

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı



**PSORİASİS HASTALARINDA YAŞA BAĞLI KLİNİK VE
EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRMALI
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan ALAKBAROV

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İLGEN ERTAM

İZMİR 2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimine başladığım ilk günden bu yana desteğini esirgemeyen ve tez çalışmalarım boyunca her zaman yanımda olan, değerli bilgi ve deneyimlerini paylaşan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. İlgen Ertam'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve emeklerini hep üzerimde hissettiğim, asistanları olmaktan gurur duyduğum, değerli hocalarım Prof. Dr. Günseli Öztürk, Prof. Dr. Fezal Özdemir, Prof. Dr. İdil Ünal, Prof. Dr. Tuğrul Dereli, Prof. Dr. Can Ceylan, Prof. Dr. Işıl Karaarslan, Doç. Dr. Bengü Gerçek Türk'e,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum Uzm. Dr. Ayda Acar'a ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım boyunca büyük bir uyum ve keyifle çalıştığımız klinik hemşire ve personellerine,

Son olarak, başta babam olmakla eğitim hayatımda çok büyük rolü olan aileme, bana her anımda destek ve yardımcı olan eşim Dr. Kemale Alakbarova'ya ve motivasyon kaynağım oğlum Atilla'ya

Teşekkür ve sevgilerimle...

Dr. Hasan ALAKBAROV

ÖZET

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine 2006-2016 tarihleri arasında başvurmuş ve histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış 374 olgu (%54,3 erkek, %45,7 kadın) retrospektif olarak değerlendirildi. Bu çalışmada amaç cinsiyet, yaş, hastalık süresi, aile öyküsü, klinik tip, PAŞİ (Psoriasis Alan Şiddet İndeksi), tırnak ve eklem tutulumu, komorbiditeler ve dermatozlar, verilen tedaviler gibi parametrelerin hem genel, hem de 0-18, 19-40, 41-65 ve 65 yaş üzeri olmak üzere dört yaş grubunda karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir.

Çalışmanın istatistik analizi IBM SPSS Statistics 21.0 programı kullanılarak yapıldı. Analizler 'Pearson's Chi-Square' testi ile yapıldı.

Çalışmamızda hastaların yaşları 6 ile 85 arasında (ortalama 42,17±18,54) idi. Lezyonları başlangıç yaşı 3 ile 70 arasında (ortalama 25,98±14,56) değişiyordu. Hastaların %16'sı 0-18 yaş arasında, %26,7'si 19-40 yaş arasında, %45,5'i 41-65 yaş arasında ve %11,8'i 65 yaş üzerinde idi.

Hastaların %67,9'unda plak, %9,1'inde guttat, %6,7'sinde izole saçlı deri, %4,8'inde palmoplantar, %4'ünde palmoplantar püstüler, %3,2'sinde jeneralize püstüler, %2,7'sinde eritrodermik, %1,6'sında invers psoriasis kliniği görüldü. Guttat psoriasis ve jeneralize püstüler psoriasis kadınlarda erkeklere göre anlamlı oranda sık görülmekteydi (p=0,001). Tüm yaş gruplarında en sık görülen klinik tip plak psoriasis olmakla birlikte 0-18 yaş arasında guttat psoriasis (%31,7) sıklığı diğer yaş gruplarına göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (p<0,001).

Ortalama PAŞİ değeri 10,45±7,02 olarak saptandı. En yüksek PAŞİ değerleri 41-65 yaş arasında (11,94±6,88) görülürken, en düşük değerler 0-18 yaş grubunda (6,28±4,63) izlendi.

Tırnak tutulumu hastaların %53,7'sinde görüldü. Tırnak tutulumu 41-65 yaş arasındaki hastaların %64,7'sinde görülürken, 0-18 yaş grubunda bu oran %18,3 idi (p<0,001).

Jeneralize püstüler psoriasis (n=12) ve eritrodermik psoriasisli (n=10) tüm hastalarda, palmoplantar psoriasisli hastaların %88,9'unda, plak psoriasisli hastaların

%57,5'inde tırnak tutulumu izlenirken, invers psoriasisli hastaların hiçbirinde tırnak tutulumu görülmedi. Hastalığın klinik tipi ile tırnak tutulumu sıklığı arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Eklem tutulumu 24 hastada (%6,4) izlendi. Eklem tutulumu sıklığı 0-18 yaş arasında %1,7, 19-40 yaş arasında %4, 41-65 yaş arasında %8,8, 65 yaş üzerinde %9,1 olarak saptandı ($p<0,001$).

Eklem tutulumu jeneralize püstüler psoriasis hastalarının %50'sinde, eritrodermik psoriasisli hastaların %40'ında izlenirken, palmoplantar psoriasis, palmoplantar püstüler psoriasis, saçlı deri psoriasis ve invers psoriasis hastalarının hiçbirinde görülmedi ($p<0,001$).

Eklem tutulumu olan hastalarda tırnak tutulumu eklem tutulumu olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek sıklıkta (%83,3) izlendi ($p<0,001$).

Komorbiditeler arasında en sık hipertansiyon (%24,3) ve diyabetes mellitus (%22,5) görüldü. Komorbiditelerin sıklığında yaşla birlikte anlamlı artış izlendi ($p<0,001$).

Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında sigara kullanım oranı %44,7 olarak saptandı. Sigara kullanımını guttat psoriasis hastalarında düşük oranda (%20,6) iken, palmoplantar püstüler psoriasis hastalarının çoğunda (%93,3) görüldü ($p<0,001$).

Toplam 374 hastanın %24,9'una fototerapi yapılmıştı. Fototerapi palmoplantar psoriasis hastalarının %66,7'sinde, guttat psoriasisli hastaların %44,1'inde, plak psoriasisli hastaların %22,8'inde kullanılmıştı ($p<0,001$).

Hastaların %59,8'ine sistemik tedavi (metotreksat, asitretin ve siklosporin) verilmişti. Sistemik ajanlardan en sık metotreksat (%44,7) kullanılmıştı. Farklı yaş gruplarında verilen sistemik tedavi ajanlarının karşılaştırmalı değerlendirdiğimizde 0-18 yaş arasında en sık kullanılan sistemik tedavi ajanı asitretin (%20) idi. Diğer yaş gruplarında en sık kullanılan sistemik tedavi ajanının metotreksat olduğu görüldü ($p<0,001$).

Hastaların %19,2'sinde biyolojik ajan kullanılmıştı. Biyolojik ajanlardan en sık verilen adalimumab (%9,9) iken, hastaların %8,8'inde etanercept, %8,6'ında infliksimab, %3,5'inde de ustekinumab kullanılmıştı. Biyolojik ajan kullanımı

açısından farklı yaş gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Bu çalışmada, yaşa göre psoriasis hastalarının aile öyküsü, klinik tipleri, PAŞİ değerleri, eklem ve tırnak tutulumları, komorbiditeler, eşlik eden dermatozlar, uygulanan tedaviler gibi parametreler karşılaştırılmıştır. Özellikle klinik tiplerin dağılımında, eklem ve tırnak tutulumunda, komorbiditelerde ve tedavi seçiminde yaşın istatistiksel olarak anlamlı bir faktör olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Psoriasis, farklı yaş grupları, karşılaştırma.



ABSTRACT

A total number of 374 (54,3% male, 45,7% female) psoriasis patients diagnosed according to the histopathological findings between 2006 – 2016 years, were retrospectively assessed at Ege University Medical Faculty Department of Dermatology and Venereology outpatient clinic. Aim of this study was general and comparative assessment of parameters such as sex, age, duration of disease, family history, clinical types, PASI (Psoriasis Area Severity Index), nail and joint involvement, comorbidities, dermatoses and treatments in four age groups including 0-18, 19-40, 41-65 and above 65.

Statistical analyses of study was done using IBM SPSS Statistics 21.0. Analyses were done with 'Pearson's Chi-Square' test.

Age of the patients were between 6 and 85 ages (mean $42,17 \pm 18,54$). Disease onset age ranged between 3 and 70 (mean $25,98 \pm 14,56$). 16% of the patients were between 0-18 ages, 26,7% were 19-40 ages, 45,5% were 41-65 ages and 11,8% were above 65.

67,9% of patients had plaque, 9,1% had guttate, 6,7% scalp, 4,8% had palmoplantar, 4% had palmoplantar pustular, 3,2% had generalized pustular, 2,7% had erythrodermic and 1,6% had invers psoriasis. Guttate psoriasis and generalized pustular psoriasis observed more frequently in females compared to males ($p=0,001$). Plaque psoriasis was most observed clinical type in all age groups, while between 0-18 ages guttate psoriasis (31,7%) frequency was statistically significant compared to other age groups ($p<0,001$).

The mean PASI value was $10,45 \pm 7,02$. Highest PASI values ($11,94 \pm 6,88$) were in 41 – 65 ages, while lowest values ($6,28 \pm 4,63$) were in 0-18 ages.

Nail involvement observed in 53,7% of the patients. Nail involvement in 41 – 65 ages were 64,7%, while it was 18,3% in 0-18 age group ($p<0,001$).

Nail involvement were in all patients with generalized pustular ($n=12$) and erythrodermic psoriasis ($n=10$) and in 88,9% of palmoplantar psoriasis patients and 57,5% of plaque psoriasis patients. It was not observed in inverse psoriasis patients. Statistically significant relation observed between nail involvement and clinical types ($p<0,001$).

Joint involvement were observed in 24 patients (6,4%). Frequency of joint involvement identified in 1,7% of 0-18 age groups, 4% of 19-40 age groups, 8,8% of 41-65 age groups and 9,1% above 65 ages ($p < 0,001$).

Joint involvement were in 50% of patients with generalized pustular and in 40% with erythrodermic psoriasis but not at all in patients with palmoplantar, palmoplantar pustular, scalp and inverse psoriasis ($p < 0,001$).

Nail involvement observed in significant frequency (83,3%) in patients with joint involvement compared to patients without ($p < 0,001$).

Hypertension (24,3%) and diabetes mellitus (22,5%) were most frequent comorbidities. Frequency of comorbidities significantly increased with age ($p < 0,001$).

Tobacco users was 44,7% among patients. It was less frequent (20,6%) in guttate psoriasis, while observed in most of the (93,3%) pustular psoriasis patients ($p < 0,001$).

Phototherapy applied to 24,9% of all 374 patients. It was used on 66,7% of palmoplantar, 44,1% of guttate and 22,8% of plaque psoriasis patients ($p < 0,001$).

Systemic treatment (methotrexate, cyclosporine, acitretine) was used on 59,8% of patients. Most used systemic agent was methotrexate (44,7%). If to compare systemic agents in different age groups, most used agent in 0-18 age group was acitretine (20%). In other age groups most used systemic agent was methotrexate ($p < 0,001$).

Biological treatment was used in 19,2% of patients. Most applied biological agent was adalimumab (9,9%), while etanercept was used in 8,8%, infliximab in 8,6% and ustecinumab in 3,5%. No statistically significant difference observed in use of biological agents in different age groups ($p > 0,05$).

In this study, parameters such as family history, clinical types, PASI values, nail and joint involvement, comorbidities, dermatosis and applied treatments compared in different age groups of psoriasis patients. Age defined as a statistically significant factor in distribution of clinical types, nail and joint involvement, comorbidities and selection of treatment modalities.

Keywords: Psoriasis, different age groups, comparison.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	VI
TABLOLAR DİZİNİ	IX
KISALTMALAR DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR.....	43
7. KAYNAKLAR	46

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1	: Katılımcıların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı	22
Tablo 2	: Katılımcıların yaş, hastalığın başlangıç yaşı ve hastalık süresi ile ilgili bilgiler.....	23
Tablo 3	: Katılımcıların klinik tiplere göre dağılımı.....	24
Tablo 4	: Farklı yaş gruplarında izlenen PAŞİ değerleri	24
Tablo 5	: Katılımcılarda psoriasis eşlik eden komorbiditelerin sıklığı.....	25
Tablo 6	: Hastalara verilen tedavilere ilişkin sayısal bilgiler.....	26
Tablo 7	: Katılımcılarda görülen klinik tip ile cinsiyet arasındaki ilişki	27
Tablo 8	: Farklı yaş gruplarında hastalığın klinik tiplerinin görülme sıklığı.....	28
Tablo 9	: Farklı yaş gruplarında tırnak ve eklem tutulumu sıklığı	29
Tablo 10	: Farklı yaş gruplarında eşlik eden komorbiditelerin dağılımı.....	29
Tablo 11	: Farklı yaş gruplarında kullanılan tedavilere ilişkin sayısal bilgiler.....	30
Tablo 12	: Tırnak ve eklem tutulumu ile klinik tipler arasındaki ilişki	31
Tablo 13	: Sistemik tedavi ajanlarının klinik tiplere göre kullanım sıklığı	32
Tablo 14	: Biyolojik ajanların klinik tiplere göre kullanım sıklığı	32

KISALTMALAR DİZİNİ

PAŞİ	: Psoriasis alan şiddet indeksi
HLA	: İnsan lökosit antijeni
IL	: İnterlökin
MHC	: Majör doku uygunluk kompleksi
Th	: Yardımcı T hücre
Treg	: Regülatör T hücre
CLA	: Kutanöz limfosit ilişkili antijen
TNF-α	: Tümör nekroz faktör α
IFN	: İnterferon
mDH	: Miyeloid dendritik hücre
GM-CSF	: Granülosit monosit koloni stimule edici faktör
ICAM	: İnterselüler adezyon molekülü
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein-1
TLR	: Toll like reseptör
NF-κB	: Nükleer faktör kappa B
DH	: Dendritik hücre
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
CRP	: C reaktif protein
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
NSAİD	: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
MTX	: Metotreksat
JPP	: Jeneralize püstüler psoriasis

SAPHO	: Sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz, osteit
UVB	: Ultraviyole B
PsA	: Psoriatik artrit
KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
DM	: Diyabetes mellitus
PUVA	: Psoralen ve ultraviyole A
SHK	: Skuamöz hücreli kanser
İBH	: İnflamatuar barsak hastalıkları
DNA	: Deoksiribonukleik asit
MOP	: Metoksipsoralen
TMP	: Trimetilpsoralen
BHK	: Bazal hücreli kanser
DHFR	: Dihidrofolat reduktaz
HBV	: Hepatit B
HCV	: Hepatit C
HIV	: İnsan immünyetmezlik virüsü
PPD	: Tüberkülin deri testi
β-hCG	: β insan korionik gonadotropin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Psoriasis, dünya popülasyonunun yaklaşık olarak %2-3'ünü etkileyen, genetik temelli, aynı zamanda immünolojik ve vasküler değişikliklerle de karakterize, nedeni tam olarak bilinmeyen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. En sık olarak diz ve dirsek gibi ekstansör bölgelerde keskin sınırlı, eritemli skuamli plaklarla karakterize olan plak tip görülmektedir. Bunun dışında guttat, palmoplantar, eritrodermik, püstüler, invers ve diğer alt tipler de mevcuttur. Hastalık her yaşta görülebilmekle birlikte farklı yaş gruplarında hastalığın klinik özellikleri ve şiddeti değişiklik gösterir. Psoriasis eklem ve tırnak tutulumu yapabilmektedir. Ayrıca, hastalarda obezite, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve başka komorbiditeler eşlik edebilmektedir.

Psoriasis tedavisi hastalığın şiddetine göre topikal ve sistemik ajanlarla yapılabilir. Klinik çalışmalarda hastalığın şiddetini hesaplamak için Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) sıklıkla kullanılmaktadır. Tedavi kararı hastalığın klinik tipi, hastanın yaşı, lezyonların yaygınlığı ve eşlik eden komorbiditeler göz önüne alınarak verilir.

Psoriasisde klinik ve epidemiyolojik parametreler farklı yaş gruplarında değişiklik gösterebilmektedir. Ayrıca, tedavi seçiminde de hasta yaşının belli bir önemi vardır. Bu çalışmada psoriasisde klinik ve epidemiyolojik özellikleri farklı yaş gruplarında karşılaştırmalı olarak değerlendirilecektir.

Çalışmada 1 Ocak 2006 ile 1 Ocak 2016 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları kliniğine başvurmuş ve histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış hastalarda cinsiyet, yaş, hastalığın başlangıç yaşı, aile öyküsü, klinik tip, PAŞİ, tırnak ve eklem tutulumu, eşlik eden komorbiditeler ve dermatozlar, verilen tedaviler gibi parametreler belirlenmiştir. Veriler 0-18, 19-40, 41-65 ve 65 yaş üzeri olmak üzere dört yaş grubunda karşılaştırmalı olarak değerlendirilerek hastaların demografik ve klinik özelliklerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Psoriasis hastalığı eski çağlardan beri bilinmektedir. Psoriasisle ilgili ilk bilgiler Hipokrat (MÖ 460-377) tarafından ortaya konulmakla birlikte, psoriasis için özgül bir terim kullanmamıştır (1). O dönemde muhtemelen psoriasis ve leprayı da içermekte olan kuru, kepekli lezyonlar Hipokrat tarafından 'lopoi' başlığı altında toplanmıştır (2). Galen (MÖ 129-99) ilk kez 'Definitiones Medicae' kitabında göz kapağı ve genital bölgedeki skuamlı lezyonları tarif etmek için 'psora' kelimesini kullanmıştır (2,3,4). Psoriasis tanımına en uygun kliniği ve Auspitz fenomenini Cornelius Celsus (MÖ 25 – MS 50) tanımlamıştır (4,5).

Yüzyıllar boyunca aynı hastalık sanılan psoriasis ve lepra arasında kesin ayrım 1841 yılında Ferdinand von Hebra (1816-1880) tarafından yapılmıştır (2,3,6). 1879 yılında Heinrich Koebner psoriasis hastalarının sağlam derisinde travma sonrası lezyon oluşumunu tarif etmiştir. Kaposi (1890) hastalığa ait diğer fenomenleri tanımlamıştır (6).

Geçmişte psoriasisde uygulanan ampirik tedavilerin çoğu yirminci yüzyılın ikinci yarısında terk edilmiş; topikal steroidler, topikal D vitamini analogları, fototerapi, metotreksat, retinoidler, siklosporin ve biyolojik ajanlar kullanılmaya başlanmıştır (2,3).

2.2. Epidemiyoloji

Psoriasis dünyanın her yerinde görülebilmekle birlikte sıklığı genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişebilir (7). Prevalansı ortalama olarak dünya nüfusunun %2'si olarak bildirilmiştir (2,8). Dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların %6-8'ini oluşturmaktadır. Hastalık en fazla beyaz ırkta görülmekte ve Japonlar, zenciler ve Kızılderililerde ise daha az sıklıkta izlenmektedir. Eskimolarda ise psoriasis neredeyse hiç görülmemektedir (5). Norveç %4,8 ile psoriasisin en sık görüldüğü ülkedir (9).

Psoriasis her iki cinsi eşit oranda tutar (5,9). Çocuklardaki prevalansı Avrupa'da %0,71'e kadar iken Asya'da pediatrik psoriasis neredeyse

görülmemektedir (10). Çocuklarda erişkinlerdeki gibi en sık plak tip psoriasis görülmekle birlikte guttat tip erişkinlere göre daha fazladır (11).

Çalışmalar psoriasisin 30-39 yaşlar arasında birinci, 50-59 veya 60-69 yaşları arasında ikincisi olmakla iki pik yaptığını göstermiştir (10). Aile öyküsü pozitif olanlarda prevalans %13,6 iken negatif olanlarda %3,1 olarak bulunmuştur (12).

2.3. Genetik

Psoriasisin farklı ırklarda farklı oranlarda görülmesi, ailesel olguların varlığı, her iki ebeveyninde psoriasis olanlarda tek ebeveyninde olanlara göre hastalık gelişim riskinin daha yüksek olması ve monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre psoriasis görülme sıklığının artmış olması, genetik faktörlerin hastalık patogenezinde rol oynadığını göstermektedir (13).

Yapılan ilk çalışmalarda HLA-Cw6 alleli ile psoriasis arasında güçlü bir ilişki ortaya konulmuştur. Kuzey Avrupa'da yapılan bu çalışmalarda HLA-Cw6 sıklığı psoriasis vulgaris hastalarında yaklaşık %46 iken kontrol grubunda %7,4 olduğu ve guttat psoriasis hastalarında sıklığının daha da yüksek olduğu (%73) saptanmıştır (14). Bu gen 6p21.3 yerleşimli PSORS1 lokusunda yer almaktadır. Erken başlangıçlı ve aile öyküsü pozitif olan Tip 1 psoriasisde %85, Tip 2 psoriasisde ise %15 oranında HLA-Cw6 varlığı saptanmıştır. HLA-Cw6 birlikteliği olan olgularda psoriatik artrit daha az görülür ve ılımlı seyretme eğilimindedir (15). Bir vaka serisinde plak tip psoriasisde HLA-Cw6 homozigositesinin streptokokal boğaz enfeksiyonları ile bağlantılı olduğu ve bu hastalarda tonsillektomi sonrası HLA-Cw6'nın heterozigot veya negatif olduğu hastalara göre daha anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür (16). HLA-Cw6 pozitif hastaların metotreksat tedavisine daha iyi yanıt verdikleri ve tedavi sınırlayıcı yan etkilerin daha az görüldüğü bildirilmiştir (17).

HLA-Cw6 dışında psoriasis ile ilişkili olduğu düşünülen HLA klas 1 grupları; HLA-B17, B13, A1, A3, B13, B37, Cw3, A26, B27, B57 iken HLA klas 2 grupları; DR7, DQA1, DRB1, DPB1, DR7, DR14, DQ8, DRB3'dür (18). HLA-B27'nin özellikle püstüler psoriasis, akrodermatitis continua Hallopeau ve aksiyal tutulum gösteren psoriatik artrit olgularıyla, HLA-B13 ve HLA-B17'nin eritrodermik

psoriasis ve pediatrik yaş grubunda guttat psoriasis ile, HLA-Aw19 ve HLA-Bw35'in palmoplantar püstüloz ile ilişkili olduğu görülmüştür (15,18,19).

PSORS1 psoriasisli hastaların %35-50'sinde varolan majör gen olsa da tüm hastalarda genetik yatkınlığı açıklayamamaktadır. İlişkili diğer genler; LCE3B, LCE3C1, IL12B, IL23R, IL23A VE IL4/IL13'tür (14,20,21). Hindistan'da yapılan bir çalışmada LCE3B-3C geninin HLA-Cw6 ile birlikte olduğunda tekbaşına olduğundan daha fazla risk oluşturduğu gözlenmiştir (20). Polonya popülasyonunda yapılan bir çalışmada immünolojik cevapta rol oynayan HLA-C, ERAP1, ZAP70 ve deri bariyer fonksiyonu için önemli olan LCE3, CSTA genleri baz alınarak hesaplanan genetik risk skoru, plak tip psoriasis hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur (22). CARMA1/CARD11 ve CARMA2/CARD14 genleri ile erken başlangıçlı psoriasis arasında iyi bilinen ilişkiden yola çıkılarak Çin'de yapılan bir çalışmada CARMA3/CARD10 geni ile psoriasis arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (23).

2.4. Patogenez

Psoriasis inflamasyon, hiperproliferasyon ve anormal keratinosit diferensiasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Başlarda sadece keratinositlerdeki bozukluğa bağlı epidermal bir hastalık olduğu düşünülse de, daha sonra yapılan araştırmalarda T hücreleri başta olmakla dendritik hücreler, makrofajlar, endotelial hücreler, nötrofiller, çok sayıda kemokin ve sitokinlerin de patogenezde önemli rol oynadığı anlaşılmıştır (24,25).

2.4.1. T lenfositler

Psoriasisli derideki dendritik hücreler T hücrelerini aktive etme yeteneğine sahipken normal derideki dendritik hücrelerde bu özellik yoktur (25). Dendritik hücreler antijeni antijen-MHC kompleksi olarak doğal T hücrelerine sunar. T hücre aktivasyonu sonucunda efektör T hücresi, efektör-bellek T hücresi ve santral bellek hücresi olmak üzere üç tür T lenfosit oluşur. Efektör T hücreleri süratle lezyon bölgesine giderek sitotoksik etki gösterir ve ardından apoptozla ölür. Efektör-bellek

T hücreleri sürekli olarak kan ve periferik doku arasında dolaşırlar ve herhangi uyararla karşılaşmaları halinde sitokin salarlar. Santral bellek hücreler ise lenf nodu ile kan arasında göç edip ikincil bir uyarı olunca çoğalarak efektör fonksiyonlarını yerine getirirler. Psoriatik lezyonlarda yer alan T hücrelerin çoğunluğunu efektör-bellek T hücreleri oluşturuyor (13,26).

Naif T hücreleri ürettikleri sitokinlerin türü ve fonksiyonlarına göre Th1, Th2, Th17 ve Treg olmak üzere dört farklı tipe dönüşür. Psoriasisde bu farklılaşmayı sağlayan temel faktör plazmositoid dendritik hücrelerden salınan sitokinlerdir (13). Treg hücreleri T lenfositlerin aktivitelerini düzenler. Psoriasisde Treg hücrelerinin sayılarında ve süpresör fonksiyonlarında azalma veya T hücrelerinde Treg'lere karşı direnç gelişimi olabileceği ileri sürülmüştür (27).

Skin homing T hücreleri, CLA (cutaneous lymphocyte-associated antigen) taşırlar. CLA deri kapilerinde eksprese edilen E-selektin için ligand görevi görerek T hücrelerinin dolaşımdan deriye geçmesini sağlar (15). Psoriasis lezyonlarında T hücrelerinin intradermal proliferasyonunun da patogeneizde önemli yeri vardır (28).

Th1 yolu sitokinleri olan TNF- α , IFN- γ , IL-2 ve IL-12 artışından dolayı psoriasis Th1 hastalığı olarak kabul edilmekteydi (29). Daha sonra yapılan çalışmalar Th17'nin de psoriasis patogenezinde önemli rolü olduğunu ortaya koymuştur. Psoriasis plaklarında Th17 ilişkili sitokinlerin (IL-17A, IL-17F, IL-21 ve IL-22) seviyesi yüksek bulunmuştur (30). Th17 ilişkili sitokinlerden IL-17A'nın kaspaz-5 aktivitesini artırarak IL-1 β sentezini arttırdığı ve bu yolla psoriasis patogenezine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (31).

Plazmositoid dendritik hücrelerden salınan IFN- γ ve miyeloid dendritik hücrelerden salınan IL-12, Th1 yönüne farklılaşmayı sağlar (13). İlaç, enfeksiyon, travma gibi bir uyarıyla derideki plazmositoid dendritik hücreler ve Th1 hücreleri TNF- α ve IFN- γ salgılar. IFN- γ miyeloid dendritik hücrelerden (mDH) IL-1 ve IL-23 salgılanmasını uyarır. IL-1 T hücrelerini aktive eder. Antijene özgü bellek hücreleri ortama gelir. IL-23, T hücrelerdeki reseptörüne bağlanarak T hücrelerinin Th17 yönünde gelişimini tetikler. Th17 IL-17 salgılar. IL-17, CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin IL-22 salgılanmasını uyarır. IL-22 de keratinosit proliferasyonunu ve

antimikrobiyel peptid üretimini tetikler. IL-17 keratinositlerden IL-6, IL-8, GM-CSF ve ICAM-1 üretimini artırır (15,24).

2.4.2. Dendritik hücreler

Psoriasis lezyonlarında bol miktarda dendritik hücre varlığı saptanmıştır. Bunlar; Langerhans hücreleri, dermal dendrositler, plazmositoid ve miyeloid dendritik hücrelerdir (29). Antijen sunma fonksiyonlarının yanısıra psoriasisin erken dönemlerinde önemli rolü olan tip 1 interferonları özellikle IFN- α üretirler (32). Sağlıklı deride çok az olan plazmositoid dendritik hücreler psoriasisli hastaların hem normal hem lezyonlu derisinde çok miktarda bulunur ama sadece lezyonlu deride aktif halde saptanır (33,34).

2.4.3. Makrofajlar

TNF- α 'nın temel kaynağı olan makrofajlar aynı zamanda IL-1b, IL-6, IFN- γ , iNOS ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) sentezlerler. TNF- α reseptörü ve TLR (Toll like reseptör) eksprese ederler. Bu reseptörlerin uyarılması nükleer faktör kappa B (NF- κ B) yolağını uyarır. Psoriasis patogeneğinde makrofaj ve dendritik hücre (DH) fonksiyonlarının önemli bir kısmı NF- κ B yolağına bağlıdır (35,36).

2.4.4. Nötrofiller

Nötrofiller, erken ve aktif psoriatik lezyonların merkezinde belirgin olduğundan psoriasisdeki enflamasyona sekonder olarak ortaya çıktıkları düşünülmektedir. Histopatolojik incelemede izlenen Munro mikroabselerinin içinde toplanırlar. IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinler, reaktif oksijen ürünleri ve α -defensinleri üretirler (15,35). Nötrofillerin ayrıca IL-17A ve IL-22 üretiminde de rolü olduğu ortaya konulmuştur (37).

2.4.5. Keratinositler

Keratinositler, klas 2 MHC yoluyla antijen sunumu gerçekleştirebilirler. CD40 eksprese ettiklerinden CD40L taşıyan hücrelerle etkileşebilirler. Keratinositler CXCL8, CXCL20, IL-1, IL-23, IL-17, IFN- γ gibi kemokin ve sitokinleri, antimikrobiyal peptidleri ve büyüme faktörlerini sentezlerler. TNF- α keratinositlerden vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) sentezini arttırarak anjiyogenezisi ve keratinosit proliferasyonunu uyarır. Keratinositler TLR1-6 ve TLR-9 taşırlar (13,38). Psoriasisde keratinositler apoptoza dirençli olurlar (39).

2.4.6. Sitokinler

Sitokinler, hücreler arası iletişimin sağlanmasında ve immün sistem fonksiyonlarında önemli rolleri olan moleküllerdir (25,40). Sitokinlerin sürekli yüksek olması ateroskleroz ve hipertansiyonla ilişkili bulunmuştur. Bu bilgi psoriasis ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiye ışık tutmaktadır (41). Psoriasisde terapötik hedef olabilecek kemokin reseptörleri CCR4, CCR6, CCR10 ve CXCR6'dır. T hücreleri ve dendritik hücrelerde eksprese edilen CCR6, IL-17 ve IL-22 üreten lenfositler için önemli kemokin reseptörü olduğu için psoriasis gelişimi için temeldir (15,42).

Psoriasisde seviyesi yüksek bulunan sitokinler; TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-22, IL-23, IL-33, IL-34, IL-35, IL-36, IL38 iken kemokinler MIG/CXCL), IP-10/CXCL10; I-TAC/CXCL11 ve MIP3 α /CCL20'dir (25,29).

IL-23 dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından üretilir ve Th17 hücrelerinin fonksiyonları için gereklidir. Çalışmalarda IL 12/23 ve IL-23R gen polimorfizminin psoriasisle ilişkili olduğu gösterilmiştir. P40, IL-12 ve IL-23'ün ortak subünitesi olduğu için IL12/IL23 monoklonal antikoru olan ustekinumab hem Th1, hem de Th17 inhibisyonu yapar (43). Yapılan yayınlarda IL-23'ün tekbaşına potansiyel tedavi hedefi olabileceği bildirilmiştir (44). Son çalışmalarda IL-23'ün p19 subunitini hedef alan guselkumab (46), risankizumab (47) ve tildrakizumab gibi monoklonal antikolar üzerinde çalışılmaktadır (48).

IL-22 epidermal hiperplazi ve hipogranuloza neden olan, proinflamatuvar yanıtın oluşmasında rolü olan bir sitokindir. Keratinosit proliferasyonu ve migrasyonunu arttırırken, farklılaşmasını azaltır (25). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada erişkin psoriasis hastalarının plak lezyonlarında yüksek düzeyde IL-17 ekspresyonu izlenirken çocuk hastaların lezyonal derisinde IL-17 düzeyleri daha düşük seviyelerde, buna karşın IL-22 ekspresyonunun sağlıklı kontrol grubuna ve erişkin psoriasis hastalarına göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Bu bilgiden yola çıkılarak IL-22'nin pediatrik psoriasis patogenezinde önemli rol oynadığı ve potansiyel tedavi hedefi olabileceği ileri sürülmüştür (49). Başka bir çalışmada miR-330'un (microRNA) CTNNB1 geni üzerinden β -katenin, CyclinD1 ve Axin2 metabolik yolağını etkileyerek IL-22 ilişkili keratinosit proliferasyonunu inhibe ettiği ve bu medyatörlerin potansiyel tedavi hedefi olabileceği iddia edilmiştir (50).

IL-17 Th17 hücrelerden salınır. Makrofajlardan proinflamatuvar sitokin salınımını arttırarak inflamasyonun devam etmesini sağlar (25). IL-17 blokajı ile yapılan psoriasis tedavisinin en hızlı etkili olduğu görülmüştür (45,51,55). Etkilerini IL-17 blokajı yolu ile gösteren sekukinimab (52), ixekizumab (53) ve brodalumab yakın zamanda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (54).

Makrofajlar, mast hücreleri, Th1 ve Th17 hücrelerinden salgılanan TNF- α proinflamatuvar özelliindedir. Keratinositlerde adezyon molekül ekspresyonunu; IL-1 β , IL-8, IL-6 ve GM-CSF gibi diğer sitokinlerin salınımını artırır. CRP (C reaktif protein) seviyesini yükseltir, nötralizasyonu ile akut faz reaktanlarında azalma izlenir. Psoriasisde TNF- α ve reseptörünün ekspresyonu artmıştır. Psoriasis tedavisinde FDA onaylı üç adet TNF- α antagonisti; infliximab, adalimumab ve etanercept kullanılmaktadır (25,35).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada bazı yeni bulunan interlökinlerden IL-34 ve IL-35'in psoriatik artrit; IL-36 α ve IL-38'in püstüler psoriasisde yüksek düzeyde bulunduğu ve özellikle IL-36 α 'nın PASİ skoru ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür (56).

2.5. Tetikleyici faktörler

Travma bölgelerinde yeni lezyon oluşumu ile karakterize Koebner fenomeni psoriasis hastalarının %25'inde pozitifdir. Yeni lezyonlar travmayı takip eden 2-6 hafta içinde gelişmektedir (2,15). Cerrahi insizyon, sürtme, kaşıma ve diğer çok bilinen faktörlerin yanısıra son yıllarda özellikle dövme sonrası Koebner fenomeni sık görülmektedir (57,58).

Psoriasis hastalarının %5,5'inde fotosensitivite mevcuttur ve bu hastalarda fototerapi sonrası alevlenme görülebilmektedir (15).

Enfeksiyon etkenlerinin başında streptokoklar gelmektedir. Olguların büyük çoğunluğunda psoriasis streptokokal farenjit sonrasında ortaya çıkmakla birlikte streptokokal vulvovajinit, perianal streptokok enfeksiyonu ile tetiklenen vakalar da bildirilmiştir (59,60). S.aureus, Malessezia, Candida, papillomavirüs, retrovirüs gibi etkenlerin psoriasis oluşturmaktan daha çok var olan hastalığı şiddetlendirebildiği gösterilmiştir (15).

Lityum, β -blokörler, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİD), antimalaryal ilaçlar, ACE (angiotensin-converting-enzyme) inhibitörleri, interferonlar, GM-CSF ve anti-TNF ajanlar psoriasis alevlendirebilen ilaçlardır (15).

Hipokalsemi, özellikle gebelikte püstüler psoriasis alevlenmelerine neden olabilmektedir (61).

Stres, psoriasis alevlendirme özelliğinin yanısıra hastalığın başlamasına neden olabilecek bir tetikleyici faktördür (62).

Alkol ve sigara kullanımı artmış psoriasis insidansı ve daha şiddetli hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur (63,64,65).

2.6. Klinik

Psoriasisın en yaygın klinik prezentasyon şekli keskin sınırlı, eritemli, gümüşü skuamlı papül veya plaklardır. Lezyon sınırları çoğunlukla yuvarlak, oval veya polisiklidir. Yeni lezyonlarda skuamlar daha inceyken eski lezyonlarda daha kalın ve alttaki deriye yapışık olabilmektedir. Damardan zengin bölgelerde lezyon çevresinde Woronoff halkası denilen soluk beyaz halka olabilmektedir (2,66).

Psoriasis lezyonlarındaki skuam kazınacak olursa beyaz lameller halinde dökülür. Bu dökülme mum lekeli fenomeni olarak adlandırılmıştır (2).

Skuamlar kalktıktan sonra kazımaya devam edilirse nemli, yapışık bir tabaka kaldırılabılır. Bu bulgu son zar fenomeni olarak bilinir (66).

Eğer son tabaka kaldırılırsa Auspitz fenomeni olarak isimlendirilen küçük kanama odakları görülür. Bu bulgu psoriasis için spesifik değildir (2).

Lezyonlarda kaşıntı olabilir (5). Hasta metotreksat (MTX) kullanıyorsa lezyonlarda aşırı hassasiyet olması durumunda MTX toksisitesinden şüphelenilmelidir (2).

2.7. Klinik tipleri

2.7.1. Psoriasis vulgaris

Psoriasisın en sık görülen tipidir. Keskin sınırlı, eritemli, skuamlı plaklarla karakterizedir. Diz, dirsek, presakral bölge, saçlı deri, el ve ayaklar en sık yerleşim yerleridir. Genital bölge tutulumu hastaların %30'unda görülür. Genellikle obez kişilerde aksilla, meme altı, inguinal bölge gibi intertriginöz bölgelerin tutulumu görülen tipe invers psoriasis denir. Bu bölgelerdeki lezyonlar sürtünme ve nemden dolayı skuamsız olur (2,66).

2.7.2. Guttat psoriasis

Bu tipe genellikle gövde ve ekstremitelerde yaygın, küçük, eritemli skuamlı papüler lezyonlar görülür. HLA-Cw6 ve streptokok enfeksiyonları ile güçlü bir birliktelik gösterir (66). Polonya'da yapılan bir çalışmada hastaların %70'inde HLA-

Cw6 alleli; %48,5'inde streptokokal enfeksiyon görülmüştür (67). Prognozu diğer tiplere göre daha iyidir (66).

2.7.3. Jeneralize püstüler psoriasis

Steril püstüler, yüksek ateş, halsizlik gibi semptomlar ve tekrarlayan ataklarla karakterize psoriasis tipidir. Tetikleyici faktörler arasında gebelik, hipokalsemi ve enfeksiyonlar olabilir. Antimalaryal, NSAİD, lityum, paroksetin ve terbinafin jeneralize püstüler psoriasis (JPP) neden olabilir (2,66,68). Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada otozomal dominant familial JPP olgularının CARD14 mutasyonları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (69).

Laboratuvar bulgusu olarak eritrosit sedimentasyon hızı artışı, lökositoz, anemi, hipokalsemi, hipoalbuminemi görülebilir. Şiddetli seyreden hastalıkta konjestif kalp yetmezliği, sekonder enfeksiyon gelişimi, böbrek yetmezliği görülebilir. Hastalar hospitalize edilerek tedavi edilmelidir (5,66).

2.7.4. Palmoplantar püstülöz

Palmoplantar püstülöz, psoriasis ile ilişkili HLA tiplerinde artış gözlenmediği için bazı otörler tarafından ayrı bir antite olarak değerlendirilmektedir. 20-60 yaş arasında ve kadınlarda daha sık görülür. Diğer klinik tiplere göre sigara içimi ile daha kuvvetli bir ilişki mevcuttur. Tekrarlayan ataklar sonucunda hiperkeratotik el dermatitine neden olabilir (70,71). SAPHO (sinovit, akne, püstülöz, hiperostoz ve osteit) sendromunun bir parçası olabilir (72).

2.7.5. Eritrodermik psoriasis

Eritrodermik psoriasis yaklaşık %1-2 hastada görülmektedir. Vücut yüzeyinin %80'ini kaplayan yaygın eritem ve soyulmalarla seyreden, şiddetli kaşıntı ve ağrıya neden olan klinik tiptir. Erişkinlerde en sık, çocuklarda ise ilaç reaksiyonundan sonra ikinci en sık eritrodermi nedeni psoriasisidir (73). Psoriatik eritroderma kronik plak psoriasisin kötüleşerek lezyonların yayılması veya UVB, antralin gibi tedavilerin

tolere edilememesi sonucu jeneralize Koebner fenomeni gelişmesiyle olabilir. Enfeksiyonla, ilaçlarla tetiklenme sonucu veya kortikosteroid tedavisinin kesilmesi ile eritrodermik psoriasis gelişebilir. Eritrodermik psoriasis genel durum bozukluğu, hipotermi, metabolik değişikliklerle seyrederek, yaşamı tehdit edebilen klinik bir tablo olup hızlı bir şekilde müdahale edilmesi gerekmektedir (66).

2.7.6. Saçlı deri psoriasis

Kronik plak tip psoriasisli olguların %79'unda saçlı deri tutulumu izlenmektedir (74). Asimetrik tutulum karakteristiktir. Lezyonlar ön saç çizgisi, alın ve postauriküler alana yayılım gösterebilir. Hastaların %70'inde kaşıntı mevcuttur (75).

2.8. Tırnak tutulumu

Psoriasisli hastaların %10-80'inde tırnak tutulumu bildirilmiştir. El tırnakları ayak tırnaklarından daha çok etkilenir. Deri tutulumu olmadan tırnak tutulumu %5-10 hastada bildirilmiştir. Tırnak tutulumu olan hastalarda psoriatik artrit sıklığında da artış görülmektedir.

Tırnak matriksi tutulumunda lunulada kırmızı noktalanma, lökonişi, pitting ve tırnak yatağında ufalanma görülür. Tırnak yatağı tutulumu ise yağ damlası lekesi (Salmon lekesi), splinter hemoraji, subungual hiperkeratozis ve onikolize neden olmaktadır. Psoriasisde en sık görülen tırnak değişiklikleri pitting ve subungual hiperkeratozduur. Yağ damlası lekesi psoriasis için oldukça spesifiktir (76,77).

2.9. Psoriatik artrit

Psoriatik artrit (PsA) hastaların %5-30'unda görülmektedir. Eroziv değişikliklerin periartiküler inflamasyondan yıllar sonra oluşabilmesi diğer artropatilerden farklı özelliğidir (2). Hastaların %40-50'inde HLA-B27 antijeni pozitifdir. HLA-B27 ile sakroileit ve spinal tutulum, HLA-Cw6 ile oligoartiküler

tutulmuş, HLA-DR4 ile simetrik poliartiküler tutulum ve şiddetli eroziv artrit arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (78).

Moll ve Wright sınıflandırmasında PsA tanısı için; inflamatuvar artrit (periferik artrit ve/veya sakroileit veya spondilit) varlığı, psoriasis varlığı ve romatoid faktörün negatif olması gerekmektedir (78). Bu sınıflandırmaya göre PsA; distal interfalangeal eklem artrit (%5), asimetrik oligoartrit (%70), romatoid artrit benzeri simetrik artrit (%15), spondilit ve sakroileit (%5), artrit mutilans (%5) olarak sınıflandırılmıştır (79).

PsA için en son CASPAR çalışma grubu farklı bir sınıflandırma önermiştir. İnflamatuvar eklem değişikliği + aşağıdakilerden ≥ 3 'ünü sağlaması gerekmektedir.

1. Psoriasis bulgusu (a, b, c'den herhangi biri)
 - a. Halen mevcut psoriasis (dermatolog tarafından saptanmış)
 - b. Geçmişte psoriasis hikayesi
 - c. Psoriasis için aile hikayesinin olması
2. Psoriatik tırnak distrofisi
3. Negatif romatoid faktör
4. Daktilit (a veya b'den herhangi birisi)
 - a. Halen mevcut
 - b. Öyküde olan (Romatolog tarafından saptanmış)
5. Eklem çevresinde yeni kemik oluşumu bulgusu (80).

2.10. Histopatoloji

Histopatolojik bulgular lezyonun süresine göre değişkenlik göstermektedir. İlk bulgular nonspesifik, az sayıda süperfisyonel perivasküler T lenfosit infiltrasyonunu içerir. Daha sonra hafif psoriasiform hiperplazi, küçük nötrofil içeren parakeratoz yığınları görülür. Aktif bir lezyonda epidermal hiperplazi, rete çıkıntılarının düzenli elongasyonu, rete çıkıntılarının uçlarında karakteristik bulböz büyüme, dermal papilla üzerindeki epidermiste incelme, belirgin hiperkeratoz, hipogranüloz, Munro

mikroapseleri görülür. Normal deriyle kıyaslandığında psoriatik lezyonlarda mitotik aktivitede 27 kat ve epidermal turnover hızında 7 kat artış mevcuttur (81).

Püstüler psoriasisde intraepidermal Kogoj'un spongioform püstüllerinin varlığı tanı koydurucudur (82).

2.11. Komorbiditeler

Psoriasis eşlik eden en önemli komorbiditeler arasında kardiyovasküler hastalıklar (KVH), arteriyel hipertansiyon, dislipidemi, tip 2 diyabetes mellitus (DM) ve obezite yer almaktadır. Bu risk faktörleri metabolik sendrom başlığı altında gruplandırılmaktadır (83). Kronik inflamasyon sonucunda salınan proinflamatuvar sitokinler ateroskleroz, periferik insülin direnci, hipertansiyon ve tip 2 DM oluşumuna neden olmaktadır (78).

Yakın zamanda yapılan, 469.097 psoriasis hastasını içeren bir çalışmada prevalansı ve insidansı en yüksek olan komorbiditeler hiperlipidemi, hipertansiyon, depresyon, tip 2 DM ve obezite olmuştur (64).

Psoriasis ile lenfoma arasındaki ilişki psoriasis patofizyolojisinden ziyade tedavide kullanılan ilaçlara dayandırılabilir. PUVA, siklosporin gibi tedaviler başta skuamöz hücreli kanser (SHK) olmakla non-melanom deri kanseri sıklığında artışa neden olmaktadır (83).

Psoriasis ile inflamatuvar barsak hastalıklarının (İBH) birlikte görülme sıklığına ilişkin yapılan bir çalışmada 1669 psoriasis tanılı hastada İBH görülme sıklığı %1,6 (normal popülasyondaki İBH prevalansından 4 kat yüksek) olarak izlenmiştir (84).

Hastalarda dış görünümde bozulmaya bağlı özgüven azalması, anksiyete, depresyon gibi psikopatolojik bozuklukların da sıklığı artmıştır (85).

2.12. Tedavi

Psoriasisde tedavi kararı hastalığın klinik tipi, şiddeti, eklem ve tırnak tutulumu, hastanın yaşam kalitesinin etkilenme düzeyi dikkate alınarak verilir. Sınırlı lezyonları olan hastalarda genelde topikal tedaviler gibi yan etki potansiyeli düşük

yöntemler tercih edilirken yaygın lezyonları olan hastalarda sistemik tedaviye üstünlük verilir.

2.12.1. Topikal tedavi

Topikal tedavi sınırlı lezyonlarda ilk tercih olup genellikle yeterli olmaktadır. Ancak topikal ürünlerin yaygın lezyonlarda uzun kullanımının hastaları rahatsız etmesi nedeniyle bu hastalarda tedaviye uyum daha düşük olabilmektedir.

Kortikosteroidler: Psoriasisde en sık kullanılan ve ilk tercih edilen ürünlerdir (86). Glukokortikoid reseptörlerinin stabilizasyonu ve nükleer translokasyonu yolu ile antiproliferatif, antiinflamatuvar, immünsüpresif ve vazokonstriktif etki yaparlar. Topikal kortikosteroidlerin aralıksız olarak 2-4 haftadan uzun süre kullanılmaması önerilir. Tedaviye devam edilmesi durumunda birkaç hafta içinde taşifilaksi gelişebileceğinden uzun süreli kullanımlarda aralıklı kullanım şemaları gereklidir. Stria, telenjiektazi, hipertrikoz ve deri atrofisi gibi yan etkilere neden olabilir. Ayrıca uzun dönemde sistemik emilimle adrenal supresyon, iyatrojenik Cushing, osteoporoz gibi yan etkiler de görülebilmektedir (2,87).

D vitamini analogları: Hafif şiddetli psoriasisde topikal kortikosteroidler ile birlikte en sık tercih edilen topikal ajanlardır. Etkilerini nükleusda genomik olarak D vitamini reseptörüne bağlanarak ya da bağlanmadan nongenomik olarak gösterirler. T lenfosit baskılanması, keratinosit proliferasyonunda azalma, terminal diferansiasyonda artış yaparak psoriasis lezyonlarına etki eder. Ülkemizde bulunan tek formu olan kalsipotriol uzun süreli tedavide haftada 100 gramdan fazla kullanılmamalıdır. Aralıklı tedavide hafta içi 5 gün D vitamini analogu hafta sonu ise 2 gün topikal kortikosteroidler ile kombine edilir (88,89).

Keratolitik ajanlar: Psoriasisde kullanılan diğer topikal ajanların lezyona penetrasyonunu artırmak amacıyla salisilik asit, üre, glikolik asit gibi keratolitik ajanlar kullanılmaktadır. Epidermin kornea tabakasının pH değerini düşürüp keratinositler arası bağlantıyı zayıflatarak etki ederler (88).

Antralin: DNA sentez inhibisyonu yaparak antimitotik ve antipsoriyatik etki yapar. Oldukça irrite edici ajan olduğu için ikinci basamak tedavide kullanılır (2,88).

Retinoik asitler: Tazaroten hafif ve orta şiddetli psoriasisde antiinflamatuvar etkisinin yanı sıra, proliferasyon ve keratinosit farklılaşmasını düzenleyerek etki eder. Özellikle kalın skuamlı lezyonlarda etkin olduğu belirtilmiştir (2).

Kalsinörin inhibitörleri: Topikal takrolimus ve pimekrolimus IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, IFN- γ ve TNF- α üretimini azaltarak psoriasisde etki gösterirler. Kortikosteroid gibi kollajen sentezini inhibe etmediğinden deride atrofiye neden olmazlar. Plak psoriasisde yeterli kadar etkili olmadığı için sadece invers psoriasisde tercih edilirler (88).

2.12.2. Fototerapi

Fototerapi; genişband UVB (290-320 nm), darband UVB (311-313 nm), excimer lazer (308 nm) ve UVA1 (340-400 nm) ile ışımayı kapsamaktadır. Fototerapi özellikle epidermiste bulunan T hücrelerde azalmaya neden olmaktadır. Ayrıca epidermal proliferasyonda azalmaya neden olur ve DNA sentezini engeller (90).

Psoriasis tedavisinde en etkili olan ultraviyole spektrumu dar band UVB'dir (311-313 nm). Dar bant UVB tedavisine başlarken minimal eritem dozunun %60-70'i ile haftada 3 gün olacak şekilde başlanır. Tedavinin devamında doz haftalık %20 artırılır. Hastanın klinik durumunun düzelmesine göre genelde tedavi 6-8 haftada sonlandırılır. Günlük pratiğimizde kullanım kolaylığı nedeniyle deri tipi ile tedavi dozuna karar verilir. Gebelerde de güvenle kullanılabilir (91).

UVB kontrendikasyonları; kseroderma pigmentozum, lupus eritematozus, tedavi kabini içinde duramayacak kadar ciddi kardiyovasküler veya solunum sistemi hastalığı varlığı, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis, fototoksik ilaç kullanımınıdır (91,92).

PUVA psoralenler ile uzun dalga boylu UVA'nın kombine kullanımınıdır. Psoralenler oral veya topikal olarak kullanılabilir. Oral psoralenler 8-metoksipsoralen (8-MOP), 5-metoksipsoralen (5-MOP) ve trimetilpsoralendir (TMP). Topikal olarak ise 8-MOP ve TMP kullanılabilir. Daha şiddetli plak psoriasis ve kalın plaklarda

darbant UVB etkisiz kalacağından daha etkili yöntem olan PUVA kullanılır. Palmoplantar psoriasisde ise çoğunlukla lokal PUVA tercih edilir (91).

Katarakt riski nedeniyle psoralen alımından itibaren 24 saat göz koruması gereklidir. Gebelerde ve çocuklarda PUVA tedavisi önerilmez. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında PUVA, SHK riskini 30 kat, BHK riskini ise 5 kat artırmaktadır. Kanserojen riski nedeniyle hayat boyu 200 seansın aşılması önerilir (92,93).

2.12.3. Sistemik tedavi

2.12.3.1. Retinoidler

Oral retinoidler (etretinat, asitretin, izotretinoin) A vitamini türevleri olup antiinflamatuvar, apoptozisi indükleyici ve keratinosit proliferasyonunu düzenleyici etkileri nedeniyle psoriasis tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Günümüzde tercih edilen retinoid asitretindir. Endikasyonları topikal ya da fototerapiye dirençli plak tip psoriasis, eritrodermik psoriasis ve püstüler psoriasisdir. 0,3-0,5 mg/kg/gün dozunda başlanması, 3-4 hafta içinde tolerans ve etkinliğe göre doz artımı yapılması önerilir. Maksimum doz 1 mg/kg olup klinik yanıt 4-8 hafta içinde kendini göstermektedir (92).

Tedaviye başlamadan önce karaciğer fonksiyon testleri, serum kolesterol ve trigliserid düzeyleri, tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, gebelik testi ve uzun süreli tedavi planlanıyorsa spinal radyografi değerlendirilmesi gereklidir (94).

Orta ve ağır karaciğer yetmezliği, ağır böbrek yetmezliği, gebelik, emzirme, ilaç kullanımı ve kesildikten sonra 3 yıl boyunca kontrasepsiyon garantisi vermeyen üreme çağındaki kadınlarda, eş zamanlı hepatotoksik ilaç kullanımı, kontrol edilemeyen hiperlipidemi, alkol bağımlılığı gibi durumlarda kontrendikedir. Keilit, kserozis, göz ve burun kuruluğu, epistaksis, saç dökülmesi, hiperlipidemi, hepatotoksisite, kas ve eklem ağrıları, psödötümör serebri gibi yan etkiler görülebilmektedir (94,95).

2.12.3.2. Metotreksat

Metotreksat (MTX) şiddetli, tedaviye dirençli psoriasis vulgaris, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis ve psoriatik artritte endikedir. Etkisini dihidrofolat reduktaz (DHFR) ve timidilat sentaz yanı sıra pürin sentezinde yer alan diğer enzimlerin de inhibisyonuyla gösterir. Antiproliferatif etkisine ilaveten T ve B lenfositlerin inhibisyonu, proinflamatuvar sitokinlerin baskılanması gibi immünsüpresif etkileri de mevcuttur (96).

MTX tedavisine sıklıkla 2,5-5 mg/hafta test dozuyla başlanılır ve klinik yanıtı göre maksimum 22,5 mg/hafta dozuna kadar çıkılabilir. Tedavi başlamadan önce hastalardan hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit B (HBV) ve hepatit C (HCV) serolojisi, böbrek fonksiyon testleri, akciğer grafisi ve tam idrar incelemeleri yapılmalıdır. Karaciğer fibrozisi açısından takipte prokollajen III tahlili yapılır ve gerek görüldüğünde yüksek çözünürlüklü ultrasonografi yapılır (97).

MTX çocuk sahibi olmayı planlayan kadın ve erkeklerde, gebe, emziren hastalarda, ciddi karaciğer ve böbrek hastalığı olanlarda, şiddetli ve/veya aktif enfeksiyöz hastalığı olanlarda, ciddi anemi, lökopeni veya trombositopeni mevcudiyetinde, aktif peptik ülser, ciddi alkol tüketimi ve belirgin azalmış akciğer fonksiyonu olanlarda kesin kontrendikedir (98).

MTX kullanımını sınırlayan en önemli yan etki hepatotoksisitedir. Ayrıca bulantı, karın ağrısı, halsizlik, anoreksi, stomatit, saç dökülmesi, transaminaz yüksekliği gibi yan etkiler de sık görülür (99).

2.12.3.3. Siklosporin

Siklosporin siklofiline bağlanarak siklosporin/siklofilin kompleksi oluşturur. Kalsinörine bağlanan bu kompleks kalsinörini inhibe ederek T hücreleri, antijen sunan hücreleri, doğal öldürücü hücreleri ve makrofajları bloke eder (96).

İlaca genellikle 2,5-3 mg/kg/gün dozunda başlanıp dört hafta aynı dozda kaldıktan sonra hastalık kontrol alınana kadar maksimum 5 mg/kg/gün dozuna kadar artırılabilir. Şiddetli plak psoriasis, eritrodermik psoriasis ve püstüler psoriasisde endike olup hızlı yanıt alınması istenen hastalarda daha sık tercih edilmektedir (97).

Nefrotoksisite, hipertansiyon, elektrolit düzensizliği, bulantı, kusma, hipertrikoz, diş eti hipertrofisi gibi ciddi yan etkiler görülebilir. Nefrotoksik etkisi doz ve süre ile ilişkili olup ilaç kullanım süresi uzadıkça toksik etki artar. Nefrotoksik etki nedeniyle ilaç 2 yıldan fazla kullanılmamalıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğu, kontrolsüz hipertansiyon, geçirilmiş veya aktif malignite öyküsü olan hastalarda, arsenik maruziyeti olanlarda, gebelik, emzirme, immün yetmezliği olan, aktif enfeksiyonu olan ve PUVA tedavisi alan hastalarda kullanılması kontrendikedir (100).

2.12.3.4. Biyolojik ajanlar

Konvansiyonel sistemik tedavilere yanıtız veya bu tedavilerin kontrendike olduğu orta-şiddetli psoriasis ve ileri, stabil olmayan, yaşamı tehdit edici eritrodermik veya jeneralize püstüler psoriasisde biyolojik ajanların kullanımı endikedir. Ülkemizde anti-TNF ajanlardan etanersept, infliksimab, adalimumab ve IL-12/23 antagonisti ustekinumab psoriasis tedavisinde onaylıdır (96).

Aktif enfeksiyon ve aktif tüberküloz varlığı, immünsüpresif tedavi kullanımı, malignite varlığı, gebelik ve emzirme, demiyelinizan hastalıklar, derece 3 ve 4 konjestif kalp yetmezliği ve ilaç hipersensitivitesi varlığında biyolojik ajanların kullanımı mutlak kontrendikedir. Hafif konjestif kalp yetmezliği, hastanın 350 seanstan fazla UVB tedavisi almış olması, 200 seanstan fazla PUVA tedavisi alınması, HIV, HBV, HCV pozitifliği ve canlı aşı yapılması sonrası biyolojik tedavi rölatif kontrendikedir.

Biyolojik tedavi başlanacak hastalara olası riskler açısından tedavi öncesinde tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatinin, tam idrar tahlili, sedimentasyon, CRP, HBV, HCV ve HIV serolojisi, tüberküloz açısından PPD testi, akciğer grafisi, quantiferon testi, doğurganlık yaşındaki kadınlardan β -HCG taraması önerilir.

Tedavi sırasında hasta takibinde 12 haftada bir tam kan sayımı, tam idrar tahlili, sedimentasyon, CRP, karaciğer fonksiyon testleri ve serum kreatinin değeri bakılması önerilir. Biyolojik ajan tedavisinin ilk yılında bu testlere ek olarak akciğer grafisi ve HBV, HCV serolojisi yapılması önerilir. Biyolojik tedavi öncesinde veya

tedavi sırasında ciddi sistemik veya lokal enfeksiyon saptanırsa ara verilip enfeksiyon geçtikten sonra tedaviye devam edilir (97).

İL-23'ün p-19 alt ünitesini bloke ederek etki eden tildrakizumab (48) ve guselkumab (46); IL-17 inhibisyonu yapan sekukinumab (52) ve iksekizumab (53); IL-17 reseptör blokajı yapan brodalumab (54); JAK/STAT sinyal yolağı inhibisyonu yapan tofasitinib gibi ilaçların psoriasis tedavisinde kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar devam etmektedir (101).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastaların seçimi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Komitesi'ne başvurularak çalışma onayı (karar nu: 17-1/8, onay tarihi 28.04.2017) alındıktan sonra, 1 Ocak 2006 ile 1 Ocak 2016 tarihleri arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar kliniğine başvurmuş ve histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış 374 hasta verisi retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış olmak, hasta dosyasında değerlendirilmesi hedeflenen bilgilerin tam olması olarak belirlendi. Bu süre zarfında kliniğe başvuran ama bilgileri eksik psoriasis hastaları çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Hasta dosyaları ve dijital ortamdaki verilere istinaden cinsiyet, yaş, hastalık süresi, aile öyküsü, klinik tip, PAŞİ, tırnak ve eklem tutulumu, eşlik eden komorbiditeler ve dermatozlar, verilen tedaviler gibi parametreler ele alınarak olgu rapor formları oluşturuldu. Veriler 0-18, 19-40, 41-65 ve 65 yaş üzeri olmak üzere dört yaş grubunda karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

3.2. Verilere uygulanan istatistiksel yöntemler

Çalışmanın istatistik analizi IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanılarak yapıldı. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlendi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiriyle olan ilişkisi 'Pearson's Chi-Square' testi ile incelendi.

4. BULGULAR

Araştırmamız Ocak 2006 – Ocak 2016 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar kliniğine başvuran psoriasis tanısı almış 374 hasta ile tamamlanmıştır. Araştırmaya dahil edilen hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımları Tablo 1’de gösterilmiştir. Hastaların %54,3’ü erkek, %45,7’i kadındır. Yaş grupları içerisinde, hastaların %45,5’i 41-65 yaş arasında iken, 65 yaş üzeri hastalar tüm grubun sadece %11,8’ini oluşturmaktadır.

Tablo 1: Katılımcıların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı.

		n	%
Cinsiyet	Erkek	203	54,3
	Kadın	171	45,7
Yaş	0-18	60	16,0
	19-40	100	26,7
	41-65	170	45,5
	65 üzeri	44	11,8
Toplam		374	100,0

Araştırmaya dahil edilen hastaların yaşları 6 ile 85 arasında değişmekte olup ortalama $42,17 \pm 18,54$ olarak saptandı. Hastalığın başlangıç yaşı 3 ile 70 (ortalama $25,98 \pm 14,566$) arasında izlenmekteydi. Hastalık süresi 1 ile 62 yıl (ortalama $16,18 \pm 12,981$) arasında değişmekteydi (Tablo 2). Kadın hastaların yaşları 6 ile 77 arasında değişmekte olup, ortalama $42,53 \pm 17,52$ olarak görüldü. Erkek hastaların yaşları 6 ile 85 arasında değişmekte olup, ortalama $41,86 \pm 19,38$ olarak saptandı

Tablo 2: Katılımcıların yaş, hastalığın başlangıç yaşı ve hastalık süresi ile ilgili bilgiler.

	Ortalama	Min-Maks	SD*
Yaş	42,17	6-85	±18,54
Hastalığın başlangıç yaşı	25,98	3-70	±14,56
Hastalık süresi	16,18	1-62	±12,98

***Standart deviasyon**

Hastaların %33,4'ünde (n=125) birinci veya ikinci derece akrabaların en az birinde psoriasis öyküsü mevcuttu. Ailede psoriasis öyküsü oranı 0-18 yaş grubunda %41,7; 19-40 yaş grubunda %37,; 41-65 yaş grubunda %30,6; 65 yaş üzerinde %25 olarak görülmesine rağmen bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,219).

Tırnak tutulumu hastaların %53,7'inde (n=201) izlenirken, eklem tutulumu hastaların %6,4'ünde (n=24) görüldü. Tırnak/eklem tutulumu ile cinsiyet ve aile öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).

Eklem tutulumu olan hastaların %83,3'ünde tırnak tutulumu da izlenirken, eklem tutulumu olmayan hastalarda tırnak tutulumu sıklığı %46,4 olarak izlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

Çalışmaya dahil edilen hastaların %67,9'unda (n=254) plak tip psoriasis izlenirken en az invers psoriasis (%1,6; n=6) görülmekteydi (Tablo 3).

Tablo 3: Katılımcıların klinik tiplere göre dağılımı.

	n	%
Plak tip psoriasis	254	67,9
Guttat psoriasis	34	9,1
Palmoplantar psoriasis	18	4,8
Saçlı deri psoriasis	25	6,7
Palmoplantar püstüler psoriasis	15	4,0
Jeneralize püstüler psoriasis	12	3,2
Eritrodermik psoriasis	10	2,7
İnvers psoriasis	6	1,6
Toplam	374	100,0

Plak tip psoriasis hastalarında bakılan PAŞİ değerleri 1,2 ile 37,2 arasında değişmekte olup ortalama $10,45 \pm 7,02$ olarak saptandı. Farklı yaş gruplarında görülen PAŞİ değerleri Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4: Farklı yaş gruplarında izlenen PAŞİ değerleri.

Yaş	Ortalama	Min-Maks	SD
0-18	6,28	1,4-15,8	4,63
19-40	9,83	1,2-30,8	6,60
41-65	11,94	1,2-28,3	6,88
65 üzeri	9,45	1,4-37,2	8,11

***Standart deviasyon**

Eşlik eden dermatozlar arasında en sık seboreik dermatit (%3,2; n=12) ve vitiligo (%2,7; n=10) izlenmekteyken 6 hastada rozase, 4 hastada alopesi areata, 3 hastada kutanöz küçük damar vaskülit, 3 hastada kronik ürtiker, birer hastada pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid, atopik dermatit, diskoid lupus eritematozus görüldü. Farklı yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,382).

Komorbiditeler arasında en sık hipertansiyon %24,3 (n=91) görülmekteydi (Tablo 5). Sigara kullanım oranı hastalar arasında %44,7 (n=167) olarak saptandı. Sigara kullanımı ile özellikle palmoplantar püstüler psoriasis arasında kuvvetli ilişki izlendi (%93,3; n=14). Klinik tip ile sigara içimi arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

Tablo 5: Katılımcılarda psoriasis eşlik eden komorbiditelerin sıklığı.

	n	%
Hipertansiyon	91	24,3
Diyabetes mellitus	84	22,5
Tiroid hastalığı (hipo-/hipertiroidi)	49	13,1
Obezite	45	12,0
Dislipidemi	39	10,4
Koroner arter hastalığı	23	6,1

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara topikal tedavi (kortikosteroidler, D vitamini analogları, keratolitikler vs.) verilirken sistemik tedaviler arasında en sık metotreksat (%44,7; n=167) kullanılmıştı. Fototerapi hastaların %24,9'una (n=93) verilmişti (Tablo 6).

Tablo 6: Hastalara verilen tedavilere ilişkin sayısal bilgiler.

	n	%
Topikal tedavi	374	100,0
Fototerapi	93	24,9
Metotreksat	167	44,7
Asitretin	147	39,3
Siklosporin	74	19,8
İnfliksımab	32	8,6
Adalimumab	37	9,9
Etanercept	33	8,8
Ustekinumab	13	3,5

Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında plak psoriasis erkeklerin %75,9'unda (n=154), kadınların %58,5'inde (n=100) görülürken, guttat psoriasis kadınlarda %14 (n=24), erkeklerde %4,9 (n=10) sıklığında izlendi. Ayrıca jeneralize püstüler psoriasis de kadınlarda (%5,8) erkeklere (%1) göre daha sık görülmekteydi (Tablo 7). Klinik tip ile cinsiyet arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001).

Tablo 7: Katılımcılarda görülen klinik tip ile cinsiyet arasındaki ilişki.

	Erkek, n (%)	Kadın, n (%)
Plak tip psoriasis	154 (75,9)	100 (58,5)
Guttat psoriasis	10 (4,9)	24 (14,0)
Palmoplantar psoriasis	12 (5,9)	6 (3,5)
Saçlı deri psoriasis	14 (6,9)	11 (6,4)
Palmoplantar püstüler psoriasis	6 (3,0)	9 (5,3)
Jeneralize püstüler psoriasis	2 (1,0)	10 (5,8)
Eritrodermik psoriasis	3 (1,5)	7 (4,1)
İnvers psoriasis	2 (1,0)	4 (2,3)
Toplam	203 (100,0)	171 (100,0)

Farklı yaş gruplarında klinik tiplerin görülme sıklığını karşılaştırmalı olarak değerlendirdiğimizde 0-18 yaş grubunda en sık görülen form plak psoriasis (%46,7; n=28) olmakla birlikte guttat psoriasis sıklığı (%31,7; n=19) diğer yaş gruplarına göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). 65 yaş üzeri hastaların %90,9'unda (n=40) plak tip psoriasis görülmekteyken guttat, palmoplantar püstüler ve jeneralize püstüler formlar hiç izlenmemekteydi (Tablo 8). Farklı yaş grupları ile hastalığın klinik tipleri arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Tablo 8: Farklı yaş gruplarında hastalığın klinik tiplerinin görülme sıklığı.

	Yaş grubu			
	0-18, n (%)	19-40, n (%)	41-65, n (%)	65 üzeri, n (%)
Plak tip psoriasis	28 (46,7)	57 (57,0)	129 (75,9)	40 (90,9)
Guttat psoriasis	19 (31,7)	12 (12,0)	3 (1,8)	0 (0)
Palmoplantar psoriasis	2 (3,3)	6 (6,0)	9 (5,3)	1 (2,3)
Saçlı deri psoriasis	8 (13,3)	12 (12,0)	4 (2,4)	1 (2,3)
Palmoplantar püstüler psoriasis	0 (0)	5 (5,0)	10 (5,9)	0 (0)
Jeneralize püstüler psoriasis	0 (0)	4 (4,0)	8 (4,7)	0 (0)
Eritrodermik psoriasis	1 (1,7)	3 (3,0)	5 (2,9)	1 (2,3)
İnvers psoriasis	2 (3,3)	1 (1,0)	2 (1,2)	1 (2,3)
Toplam	60 (100,0)	100 (100,0)	170 (100,0)	44 (100,0)

Tırnak tutulumu açısından farklı yaş grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Buna göre 41-65 yaş grubundaki hastaların %64,7'inde ($n=110$) tırnak tutulumu görülürken, 0-18 yaş grubunda %18,3 ($n=11$) oranında tırnak tutulumu vardı (Tablo 9).

Eklem tutulumu 0-18 yaş grubunda hastaların %1,7'inde ($n=1$) izlenirken 41-65 yaş grubunda %8,8 ($n=15$) hastada görülmekteydi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo 9).

Tablo 9: Farklı yaş gruplarında tırnak ve eklem tutulumu sıklığı.

	Yaş grubu			
	0-18, n (%)	19-40, n (%)	41-65, n (%)	65 üzeri, n (%)
Tırnak tutulumu	11 (18,3)	58 (58,0)	110 (64,7)	22 (50,0)
Eklem tutulumu	1 (1,7)	4 (4,0)	15 (8,8)	4 (9,1)
Toplam	60 (100,0)	100 (100,0)	170 (100,0)	44 (100,0)

Komorbiditelerden diyabetes mellitus 0-18 yaş grubunda görülmezken, 41-65 yaş grubunda %30 (n=51), 65 yaş üzeri grupta %72,7 (n=32) sıklıkta izlenmekteydi. Yine 65 yaş üzeri grupta hipertansiyon %70,5 (n=31), koroner arter hastalığı %22,7 (n=10), dislipidemi %40,9 (n=18) hastada görülmekteydi. Obezite 0-18 ve 41-65 yaşlar arasında daha sık izlenmekteydi (Tablo 10). Yaşa bağlı olarak komorbiditelerin sıklığındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Tablo 10: Farklı yaş gruplarında eşlik eden komorbiditelerin dağılımı.

	Yaş grubu			
	0-18, n (%)	19-40, n (%)	41-65, n (%)	65 üzeri, n (%)
Hipertansiyon	0 (0)	2 (2,0)	58 (34,1)	31 (70,5)
Diyabetes mellitus	0 (0)	1 (1,0)	51 (30,0)	32 (72,7)
Tiroid hastalığı	0 (0)	12 (12,0)	29 (17,1)	8 (18,2)
Obezite	8 (13,3)	2 (2,0)	34 (20,0)	1 (2,3)
Dislipidemi	0 (0)	0 (0)	21 (12,4)	18 (40,9)
Koroner arter hastalığı	0 (0)	0 (0)	13 (7,6)	10 (22,7)
Toplam	60 (100,0)	100 (100,0)	170 (100,0)	44 (100,0)

0-18 yaş grubunda en sık kullanılan sistemik tedavi ajanı asitretin (%20; n=12) olmasına karşın, 19-40 yaş grubunda %37 (n=37), 41-65 yaş grubunda %61,8 (n=105) ve 65 yaş üzeri grupta %43,2 (n=19) sıklıkla en sık metotreksat kullanılmıştır (Tablo 11). Farklı yaş gruplarında fototerapi (p=0,008), metotreksat (p<0,001), siklosporin (p=0,004) ve asitretin (p=0,001) kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Biyolojik ajan kullanımı açısından farklı yaş gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tırnak tutulumu sıklığı ile klinik tipler arasında anlamlı ilişki bulundu (p<0,001). Jeneralize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasisli tüm hastalarda tırnak tutulumu izlenirken invers psoriasisli hastaların hiçbirinde tırnak tutulumu görülmedi (Tablo 12).

Eklem tutulumu eritrodermik psoriasis hastalarının %40'inde (n=4), jeneralize püstüler psoriasisli hastaların %50'inde (n=6) izlenirken, palmoplantar psoriasis, saçlı deri psoriasis ve invers psoriasis hastalarının hiçbirinde görülmedi (Tablo 12). Eklem tutulumu ile klinik tipler arasındaki bu ilişki anlamlı bulundu (p<0,001).

Tablo 11. Farklı yaş gruplarında kullanılan tedavilere ilişkin sayısal bilgiler.

	Yaş grubu			
	0-18, n (%)	19-40, n (%)	41-65, n (%)	65 üzeri, n (%)
Fototerapi	5 (8,3)	31 (31,0)	43 (25,3)	14 (31,8)
Metotreksat	6 (10,0)	37 (37,0)	105 (61,8)	19 (43,2)
Asitretin	12 (20,0)	35 (35,0)	83 (48,8)	17 (38,6)
Siklosporin	6 (10,0)	20 (20,0)	45 (26,5)	3 (6,8)
İnfliksimab	0 (0)	12 (12,0)	16 (9,4)	4 (9,1)
Adalimumab	0 (0)	10 (10,0)	22 (12,9)	5 (11,4)
Etanercept	3 (5,0)	9 (9,0)	15 (8,8)	6 (13,6)
Ustekinumab	0 (0)	7 (7,0)	5 (2,9)	1 (2,3)
Toplam	60 (100,0)	100 (100,0)	170 (100,0)	44 (100,0)

Tablo 12: Tırnak ve eklem tutulumu ile klinik tipler arasındaki ilişki.

	Toplam, n (%)	Tırnak tutulumu, n (%)	Eklem tutulumu, n (%)
Plak tip psoriasis	254 (100,0)	146 (57,5)	13 (5,1)
Guttat psoriasis	34 (100,0)	6 (17,6)	1 (2,9)
Palmoplantar psoriasis	18 (100,0)	16 (88,9)	0 (0)
Saçlı deri psoriasis	25 (100,0)	5 (20,0)	0 (0)
Palmoplantar püstüler psoriasis	15 (100,0)	6 (40,0)	0 (0)
Jeneralize püstüler psoriasis	12 (100,0)	12 (100,0)	6 (50,0)
Eritrodermik psoriasis	10 (100,0)	10 (100,0)	4 (40,0)
İnvers psoriasis	6 (100,0)	0 (0)	0 (0)

Fototerapi palmoplantar psoriasis hastalarının %66,7'ine (n=12), guttat psoriasisli hastaların %44,1'ine (n=15), plak psoriasisli hastaların %22,8'ine (n=58) verilmişti. Fototerapi ile klinik tipler arasındaki bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Metotreksat eritrodermik psoriasisli hastaların %90'ında (n=9), jeneralize püstüler psoriasisli hastaların %66,7'inde kullanılmasına karşın invers psoriasis ve saçlı deri psoriasis gibi klinik tiplerde hiç kullanılmamıştı. Siklosporin jeneralize püstüler psoriasis hastalarının %83,3'ünde (n=10) tedavi seçeneği olmasına karşın klinik tiplerde daha az sıklıkta kullanılmıştı. Asitretin eritrodermik psoriasisli hastaların %90'ında (n=9), jeneralize püstüler psoriasis hastalarının %83,3'ünde (n=10) kullanılmıştı (Tablo 13). Sistemik tedavi ajanları ile klinik tipler arasındaki bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Tablo 13. Sistemik tedavi ajanlarının klinik tiplere göre kullanım sıklığı.

	Metotreksat	Siklosporin	Asitretin
Plak tip psoriasis, n (%)	143 (56,3)	59 (23,2)	105 (41,3)
Guttat psoriasis, n (%)	3 (8,8)	0 (0)	4 (11,8)
Palmoplantar psoriasis, n (%)	1 (5,6)	0 (0)	11 (61,1)
Saçlı deri psoriasis, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Palmoplantar püstüler psoriasis, n (%)	3 (20)	0 (0)	8 (53,3)
Jeneralize püstüler psoriasis, n (%)	8 (66,7)	10 (83,3)	10 (83,3)
Eritrodermik psoriasis, n (%)	9 (90)	5 (50)	9 (90)
İnvers psoriasis, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Biyolojik ajanlar sadece plak tip, eritrodermik tip ve jeneralize püstüler psoriasis hastalarında kullanılmıştı (Tablo 14). Biyolojik ajanlar ile klinik tipler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 14: Biyolojik ajanların klinik tiplere göre kullanım sıklığı.

	İnfliksımab	Adalimumab	Etanercept	Ustekinumab
Plak tip psoriasis, n (%)	23 (9,1)	29 (11,4)	30 (11,8)	9 (3,5)
Jeneralize püstüler psoriasis, n (%)	6 (50,0)	4 (33,3)	1 (8,3)	0 (0)
Eritrodermik psoriasis, n (%)	3 (30,0)	4 (40,0)	2 (20,0)	4 (40,0)

5. TARTIŞMA

Psoriasis, dünya popülasyonunun yaklaşık olarak %2-3'ünü etkileyen, genetik faktörlerin rol oynadığı, aynı zamanda immünolojik ve vasküler değişikliklerle de karakterize, nedeni tam olarak bilinmeyen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (2). Hastalığın plak, guttat, palmoplantar, eritrodermik, jeneralize püstüler, palmoplantar püstüler ve invers psoriasis gibi farklı alt tipleri mevcuttur (66). Hastalık her yaşta görülebilmekle birlikte farklı yaş gruplarında hastalığın klinik özellikleri ve şiddeti değişkenlik gösterir. Bu çalışmada psoriasis hastalarının farklı yaş gruplarında klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin karşılaştırılması ve bu özelliklerin birbiriyle olan korelasyonunun araştırılması amaçlanmıştır.

Psoriasis, her iki cinsi eşit oranda tutan bir dermatozdur. Çalışmamızda hastaların %54,3'ü (n=203) erkek, %45,7'i (n=171) kadındı. Chen ve arkadaşlarının psoriasisin klinik özelliklerini değerlendirdikleri 12031 hastalık çalışmada, hastaların %59,9'unun erkek, %40,1'inin kadın olduğu görülmüştür (102). Song ve arkadaşlarının yaptığı 1260 hasta içeren çalışmada, hastaların %59,52'i erkek, %40,48'i kadındı (103). Gottlieb ve arkadaşlarının orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde etanercept ile metotreksatın birlikte kullanımını değerlendirdikleri 478 psoriasisli hasta ile yaptığı çalışmada, katılımcıların %66,9'u erkek, %33,1'i kadındı (104). Yurtdışından bildirilen bu üç çalışmada da çalışmamızla benzer şekilde hastalığın erkeklerde daha fazla görüldüğü izlenmiştir. Aykol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 640 hastaların %51,1'i kadın, %49,8'i erkek (105), Kundakçı ve arkadaşlarının 329 psoriasisli hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %61'i kadın, %39'u erkek olarak bulunmuştur (106). Ülkemizde yapılan bu iki çalışmada ise hastalığın kadınlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen 374 hastanın %16'sı (n=60) 0-18 yaş arasında, %26,7'si (n=100) 19-40 yaş arasında, %45,5'i (n=170) 41-65 yaş arasında ve %11,8'i (n=44) 65 yaş üzerinde idi. Bizim çalışmamızda hastaların %45,5'i 41-65 yaş arasında iken, Aykol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların en sık (%42,1) 20-40 yaş arasında olduğu görülmüştür (105). Tovar-Garza ve arkadaşlarının yaptığı 2491 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %11'inin 0-18 yaş arasında, %89'unun 18 yaş üzerinde olduğu görülmüştür (107). Phan ve

arkadaşlarının yaptığı 2210 hastanın dahil edildiği bir araştırmada çalışmamızla benzer şekilde hastaların %9,5'inin 70 yaş üzerinde olduğu görülmüştür (108).

Çalışmamızda erkek hastaların yaş ortalaması $41,86 \pm 19,38$, kadın hastaların yaş ortalaması $42,53 \pm 17,52$ olarak bulundu. Hastalığın başlangıç yaşı erkek hastalarda $25,39 \pm 13,47$, kadın hastalarda $26,68 \pm 15,77$ idi. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastalığın başlangıç yaşı erkek hastalarda $30,2 \pm 14,5$, kadın hastalarda $27,1 \pm 15,6$ olarak izlenmiştir (102). Aykol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama yaş erkek hastalarda $37 \pm 15,6$, kadın hastalarda $33,5 \pm 16,5$ olarak görülmüştür. Bu çalışmada hastalığın başlangıç yaşının ise, erkek hastalarda $26,7 \pm 14,6$, kadın hastalarda $24,2 \pm 15,3$ olduğu saptanmıştır (105). Kundakçı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkek hastaların yaş ortalaması 43 ± 17 , kadın hastaların yaş ortalaması 38 ± 17 olarak saptanmıştır (106). Literatürde yer alan çalışmalardaki amaçların birbirinden farklı olması ve bu sebeple hasta sayılarının ve gruplarının benzer olmaması nedeniyle cinsiyet, yaş ortalaması, hastalığın başlangıç yaşı gibi parametreler arasında farklılıklar olabilmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %33,4'ünde ($n=125$) birinci veya ikinci derece akrabaların en az birinde psoriasis öyküsü mevcuttu. Ailede psoriasis öyküsü görülme sıklığı 0-18 yaş arasında %41,7, 65 yaş üzerinde %25 olarak görülmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,219$). Ailede psoriasis öyküsü olan hastalarda hastalığın başlangıç yaşı $21,74 \pm 12,49$ olup, aile öyküsü olmayanlarda bu değer $28,11 \pm 15,08$ olarak saptandı. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada psoriasis açısından aile öyküsü hastaların %23,1'inde izlenmiştir (102). Phan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 70 yaş altındaki psoriasis hastalarının %41,4'ünde, 70 yaşın üzerindeki hastaların ise %27,3'ünde aile öyküsü pozitif bulunmuştur (108). Song ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %12,7'sinde ailede psoriasis öyküsü mevcuttu (103). Aykol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ailede psoriasis öyküsü hastaların %25,6'ında görülmekle birlikte aile öyküsü pozitif olan hastalarda hastalık daha erken başlangıç göstermekteydi ($23,3 \pm 12,6$) (105). Kundakçı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %30'unda aile öyküsü pozitif olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada pozitif aile öyküsü olanların yaş ortalamasının 20, negatif aile öyküsü olanların yaş ortalamasının 29 olduğu bildirilmiştir (106). Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak

pediatrik yaş grubunda aile öyküsü erişkin yaş gruplarına göre daha yüksek oranda pozitif bulundu.

Çalışmamızda en sık izlenen klinik tip %67,9 (n=254) ile plak psoriasis idi. Hastaların %9,1'inde (n=34) guttat psoriasis, %4,8'inde (n=18) palmoplantar psoriasis, %6,7'inde (n=25) izole saçlı deri psoriasis, %4'ünde (n=15) palmoplantar püstüler psoriasis, %3,2'inde (n=12) jeneralize püstüler psoriasis, %2,7'inde (n=10) eritrodermik psoriasis, %1,6'sında (n=6) invers psoriasis mevcuttu. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plak tip psoriasis %51,1, guttat psoriasis %29,1, jeneralize püstüler psoriasis %1,2, eritrodermik psoriasis %0,7 hastada görülmüştür (102). Aykol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plak tip psoriasis %90, guttat psoriasis %4,3, palmoplantar psoriasis %1,4, eritrodermik psoriasis %1,4, palmoplantar püstüler psoriasis %1,2, jeneralize püstüler psoriasis %1,1, invers psoriasis %0,4 hastada izlenmiştir (105). Song ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %85,8'inde plak tip psoriasis, %8,4'ünde guttat psoriasis görülmüştür (103). Çalışmamızda en sık klinik tip literatürdeki diğer çalışmalarla benzer olarak plak psoriasis idi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında plak psoriasis erkeklerin %75,9'unda, kadınların %58,5'inde görülürken, guttat psoriasis sıklığı kadınlarda (%14) erkeklere (%4,9) göre yüksek bulundu. Yine jeneralize püstüler psoriasis kadınlarda (%5,8) erkeklere (%1) göre anlamlı derecede yüksek sıklıkta izlenmekteydi (p=0,001). Ulaşılabilen literatürde kadınlarda ve erkeklerde klinik tiplerin görülme sıklığını ayrı ayrı değerlendiren yayın bulunamadı.

Farklı yaş gruplarında klinik tiplerin görülme sıklığını karşılaştırmalı olarak değerlendirdiğimizde çalışmamızda 0-18 yaş arasında en sık görülen form plak psoriasis (%46,7) olmakla birlikte guttat psoriasis sıklığı (%31,7) diğer yaş gruplarına göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (p<0,001). 0-18 yaş arasında invers psoriasis sıklığı (%3,3) da diğer yaş gruplarına göre yüksek bulunmuştu. Silverberg pediatrik psoriasis hastalarında guttat psoriasis sıklığını %30 olarak saptamıştır (109). Tovar-Garza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 0-18 yaş arasında en sık görülen klinik tip çalışmamıza benzer şekilde plak psoriasis (%68) olmakla birlikte guttat psoriasis (%12,5) çalışmamıza göre daha az hastada görülmüştür. Bu

çalışmada invers psoriasis sıklığı (%4) da çalışmamıza benzer şekilde yüksek saptanmıştır (107). İtalya'dan Toscano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pediatrik yaş grubunda yine en sık plak psoriasis (%66,7) görülmekle birlikte guttat psoriasis sıklığı (%10,6) erişkin hastalara göre önemli oranda yüksek bulunmuştur (110). Çalışmamızda diğer literatürlerle uyumlu olarak guttat psoriasis 0-18 yaş grubunda diğer yaşlara göre önemli oranda sık görülmekteydi. Çocukluk çağında guttat tipin erişkin döneme göre sık görülmesi bu yaş grubunda psoriasis etiyojisinde yer alabilecek streptokok enfeksiyonlarının sık görülmesine bağlı olabilir.

Çalışmamızda jeneralize püstüler psoriasis ve palmoplantar püstüler psoriasis en sık 41-65 yaş arasında izlenirken, 0-18 yaş arasında ve 65 yaş üzerinde hiç görülmemekteydi. 65 yaş üzeri hastalarda en sık klinik tip yine plak psoriasis (%90,9) idi. Farklı yaş grupları ile hastalığın klinik tipleri arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Phan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 70 yaş üzerindeki hastalarda en sık görülen klinik tip çalışmamızla benzer olarak plak psoriasis (%67,8) olmakla birlikte çalışmamızdan farklı olarak guttat psoriasis (%6,4), palmoplantar psoriasis (%7,9) ve invers psoriasis (%7,9) sıklığı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (108). Kassi ve arkadaşlarının yaptığı 60 yaş üzeri 47 hastanın dahil edildiği bir çalışmada en sık klinik tip plak psoriasis (%51,1) olmakla birlikte yine invers psoriasis sıklığı (%12,8) yüksek olarak saptanmıştır (111).

Çalışmamıza dahil edilen plak tip psoriasis olan 254 hastada bakılan PAŞİ değerleri 1,2 ile 37,2 ($10,45\pm7,02$) arasında idi. PAŞİ değeri 0-18 yaş arasında ortalama $6,28\pm4,63$, 19-40 yaş arasında ortalama $9,83\pm6,6$, 41-65 yaş arasında ortalama $11,94\pm6,88$, 65 yaş üzerinde ortalama $9,45\pm8,11$ olarak bulundu. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama PAŞİ değeri $18,70\pm10,01$ idi (102). Kundakçı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 265 plak tip psoriasis hastasında ortalama PAŞİ değeri 4,4 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada pediatrik yaş grubundaki hastalarda erişkin hastalara göre PAŞİ değerinin daha düşük olduğu izlenmiştir (106). Aykol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 576 plak tip psoriasis hastasında ortalama PAŞİ değeri $7,6\pm6,6$ olarak bulunmuştur (105). Çalışmamızda en yüksek PAŞİ değeri 41-65 yaş grubunda izlendi. Literatür ile uyumlu olarak 0-18 yaş grubunda PAŞİ değeri erişkinlere göre daha düşük olarak saptandı.

Çalışmamızda tırnak tutulumu hastaların %53,7'inde (n=201) görüldü. Tırnak tutulumu ile cinsiyet ve aile öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Tırnak tutulumu sıklığı 0-18 yaş arasında %18,3 iken, 19-40 yaş arasında %58, 41-65 yaş arasında %64,7 ve 65 yaş üzerinde %50 olarak saptandı. Çalışmamızda en sık tırnak tutulumu 41-65 yaş grubunda görüldü. Farklı yaş gruplarında tırnak tutulumu sıklığındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Jeneralize püstüler psoriasis (n=12) ve eritrodermik psoriasisli (n=10) tüm hastalarda, palmoplantar psoriasisli hastaların %88,9'unda (n=16), plak psoriasisli hastaların %57,5'inde (n=146) tırnak tutulumu izlenirken, invers psoriasisli hastaların hiçbirinde tırnak tutulumu görülmedi. Hastalığın klinik tipi ile tırnak tutulumu sıklığı arasındaki bu ilişki anlamlı bulundu ($p<0,001$). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tırnak tutulumu hastaların %29,9'unda görülmüştür (102). Pourchot ve arkadaşlarının yaptığı 313 pediatrik hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların %32,3'ünde tırnak tutulumu izlenmiştir. Aynı çalışmada tırnak tutulumu sıklığı palmoplantar psoriasisde %83,3, plak psoriasisde %26,9, saçlı deri psoriasisinde %19,04, guttat psoriasisde %17,3 ve invers psoriasisde %13,3 olarak saptanmıştır (112). Tovar-Garza ve arkadaşlarının yaptığı 0-18 yaş arasında 280 hastanın dahil edildiği çalışmada tırnak tutulumu hastaların %5'inde görülmüştür (107). Tırnak tutulumu sıklığı Aykol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %37,6 (105), Kundakçı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %16 olarak saptanmıştır (106). Psoriasis hastalarında tırnak tutulumu sıklığı geniş yelpazede değişmekte olup klinik tip, hastaların genetik özellikleri, hastalık şiddeti gibi parametrelerden etkilenebilmektedir.

Çalışmamızda eklem tutulumu hastaların %6,4'ünde (n=24) görüldü. Eklem tutulumu ile cinsiyet ve aile öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Eklem tutulumu sıklığı 0-18 yaş arasında %1,7, 19-40 yaş arasında %4, 41-65 yaş arasında %8,8, 65 yaş üzerinde %9,1 olarak saptandı. Farklı yaş gruplarında eklem tutulumu sıklığındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Eklem tutulumu jeneralize püstüler psoriasis hastalarının %50'sinde (n=6), eritrodermik psoriasisli hastaların %40'ında (n=4) izlenirken, palmoplantar psoriasis, saçlı deri psoriasis ve invers psoriasis hastalarının hiçbirinde görülmedi. Eklem tutulumu ile hastalığın klinik tipleri arasındaki bu ilişki

istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada eklem tutulumu hastaların %6,2'inde görülmüştür (102). Aykol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada eklem tutulumu hastaların %5,6'ında izlenmiştir (105). Çalışmamızda eklem tutulumu sıklığı literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olup hastalığın daha şiddetli tiplerinde daha sık görülmekteydi.

Çalışmamızda eklem tutulumu olan hastaların %83,3'ünde tırnak tutulumu izlenirken eklem tutulumu olmayan hastalarda tırnak tutulumu oranı %46,4 olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Benzer şekilde İran'dan Jamshidi ve arkadaşlarının 320 psoriasis hastası ile yaptığı çalışmada eklem tutulumu olan hastaların %97'inde tırnak tutulumu da izlenmiştir (113). Hindistan'dan Prasad ve arkadaşlarının yaptığı 472 hastanın dahil edildiği çalışmada eklem tutulumu olan hastalarda tırnak tutulumu oranı %92,5 olarak saptanmıştır (114). Aykol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada eklem tutulumu olan hastaların %58,3'ünde tırnak tutulumu mevcuttu (105).

Çalışmamızda hastalarda psoriasis eşlik eden komorbiditeler arasında en sık hipertansiyon (%24,3) görülmekteydi. Hastaların %22,5'inde diyabetes mellitus, %12'inde obezite, %10,4'ünde dislipidemi, %6,1'inde koroner arter hastalığı saptandı. Amerika Birleşik Devletleri'nden Shah ve arkadaşlarının yaptığı 469.097 psoriasis hastasının dahil edildiği çalışmada dislipidemi %45,64, hipertansiyon %42,19, diyabetes mellitus %17,45, obezite %14,38 hastada görülmekteydi (64). Feldman ve arkadaşlarının 56.406 psoriasis hastasının verilerini retrospektif olarak inceledikleri çalışmada hipertansiyon %34,3, dislipidemi %33,5, kardiyovasküler hastalıklar % 17,7, diyabetes mellitus %14,2 sıklıkta saptanmıştır (115). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %16,4'ünde hipertansiyon, %13,7'inde dislipidemi, %7,8'inde diyabetes mellitus ve %2,4'ünde koroner arter hastalığı görülmekteydi (102). Neimann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada orta ve şiddetli psoriasis olguları ayrı ayrı normal kontrol grupları ile karşılaştırıldığında psoriasis hastalarında hipertansiyon, diyabetes mellitus, obezite, dislipidemi gibi komorbiditelerin kontrol grubuna göre yüksek sıklıkta görüldüğü bulunmuştur (116). İsrail'den Shapiro ve arkadaşlarının yaptığı kontrollü bir çalışmada 1.579.037 kişiden oluşan kontrol grubu ile 46.095 kişiden oluşan psoriasis hastaları karşılaştırıldığında, psoriasisli hastalarda diyabetes mellitus sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede

yüksek bulunmuştur (117). Ülkemizde genel toplumdaki diyabetes mellitus sıklığı Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %5,7 (118), Onat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %11,9 olarak bulunmuştur (119). Tezcan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada genel toplumda hipertansiyon sıklığı %18,6 olarak saptanmıştır (120). Çalışmamıza alınan hastalarda hem hipertansiyon (%24,3), hem de diyabetes mellitus sıklığı (%22,5) literatürdeki bilgilerle kıyaslandığında genel popülasyona göre yüksek bulundu.

Çalışmamızda farklı yaş gruplarında komorbiditelerin sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). 0-18 yaş grubunda hastaların %13,3'ünde obezite görülürken diğer komorbiditeler izlenmedi. Obezitenin ikinci piki 41-65 yaş arasında (%20) izlendi. 65 yaş üzerindeki hastalarda diyabetes mellitus %72,7, hipertansiyon %70,5, dislipidemi %40,9, koroner arter hastalığı %22,7 sıklıkta görülmekteydi. Phan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 70 yaş üzerindeki hastaların %61,6'ında hipertansiyon, %48,6'ında dislipidemi, %22,4'ünde diyabetes mellitus, %19,8'inde kardiyovasküler hastalık öyküsü saptanmıştı. Aynı çalışmada 70 yaşın altındaki hastalarda belirtilen komorbiditelerin oranı anlamlı derecede düşük bulunmuştu (108). Çalışmamızda obezite 0-18 ve 41-65 yaş arasındaki hastalarda diğer yaş gruplarına göre daha sık görülmekte iken, diğer komorbiditelerin sıklığında yaşla birlikte anlamlı artış izlendi ($p<0,001$).

Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında sigara kullanım oranı %44,7 olarak saptandı. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %33,4'ü sigara kullanıyordu (102). Aykol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara kullanım oranı %28,2 idi (105). Kundakçı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %40'ında sigara kullanım öyküsü vardı (106). Özden ve arkadaşlarının 18 yaşından küçük psoriasis hastalarında çevresel faktörlerin rolünü araştırdıkları bir çalışmada evde sigara kullanımının da pediatrik psoriasis için risk oluşturduğu bildirilmiştir (121).

Çalışmamızda sigara kullanımı guttat psoriasis hastalarında düşük oranda (%20,6) iken, palmoplantar püstüler psoriasis hastalarının çoğunda (%93,3) görüldü. Klinik tip ile sigara kullanımı arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Becher ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada da çalışmamıza benzer

şekilde palmoplantar püstüler psoriasis hastalarının %79,4'ünün sigara kullandığı görülmüştür (122).

Çalışmamızda psoriasise eşlik eden dermatozlar arasında en sık seboreik dermatit (n=12) ve vitiligo (n=10) izlenmekteyken 6 hastada rozase, 4 hastada alopesi areata, 3 hastada kutanöz küçük damar vaskülit, 3 hastada kronik ürtiker, birer hastada pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid, atopik dermatit, diskoid lupus eritematozus görüldü. Farklı yaş grupları arasında psoriasise eşlik eden dermatozlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,382). Hindistan'dan Sandhu ve arkadaşları 4700 psoriasis hastası ile yaptığı çalışmada 38 hastada (%0,8) psoriasis-vitiligo beraberliği saptamışlardır (123). Her iki hastalığın lezyonları farklı yerlerde ortaya çıkabileceği gibi aynı anatomik lokalizasyonlarda da oluşabilir. Vitiligo ve psoriasisin anatomik birliktelikleri otoimmünite ve Koebner fenomeni ile açıklanmaya çalışılmıştır (124). Almanya'dan Zander ve arkadaşlarının yaptığı 2781 psoriasis hastasının ve 136.137 kişilik kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada rozase, atopik dermatit ve vitiligo gibi hastalıkların sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (125). Seboreik dermatit ve psoriasis özellikle saçlı deri lokalizasyonunda tanıda zorluğa neden olmasının yanında bazen iki hastalık aynı zamanda da görülebilir. Braun Falco ve arkadaşları seboreik dermatitin genetik yatkınlık, tetikleyici çevresel faktörler varlığında psoriasise transforme olabileceğini öne sürmüşlerdir (126). Kridin ve arkadaşlarının 287 büllöz pemfigoid ve 1373 kişilik kontrol grubu ile yaptığı çalışmada psoriasis prevalansı büllöz pemfigoid grubunda (%5,2) kontrol grubuna (%1,2) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (127). Vitiligo, alopesi areata, otoimmün büllöz hastalıklar ile psoriasis birlikteliği bu hastalıklar arasında henüz tam olarak anlaşılammış ortak patogenetik yolak olduğu ihtimalini akla getirmektedir. Bu konuda daha geniş ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara topikal tedavi (kortikosteroidler, D vitamini analogları, keratolitikler vs.) verilirken hastaların %59,8'ine sistemik tedavi (metotreksat, asitretin ve siklosporin) verilmişti. Sistemik ajanlardan en sık metotreksat (%44,7) kullanılmıştı. Asitretin hastaların %39,3'ünde, siklosporin %19,8'inde kullanılmıştı. Fototerapi hastaların %24,9'una yapılmıştı. Hastaların %19,2'sinde biyolojik ajan kullanılmıştı. Biyolojik ajanlardan en sık verilen

adalimumab (%9,9) iken, hastaların %8,8'inde etanercept, %8,6'ında infliksimab, %3,5'inde de ustekinumab kullanılmıştı. Menter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık reçetelenen sistemik ajanın %42,5 ile metotreksat olduğu bildirilmiştir (128). 32 Avrupa ülkesi dermatoloğunu kapsayan bir çalışmada ise metotreksatın %44, asitretinin %32, siklosporinin %16 oranında reçetelendiği bildirilmiştir (129). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak en sık kullanılan sistemik tedavi ajanı metotreksat idi.

Hasta gruplarından 0-18 yaş arasındakilerin %66,6'sına sadece topikal tedavi verilmişti. Fototerapi 0-18 yaş grubundaki hastaların %8,3'üne, 65 yaş üzeri hastaların %31,8'ine yapılmıştı. Farklı yaş gruplarında verilen sistemik tedavi ajanlarının karşılaştırmalı değerlendirdiğimizde 0-18 yaş arasında en sık kullanılan sistemik tedavi ajanı asitretin (%20) idi. Metotreksat 0-18 yaş arasında %10, 19-40 yaş arasında %37, 41-65 yaş arasında %61,8, 65 yaş üzerinde %43,2 oranında kullanılmıştı. Siklosporin 0-18 yaş arasında hastaların %10'una verilirken 41-65 yaş arasındaki hastaların %26,5'inde kullanılmıştı. Farklı yaş gruplarında fototerapi ($p=0,008$), metotreksat ($p<0,001$), siklosporin ($p=0,004$) ve asitretin ($p=0,001$) kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Biyolojik ajan kullanımı açısından farklı yaş gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Phan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 70 yaş üzerindeki psoriasis hastalarının %37,9'unda sistemik tedavi ajanı, %14,6'ında biyolojik ajan kullandığı gösterilmiştir. Bu değerler 70 yaş altı hasta grubu ile karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (108). Almanya'dan Matusiewicz ve arkadaşlarının yaptığı 0-18 yaş arasında 4499 psoriasis hastasının dahil edildiği çalışmada hastaların %72,2'sine sadece topikal tedavi verilmiştir (130).

Çalışmamıza dahil edilen palmoplantar psoriasis hastalarının %66,7'sine, guttat psoriasisli hastaların %44,1'ine, plak psoriasisli hastaların %22,8'ine fototerapi verilmişti. Fototerapi ile klinik tipler arasındaki bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,001$). Metotreksat eritrodermik psoriasisli hastaların %90'ında, jeneralize püstüler psoriasisli hastaların %66,7'inde kullanılmasına karşın invers psoriasis ve saçlı deri psoriasis gibi klinik tiplerde hiç kullanılmamıştı. Siklosporin jeneralize püstüler psoriasis hastalarının %83,3'ünde tedavi seçeneği olmasına karşın diğer klinik tiplerde daha az sıklıkta kullanılmıştı. Asitretin eritrodermik psoriasisli

hastaların %90'ında, jeneralize püstüler psoriasis hastalarının %83,3'ünde kullanılmıştı. Sistemik tedavi ajanları ile klinik tipler arasındaki bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,001$). Biyolojik ajanlar sadece plak tip, eritrodermik tip ve jeneralize püstüler psoriasis hastalarında kullanılmıştı. Biyolojik ajanlar ile klinik tipler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0,05$). Almanya'dan Hausteiner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada psoriasis tanısı ile metotreksat kullanan 157 hasta retrospektif olarak incelendiğinde hastaların %36'sının plak, %23'ünün eritrodermik, %18'inin artropatik, %15'inin jeneralize püstüler, %8'inin ise palmoplantar püstüler psoriasis olduğu görülmüştür (131).

Bu çalışmada, yaşa göre psoriasis hastalarının aile öyküsü, klinik tipleri, PASİ değerleri, eklem ve tırnak tutulumları, eşlik eden komorbiditeler, eşlik eden dermatozlar, uygulanan tedaviler gibi parametreler karşılaştırılmıştır. Özellikle klinik tiplerin dağılımında, eklem ve tırnak tutulumunda, komorbiditelerde ve tedavi seçiminde yaşın istatistiksel olarak anlamlı bir faktör olduğu saptanmıştır.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamıza alınan hastaların %54,3'ünün erkek, %45,7'inin kadın olduğu görülmüştür.
- Hastaların ortalama yaşı $42,17 \pm 18,54$, hastalığın ortalama başlangıç yaşı $25,98 \pm 14,56$ olarak bulundu. Bu parametreler açısından kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı fark yoktu.
- Hastaların %16'sı 0-18 yaş arasında, %26,7'si 19-40 yaş arasında, %45,5'i 41-65 yaş arasında, %11,8'i 65 yaş üzerinde idi.
- Ailede psoriasis öyküsü sıklığı 0-18 yaş arasında diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,219$).
- En sık görülen klinik tip %67,9 ile plak psoriasis idi. İkinci sırada %9,1 hasta ile guttat psoriasis gelmektedir. Guttat psoriasis ve jeneralize püstüler psoriasis kadınlarda erkeklere göre anlamlı oranda sık görülmekteydi ($p=0,001$).
- Tüm yaş gruplarında en sık görülen klinik tip plak psoriasis olmakla birlikte 0-18 yaş arasında guttat psoriasis (%31,7) sıklığı diğer yaş gruplarına göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).
- Plak tip psoriasis hastalarında bakılan PAŞİ değeri ortalama $10,45 \pm 7,02$ olarak bulundu. En yüksek PAŞİ değerleri 41-65 yaş arasında ($11,94 \pm 6,88$) görülürken, en düşük değerler 0-18 yaş grubunda ($6,28 \pm 4,63$) izlendi.
- Tırnak tutulumu hastaların %53,7'sinde görüldü. Tırnak tutulumu ile cinsiyet ve aile öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- Tırnak tutulumu 41-65 yaş arasındaki hastaların %64,7'sinde görülürken, 0-18 yaş grubunda bu oran %18,3 idi. Tırnak tutulumu ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ($p<0,001$).
- Jeneralize püstüler psoriasis ($n=12$) ve eritrodermik psoriasisli ($n=10$) tüm hastalarda, palmoplantar psoriasisli hastaların %88,9'unda ($n=16$), plak psoriasisli hastaların %57,5'inde ($n=146$) tırnak tutulumu izlenirken, invers psoriasisli hastaların hiçbirinde tırnak tutulumu görülmedi. Hastalığın klinik tipi ile tırnak tutulumu sıklığı arasındaki bu ilişki anlamlı bulundu ($p<0,001$).
- Eklem tutulumu hastaların %6,4'ünde görüldü. Eklem tutulumu ile cinsiyet ve aile öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- Eklem tutulumu en sık 65 yaş üzeri hastalarda (%9,1) görülürken, 0-18 yaş grubunda

hastaların %1,7'sinde izlendi. Eklem tutulumu ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ($p<0,001$).

- Eklem tutulumu jeneralize püstüler psoriasis hastalarının %50'sinde ($n=6$), eritrodermik psoriasisli hastaların %40'ında ($n=4$) izlenirken, palmoplantar psoriasis, palmoplantar püstüler psoriasis, saçlı deri psoriasis ve invers psoriasis hastalarının hiçbirinde görülmedi. Eklem tutulumu ile hastalığın klinik tipleri arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).
- Eklem tutulumu olan hastalarda tırnak tutulumu eklem tutulumu olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek sıklıkta (%83,3) izlendi ($p<0,001$).
- Komorbiditeler arasında en sık hipertansiyon (%24,3) ve diyabetes mellitus (%22,5) görüldü. Obezite 0-18 ve 41-65 yaş arasındaki hastalarda diğer yaş gruplarına göre daha sık görülmekte iken, diğer komorbiditelerin sıklığında yaşla birlikte anlamlı artış izlendi ($p<0,001$).
- Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında sigara kullanım oranı %44,7 olarak saptandı. Sigara kullanımı guttat psoriasis hastalarında düşük oranda (%20,6) iken, palmoplantar püstüler psoriasis hastalarının çoğunda (%93,3) görüldü. Klinik tip ile sigara kullanımı arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).
- Eşlik eden dermatozlar arasında en sık seboreik dermatit ($n=12$) ve vitiligo ($n=10$) görüldü. Farklı yaş grupları arasında eşlik eden dermatozlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,382$).
- Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara topikal tedavi verilirken fototerapi hastaların %24,9'una yapılmıştı. Fototerapi 0-18 yaş grubundaki hastaların %8,3'üne, 65 yaş üzeri hastaların %31,8'ine yapılmıştı ($p<0,001$). Fototerapi palmoplantar psoriasis hastalarının %66,7'sinde, guttat psoriasisli hastaların %44,1'inde, plak psoriasisli hastaların %22,8'inde kullanılmıştı. Fototerapi ile klinik tipler arasındaki bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,001$).
- Hastaların %59,8'ine sistemik tedavi (metotreksat, asitretin ve siklosporin) verilmişti. Sistemik ajanlardan en sık metotreksat (%44,7) kullanılmıştı. Farklı yaş gruplarında verilen sistemik tedavi ajanlarının karşılaştırmalı değerlendirdiğimizde 0-18 yaş arasında en sık kullanılan sistemik tedavi ajanı asitretin (%20) idi. Diğer yaş gruplarında en sık kullanılan sistemik tedavi ajanının metotreksat olduğu görüldü. Metotreksat 0-18 yaş arasında %10, 19-40 yaş arasında %37, 41-65 yaş arasında

%61,8, 65 yaş üzerinde %43,2 oranında kullanılmıştı. Siklosporin 0-18 yaş arasında hastaların %10'una verilirken 41-65 yaş arasındaki hastaların %26,5'inde kullanılmıştı. Farklı yaş gruplarında metotreksat ($p<0,001$), siklosporin ($p=0,004$) ve asitretin ($p=0,001$) kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi.

- Metotreksat eritrodermik psoriasisli hastaların %90'ında, jeneralize püstüler psoriasisli hastaların %66,7'inde kullanılmasına karşın invers psoriasis ve saçlı deri psoriasis gibi klinik tiplerde hiç kullanılmamıştı. Siklosporin jeneralize püstüler psoriasis hastalarının %83,3'ünde tedavi seçeneği olmasına karşın diğer klinik tiplerde daha az sıklıkta kullanılmıştı. Asitretin eritrodermik psoriasisli hastaların %90'ında, jeneralize püstüler psoriasis hastalarının %83,3'ünde kullanılmıştı. Sistemik tedavi ajanları ile klinik tipler arasındaki bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,001$).
- Hastaların %19,2'sinde biyolojik ajan kullanılmıştı. Biyolojik ajanlardan en sık verilen adalimumab (%9,9) iken, hastaların %8,8'inde etanercept, %8,6'ında infliksimab, %3,5'inde de ustekinumab kullanılmıştı. Biyolojik ajan kullanımı açısından farklı yaş gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
- Biyolojik ajanlar sadece plak tip, eritrodermik tip ve jeneralize püstüler psoriasis hastalarında kullanılmıştı. Biyolojik ajanlar ile klinik tipler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0,05$).

7. KAYNAKLAR

1. Güneş AT. Psoriasisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci.* 2015;1:1-4.
2. Kerkhof PCM, Schalkwijk J. Papüloskuamoz ve Ekzematöz Dermatozlar. Callen JP, Horn TD, Mancini AJ, Salasche SJ, Schaffer JV, Schwarz T, Stingl G, Stone MS. *Dermatology.* İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2012;115-36.
3. Özdemir M. Tarihçe. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. Ed. Özdemir M, Koç E. 1. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; 1-2.
4. Benedek TG. Psoriasis and psoriatic arthropathy, historical aspects: part I. *J Clin Rheumatol.* 2013;19(4):193-8.
5. Gülekon A. Psoriasis ve Benzeri Dermatozlar. *Dermatoloji.* Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 745-64.
6. Gürer MA, Adışen E. Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji. *Turkderm Deri Hast. ve Frengi Ars.* 2008;42:15-17.
7. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff KK et al. New York, McGraw-Hill, 2003; 407-27.
8. Koç E, Yeşil H. Epidemiyoloji. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. Ed. Özdemir M, Koç E. 1. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; 3-11.
9. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin. Dermatol.* 2007;25(6):535-46.
10. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *J. Invest. Dermatol.* 2013;133(2):377-85.
11. Relvas M, Torres T. Pediatric Psoriasis. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2017.
12. Schafer T. Epidemiology of psoriasis. Review and the German perspective. *Dermatology.* 2006;212(4):327-37.
13. Ergun T. Psoriasisin etyopatogenezi. *Turkderm Deri Hast. ve Frengi Ars.* 2008;42(2):18-22.
14. Roberson ED, Bowcock AM. Psoriasis genetics: Breaking the barrier. *Trends Genet.*

2010;26(9):415–23.

15. Gerçeker Türk B. Etyoloji ve Patogenez. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. Ed. Özdemir M, Koç E. 1. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; 13-28.
16. Thorleifsdottir RH et al. HLA-Cw6 homozygosity in plaque psoriasis is associated with streptococcal throat infections and pronounced improvement after tonsillectomy: A prospective case series. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016;75(5):889–96.
17. West J et al. HLA-Cw6-positive patients with psoriasis show improved response to methotrexate treatment.. *Clin. Exp. Dermatol.* 2017;1-5.
18. Okada Y et al. Fine mapping major histocompatibility complex associations in psoriasis and its clinical subtypes. *Am. J. Hum. Genet.* 2014;95(2):162-72.
19. Queiro R, Morante I, Cabezas I, Acasuso B. HLA-B27 and psoriatic disease: a modern view of an old relationship. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(2):221-29.
20. Chandra A et al. Increased Risk of Psoriasis due to combined effect of HLA-Cw6 and LCE3 risk alleles in Indian population. *Sci. Rep.* 2016;6:24059.
21. Kisiel B et al. The association between 38 previously reported polymorphisms and psoriasis in a Polish population : High predicative accuracy of a genetic risk score combining 16 loci. 2017;1-15.
22. Stawczyk-Macieja M et al. Evaluation of psoriasis genetic risk based on five susceptibility markers in a population from Northern Poland. *PLoS One,* 2016;11(9):1-10.
23. Shi G, Zhang MF, Liao PY, Wang TT, Li SJ, Fan YM, Zhu KJ. Lack of association between CARD10/CARMA3 tag SNPs and psoriasis vulgaris in the southern Chinese population. *Genet Mol Res.* 2017;16(1).
24. Monteleone G, Pallone F, MacDonald TT, Chimenti S, Costanzo A. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches. *Clin. Sci.* 2011;120(1):1-11.
25. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin. Immunopathol.* 2016;38(1):11-27.
26. Brandt D, Sergon M, Abraham S, Mäbert K, Hedrich CM. TCR + CD3 + CD4 - CD8 - effector T cells in psoriasis. *Clin. Immunol.* 2017;181:51-59.

27. Matozzi C, Salvi M, D'Epiro S, Giancristoforo S, Macaluso L, Luci C, Lal K, Calvieri S, Richetta AG. Importance of regulatory T cells in the pathogenesis of psoriasis: review of the literature. *Dermatology*. 2013;227(2):134-45.
28. Khairutdinov VR, Belousova IE, Samtsov AV, Mikhailichenko AF, Kuligina ES, and Imyanitov EN. The role of intradermal proliferation of T-cells in the pathogenesis of psoriasis. *An. Bras. Dermatol*. 2017;92(1):41-44.
29. Coimbra S, Figueiredo A, Castro E, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *Int. J. Dermatol*. 2012;51(4):389-98.
30. Chong HT, Kopecki Z, Cowin AJ. Lifting the silver flakes: The pathogenesis and management of chronic plaque psoriasis. *Biomed Res. Int*. 2013;2013:168321.
31. Zwicker S et al. Th17 micro-milieu regulates NLRP1-dependent caspase-5 activity in skin autoinflammation. *PLoS One*. 2017;12(4):1-17.
32. Buhl T, Saleh MM, Schön MP. More tolerance for dendritic cells in psoriasis. *Exp. Dermatol*. 2017;26(4):335-37.
33. Xiao C et al. Activation of Langerhans cells promotes the inflammation in imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis. *J. Dermatol. Sci*. 2017;85(3):170-77.
34. Singh TP et al. Monocyte-derived inflammatory Langerhans cells and dermal dendritic cells mediate psoriasis-like inflammation. *Nat. Commun*. 2016;7:13581.
35. Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Arch. Dermatol. Res*. 2011;303(10):691-705.
36. Coto-Segura P et al. NFKBIZ in Psoriasis: Assessing the association with gene polymorphisms and report of a new transcript variant. *Hum. Immunol*. 2017;78(5-6):435-40.
37. Dyring-Andersen B, Velte Honore T, Madelung A, Bzorek M, Simonsen S et al. IL-17A and IL-22 producing neutrophils in psoriatic skin. *Br J Dermatol*. 2017.
38. Sankar L. Expression of Angiogenic Factors in Psoriasis Vulgaris. *J. Clin. Diagnostic Res*. 2017; 23-27.

39. Bivik Eding C, Enerbäck C. Contribution of Apoptosis Resistance to Epidermal Thickening in Psoriatic Epidermal Keratinocytes. *Acta Derm. Venereol.* 2017;11.
40. Li S, Yang D, Peng T, Wu Y, Tian Z, Ni B. Innate lymphoid cell-derived cytokines in autoimmune diseases. *J. Autoimmun.* 2017.
41. Enerbäck C. Soluble biomarkers in psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2011;21(6):844-50.
42. Singh TP, Lee CH, Farber JM. Chemokine receptors in psoriasis. *Expert Opin Ther Targets.* 2013;17(12):1405-22.
43. Nakajima K. Critical role of the interleukin-23//T-helper 17 cell axis in the pathogenesis of psoriasis. *J. Dermatol.* 2012;39(3):219-24.
44. Bachelez H. Interleukin 23 inhibitors for psoriasis: not just another number. *Lancet.* 2017;17(17):10-11.
45. Dong J, Goldenberg G. New Biologics in Psoriasis: An Update on IL-23 and IL-17 Inhibitors. *Cutis.* 2017;99(2):123-7.
46. Nakamura M, Lee K, Jeon C, Sekhon et al. Guselkumab for the treatment of psoriasis: a review of phase III trials. *Dermatol. Ther.* 2017.
47. Fioranelli M, Rocchia MG, Lotti T. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Dermatol. Ther.* 2017; 12507.
48. Reich K et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2017;6736(17):1-13.
49. Cordoro KM et al. Skin-infiltrating, interleukin-22-producing T cells differentiate pediatric psoriasis from adult psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 1-8.
50. Shen H et al. MiR-330 inhibits IL-22-induced keratinocyte proliferation through targeting CTNNB1. *Biomed. Pharmacother.* 2017;91:803-11.
51. Kurschus FC, Moos S. IL-17 for therapy. *J. Dermatol. Sci.* 2017;17.
52. Blauvelt A, Reich K, Mehlis S, Vanaclocha F, Sofen H et al. Secukinumab demonstrates greater sustained improvements in daily activities and personal relationships than ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from the CLEAR study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017.
53. Hanley TL, Yiu ZZN. Role of IL-17 in plaque psoriasis : Therapeutic potential of ixekizumab. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2017;13:315-23.

54. Farahnik B et al. Brodalumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. 2016;6(2):111-24.
55. Lubrano E, Perrotta FM. The role of IL-17 in the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 1-7.
56. Li J, Liu L, Rui W, Li X, Xuan D et al. New Interleukins in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients: The Possible Roles of Interleukin-33 to Interleukin-38 in Disease Activities and Bone Erosions. *Dermatology*. 2017;233(1):37-46.
57. Kluger N, Estève E, Fouéré S, Dupuis-Fourdan F et al. Tattooing and psoriasis: a case series and review of the literature. *Int. J. Dermatol*. 2017; 7-12.
58. Kluger N. Tattooing and psoriasis: demographics, motivations and attitudes, complications, and impact on body image in a series of 90 Finnish patients. *Acta Dermatovenerologica Alp. Pannonica Adriat*. 2017;26(2):29-32.
59. Hernandez M, Simms-Cendan J, Zendell K. Guttate Psoriasis Following Streptococcal Vulvovaginitis in a Five-year-old Girl. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol*. 2015;28(5):127-29.
60. Maiolo C, Kwok SM, Ross C, Ibbetson J. Perianal streptococcal infection precipitating pustular psoriasis in an adult. *JAAD Case Reports*. 2016;2(4):281-83.
61. Knuever J, Tantcheva-Poor I. Generalized pustular psoriasis: A possible association with severe hypocalcaemia due to primary hypoparathyroidism. *J. Dermatol*. 2017; 1-2.
62. Kouris A, Platsidaki E, Kouskoukis C, Christodoulou C. Psychological parameters of psoriasis. *Psychiatriki*. 2017;28(1):54-59.
63. Zeng J, Luo S, Huang Y, Lu Q. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *J. Dermatol*. 2017; 1-10.
64. Shah K, Mellars L, Changolkar A, Feldman SR. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2017.
65. Afifi L et al. Dietary Behaviors in Psoriasis: Patient-Reported Outcomes from a U.S. National Survey. *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. 2017;7(2):227-42.
66. Canbolat F. Psoriasis Deri Lezyonları. *Psoriasis Güncel Yaklaşımlar*. Ed. Özdemir M, Koç E. 1. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; 29-47.

67. Maciejewska-Radomska A et al. Frequency of streptococcal upper respiratory tract infections and HLA-Cw*06 allele in 70 patients with guttate psoriasis from northern Poland. *Postep. Dermatologii i Alergol.* 2015;32(6):455-58.
68. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L. European Consensus Statement on Phenotypes of Pustular Psoriasis Authors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017.
69. Takeichi T, Kobayashi A, Ogawa E, Okuno Y, Kataoka S. Autosomal dominant familial generalized pustular psoriasis caused by a CARD14 mutation. *Br J Dermatol.* 2017.
70. Brunasso AMG, Puntoni M, Aberer W, Delfino C, Fancelli L, Massone C. Clinical and epidemiological comparison of patients affected by palmoplantar plaque psoriasis and palmoplantar pustulosis : a case series study. *Br J Dermatol.* 2013;168(6):1243-51.
71. Wang T, Guo CL, Xu CC, Zhou XP, Liu YH, Zheng HY. Regional lymphomatoid papulosis in association with pseudoepitheliomatous hyperplasia: 13 years follow-up. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2015;29(9):1853-4.
72. Firinu D, Garcia-larsen V, Manconi PE, Del Giacco SR. SAPHO Syndrome : Current Developments and Approaches to Clinical Treatment. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2016.
73. Sterry W, Assaf C. Papüloskuamoz ve Ekzematöz Dermatozlar. Callen JP, Horn TD, Mancini AJ, Salasche SJ, Schaffer JV, Schwarz T, Stingl G, Stone MS. *Dermatology.* İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; 149-58.
74. Mason AR, Mason JM, Cork MJ, Hancock H, Dooley G, Mason A. Topical treatments for chronic plaque psoriasis of the scalp : a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013;169(3):519-27.
75. Wozel G et al. Scalp psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(1):70-4.
76. Klaassen KMG, Van De Kerkhof PC, Pasch MC. Nail psoriasis: a questionnaire-based survey. *Br J Dermatol.* 2013;169(2):314-9.
77. Klaassen KM, Van De Kerkhof PC, Pasch MC. Nail Psoriasis , the unknown burden of disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(12):1690-5.
78. Gençođlan G. Psoriasis İlişkili Diğer Tutulumlar. *Psoriasis Güncel Yaklaşım*lar. Ed. Özdemir M, Koç E. 1. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; 48-59.

79. Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):3-8.
80. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis : state of the art review. *Clin Med (Lond).* 2017;17(1):65-70.
81. Murphy M, Kerr P, Grant-kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):524-8.
82. Karaca Ş. Histopatoloji. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. Ed. Özdemir M, Koç E. 1. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; 79-85.
83. Castañeda S, Loza E, Daudén E. Consensus Statement on the Management of Comorbidity in Patients with Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. *J Rheumatol.* 2016;43(5):3-5.
84. Eppinga H et al. Prevalence and Phenotype of Concurrent Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2017: 1.
85. Carrascosa JM, Balleca F. Psoriasis and Psychiatric Disorders: The Next Frontier. *Actas Dermasifiliogr.* 2017;108(6):502-5.
86. Venegas-Iribarren S, Andino R. Topical corticosteroids or vitamin D analogues for plaque psoriasis? *Medwave.* 2017;17(2):6981.
87. Das A, Panda S. Use of Topical Corticosteroids in Dermatology: An Evidence-based Approach. *Indian J Dermatol.* 2017;62(3):237-50.
88. Borlu M. Psoriasisite Topikal Tedaviler. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. Ed. Özdemir M, Koç E. 1. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; 111-18.
89. Abbas O, Ammouy A, Abbadi M, Malek MA, Akkash L et al. Guidelines for the Topical Treatment of Psoriasis Vulgaris in the Levant and Iraq Area. *Skinmed.* 2015;13(6):445-53.
90. Höningmann H, Schwarz T. Ultraviyole Tedavisi. Dermatoloji. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 1. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; 2053-69.
91. Vassantachart JM, Soleymani T, Wu JJ. Comparison of Phototherapy Guidelines for Psoriasis : A Critical Appraisal and Comprehensive Review. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(8):995-1000.

92. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K et al Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10(2):1-95.
93. Pai SB, Shetty S. Guidelines for bath PUVA, bathing suit PUVA and soak PUVA. *Indian J Dermatol Venerol Leprol.* 2015;81(6):559-67.
94. Chiricozzi A, Panduri S, Dini V, Tonini A, Gualtieri B, Romanelli M. Optimizing acitretin use in patients with plaque psoriasis. *Dermatol. Ther.* 2017;30(2):12453.
95. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Methods Report: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 2015;29(12):1-22.
96. Yaylı S. Psoriasis Sistemik Tedavi. *Psoriasis Güncel Yaklaşımlar.* Ed. Özdemir M, Koç E. 1. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; 140-75.
97. Kolios AG et al. Swiss S1 Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris. *Dermatology.* 2016;232(4):385-406.
98. Szczerkowska-Dobosz A. Subcutaneous methotrexate in psoriasis and psoriatic arthritis treatment. *Wiad Lek.* 2016;69(4):675-9.
99. Rajitha P, Biswas R, Sabitha M, Jayakumar R. Methotrexate in the treatment of psoriasis and rheumatoid arthritis : Mechanistic insight, current issues and novel delivery approaches. *Curr Pharm Des.* 2017.
100. Soleymani T, Vasantachart JM, Wu JJ. Comparison of Guidelines for the Use of Cyclosporine for Psoriasis : A Critical Appraisal and Comprehensive Review. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(3):293-301.
101. Zhang J et al. The efficacy and safety of tofacitinib in Asian patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis : A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Dermatol. Sci.* 2017;75:252.
102. Chen K, Wang G, Jin H, Xu J, Zhu X, Zheng M. Clinic characteristics of psoriasis in China : a nationwide survey in over 12000 patients. *Oncotarget.* 2017;8(28):46381-89.

103. Song HJ, Park CJ, Kim TY, Choe YB, Lee SJ et al. The Clinical Profile of Patients with Psoriasis in Korea : A Nationwide Cross-Sectional Study (EPI-PSODE). *Ann Dermatol.* 2017;29(4):462-70.
104. Gottlieb AB et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2012;167(3):649-57.
105. Aykol C, Mevlitođ lu I, Özdemir M, Ünal M. Konya yöresindeki psoriasis hastalarının klinik ve sosyodemografik özelliklerinin değ erlendirilmesi. *Turk Dermatoloji Derg.* 2011;5(3):71-4.
106. Kundakcı N et al. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of. *Int. J. Dermatol.* 2002; 220-4.
107. Tovar-garza A, Meza-resendiz M, Guevara-gutiérrez E, Barrientos-garcía JG, Tlacuilo-parra A. Psoriasis in Children and Adolescents : Epidemiological Study of 280 Patients from Mexico. *Rev Invest Clin.* 2017;69(1):47-50.
108. Phan C et al. Psoriasis in the elderly: epidemiological and clinical aspects, and evaluation of patients with very late onset psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(1):78-82.
109. Silverberg NB. Update on pediatric psoriasis. *Cutis.* 2015;95(3):147-52.
110. Toscano P, Chiodini P, Ametrano O, Moscarella E. Childhood psoriasis : a survey among pediatricians in Italy. *G Ital Dermatol Venereol.* 2016.
111. Kassi K, Djeha D, Gbery IP, Kouame K, Sangaré A. Psoriasis in elderly patients in the Côte d'Ivoire: Socio-demographic, clinical, and therapeutic aspects, and follow-up. *Int. J. Dermatol.* 2016;55(2):83-86.
112. Pourchot D et al. Nail Psoriasis: A Systematic Evaluation in 313 Children with Psoriasis. *Pediatr. Dermatol.* 2017;34(1):58-63.
113. Jamshidi F, Bouzari N, Seirafi H, Farnaghi F, Firooz A. The prevalence of psoriatic arthritis in psoriatic patients in Tehran, Iran. *Arch. Iran. Med.* 2008;11(2):162-5.
114. Prasad PV, Bikku B, Kaviarasan PK, Senthilnathan A. A clinical study of psoriatic arthropathy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007;73(3):166-70.
115. Feldman SR, Tian H, Gilloteau I, Mollon P, Shu M. Economic burden of comorbidities in psoriasis patients in the United States: results from a retrospective U.S. database. *BMC Health Serv. Res.* 2017;17(1):337.

116. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006;55(5):829-35.
117. Shapiro J et al. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: A case-control study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007;56(4):629-34.
118. Özdemir L, Topçu S, Nadir I, Nur N, Arslan S, Sümer H. The Prevalence of Diabetes and Impaired Glucose Tolerance in Sivas, Central Anatolia, Turkey. *Diabetes Care.* 2005;28(4):795-98.
119. Onat A, Hergenc G, Uyarel H, Can G, Ozhan H. Prevalence, incidence, predictors and outcome of type 2 diabetes in Turkey. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2006;6(4):314-21.
120. Tezcan S et al. Cardiovascular risk factor levels in a lower middle-class community in Ankara, Turkey. *Trop. Med. Int. Heal.* 2003;8(7):660-7.
121. Özden MG et al. Environmental risk factors in pediatric psoriasis : A multicenter case-control study. *Pediatr. Dermatol.* 2011;28(3):306-12.
122. Becher G, Jamieson L, Leman J. Palmoplantar pustulosis - a retrospective review of comorbid conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(9):1854-6.
123. Sandhu K, Kaur I, Kumar B. Psoriasis and vitiligo. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004;51(1):149-50.
124. Berger TG et al. Psoriasis confined strictly to vitiligo areas - A Koebner-like phenomenon? *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 2006;20(2):178-83.
125. Zander N, Schäfer I, Radtke M, Jacobi A, Heigel H, Augustin M. Dermatological comorbidity in psoriasis: results from a large-scale cohort of employees. *Arch. Dermatol. Res.* 2017;309(5):349-56.
126. Braun-Falco O, Heilgemeir GP, Lincke-Plewig H. Histological differential diagnosis of psoriasis vulgaris and seborrheic eczema of the scalp. *Hautarzt.* 1979;30(9):478-83.
127. Kridin K, Bergman R. Association between bullous pemphigoid and psoriasis: A case control study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(2):370-2.

128. Menter MA, Krueger GC, Feldman SR, Weinstein GD. Psoriasis treatment 2003 at the new millennium: position paper on behalf of the authors. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003;49(2):39-43.
129. Boffa MJ. Methotrexate for psoriasis: Current European practice. A postal survey. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 2005;19(2):196-202.
130. Matusiewicz D, Koerber A, Schadendorf D, Wasem J, Neumann A. Childhood psoriasis--an analysis of German health insurance data. *Pediatr. Dermatol.* 2014;31(1):8-13.
131. Haustein UF, Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 2000;14(5):382-8.

