyi kullanmıştı. Biyolojik ajan başlanan hastaların hepsi ise daha önce en az iki sistemik tedaviyi kullanmışlardı. Sistemik tedavilerden en çok kullanılan ajanın metotreksat olduğu saptandı (27 hasta:%64,3). 20 hastanın (%47,6) fototerapi, 16 hastanın (%38,1) asitretin, 16 hastanın (%38,1) siklosporin, 3 hastanın (%7,1) efalizumab, 3 hastanın (%7,1) etanersept, 1 hastanın (%2,4) ise infliksimab kullanım öyküsü mevcuttu. Biyolojik ilaçlarla tedavi edilen hastaların 6'sı daha önce de bir biyolojik kullanım öyküsüne sahipti (Şekil 2).



**Şekil 2: Hastaların almış oldukları tedavilere göre dağılımı.**

Hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 6. ayında bakılan yaşam kalite indeksleri değerlendirildiğinde tüm tedavi alan hastaların DYKİ indeksinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu saptanmıştır (Adalimumab için  $p<0,01$ , siklosporin için  $p<0,01$ , metotreksat için  $p<0,001$ , etanersept için  $p=0,05$ , Tablo 3).

**Tablo 3: Hastaların kilo ve DYKİ değerlerinin tedavilerle değişimi.**

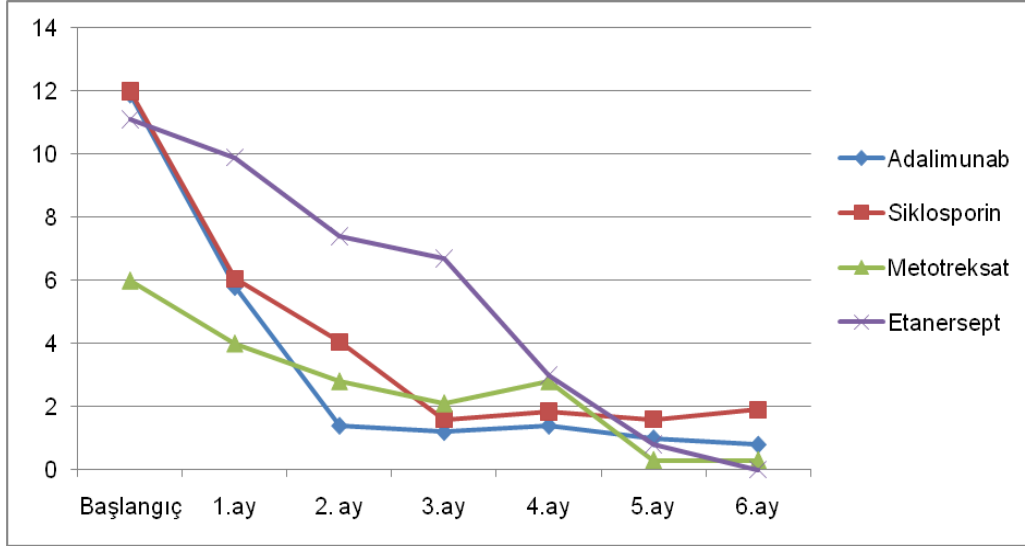
| TEDAVİ                       | Parametre | Başlangıç  | 6.ay       | P*     |
|------------------------------|-----------|------------|------------|--------|
| <b>Adalimumab</b><br>(n=11)  | Kilo      | 85.8± 9.9  | 86.7 ± 9.8 | 0,167  |
|                              | DYKİ      | 12.2 ± 5.7 | 4.4 ± 3.4  | 0,003  |
| <b>Siklosporin</b><br>(n=11) | Kilo      | 77.4±14.3  | 77.1±13.4  | 0,671  |
|                              | DYKİ      | 10.8±3.9   | 5.2±3.2    | 0,004  |
| <b>Metotreksat</b><br>(n=15) | Kilo      | 75±10.9    | 75.7±11.3  | 0,146  |
|                              | DYKİ      | 12.3±7.3   | 3.73±2.9   | <0,001 |
| <b>Etanersept</b><br>(n=5)   | Kilo      | 78.2±13.1  | 81.6±13.7  | 0,014  |
|                              | DYKİ      | 18.2±5.7   | 6±3.6      | 0,013  |

\*: Paired Samples t testine ait p değerleri

**Metotreksat Kullanan Hastalarda PAŞİ ve VYA Değişimi:** Metotreksat alan hastalarda PAŞİ 0. hafta değerinin 1, 2, 3, 4, 5. ve 6. aylardaki PAŞİ değerlerine göre anlamlı olarak azaldığı saptandı. PAŞİ 1. ve 2. ay değerlerinde gerilemenin 3, 4, 5 ve 6. aylara göre anlamlı olarak azaldığı saptandı. VYA ölçümleri değerlendirildiğinde 0. hafta ile 1, 2, 3, 4, 5 ve 6. aylardaki VYA değerleri arasında anlamlı gerileme olduğu saptandı. 1 ve 2. aydaki VYA değerleri ile 3, 4, 5 ve 6. aylardaki VYA değerleri arasındaki fark anlamlı olarak bulundu. 3. ay VYA değerleri ile 4, 5 ve 6. aylardaki VYA değerleri arasındaki fark da anlamlı olarak bulundu ( $p<0,001$ , Tablo 4).

**Siklosporin Kullanan Hastalarda PAŞİ ve VYA Değişimi:** Hastaların PAŞİ 0. ay değerleri ile 1, 2, 3, 4, 5 ve 6. hafta değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu. PAŞİ 1 ve 2. ay değeri ile 3, 4, 5 ve 6. aylardaki değerler arasında da anlamlı azalma saptandı ( $p<0,001$ ). Diğer aylarda ise istatistiksel farklılık saptanmadı. Bu hastaların VYA değerlerine bakıldığında başlangıç değeri ile ilerleyen tüm aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. 1. aydaki VYA ölçümü ile 3, 4, 5 ve 6. aylardaki VYA değerleri

arasında anlamlı farklılık mevcuttu. 2. aydaki VYA ölçümünde ise 4, 5 ve 6. aylardaki değerlere göre anlamlı düzeyde azalma mevcuttu ( $p<0,001$ ). Siklosporinle ilk aylarda belirgin iyileşme görülürken, sonraki aylarda iyileşmenin azaldığı saptandı (Tablo 4).



**Şekil 3: ilaçların aylara göre PAŞİ değişimine etkisi.**

**Adalimumab Kullanan Hastalarda PAŞİ ve VYA Değişimi:** Adalimumab tedavisi uygulanan psoriyazis hastalarında PAŞİ ve VYA indeksleri bakımından farklılıklar anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Farklılıklar incelendiğinde başlangıç PAŞİ ölçümü ile diğer tüm tekrarlanan ölçümler arasında farklılıklar anlamlı bulunmuş ve her bir sonraki ayda yavaş yavaş azalma gözlenmiştir. VYA değerlerine bakıldığında ise 2, 3, 4, 5 ve 6. aylardaki ölçümlerin 0. ve 1. aya göre istatistiksel anlamlı azaldığı saptanmıştır ( $p<0,001$ , Tablo 4).

**Etanersept Kullanan Hastalarda PAŞİ ve VYA Değişimi:** PAŞİ 0 ve 1. ay değerlerinin 4, 5 ve 6 ay değerlerine göre istatistiksel anlamlı şekilde azaldığı saptandı. VYA değerlerinde de benzer sonuçlar elde edildi. Bu veriler değerlendirildiğinde PAŞİ ve VYA indeksleri bakımından anlamlı farklılıklar bulunmuştur( $p<0,001$ ,Tablo4).



**Tablo 4: Hastaların PAŞİ ve VYA değerlerinin aylara göre değişimi.**

| TEDAVİ                       | Parametre | Başlangıç          | 1. Ay                          | 2. Ay                           | 3. Ay                             | 4. Ay                           | 5. Ay                           | 6. Ay                           | P*     |
|------------------------------|-----------|--------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------|
| <b>Adalimumab</b><br>(n=11)  | PAŞİ      | 11.9<br>[8.8-23.9] | 5.8<br>[1.9-10.6] <sup>†</sup> | 1.4<br>[0.3-4.2] <sup>*,†</sup> | 1.2<br>[0-2] <sup>*,†</sup>       | 1.4<br>[0-2.7] <sup>*,†</sup>   | 1<br>[0-1.7] <sup>*,†</sup>     | 0.8<br>[0-2.4] <sup>*,†</sup>   | <0.001 |
|                              | VYA       | 15<br>[7-24.5]     | 7<br>[1-9.7]                   | 1<br>[0.2-4] <sup>*,†</sup>     | 1<br>[0-2] <sup>*,†</sup>         | 1<br>[0-2] <sup>*,†</sup>       | 1<br>[0-1] <sup>*,†</sup>       | 0.5<br>[0-1] <sup>*,†</sup>     | <0.001 |
| <b>Siklosporin</b><br>(n=11) | PAŞİ      | 12<br>[9.8-16.8]   | 6.05<br>[1.2-7.9] <sup>*</sup> | 4.05<br>[0-5.6] <sup>*</sup>    | 1.6<br>[0-5] <sup>*</sup>         | 1.85<br>[0-3.6] <sup>*,†</sup>  | 1.6<br>[0-3.6] <sup>*,†</sup>   | 1.9<br>[0-2.8] <sup>*,†</sup>   | <0.001 |
|                              | VYA       | 17<br>[11-21]      | 6<br>[1-10]                    | 5<br>[0-6] <sup>*</sup>         | 1.5<br>[0-6] <sup>*,†</sup>       | 1.5<br>[0-3] <sup>*,†</sup>     | 1<br>[0-3] <sup>*,†</sup>       | 1.5<br>[0-2] <sup>*,†</sup>     | <0.001 |
| <b>Metotreksat</b><br>(n=15) | PAŞİ      | 6<br>[5.3-12.6]    | 4<br>[2.3-10.1] <sup>*</sup>   | 2.8<br>[1.6-6.2] <sup>*</sup>   | 2.1<br>[0.7-3.9] <sup>*,†,‡</sup> | 2.8<br>[0-3.9] <sup>*,†,‡</sup> | 0.3<br>[0-3.1] <sup>*,†,‡</sup> | 0.3<br>[0-3.1] <sup>*,†,‡</sup> | <0.001 |
|                              | VYA       | 7<br>[6-16.2]      | 6<br>[3.6-12.2] <sup>*</sup>   | 3<br>[2-6] <sup>*</sup>         | 2<br>[1-5] <sup>*,†,‡</sup>       | 2<br>[0-4.7] <sup>*,†,‡,#</sup> | 2<br>[0-3.7] <sup>*,†,‡,#</sup> | 2<br>[0-3] <sup>*,†,‡,#</sup>   | <0.001 |
| <b>Etanersept</b><br>(n=5)   | PAŞİ      | 11.1<br>[7.6-11.7] | 9.9<br>[6.9-11.6]              | 7.4<br>[5.7-12.3]               | 6.7<br>[2.4-5.6] <sup>*</sup>     | 3<br>[2.4-5.6] <sup>*,†</sup>   | 0.8<br>[0-5.7] <sup>*,†,‡</sup> | 0<br>[0-8.1] <sup>*,†,‡</sup>   | 0,002  |
|                              | VYA       | 15<br>[11.2-16.2]  | 15<br>[8.2-16]                 | 15<br>[7-16.2]                  | 10<br>[6.1-13] <sup>*,†</sup>     | 2<br>[0.3-14] <sup>*,†</sup>    | 1<br>[0-13] <sup>*,†,‡</sup>    | 0<br>[0-11] <sup>*,†,‡</sup>    | <0.001 |

\*: başlangıç ölçümleri arasındaki farklılıkları, †; 1. Aydaki farklılıkları göstermektedir. ‡: 2. Aydaki farklılıkları göstermektedir. #: 3. Aydaki farklılıkları vermektedir.

Hastaların PAŞİ 75 ve PAŞİ 90 yanıtına bakıldığında sadece 4. ve 8. hafta PAŞİ 75 değerlerinde ilaçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 5).

**Tablo 5: Hastaların PAŞİ 75 ve 90'a ulaşma yüzdesi.**

| TEDAVİ             | 4. Hafta |         | 8. Hafta |         | 12.hafta |         | 16. Hafta |         | 24. Hafta |         |
|--------------------|----------|---------|----------|---------|----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
|                    | PAŞİ 75  | PAŞİ 90 | PAŞİ 75  | PAŞİ 90 | PAŞİ 75  | PAŞİ 90 | PAŞİ 75   | PAŞİ 90 | PAŞİ 75   | PAŞİ 90 |
| Adalimumab (n=11)  | %54.5    | %18.1   | %81.8    | %27.2   | %81.8    | %54.5   | %81.8     | %36.3   | %72.7     | %36.3   |
| Siklosporin (n=11) | %27.2    | %18.1   | %45.4    | %36.3   | %54.5    | %36.3   | %63.6     | %36.3   | %72.7     | %36.3   |
| Metotreksat (n=15) | %6.6     | %6.6    | %26.6    | %20     | %40      | %26.6   | %46.6     | %40     | %53.3     | %53.3   |
| Etanersept (n=5)   | %0       | %0      | %20      | %0      | %20      | %20     | %60       | %0      | %60       | %60     |

Dördüncü hafta PAŞİ 75 parametresinin kullanılan ilaçlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği saptanmıştır ( $p=0,0207$ ). Farklılıklar araştırıldığında ise PAŞİ 75'e ulaşan hastalar içerisinde adalimumab ile metotreksat arasında farklılık ( $p=0,006$ ) ve adalimumab ile etanersept arasında farklılık anlamlıdır ( $p<0,001$ ).

Sekizinci hafta PAŞİ 75 parametresinin kullanılan ilaçlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ( $p=0,025$ ). Farklılıklar incelendiğinde PAŞİ 75'e ulaşan hasta bakımından adalimumab ile etanersept arasında farklılık görülmüştür ( $p=0,001$ ).

Hastaların 1. ayda PAŞİ 75'e ulaşma yüzdelerine bakıldığında en hızlı etkili ilacın adalimumab, en yavaş etkili ilacın ise etanersept olduğu saptanmıştır. Etanersept yavaş etkili olmakla birlikte 6. ayda en fazla düzelme sağlayan ilaç olmuştur. 1.ay PAŞİ 90 değerlendirildiğinde ise siklosporinin adalimumabla aynı oranda tama yakın silinme sağladığı görülmüştür (Tablo 5, Şekil 3).

Sistemik tedavi alan hiçbir hastada tedavinin kesilmesini gerektirecek ciddi yan etkiler gözlenmemiştir. Metotreksat alan hastalarda %20 oranında gastroentestinal yan etkiler (bulantı ve kusma) görülmüştür. Siklosporin alan 2

hastada tansiyon yüksekliği tespit edilmiş ve bu yüksekliğin doz dūřulmesi ile gerilediği saptanmıştır. Siklosporin alan bütun kadın hastalar kılınma artışından yakınmıştır. Bunun dışında herhangi bir yan etki not edilmemiştir.

Hastaların tedaviye başlamadan önceki ve tedavinin 6. ayında vücut ağırlığı değerlerine bakıldığında metotreksat, siklosporin ve adalimumab alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı kilo azalışı veya artışı bulunmadığı saptandı ( $p>0,05$ ). Sadece etanersept alan hastalarda kilo artışı olduğu ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p<0,05$ , Tablo 3).

## TARTIŞMA

Psoriyazis etyolojisi tam olarak bilinmeyen, inflamasyon ve hiperproliferasyon ile karakterize kronik ve tekrarlayıcı bir deri hastalığıdır. Genel popülasyonun %1-3'ünde görülen, kadın ve erkekte eşit oranda rastlanılan hastalık her yaş grubunu etkileyebilmektedir<sup>80</sup>.

En sık görülen form kronik plak tip psoriyazistir. Tüm psoriyazis hastalarının %80 ile %90'ı bu tip lezyonlara sahiptir<sup>8</sup>. Tanı genellikle öykü, klinik ve histopatolojik bulgulara göre konulmaktadır. Genellikle hayati bir tehlike oluşturmamasına rağmen yaşam boyu devam etmesi, önceden tahmin edilemeyen ataklar göstermesi ve henüz kesin bir tedavinin bulunmaması nedeniyle psoriyazis hastasının tedavi ve takibi büyük önem taşımaktadır.

Hastanın yaşı, cinsiyeti, eşlik eden hastalıkların varlığı, önceki tedavileri ve bu tedavilere yanıtı, hastalığın klinik tipi, yaygınlığı ve şiddeti, eklem tutulumu bulunması, yaşamı tehdit eden sistemik hastalık varlığı tedaviyi belirlemede yol göstericidir<sup>11</sup>.

Biz de çalışmamızda orta ve şiddetli psoriyazis vulgaris olan hastaların sosyodemografik verilerini, klinik özelliklerini ve daha önce kullandıkları tedavileri saptadık. Hastalık şiddeti ve klinik düzelmeyi PAŞİ, VYA skorlama sistemi ve DYKİ anketi ile değerlendirdik. Tedavi başlangıcından 6. aya kadar olan süreçte PAŞİ, VYA ve DYKİ parametrelerindeki değişimi karşılaştırdık. ilaçların etkinliğini değerlendirmek için PAŞİ 75 ve 90 yanıtını hesapladık.

Çalışmamızda kadın ve erkek hasta sayısının birbirine yakın, ancak kadın hasta sayısının daha fazla olduğu tespit edilmiştir, ancak kontrol grubu olmadığı için istatistiksel olarak değerlendirilememiştir. Yapılan birçok çalışmada psoriyazisin her iki cinsiyette eşit sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir<sup>1,3</sup>. Ülkemizde ise, Kundakçı ve ark. tarafından, psoriyazisli hastalarla yapılan bir çalışmada kadın cinsiyetin fazla olduğu saptanmıştır<sup>2</sup>.

Çalışmamızda psoriyazis hastalarının ortalama yaşı  $45.9 \pm 13.4$  olarak saptandı. Psoriyazis ortalama başlangıç yaşı ise  $30.0 \pm 13.4$  olarak bulundu. Literatürde psoriyazisin her yaşta başlayabileceği, ancak hastaların %85'inde 40 yaşından önce başladığı belirtilmektedir<sup>81</sup>. Bizim çalışmamız bu sonucu desteklemektedir.

Hastaların eğitim düzeyi değerlendirildiğinde; 23'ünün (%54.7) ilköğretim, 12'sinin (%28.6) lise ve 7'sinin (%16.7) ise üniversite mezunu olduğu saptandı. 2009 Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre Türkiye'de ilköğretim mezunu %32, okuma ve yazma bilip okul mezunu olmayan %23.76, ortaokul mezunu %4.82, zorunlu olan ilköğretim mezunu %13.6, lise mezunu %18.1, yüksekokul ya da fakülte mezunu %7.55 olarak saptanmıştır. Bu verilerle birlikte değerlendirildiğinde polikliniğimizde takip edilen psoriyatik hastaların eğitim düzeyinin Türkiye ortalamasına yakın durumda olduğu söylenebilir. Hastalık şiddeti ile eğitim düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Psoriyazis fiziksel travma, stres, sistemik steroid kullanımı, aşırı alkol kullanımı ve sigara gibi birçok çevresel faktörle ağırlaşmaktadır. Sigara, nötrofil kemotaksisini değiştirerek, TNF, TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$  gibi sitokinlerin salınımını artırarak psoriyazisi arttırıcı etki göstermektedir. Özellikle palmoplantar psoriyazis ile sigara ilişkisi belirgindir<sup>44</sup>. Gerdes ve ark. tarafından 1203 psoriyazis hastasının dahil edildiği çalışmada sigara kullanım oranı %43.3 olarak tespit edilmiştir<sup>82</sup>. Fortes ve ark. ise 818 psoriyazis hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların %65'inin sigara içicisi olduğunu, kadınlarda oranın %50, erkeklerde ise %75 olduğunu tespit etmişlerdir<sup>83</sup>. Hem Gerdes, hem de Fortes çalışmalarında psoriyazis hastalık şiddeti ile sigara kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır. Çalışmamızda Gerdes ve ark. nin çalışmasıyla uyumlu şekilde hastaların %40.5'inde sigara kullanımı mevcuttu. PAŞİ 0. hafta düzeyi sigara içenlerde  $12,37\pm 6,45$ , sigara içmeyenlerde ise  $11,83\pm 7,79$  olarak bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Bu durumun hasta sayımızın azlığı nedeniyle olabileceğini düşündük.

Alkol tüketimi de hem psoriyazisi tetiklemekte, hem de uygulanan tedavilere uyumu ve yanıtı azaltmakta, yan etki riskini arttırmaktadır. Qureshi ve ark.'nın prospektif çalışmasında 82869 kadın hasta 14 yıl boyunca takip edilmiş ve haftalık alkol alımının da psoriyazis gelişiminde risk faktörü olduğu saptanmıştır<sup>84</sup>. Alkol ile psoriyazis arasındaki ilişki net olarak anlaşılamamıştır. Bir teoriye göre alkol kullanımı ile ortaya çıkan immün disfonksiyon sonucu rölatif bir immünsüpresyona bağlı psoriyazis oluşmaktadır<sup>85,86</sup>. Bir başka görüşe

göre de alkol epidermal hiperproliferasiyona neden olan inflamatuvar sitokinler, siklin D1 ve KGF gibi hücre siklus aktivatörlerinin salınımını arttırarak psoriyazise etki etmektedir. Aynı zamanda alkolik hastalarda sık görülen bakteriyel infeksiyonların ve travmanın da psoriyazis gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir<sup>87</sup>. Gerdes ve ark. psoriyazis hastalarında alkol kullanım oranını %14.9, Gupta ve ark. ise %18 olarak tespit etmiştir<sup>88,89</sup>. Çalışmamızda alkol kullanan hasta oranı %2.4 olarak bulunmuştur. Bu düşük oranın nedeni Türkiye genelinde kronik alkol kullanımının Avrupa ve Amerika'ya göre düşük olması olabilir. Hem kadın cinsiyet hem de kültürel özelliklerin, hastaların alkole ulaşımını zorlaştırmış olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır<sup>90</sup>.

Psoriyazis hastalarında metabolik sendrom riskinin arttığına dair veriler mevcuttur<sup>91</sup>. Metabolik sendrom, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, insülin direnci ve abdominal obezite kriterlerini içerir; kardiyovasküler hastalık ve diyabet riskini belirlemeye yardımcı olur. Türkiye'de Kutlu ve ark. yaptıkları çalışmada psoriyazis hastalarında metabolik sendrom sıklığını %30.8 olarak bulmuşlardır<sup>92</sup>. Metabolik sendromun sık görülmesinin nedeninin psoriyaziste oluşan kronik inflamasyon ve buna bağlı ortaya çıkan metabolik ve vasküler bozukluklar olduğu düşünülmektedir. Psoriyaziste artan proinflamatuvar sitokinlerin periferik insülin direnci ve aterogeneze, dolayısıyla diyabet ve hipertansiyon gelişimine neden olduğu savı üzerinde durulmaktadır.

Diyabet ile psoriyazis arasındaki ilişki ile de ilgili farklı literatür bilgileri bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda psoriyazis hastalarında diyabet sıklığı daha fazla bulunmuştur<sup>93,94</sup>. Bazı çalışmalarda ise psoriyazisli hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır<sup>95</sup>. Ancak genel kanı metabolik sendromun bir komponenti olan diyabetin psoriyazis hastalarında sık görüldüğüdür. TURDEP I (Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırma Projesi) verilerine göre ülkemizde erişkin toplumda diyabet %7,2 (kadınlarda %8, erkeklerde %6,2); bozulmuş glukoz toleransı ise %6,7 sıklıkta görülmektedir<sup>96</sup>. Onsun ve ark. nın çalışmasında psoriyazisli hastalarda diyabet sıklığı %9.3, bizim çalışmamızda ise %14.3 olarak bulunmuştur<sup>97</sup>. TURDEP I verileri ile birlikte değerlendirildiğinde psoriyatik hastalarda diyabet sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür.

Psoriyazis hastalarında hipertansiyon sıklığı artmıştır<sup>98</sup>. Neimann ve ark. psoriyazis hastalarında hipertansiyon sıklığını %20, kontrol grubunda %11 oranında tespit etmişlerdir<sup>99</sup>. Summer ve ark. yaptığı çalışmada ise psoriyazis hastalarının hipertansiyon sıklığı %22 iken kontrol grubunda %10 oranında hipertansiyon bulunmuştur<sup>100</sup>. Çalışmamızda 7 hastada (%16.6) hipertansiyon saptanmıştır. Verimiz literatür bilgieri ile uyumludur.

Hiperlipidemi sıklığı psoriyazis hastalarında 2.09 kat artmıştır<sup>101</sup>. Augustin ve ark. yaptıkları çalışmada hiperlipidemi sıklığını kontrol grubunda %17.7, psoriyazis grubunda ise %29.9 olarak bulmuşlardır<sup>102</sup>. Biz çalışmamızda hiperlipidemi tanısı olan hasta sıklığını %7.1 olarak bulduk. Bu durum hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir.

Psoriyazis hastalarında obezite sıklığının genel popülasyona göre arttığına dair kanıtlar vardır. Obezite genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel ve kompleks bir hastalıktır. Prevalansı tüm dünyada ve ülkemizde hızla artmaktadır<sup>103-105</sup>. Obezitenin TNF- $\alpha$ , IL-6 ve CRP düzeylerini yükselterek kronik inflamasyonu tetiklediği bilinmektedir. Bunun sonucunda insülin duyarlılığında değişiklikler olmakta ve yüksek serbest radikal üretimi olmaktadır. Sonuçta diyabet ve insülin direnci sendromu ortaya çıkabilmektedir. Bu proinflamatuvar sitokinler aynı zamanda psoriyazis oluşumunda ve hastalık seyrinde de önemlidir<sup>106,107</sup>. Obezite kontrolü ve kilo verilmesi psoriyazis hastalarının hastalık şiddetini azaltmaktadır<sup>108</sup>. Buna paralel olarak sitokin ve nörohormon düzeyleri de kilo verilmesiyle azalmaktadır<sup>106</sup>. Aynı zamanda insülin direncini düzeltten ilaçların ve gastrik baypas cerrahisinin da plak psoriyaziste düzelme sağladığına dair yayınlar bulunmaktadır<sup>109,110</sup>. Tüm bu yayınlar psoriyaziste kilo kontrolünün önemini vurgulamaktadır. Çalışmamıza dahil olan psoriyazis hastalarının aşırı kilolu olduğu bulunmuştur (ortalama VKİ:28.3 $\pm$ 5.3). Literatür verilerine göre psoriyazis ve obezite arasındaki ilişki özellikle kadın hastalarda daha belirgindir<sup>111,112</sup>. Çalışmamızda da kadın hastaların VKİ'ni, erkeklerden daha yüksek bulduk. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Obezitenin yanı sıra geniş bel çevresi de psoriyazis gelişimi için bir risk faktörüdür<sup>113</sup>. Biz hasta grubumuzun bel çevresi ölçüm değerini yüksek bulduk.

Kadınlarda bel çevresi erkeklerden geniş bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Psoriyazis hastalarında da obezite ve metabolik sendromun sık görüldüğü göz önüne alınarak bu verilerin diğer literatür verilerini desteklediği söylenebilir.

Psoriyazis hastalarında bir diğer önemli morbidite nedeni psoriyatik artritir. Kesin prevalans verileri bulunmamaktadır, ancak genel olarak psoriyazis hastalarının %5-8'inde psoriyatik artrit geliştiği kabul edilmektedir<sup>15</sup>. Türkiye'de Kundakçı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %1.5 oranında izlenmiştir<sup>2</sup>. Psoriyatik hastalarda tırnak tutulum sıklığı %10-55 arasında değişmektedir<sup>14</sup>. Artropatik psoriyazisli olgularda ise tırnak tutulumu sıklığı %80'den fazladır<sup>15</sup>. Çalışmamızda hastaların %19'unda eklem tutulumu ve % 76.2'sinde tırnak tutulumu saptanmıştır. Tırnak tutulumunun daha sık görülmesinin nedeni literatürü destekler şekilde eklem tutulumunun da hasta grubumuzda sık görülmesi olabilir. Eklem tutulumunun sık olmasının nedeni ise hasta grubumuzun şiddetli hastalığa sahip ve sistemik tedavi adayı hastalardan seçilmiş olan hastalardan oluşmasıdır<sup>10</sup>.

Psoriyazis hastalarında psikiyatrik hastalıklar daha sık görülmektedir. Başlangıcında ve alevlenmelerde stres faktörlerinin etkisi olduğu gibi, deri belirtileri ve kozmetik kaygılar nedeniyle de anksiyete ve depresyon ortaya çıkabilmektedir. Orta ve şiddetli psoriyazis hastalarının kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada anksiyete (%6.9 hasta, %4.4 kontrol), depresyon (%9.2 hasta, %5.3 kontrol), bipolar bozukluk (%1.1 hasta, %0.5 kontrol) ve deliryum (%0.3 hasta, %0.1 kontrol) sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır<sup>16</sup>. Schmitt ve ark. 265 psoriyazis hastasının %32'sinde depresyon tespit etmiştir<sup>17</sup>. Çalışmamızda 4 hastada (%9.5) depresyon tanısı bulunmaktaydı. Anksiyete ve depresyon ölçeği tüm hastalara uygulanmadığından biz kesin depresyon oranı hakkında bir yorumda bulunamadık.

Hastaların önceki tedavileri değerlendirildiğinde en çok kullanılan ajanın metotreksat (%64,3) olduğu saptandı. Bunu sırasıyla 20 hastayla (%47,6) fototerapi, 16 hastayla (%38,1) asitretin ve siklosporin takip etmekteydi. 3 hasta (%7,1) efalizumab, 3 hasta (%7,1) etanersept, 1 hasta ise (%2,1) ise infliksimab kullanmıştı. Plak tip psoriyazis hastalarında tedavi kılavuzlarında ilk



sırada kullanılacak sistemik tedavi fototerapidir<sup>11</sup>. Çalışan hastaların iş kaybı nedeniyle hastaneye gelmek istememesi ve ulaşım zorlukları nedeniyle tercih edilmemesi nedeniyle fototerapi alan hasta sayısı beklenenden düşük bulunmuş olabilir.

DYKİ dermatolojiye spesifik bir ölçümdür. PAŞİ gibi hastalık şiddetini belirlemede kullanılan bir yöntemdir ve PAŞİ ile pozitif korelasyon gösterir. Psoriyazise bağlı semptomları değerlendirmede diğer sağlık durumu ölçümlerine göre daha sensitiftir<sup>118,119</sup>. Çalışmamızda da başlangıç haftasındaki PAŞİ ve DYKİ değerleri birbiri ile korelasyon göstermektedir ( $r=0,374$ ,  $p=0,015$ ). PAŞİ yüksek olan hastaların DYKİ düzeyleri de yüksek bulunmuş ve PAŞİ geriledikçe DYKİ'de de düzelme görülmüştür ( $r=0,361$ ,  $p=0,021$ ).

Siklosporin ve metotreksatın karşılaştırıldığı bir çalışmada PAŞİ ile korele şekilde siklosporinin DYKİ'ni daha hızlı düzelttiği, ancak 12 hafta sonra metotreksat ve siklosporin arasında anlamlı fark bulunmadığı saptanmıştır<sup>120</sup>. Adalimumab ile yapılan plasebo randomize kontrollü çalışmada adalimumabın hem PAŞİ'de düzelme sağladığı, hem de depresif semptomları azalttığını saptamıştır<sup>121</sup>. Yine etanerseptle yapılan çalışmalarda da DYKİ indeksinde anlamlı düzelme sağladığını saptamışlardır<sup>122</sup>. Çalışmamızda tüm sistemik ilaç kullanan hastaların DYKİ değerlerinde PAŞİ ile korele şekilde anlamlı düzelme saptanmıştır.

Psoriyaziste kullanılan sistemik tedavilerin birbiriyle karşılaştırıldığı birçok çalışma mevcuttur.

Adalimumab ile yapılan çalışmalara bakıldığında; Gordon ve ark. nın 147 şiddetli kronik plak tip psoriyazis hastası ile yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada adalimumab birinci gruba 80 mg yükleme dozunu takiben 1. hafta 40 mg, takiben 2 haftada bir 40 mg dozunda verilmiştir. İkinci gruba ise başlangıçta ve 1. haftada 80 mg yükleme dozu ve takiben 2. haftadan başlayarak haftalık 40 mg adalimumab verilmiştir. Üçüncü gruba ise plasebo enjeksiyonlar yapılmıştır. 12 hafta sonunda PAŞİ 75'e ulaşan hasta birinci grupta %53.3, ikinci grupta %80 ve plasebo grupta %3.8 olarak raporlanmıştır<sup>123</sup>. Menter ve ark. ise adalimumab için 16. haftada PAŞİ 75 yanıtını %71, 24. haftada ise %70 olarak bulmuşlardır<sup>121</sup>. Sola-Ortigosa ve ark. nın yaptığı çalışmada adalimumab 80 mg yükleme dozunu takiben 1. hafta 40 mg, takiben

2 haftada bir 40 mg dozunda verilmiş ve 24. haftada hastaların %80'inde PAŞİ 75'e ulaşılmıştır. 48. haftada ise PAŞİ 75 %73.3 olarak raporlanmıştır. Hastaların %13.3'ünde ise 48. haftada PAŞİ 90'a ulaşılmıştır<sup>124</sup>.

Biz çalışmamızda Gordon ve ark. nın 12. haftada PAŞİ değerlendirdikleri çalışmasına göre adalimumabı daha başarılı bulduk (%81.8). 16. hafta yanıtını Menter ve ark. dan daha yüksek bulduk (%81.8). 24. haftada PAŞİ 75'e ulaşan hasta sayısını ise Menter ve ark.'nın çalışmalarına yakın şekilde %72.7 olarak bulduk.

Etanerseptin etkinlik çalışmalarına bakıldığında; Gottlieb ve ark. 57 hastayı içeren faz 2 çalışmasında haftada 2 defa 25 mg etanersept alan grubu plasebo grubuyla karşılaştırılmıştır. 12. haftada PAŞİ düzelmesi plasebo grubunda %2, etanersept grubunda %30-75; 24 hafta sonunda ise plasebo grubunda %5 iken, etanersept grubunda %56 olarak bulunmuştur<sup>125</sup>. Leonardi ve ark. 672 hasta ile PAŞİ 75 cevabını değerlendirdikleri çalışmalarında haftada 2 defa 25 mg etanersept alan hastaların 12. haftada PAŞİ 75'e ulaşma yüzdesinin %34, 24. haftada ise %44 olduğunu raporlamışlardır. Haftada 2 defa 50 mg dozunda uygulandığında ise PAŞİ 75'de 12. haftada %49, 24. haftada ise %59 düzelme saptamışlardır<sup>126</sup>. Papp ve ark. ise 583 hasta ile yaptıkları çalışmada haftada 2 defa 25 mg etanersept alan hastaların 24. haftada PAŞİ 75' e ulaşma yüzdesini %45 olarak raporlamıştır. PAŞİ 90'a ise hastaların %11'inde ulaşılmıştır<sup>127</sup>. İlk üç ay haftada 100 mg ve sonraki aylarda haftada 50 mg etanersept verdiğimiz hastalarımızda 12. haftada PAŞİ 75 yanıtı %20, 24. haftada ise %60 bulunmuştur. Çalışmamızdaki sonuçlara göre 12. haftada PAŞİ değeri Leonardi ve ark. sonuçlarından düşükken, 24. haftada PAŞİ değeri benzer bulunmuştur.

Siklosporin çalışmalarında ilacın farklı dozlarda uygulanmasından dolayı tedavi başarısı değişkendir. Ellis ve ark. siklosporin kullanan 85 hasta ile yaptıkları çalışmada 8. haftada 5 mg/kg doz ile tedavi edilen hastaların %65'inde, 3mg/kg ile tedavi edilen hastaların ise %36'sında tam veya tama yakın düzelme raporlamışlardır<sup>128</sup>.

Laburte ve ark. 251 hasta ile yaptıkları çalışmada 12. haftada 2.5 mg/kg doz ile tedavi edilen hastaların %47.9'unda parsiyel remisyon saptarken, 5 mg/kg ile tedavi edilen hastaların ise %88.6'sında parsiyel remisyon saptamışlardır<sup>128</sup>. Koo 309 hasta ile yaptığı çalışmada 2.5-5 mg/kg doz ile

tedavi edilen hastaların %51.1'inde 8. haftada %87.3 'ünde ise 16. haftada PAŞİ'de %75 düzelme raporlamıştır<sup>130</sup>.

Biz çalışmamızda 3-5 mg/kg doz ile tedavi ettiğimiz hastalarımızda 8. haftada PAŞİ 75'i %45.4, 16. haftada ise %63.6 olarak bulduk. Çalışmamızdaki sonuçlar Koo'nun çalışmasındaki sonuçlarla uyumludur.

Metotreksat eski bir ilaç olduğu için günümüz standartlarıyla yapılmış çalışmalar yoktur<sup>16</sup>. Siklosporin, adalimumab ve infliksimab ile karşılaştırmalı çalışmaları mevcuttur. Bigby'nin metotreksat ve siklosporini karşılaştırdığı randomize kontrollü çalışmada 15 mg/hafta metotreksat alan hastaların %66'sında PAŞİ 75 yanıtına ulaşılmıştır<sup>131</sup>. Flytström ve ark. metotreksat ve siklosporin alan hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarına 84 şiddetli plak psoriyazis hastasına 12 hafta süreyle metotreksat veya siklosporin vermişlerdir. 12. haftada PAŞİ'de düzelme metotreksat grubunda %58 iken, siklosporin grubunda %72 olarak raporlanmıştır<sup>120</sup>. Heydendael 88 hasta ile yaptığı çalışmada metotreksat (15 mg/hafta) ile siklosporini (3 mg/kg/gün) karşılaştırmıştır. 16. haftada metotreksat alan hastaların %60'ı PAŞİ 75'e, %40'ı PAŞİ 90'a; siklosporin alan hastaların ise %71.4'ü PAŞİ 75'e, %33'ü ise PAŞİ 90'a ulaşmıştır. Metotreksatın siklosporinden daha az etkili olduğu, ancak farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir<sup>132</sup>.

Çalışmamızda 16. haftada metotreksat ile PAŞİ 75'e ulaşan hasta sayısı %46, PAŞİ 90'a ulaşan hasta sayısı ise %40; siklosporin ile PAŞİ 75'e ulaşan hasta sayısı %63, PAŞİ 90'a ulaşan hasta sayısı ise %36 bulunmuştur. Çalışmamızdaki veriler Heydendael ve ark. nın verileri ile benzerlik göstermektedir. Bigby ve Flytström'ün çalışmalarına göre çalışmamızda metotreksat daha az etkili bulunmuştur.

Adalimumab ile metotreksatı karşılaştıran bir başka plasebo kontrollü, çift kör çalışmada (CHAMPİON) metotreksat 7.5-25 mg/hafta şeklinde değişen dozlarda verilmiştir. 16. haftada PAŞİ 75 plasebo grupta %19, metotreksat grubunda %36 ve adalimumab grubunda %80 olarak tespit edilmiştir<sup>133</sup>. Çalışmamızda 16. hafta PAŞİ 75 düzeyi metotreksat için %46.6, adalimumab için ise % 81.8 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki sonuçlara göre

adalimumab CHAMPION çalışmasına yakın etkinlikte, metotreksat ise daha etkili bulunmuştur.

Schmitt ve ark. nın meta-analiz çalışmasında 8-16. hafta PAŞİ 75 'e göre değerlendirmesinde infliksimab en etkili ilaç olarak bulunmuş, bunu adalimumab, etanersept ve efalizumab takip etmiştir<sup>134</sup>.

Zhang ve ark ise plak psoriasisın biyolojiklerle tedavisini değerlendirdikleri meta-analizde en etkili ajanın infliksimab olduğunu, adalimumabın efalizumab ve etanerseptten daha etkili olduğunu saptamışlardır<sup>135</sup>.

Çalışmamızda kullanılan sistemik tedavilerin kesilmesini gerektirecek yan etkiler gözlenmemiştir. Anti-TNF ajan kullanan hastalardan etanersept grubunda kilo artışı izlenmiştir. Biyolojik ajanların kilo artışına neden olabileceği bilinmektedir<sup>136</sup>. Etanersept alan hastalarla yapılan bir çalışmada plak tip psoriasis hastalarında VKİ'yi yükselttiği gösterilmiştir<sup>137</sup>. Gisondi ve ark. yaptığı çalışmada metotreksat, etanersept ve infliksimabın kilo ve VKİ'ye etkisi değerlendirilmiştir. Metotreksat alan hastalarda anlamlı kilo değişimi olmazken, infliksimab ve etanersept alan hastalarda kilo artışı olmuştur<sup>138</sup>

Bir başka çalışmada etanersept, adalimumab ve infliksimab; metotreksat ve efalizumab ile karşılaştırılmış ve Anti-TNF alan hastalarda anlamlı kilo artışın olduğu raporlanmıştır<sup>139</sup>. Çalışmamızda hastaların tedavi başlangıcı ve 6. aydaki kilo ölçümlerinde metotreksat, siklosporin ve adalimumab ile kilo artışı anlamlı bulunmazken, etanersept alan hastalarda literatürle uyumlu şekilde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kilo artışı olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). Adalimumab alan hastalarda ise anlamlı kilo artışı tespit edilmemiştir. Hasta sayısının az olması nedeniyle bu sonuca ulaşılmış olabilir. Dozların standart olması nedeniyle kilo alımı ile etkinliğin değişme olasılığı, biyolojik ilaçların kendilerinin de kilo artışına neden olması, kilo artışının ise tedaviyi olumsuz etkilemesi nedeniyle bu hastalarda kilo takibi yapılması önemlidir.

Metotreksat alan hastalarımızda %20 oranında gastroentestinal yan etkiler görülmüştür. Hepatotoksisite ve miyelotoksisite gibi ciddi yan etkiler izlenmemekle birlikte, 2 hastanın öyküsünde uzun süreli metotreksat kullanımına bağlı kronik karaciğer hastalığı bulunduğu tespit edilmiştir.

Siklosporin alan 2 hastada tansiyon yüksekliği tespit edilmiş ve bu yüksekliğin doz dūřulmesi ile gerilediği saptanmıştır. Bütün kadın hastalarda kılınma artışı ortaya çıkmıştır. Bunun dışında herhangi bir yan etki not edilmemiştir.

Sonuç olarak biz çalışmamızda adalimumab ve siklosporinin ilk 2 ayda hızlı bir iyileşme sağladığını, ardından iyileşmenin yavaşladığını tespit ettik. 4. haftada adalimumabın metotreksat ve etanersepte göre anlamlı dūzelme sağladığını, ancak siklosporine benzer etkinlikte olduğunu tespit ettik. Metotreksatın daha yavaş bir iyileşme sağladığını, ancak 6. ayda hastaların yaklaşık olarak yarısında tama yakın silinme sağladığını bulduk. Etanersept ise ilk 3 ayda diğer ilaçlara göre daha yavaş bir iyileşme sağlamış, ancak 6. ayda diğer ilaçlara göre daha dūřük bir PAŐI değerine ulaşılmasını sağlamıştır (Őekil 3, Tablo 4).

Biyolojik ajanlar umut vaat eden etkili ilaçlardır. Ancak yan etkileri, yüksek maliyeti ve psoriyazis tedavisinde uzun dōnem gūvenilirlik verileri bulunmaması nedeniyle son basamak tedavi olarak tercih edilmelidir. Bu ilaçların daha iyi tanınması ve gelişmesi psoriyazisin de daha iyi tedavi edilmesine yardımcı olacaktır. Bu amaçla daha geniş hasta sayılarına sahip, klasik tedaviler ile karşılaştırmalı, daha uzun sūreli randomize kontrollū çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Plak tip psoriyazisli 18 yaş ve üstü hastalar ile yapılan “Plak tip psoriyazis vulgariste klasik sistemik tedavi (metotreksat ve siklosporin) ile biyolojik tedavilerin (adalimumab, etanersept, infliksimab) etkinlik karşılaştırması” başlıklı çalışmamızda elde edilen bulgulardan çıkarılan sonuçlar ve bu sonuçlara dayandırılan öneriler aşağıda sıralanmıştır:

- Psoriyazis vulgaris tanısı ile polikliniğimizde takip edilen ve sistemik tedavi alan hastalar arasında kadın cinsiyet oranı daha fazladır.
- Psoriyazis en sık 3. dekatta başlar.
- Psoriyazisin şiddetinin eğitim düzeyi ile ilişkisi tespit edilmemiştir.
- Hasta grubumuzda sigara kullanımı siktir. Ancak bulgularımıza göre sigara kullanımı psoriyazis şiddetini arttırmamaktadır.
- Hasta grubumuzda alkol kullanımı sık değildir.
- Hasta grubumuzda DM ve obezite sıklığı yüksektir. Psoriyazis hastalarında hipertansiyon literatürle uyumlu oranlarda bulunmuştur. Hiperlipidemi sıklığı ise literatürden daha düşük bulunmuştur.
- Obez hastalarda kilo kontrolü önemlidir. Tüm hastalara kilo vermenin önemi anlatılmalı, hastaların VKİ takip edilmelidir. Bu takip özellikle biyolojik ajan kullanan hastalarda daha çok önem kazanmaktadır.
- Hasta grubumuzda psoriyatik artrit siktir. Psoriyatik artrit sıklığına bağlı olarak tırnak tutulumu da sık izlenmiştir.
- Hastaların önceki psoriyazis tedavilerine bakıldığında en çok tercih edilen tedavilerin metotreksat ve fototerapi olduğu tespit edilmiştir.
- Hasta grubumuzda kullanılan tüm sistemik ilaçlarla klinik düzelmeye izlenmiştir. Adalimumab ve siklosporin daha hızlı yanıt oluştururken, metotreksat ve etanersept daha yavaş etkilidir.
- Tüm sistemik tedavi kullanan hastaların DYKİ’nde düzelmeye mevcuttur.
- Etanersept ile kilo artışı görülürken, metotreksat, siklosporin ve adalimumab alan hastalarda bu yan etki görülmemiştir.
- Psoriyazis, bireyin yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri ve ilişkili olabileceği sistemik hastalıklar nedeniyle ihmal edilmemesi gereken

bir hastalıktır. Hastalığın şiddeti ve yaşam kalitesine etkisi doğru şekilde belirlenerek sistemik ilaç kullanımına karar verilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Christophers E, Mrowietz U: Psoriasis: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Beşinci baskı. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith AL, Katz IS, Fitzpatrick TB (eds), Mc Graw HILL Inc, New York 1999:495-521.
2. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients Int J Dermatol. 2002 Apr;41(4):220-4.
3. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: Dermatology. 2. edition, Berlin: Springer-Verlag, 2000:585-607.
4. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. J Am Acad Dermatol 2002;46:1-23.
5. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. Clin Exp Immunol 2004;135:1-8.
6. Ozawa M, Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2004; 3:137-44.
7. Bilen N. Non-püstüler Psoriyazis. Türkiye Klinikleri J İnt Med Sci 2005,1(13).
8. Lowe NJ. Managing your psoriasis. Westwood Squibb. New York. 1993; 13, 25, 39.
9. Gottlieb A, Dann F, Menter A: Psoriasis and the metabolic syndrome. J Drugs Dermatol 2008;7:563-72.
10. Alper S ve ark. Türkiye Psoriasis Biyolojik Ajan Kullanım Kılavuzu. Türkderm 2008; 42 Özel sayı 2:66-73.
11. Onsun N. Psoriasis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. Türkderm 2008 Özel Sayı 2: 31-41.
12. Van de Kerkhof PCM. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al (eds), Dermatology. Mosby, Edinburgh 2003, pp 125-49.



13. Enno C, Mrowietz U. Psoriasis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K(eds). Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 5th ed. McGraw-HILL, New York 1999; pp 495-521.
14. Rebora A, Rongioletti F. Classical Aspects. In Dubertret L. Psoriasis. ISED, Italy, 1994; 79-84.
15. Tuncer S, Psoriyatik artrit. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005, 1(13):32-38.
16. Pathirana D. et. al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70.
17. Duffin KC, Woodcock J, Krueger GG. Genetic variations associated with psoriasis and psoriatic arthritis found by genome-wide association. Dermatol Ther. 2010 Mar-Apr;23(2):101-13.
18. Barker JNWN. Genetic aspects of psoriasis. Clin Exp Dermatol 2001; 26:321.
19. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet 2007;21: 263-271.
20. Bowes J, Barton A. The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies. Discov Med. 2010 Sep;10(52):177-83.
21. Magalhães RF et. al., Human leukocyte antigen (HLA) and single nucleotide polymorphisms (SNPs) tumor necrosis factor (TNF)-alpha-238 and -308 as genetic markers of susceptibility to psoriasis and severity of disease in a long-term follow-up Brazilian study. Int J Dermatol. 2010 Oct;49(10):1133-40.
22. Henseler T. The genetics of psoriasis. J Am Acad Dermatol 1997;37:1-11.
23. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature. 2007;445:866-73.
24. Sanchez AP. Immunopathogenesis of psoriasis. An Bras Dermatol. 2010 Oct;85(5):747-9.
25. Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003;17:257-70.
26. Griffiths CEM. The immunologic basis of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003;17:1-5.
27. Marks R. Epidermal activity in the involved and uninvolved skin of patients with psoriasis. Br J Dermatol 1978;98:399-404.

- 28.** Grossman RM et. al. Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:6367-71.
- 29.** Caruso R et.al. Involvement of interleukin-21 in the epidermal hyperplasia of psoriasis *Nat Med*. 2009 Sep;15(9):1013-5.
- 30.** Tokura Y, Mori T, Hino R. Psoriasis and other Th17-mediated skin diseases. Department of Dermatology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan) *J UOEH*. 2010 Dec 1;32(4):317-28.
- 31.** Pişkin G. Psoriyazisin Patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005, 1(13):5-12.
- 32.** Komine M, Rao LS, Freedberg IM, Simon M, Milisavljevic V, Blumenberg M. Interleukin-1 induces transcription of keratin K6 in human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2001 Feb;116(2):330-8.
- 33.** Jappe U. Superantigens and their association with dermatological inflammatory diseases: facts and hypotheses. *Acta Derma Venereol* 2000;80:321-8.
- 34.** Baker BS, Owles AV, Fry L. A possible role for vaccination in the treatment of psoriasis? *G Ital Dermatol Venereol*. 2008 Apr;143(2):105-17.
- 35.** Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*. 2007 Nov-Dec;25(6):606-15.
- 36.** Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis: recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:159-65.
- 37.** Werner de Castro GR, Neves FS, Pereira IA, Fialho SC, Ribeiro G, Zimmermann AF Resolution of adalimumab-induced psoriasis after vitamin D deficiency treatment. *Rheumatol Int*. 2011 Feb 3.
- 38.** Park JJ, Lee SC. A Case of Tumor Necrosis Factor-alpha Inhibitors-induced Pustular Psoriasis. *Ann Dermatol*. 2010 May;22(2):212-5
- 39.** Avila Alvarez A, García-Alonso L, Solar Boga A, García-Silva J. Flexural psoriasis induced by infliximab and adalimumab in a patient with Crohn's disease. *An Pediatr (Barc)*. 2009 Mar;70(3):278-81.

40. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol*. 2010 Aug;146(8):891-5.
41. Zhang X, Wang H, Te-Shao H, Yangs S, Wang F. Frequent use of tobacco and alcohol in Chinese psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002;41:659-62.
42. Torii K et. al. Tobacco smoke is related to Th17 generation with clinical implications for psoriasis patients. *Exp Dermatol*. 2011 Apr;20(4):371-3.
43. Thomsen SF, Sorensen LT. Smoking and skin disease. *Skin Therapy Lett*. 2010 Jun;15(6):4-7.
44. Eriksson MO, Hagforsen E, Lundin IP, et al. Palmoplantar pustulosis: a clinical and immunohistological study. *Br J Dermatol* 138(3):390-8.
45. Bajaj DR, Mahesar SM, Devrajani BR, Iqbal MP. Lipid profile in patients with psoriasis presenting at Liaquat University Hospital Hyderabad. *J Pak Med Assoc*. 2009 Aug;59(8):512-5.
46. Lever WF, Shaumburg-Lever G. *Histopathology of the skin*. Lippincot, Philadelphia 1990; pp 156-64.
47. Anadolu Brasie R. Psoriyaziste dermatopatolojik özellikler. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:16-21.
48. Gissondi P, Tessari G, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, Giannetti A. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case–control study. *Br J Dermatol*. 2007;1:68-73.
49. Adışen E, Gürer M, Celepçi S. Psoriasis Metabolik Sendromla İlişkili mi?, XVIII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu. 6-10 Kasım 2007, Ankara PS 233. Program ve Özet kitabı, pp.203.
50. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol*. 2005;141:1537-41.
51. Johnston A et. al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol*. 2008 Aug;159(2):342-50.
52. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol*. 2010 Mar;90(2):147-51.

- 53.** Grunwald MH, David M, Feuerman EJ. Coexistence of psoriasis vulgaris and bullous diseases. *J Am Acad Dermatol* 1985;13(2 Pt 1):224-8.
- 54.** Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized Picardi A, Abeni D, Melchi CF, Puddu P, Pasquini P. *British Journal of Dermatology* Volume 143, Issue 5, pages 983–991, November 2000.
- 55.** Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;139:846-850
- 56.** Van de Kerkhof PC. On the limitations of the psoriasis area and severity index (PAŞİ). *Br J Dermatol* 1992;126:205.
- 57.** Kundakçı N, Erdi H, Taşpınar A. Psoriasis vulgaris tedavisinde calcipotriol merhem ve cignolin merhem tedavisinin karşılaştırılmalı değerlendirilmesi. *T Klin Dermatoloji* 1996;5:129-134
- 58.** Runne U, Kunze J. Short duration (minutes) therapy with dithranol for psoriasis: a new out patient regimen. *Br J Dermatol* 1982;106:135-9.
- 59.** Ashcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CEM. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharm Therap* 2000;25:1-10.
- 60.** Lebwohl M. Strategies to optimize efficacy, duration of remission, and safety in the treatment of plaque psoriasis by using tazarotene in combination with a corticosteroid. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:43-6
- 61.** Ergun T. Psoriasisin Sistemik Tedavi Kılavuzu: Yöntem Seçimi ve İzleme İlgili Pratik Öneriler, Tartışmalı Konular. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2007; 1: 8-1.
- 62.** Rajpara A, O'Neill J, Nolan B, Yentzer B, Feldman S. Review of home phototherapy. *Dermatology online journal* Volume 16 Number 12 December 2010 *Dermatology Online Journal* 16 (12): 2.
- 63.** Ibbotson SH et. al. An update and guide narrowband ultraviolet B phototherapy. *British Photodermatology Group Workshop Report. Br J Dermatol*, 2004;151:283-97.
- 64.** Stern RS, Lange R. Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. *J Invest Dermatol* 1988;91:120-4.
- 65.** Pang ML, Murase JE, Koo J. An updated review of acitretin: a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 4(7):953-

- 66.** Rowe A. Retinoid X receptors. *Int J Biochem Cell Biol* 29(2):275-8.
- 67.** Lynde CW, Kraft JN, Lynde CB. Acitretin revisited. *Skin Therapy Lett.* 2011Mar;16(3):14.
- 68.** Edmundson WF, Guy WB. Treatment of psoriasis with folic acid antagonists. *AMA Arch Derm* 1958;78:200-203.
- 69.** Naldi L, Griffiths CE. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol* 2005;152:597-615.
- 70.** Duhra P. Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:466-469.
- 71.** van Ede AE et. al. Effect of folic acid or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1515-1524.
- 72.** Zachariae H, Heickendorff L, Sogaard H. The value of amino-terminal propeptide of type III procollagen in routine screening for methotrexate-induced liver fibrosis: a 10 year follow-up. *Br J Dermatol* 2001;144:100-3
- 73.** Wong RL, Winslow CM, Cooper KD. The mechanisms of action of cyclosporin A in the treatment of psoriasis. *Immunol Today* 1993;14:69-74.
- 74.** Tracey D et. al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008;117:244-279.
- 75.** Smith CH, et. al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005;153:486-97.
- 76.** Miki H, Okamoto A, Ishigaki K, Sasaki O, Sumitomo S, Fujio K, Yamamoto K. Cardiopulmonary arrest after severe anaphylactic reaction to second infusion of infliximab in a patient with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2011 Jun;38(6):1220.
- 77.** Baert F et. al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003.
- 78.** Centocor, Inc. Data on file, Module 2.7.4 summary of clinical safety. Psoriasis BLA 2006;pp.207,209,219.
- 79.** WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization; 1995.

- 80.** Choi J, Koo JYM. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49:57-61.
- 81.** Van Steensel MAM, Steijlen PM. Genetics of psoriasis. *Clin Dermatol* 1997;15:669-75. 2-Traupe H. The puzzling genetics of psoriasis. *Clin Dermatol* 1995;13:99-103
- 82.** Gerdes S, Zahl VA, Weichenthal M, Mrowietz U. Smoking and alcohol intake in severely affected patients with psoriasis in Germany. *Dermatology.* 2010;220(1):38-43.
- 83.** Fortes C et. al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141:1580-4
- 84.** Qureshi AA, Dominguez PL, Choi HK, Han J, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident psoriasis in US women: a prospective study. *Arch Dermatol.* 2010 Dec;146(12):1364-9.
- 85.** Smith KE, Fenske NA. Cutaneous manifestations of alcohol abuse. *J Am Acad Dermatol* 43(1 Pt 1):1-16.
- 86.** Higgins EM, du Vivier AW. Cutaneous disease and alcohol misuse. *Br Med Bull* 50(1):85-98
- 87.** Farkas A et. al. Ethanol and acetone stimulate the proliferation of HaCaT keratinocytes: the possible role of alcohol in exacerbating psoriasis. *Arch Dermatol Res* 295(2):56-62
- 88.** Gupta MA et. al. Alcohol intake and treatment responsiveness of psoriasis: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 28(5 Pt 1):730-2.
- 89.** Gerdes S, Zahl VA, Weichenthal M, Mrowietz U. Smoking and alcohol intake in severely affected patients with psoriasis in Germany. *Dermatology.* 2010;220(1):38-43.
- 90.** [http://www.yesLay.org.tr/Raporlar/TUBIM/Okulda\\_genc\\_Nufusta\\_Madde\\_Kullanimi.pdf](http://www.yesLay.org.tr/Raporlar/TUBIM/Okulda_genc_Nufusta_Madde_Kullanimi.pdf) Erişim tarihi: 10.01.2011
- 91.** Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the MetS in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298:321-8
- 92.** Kutlu S, Ekmekci TR, Ucak S, Koslu A, Altuntas Y. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011 Mar-Apr;77(2):193-4.

- 93.** Wakkee M, Thio HB, Prens EP. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis*. 2007;190:1-9.
- 94.** Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica*. 1986;172:298-304
- 95.** Reynoso-von Drateln C, Martinez-Abundis E, Balcazar- Munoz BR, Bustos-SaldanaR, Gonzalez-Ortiz M. Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:882-5.
- 96.** Satman I ve ark. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002 Sep;25(9):1551-6.
- 97.** Onsun ve ark. Psoriasisde diyabet, diyabette psoriasis sıklığı *Türkderm* 2010;44:12-4.
- 98.** Armesto S, Coto-Segura P, Osuna CG, Camblor PM, Santos-Juanes J. Psoriasis and hypertension: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 May 14.
- 99.** Nieman 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;10:829-35.
- 100.** Summer D, Jenisch J, Suchan M, Cristophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis *Arch Dermatol Res* 2006;10:298-321.
- 101.** Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006 Dec;298(7):321-8.)
- 102.** Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol*. 2010 Mar;90(2):147-51.
- 103.** Adams KF et. al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med*. 2006;355:763–78.
- 104.** Yumuk VD et. al. High prevalence of obesity and diabetes mellitus in Konya, a central Anatolian city in Turkey. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;70:151– 8.
- 105.** Erem C et. al. Prevalence of obesity and associated risk factors in a Turkish population(Trabzon city, Turkey). *Obes Res*. 2004;12:1117–27.

- 106.** Hamminga EA, van der Lely AJ, Neumann HAM, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: Implications for therapy. *Med Hypotheses*. 2006;67:768-73.
- 107.** Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJJ, Neumann HAM. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis*. 2007;190:1-9.
- 108.** Naldi L. et al. (2005) Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 125:61–67.
- 109.** de Menezes Ettinger JE et al. Remission of Psoriasis after Open Gastric Bypass. *Obesity Surgery*. 2006;16:94-7.
- 110.** Romanova IV et al. Neurobiologic changes in the hypothalamus associated with weight loss after gastric bypass. *J Am Coll Surg*. 2004;199:887-95
- 111.** Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A: Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J. Am Acad Dermatol* 2007;56:901-16.
- 112.** Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica*. 1986; 172:298-304.
- 113.** 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):1670-1675.
- 114.** Şanlı H. Tırnak psoriyazisi ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005, 1(13):39-45
- 115.** Salomon J, Szepletowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: A prospective clinical study. *J Cutan Med Surg* 2003;7:317-21
- 116.** Han C, Lofland JH, Zhao N, Schenkel B. Increased Prevalence of Psychiatric Disorders and Health Care-Associated Costs among Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2011 Aug 1;10(8):843-50
- 117.** Schmitt JM, Ford DE. Role of depression in quality of life for patients with psoriasis. *Dermatology*. 2007;215(1):17-27
- 118.** Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of



life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology* 2008;216:260-70.

**119.** Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008;159:997-103.

**120.** Flytström I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008 Jan;158(1):116-21.

**121.** Menter A et. al. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010 May;62(5):812-8.

**122.** Leonardi CL et. al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2003 Nov 20;349(21):2014-22

**123.** Gordon KB et. al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Oct;55(4):598-606.

**124.** Sola-Ortigosa J, Sánchez-Regaña M, Umberto-Millet P. Efficacy of adalimumab in the treatment of psoriasis: A retrospective study of 15 patients in daily practice. *J Dermatolog Treat*. 2011 Jul 25; 1-5.

**125.** Gottlieb AB et. al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003 Dec;139(12):1627-32.

**126.** Leonardi CL et. al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2003 Nov 20;349(21):2014-22.

**127.** Papp KA et. al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. Etanercept Psoriasis Study Group. *Br J Dermatol*. 2005 Jun;152(6):1304-12.

**128.** Ellis CN et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med*. 1991 Jan 31;324(5):277-84.

**129.** Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, Abeywickrama KH, Dubertret L. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 1994 Mar;130(3):366-75.

**130.** Koo J. A randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and optimal dose of two formulations of cyclosporin, Neoral and Sandimmun, in

patients with severe psoriasis. OLP302 Study Group. *Br J Dermatol.* 1998 Jul;139(1):88-95.

**131.** Bigby M. A randomized controlled trial of methotrexate and cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 2004;140:347-9.

**132.** Heydendael VM. et. al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003 Aug 14;349(7):658-65.

**133.** Saurat JH et. al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158:558-66.

**134.** Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2008 Sep;159(3):513-26.

**135.** Zhang Z, Schmitt J, Wozel G, Kirch W. Treatment of plaque psoriasis with biologics. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Klin (Munich).* 2009 Feb 15;104(2):125-36.

**136.** Smith CH, et. al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol.* 2005 Sep;153(3):486-97.

**137.** Esposito M, Mazzotta A, Saraceno R, Schipani C, Chimenti S. Influence and variation of the body mass index in patients treated with etanercept for plaque-type psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009 Jan-Mar;22(1):219-25.

**138.** Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008 Mar;22(3):3414.

**139.** Saraceno R et. al. Effect of anti-tumor necrosis factor-alpha therapies on body mass index in patients with psoriasis. *Pharmacol Res.* 2008 Apr;57(4):290-5.

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>CRP</b>                      | : C-Reaktif Protein  |
| <b>CYP3A</b>                    | : Sitokrom3A   |
| <b>DM</b>                       | : Diyabetes Mellitus   |
| <b>DYKİ</b>                     | : Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi   |
| <b>EGF</b>                      | : Epidermal Büyüme Faktörü<br>(Epidermal Growth Factor)  |
| <b>FDA</b>                      | : Food and Drug Administration<br>(Gıda ve İlaç Dairesi)   |
| <b>FMF</b>                      | : Familial Mediterranean Fever<br>(Ailevi Akdeniz Ateşi)   |
| <b>GMCSF</b>                    | : Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör<br>(Granulocyte Macrophage Colony Stimulating<br>Factor) |
| <b>HL</b>                       | : Hiperlipidemi  |
| <b>HLA</b>                      | : Human Leukocyte Antigen<br>(İnsan Lökosit Antijeni)  |
| <b>HT</b>                       | : Hipertansiyon  |
| <b>HIV</b>                      | : İnsan İmmünyetmezlik Virüsü<br>(Human İmmundeficiency Virus)                                       |
| <b>IFN- <math>\gamma</math></b> | : İnterferon-Gama  |
| <b>IGF-I</b>                    | : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü<br>(Insulin Like Growth Factor)                                     |
| <b>IL</b>                       | : İnterlökin   |
| <b>KGF</b>                      | : Keratinosit Büyüme Faktörü<br>(Keratinocyte Growth Factor)   |
| <b>LDL</b>                      | : Düşük dansiteli lipoprotein<br>(Low Dansity Lipoprotein)   |
| <b>NFATc</b>                    | : Aktive T hücrelerin nükleer faktörü  |
| <b>PAŞİ</b>                     | : Psoriyazis Alan Şiddet İndeksi   |

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| <b>PIIINP</b>                 | : Tip III prokollajen aminoterminal propeptit                              |
| <b>TGF-<math>\beta</math></b> | : Transforme edici büyüme faktörü- $\beta$<br>(Transforming Growth Factor) |
| <b>TLR</b>                    | : Toll Like Receptor<br>(Toll Benzeri Reseptör)                            |
| <b>TNF</b>                    | : Tümör Nekroz Faktör  |
| <b>UV</b>                     | : Ultraviyole  |
| <b>VYA</b>                    | : Vücut Yüzey Alanı  |
| <b>WHO</b>                    | : Dünya Sağlık Örgütü<br>(World Health Organization)                       |

## ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

| Şekiller  | Sayfa No |
|---|----------|
| Şekil 1 (Hastaların sağlık durumu)                            | 29       |
| Şekil 2 (Hastaların almış oldukları tedavilere göre dağılımı) | 30       |
| Şekil 3 (İlaçların aylara göre PAŞİ değişimine etkisi)        | 32       |

## TABLULAR DİZİNİ

| <b>Tablolar</b>   | <b>Sayfa No</b> |
|---|-----------------|
| <b>Tablo 1</b> (Hastaların demografik özellikleri ve DYKİ değerleri)          | <b>28</b>       |
| <b>Tablo 2</b> (Kadın ve erkek hastaların kilo, VKİ ve bel çevresi değerleri) | <b>30</b>       |
| <b>Tablo 3</b> (Hastaların kilo ve DYKİ değerlerinin tedavilerle değişimi)    | <b>31</b>       |
| <b>Tablo 4</b> (Hastaların PAŞİ ve VYA değerlerinin aylara göre değişimi)     | <b>33</b>       |
| <b>Tablo 5</b> (Hastaların PAŞİ 75 ve 90'a ulaşma yüzdesi)                    | <b>34</b>       |

**EK-1****DLQI ( Dermatology Life Quality Index; Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi)**

| <b>GEÇEN HAFTA BOYUNCA DERİNİZİN DURUMU<br/>HAYATINIZI NE KADAR ETKİLEDİ?</b>   | <b>Çok fazla</b> | <b>Çok</b> | <b>Biraz</b> | <b>Hiç</b> |
|---|------------------|------------|--------------|------------|
|   | 0                | 1          | 2            | 3          |
| 1-Geçen hafta boyunca deri hastalığınız ne kadar kaşıntılı acı ve ağrı verici ya da batmalıydı?   |                  |            |              |            |
| 2-Geçen hafta boyunca derinizin durumu yüzünden ne kadar utandınız ya da derinizin görünümünden rahatsız olduğunuzu fark ettiniz?   |                  |            |              |            |
| 3-Geçen hafta boyunca derinizin durumu alışverişe gitmenizi ya da bahçenizle ilgilenmenizi ne kadar engelledi?  |                  |            |              |            |
| 4-Geçen hafta boyunca derinizin durumu giydiğiniz kıyafetleri ne kadar etkiledi?  |                  |            |              |            |
| 5-Geçen hafta boyunca derinizin durumu sosyal faaliyetlerinizi ya da boş zaman faaliyetlerinizi ne kadar etkiledi?  |                  |            |              |            |
| 6-Geçen hafta boyunca derinizin durumu herhangi bir sporu yapmanızı ne kadar zorlaştırdı?   |                  |            |              |            |
| 7-Geçen hafta boyunca derinizin durumu sizi işinizden ya da çalışmanızdan alıkoydu mu?<br><input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır<br>Cevabınız 'HAYIR' ise, geçen hafta boyunca derinizin durumu iş yaparken veya çalışırken ne kadar sorun yarattı? |                  |            |              |            |
| 8-Geçen hafta boyunca derinizin durumu eşinizle, arkadaşlarınızla ya da akrabalarınızla ne kadar sorun yarattı?   |                  |            |              |            |
| 9-Geçen hafta boyunca derinizin durumu ne ölçüde cinsel sıkıntıya yol açtı?   |                  |            |              |            |
| 10- Geçen hafta boyunca deriniz için uygulanan tedavi ne kadar sorun yarattı? Örneğin, evinizde düzensizlik ve dağınıklığa yol açarak veya zamanınızı alarak.   |                  |            |              |            |

