



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GÜLHANE TIP
FAKÜLTESİ GÜLHANE SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**PSÖRIAZİS HASTALARINDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN,
NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ VE PLATELET LENFOSİT
ORANININ HASTALIK VE TEDAVİYLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Erol ÖZAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ercan ÇALIŞKAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
SUMMARY	x
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
GEREÇ VE YÖNTEM	18
BULGULAR.....	20
TARTIŞMA	28
SONUÇLAR	36
KAYNAKLAR	38
ÖZGEÇMİŞ	49
EKLER.....	51

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım TC SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda, en iyi şekilde yetişmem amacıyla desteğini benden esirgemeyen, eğitimime önemli katkılar sağlayan, anabilim dalı başkanımız Doç. Dr. Mustafa TUNCA'ya,

Akademik danışmanlığımı yapan tez danışmanım, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli bilim insanı Doç. Dr. Ercan ÇALIŞKAN'a,

Kliniğimizin değerli öğretim üyesi Doç Dr. Gülşen AKOĞLU'na

Asistanlık eğitimim ve tez hazırlığım boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen özellikle Uzm. Dr. Burcu BEKSAÇ ve kliniğimizin diğer uzmanlarına,

Beraber çalışmaktan her zaman zevk duyduğum birbirinden değerli asistan arkadaşlarıma,

Sevgi ve saygılarını hiçbir zaman benden esirgemeyen kliniğimizin değerli hemşireleri ve diğer çalışanlarına,

Her şeylerini ortaya koyup eğitim hayatıma destek veren değerli aileme içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Erol ÖZAN

ANKARA – 2019

KISALTMALAR

AUC	Eğri altında kalan alan (<i>Area under the curve</i>)
C	Kompleman
db UVB	Darbant Ultraviyole B
DGD	Doktorun Global Değerlendirmesi
DYKİ	Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı (<i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i>)
HLA	İnsan Lökosit Antijen (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
hs-CRP	Yüksek Duyarlıklı C Reaktif Protein (<i>High Sensitivity C-Reactive Protein</i>)
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
iNOS	Uyarılabilir Nitrik Oksit Sentaz
MPV	Ortalama Trombosit Hacmi (<i>Mean Platelet Volume</i>)
MTX	Metotreksat
NK	Doğal Öldürücü (<i>Natural Killer</i>)
NLO	Nötrofil/Lenfosit Oranı (<i>Neutrophil/Lymphocyte Ratio</i>)
PAŞİ	Psöriazis Alan Şiddet İndeksi
PLO	Platelet/Lenfosit Oranı

	<i>(Platelet/ Lymphocyte Ratio)</i>
PUVA	Psoralen Ultraviyole A
ROC	Alıcı Operatör Karakteristik Eğrisi <i>(Receiver Operator Characteristics Curve)</i>
Th	Yardımcı T-hücre <i>(T-helper)</i>
TNF	Tümör Nekroz Faktörü <i>(Tumor Necrosis Factor)</i>
UV	Ultraviyole
VEGF	Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü <i>(Vascular Endothelial Growth Factor)</i>
VYA	Vücut Yüzey Alanı

TABLO LİSTESİ

TABLO 1	Psöriazis (tedavi öncesi) ve kontrol grubunun değerlendirilmesi
TABLO 2	PAŞİ skoru ile tedavi öncesi PLO, NLO ve MPV değerlerinin ilişkisi
TABLO 3	MPV ve NLO değerlerine ait ROC analizi sonuçları
TABLO 4a	Tüm psöriazis hastalarının tedavi sürecindeki klinik değerlendirilmesi ve biyokimyasal verilerinin analizi
TABLO 4b	Metotreksat alan hastaların tedavi sürecindeki klinik ve biyokimyasal verilerin analizi
TABLO 4c	Asitretin alan hastaların tedavi sürecindeki klinik ve biyokimyasal verilerin analizi
TABLO 4d	Siklosporin alan hastaların tedavi sürecindeki klinik ve biyokimyasal verilerin analizi
TABLO 4e	Biyolojik tedavi alan hastaların tedavi sürecindeki klinik ve biyokimyasal verilerin analizi
TABLO 5	PAŞİ skorundaki değişim miktarı ile PLO, NLO ve MPV değerlerinin ilişkisi
TABLO 6	PAŞİ 5 ve altında olanların kontrol grubuna göre PLO, NLO ve MPV değerlerinin karşılaştırılması
TABLO 7	PAŞİ-75 ve üzerinde olanlar ile kontrol grubunun PLO, NLO ve MPV değerlerinin karşılaştırılması
TABLO 8	Tedaviye dirençli grup (PAŞİ-25'e ulaşamayanlar) ile kontrol grubunun PLO, NLO ve MPV değerlerinin karşılaştırılması

TABLO 9 Tedaviye dirençli grup (PAŞİ-25'e ulaşamayanlar) ile tüm hasta grubunun PLO, NLO ve MPV değerlerinin karşılaştırılması



ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1 MPV ve NLO değerlerine ait ROC eğrisi



ÖZET

Amaç: Bu çalışmada öncelikli amaç MPV, NLO, PLO düzeylerinin psöriaziste hastalık varlığı, şiddeti ve PAŞİ skoru ile korele olup olmadığını, ayrıca tedaviye yanıtı değerlendirmede MPV, NLO, PLO değerlerinin geçerli bir parametre olup olmadığını saptamaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışma 150 psöriazis vulgaris, 156 sağlıklı gönüllü üzerinden retrospektif olarak yapılmıştır. En az 3 aylık takibini tamamlamış sistemik konvansiyonel tedavi veya biyolojik ajan tedavilerinden birini alan psöriazis hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavi öncesi yaş, cinsiyet, PAŞİ, NLO, PLO, MPV değerleri ile tedavi sonrası PAŞİ, MPV, NLO, PLO değerleri kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır. Veriler tanımlayıcı analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri), Mann-Whitney U testi, Wilcoxon testi, Ki-Kare testi, lojistik regresyon analizi ve ROC eğrisi kullanılarak analiz edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı p değeri 0,05'in altında kabul edilmiştir.

Bulgular: Ortalama yaş psöriazis grubunda $40,9 \pm 14,5$ ve kontrol grubunda $39,7 \pm 14,3$ idi. Cinsiyet oranı gruplar arasında benzerdi. Psöriazis grubunda NLO $2,40 \pm 1,5$ kontrol grubunda $1,9 \pm 0,7$ olarak saptandı aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). MPV değeri psöriazis grubunda $9,9 \pm 1,1$, kontrol grubunda $9,3 \pm 1,2$ olarak saptandı aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). PLO değerleri psöriazis grubunda $132,2 \pm 58,5$, kontrol grubunda $129,4 \pm 50,4$ olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,956$). Elde edilen sonuca göre eğri altında kalan alanın MPV ve NLO için anlamlı olduğu ($p < 0,001$), AUC değerine göre MPV değeri NLO değerine göre tanısal öngörüsü yüksek olarak izlendi. PAŞİ skorlarında tedavi öncesi $14,6 \pm 5,01$, tedavi sonrası $6,4 \pm 3,3$ olarak saptandı aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Ortalama MPV değeri tedavi öncesi $9,9 \pm 1,1$ olarak, tedavi sonrası $9,3 \pm 1,2$ olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0,001$), NLO ve PLO değerlerinde

tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmedi. Tedavi gruplarına göre incelendiğinde MPV değeri, MTX, asitretin, biyolojik ajan tedavisi alan gruplarda anlamlı olarak azalırken ($p<0,001$), siklosporin alan grupta anlamlı MPV değişimi izlenmemiştir. PAŞİ ile MPV değerli anlamlı ve PAŞİ değişimi ile MPV değişimi arasında orta düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,734$; $p<0,001$). Ayrıca tedavi gruplarındaki ilişki incelendiğinde sadece MTX kullanan hasta grubunda PAŞİ skorlarındaki yüzdelerik değişim miktarı ile MPV de meydana gelen değişimin yüzdesinin kuvvetli bir ilişkisi olduğu saptanmıştır ($r=0,734$; $p<0,001$). PAŞİ 5'in altında olan hastalarda MPV ve NLO değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$). PAŞİ skoru değişimi %75 ve üzerinde olanlar ile kontrol grubunun PLO, NLO ve MPV değerleri karşılaştırıldığında, PLO değerlerinin iki grupta da benzer olduğu ($p=0,477$) saptanırken NLO ve MPV değerlerinin PAŞİ skoru değişimi %75 ve üzerinde hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,010$, $p=0,001$). Tedaviye dirençli grubun NLO, PLO değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,003$, $p=0,001$). Tedaviye dirençli grup ile tüm hasta grubunun PLO, NLO ve MPV değerleri karşılaştırıldığında, PLO, NLO ve MPV değerlerinin her iki grupta da benzer olduğu saptanmıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Psöriazis hastalarında MPV, NLO ve PLO'nın hastalık ve tedaviyle olan ilişkisinin incelendiği bu çalışmada, MPV ve NLO değerleri hasta gruplarında anlamlı olarak yüksek bulundu ve tedaviyle MPV değerinin anlamlı olarak gerilediği gözlenirken, NLO değerlerinde tedaviyle anlamlı değişiklik izlenmedi. PLO değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. PAŞİ değerlerindeki değişim ile MPV değerleri arasında orta düzeyde anlamlı ilişki gözlenirken, siklosporin kullanan hastalarda PAŞİ azalmasına rağmen MPV değerinde azalma gözlenmedi.

Anahtar kelimeler: Psöriazis vulgaris, MPV, Nötrofil/lenfosit oranı, Platelet/lenfosit oranı

SUMMARY

Aim: The primary aim of this study is to determine whether there is a correlation between MPV, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) values and psoriasis disease onset, disease severity and PASI score as well as to investigate whether MPV, NLO and PLO values may be used for assessing treatment response in psoriasis.

Materials and methods: A total of 150 patients with psoriasis vulgaris and 156 healthy volunteers were included in this retrospective study. Psoriasis patients who had completed a course of treatment lasting 3 months with conventional treatment modalities or where biologic agents were included. PASI, NLR, PLR and MPV values were recorded before and after treatment as well as patient age and gender. Data were analyzed using descriptive statistics (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk tests), the Mann-Whitney U test, the Wilcoxon signed ranks test, the Chi-Square test, logistic regression analysis and the ROC curve. p values 0.05 were accepted as statistically significant.

Results: The mean age was 40.9 ± 14.5 in psoriasis group and 39.7 ± 14.3 in the control group. Gender distribution was similar amongst the groups. The mean NLR value was 2.40 ± 1.5 in the psoriasis group and 1.9 ± 0.7 in the control group, this difference was statistically significant ($p < 0.001$). The mean MPV value was 9.9 ± 1.1 in the psoriasis group and 9.3 ± 1.2 in the control group, again there was a statistically significant difference ($p < 0.001$). Mean PLR values were 132.2 ± 58.5 in the psoriasis group and 129.4 ± 50.4 in control group, however this difference was not statistically significant ($p = 0.956$). According to the findings, areas under the curve (AUC) for MPV and NLO were statistically significant ($p < 0.001$) and the MPV value was found to have a higher diagnostic prediction than NLO value by comparing AUCs. The mean PASI scores were 14.6 ± 5.01 before treatment and 6.4 ± 3.3 after treatment, this difference was statistically significant ($p < 0.001$). With psoriasis patients, the mean MPV value was 9.9 ± 1.1 the before treatment and

9.3±1.2 the after treatment. While there was a statistically significant difference between MPV values before and the after treatment ($p<0.001$), there was no such difference for NLR and PLR values. When the MPV values were evaluated for different treatment agents, MTX, acitretin and biologic agents were found to significantly decrease MPV values ($p<0.001$), while no significant difference was observed after the cyclosporin treatment. Changes in PASI scores were significantly moderately correlated with changes in MPV ($r=0.734$; $p<0.001$). When the treatment groups were separately evaluated, the percentage changes in PASI scores in patients using MTX solely was strongly correlated with percentage changes in MPV values ($r=0.734$; $p<0.001$). In patients with PASI scores below 5, MPV and NLR values were significantly higher than the control group ($p=0.001$). When MPV, NLR and PLR values of patients with a change in PASI score above 75% were compared with those of the control group, PLR values were found to be similar between the two groups ($p=0.477$) while NLR and MPV values were significantly higher in patients with a change in PASI score above 75% than in the control group ($p=0.010$, $p=0.001$). NLR and PLR values were significantly higher in treatment resistant patients than in the control group ($p=0.003$, $p=0.001$). When PLR, NLR and MPV values were compared between the treatment resistant group and the whole patient group, they were found to be similar in both groups ($p>0,05$).

Conclusion: In this study the correlation of MPV, NLR and PLR to disease severity and the treatment response in psoriasis, MPV and NLR values were significantly higher in the patient group. While MPV significantly decreased with treatment, there were no significant changes in NLR values. PLR values did not exhibit a difference between the groups. While a moderate correlation was observed between MPV values and changes in PASI scores, in patients using cyclosporin, no decrease in MPV values in spite of a decrease in PASI scores.

Keywords: Psoriasis vulgaris, MPV, Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio

GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriazis, derinin sık görülen, kronik, remisyon ve rölapslarla seyreden inflamatuvar ve proliferatif bir hastalıdır. Deriyi, tırnakları ve eklemleri etkileyebilen bu hastalık klinik olarak eritemli, sedefi kalın skuamlı, keskin sınırlı plaklar ile karakterizedir.

Psöriazisin patogenezi tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, özellikle T lenfosit aktivasyonu, keratinosit hiperproliferasyonu ve endotelial aktivasyon üzerinde durulmaktadır. T lenfosit aktivasyonu psöriazis patogenezinde en çok üzerinde durulan mekanizmadır. Köbner fenomeninde ilk görülen değişikliğin T-hücrelerin lezyonlu deriye göçü, interferon-gama'nın (IFN- γ) intradermal olarak enjekte edildiğinde yeni lezyon çıkışı, spesifik T-hücre reseptörlerinin psöriazis tedavisine etkisi, immün yetmezlikli farelere hastalardan alınan T-hücre tranplante edilmesi sonrasında psöriazis lezyonlarının gelişmesi gibi bulgular psöriazis patogenezinde T-hücrelerin rolünü ortaya koymaktadır [1-4]. Aktif psöriazis lezyonlarında IFN- γ ve interlökin (IL)-2 salınımında artışla birlikte, IL-10 salınımında azalma izlenir [5]. Lezyonlu derideki ölçümler ve hayvan çalışmalarına dayanılarak IL-12, IL-23, ve IL-15'in de hastalığa katkısının olduğu düşünülmektedir. Dendritik hücreler tarafından üretilen IL-23, yardımcı T-hücre (Th) 17 hücrelerini uyarır ve IL-17 ile IL-22 salınımında artışa neden olur [6]. Artan IL-17 ve IL-22, dermal inflamasyon ve keratinosit proliferasyonuna neden olur [7]. Psöriazisli deride keratinositler normal deri keratinositlerine kıyasla apoptoza dirençlidir ve proliferasyon hızları artmıştır. Bunun IFN- γ ve IL-15 gibi inflamatuvar sitokinler sebebiyle olduğu düşünülmektedir [3, 5]. Ayrıca psöriazis patogenezinde dermiste inflamatuvar hücrelerin gösterilmesi, erken dönemde vasküler endotel hücrelerinin rol oynadığını düşündürmektedir [8]. Ancak hayvan modellerinde tek başına keratinosit defektlerinin psöriazis benzeri hastalığa yol açabilmesi, patogenezin yalnızca T hücre aktivasyonu ve endotelial aktivasyon ile açıklanamayacağını düşündürmektedir.

Hemostazda, immünolojik ve inflamatuvar reaksiyonlarda, aterosklerotik plak oluşumu ve trombotik komplikasyonlarda önemli rolü olan trombositler de

psöriazis patogenezinde yer alır [9]. Aktive trombositler, lökositlerin deriye göçünü ve proinflamatuvar sitokin salınımını artırarak inflamatuvar sürece katkıda bulunur. Trombosit aktivasyon göstergelerinden biri, tam kan analizinde belirlenen trombosit parametrelerinden olan ortalama trombosit hacmi (MPV)'dir. Yüksek MPV değerleri renal arter stenozu, hiperlipidemi, diyabetes mellitus ve akut miyokard enfarktüsü gibi vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür [10]. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) ise kanser, kardiovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve otoimmün inflamatuvar hastalıklarda subklinik sistemik inflamasyonun ve kötü prognozun iyi bir belirteci olarak ortaya çıkmıştır [11]. Dehidrasyon / aşırı hidrasyon, seyreltilmiş kan örnekleri ve kan örneği ile kolayca dalgalanan bireysel kan hücresi parametreleri ile karşılaştırıldığında NLO ve PLO parametrelerinin nispeten stabil olması önemlidir.

Psöriazis birincil olarak deriyi tutmasına rağmen birçok çalışmada bu hastalarda ateroskleroz, koroner arter hastalığı, serobrovasküler hastalıklar gibi oklüziv damar hastalıkları açısından risk artışı olduğu gösterilmiştir [11]. Psöriazis ve aterogenezis arasındaki ilişkinin inflamasyon sonucu salgılanan sitokinler nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle son zamanlarda psöriazis ile MPV, NLO ve PLO arasındaki ilişkiyle ilgili birçok çalışma yapılmıştır; ancak çalışmaların sonuçları tartışmalı ve birbiriyle tutarsızdır. Bu çalışmalardan bazıları psöriazis hastalarında MPV, NLO, PLO değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu ve MPV, NLO, PLO ile Psöriazis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermiştir [12]. Bu çalışmalarda hastalık şiddet ve aktivite değerlendirilmesinde bu değerlerin düzeylerinin ölçümünün katkı sağlayıcı olduğuna dikkat çekilmiştir. Ancak birkaç başka araştırmacı bu değerler ve psöriazis arasında ilişki olmadığını veya PAŞİ ile bağımsız bir ilişki olduğunu ileri sürmüştür [13, 14]. Bu konu üzerinde fikir birliği sağlanamamıştır. Ek olarak, saptayabildiğimiz kadarıyla, psöriaziste tedaviye yanıtın MPV üzerine etkisiyle ilgili çalışma yayınlanmamıştır ve tedaviye yanıtın NLO ve PLO üzerine etkileri üzerine yapılan çalışmalar da tartışmalıdır.

Bu gerekçelerle çalışmamızda psöriazis hastalarında MPV, NLO, PLO düzeylerinin, hastalık ve şiddeti ile olası ilişkisinin yanında tedavi yanıtıyla

değişimlerini incelemeyi amaçladık. Böylece literatürdeki verilere katkıda bulunmanın yanında, olası pozitif verilerin birçok yönüyle sistemik bir hastalık olarak değerlendirmeye başlanan psöriazis yönetiminde deride gözlenen lezyonların ötesinde hekimlere sistemik inflamasyona dair basit tetkikler kullanılarak belirteç ve ipuçları sağlayabileceği öngörüldü.



GENEL BİLGİLER

TANIM

Psöriazis, derinin sık görülen, kronik, remisyon ve rölapslarla seyreden inflamatuvar ve proliferatif hastalıdır. Deriyi, tırnakları ve eklemleri etkileyebilen bu hastalık klinik olarak eritemli, kalın sedefi skuamlı, keskin sınırlı plaklar ile karakterizedir.

TARİHÇE

Hipokrat ve onun okulu (MÖ 377-460) birçok deri hastalığının tanımını yapmıştır. Hipokrat (M.Ö. 416-377) hastalık için “psora” Celsus (M.Ö. 25-M.S.45) ise “lepra” terimlerini kullanmıştır. “Psora” terimi, Yunanca’da pruritik deri hastalıklarına verilen genel bir isimdir. Psöriazis terimini ilk kez Bergamalı Galenus, genital bölgede pruritik deri hastalıklarını tanımlamak için kullanmıştır. Ferdinand von Hebra 1841’de hastalığı tanımlamış ve “psöriazis” adını vermiştir [15].

EPİDEMİYOLOJİ

Dermatoloji polikliniklerine başvuruların %7’sini psöriazis hastaları oluşturmaktadır [16]. Hastalığın dünya genelinde prevalansı %1-3 olarak belirtilmektedir [16]; ancak ırklar ve ülkeler arasında psöriazis prevalansı değişiklik göstermektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa’da sıklığı yaklaşık olarak %2 iken [17], Kanada, Norveç, Malezya gibi ülkelerde görülme sıklığı %4,6’lara kadar yükselmektedir [18]. Türk toplumunda yapılan çalışmalarda psöriazis sıklığı %1,3 olarak belirtilmekte ve bu hastalık kadınlarda erkeklerden 1,5 kat daha fazla görülmektedir [19]. Psöriazis her yaşta görülebilmekle birlikte, 20-30 yaşları ve 50-60 yaşları olmak üzere iki pik bildirilmiştir.

ETYOLOJİ

1-Genetik yatkınlık

Normal popülasyonda psöriazis sıklığı %1-2 iken, değişik serilerde hastaların %35-90'ında pozitif aile öyküsü bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada hem anne hem babada psöriazis varsa çocukta gelişme riski %41 iken ebeveynlerin biri etkilenmişse oran %14, hastalık sadece kardeşte varsa risk %6 olarak bildirilmiştir [20]. İnsan lökosit antijeni (HLA)-Cw6 saptanan bireylerin psöriazis riski yaklaşık olarak 15 kat artmaktadır. Psöriazis hastalarında HLA-B13, HLA-B17, HLA-B39, HLA-B57, HLA-Cw7, HLA-DR4, HLA-DR7 antijenlerinin fazla görüldüğü saptanmıştır. Erken başlangıçlı tip (Tip 1) psöriaziste HLA-Cw6 birlikteliği %90'lara yaklaşırken, geç başlangıçlı ve normal popülasyonda bu birliktelik zayıftır [21]. Türk psöriazis olgularında yapılan bir çalışmada HLA-A30, HLA-Cw3, HLA-Cw6, HLA-DR7, HLA-DR14, HLA-DQ8 ve HLA-DQ9 birlikteliğinin anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır [22].

2-Tetikleyici faktörler

Enfeksiyon: Tonsillit ve psöriazis arasındaki ilişki yaklaşık yüz yıl önce belirtilmiştir [23]. Streptokok enfeksiyonu, guttat psöriazisi alevlendirmekle birlikte nadiren plak psöriazisi de alevlendirmektedir [24]. Streptokokların psöriazisi süperantijenik etkiyle veya T lenfosit aracılığıyla tetiklediği bildirilmiştir [3]. HIV pozitif hastalarda psöriazis sıklığı artmaz; ancak bu popülasyonda hastalık daha şiddetli seyretmektedir [15].

Fiziksel Travma: Deride travmatik hasar sonucu psöriatik lezyonların ortaya çıkmasına Köbner fenomeni denir ve psöriazisli hastaların yaklaşık olarak %25'inde gözlenir. Travma ile yeni lezyon çıkışı arasındaki süre 10-20 gün arasında değişiklik göstermektedir [25].

Endokrin faktörler: Hipokalseminin generalize püstüler psöriazis için tetikleyici bir faktör olduğu bilinmektedir. Tedavide kullanılan vitamin D3

analoglarına rağmen, anormal vitamin D3 seviyeleri de psöriazis alevlenmesi için risk faktörü oluşturur. Gebelik hastalık genellikle %50'sinde psöriazis iyileşme göstermekle birlikte de impetigo herpetiformis olarak da isimlendirilen generalize püstüler psöriazis formu gebelikte gelişebilmektedir [15].

Psikojenik stres: Psikolojik stres ile psöriazis arasında kompleks bir ilişki vardır. Psöriazis hastalarının yaklaşık %80'inde psikolojik problem saptanmıştır [26]. Psöriazis psikolojik problem oluşmasına, psikolojik problemler de psöriazis alevlenmesine neden olabilmektedir. Genel olarak yaşanan stresten yaklaşık olarak birkaç hafta ile birkaç ay arasında hastalıkta alevlenme gözlenebilmektedir [27].

İlaçlar: Lityum, IFN, beta bloker, antimalaryal ilaçlar gibi birçok ilaç psöriazise neden olmakla suçlanmıştır [28]. Ayrıca sistemik steroidlerin ani kesilmesi püstüler psöriazise yol açabileceği gibi mevcut plak psöriazis lezyonlarının alevlenmesine de neden olabilmektedir [29].

Güneş ışığı: Güneş ışığı, hastaların çoğunda psöriazis lezyonlarında iyileşme sağlamaktadır; ancak hastaların yaklaşık %5-20'sinde güneş ışığına maruz kalmanın mevcut lezyonları tetiklediği tespit edilmiştir [23].

Alkol Tüketimi, Sigara Alışkanlığı ve Obezite: Obezite, artmış alkol tüketimi ve artmış sigara alışkanlığının tümünün psöriazisle birlikteliği vardır [30]. Yapılan bir çalışmada obezitenin psöriazisin bir sonucu olmasına karşın, sigara içiminin psöriazis başlangıcında rolü olduğu bildirilmiştir [31]. Alkolizm ise muhtemelen psöriazisin oluşturduğu psikojenik yüke bağlı bir sonuçtur.

PATOGENEZ

Psöriazis patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte T lenfosit aktivasyonu ile karakterize immün cevap, keratinosit hiperproliferasyonu ve endotelial aktivasyon bilinen ana noktalar dır.

1- İmmünpatogenez

a-Dentritik hücreler ve T-hücrelerin rolü: T-hücre aktivasyonu psöriazis patogenezinde üzerinde en fazla durulan mekanizmadır. Köbner fenomeninde ilk değişikliğin lezyonlu deriye T hücre göçü olması, IFN- γ enjekte edilen alanda yeni lezyon çıkışı, psöriazisli bir vericiden alınan kemik iliğinin alıcıda psöriazis lezyonlarına neden olması ve immün yetmezlikli fareye psöriazis hastalarından alınan T-hücrelerin verilmesi sonrasında psöriatik deri lezyonlarının gelişmesi gibi bulgular psöriazis patogenezinde T-hücrelerin baskın rolünü ortaya koymaktadır [2-4].

Langerhans hücreleri ve dendritik hücrelerin hem lezyonlu deride hem de lezyonsuz deride bulunmaları ve potent immün uyarıcı etkileri sebebiyle psöriazis patogenezinde yer almaları muhtemeldir. Psöriaziste hem epidermal hem de dermal dendritik hücreler artmıştır. İnsanlardaki bir diğer dendritik hücre tipi olan plazmasitoid dendritik hücrelerin IFN- α üreterek psöriazisi başlattığı gösterilmiştir [32].

b-Sitokin ve Kemokinler: Aktif psöriazis lezyonlarında Th-1 sitokinlerin (IFN- γ ve IL-2) salınımında artış, anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 salınımında azalma izlenir [33]. Hayvan çalışmalarında lezyonlu deriden yapılan ölçümlere dayanılarak IL-12, IL-23 ve IL-15'in de hastalığa katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ustekinumabın psöriazis tedavisindeki başarısı da IL-12 ve IL-23'ün patogenezdeki rolünü desteklemektedir. Dendritik hücreler tarafından üretilen IL-23, Th17 hücrelerini uyarır ve IL-17 ile IL-22 salınımında artışa yol açar. Artan IL-17 ve IL-22 dermal inflamasyona ve keratinosit proliferasyonuna neden olur [34]. Hastalık şiddeti ile dolaşımdaki IL-22 düzeyi korelasyon göstermektedir. Öte yandan, anti-IL-17 ajanlar psöriazis tedavisinde etkin bir şekilde kullanılırken, IL-22'ye yönelik çalışmalar ile etkinlik sağlanamamıştır [7, 35].

IFN- γ , epidermisteki doğal öldürücü (NK) hücreler ve aktifleşmiş T-hücrelerinden salınır ve psöriaziste çok sayıda immün-aracılı gen ifadenmesinden sorumlu olan STAT transkripsiyon faktör ailesini harekete geçirir. Bu yolak

uyarılabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ile vazodilatasyon ve T-hücre birikimi gibi birçok fenotipik değişikliği açıklamaktadır.

Psöriatik deride IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α gibi sitokinler de artmıştır. TNF- α , nötrofilleri de içeren immün efektör hücrelerin inflamasyon alanına toplanmasına yardımcı olan sitokindir. TNF- α aynı zamanda keratinositlerden "vasküler endotelyal büyüme faktörü" (VEGF) üretimini uyararak, epidermal ve vasküler hücrelerin sekonder proliferasyonunu indükler [6]. IFN- γ ve TNF- α , keratinositlerden IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 ile büyüme faktörlerinin üretimini de sağlar. IL-18 ve IL-12 sinerjik olarak dendritik hücreler üzerinde etki göstererek IFN- γ üretimini artırır. Aktif T hücrelerin ürettiği IL-17, keratinositlerden IL-6 ve IL-8'i içeren proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırmak için IFN- γ ile sinerjik etki gösterir. TNF- α , IL-20, IFN- γ ve diğer sitokinler keratinosit hiperproliferasyonuna neden olurlar [3, 5, 6, 36, 37]. Anti-TNF ilaçların psöriazis tedavisinde rutin kullanımı TNF- α 'nın psöriazis patogenezindeki rolünü desteklemektedir.

Kemokinler lökosit trafiğinde önemli araçlardır. Psöriatik lezyonlarında çeşitli kemokinlerde ve bunların ilgili reseptörlerinde artış bildirilmiştir. CXCL8'in sıklıkla göze çarpan nötrofil infiltrasyonuna aracılık ettiği düşünülmektedir. CCL17, CCL20, CCL27 ve CXCL9-11'in T hücrelerini psöriatik plağa yönelttiği gösterilmiştir [38].

2-Doğal immünite ve keratinositlerin hiperproliferasyonu

Doğal immün yanıtın psöriazis patogenezinde önemli olduğu çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur. Keratinositler salgıladıkları peptitlerle doğal immün yanıtta aktif rol oynar. Defensin ve katelisidinler olmak üzere iki ana gruba ayrılan bu peptitler mikroorganizmalara karşı ilk savunmada yer alırlar ve defensinlerden hBD-2 ve hBD-3'ün psöriatik deride arttığı tespit edilmiştir [39].

Psöriazisli deride keratinositler normal deri keratinositlerine kıyasla apoptoza dirençlidir ve proliferasyon hızları anormal şekilde artmıştır. Bunun, IFN- γ

ve IL-15 gibi inflamatuvar sitokinler nedeniyle olduğu düşünülmektedir [3, 5].

3-Endotelial aktivasyon

Psöriazis patogeneğinde dermiste inflamatuvar hücrelerin gösterilmesi, erken dönemde vasküler endotel hücrelerin rol oynadığını düşündürmektedir [40]. Hem lezyonlu hem de lezyonsuz deride endotelial yarıklar gösterilmiş ve endotel hücrelerinde ICAM-1 ve E-selektin ifadenmesi saptanmıştır. Keratinositlerden salınan VEGF erken dönemde dilatasyon ve geçirgenlik artışı, geç dönemde ise anjiyogenezin sürdürülmesi ve endotel hücre proliferasyonu açısından suçlanmıştır. Anjiyogenez inflamasyon ile yakın ilişki içinde olup, inflamasyonu baskılayan tedavilerin anjiyogenezi de baskıladığı bilinmektedir [40-42]. Psöriazis plaklarında belirgin anjiyogenez gözlenir. VEGF ekspresyonu artmıştır ve anti-VEGF tedavisinin psöriatik fare modellerinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir [43, 44].

KLİNİK

Deriyi, tırnakları ve eklemleri etkileyebilen bu hastalık klinik olarak eritemli, sedefi kalın skuamalı, keskin sınırlı plaklar ile karakterizedir. Klinik görünüm, başlangıç yaşı, patogenetik mekanizmalar ve genetik özellikler dikkate alınarak iki farklı psöriazis tipi tanımlanmıştır [45]. Tip 1 psöriazis, kırk yaşından önce başlar, ailesel geçiş belirgindir ve HLA antijenleri ile ilişkili olup lezyonlar generalize olma eğilimindedir. Tip 2 psöriazis'te ise lezyonlar kırk yaşından sonra başlar. Ailesel geçiş ve HLA antijenleri ile ilişki zayıftır. Kliniği tip 1'e göre hafif seyredip, eklem ve tırnak tutulumu daha sıktır [46]. Psöriazis, morfoloji ve yerleşim yerine göre farklı olarak sınıflandırılır. Lezyonlar morfolojik özelliklerine göre; psöriazis vulgaris, guttat psöriazis, püstüler psöriazis, eritrodermik psöriazis, foliküler psöriazis ve seboreik psöriazis olarak sınıflandırılır. Yerleşim yerine göre ise saçlı deri, palmoplantar, invers, tırnak, genital/perianal, bez bölgesi psöriazisi ve psöriatik artrit olarak sınıflandırılır.

PSÖRİAZİSE EŞLİK EDEN SİSTEMİK BOZUKLUKLAR

Psöriazis birçok hastalığa eşlik edebilmektedir. İnflamatuvar barsak hastalıkları, psöriatik artrit ve Reiter sendromu ile ortak patogeneze sahip oldukları için birliktelikleri sık görülmektedir. Otoimmün hastalıkların psöriazisle birlikteliği konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Ayrıca psöriazisin göz, böbrek ve kardiyovasküler sistemleri etkilediği yönünde çalışmalar vardır [47]. Psöriazis hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalık, diyabet, koroner arter hastalığı, ve metabolik sendrom anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [31, 48, 49].

HİSTOPATOLOJİ

Histopatolojik özellikler lezyon yeri ve lezyon süresine göre değişkenlik göstermektedir. Akut lezyonlarda genellikle ilk değişiklikler epidemisteyken kronik plak psöriaziste hem epidermiste hem dermiste izlenir. Psöriazisin histopatolojik özellikleri epidermiste epidermal kalınlıkta artma, stratum granulozum tabakasında kaybolma, parakeratoz, kapillerlerin uzaması, kıvrıntılı hal alması, stratum spinozumda incelmeye ve dermiste ise papillalarda uzama, lenfosit, nötrofil ve mast hücrelerinden oluşan perivasküler infiltrasyon şeklinde sıralanabilir [50]. Ayrıca stratum korneumda parakeratotik alanda nötrofil kümelenmesi ile oluşan Munro mikroapseleri ve papiller dermisten epidermise göç eden nötrofiller sonucu oluşan Kogoj'un spongiform püstülleri de psöriazisin histopatolojik bulgularıdır [51].

KLİNİK SKORLAMA

Psöriazis şiddetini belirlemede en sık PAŞİ kullanılır. PAŞİ, dört vücut bölgesindeki (baş [b], gövde [g], üst ekstremité [ü], alt ekstremité [a]), eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) derecesinin belirlenmesi ile hesaplanır. PAŞİ hesaplanırken şu formül kullanılır: $0.1x(Eb+Ib+Db)xAb+0.2x(Eü+Iü+Dü)xAü + 0.3x(Eg+Ig+Dg)xAg + 0.4x(Ea+Ia+Da)xAa$. Formülde "A" için verilecek değer psöriazis lezyonlarının kapladığı alan ilgili vücut bölgesinin %10'unun altında ise 1, %10-29 arasında ise 2, %30-49 arasında ise 3, %50-69 arasında ise 4, %70-89 arasında ise 5 ve %90-100 arasında ise 6 olarak belirlenir. Eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) için verilecek değerler şiddetine göre 0, hafif ise 1, orta şiddette ise 2, belirgin ise 3, şiddetli ise 4 olarak belirlenir. Hastalık şiddetini değerlendirmede sık kullanılan diğer bir ölçek hastalık şiddetini doktorun global değerlendirmesidir (DGD). Temizden çok şiddetliye 5, 6, 7 basamakta derecelendirilen DGD iyileşmeyi ölçmek için kullanılabileceği gibi (dinamik DGD), belirli bir zaman dilimindeki şiddetini belirlemede kullanılabilir (statik DGD). Klinik araştırmalarda PAŞİ ile korelasyon gösteren DGD daha kolay ve pratik bir ölçek olması nedeniyle günlük pratikte tercih edilebilir [52, 53]. Psöriazis sosyal damgalamadan fiziksel yetersizliğe ve emosyonel bozukluklara kadar birçok alanda olumsuz etkileri olabilen kronik bir hastalıktır. Dolayısıyla günümüzde psöriazis şiddeti tanımlanırken hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisinin hasta tarafından değerlendirildiği ölçeklere de yer verilmektedir; bunların arasında, her ne kadar ülkelerarası farklılıklar göz ardı edilse de, halihazırda en sık kullanılanı ve en çok kabul göreni Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi'dir (DYKİ) [54, 55]. Psöriazisin şiddeti, hafif plak psöriazis vücut yüzey alanı (VYA) ≤ 10 / PAŞİ ≤ 10 / DGD ≤ 2 ve DYKİ ≤ 10 , orta şiddetli plak psöriazis VYA ≤ 10 / PAŞİ ≤ 10 / DGD > 2 ve DYKİ > 10 , şiddetli plak psöriazis VYA > 10 / PAŞİ > 10 / DGD > 2 ve DYKİ > 10 olarak değerlendirilir.

TEDAVİ

Psöriazis tedavisinde hastanın sadece lezyonlarına değil, mevcut ve gelişebilecek komorbiditelerine de odaklanmak gerekir. Uygun tedavi rejimi

hastalığın durumuna göre topikal, sistemik ilaçlar veya fototerapi seçenekleri arasından belirlenir. Hasta tedavisinde tetikleyici faktörler unutulmamalı ve destekleyici tedaviler yapılmalıdır. Travmalardan ve hastalığı tetikleyebilecek ilaçlardan kaçınılmalıdır. Hastalığın küratif tedavisi bulunmamaktadır; dolayısıyla hasta ve yakınlarına hastalığın doğal seyri hakkında bilgi verilmelidir. Hastalığın, yaşam kalitesi üzerine etkilerinin yanısıra spesifik tedavinin yararları ve olası yan etkileri dikkate alınarak tedavinin bireyselleştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Topikal tedaviler

Topikal tedaviler psöriazis tedavisinin temelini oluşturur. Hafif olgularda tek başlarına kullanılacakları gibi orta ve şiddetli olgularda sistemik tedavilerle birlikte de kullanılabilirler. Topikal tedavinin temelini topikal kortikosteroidler oluşturmakla birlikte, salisilik asit, nemlendiriciler, vitamin D3 analogları, antralin, tazaroten ve kalsinörin inhibitörleri de kullanılmaktadır.

Topikal kortikosteroidler, antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünsüpresif özellikleri ile psöriazis lezyonlarının tedavisinde kullanılır. Lezyon lokalizasyonuna göre kullanılacak steroidin potansı belirlenir. Tek başlarına veya kombinasyon şeklinde uygulanması psöriazis lezyonlarında etkili bulunmuştur [56].

Vitamin D3 analogları, epidermal hiperproliferasyonu ve nötrofil fonksiyonunu inhibe, transglutaminazları aktive ederek etki gösterir [56]. Terapötik etkisinin yüksek olması, yan etkisinin az olması sebebiyle psöriazis tedavisinde birinci basamak tedavi olmuştur [57]. Topikal kortikosteroidlerle kombinasyonu, kalsipotriol monoterapisine göre etkinlik ve remisyonda kalma süresi açısından daha avantajlıdır [58].

Antralin tedavisinin kullanımı, irritasyon ve cildi boyama yan etkilerinden dolayı oldukça azalmıştır. Tazaroten, topikal retinoid olup keratinosit proliferasyonuna karşı etki gösterir. Yapılan çalışmalarda plasebodan üstün olduğu ve steroidle kombinasyonunun daha etkin olduğu gösterilmiştir [59, 60]. Kalsinörin inhibitörleri yüz ve fleksural alanlardaki psöriazis tedavisinde etkin ve güvenlidir [61].

Foto(kemo)terapi ve sistemik konvansiyonel tedaviler:

Orta ve şiddetli psöriazis olgularında sistemik ilaç tedavisi veya fototerapi tercih edilir. Asitretin, metotreksat (MTX), siklosporin, psoralen ultraviyole A (PUVA) ve darbant ultraviyole B (dUVB) en sık tercih edilen tedavilerdir [62].

Foto(kemo)terapi, orta ve şiddetli psöriazisin temel tedavilerinden biridir. Ultraviyole (UV) nükleotidler tarafından emilir, pirimidin dimerleri oluşur ve artmış olan DNA sentezi baskılanır. UVB ayrıca p53 aktivasyonu yaparak ve immünsüpresif özellik göstererek psöriazis lezyonlarına tedavi edici etki gösterir [63]. Tek başına veya retinoidlerle kombine olarak uygulanabilir.

MTX, folik asit antagonisti olup psöriazis tedavisinde etkili bir ajandır. MTX'in dolaşımında ve derideki lenfositler üzerine etkisi, antipsöriatik etkisinin muhtemel açıklamasıdır. Hemen hemen bütün psöriazis klinik tiplerine etkili olan bu ajan psöriazis tedavisinde birinci basamak sistemik ajandır. İyileşme 1-7 hafta aralığında gözlenir maksimum etki, tedavi başlangıcından 8-12 hafta sonra ortaya çıkar. 12-16 hafta sonrasında PAŞİ-75 (PAŞİ skorunda %75'den fazla azalma) etkinliği %24 ile %60 arasında bildirilmektedir [64, 65].

Siklosporin, kalsinörin inhibitörü bir ajandır. T lenfositlerin aktivasyonunu engelleyerek IL-2 gibi sitokinlerin salınımını baskılar. Oldukça etkin olan siklosporin nefrotoksik etkileri nedeniyle uzun süre kullanım için önerilmemektedir. Çok merkezli bir çalışmada 1,25 mg, 2,5 mg ve 5 mg/kg lık dozlarla PAŞİ'de sırasıyla %35, %57, % 86'lık azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Düzeltme birkaç hafta içinde başlar ve 4 haftalık tedavi sonunda PAŞİ'de %60-70 lik azalma gözlenebilir [66].

Sistemik retinoidlerin etki mekanizması hâlen tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte yapılan çalışmalar bu ajanların antipsöriatik etkisini: 1. keratinosit proliferasyonunun baskılanması, 2. keratinosit farklılaşmasının sağlanması, 3. VEGF üretiminin baskılanması (antianjiojenik etki), 4. polimorfonükleer hücrelerin kemotaktik yanıtının ve aktivasyonunun baskılanması (anti-inflamatuvar etki), 5. T lenfosit yanıtının modülasyonu (IL-6 tarafından yönlendirilen Th17 hücrelerinin

uyarımının baskılanması) üzerinden gösterdiğini düşündürmektedir. Psöriaziste sıklıkla 2. jenerasyon retinoid olan asitretin kullanılır. Asitretinin tek başına psöriaziste etkinliği sınırlıdır. Daha çok kombinasyon tedavilerinin parçası olarak veya tedavinin idamesinde kullanılırlar. Bir çalışmada 50 mg/gün astretin ile tedavi edilen hastalardan 8 haftalık tedavi sonunda PAŞİ-75 hedefine ulaşanların oranı %23 olarak bildirilmiştir [67].

Hedefe yönelik tedaviler (biyolojik ajanlar)

Biyolojik ajanlar klasik tedavilerin yetersiz kaldığı ya da kontrendike olduğu durumlarda kullanılırlar. Ülkemizde psöriazis tedavisinde hâlen biyolojik ajan olarak infliksimab, adalimumab, etanersept, ustekinumab, sekukinumab kullanılmaktadır.

Anti-TNF ajanlardan etanersept kimerik bir füzyon proteindir. TNF- α 'nın etkilediği proinflamatuvar sitokinlerin aktivitelerini düzenler [68]. Etanersept 12 haftada tüm dokulara yayılır ve düzeyi sabit duruma gelir. Yapılan çalışmalarda etanersept için PAŞİ-75 cevabı doza bağlı olarak %25-75,3 arasında değişmiş, haftada 2 kez 50 mg doz ile %59, haftada 2 kez 25 mg doz ile %44-57 etkinlik göstermiştir [69].

Anti-TNF ajanlardan infliksimab kimerik bir monoklonal antikordur. Yapılan bir çalışmada infliksimab alan hastaların PAŞİ-75 cevabı 10. haftada %80 iken, bu oran 50. haftada %61 olarak tespit edilmiştir [70].

Bir başka anti-TNF ajan olan adalimumab, humanize bir monoklonal antikordur. Psöriazisli 1212 hastanın randomize edilerek değerlendirildiği bir çalışmada 16. haftada PAŞİ-75 yanıtı adalimumab ve plasebo için sırasıyla %71 ve %7 olarak bildirilmiştir [71].

Ustekinumab, IL-12/IL-23 sitokinlerinin ortak p40 alt birimlerine bağlanarak etki gösteren bir monoklonal antikordur. 766 hastanın katıldığı bir çalışmada 12 hafta sonunda PAŞİ-75 hedefine ustekinumab kullanan hastaların % 66'sı, plasebo grubunun ise % 4'ü ulaşmıştır [72].

Sekukinumab, IL-17A'ya seçici olarak bu sitokini bağlanarak nötralize eden

monoklonal antikordur. Yapılan çalışmalarda 12. haftada PAŞİ-75 hedefine ulaşma oranı ortalama %78 olarak tespit edilmiştir [73-75].

PSÖRİAZİSTE BİYOLOJİK PARAMETRELER

Psöriazis tanısı klinik ve histopatolojik olarak konulan kronik, tekrarlayıcı, inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Hastalık tanısı, tedavi seçimi, prognozu ve takibinde değerli biyobelirteçlerin bulunması klinisyenler için büyük önem taşımaktadır. Ayrıca biyobelirteçler hastalık patogenezinde rol oynayan mekanizmalar hakkında fikir verebildiği gibi artrit, kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom gibi komorbiditelerin gelişimini öngörmek amacıyla kullanılabilir. Son yıllarda psöriaziste tanı, patogenezi, prognoz ve terapötik yanıtla ilgili birçok çalışma yapılmış, ancak ideal bir biyobelirteç henüz bulunamamıştır. Yapılan çalışmalarda nonspesifik inflamasyon belirteçleri olan C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), platelet P-selektin, haptoglobulin, kompleman (C) 3 ve C4 seviyeleri [76, 77] ile proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 sitokin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir [78]. Ayrıca psöriazis hastalarında artmış fibrinopeptit A, fibrinojen, D-dimer, azalmış protein C, α -2 antiplazmin, plazminojen gibi koagülasyon ve fibrinoliz ürünlerinde de anormallikler izlenmiştir [79]. Psöriazis günümüzde metabolik sendrom, insülin direnci, obezite, dislipidemi ve hipertansiyonla birliktelik gösterebilen sistemik bir hastalık olarak kabul görmektedir ve psöriazis hastalarında lipid metabolizmasında da çeşitli anormallikler gözlenmektedir [80]. Total kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol seviyelerinde yükseklik psöriazis hastalarında daha fazla gözlenen lipid metabolizma anormallikleridir [81]. Ayrıca psöriatik epidermiste total lipid, okside LDL, fosfolipid, triaçilgliserol ve kolesterol seviyelerinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir [81]. Leptin, doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri ile proinflamatuvar sitokin salınımını uyarır. Ayrıca enfeksiyon direncinde önemli bir rol üstlenirken, aşırı beslenme durumlarında kronik ve proinflamatuvar duruma katkıda bulunabilir ve psöriazis hastalarında leptin seviyesinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır [82, 83]. Serum kimerin ve resitin seviyelerinin de yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak psöriazisli hastalarda yükseldiği gösterilmiştir [84].

MPV trombosit fonksiyonunun ve aktivasyonunun bir göstergesidir [85]. MPV değeri, trombosit aktive olduğunda pasif disk şeklinden şişkin küre biçimine geçerken yükselir [86]. Büyük trombositlerin adezyon ve agregasyon yetenekleri küçük trombositlere göre çok daha kuvvetlidir. Bu gözlemlerle uyumlu olarak akut miyokard enfarktüsü öncesinde ve sonrasında MPV artışı bildirilmiştir, ayrıca ateroskleroz, diyabetes mellitus ve hipertansiyon durumlarında da bu yükseklik mevcuttur [87-90]. Bu nedenle MPV, trombosit aktivasyonunun *in vivo* işaretleyicisi olarak kolayca ölçülme potansiyeline sahip iyi bir parametredir. Yüksek MPV büyük trombositleri yansıtır ve yüksek bir trombüs riski doğurur. Yapılan çalışmalarda Türk toplumu için MPV değeri $8,9 \pm 1,4$ olarak belirtilmektedir [91]. Psöriazis hastalarında yüksek sensitiviteli C-reaktif protein (hs-CRP), IL-6, TNF- α gibi artmış inflamatuvar durumu yansıtan belirteçler yüksek konsantrasyonda bulunmuş ve artmış IL-6'nın trombosit aktivasyonu ve agregasyonuna neden olabileceği düşünülmüştür. Bu yükseklikler kardiovasküler hastalık gelişimi için tetikleyici olarak değerlendirilmiştir. Trombositler hemostazda aldıkları görevin yanısıra inflamatuvar reaksiyonlarda ve immün yanıtta aktif rol oynarlar [92]. Aktive olmuş trombositlerin, lökositlerin deriye geçişini artırarak ve birçok proinflamatuvar sitokin salgılayarak psöriazis patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir [92-94]. MPV ve psöriazis arasındaki ilişkiler çelişkilidir, bazı araştırmacılar MPV ve PAŞİ arasında kuvvetli korelasyon olduğunu iddia ederken bazı araştırmacılar bu ilişkiyi doğrulayamamıştır [9, 13, 14, 95].

Histopatolojik çalışmalar psöriazis lezyonlarında T lenfosit ve nötrofil ağırlıklı bir lökosit infiltrasyonu olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda psöriazis lezyonlarında ve periferik kanda nötrofil aktivasyon ürünlerinin de artmış olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [96]. Nötrofil aktivasyonu; reaktif oksijen türevleri, sitokinler, proteazlar ve katyonik proteinlerin (elastaz, laktoferrin gibi) salınımına neden olur [97]. Nötrofil aktivasyon ürünlerinin çeşitli inflamatuvar hastalıkların şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [98]. Psöriazis lezyonları ve psöriazis hastalarının periferik kanlarında da bu ürünlerin artmış olduğu ve bunların hastalığın patogenezinde katkı sundukları düşünülmektedir. Nötrofillerin psöriazis patogenezindeki rolünün yanında son yıllarda nötrofili ve buna bağlı lenfopeninin kardiyovasküler hastalıklarda mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu ve dahası

NLO'nun kardiyak ve kardiyak olmayan hastalıklarda bir inflamasyon göstergesi olduğu rapor edilmiştir [76, 97]. NLO ve PLO, tam kan testindeki nötrofil, trombosit ve lenfosit değerleri kullanılarak hesaplanan ve son zamanlarda oldukça gündemde olan göstergelerdir. NLO ve PLO genellikle subklinik inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilir [99-101] ve bu değerlerin kanser, kardiovasküler hastalık, metabolik sendrom, otoimmün inflamatuvar hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarda yüksek olduğu gösterilmiştir [102-106]. Psöriazis hastalarında diyabetes mellitus, atrial fibrilasyon, hipertansiyon, ateroskleroz, serebrovasküler olay, miyokard enfarktüsü, kardiovasküler mortalite ve metabolik sendrom oranlarının yüksek olduğu bilinen bir gerçektir [103, 107-111]. NLO ve PLO'nun; ESR, CRP ve psöriazis patogeneğinde de önemli rol oynayan IL-6 ve TNF- α değerleriyle ilişki gösterdiği tespit edilmiştir [98, 112, 113]. NLO ve PLO dehidrasyon / aşırı hidrasyon, seyreltilmiş kan örnekleri ve kan örneği ile kolayca dalgalanan bireysel kan hücresi parametreleri ile göz önünde bulundurulduğunda görece olarak stabildir [105]. Psöriazis hastalarında NLO ve PLO'nun değerlendirildiği çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda NLO ve PLO'nun kronik plak psöriazisli hastalarda PAŞI ve serum CRP seviyeleri ile pozitif bağlantı gösterdiği değerlendirilmiştir [114, 115]. 1067 hastanın dâhil edildiği on iki vaka kontrol çalışmasının metaanalizlerine göre NLO ve PLO, psöriazis hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [116].

Yapılan çalışmalara rağmen hâlen psöriazis patogeneğine ışık tutacak, hastalık takibinde kullanılacak ve gelişebilecek komorbiditeleri öngörebilecek bir biyobelirteç bulunamamıştır. Biz çalışmamızda kardivasküler hastalık, ateroskleroz, diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi psöriazis komorbiditelerinde de yükselen basit ve ucuz testler olan MPV, NLO, PLO değerlerinin psöriazis tedavisine yanıtta ve gelişebilecek komorbiditeleri öngörmede kullanılacak biyobelirteçler olarak düşündük.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma TC SBÜ Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.06.2018 gün ve 46418926 sayılı izni ile yapılmıştır. (Bkz EK-2). Çalışma etik kuruldan izin alındıktan sonra 01.01.2017-01.01.2019 tarihleri arasında Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar poliklinik/kliniğine başvurmuş olan 150 psöriazis ve bilinen inflamatuvar hastalığı bulunmayan 156 sağlıklı gönüllünün verileri incelenerek retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya en az 3 aylık takibini tamamlamış asitretin, siklosporin, metotreksat, biyolojik ajan (infliksimumab, adalimumab, etanersept, ustekinumab, sekukinumab) tedavilerinden birini almış psöriazis hastaları dahil edilmiştir. Bu kapsamda hastaların demografik verilerine ek olarak NLO, PLO, MPV ve kullandığı tedaviler ile, en az 3 aylık tedavi sonrasında hastaların PAŞİ, NLO, PLO, MPV değerleri kaydedilerek karşılaştırılmıştır. Çalışmada tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası PAŞİ, NLO, PLO, MPV sonuçları değerlendirildiği gibi, NLO, PLO ve MPV değerlerinin tedavi sonrası değişimlerinin hastalık aktivitesiyle olası korelasyonu değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler, alınan ilaç tedavilerine göre kendi içerisinde ayrı ayrı değerlendirilerek birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Tedaviye cevap veren ve cevap vermeyen hastaların NLO, PLO, MPV değerleri de hasta ve kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Çalışmada psöriazis hastalarında NLO, PLO, MPV değerlerinin olası psöriazis/psöriazis şiddeti ile ilişkisi, tedavide kullanılan ajanların NLO, PLO, MPV değerlerine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Çalışmaya 18-65 yaş aralığında, psöriazis tanısı olan, sistemik psöriazis tedavilerinden (asitretin, siklosporin, metotreksat, biyolojik ajan) birini almış olan ve en az 3 aylık takibini tamamlamış olan hastalar dahil edilirken, bilinen hematolojik hastalığı olanlar, gebelik /laktasyon öyküsü olanlar, platelet volümünü etkileyen ilaç kullananlar, 18 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri)

kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan normallik analizleri sonucu sürekli değişkenlere ait verilerin normal dağılmadığı saptanmıştır. Normal dağılıma uymayan bu verilerin, iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bazı sürekli değişkenler arasındaki ilişki ile değerlendirilmiştir. Tedavi ncesi ve tedavi sonrası arasındaki karşılaştırma analizleri için Wilcoxon testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizinde ki-kare testi kullanılmıştır. NLO ve MPV değerlerinin psöriazis hastalarını sağlam kişilerden ayırt etmede tanısal öngörüsü olup olmadığı Alıcı Operatör Karakteristik Eğrisi (*Receiver Operator Characteristics Curve*) (ROC) analizi ile değerlendirilmiştir. Bu analiz sonuçları; AUC (area under the curve), %95 güven aralığı ve P değerleri ve sınır değer ve bu sınır değerlere ait duyarlılık, seçicilik, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerler sunulmuştur. Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 150 psöriazisli 156 kontrol olmak üzere toplam 306 kişi katılmıştır. Psöriazis ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımlarının benzer olduğu saptanmıştır. Çalışmaya katılanların yaş ortalaması 40,9±14,5, 160'ı erkek, 146'sı kadındır (Tablo 1).

Tablo 1. Psöriazis (tedavi öncesi) ve kontrol grubunun değerlendirilmesi

Parametreler	Toplam N=306	Psöriazis n=150 (%49,0)	Kontrol n=156 (%51,0)	P (Ps vs. Kontrol)
Cinsiyet, n(%)				
Erkek	160 (52,3)	82 (54,7)	78 (50,0)	0,414 ¹
Kadın	146 (47,7)	68 (45,3)	78 (50,0)	
Yaş, yıl				
Ortalama±ss	40,9 ±14,5	42,2 ±14,7	39,7 ±14,3	0,208 ²
Ortanca(min-maks)	40,0 (17,0-82,0)	42,0 (17,0-82,0)	39,0 (18,0-68,0)	
PLO				
Ortalama±ss	129,4 ±50,4	132,2 ±58,5	126,67 ±41,2	0,956 ²
Ortanca(min-maks)	123,7 (33,6-490,1)	118,9 (41,5-490,1)	124,23 (33,6-368,2)	
NLO				
Ortalama±ss	2,1 ±1,2	2,40 ±1,5	1,9 ±0,7	<0,001 ²
Ortanca(min-maks)	1,9 (0,6-14,0)	2,1 (0,8 -14,0)	1,8 (0,6-5,4)	
MPV				
Ortalama±ss	9,3 ±1,2	9,9 ±1,1	8,7 ±0,8	<0,001 ²
Ortanca(min-maks)	9,1 (6,9-12,9)	9,95 (7,3-12,9)	8,6 (6,9-10,8)	
¹ Pearson Ki-kare testi				
² Mann WhitneyU testi				
³ Standart sapma				

Değerlendirilen biyokimyasal parametreler açısından psöriazis grubunun tedavi öncesi MPV ve NLO değerleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek iken, PLO değeri açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. PAŞİ skoru ile ilişkisinin incelediğimizde ise PLO ve NLO ile PAŞİ arasında anlamlı ilişki saptanmazken, MPV değeri yüksek olan hastaların ilişkili olarak PAŞİ skorlarında da yükseklik saptanmıştır (Tablo 2).

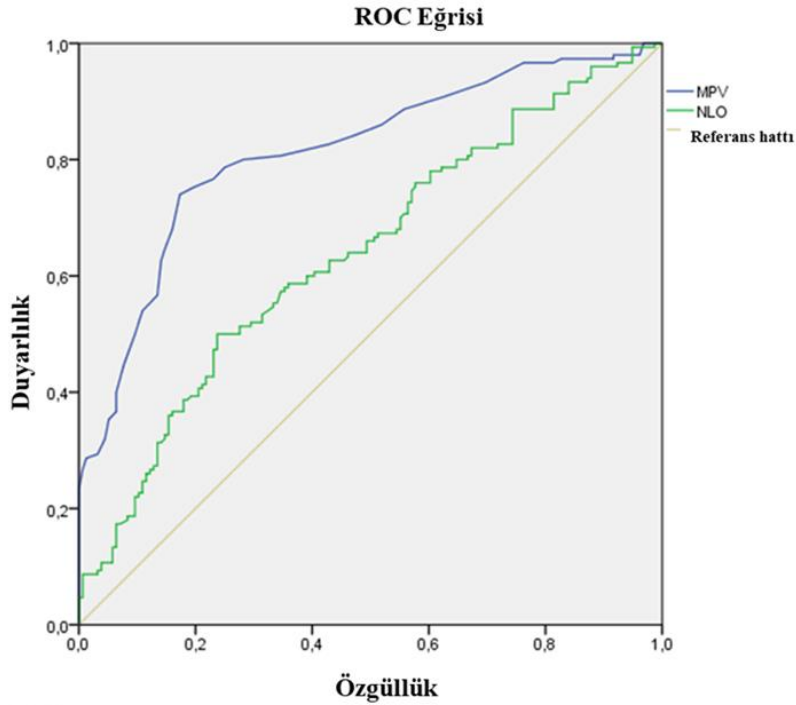
Tablo 2. PASİ skoru ile tedavi öncesi PLO, NLO ve MPV değerlerinin İlişkisi

		PASİ	
		r	P
Tüm Hastalar	PLO	-0,078	0,341
	NLO	-0,118	0,149
	MPV	0,437	<0,001

r: rho, Spearman korelasyon katsayısı
(Korelasyon katsayısının (rho) mutlak değeri $r \leq 0,30$ ise zayıf ilişki, $0,30-0,50$ ise orta ve $r \geq 0,50$ kuvvetli ilişki söz konusudur(1))

Her ne kadar psöriazis tanısında anlamlı faydası olmasını beklemesek de istatistiksel anlam ortaya koyan iki parametrenin gücünü değerlendirmek amacıyla ROC analizi yapıldı (Tablo 3, Şekil 1). Buna göre MPV değerinin tanısal öngörüsü NLO'dan daha yüksek olacak şekilde, her iki parametre için de eğri altında kalan alan (AUC) istatistiksel anlamlılık ($p < 0,001$) sergilemiştir.

Şekil 1. MPV ve NLO değerlerine ait ROC



Tablo 3. MPV ve NLO değerlerine ait ROC analizi sonuçları

Parametre	AUC (%95 Aralığı)	P Güven	Eşik değeri	Duyarlılık	Seçicilik	PP	NP
MPV	0,814 (0,766-0,862)	<0,001	≥9,15	%77	%77	%76,2	%77,4
NLO	0,639 (0,577-0,700)	<0,001	≥1,84	%61	%60	%58,7	%60,9

AUC: Eğri altında kalan alan(Area under curve) PP=Pozitif prediktif değer NP= Negatif prediktif değer

Değerlendirilen parametrelerin hastalık varlığının ötesinde hastalık şiddeti ile olası ilişkisini ortaya koymak için PAŞİ yüksekliğine göre alt gruplarını ve PAŞİ değişimi ile korelasyon gösterip göstermediğini ortaya koymaya çalıştık. Bu parametrelerin (PAŞİ, MPV, NLO, PLO) tedavi süresindeki analizleri tüm psöriazis hastaları değerlerinin analizi hem tüm psöriazis hastaları (Tablo 4a) hem de tedavi alt grupları açısından (Mtx: Tablo 4b, Asitretin: Tablo 4c, Siklosporin: Tablo 4d, Biyolojik ajan: Tablo 4e) ayrı ayrı sunulmuştur (Tablo 4a-e). Buna göre hastaların PAŞİ skorlarında ve MPV değerlerinde tedavi sonunda anlamlı düşme gözlenmiştir ($p<0,001$). Aldıkları tedavilere göre değerlendirildiğinde siklosporin dışında tüm tedavi gruplarında MPV değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır. Öte taraftan MPV'den farklı olarak tedavi sürecinde NLO düzeylerinde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. PLO açısından ise psöriazis grubunun hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası değerleri kontrol grubundan farklılık arz etmemektedir. PAŞİ değerlerindeki düşmenin ortaya koyduğu üzere tedaviden belirgin fayda görmesine rağmen siklosporin grubunda MPV düzeyinde değişiklik saptanmaması dikkati çekmektedir.

Tüm psöriazis hastaları değerlendirildiğinde PAŞİ skorundaki düşme ortalama olarak %52,6 olmuştur. MPV değerinde ise ortalama %6,2 azalma olmuştur. Asitretin kullanan hasta grubunda PAŞİ skorunda ortalama %34,3 azalma gözlenirken siklosporin kullanan hasta grubunda PAŞİ skorlarında ortalama %62 azalma görülmüştür ve siklosporin grubunun PAŞİ skorundaki gerileme asitretin grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0,001$). Siklosporin kullanan grupta PAŞİ skorundaki azalma miktarı biyolojik ajan kullanan hastalara göre de anlamlı daha düşük bulunmuştur. Biyolojik ajan kullanan hastalarda meydana gelen

MPV'de gerilemenin hastalık şiddetinde azalmaya paralel olacak şekilde MTX ve asitretin kullanan hastalardan daha fazla olduğu gözlenmiştir (p<0,001).

Tablo 4a. Tüm psöriazis hastalarının tedavi sürecindeki klinik değerlendirilmesi ve biyokimyasal verilerinin analizi

N=150	Tedavi öncesi	Tedavi Sonrası	Değişim%	P ¹
PAŞİ skoru				<0,001
Ortalama±ss	14,6 ±5,01	6,4±3,3	52,6 ±22,1	
Ortanca (min-maks)	14,9(6,2-28,0)	5,2 (0-17,2)	52,4 (4,1-100,0)	
PLO				0,856
Ortalama±ss	132,2 ±58,5	132,6±55,0	4,87±30,7	
Ortanca(min-maks)	118,9 (41,5-490,1)	124,7 (36,7-400,0)	-2,22(-68-129,25)	
NLO				0,644
Ortalama±ss	2,4 ±1,5	2,4 ±1,6	9,97±22,1	
Ortanca(min-maks)	2,1(0,8-14,0)	2,1 (0,8-13,5)	-4,05(-81,6-276,0)	
MPV				<0,001
Ortalama±ss	9,9 ±1,1	9,3±1,2	6,2 ±8,4	
Ortanca(min-maks)	9,9 (7,3-12,9)	9,3 (6,8-13,1)	4,1 (-13,1-23,1)	
¹ Wilcoxon testi				

Tablo 4b. Metotreksat alan hastaların tedavi sürecindeki klinik ve biyokimyasal verilerin analizi

N=59	Tedavi öncesi	Tedavi Sonrası	Değişim%	P ¹
PAŞİ skoru				<0,001
Ortalama±ss	13,2 ±4,3	7,7 ±4,1	41,4 ±21,6	
Ortanca(min-maks)	12,9 (6,9-23,9)	7,0 (0-17,2)	37,5 (4,1-100,0)	
PLO				0,242
Ortalama±ss	128,3 ±46,2	137,6 ±57,5	9,15±30,3	
Ortanca(min-maks)	126,1 (41,5-266,7)	128,9 (36,7-340,0)	-2,35(4,1-100,0)	
NLO				0,815
Ortalama±ss	2,2 ±0,7	2,5 ±1,8	41,4±21,6	
Ortanca(min-maks)	2,2 (1,0-4,5)	2,1 (0,8-13,4)	37,5(-30,61-113,7)	
MPV				<0,001
Ortalama±ss	9,9 ±1,2	9,3 ±1,2	6,0 ±8,2	
Ortanca(min-maks)	10,0 (7,3-12,9)	9,1 (6,8-11,6)	4,0 (-12,1-21,4)	
¹ Wilcoxon testi				

Tablo 4c. Asitretin alan hastaların tedavi sürecindeki klinik ve biyokimyasal verilerin analizi

N=22	Tedavi öncesi	Tedavi Sonrası	Değişim%	P ¹
PAŞİ skoru				<0,001 ¹
Ortalama±ss	8,8 ±2,4	5,8 ±2,1	34,3 ±9,8	
Ortanca(min-maks)	8,1 (6,2-15,1)	5,1 (3,2-10,5)	32,3 (18,7-52,9)	
PLO				0,638 ¹
Ortalama±ss	114,8 ±39,1	118,5 ±31,0	8,52±31,5	
Ortanca(min-maks)	102,6 (54,4-187,1)	119,8 (62,2-192,9)	3,39(-23,6-129,2)	
NLO				0,390 ¹
Ortalama±ss	2,3 ±1,1	2,2 ±0,7	3,36±31,5	
Ortanca(min-maks)	2,1 (1,0-6,2)	2,1 (0,9-4,5)	-3,86(-40,8-123,7)	
MPV				<0,001 ¹
Ortalama±ss	10,0±0,9	9,5 ±1,0	4,8 ±5,7	
Ortanca(min-maks)	10,1 (8,2-12,1)	9,5 (8,1-11,6)	3,6 (-2,9-19,8)	
¹ Wilcoxon testi				

Tablo 4d. Siklosporin alan hastaların tedavi sürecindeki klinik ve biyokimyasal verilerin analizi

N=28	Tedavi öncesi	Tedavi Sonrası	Değişim%	P ¹
PAŞİ skoru				<0,001
Ortalama±ss	16,7 ±4,2	6,1 ±2,1	62,0±11,9	
Ortanca(min-maks)	16,5 (9,3-28,0)	6,5 (0-10,6)	61,0(40,1-100,0)	
PLO				0,387
Ortalama±ss	134,9 ±42,9	131,2 ±41,5	3,17±35,9	
Ortanca(min-maks)	137,9 (60,7-214,0)	134,9 (54,4-268,2)	-4,31(-52,1-103,5)	
NLO				0,909
Ortalama±ss	2,4 ±1,4	2,4 ±1,2	12,7±54,7	
Ortanca(min-maks)	2,1 (0,8-8,2)	2,1 (1,0-6,5)	0(-55,6-171)	
MPV				0,331
Ortalama±ss	9,7 ±1,3	9,8 ±1,4	1,8±5,7	
Ortanca(min-maks)	9,8 (7,3-12,2)	9,5 (7,6-13,1)	3,6(-2,9-19,8)	
¹ Wilcoxon testi				

Tablo 4e. Biyolojik tedavi alan hastaların tedavi sürecindeki klinik ve biyokimyasal verilerin analizi

N=41	Tedavi öncesi	Tedavi Sonrası	Değişim%	P ¹
PAŞİ skoru				<0,001
Ortalama±ss	18,4 ±3,8	5,0 ±2,6	72,2 ±13,3	
Ortanca(min-maks)	18,3 (10,1-26,9)	5,3 (0-10,1)	71,4 (50,3-100,0)	
PLO				0,206
Ortalama±ss	145,5 ±84,9	133,8 ±68,3	-2,08±26,67	
Ortanca(min-maks)	116,1 (64,7-490,1)	113,7 (57,0-400,0)	-5,1(-68,5-55,3)	

NLO				0,502
Ortalama±ss	2,7 ±2,4	2,4 ±1,7	4,31±46,9	
Ortanca(min-maks)	2,2 (1,0-14,0)	1,9 (0,9-10,5)	-4,9(-81,6-155,2)	
MPV				<0,001
Ortalama±ss	10,1 ±1,1	8,9 ±1,0	12,1 ±6,7	
Ortanca(min-maks)	9,9 (8,0-12,0)	9,0 (6,9-11,0)	13,9 (-4,9-23,8)	
¹ Wilcoxon testi				

Tüm hastalarda ve tedavi gruplarında PAŞİ skorlarındaki değişimin NLO, PLO ve MPV değişim miktarı ile ilişkisi incelendiğinde, PAŞİ değişimi ile MPV değişimi arasında orta düzeyde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=0,396$; $p<0,001$) (Tablo 5). Tedavi alt grupları arasındaysa sadece MTX kullanan hasta grubunda PAŞİ skorlarındaki yüzdelik değişim miktarı ile MPV’de meydana gelen değişimin kuvvetli bir ilişkisi olduğu saptanmıştır ($r=0,734$; $p<0,001$).

Tablo 5. PAŞİ skorundaki değişim miktarı ile PLO, NLO ve MPV değerlerinin ilişkisi

		PAŞİ değişim (%)	
		r	P
Tüm Hastalar	PLO değişim(%)	0,088	0,284
	NLO değişim(%)	-0,029	0,728
	MPV değişim(%)	0,396	<0,001
MTX	PLO değişim(%)	-0,281	0,031
	NLO değişim(%)	-0,160	0,227
	MPV değişim(%)	0,734	<0,001
Asitretin	PLO değişim(%)	-0,007	0,976
	NLO değişim(%)	-0,141	0,531
	MPV değişim(%)	0,026	0,909
Siklosporin	PLO değişim(%)	-0,012	0,951
	NLO değişim(%)	-0,264	0,117
	MPV değişim(%)	0,282	0,146

Biyolojik	PLO değişim(%)	0,052	0,749
	NLO değişim(%)	0,007	0,967
	MPV değişim(%)	-0,238	0,134

r: rho, Spearman korelasyon katsayısı

(Korelasyon katsayısının (rho) mutlak değeri $r \leq 0,30$ ise zayıf ilişki, $0,30-0,50$ ise orta ve $r \geq 0,50$ kuvvetli ilişki söz konusudur(1))

Hastalık aktivitesi ile değerlendirdiğimiz biyokimyasal parametrelerin ilişkisini daha net anlayabilmek amacıyla hafif şiddette hastalığı olanlar (PAŞİ<5), tedaviye iyi yanıt verenler (PAŞİ-75'e ulaşanlar) ve tedaviye dirençli (PAŞİ-25'e ulaşamayanlar) hastalar ayrı ayrı analiz edildi.

Hafif şiddette (PAŞİ<5) hastalığa sahip olanları ayrı bir grup olarak irdeledik (Tablo 6). Bu grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PLO değerlerinin iki grupta da benzer olduğu ($p=0,530$), NLO ve MPV değerlerinin psöriazis grubunda ise tedavi öncesi sonuçlarına benzer şekilde PAŞİ skoru 5 ve altında olan hastalarda yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,004$, $p=0,001$).

Tablo 6. PAŞİ 5 ve altında olanların kontrol grubuna göre PLO, NLO ve MPV değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	PAŞİ skoru 5 ve altında olanlar n=50	Kontrol n=156	P
PLO (Tedavi öncesi)			
Ortalama \pm ss	137,4 \pm 57,7	126,67 \pm 41,2	0,530 ¹
Ortanca (min-maks)	127,7 (41,5-364,2)	124,23(33,6-368,2)	
NLO (Tedavi öncesi)			
Ortalama \pm ss	2,3 \pm 1,3	1,9 \pm 0,7	0,004¹
Ortanca (min-maks)	2,1 (0,8-8,2)	1,8 (0,6-5,4)	
MPV (Tedavi öncesi)			
Ortalama \pm ss	9,8 \pm 1,2	8,7 \pm 0,8	0,001²
Ortanca (min-maks)	9,6 (7,3-12,9)	8,6 (6,9-10,8)	
¹ Mann WhitneyU testi			
² Independent student t testi			

Tedavi yanıtını iyi olarak değerlendirdiğimiz, PAŞİ-75'e ulaşan psöriazis hastalarının analizinin de bu sonuçlarla paralel veriler ortaya koymasını elde ettiğimiz sonuçları destekler niteliktedir (Tablo 7).

Tablo 7. PAŞİ-75 ve üzerinde olanlar ile kontrol grubunun PLO, NLO ve MPV değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	PAŞİ skoru değişimi %75 ve üzerinde olanlar n=27	Kontrol n=156	P
PLO (Tedavi öncesi)			
Ortalama±ss	137,4 ±50,3	126,67 ±41,2	0,477 ¹
Ortanca (min-maks)	140,3 (41,5-249,5)	124,23 (33,6-368,2)	
NLO (Tedavi öncesi)			
Ortalama±ss	2,4±1,4	1,9 ±0,7	0,010¹
Ortanca (min-maks)	2,1 (0,8-8,2)	1,8 (0,6-5,4)	
MPV (Tedavi öncesi)			
Ortalama±ss	9,7±1,2	8,7 ±0,8	0,001²
Ortanca (min-maks)	9,9 (7,3-12,9)	8,6 (6,9-10,8)	
¹ Mann WhitneyU testi			
² Independent student t testi			

Tedaviye dirençli grup (PAŞİ-25 yanıtına ulaşamayan) hastaların ileri analizine göre PLO değerlerinin iki grupta da benzer olduğu (p=0,524), NLO ve MPV değerlerinin ise anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,003, p=0,001) (Tablo 8). Aynı gruba ait veriler tüm psöriazis grubu ile karşılaştırıldığında PLO, NLO ve MPV değerlerinin her iki grupta da benzer olduğu saptanmıştır.

Tablo 8. Tedaviye dirençli grup (PAŞİ-25'e ulaşamayanlar) ile kontrol grubunun PLO, NLO ve MPV değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hasta n=83	Kontrol n=156	P
PLO (Tedavi öncesi)			
Ortalama±ss	140,0 ±70,0	126,7 ±41,2	0,524 ¹
Ortanca(min-maks)	124,7 (36,7-490,1)	124,2(33,6-368,2)	
NLO (Tedavi öncesi)			
Ortalama±ss	2,5 ±1,9	1,9 ±0,7	0,003¹
Ortanca(min-maks)	2,0 (1,0-14,0)	1,8 (0,6-5,4)	
MPV (Tedavi öncesi)			
Ortalama±ss	9,9 ±1,1	8,7 ±0,8	0,001²
Ortanca(min-maks)	9,9 (7,6-12,0)	8,6 (6,9-10,8)	
¹ Mann WhitneyU testi			
² Independent student t testi			

Tedaviye dirençli grup (PAŞİ-25'e ulaşamayanlar) ile tüm hasta grubunun PLO, NLO ve MPV değerleri karşılaştırıldığında, PLO, NLO ve MPV değerlerinin her iki grupta da benzer olduğu saptanmıştır (p>0,05) (Tablo 9).

Tablo 9. Tedaviye dirençli grup (PAŞİ-25'e ulaşamayanlar) ile tüm hasta grubunun PLO, NLO ve MPV değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hasta n=83	Tüm hastalar n=150	P
PLO (Tedavi öncesi)			
Ortalama±ss	140,0 ±70,0	131,8 ±58,7	0,47
Ortanca (min-maks)	124,7 (36,7-490,1)	120,1 (36,7-490,1)	7 ¹
NLO (Tedavi öncesi)			
Ortalama±ss	2,5 ±1,9	2,4 ±1,5	0,83
Ortanca (min-maks)	2,0 (1,0-14,0)	2,0 (1,0-14,0)	9 ¹
MPV (Tedavi öncesi)			
Ortalama±ss	9,9 ±1,1	9,9 ±1,1	0,84
Ortanca (min-maks)	9,9 (7,6-12,0)	9,9 (7,3-12,2)	4 ²
¹ Mann WhitneyU testi ² Independent student t testi			

TARTIŞMA

Psöriazis derinin sık görülen, remisyon ve rölapslarla seyreden kronik inflamatuvar hastalığıdır. Patogenezinde T lenfosit aktivasyonu, keratinosit proliferasyonu ve endotelyal aktivasyon üzerinde durulmaktadır. Hemostazın yanısıra immünolojik ve inflamatuvar reaksiyonlarda görev aldığı bilinen trombositlerin psöriazis patogenezinde yer aldığına işaret eden çalışmalar bulunmaktadır [9]. Histopatolojik çalışmalar psöriazis lezyonlarında T lenfosit ve nötrofil ağırlıklı infiltrasyon olduğunu göstermekle birlikte, periferik kanda nötrofil aktivasyon ürünlerinin de arttığını gösteren yayınlar mevcuttur [97, 117]. Bu bilgiler ışığında nötrofillerin psöriazis patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Çalışmamızda aktive trombositlerin göstergesi olan MPV, subklinik inflamasyonun ve nötrofil aktivasyonun göstergesi olan NLO ve subklinik inflamasyon göstergesi olan PLO'nun psöriazis hastalığı ve psöriazis tedavisiyle ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamızda, klinik olarak psöriazis vulgaris tanısı almış hastaların tedavi öncesi yaş, cinsiyet, PAŞİ, MPV, NLO, PLO değerleri ile tedavi sonrasındaki PAŞİ, MPV, NLO, PLO değerleri kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır. Bulgularımız, psöriazis

hastalarında NLO ve MPV değerlerinin yüksek olduğu; ancak PLO değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık olmadığına işaret etmektedir. Ayrıca MPV değerlerinin PAŞİ ile korelasyon gösterdiği ve tedavi ile gerilediği; ancak NLO değerlerinde tedavi sonrasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Hastalık aktivitesi açısından MPV ve NLO değerleri değerlendirildiğinde ise MPV ve NLO yüksekliğinin tedavi yanıtına göre anlamlı farklılık göstermediği ve tedaviye cevap alınsa bile bu hastalarda MPV ve NLO değerlerinin kontrol grubundan yüksek olmaya devam ettiği gözlenmiştir. Çalışmamız saptayabildiğimiz kadarıyla psöriazisli hastaların tedavi yanıtının MPV değeriyle ilişkisiyle ilgili ilk çalışma olması sebebiyle önem taşımaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen psöriazis hastaları ile kontrol grubunun yaş ve cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yaşla birlikte ortaya çıkan koroner arter hastalığı, ateroskleroz, diyabetes mellitus gibi hastalıklar MPV, NLO ve PLO değerlerini etkileyebildiği bilinmektedir [118, 119]. Ayrıca erkek cinsiyetin metabolik hastalıklara yatkın olduğu göz önünde bulundurulduğunda MPV, NLO ve PLO değerlerinin cinsiyete bağlı olarak da etkilenebileceği düşünülebilir. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyetlerinin benzerlik göstermesi, biyolojik nedenlerden kaynaklanabilecek karıştırıcı faktörleri engelleyici niteliktedir.

Elde edilen sonuçları ayrıntılandırmak gerekirse, psöriazis hastalarının MPV değerinin tedavi öncesinde, kontrol grubundan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca MPV değerinin PAŞİ ile korele şekilde yüksek olduğu ve tedavi ile gerileyebildiği saptanmıştır. Tedavi gruplarına göre ayrı ayrı incelendiğinde asitretin, MTX ve biyolojik ajan alan hastalarda MPV değerinin tedavi ile gerilediği gözlemlenmekle birlikte siklosporin grubunda tedavi ile MPV değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Bunun yanında, tedavi ile MPV değerinde gerileme görülse bile psöriazis hastalarında MPV düzeyinin sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek kaldığı gözlenmiştir. Ayrıca tedaviye rağmen hastalığın gerilemediği grupta da tedavi öncesi değerlere göre MPV değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hafif şiddette psöriazis veya tedaviye yanıt veren grupta da (PAŞİ 5<) MPV değerinin normal popülasyondan yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Hayashi ve ark. [120], psöriatik hastalardan ve sağlıklı kontrollerden elde edilen plateletten zengin plazma ile gerçekleştirdikleri çalışmada psöriazis hastalarında trombosit aktivasyon ve agregasyonunun normal kontrollere göre daha yüksek olduğunu, diyabetik psöriazis hastalarında bu artışın daha belirgin olduğunu, deri lezyonları düzeldiğinde trombosit aktivasyon ve agregasyonunun anlamlı şekilde azaldığını gözlemlemişlerdir. Chandrashekar ve ark. tarafından 62 psöriazis hastası ve 62 sağlıklı kontrol yapılan çalışmada, psöriazis hastalarında trombosit aktivasyonunu gösteren MPV, platelet dağılım genişliği (PDW), plazma P-selektin konsantrasyonları, platelet kökenli mikroparçacık konsantrasyonları ve platelet agregasyonunun daha yüksek olduğu gösterilmiş, sistemik inflamasyonu gösteren yüksek hs-CRP, IL-6'nın psöriazis şiddeti ile bağıntılı olarak arttığı saptanmıştır. Araştırmacılar, bu hastalarda yükselen IL-6'nın platelet aktivasyonuna yol açabileceğini düşünmüş, psöriaziste artan platelet aktivasyonunun, bu hastalarda görülen metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk artışından sorumlu olabileceğini tartışmıştır. [92]. Benzer şekilde Raghavan ve arkadaşları, 50 psöriazis ve 50 sağlıklı kontrolle yaptıkları çalışmada psöriazis hastalarında MPV değerini sağlıklı kontrollere göre yüksek bulmuşlardır [121]. Ülkemizde 320 hasta ve 200 sağlıklı kontrolle gerçekleştirilen bir çalışmada da benzer bulgular elde edilmiştir [122]. Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada, 106 psöriazis ve psöriatik artrit hastası ile 95 sağlıklı kontrolde MPV değerleri ile hastalık süresi ve şiddeti arasında korelasyon saptanmıştır [9]. Kim ve arkadaşları, 176 psöriazis hastası ve 101 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada PAŞİ skoru ile MPV değeri arasında pozitif bağıntı saptamışlardır [123]. Bizim çalışmamızda, yukarıda bahsedilen çalışmalara benzer şekilde platelet aktivasyon ve agregasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilen MPV değerinin psöriazis varlığı ve hastalık şiddeti ile bağıntılı olduğu gözlemlenmiştir. Bu yayınlardan farklı olarak çalışmamızda tedavi ile MPV değerinde düşüş saptanmıştır.

Işık ve ark. tarafından 45 psöriazis hastası ve 44 sağlıklı gönüllü ile gerçekleştirilen çalışmada gruplar arasında MPV değerleri açısından anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir [14]. 25 psöriazis hastası ve 25 sağlıklı kontrolün dâhil edildiği bir vaka-kontrol çalışmasında Saleh ve ark. MPV değerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptamamış, platelet aktivasyonunun bir başka belirteci olan CD62'nin

psöriazis hastalarında daha anlamlı bir belirteç olduğunu ve ifadelenmesinin hastalık şiddetiyle bağıntılı olduğunu belirtmiştir [13]. Bu çalışmalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak hasta ve kontrol grupları arasında MPV değerlerinde farklılık görülmemesinin nedeninin, çalışmaya alınan hasta sayısının kısıtlı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca, Saleh ve ark. psöriazis ile sıklıkla birliktelik gösteren kardiyovasküler hastalık, obezite, metabolik sendrom, hipertansiyon gibi ek hastalığı bulunan psöriazis hastalarını çalışma dışında bırakmıştır. Psöriazis hastalarında görülen MPV yüksekliği, dolayısıyla trombosit aktivasyonunun, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riskinde artışa yol açtığı göz önünde bulundurulduğunda, kardiyovasküler komorbiditeleri bulunan hastalarda MPV değerlerinin daha yüksek olabileceği düşünülebilir. Gelecekte planlanabilecek, trombosit aktivasyon düzeyi ve psöriazis hastalarında bulunan komorbiditelerin ilişkisini gösterebilecek çalışmalar, bu durumu aydınlatmaya yardımcı olacaktır.

Çalışmamızda hasta grubunda PAŞİ ile korele olmaksızın NLO değerlerinin normal popülasyondan yüksek olduğu ve tedavi ile gerilemediği gözlenmiştir.

Toprak ve ark. tarafından gerçekleştirilen, 39 psöriazis hastası ve 49 sağlıklı gönüllünün katıldığı bir çalışmada NLO psöriazis grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş, bizim bulgularımızı destekler şekilde, 3 aylık fototerapi sonrasında NLO değerlerinin değişmediği bildirilmiştir [124]. Diğer bir çalışmada, 111 psöriazis ve 25 psöriatik artrit hastasının olduğu toplam 136 hasta ve 94 kontrol hastasının NLO değerleri karşılaştırılmış, NLO değerlerinin psöriazis hastalarında PAŞİ ile korele şekilde anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır [125]. Şen ve ark. 138 psöriazis hastası ve 120 sağlıklı kontrol ile gerçekleştirdikleri çalışmada NLO, psöriazis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve PAŞİ skoru ile anlamlı korelasyon tespit edilmiştir [126]. Tüm bu bulguları destekleyen, 2019 yılında yayınlanmış bir metaanalizde 12 vaka-kontrol çalışması incelenmiş, toplam 1067 psöriazis hastası ve 799 sağlıklı kontrol metaanalize dâhil edilmiş, NLO psöriazis grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir [127]. Bizim bulgularımızdan farklı olarak, biyolojik ajanlarla tedavi edilen 182 psöriazis ve 50 psöriatik artrit hastasında, tedavi sonrasında NLO, PAŞİ ile bağıntılı biçimde azalmıştır [128]. Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda NLO değerleri

tedavi ile azalma göstermemiştir. Bulgularımız, tedavi yanıtı ile NLO ilişkisi incelenmesi yönünden sözü edilen bu çalışmadan farklılık göstermektedir. Bunun nedeni bu çalışmada hasta grubuna bizim çalışmamızdan farklı olarak psöriatik artrit hastalarının da dâhil edilmiş olması ya da hastaların tamamının konvansiyonel ajanlara kıyasla daha yüksek tedavi etkinliği gösteren biyolojik ajanlarla tedavi edilmiş olması olabilir. Biyolojik ajanların psöriaziste sistemik inflamasyonu konvansiyonel ajanlara oranla daha etkin şekilde baskılama olasılığı da iki çalışmanın bulgularındaki bu farklılığa neden olmuş olabilir. Anti-TNF ajanların, metotreksatla karşılaştırıldığında psöriazisli hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinde daha belirgin bir azalma sağladığı bilinmektedir [129]. Psöriaziste normal popülasyona kıyasla kardiyovasküler risk artışının sistemik inflamasyona bağlı endotel disfonksiyonu nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir [130]. Gelecekte, psöriaziste sistemik inflamasyon belirteçlerini baskılama konusunda biyolojik ajanların konvansiyonel ajanlarla karşılaştırılmalı çalışmalarının yapılması, bu konunun daha ayrıntılı anlaşılmasını sağlayacaktır. Tedavi ile NLO değerinde azalmanın saptanmadığı Toprak ve ark. tarafından yapılan çalışmada tedavi öncesi ve sonrası PAŞİ skorlarının bulunmaması, çalışmanın önemli bir kısıtlılığıdır. Bu durum, NLO'da gözlenmeyen düşüşün tedavi yanıtına rağmen mi, yoksa tedavi yanıtı zıtlığı nedeniyle mi olduğu sorusunu akla getirmektedir.

Çalışmamızda hasta grubunda PLO değerinin normal popülasyondan istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği tespit edilmiştir.

Kim ve ark. tarafından 2016 yılında yayınlanan çalışmada 111 psöriazis ve 25 psöriatik artrit hastasının olduğu toplam 136 hasta ve 94 kontrol hastasının PLO değerleri karşılaştırılmış, bizim elde ettiğimiz bulguların aksine, PLO değerlerinin hasta grubunda PAŞİ ile bağıntılı şekilde anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir [125]. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Kim ve ark. 25 psöriatik artrit hastası çalışmaya dahil etmişlerdir. Artrit hastalarında şiddetli kronik inflamasyona sekonder kronik hastalık anemisi gözlenebilmektedir. Kronik hastalık anemisinde platelet değerleri normalden yüksek olabilir, bu yükseklik PLO değerlerinin bu hastalarda daha yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir. Asahina ve ark. tarafından gerçekleştirilen 182 psöriazis ve 50 psöriatik artrit hastasının

biyolojik ajanlarla tedavi edildiği ve tedavinin PLO üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada, PLO değeri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş ve PLO'nun tedavi sonrasında PAŞİ ile bağıntılı biçimde azaldığı gözlemlenmiştir [128]. Yine bu çalışmaya da dahil edilen psöriatik artrit hastaları platelet sayısını etkileyerek PLO değerinin farklı çıkmasına sebep olmuş olabilir. Paliogiannis ve ark. tarafından 4 çalışmadan toplam 380 hasta ve 305 sağlıklı kontrolün dâhil edildiği metaanalizde PLO değerinin psöriazis grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır [119]. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu metaanalizde bulunan 4 çalışma da uzakdoğu ülkelerinde gerçekleştirilmiştir. Değer farklılıklarının ırksal sebeplerden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda biyolojik ajan kullanan hastalarda meydana gelen MPV değerlerindeki gerilemenin, MTX ve asitretin kullanan hastalardan daha fazla olduğu gözlenmiştir ($p < 0,001$). Siklosporin kullanan hastalarda ise MPV değerlerinde anlamlı gerileme gözlenmemiştir. MTX, asitretin ve biyolojik ajan kullanan gruplarda MPV'nin PAŞİ skorları ile bağıntılı bir şekilde azaldığı izlenmiştir. Biyolojik ajan kullanan hastalarda MPV değerindeki azalmanın konvansiyonel tedavi alanlara göre daha belirgin olmasının, biyolojik ajan tedavisi alan grupta PAŞİ değerindeki azalmanın istatistiksel olarak daha yüksek olmasından, yani bu ajanların hastalığı konvansiyonel ilaçlara göre daha etkin şekilde baskılamasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda MPV değeri, trombosit fonksiyonunun ve aktivasyonunun bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Bütün tedavi alt gruplarında PAŞİ ile bağıntılı şekilde MPV değerinde azalma gözlenmiş; ancak siklosporin grubunda PAŞİ de istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlenmekle birlikte MPV değerinde azalma gözlenmemiştir. Yapılan birçok çalışmada siklosporin verilen hastalarda bu ajanın tromboksan A2 sentezini arttırıp tromboemboli riskini yükselttiği bildirilmiştir [131-135]. PAŞİ skorundaki azalmaya rağmen MPV değerinin azalmamasının siklosporinin trombositleri aktive edici özelliğinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda PAŞİ skorlarındaki değişim miktarlarının tüm hastalarda ve tedavi gruplarında MPV'deki değişim miktarı ile ilişkisi incelendiğinde tüm

hastaların PAŞİ değişimi ile MPV değişimi arasında orta düzeyde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca tedavi alt tiplerine göre bu ilişki incelendiğinde sadece MTX kullanan hasta grubunda PAŞİ skorlarındaki yüzdelerik değişim miktarı ile MPV de meydana gelen değişimin yüzdesinin kuvvetli bir ilişkisinin olduğu saptanmıştır. Bilindiği üzere MTX tüm psöriazis tiplerinde kullanılabilen bir ajandır [136]. MTX, DNA ve RNA sentezini baskılayarak etki göstermesi sayesinde psöriazis patogenezinde rol alan bütün hücreleri baskılar, sistemik inflamasyonu azaltarak kardiyovasküler hastalık riskini düşürür [137]. MTX'in bu özelliğinin, MPV'deki azalmanın MTX alan hastalarda daha belirgin olmasına neden olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda tedaviye yanıt veren grupta (PAŞİ<5) MPV ve NLO değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. PAŞİ skoru ile anlamlı olarak azalan MPV değerinin lezyonlar azalmasına rağmen normal popülasyondan yüksek çıkmasının sebebi, psöriazisle sıklıkla birlikte seyreden ve MPV değerini etkileyen komorbiditelerin (diyabetes mellitus, ateroskleroz, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon) sebat etmesi olabilir [119, 138]. Bunun yanında trombosit fonksiyonunun bir göstergesi olan MPV, psöriazis hastalarında hastalık şiddetinden bağımsız olarak da yüksek izlenebilen tanıya yardımcı bir parametre olarak değerlendirilebilir. NLO ise MPV ile benzer şekilde psöriazis komorbiditelerinde de yükseldiği için, sebat eden komorbiditelerden kaynaklı olarak yüksek seyredebileceği gibi, tedaviyle anlamlı düşüş izlenmediği için hastalık varlığını gösteren tanıya yardımcı bir belirteç olabilir. MPV ve NLO değerlerinin tedaviye cevap vermiş hasta gruplarında sebat etmesine bir diğer neden, kutanöz hastalığın baskılanmış olmasına rağmen devam eden sistemik inflamasyon olabilir.

Tedaviye dirençli grubun (PAŞİ-25 yanıtına ulaşamamış olan hastalar) MPV, NLO ve PLO değerleri kontrol grubu ve tüm hasta grubunun tedavi öncesi değerleriyle karşılaştırıldığında, tedaviye dirençli grubun MPV ve NLO değerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu; ancak hasta grubunun tedavi öncesi değerlerine kıyasla anlamlı farklılık göstermediği gözlemlenmiştir. Bu bulgu, psöriazis tedavisinde kullanılan sistemik konvansiyonel tedaviler ve biyolojik

ajanların MPV ve NLO değerlerini tedavi yanıtından bağımsız olarak etkilemediğini, özellikle MPV değerlerinde tedavi sonrasında gözlenen azalmanın, hastanın klinik yanıtına, dolayısıyla sistemik inflamasyonun baskılanmasına bağlı olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, toplam hasta sayısının yüksek olmasına rağmen her bir tedavi alt tipinde yer alan hasta sayısının düşük olması, çalışmanın retrospektif olarak gerçekleştirilmiş olması, hastalarda sistemik inflamasyona işaret edecek diğer parametrelerin (örn. CRP) ve platelet aktivasyonunu gösterebilecek diğer belirteçlerin (örn. P-selektin) çalışma kapsamına alınmamış olarak sayılabilir. Bu çalışmadan elde edilen bulgular ışığında gelecekte; trombosit aktivasyon düzeyi ve psöriazis hastalarında bulunan komorbiditelerin ilişkisini gösterebilecek çalışmalar, psöriaziste sistemik inflamasyon belirteçlerini baskılama konusunda biyolojik ajanların konvansiyonel ajanlarla karşılaştırılmalı çalışmaları, MPV ve NLO değerlerinin kesin klinik önemi, trombosit ve nötrofillerin psöriazis hastalığındaki rollerini belirlemek için daha geniş çalışmalar planlanması durumunda, plateletlerin psöriazis patogenezindeki yeri ve psöriaziste sistemik inflamasyon ile ilgili daha detaylı bilgiler edinilmesini sağlayacaktır.

SONUÇLAR

Psöriazis hastalarında ortalama trombosit hacminin, nötrofil/lenfosit oranının ve platelet/lenfosit oranının hastalık ve tedaviyle ilişkisinin incelendiği bu çalışmada elde edilen sonuçlar şunlardır:

- Psöriazis hastalarında kontrol grubuna kıyasla MPV değerlerinin yüksek olduğu saptandı.
- Psöriazis hastalarında kontrol grubuna kıyasla NLO değerleri yüksek olarak saptandı.
- Psöriazis hastalarında kontrol grubuna kıyasla PLO değerleri anlamlı farklılık göstermedi.
- Psöriazis hastalarında MPV değerlerinde tedavi ile anlamlı azalma izlendi.
- Psöriazis hastalarındaki NLO değerlerinde tedavi ile anlamlı değişiklik göstermedi.
- Tedavi çeşitleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde, tedavi ile MPV değerinde saptanan azalma, siklosporin dışında tüm hasta gruplarında gözlemlendi.
- Hastalık aktivitesinin düşük olduğu değerlendirilen PAŞİ 5'in altında olan hastalar da MPV ve NLO değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı.
- PAŞİ-75 ve üzerinde tedavi cevabı olan hastaların MPV ve NLO değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı.
- Tedaviye dirençli grubun MPV ve NLO değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı, tedavi öncesi hasta grubuna göre ise anlamlı farklılık gözlemlenmedi.

Sonuç olarak, MPV ve NLO, hasta izleminde rutin olarak gerçekleştirilen tam kan sayımı sonuçları ile kolayca hesaplanabilen, bu nedenle hasta takibine hem

maddi olarak hem de hasta konforu açısından ek yük getirmeyen belirteçlerdir. Psöriazis hastalarında sistemik inflamasyonu belirlemede NLO ve MPV, tedaviye yanıtı değerlendirmede MPV değeri kullanılabilir. Ayrıca tedaviye rağmen düşmeyen MPV ve NLO değerleri artrit, kardiovasküler hastalıklar, metabolik sendrom gibi psöriazis komorbiditeleri için uyarıcı olabilir.



KAYNAKLAR

1. Ortonne, J.-P., P. van de Kerkhof, J.C. Prinz, T. Bieber, M. Lahfa, A. Rubins, G. Wozel E.T.P.S. Group, 0.3% Tacrolimus gel and 0.5% Tacrolimus cream show efficacy in mild to moderate plaque psoriasis: Results of a randomized, open-label, observer-blinded study, in *Acta dermato-venereologica*. 2006. p. 29-33.
2. Kormeili, T., N. Lowe P. Yamauchi, Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; US experiences. *British Journal of Dermatology*, 2004; 151(1):3-15.
3. Gudjonsson, J., A. Johnston, H. Sigmundsdottir H. Valdimarsson, Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clinical & Experimental Immunology*, 2004; 135(1):1-8.
4. Kapsenberg, M.L., Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. *Nature Reviews Immunology*, 2003; 3(12):984.
5. Ozawa, M.S. Aiba, Immunopathogenesis of psoriasis. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*, 2004; 3(2):137-144.
6. Nickoloff, B.J.F.O. Nestle, Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *The Journal of clinical investigation*, 2004; 113(12):1664-1675.
7. Di Cesare, A., P. Di Meglio F.O. Nestle, The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*, 2009; 129(6):1339-50.
8. Consortium, I.P.G., The International Psoriasis Genetics Study: assessing linkage to 14 candidate susceptibility loci in a cohort of 942 affected sib pairs. *The American Journal of Human Genetics*, 2003; 73(2):430-437.
9. Canpolat, F., H. Akpınar F. Eskioglu, Mean platelet volume in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clinical rheumatology*, 2010; 29(3):325-328.
10. Hudzik, B., J. Szkodziński, A. Lekston, M. Gierlotka, L. Polonski M. Gasior, Mean platelet volume-to-lymphocyte ratio: a novel marker of poor short- and long-term prognosis in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. *J Diabetes Complications*, 2016; 30(6):1097-102.
11. Asahina, A., N. Kubo, Y. Umezawa, H. Honda, K. Yanaba H. Nakagawa, Neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Response to therapy with biologics. *J Dermatol*, 2017; 44(10):1112-1121.
12. Canpolat, F., H. Akpınar F. Eskioglu, Mean platelet volume in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*, 2010; 29(3):325-8.

13. Saleh, H., E. Attia, A. Onsy, A. SaadM. Abd Ellah, Platelet activation: a link between psoriasis per se and subclinical atherosclerosis—a case–control study. *British Journal of Dermatology*, 2013; 169(1):68-75.
14. Işık, S., S. Kılıç, Z. Öğretmen, D.Ü. Çakır, H. Türkön, S. CevizciM.M. Hız, The correlation between the psoriasis area severity index and ischemia-modified albumin, mean platelet volume levels in patients with psoriasis. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 2016; 33(4):290.
15. Christophers, E., Pustular eruptions of palms and soles. *Dermatology in General Medicine*, 1999.
16. Kayhan, M., Bir ikinci sağlık kuruluşunun dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların klinik tanıların, yaş, cinsiyet ve mevsimsel farklılıklarının aile hekimliği bakış açısı ile değerlendirilmesi. 2015.
17. Christophers, E., Psoriasis– epidemiology and clinical spectrum. *Clinical and experimental dermatology*, 2001; 26(4):314-320.
18. Cimmino, M., Epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Reumatismo*, 2007; 59(1s):19-24.
19. Kundakci, N., Ü. Türsen, M.O. BabikerE. Gürgey, The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *International journal of dermatology*, 2002; 41(4):220-224.
20. Andressen, C.T. Henseler, Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*, 1982; 33(4):214-217.
21. Schmitt-Egenolf, M., T.H. Eiermann, W.-H. Boehncke, M. StänderW. Sterry, Familial juvenile onset psoriasis is associated with the human leukocyte antigen (HLA) class I side of the extended haplotype Cw6-B57-DRB1* 0701-DQA1* 0201-DQB1* 0303: a population- and family-based study. *Journal of investigative dermatology*, 1996; 106(4):711-714.
22. Kundakci, N., T. Oskay, Ü. Ölmez, H. TutkakE. Gürgey, Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population, according to the age at onset. *International journal of dermatology*, 2002; 41(6):345-348.
23. Lomholt, G., Psoriasis: prevalence, spontaneous course, and genetics. A census study on the prevalence of skin disease on the Faroe Island. Copenhagen. GEC Gad, 1963:31-33.
24. Blok, S., W. Vissers, M. Van DuijnhovenP. Van de Kerkhof, Aggravation of psoriasis by infections: a constitutional trait or a variable expression? *European Journal of Dermatology*, 2004; 14(4):259-261.
25. Weiss, G., A. ShemerH. Trau, The Koebner phenomenon: review of the literature. *Journal of*

- the European Academy of Dermatology and Venereology, 2002; 16(3):241-248.
26. Moon, H.-S., A. MizaraS.R. McBride, Psoriasis and psycho-dermatology. *Dermatology and therapy*, 2013; 3(2):117-130.
 27. Gupta, M.A., A.K. Gupta, S. Kirkby, N.J. Schork, S.K. Gorr, C.N. EllisJ.J. Voorhees, A psychocutaneous profile of psoriasis patients who are stress reactors: a study of 127 patients. *General hospital psychiatry*, 1989; 11(3):166-173.
 28. Odom, R., W. JamesT. Berger, *Seborrheic dermatitis, psoriasis, recalcitrant palmoplantar eruptions, pustular dermatitis, and erythroderma*. Andrew's Diseases of the Skin. Fathman ME, Geisel EB, Salma A (eds.). WB Saunders Company, USA, 2000:214-8.
 29. Tsankov, N., J. KazandjievaK. Drenovska, *Drugs in exacerbation and provocation of psoriasis*. *Clinics in dermatology*, 1998; 16(3):333-351.
 30. Higgins, E., *Alcohol, smoking and psoriasis*. *Clinical and experimental dermatology*, 2000; 25(2):107-110.
 31. Herron, M.D., M. Hinckley, M.S. Hoffman, J. Papenfuss, C.B. Hansen, K.P. CallisG.G. Krueger, *Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management*. *Archives of dermatology*, 2005; 141(12):1527-1534.
 32. Nestle, F.O., C. Conrad, A. Tun-Kyi, B. Homey, M. Gombert, O. Boyman, G. Burg, Y.-J. LiuM. Gilliet, *Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production*. *Journal of Experimental Medicine*, 2005; 202(1):135-143.
 33. Krueger, J.A. Bowcock, *Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2005; 64(suppl 2):ii30-ii36.
 34. Di Cesare, A., P. Di MeglioF.O. Nestle, *The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis*. *Journal of Investigative Dermatology*, 2009; 129(6):1339-1350.
 35. Hao, J.Q., *Targeting interleukin-22 in psoriasis*. *Inflammation*, 2014; 37(1):94-9.
 36. Boyman, O., H.P. Hefti, C. Conrad, B.J. Nickoloff, M. SuterF.O. Nestle, *Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor- α* . *Journal of Experimental Medicine*, 2004; 199(5):731-736.
 37. Mehlis, S.L.K.B. Gordon, *The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2003; 49(2):44-50.
 38. Albanesi, C., C. Scarponi, S. Pallotta, R. Daniele, D. Bosisio, S. Madonna, P. Fortugno, S. Gonzalvo-Feo, J.-D. FranssenM. Parmentier, *Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment*. *Journal of Experimental Medicine*, 2009; 206(1):249-258.
 39. Pernet, I., C. Reymermier, A. Guezennec, J.E. Branka, J. Guesnet, E. Perrier, C. Dezutter-Dambuyant, D. SchmittJ. Viac, *Calcium triggers β -defensin (hBD-2 and hBD-3) and*

- chemokine macrophage inflammatory protein-3 α (MIP-3 α /CCL20) expression in monolayers of activated human keratinocytes. *Experimental dermatology*, 2003; 12(6):755-760.
40. Barker, J.N., Pathogenesis of psoriasis. *The Journal of dermatology*, 1998; 25(12):778-781.
 41. Bos, J.D.M.A. De Rie, The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunology today*, 1999; 20(1):40-46.
 42. Van de Kerkhof, P., M. Gerritsen E. De Jong, Transition from symptomless to lesional psoriatic skin. *Clinical and experimental dermatology*, 1996; 21(5):325-329.
 43. Detmar, M., L.F. Brown, M.P. Schön, B.M. Elicker, P. Velasco, L. Richard, D. Fukumura, W. Monsky, K.P. Claffey R.K. Jain, Increased microvascular density and enhanced leukocyte rolling and adhesion in the skin of VEGF transgenic mice. *Journal of Investigative Dermatology*, 1998; 111(1):1-6.
 44. Schonhaler, H.B., R. Huggenberger, S.K. Wculek, M. Detmar E.F. Wagner, Systemic anti-VEGF treatment strongly reduces skin inflammation in a mouse model of psoriasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009; 106(50):21264-21269.
 45. Braun-Falco, O., G. Plewig, H.H. Wolff W.H. Burgdorf, Erythematopapulo-squamous diseases, in *Dermatology*. 2000, Springer. p. 571-647.
 46. GÜNEŞ, A.T.D. ALTINER, Psoriyazisin Tarihçesi ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2005; 1(13):1-4.
 47. BAHADIR, S.S. YAYLI, Psoriyazise Eşlik Eden Sistemik Bozukluklar. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2005; 1(13):56-61.
 48. Gottlieb, A.B., C. Chao F. Dann, Psoriasis comorbidities. *Journal of Dermatological Treatment*, 2008; 19(1):5-21.
 49. Gisondi, P., G. Tessari, A. Conti, S. Piaserico, S. Schianchi, A. Peserico, A. Giannetti G. Girolomoni, Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *British Journal of Dermatology*, 2007; 157(1):68-73.
 50. Gordon, M.W.C. Johnson, Histopathology and histochemistry of psoriasis: I. The active lesion and clinically normal skin. *Archives of dermatology*, 1967; 95(4):402-407.
 51. BRASIE, F.R.A., Psoriyazide dermatopatolojik özellikler. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2005; 1(13):16-21.
 52. Robinson, A., M. Kardos A.B. Kimball, Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2012; 66(3):369-375.
 53. Radtke, M., K. Reich, C. Spehr M. Augustin, Treatment goals in psoriasis routine care. *Archives of dermatological research*, 2015; 307(5):445-449.
 54. Paul, C., P.A. Gourraud, V. Bronsard, S. Prey, E. Puzenat, S. Aractingi, F. Aubin, M. Bagot,

- B. Cribier P. Joly, Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2010; 24:2-9.
55. Langley, R.G.C.N. Ellis, Evaluating psoriasis with psoriasis area and severity index, psoriasis global assessment, and lattice system physician's global assessment. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2004; 51(4):563-569.
 56. Menter, A., N.J. Korman, C.A. Elmets, S.R. Feldman, J.M. Gelfand, K.B. Gordon, A. Gottlieb, J.Y. Koo, M. Lebwohl H.W. Lim, Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2009; 60(4):643-659.
 57. Kragballe, K., *Vitamin D in dermatology*. 2000.
 58. Van de Kerkhof, P., N. Wasel, K. Kragballe, F. Cambazard S. Murray, A two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate provides rapid, effective treatment of psoriasis vulgaris regardless of baseline disease severity. *Dermatology*, 2005; 210(4):294-299.
 59. Mason, J., A. Mason M. Cork, Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *British Journal of Dermatology*, 2000; 142(3):351-364.
 60. Ashcroft, D., Li Wan Po A, Griffiths CEM. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharm Therap*, 2000; 25:1-10.
 61. Gribetz, C., M. Ling, M. Lebwohl, D. Pariser, Z. Draelos, A.B. Gottlieb, N. Zaias, D.M. Chen, A. Parneix-Spake T. Hultsch, Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2004; 51(5):731-738.
 62. Van de Kerkhof, P., Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clinical and experimental dermatology*, 2001; 26(4):356-361.
 63. Weichenthal, M.T. Schwarz, Phototherapy: how does UV work? *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, 2005; 21(5):260-266.
 64. Flytström, I., B. Stenberg, Å. Svensson I.M. Bergbrant, Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology*, 2008; 158(1):116-121.
 65. Heydendael, V.M., P.I. Spuls, B.C. Opmeer, C.A. de Borgie, J.B. Reitsma, W.F. Goldschmidt, P.M. Bossuyt, J.D. Bos M.A. de Rie, Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *New England journal of medicine*, 2003; 349(7):658-665.
 66. Timonen, P., D. Friend, K. Abeywickrama, C. Laburte, B. Von Graffenried G. Feutren,

- Efficacy of low-dose cyclosporin A in psoriasis: results of dose-finding studies. *British Journal of Dermatology*, 1990; 122:33-39.
67. Gollnick, H., R. Bauer, C. Brindley, C. Orfanos, G. Plewig, H. Wokalek, E. Hoting, Acitretin versus etretinate in psoriasis: clinical and pharmacokinetic results of a German multicenter study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1988; 19(3):458-468.
 68. Ettehad, P., M. Greaves, D. Wallach, D. Aderka, R. Camp, Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clinical & Experimental Immunology*, 1994; 96(1):146-151.
 69. Lucka, T., D. Pathirana, A. Sammain, F. Bachmann, S. Rosumeck, R. Erdmann, J. Schmitt, H. Orawa, B. Rzany, A. Nast, Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2012; 26(11):1331-1344.
 70. Reich, K., J.-P. Ortonne, U. Kerkmann, Y. Wang, J.-H. Saurat, K. Papp, R. Langley, C.E. Griffiths, Skin and nail responses after 1 year of infliximab therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a retrospective analysis of the EXPRESS Trial. *Dermatology*, 2010; 221(2):172-178.
 71. Gordon, K., K. Papp, Y. Poulin, Y. Gu, S. Rozzo, E.H. Sasso, Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2012; 66(2):241-251.
 72. Leonardi, C.L., A.B. Kimball, K.A. Papp, N. Yeilding, C. Guzzo, Y. Wang, S. Li, L.T. Dooley, K.B. Gordon, P.S. Investigators, Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *The Lancet*, 2008; 371(9625):1665-1674.
 73. Langley, R.G., B.E. Elewski, M. Lebwohl, K. Reich, C.E. Griffiths, K. Papp, L. Puig, H. Nakagawa, L. Spelman, B. Sigurgeirsson, Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *New England Journal of Medicine*, 2014; 371(4):326-338.
 74. Blauvelt, A., J. Prinz, A. Gottlieb, K. Kingo, H. Sofen, M. Ruer-Mulard, V. Singh, R. Pathan, C. Papavassilis, S. Cooper, Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *British Journal of Dermatology*, 2015; 172(2):484-493.
 75. Paul, C., J.P. Lacour, L. Tedremets, K. Kreutzer, S. Jazayeri, S. Adams, C. Guindon, R. You, C. Papavassilis, J.S. Group, Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2015; 29(6):1082-1090.

76. Rocha-Pereira, P., A. Santos-Silva, I. Rebelo, A. Figueiredo, A. Quintanilha F. Teixeira, The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 2004; 150(5):917-928.
77. Garbaraviciene, J., S. Diehl, D. Varwig, M. Bylaite, H. Ackermann, R.J. Ludwig W.H. Boehncke, Platelet P-selectin reflects a state of cutaneous inflammation: possible application to monitor treatment efficacy in psoriasis. *Experimental dermatology*, 2010; 19(8):736-741.
78. Villanova, F., P. Di Meglio F.O. Nestle, Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2013; 72(suppl 2):ii104-ii110.
79. Marongiu, F., G. Sorano, C. Bibbo, M. Pistis, M. Conti, P. Mulas, A. Balestrieri P. Biggio, Abnormalities of blood coagulation and fibrinolysis in psoriasis. *Dermatology*, 1994; 189(1):32-37.
80. Gupta, M., S. Chari, M. Borkar M. Chandankhede, Dyslipidemia and oxidative stress in patients of psoriasis. *Biomed Res*, 2011; 22(2):221-4.
81. Pietrzak, A., A. Michalak-Stoma, G. Chodorowska J.C. Szepietowski, Lipid disturbances in psoriasis: an update. *Mediators of inflammation*, 2010; 2010.
82. Wilson, P., K.A. Bohjanen, S. Ingraham A. Leon, Psoriasis and physical activity: a review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2012; 26(11):1345-1353.
83. Stofkova, A., Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. *Endocrine regulations*, 2009; 43(4):157-168.
84. Gisondi, P., V. Lora, C. Bonauguri, A. Russo, G. Lippi G. Girolomoni, Serum chemerin is increased in patients with chronic plaque psoriasis and normalizes following treatment with infliximab. *British Journal of Dermatology*, 2013; 168(4):749-755.
85. Park, Y., N. Schoene W. Harris, Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*, 2002; 13(5-6):301-306.
86. Laufer, N., N. Grover, S. Ben-Sasson H. Freund, Effects of adenosine diphosphate, colchicine and temperature on size of human platelets. *Thrombosis and haemostasis*, 1979; 41(01):491-497.
87. Willans, D.J., S.C. Mille K. Ranney, Common thrombotic disorders defined by CBC platelet parameters. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 1995; 1(3):188-201.
88. Erne, P., J. Wardle, K. Sanders, S. Lewis A. Maseri, Mean platelet volume and size distribution and their sensitivity to agonists in patients with coronary artery disease and congestive heart failure. *Thrombosis and haemostasis*, 1988; 59(02):259-263.
89. Rao, A.K., R.E. Goldberg P.N. Walsh, Platelet coagulant activities in diabetes mellitus: evidence for relationship between platelet coagulant hyperactivity and platelet volume. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 1984; 103(1):82-92.

90. Lande, K., I. Os, S.E. Kjeldsen, A. Westheim, I. Hjermmann, I. EideK. Gjesdal, Increased platelet size and release reaction in essential hypertension. *Journal of hypertension*, 1987; 5(4):401-406.
91. Demirin, H., H. Ozhan, T. Ucgun, A. Celer, S. Bulur, H. Cil, C. GunesH.A. Yildirim, Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study. *Thrombosis research*, 2011; 128(4):358-360.
92. Chandrashekar, L., M. Rajappa, G. Revathy, I. Sundar, M. Munisamy, P. Ananthanarayanan, D.M. ThappaD. Basu, Is enhanced platelet activation the missing link leading to increased cardiovascular risk in psoriasis? *Clinica Chimica Acta*, 2015; 446:181-185.
93. Ünal, M., A. Küçük, G.Ü. Ünal, Ş. Balevi, H. Tol, C. AykolM. Uyar, Mean platelet volume, neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in psoriasis. *Turkderm*, 2015; 49(2):112-116.
94. Nording, H.M., P. SeizerH.F. Langer, Platelets in inflammation and atherogenesis. *Frontiers in immunology*, 2015; 6:98.
95. Karabudak, O., R. Eralp Ulusoy, A. Akyol Erikci, E. Solmazgul, B. DoganY. Harmanyeri, Inflammation and hypercoagulable state in adult psoriatic men. *Acta dermato-venereologica*, 2008; 88(4):337-340.
96. Ünal, M., A. Küçük, G.Ü. Ünal, Ş. Balevi, H. Tol, C. AykolM. Uyar, Psoriasisite ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı. *Türkderm* 2015; 49: 112, 2015; 6.
97. Coimbra, S., H. Oliveira, F. Reis, L. Belo, S. Rocha, A. Quintanilha, A. Figueiredo, F. Teixeira, E. CastroP. Rocha-Pereira, C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2010; 24(7):789-796.
98. Imtiaz, F., K. Shafique, S.S. Mirza, Z. Ayoob, P. VartS. Rao, Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *International archives of medicine*, 2012; 5(1):2.
99. Jilma, B., A. Blann, T. Pernerstorfer, P. Stohlawetz, H.-g. Eichler, B. Vondrovec, J. Amiral, V. RichterO.F. Wagner, Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia: no acute effects of aspirin. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1999; 159(3):857-863.
100. Zahorec, R., Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy*, 2001; 102(1):5-14.
101. Duffy, B.K., H.S. Gurm, V. Rajagopal, R. Gupta, S.G. EllisD.L. Bhatt, Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous

- coronary intervention. *The American journal of cardiology*, 2006; 97(7):993-996.
102. Proctor, M.J., D.S. Morrison, D. Talwar, S.M. Balmer, C.D. Fletcher, D.S.J. O'Reilly, A.K. Foulis, P.G. Horgan D.C. McMillan, A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *European journal of cancer*, 2011; 47(17):2633-2641.
 103. Buyukkaya, E., M.F. Karakaş, E. Karakaş, A.B. Akçay, I.H. Tanboga, M. Kurt N. Sen, Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*, 2014; 20(2):159-163.
 104. Akboga, M.K., U. Canpolat, M. Yuksel, C. Yayla, S. Yilmaz, O. Turak, O. Ozeke, S. Topaloglu D. Aras, Platelet to lymphocyte ratio as a novel indicator of inflammation is correlated with the severity of metabolic syndrome: A single center large-scale study. *Platelets*, 2016; 27(2):178-183.
 105. Qin, B., N. Ma, Q. Tang, T. Wei, M. Yang, H. Fu, Z. Hu, Y. Liang, Z. Yang R. Zhong, Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Modern rheumatology*, 2016; 26(3):372-376.
 106. Wu, Y., Y. Chen, X. Yang, L. Chen Y. Yang, Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *International immunopharmacology*, 2016; 36:94-99.
 107. Lee, M.-S., R.-Y. Lin M.-S. Lai, Increased risk of diabetes mellitus in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2014; 70(4):691-698.
 108. Mehta, N.N., Y. Yu, R. Pinnelas, P. Krishnamoorthy, D.B. Shin, A.B. Troxel J.M. Gelfand, Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *The American journal of medicine*, 2011; 124(8):775. e1-775. e6.
 109. Gelfand, J.M., E.D. Dommasch, D.B. Shin, R.S. Azfar, S.K. Kurd, X. Wang A.B. Troxel, The risk of stroke in patients with psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*, 2009; 129(10):2411-2418.
 110. Armstrong, A.W., C.T. Harskamp, L. Ledo, J.H. Rogers E.J. Armstrong, Coronary artery disease in patients with psoriasis referred for coronary angiography. *The American journal of cardiology*, 2012; 109(7):976-980.
 111. Gelfand, J.M., A.L. Neimann, D.B. Shin, X. Wang, D.J. Margolis A.B. Troxel, Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *Jama*, 2006; 296(14):1735-1741.
 112. Hamminga, E., A. Van der Lely, H. Neumann H. Thio, Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Medical hypotheses*, 2006; 67(4):768-773.

113. Turkmen, K., F.M. Erdur, F. Ozcicek, A. Ozcicek, E.M. Akbas, A. Ozbicer, L. Demirtas, S. TurkH.Z. Tonbul, Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodialysis International*, 2013; 17(3):391-396.
114. Polat, M., G. Bugdayci, H. KayaH. Oğuzman, Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in Turkish patients with chronic plaque psoriasis. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*, 2017; 26(4):97-100.
115. Yurtdaş, M., Y.T. Yaylali, Y. Kaya, M. Özdemir, İ. ÖzkanN. Aladağ, Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis. *Echocardiography*, 2014; 31(9):1095-1104.
116. Paliogiannis, P., R. Satta, G. Deligia, G. Farina, S. Bassu, A.A. Mangoni, C. CarruA. Zinellu, Associations between the neutrophil-to-lymphocyte and the platelet-to-lymphocyte ratios and the presence and severity of psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental medicine*, 2018:1-9.
117. Ünal, M., A. Küçük, G. Ürün Ünal, Ş. Balevi, H. Tol, C. AykolM. Uyar, Mean platelet volume, neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in psoriasis. *TURKDERM-Archives of The Turkish Dermatology and Venerology*, 2015; 49(2):112-116.
118. Unal, M., Platelet mass index is increased in psoriasis. A possible link between psoriasis and atherosclerosis. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*, 2016; 1(1):e145-e149.
119. Paliogiannis, P., R. Satta, G. Deligia, G. Farina, S. Bassu, A.A. Mangoni, C. CarruA. Zinellu, Associations between the neutrophil-to-lymphocyte and the platelet-to-lymphocyte ratios and the presence and severity of psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental medicine*, 2019; 19(1):37-45.
120. Hayashi, S., I. Shimizu, H. MiyauchiS. Watanabe, Increased platelet aggregation in psoriasis. *Acta dermato-venereologica*, 1985; 65(3):258-262.
121. Raghavan, V., R.K.N. Radha, R.K. RaoA. Kuberan, A Correlative Study between Platelet Count, Mean Platelet Volume and Red Cell Distribution Width with the Disease Severity Index in Psoriasis Patients. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2017; 11(9):EC13.
122. Unal, M., Platelet mass index is increased in psoriasis. A possible link between psoriasis and atherosclerosis. *Archives of medical sciences. Atherosclerotic diseases*, 2016; 1(1):e145.
123. Kim, D.S., J. Lee, S.H. Kim, S.M. KimM.-G. Lee, Mean platelet volume is elevated in patients with psoriasis vulgaris. *Yonsei medical journal*, 2015; 56(3):712-718.
124. Toprak, A.E., E. Ozlu, T.K. Ustunbas, E. Yalcinkaya, S. SogutA.S. Karadag, Neutrophil/lymphocyte ratio, serum endocan, and nesfatin-1 levels in patients with psoriasis vulgaris undergoing phototherapy treatment. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 2016; 22:1232.

125. Kim, D.S., D. Shin, M.S. Lee, H.J. Kim, D.Y. Kim, S.M. KimM.G. Lee, Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *The Journal of dermatology*, 2016; 43(3):305-310.
126. Sen, B.B., E.N. Rifaioglu, O. Ekiz, M.U. Inan, T. SenN. Sen, Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *Cutaneous and ocular toxicology*, 2014; 33(3):223-227.
127. Paliogiannis, P., R. Satta, G. Deligia, G. Farina, S. Bassu, A.A. Mangoni, C. CarruA. Zinellu, Associations between the neutrophil-to-lymphocyte and the platelet-to-lymphocyte ratios and the presence and severity of psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*, 2019; 19(1):37-45.
128. Asahina, A., N. Kubo, Y. Umezawa, H. Honda, K. YanabaH. Nakagawa, Neutrophil–lymphocyte ratio, platelet–lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Response to therapy with biologics. *The Journal of dermatology*, 2017; 44(10):1112-1121.
129. Wu, J.J., A. Guerin, M. Sundaram, K. Dea, M. CloutierP. Mulani, Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors versus methotrexate. *J Am Acad Dermatol*, 2017; 76(1):81-90.
130. Lynch, M., T. Ahern, C.M. Sweeney, A. Malara, A.M. Tobin, D. O'SheaB. Kirby, Adipokines, psoriasis, systemic inflammation, and endothelial dysfunction. *Int J Dermatol*, 2017; 56(11):1103-1118.
131. Grace, A.A., M.A. Barradas, D.P. Mikhailidis, J.Y. Jeremy, J.F. Moorhead, P. SwenyP. Dandona, Cyclosporine A enhances platelet aggregation. *Kidney international*, 1987; 32(6):889-895.
132. Averna, M., C.M. Barbagallo, A. Ganci, C. Giammarresi, A.B. Cefalù, V. Sparacino, F. Caputo, S. Basili, A. NotarbartoloG. Davì, Determinants of enhanced thromboxane biosynthesis in renal transplantation. *Kidney international*, 2001; 59(4):1574-1579.
133. Jespersen, B., H.C. Thiesson, C. Henriksen, K. Therland, C. Falk, T. Poulsen, B. Fogh, K. Madsen, S. WaltherB.L. Jensen, Differential effects of immunosuppressive drugs on COX-2 activity in vitro and in kidney transplant patients in vivo. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2009; 24(5):1644-1655.
134. Braun-Dullaes, R.C., M. Feussner, G. Walker, H. Hopmann, H.-J. Kraemer, F. Grimminger, H. TillmannsW. Haberbosch, Cyclosporine-induced coronary artery constriction—dissociation between thromboxane release and coronary vasospasm. *The Journal of heart and lung transplantation*, 1999; 18(4):328-335.
135. González-Correa, J., J. De La Cruz, M. LucenaF.S. de la Cuesta, Effect of cyclosporin A on

platelet aggregation and thromboxane/prostacyclin balance in a model of extrahepatic cholestasis in the rat. *Thrombosis research*, 1996; 81(3):367-381.

136. Nast, A., W.H. Boehncke, U. Mrowietz, H.M. Ockenfels, S. Philipp, K. Reich, T. Rosenbach, A. Sammain, M. SchlaegerM. Sebastian, S3–Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2012; 10:S1-s95.
137. Churton, S., L. Brown, T.M. ShinN.J. Korman, Does treatment of psoriasis reduce the risk of cardiovascular disease? *Drugs*, 2014; 74(2):169-82.
138. Chu, S., R. Becker, P. Berger, D. Bhatt, J. Eikelboom, B. Konkle, E. Mohler, M. ReillyJ. Berger, Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010; 8(1):148-156.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Erol ÖZAN

Doğum yeri ve tarihi: Akdağmadeni, 08.11.1987 Uyuşu: T.C

İletişim adresi ve telefonu: drerolozan77@gmail.com/5316274758

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

15.09.2015 günü uzmanlık eğitimine başladım. 2012 yılında Gülhane Askeri Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Liseyi Akdağmadeni 75. Yıl Milli Piyango Anadolu Lisesi'nde okudum ve 2005 yılında mezun oldum. İlköğrenimimi Yenyapan Köyü İlköğretim Okulu'nda Muğla'da 2001 yılında tamamladım.

III- Ünvanları

2012 yılında Tbp. Tğm. Erol ÖZAN, stajyer tabip subay

2013 yılında Tbp. Ütğm. Erol ÖZAN,

2015 yılında Tbp. Ütğm. Erol ÖZAN, uzmanlık öğrencisi

IV- Mesleki Deneyimi

2012 yılında mezuniyet sonrası stajyer tabip subay kursuna katıldım. 2013 yılında 39. Tümen 39. Alay Türkeli/Lefkoşa/KKTC'de alay tabibi olarak iki yıl boyunca birinci basamak muayene merkezinde çalıştım.

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Dermatoloji Derneği ve Ankara, Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği üyesiyim.

EKLER

EK1. TEZ KONUSU ONAY FORMU



TC
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi

Sayı : 86241737- Deri Hst.AD. 17


06 Nisan 2018

Konu : Tez Konusu

DR.EROL ÖZAN

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Başkanlığında görev yapmakta olan Araştırma Görevlisi Dr.Erol ÖZAN'a eğitim süresi içerisinde tamamlamak üzere "Psöriazis hastalığında ortalama trombosit hacminin, nötrofil lenfosit oranının ve platelet lenfosit oranının hastalık şiddeti ve tedavi süreciyle ilişkisinin incelenmesi" konulu tez verilmiş olup, tez danışmanı olarak da Doç.Dr.Ercan ÇALIŞKAN görevlendirilmiştir.

Rica ederim.


Prof. Dr. Ömer AZAL
Dahili Tıp Bilimleri
Bölüm Başkanı

Dağıtım :
Gereği :
Tıp Fakültesi Dekanlığına
Doç. Dr. Ercan ÇALIŞKAN
Dr. Erol ÖZAN
Eğitim Dosyası

Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
General Dr. Tevfik Sağlam Cad. No:1 Etlik Keçiören/Ankara
Tel: 0 (312) 304 44 57

İrtibat: Ayşegül TÜRKER 4457
Unvanı: Uzman

EK2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

TOPLANTI TARİHİ : 26 HAZİRAN 2018 SALI
TOPLANTI NO : 2018/9
PROJE/ KARAR NO : 18/173 (Değerlendirilme Tarihi:26.06.2018)

Üniversitemiz Gülhane Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalında görevli Doç. Dr. Ercan ÇALIŞKAN'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Araştırma Görevlisi Erol ÖZAN'ın yardımcı araştırmacı olduğu 18/173 kayıt numaralı, "**Psöriazis Hastalığında Ortalama Trombosit Hacminini, Nötrofil Lenfosit Oranının ve Platelet Lenfosit Oranının Hastalık Şiddeti ve Tedavi Süresiyle Olası İlişkinin İncelenmesi**" başlıklı tıpta uzmanlık tezi önerisi, araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

BAŞKAN

Ahmet COŞAR
Prof. Dr.

ÜYE

Alper GÖZÜBÜYÜK
Prof. Dr.

ÜYE

Ayhan KILIÇ
Prof. Dr.

ÜYE

KATILMADI
Levent KENAR
Prof. Dr.

ÜYE

Cumhur SİPAHİ
Prof. Dr.

ÜYE

Cumhur AYDIN
Prof. Dr.

ÜYE

KATILMADI
Cemal Nuri ERÇİN
Prof. Dr.

ÜYE

Kazım Emre KARAŞAHİN
Prof. Dr.

ÜYE

Murat ÇELİK
Doç. Dr.

ÜYE

Ceyhan ALTUN
Doç. Dr.

ÜYE

Dilek YILDIZ
Doç. Dr.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu
Etik-Ankara
Telefon: 0 (312) 304 6135

EK 3: TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KURULU KARARI



T.C.
Sağlık Bakanlığı
SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

SBÜ ANKARA GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ - SBÜ ANKARA GÜLHANE EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ

05.02.2019 07:21 - 50687469 - 799 - E.2076



Sayı : 50687469-799
Konu : 24.01.2019 Tarihli Tıpta Uzmanlık
Eğitim Kurulu (TUEK) Kararları
Hk.

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK)'nun 24.01.2019 tarihli kurul kararları Ek'te sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-İmzalıdır.
Op.Dr. H. Erhan GÜVEN
Başhekim a.
Başhekim Yardımcısı

EKLER:

24.01.2019 TUEK Kararları

Dağıtım:

SBÜ Gülhane EAH Beyin Ve Sinir Cerrahisi Kliniği Birimi
SBÜ Gülhane EAH Gastroenteroloji Kliniği Birimi
SBÜ Gülhane EAH Tıbbi Genetik Kliniği Birimi
SBÜ Gülhane EAH Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniği Birimi
SBÜ Gülhane EAH Deri Ve Zührevi Hastalıkları Kliniği Birimi
SBÜ Gülhane EAH Radyoloji Birimi
SBÜ Gülhane EAH Sağlık Bakım Hizmetleri Müdürlüğü
SBÜ Gülhane EAH Başhekim Yardımcılığı (Nihal Durmaz)
SBÜ Gülhane EAH Tıbbi Biyokimya Kliniği Birimi
SBÜ Gülhane EAH Genel Cerrahi Kliniği Birimi
SBÜ Gülhane EAH Anestezi Ve Reanimasyon Kliniği Birimi
SBÜ Gülhane EAH Destek Ve Kalite Hizmetleri Müdürlüğü
SBÜ Gülhane EAH Kadın Doğum Hastalıkları Ve Doğum Kliniği Birimi

General Dr.Tevfik Sağlam Cd.Etlik/ANK

Telefon: Faks No:

e-Posta: meral.aydin3@saglik.gov.tr İnternet Adresi: meral.aydin3@saglik.gov.tr

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden ca00f03-3f62-4d89-8e71-fa0cd19e24 kodu ile erişebilirsiniz.

Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bilgi için: Meral AYDIN

Veri Hazırlama ve Kontrol İşlt.

Telefon No: +90 312 304 20 00 / 61 06



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE SAĞLIK UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIPTA UZMANLIK EĞİTİMİ KURULU (TUEK)
KARAR DEFTERİ



KARAR TARİHİ: 24.01.2019
KARAR NO: 01

1. SBÜ GEAH Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde görev yapmakta olan Uzm. Dr. Bülent Devrim AKÇAY'ın 20.12.2018 tarihli, SAYI:50687469-799-E.19148 sayılı "Uygulama İzni Hk." konulu dilekçesi ve "Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda CPAP/BPAP Tedavisinin Öfke, Dürtüsellik ve Saldırganlık Üzerine Etkisi" başlıklı bireysel araştırma proje çalışması incelenmiş ve araştırma izin talebi oybirliği ile uygun görülmüştür.
2. SBÜ GEAH Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde görev yapmakta olan Uzm. Dr. Bülent Devrim AKÇAY'ın 20.12.2018 tarihli, SAYI:50687469-779-E.19149 sayılı "Uygulama İzni Hk." konulu dilekçesi ve "Üniversite Öğrencilerinin Taşınabilir Elektronik Cihaz Kullanımının Sirkadiyen Uyku Ritmi ile İlişkinin Değerlendirilmesi" başlıklı bireysel araştırma proje çalışması incelenmiş olup, çalışmanın yapılacağı örneklem ile ilgili izin belgesi bulunmamaktadır. Çalışma ile ilgili eksikliklerin giderilerek TUEK'e müracaat edilmesi halinde tekrar değerlendirilecektir.
3. SBÜ GEAH Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde görev yapmakta olan Uzm. Dr. Bülent Devrim AKÇAY'ın 20.12.2018 tarihli, SAYI:50687469-799-E.19148 sayılı "Uygulama İzni Hk." konulu dilekçesi ve "Obstrüktif Uyku Apneli Hastalarda Medical Outcomes Study (MOS) Uyku Ölçeğinin Türkçe Güvenilirliği ve Geçerliliği" başlıklı bireysel araştırma proje çalışması incelenmiş ve araştırma izin talebi oybirliği ile uygun görülmüştür.
4. SBÜ GEAH Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniğinde görev yapmakta olan Araştırma Görevlisi Dr. Erol ÖZAN'ın 21.12.2018 tarihli, SAYI:50687469-E.929.19191 sayılı "Akademik Çalışma Hk." konulu dilekçesi ve "Psöriazis Hastalığında Ortalama Trombosit Hacminin Nötrofil Lenfosit Oranının ve Platelet Lenfosit Oranının Hastalık Şiddeti ve Tedavi Süresiyle Olası İlişkinin İncelenmesi" başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izin talebi oybirliği ile uygun görülmüştür.
5. SBÜ GEAH Radyoloji Kliniğinde görev yapmakta olan Araştırma Görevlisi Dr. Deniz GÜVENİR'in 04.01.2019 tarihli, SAYI:50687469-000-161 sayılı "Akademik Araştırma" konulu dilekçesi ve "Karaciğerin Radyolojik Görüntüleme ve Raporlama Sisteminin (LI-RADS) Karaciğer Patolojilerindeki Diagnostik Performansının İncelenmesi" başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izin talebi oybirliği ile uygun görülmüştür.
6. SBÜ GEAH Radyoloji Kliniğinde görev yapmakta olan Araştırma Görevlisi Dr. Ali KIRICI'nın 04.01.2019 tarihli, SAYI:50687469-000-160 sayılı "Akademik Araştırma" konulu dilekçesi ve "İntrakranyal Anevrizmaların Endoluminal Nöroradyolojik Girişimsel Yöntemler İle Tedavi ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izin talebi oybirliği ile uygun görülmüştür.
7. SBÜ GEAH Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniğinde görev yapmakta olan Araştırma Görevlisi Dr. Halil İbrahim DURUK'un 20.12.2018 tarihli, SAYI:50687469-469-19091 sayılı "Akademik Çalışma Hk." konulu dilekçesi ve "Orta ve Şiddetli Akne Vulgaris Hastalarında İzotretinoin Fobisini Değerlendirme Ölçeği Validasyon Çalışması" başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izin talebi oybirliği ile uygun görülmüştür.
8. Ankara Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü'nün 28.12.2018 tarihli, SAYI: 90169164.799.E.2717 sayılı ve "Dr. Öğrt. Üyesi Emine ÖKSÜZ (Bireysel Araştırma Projesi)" konulu Dr. Öğrt. Üyesi Emine ÖKSÜZ (Aşl TEKAÜT)'ün "Şizofreni Hastalarında Algılanan Sosyal Desteğin İşlevsel İyileşme Üzerine Etkisi" başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izin talebi oybirliği ile uygun görülmüştür.