

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI



**PSORİASİS ŞİDDETİNİ BELİRLEMEDE  
PSORİASİS ALAN ŞİDDET İNDEKSİ  
VE HEKİMİN GLOBAL DEĞERLENDİRMESİ  
YÖNTEMLERİNİN KİYASLANMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ayda ACAR**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Can CEYLAN**

**İzmir 2014**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesinde büyük katkıları bulunan, tez hazırlığımın her aşamasında büyük emeği geçen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Can CEYLAN'a ve Sayın Prof. Dr. Sibel ALPER'e;

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini tüm içtenliğiyle benimle paylaşan, asistanları olmaktan büyük onur duyduğum değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. İdil ÜNAL'a, Sayın Prof. Dr. Günseli ÖZTÜRK'e, Sayın Prof. Dr. Fezal ÖZDEMİR'e, Sayın Prof. Dr. Derya AYTİMUR'a, Sayın Prof. Dr. Tuğrul DERELİ'ye, Sayın Doç. Dr. İlgen ERTAM'a, Sayın Doç. Dr. Işıl KILINÇ KARAARSLAN'a ve Sayın Doç. Dr. Bengü GERÇEKER TÜRK'e;

Asistanlığım süresince eğitimime destek veren ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli uzmanım Uzm. Dr. Ali Can KAZANDI'ya;

Tez verilerimin oluşma sürecinde büyük katkıları olan sevgili meslektaşlarım Dr. Ada BOZKURT ve Dr. Gizem KOCABAŞ YENİPAZAR'a;

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

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

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve varlıkları ile bana güç veren canım aileme;

Sevgisi, sabrı ve desteği ile her zaman yanımda olan eşim Dr. Osman ACAR'a;

Varlığı ile bana neşe ve mutluluk kaynağı olan biricik oğlum Oğuz Kaan ACAR'a;

sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Ayda Acar

# İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. Tarihçe .....	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Genetik.....	5
2.4. Patogenez .....	6
2.4.1. T Lenfositler .....	8
2.4.2. Sitokinler .....	10
2.4.3. Patojen Tanıma Reseptörleri .....	12
2.4.4. Doğal Öldürücü T Hücreleri.....	12
2.4.5. Dentritik Hücreler.....	13
2.4.6. Makrofajlar .....	13
2.4.7. Nötrofiller .....	14
2.4.8. Keratinositler .....	14
2.4.9. Antimikrobiyal Peptidler .....	14
2.5. Tetikleyici Faktörler.....	15
2.5.1. Çevresel Tetikleyici Faktörler .....	15
2.5.1.1. Travma .....	15
2.5.1.2. Ultraviyole.....	15
2.5.2. Sistemik Tetikleyici Faktörler .....	15
2.5.2.1. Enfeksiyonlar .....	15
2.5.2.2. İlaçlar.....	16
2.5.2.3. Endokrinolojik Faktörler .....	16
2.5.2.4. Stres.....	16
2.5.2.5. Alkol ve Sigara.....	16
2.6. Klinik .....	17
2.7. Klinik Tipleri .....	18
2.7.1. Psoriasis Vulgaris .....	18
2.7.2. Guttat Psoriasis .....	19
2.7.3. Püstüler Psoriasis.....	19
2.7.3.1. Jeneralize Püstüler Psoriasis .....	19

2.7.3.2. İmpetigo Herpetiformis.....	20
2.7.3.3. Lokalize Püstüler Psoriasis .....	20
2.7.3.3.1. Palmoplantar Püstüloz.....	20
2.7.3.3.2. Akrodermatitis Continua (Hallopeau Hastalığı).....	21
2.7.4. Eritrodermik Psoriasis .....	21
2.7.5. Özel Bölgelerin Psoriasis .....	22
2.7.5.1. Saçlı Deri .....	22
2.7.5.2. Mukoza .....	22
2.7.5.3. Tırnak.....	23
2.8. Psoriatik Atrit.....	23
2.9. Komorbiditeler .....	25
2.10. Histopatolojiler .....	25
2.11. Tedavi .....	26
2.11.1. Topikal Tedavi.....	27
2.11.1.1. Kortikosteroidler .....	27
2.11.1.2. Vitamin-D Analogları .....	27
2.11.1.3. Retinoik asitler .....	28
2.11.1.4. Antralin.....	28
2.11.1.5. Katranlar .....	28
2.11.1.6. Kalsinörin İnhibitörleri.....	28
2.11.2. Fototerapi.....	29
2.11.2.1. UVB .....	29
2.11.2.2. PUVA .....	30
2.11.3. Sistemik Tedaviler.....	31
2.11.3.1. Retinoidler .....	31
2.11.3.2. Metotreksat.....	32
2.11.3.3. Siklosporin .....	33
2.11.3.4. Fumarik Asit Esterleri .....	34
2.11.4. Biyolojik Ajanlar .....	35
2.11.4.1. Adalimumab .....	37
2.11.4.2. İnfliksımab .....	37
2.11.4.3. Etanersept .....	38
2.11.4.4. Ustekinumab.....	39

2.12. Psoriasis Şiddet Değerlendirmesi .....	40
2.12.1. Psoriasis Alan Şiddet İndeksi, PAŞİ.....	40
2.12.2. Vücut Yüzey Alanı, VYA .....	41
2.12.3. Hekimin Global Değerlendirilmesi, HGD.....	42
2.12.4. Diğer Yöntemler .....	42
2.13. Psoriasisli Hastalarda Yaşam Kalitesinin Belirlenmesi.....	43
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>44</b>
3.1. Hasta seçimi .....	44
3.2. PAŞİ ve HGD hesaplanması .....	45
3.3. Verilere Uygulanan İstatistiksel Yöntemler.....	46
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>47</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>54</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>58</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>60</b>
<b>8. KAYNAKLAR.....</b>	<b>62</b>

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Psoriasis, dünya popülasyonunun yaklaşık olarak %2'sini etkileyen, vücudun her alanını tutabilen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Alt tipleri mevcuttur. En sık olarak özellikle diz ve dirsek gibi ekstansör alanlarda keskin sınırlı, eritemli, skuamlı plaklarla karakterize olan plak tipi görülmektedir.

Psoriasis tedavisi hastalığın şiddetine göre, topikal ve sistemik ajanlarla yapılır. Son yıllarda psoriasis tedavisinde birçok yeni sistemik ajan gündeme gelmiştir. Klinik çalışmalarda bu ajanların etkinliğini değerlendirilebilmek için psoriasis şiddet ölçümünün doğru olarak yapılabilmesi ve şiddeti hesaplayanlar arasında farklılık olmaması önem taşımaktadır. Hastalığın şiddetini belirlemek amacıyla kullanılabilen çeşitli yöntemler mevcuttur. Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) ve Hekimin Global Değerlendirmesi (Physician's global assesment, PGA) (HGD) şiddet hesaplanmasında en sık kullanılan iki yöntemdir.

Psoriasis şiddetinin doğru olarak hesaplanması; klinik çalışmalarda araştırmacılar arasında fark olmaması, tedavi etkinliğinin doğru olarak değerlendirilmesi ve günlük pratikte tedavi seçimini belirlemek için gereklidir. Bu tez çalışmasında, psoriasis şiddet ölçeklerinden en sık kullanılan psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) ve hekimin global değerlendirilmesi (HGD) değerlendirilecektir.

Onbeş ağustos 2012 ile 15 kasım 2012 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar kliniğine başvurmuş ve histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar farklı kidede (1. yıl, 2. yıl, 3.yıl) üç Deri ve Zührevi Hastalıklar araştırma görevlisi tarafından muayene edilerek her iki yöntemle hastalığın şiddeti hesaplanmıştır. Bu çalışmada psoriasis şiddetini belirlemede en sık kullanılan iki ölçek olan PAŞİ ve HGD'nin aynı hastada farklı değer verip vermediği, farklı tecrübedeki hekimler tarafından değerlendirmeye farklı sonuç elde edilip edilmeyeceğini ve her iki yöntemle elde edilen skorların birbiri ile uyumlu olup olmadığının öğrenilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Psoriasis, çok uzun yıllardır insanları etkileyen bir deri hastalığıdır. Hipokrat (MÖ 460-377) hypopsoródea terimini Epidemics kitabında kullanmıştır (1). O dönemde muhtemelen psoriasis ve leprayı da içermekte olan kuru, kepekli lezyonlar Hipokrat tarafından 'lopoi' başlığı altında toplanmıştır (2). Psora kelimesi ilk defa Galen (MÖ 129-99) tarafından 'Definitiones Medicae' kitabında göz kapakları ve skrotumun skuamlı lezyonlarının tarifinde kullanılmıştır (2,3,4). Cornelius Celsus (MÖ 25- MS 50) psoriasis tanımına en uygun kliniği ve Auspitz fenomenini tanımlamıştır (4,5).

Lepra ve psoriasis yıllarca aynı hastalık sanılmış, bu nedenle psoriasisli hastalar uzun yıllar toplumdan dışlanmışlardır. Robert Willan (1752-1812) 1809'da psoriasis şuan ki anlamıyla tanımlamıştır. 1841 yılında lepra ve psoriasisin kesin ayrımı Ferdinand von Hebra (1816-1880) tarafından yapılmıştır (1,2,3). 1879 yılında Heinrich Koebner 'købner fenomeni' olarak bilinen travma sonrası normal gözüken deride psoriasis gelişimini tanımlamıştır (2). 1889'da Duncan Buckley 1000 olguluk bir psoriasis serisi bildirmiştir. Kaposi ise (1890) hastalığa ait diğer fenomenleri ve diğer tanımları yapmıştır (6).

Geçmişten günümüze kadar psoriasis tedavisinde; güneş ışığına maruziyet, kedi dışkısı, deniz tuzu, kaz yağı, soğan, idrar, semen, yılan zehiri çorbası, arsenik içeren Fowler solüsyonu, kömür katranı, krizarobin, pirogalol, beta-naftol, kükürt enjeksiyonu kullanılmıştır. Yirminci yüzyılda, ışınlama, yapay ultraviyole (UV) ışını, salisilik asit, adrenal kortikal ekstre enjeksiyonu, ateş provakasyonu, intramusküler süt enjeksiyonu, yağsız diyet ve arsenik tedavide denenmiştir. Yirminci yüzyılın ikinci yarısında bu tedavilerin çoğu terk edilmiş; topikal steroidler, fototerapi, metotreksat, retinoidler, vitamin D analogları, biyolojik ajanlar kullanılmaya başlanmıştır (2,3).

### 2.2 Epidemiyoloji

Psoriasis, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen kompleks bir hastalıktır. Psoriasis sıklığı coğrafi bölgelere ve etnik kökene göre değişiklik gösterse de prevalansı ortalama olarak dünya nüfusunun %2'si olarak bildirilmiştir (2,7). Dermatoloji polikliniklerine

başvuran hastaların %6-8'ini oluşturur. Japon, Eskimo, zenci ve Kızılderililerde daha az görülür (5). Asyalı ve batı Afrikalılarda beyaz ırka göre prevalans daha düşüktür (8).

Diğer etnik kökenlere kıyasla beyaz ırkta ve daha yüksek enlemde yaşayanlarda prevalans daha yüksektir. Ekvatöre yakın toplumlarda (Mısır, Tanzanya, Sri Lanka, Taiwan) ekvatöre daha uzak toplumlara göre (Avrupa ve Avustralya) daha az görülür. Çocuklarda daha az görülürken, erişkinlerde daha sık görülmektedir (9). Her iki cinsi eşit oranda tutar (5,10). Psoriatik artrit prevalansı %0.04 ile %0.4 arasında değişir (11).

Parisi ve arkadaşları, psoriasis prevalans ve insidansı ile ilgili yapılmış çalışmalarını gözden geçirmiş. Çocuklardaki prevalans Avrupa'da genel olarak %0.71'e kadar iken Asya'da çocuklarda neredeyse hiç psoriasis saptanmamış. Erişkinlerde ise İngiltere'de %1.3, %2.6, %2.2; Hırvatistan'da %1.21, Danimarka'da %3.73, Norveç'te %4.82 ve %8.5, İtalya'da %3.1, Fransa'da %5.2, Avustralya'da %2.3 ile %6.6 arasında saptanmış. Amerika'da %2.2 ile 3.15 arasında olan değer Afrika kökenli Amerikalılar'da %1.3 olarak bulunmuş. Kuzey Doğu ve Güney Avrupa'da ise bu değerler daha yüksek saptanmış. Hekim muayenesine kıyasla kişinin kendi beyanına göre yapılan çalışmalarda prevalans daha yüksek saptanmış (9). Onikibinbeşyüz Samoalı ve 26.000 Güney Amerika Kızılderilisinde psoriasis rastlanmamış (11).

Kundakçı ve arkadaşlarının 1992-1999 yılları arasında Türkiye'de Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran hastalarda yaptığı çalışmada psoriasis insidansını %1.3 olarak saptanmış (başvuran 25050 hastanın 329'u psoriasis). Çalışmada hastalarda kadın cinsiyet %61 oranı ile daha sık saptanmış. Erkek hastalarda ortalama yaş  $28 \pm 15$  (7 - 89); kadınlarda ortalama yaş  $25 \pm 16$  (6 - 79) olarak bulunmuş. Hastaların %1'i 10 yaşın altındayken, %7'si 70 yaşından büyük saptanmış. Aile öyküsü pozitif olan %30.1 kişide hastalığın başlangıç yaşının daha küçük olduğu bulunmuş. Hastaların 1.5%'unda psoriatik artropati mevcutmuş. Psoriasislilerde %10-34 olarak görülen psoriatik artrit bu çalışmada az görülmesi Türklerin genetik özelliklerine bağlanabileceği belirtilmiş. %16 hastada tırnak tutulumu mevcutken, en sık bulgu pitting olarak saptanmış (8).

Psoriasis vulgaris olgularının yaklaşık üçte biri pediatrik yaş grubunda görülür (12). Çocuklardaki prevalans Avrupa'da genel olarak %0.71'e kadar iken Asya'da çocuklarda neredeyse hiç psoriasis saptanmamıştır (9). Erişkin psoriasis hastalarının %36.6'sinde, pediatrik psoriasis hastalarının %48.8'unda pozitif birinci derece akraba hikayesi olduğu



görülmüştür. Erişkin psoriasis ile kıyaslandığında aile öyküsü çocukluk çağında daha yüksektir. Çocukluk çağında psoriasis, erkeklere kıyasla kızlarda daha sık gözükmetedir ve daha erken başlamaktadır. Stres, üst solunum yolu enfeksiyonu ve travma tetikleyici faktörlerdir (12, 13). Çocuklarda erişkinlere benzer şekilde psoriasisın en çok plak tipi (%68.6) görülür, fakat guttat tip çocuklarda erişkinlerden daha fazladır (14). Guttat tip çok büyük sıklıkla streptokokal farenjit ile ilişkilidir (2,3,13).

Ülkemizde Tamer ve arkadaşlarının 2004-2006 yılları arasında 0-16 yaş grubunda 6300 hasta ile yaptığı dermatoloji polikliniğine en sık başvuru sebepleri sırası ile akne vulgaris (%12.4) ve atopik dermatit (%11.8) olan çalışmada psoriasis sıklığı %3.1 olarak saptanmış (15). Ülkemizde Seyhan ve arkadaşlarının 61 çocuk psoriasis hastası ile yaptığı çalışmada ise çocukluk çağında dermatolojik hastalıklar içinde psoriasisın insidansı 3.8 saptanmış (13).

Psoriasis insidansı Avrupa'da Amerikaya göre daha yüksektir ve yaşla artar. Çalışmalar psoriasisın 30-39 yaşlarında birinci, 50-59 veya 60-69 yaşları arasında ikincisi olmak üzere 2 pik yaptığını göstermiştir (9). Başlangıç yaşına göre; tip 1 (erken başlangıçlı- <40 yaş, HLA ilişkili), tip 2 (geç başlangıçlı - >40 yaş, HLA ilişkisi olmayan) olarak 2 gruba ayrılmıştır (9,7,10). Tip1, hastaların 2/3'ünü oluşturur. Tip 2 hastalarda tırnak değişiklikleri ve eklem tutulumu daha sık görülür (16). Başlangıç; kadınlarda 18 yaşın altında daha sıkken, erkeklerde 18 yaşın üstünde daha sıktır. Son 30 yılda çocuk ve erişkinlerde görülen insidans artışının gerçek bir artış mı; yoksa stres, obezite gibi risk faktörlerinin artmasına ya da tanı yöntemlerinin iyileştirilmesi, verilerin daha iyi toplanması, hastalığın daha farkında olunması gibi nedenlere mi bağlı olduğu açık değildir (9).

Aile hikayesi pozitif olanlarda prevalans %13.6'ken negatif olanlarda prevalans %3.1 olarak bulunmuştur (17). Erişkin psoriasis ile kıyaslandığında aile öyküsü çocukluk çağında daha yüksektir. HLA-Cw6, pozitif aile öyküsü ve erken yaşta başlangıç ile ilişkilidir. Psoriasis riski; her iki ebeveyninde psoriasis olan bir kişide %41, bir ebeveyninde olanda %14, bir kardeşinde olanda %6'dır (10).

### 2.3. Genetik

Psoriasisın beyaz ırkta sık görülürken Eskimo ve Okyanus adalarının yerlileri gibi bazı ırklarda hiç görülmemesi, her iki ebeveyninde psoriasis olanlarda tek ebeveyninde olanlara göre psoriasis gelişim riskinin daha yüksek olması ve monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre psoriasis görülme sıklığının artmış olması, genetik faktörlerin hastalık patogeneğinde büyük öneme sahip olduğunu göstermektedir (18). Multifaktöryel bir hastalık olan psoriasisın kalıtımı poligeniktir.

Yapılan ilk çalışmalarda HLA-Cw6 alleli ile psoriasis arasında güçlü bir bağlantı bulunmuştur. Kuzey Avrupa populasyonunda yapılan bu çalışmalarda HLA-Cw6 sıklığı psoriasis vulgarisli hastalarda yaklaşık %46 iken kontrol grubunda %7.4 olduğu ve guttat psoriasisli hastalarda sıklığın daha da yüksek olduğu ( %73 ) saptanmış (19). Bu gen 6p21.3 yerleşimli PSORS1 lokusu içinde yer almaktadır . Erken başlangıçlı ve aile öyküsü pozitif olan Tip1 psoriasis, pediyatrik ve guttat psoriasis; HLA-Cw6 ile yüksek oranda ilişkilidir. Tip 1 psoriasisde %85, Tip2 psoriasisde ise %15 oranında HLACw6 varlığı saptanmıştır. HLA-Cw6 taşıyan olgularda psoriatik artrit daha az görülür ve daha hafif seyreder(20).

Yapılan populasyon çalışmalarında HLA-Cw6 dışında psoriasisın ilişkili olduğu saptanan HLA klas1 grupları; HLAB17, B13, A1, A3, B13, B37, Cw3, A26, B27, B57 iken HLA klas2 grupları; DR7, DQA1, DRB1, DPB1, DQB1, DR7, DR14, DQ8, DRB3'dir (21). HLA-B27'nin özellikle püstüler psoriasis, akrodermatitis continua Hallopeau ve aksiyal tutulum gösteren psoriatik artrit olgularıyla, HLAB13 ve HLAB17'nin eritrodermik psoriasis ve çocuk hastalarda guttat psoriasis ile, HLA-Aw19 ve HLA-Bw35'in palmoplantar püstüloz, HLADRB1\*0701/2'nin ise erken başlangıçlı psoriasis ile ilişkili olduğu saptanmıştır (2,20).

Bağlantı (linkage) çalışmalarında 10 lokus tanımlanmış ve PSORS1-10 olarak belirtilmiştir. GWAS (genom wide association studies) ve aday gen yaklaşımları (candidate gene approaches) sonucunda ise 20'nin üstünde lokus tanımlanmıştır. PSORS-1 lokusunda yer alan HLA-Cw6, keratinosit proliferasyon düzenleyicisi bir proteini kodlayan CCHCR1 (coiled-coil  $\alpha$ -helical rod protein) ve differansiye keratinositlerde eksprese olan bir proteini kodlayan CDSN (corneodesmosin) genleri psoriasis ile ilişkilidir (22, 23, 24). PSORS-2 lokusu 17q25'de yerleşmektedir ve ilk 1994 yılında tanımlanmıştır. PSORS-3 4q32-35 'de yerleşir, ilk olarak 1996 yılında tanımlanmıştır ve tip1 İnterferon (IFN) üretimini düzenleyen proteini kodlar. Erken başlangıçlı psoriasis ile ilişkilidir. PSORS-4 epidermal farklılaşma gen

kompleksi içinde 1q21, PSORS-5 3q21, PSORS-6 19p13, PSORS-7 1p34-35, PSORS-8 16q12-13, PSORS9 4q31-34 ve PSORS10 18p11.23'te yerleşim gösterir (2,24, 22).

PSORS1 psoriasisli hastaların %35-50'sinde varolan major gen olsa da tüm genetik yatkınlığı açıklayamamaktadır. İlişkili diğer genler; LCE3B, LCE3C1 ve IL12B, IL23R, IL23A, IL4/IL13'tür (19,20,23). TNF- $\alpha$  indüklenmiş protein 3 (TNFAIP3), TNFAIP3 etkileşen protein 1 (TNIP1), SLC12A8, HBD, ZNF313, ERAP1(endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1),DEF(DEFENSİNLER),GJB2(Gap junction protein $\beta$ 2, konneksin26), IFIH1, REL, IL-28RA, NFKBIA, FBXL19, NOS2, TYK2, PTTG1, CSMd1, ADAM33, SERPİN8, IL10, GBP6, IL6, IL1RN, APOE, VDR, IFN $\gamma$ , IL2, IL4, IL15, TNFRSF1B, MCP1, CTLA4, STAT4, IL18, IL19, IL20, IL20RA, IL1B, TRAF3IP2, IL28RA, TYK2, yapılan çalışmalarda psoriasis ile ilişkili bulunan genlerdir. (19, 24, 26). HLA-Cw6 dışında IL-23R ve IL12B'nin psoriasis ile güçlü ilişkisi mevcuttur. IL12/23'ün p40 subüni (ustekinumab) ve TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab, etanercept) gibi ilişkilerin bulunması yeni ve etkili ilaçların geliştirilmesini mümkün kılar (26).

Epidermal differansiasyonu sağlayan genler kromozom 1q21.3'de yer alır. Deri bariyer fonksiyonu ve kornifikasyonla ilişkili involucrin, loricrin, filaggrin, geç kornifiye zarf proteinleri, SPRRs(small proline rich proteins), LCE, filaggrin, trikohyalin, hornerin, komulin ve hücre siklus ilerlemesinde rol alan S100A7, S100 proteinlerini kodlayan genler psoriasis patogeneziyle ilişkili bulunmuştur (19,20).

Küçük antimikrobiyal peptidler olan  $\beta$ -defensin kodlayan genler(DEFB) kromozom 8p23.1'de bulunur. Kopya sayı artışı psoriasis gelişim risk artışı ile ilişkilidir. Psoriatik deride defensinler keratinositler tarafından salgılanır ve antimikrobiyal özellikleri vardır. (20,24).

ERAP 1, HLA-C'ye bağlanan antijenik peptidleri regule eden bir proteazı kodlar ve sadece HLA-C risk allelini taşıyan bireylerde psoriasis yatkınlığına neden olur (20,24).

## **2.4. Patogenez**

Psoriasis hem immun fonksiyonlarda yer alan hem de keratinosit biyolojisinde yer alan genlerdeki polimorfizmin neden olduğu poligenik, multifaktöryel, enflamatuvar epitelyal bir hastalıktır (2,5). Başlarda keratinositlerdeki bozukluğa bağlı epidermal bir hastalık olduğu varsayılmıştır. Siklosporin gibi T hücre baskılayıcı ajanların psoriasisde belirgin iyileşme

sağladığının bulunması, lezyonlu deride aktive oligoklonal T hücrelerin saptanması ve bu hücrelerin Th1 vasfında olması, IFN- $\gamma$  ile kötüleşme, psoriasisli hastaların donör olduğu kemik iliği transplantasyonlarında önceden psoriasis öyküsü olmayan alıcılarda psoriasis gelişimi, T hücre fonksiyonlarında azalmaya neden olan PUVA'nın psoriasis tedavisinde faydalı olması, enflamatuar bağırsak hastalıkları ve çölyak gibi T hücre aracılı immün hastalıklarla ilişkili olabilmesi, lezyonlu derideki CD4+ T hücrelerin keratinosit proliferasyonuna neden olan faktörler salgılaması; son 20 yıldır hastalığın T hücre aracılı bir hastalık olarak kabul edilmesine neden olmuştur (2,16,23). Daha sonraki araştırmalarda T hücrelerinin patogenezin önemli bir yapıtaşı olmasına rağmen endotelial hücreler, dendritik hücreler, monositik hücreler, nötrofil, keratinosit, kemokin ve sitokinlerin hastalık patogenezinin farklı basamaklarında önemli rolleri olduğu ortaya konmuştur (27) . Günümüzde ise hastalık patogenezinde Th1 ve Th17 lenfositlerinin inflamatuvar sitokin salgılaması sonucunda immün hücre aktivasyonu, keratinosit proliferasyonu ve uzamış inflamasyona yol açarak hastalığa neden olduğu kabul edilmiştir (28). Th22'nin de patogeneizde önemli rolü vardır. T hücre aktivasyonu doğal immün sistem elemanlarından DH ve antiijen sunan hücreler tarafından kontrol edilmektedir. Patogeneizde başlıca rol alan sitokinler IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 ve IL-22'dir (20).

Psoriasisin karakteristik özellikleri keratinosit hiperproliferasyonu, epidermis ve dermiste enflamatuar hücre infiltrasyonu ve dermis damarlarında genişlemedir. Bu değişiklikler hem kazanılmış, hem doğal immün sistemin aktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Nötrofiller, NK hücreleri, plazmositoid dendritik hücreler ve miyeloid dendritik hücreler doğal immünitinin efektör hücreleridir. Doğal immün yanıt hücreleri patojenlere karşı ilk yanıtı hızla birkaç saat içinde verirler. Fakat immünolojik bellek oluşmaz. Buna karşın kazanılmış immün yanıt T lenfositler tarafından daha yavaş (günler içerisinde) oluşturulur ve sonrasında bellek gelişir. Psoriasis kliniğinde bu iki immün sistem kolundan biri zaman zaman öne çıkabilir. Örneğin T lenfosit baskınlığıyla karakterize plak psoriasis (kazanılmış immün yanıt), UV yanıkları, enfeksiyonlar, irritasyon gibi etkenlerle nötrofillerin baskın olduğu (doğal immünite) generalize püstüler psoriasis ve guttat psoriasis dönüşebilmektedir (18).

### 2.4.1. T Lenfositler

Psoriasisli derideki dendritik hücreler, T hücrelerini aktive etme yeteneğine sahipken normal derideki dendritik hücrelerde bu özellik yoktur (27). Antijenle karşılaşan dendritik hücreler antijeni işler, antijen MHC-peptid kompleksi olarak hücre yüzeyine çıkar. Lenf noduna ulaşan dendritik hücre, yüzeyindeki antijeni doğal T hücresine sunar. T lenfosit antijeni tanıyarak aktive olur ve aktivasyon sonucunda 3 tür T lenfosit oluşur. Efektör T hücresi; süratle enflame dokuya göç ederek efektör fonksiyonlarını yerine getirdikten sonra apoptozla ölür. Efektör-bellek T hücresi, kan ile periferik dokular arası göç ederek uyarı ile karşılaşınca sitokin salar. Santral bellek hücresi, lenf nodu ile kan arasında göç eder ve ikincil bir uyarı olunca çoğalarak efektör fonksiyonlarını yerine getirir.

Naif T lenfositleri ürettikleri sitokinlerin türü ve işlevlerine göre Th1, Th2, Th17 ve Treg olmak üzere 4 farklı tipe dönüşür. Psoriasisde bu farklılaşmayı sağlayan temel faktör plazmositoid dendritik hücrelerden salınan sitokinlerdir (18). Treg hücreleri, T hücrelerinin aktivitelerini düzenler. İmmünolojik yanıtı inhibe ederek kutanöz immünolojik homestazı sağlar. Birçok otoimmün hastalıkta rolü vardır. Psoriasisde Treg'lerin rolü üzerine yapılan çalışmaların sayısı azdır ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Psoriasisde; Treg hücrelerinin sayılarında ve supresör sitokin salgılama fonksiyonlarında azalma veya T hücrelerinde Treg'lere karşı direnç gelişimi olabileceği iddia edilmiştir (29). Psoriasisdeki Treg hücreleri CD4+ ve CD25+'tir (20).

Skin homing T hücreleri, CLA (cutaneous lymphocyte-associated antigen) taşırlar. CLA derinin kapiller sisteminde eksprese edilen E-selektin için ligand görevi görür ve T hücrelerinin dolaşımdan deriye geçişini sağlar (20).

Antijenik uyarı sonrası T hücreleri dolaşıma katılarak enflame deriye gider ve dermal kan damarları çevresine akümüle olur. Bu infiltrattaki hücreler baskın olarak CD4+ T hücreleridir. Fakat intraepidermal T hücrelerinin de epidermal değişiklikte önemli rolü mevcuttur (27). Psoriatik deri aktive CD4 + ve CD8+ T lenfositlerin belirgin infiltrasyonu ile karakterizedir. Bunun yanı sıra lezyonlu deride infiltrat içinde naif T hücreleri de bulunur. CD4+ T hücreler temel olarak dermise infiltre olurken , CD8+ T hücreler ise daha çok epidermiste bulunur (23).

Th1 yolu sitokinleri olan TNF-  $\alpha$ , IFN-  $\gamma$ , IL-2 ve IL-12'deki artıştan dolayı psoriasis Th1 hastalığı olarak kabul edilmekteydi. Dolaşımdaki TNF-  $\alpha$ , IFN-  $\gamma$ , IL-12 ve IL-18

seviyeleri psoriasis şiddeti ile korele bulunmuştur. (27). Yapılan son çalışmalarda Th17'nin de psoriasis immünopatogenezinde önemli bir modülatör olduğu saptanmıştır. Psoriasis plaklarında Th17 ilişkili sitokinlerin (IL-17A, IL-17F, IL-21 ve IL-22) seviyesi yüksek bulunmuştur. (28).

Th1 hücreleri esas olarak IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  üreten intraselüler bakteri, virüs ve tümör hücrelerine karşı hücre immün yanıtı yönlendirirler. Th2 hücreleri IL-4, IL-5 ve IL-13 salgılayarak ekstraselüler parazitlere karşı humoral bağışıklık yanıtına neden olurlar. (20,23). Ağırlıklı olarak CD 161 ekspres eden Th17'nin nötrofil aktivasyonu ve bakteri ve mantarlara karşı bağışıklıkta rolü vardır. Th17'nin hayvan modellerinde otoimmün enflamatuvar hastalıkların patogenezinde merkezi rolü olduğu görülmüştür. Bu hücre popülasyonunun, CD4+ T hücre aracılığıyla adaptif immünitede önemli rolü mevcuttur. Th17 immün sisteminin mediatörleri IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 IL-1, IL-6, TGF- $\beta$  ve IL-23'tür. TGF- $\beta$  naif CD4+ T hücrelerinin aktive hafıza Th17 hücrelerine dönüşümünü, IL-23 de Th17 hücre proliferasyonunu sağlar. (23,27). IL-21 ve IL-22 keratinosit hiperproliferasyonunu indüklerken, IL-17 ise IFN- $\gamma$  ile sinerjistik etki göstererek keratinositlerden proinflamatuvar sitokin (IL-6 ve IL-8) ve GM-CSF sentezini artırır (28). Sonuç olarak psoriasisde antijene spesifik T hücreleri Th1 ve Th17'ye polarize olmakta ve uyarı olması halinde dokudan salınan kemokinler aracılığıyla deriye göçerek efektör fonksiyonlarını yerine getirmektedir (18).

Plazmositoid dendritik hücrelerden salınan IFN- $\gamma$  ve myeloid dendritik hücrelerden salınan IL-12, Th1 yönüne farklılaşmayı sağlar (18). İlaç, enfeksiyon, travma gibi bir uyarıcı ile derideki plazmositoid dendritik hücreler ve Th1 hücreleri IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  salgılar. IFN- $\gamma$  myeloid dendritik hücrelerden (mDH) IL-1 ve IL-23 salgılanmasını uyarır. IL-1 T hücrelerini uyarır. Antijene özgü efektör – bellek hücreleri ortama gelir. IL-23, T hücreler üzerindeki IL-23 reseptörüne bağlanarak T hücrelerinin Th17 yönünde gelişimini tetikler. Th17 IL-17 salgılar. IL-17, CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin IL-22 salgılamasını sağlar (20). IL-22 de keratinosit proliferasyonunu ve antimikrobiyal peptid üretimini tetikler (20,23). Th17 tarafından salgılanan IL-17; keratinositlerden IL-6, IL-8, GM-CSF ve ICAM-1 üretimini artırır. Psoriasisli hastaların periferik kanında Th17, Th1 ve Th22 seviyeleri yüksek bulunmuştur (23).

## 2.4.2. Sitokinler

Sitokinler ve kemokinler hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak hücre trafiğini düzenler ve hem doğal hem kazanılmış immün sistem fonksiyonlarını ve hücreler arası iletişimi sağlar (18,20). Sitokinlerin sürekli yüksek olması; vasküler disfonksiyon, ateroskleroz ve hipertansiyonla ilişkili bulunmuştur. Bu da psoriasis ve kardiyovasküler komplikasyonlar arasında bağlantı kurulmasını sağlayabilir (30) . Psoriasisde terapötik hedef olarak değerlendirilebilecek kemokin reseptörleri CCR4, CCR6, CCR10 ve CXCR6'dır. T hücreleri ve dendritik hücrelerde eksprese edilen CCR6, IL-17 ve IL-22 üreten lenfositlerin önemli kemokin reseptörü olduğundan psoriasis gelişimi için temeldir. CCR6 eksikliği olan farelerde IL-23 enjeksiyonu sonrası psoriasis gelişmediği görülmüştür (20,31).

Psoriasisde seviyesi yüksek bulunan sitokinler; IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-5,IL-6, IL-8,IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-22 ve IL-23 iken kemokinler MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10, I-TAC/CXCL11 ve MIP3 $\alpha$ /CCL20'dir. Psoriasis Th1/Th17 inflamatuvar hastalığı olduğundan Th1 ve Th17 sitokinlerinin artışı ile karakterizedir(10,27). Güncel çalışmalar psoriasis patogenezinde IL-23/Th17 aksının önemini vurgulamaktadır (32, 33).

IL-23; dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından üretilen Th17 hücrelerinin gelişme, sağkalım ve efektör fonksiyonları için gereken sitokindir. Son çalışmalarda IL12/23p40 ve IL-23R gen polimorfizminin psoriasis ile ilişkili olduğu gösterilmiş. P40, IL-12 ve IL-23'ün ortak subünitesi olduğundan IL12/23p40 monoklonal antikoru olan ustekinumab hem Th1, hem Th17 inhibisyonu yapar. TNF inhibitörleri de psoriasis tedavisinde IL23/Th17 aksını hedef almaktadır (32). IL23'ün, akantoz ve dermal mikst inflamatuvar hücre infiltrasyonuna sebep olarak deride tip1 immün yanıtı geliştirmede ve enflamasyona keratinositlerin katılımında rolü vardır. TNF- $\alpha$  ve IL-22 salınımını uyarır. Psoriasis lezyonlarında IL-23 ve IL-23 reseptör ekspresyonu artmıştır. (27).

IL-22; epidermal hiperplazi ve hipogranuloza neden olan, proinflamatuvar yanıtın oluşmasını sağlayan IL-10 ailesinden bir sitokindir. Keratinosit proliferasyonu ve migrasyonunu artırırken, farklılaşmasını azaltır. Keratinositler tarafından antimikrobiyal protein üretimini artırır (27,32). Yapılan son bir çalışmada IL-22 salgılayan T hücrelerinin %40'nın Th17 olduğu saptanmış. IL-22 salgılayan hücrelerin çoğunun IL-17 veya IFN- $\gamma$  salgılamadığı görülmüş. Sadece IL-22 salgılayan bu hücreler Th22 olarak adlandırılmış (32).

Psoriatik deride ve periferik dolaşımda seviyesi yüksek bulunmuştur. Hastalığın şiddeti ile korele olduğu düşünülmektedir (27).

IL-17; Th17 hücrelerinden salınır. Endotelyal hücreler ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokin salınımını artırarak inflamasyonun devam etmesini sağlar (27). IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF, GM-CSF, Kemokinler (CXCL1, CXCL2, CXCL20, CXCL8), matriks metalloproteinazları (MMPs), antimikrobiyal peptid(AMPs; LL37, S100s,  $\beta$ -defensin) ve komplemanı indükler. IL-17 blokajı ile yapılan antipsoriatik tedavinin en hızlı etkili olduğu görülmüştür fakat bu ilaçlar henüz FDA onayı almamıştır. Secukinumab, brodalumab ve ixekizumab IL-17A monoklonal antikörleridir (33). Keratinositlerden IL-8 salınımını artırır. Psoriatik hastalarda serum IL-17 seviyesi yüksek saptanmıştır ve hastalık şiddeti ile korele olduğu düşünülmektedir (27).

IFN- $\alpha$ , miyeloid dendritik hücrelerden (mDH) IL-1 ve IL-23 salınımını uyarır, Antijen sunan hücrelerdeki MHC1 ekspresyonunu artırarak antijen sunumunu artırır, mDH maturasyonu ve T hücre aktivasyonunu sağlar, otoantijenlerin CD8 T hücrelerine sunulmasında görev alır (20).

Keratinositler, antijen sunan hücreler, endotelyal hücreler ve fibroblastlardan salınan IL-1 $\beta$ , Th17 hücre farklılaşmasını sağlar. IL-23 ile birlikte IL-17 üretiminde sinerjistik etki gösterir. Yapılan bir çalışmada T hücrelerinden IFN- $\gamma$  salınımını arttırdığı görülmüştür (34).

mDH, makrofajlar, mast hücreleri, Th1 ve TH17 tarafından salgılanan TNF- $\alpha$  proinflamatuvar özelliğindedir. Langerhans hücre maturasyonu, migrasyonunu indükler ve proliferasyonunu artırır. Keratinositlerde adezyon molekül ekspresyonunu artırır. IL-1b, IL-8, IL-6 ve GM-CSF gibi diğer proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu artırır (34). CRP seviyesini yükseltir, nötralizasyonu ile akut faz reaktan düzeylerinde düşme görülür (27). Psoriasisde TNF-a ve reseptörünün ekspresyonu artmıştır (34). TNF- $\alpha$  blokajı psoriasis plaklarında keratinosit diferansiasyonunu düzenler, psoriasis plaklarındaki T hücrelerinin, dendritik hücrelerin ve makrofajların sayılarının azalmasını sağlar (20). Psoriasis tedavisinde FDA onaylı 3 adet TNF- $\alpha$  antagonisti mevcuttur: İnfliximab, çözünür ve membran TNF'ye bağlanan kimerik monoklonal bir antikördür. Etanercept; TNF- $\alpha$  reseptör IgG füzyon proteini, Adalimumab ise insan Anti-TNF $\alpha$  IgG1 monoklonal antikördür (33).

IFN-  $\gamma$ ; Th1 , dendritik hücre ve natural killer hücreleri tarafından salgılanan özellikle erken lezyonlarda önemli bir sitokindir. Monosit/makrofaj, dendritik hücreler ve endotelyal



hücreleri aktive eder, keratinosit apoptozunu inhibe ederek keratinosit hiperproliferasyonuna katkıda bulunur ve epidermal hücre proliferasyonunu stimule eder. T hücrelerinden salgılanan IL-2 ve Langerhans hücreleri tarafından salgılanan IL-12, INF- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  transkripsiyonunu düzenler. IL-2, T hücrelerinin diferansiasyonu, proliferasyonu ve T hücrelerinin hafıza efektör hücreler dönüşümünden sorumludur (27).

IL-6; T hücrelerinin TH17 yönünde farklılaşmasını ve akut faz yanıtını düzenler, keratinosit proliferasyonunu stimule eder. IL-8 nötrofiller için güçlü kemotaktik etkiye sahiptir. IL-8, IL-6 ile birlikte Th17 hücrelerinin ve IL-17 üreten nötrofillerin gelişimini düzenler (20,27).

### **2.4.3. Patojen tanıma reseptörleri (PRR- patojen recognition receptor)**

Doğal bağışıklık sistemi, enfeksiyonu patojen tanıma reseptörleri (PRRs- Pathogen recognition receptors) aracılığıyla saptar. Tüm PRR'ler pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) olarak bilinen yüksek derecede korunmuş mikrobiyal motifleri algılar. PAMPs, bakteri hücre duvarı komponentleri, viral nükleik asitler, flagellar proteinler ve fungal hücre duvarını içerir. Toll like reseptörler (TLR); dendritik hücre, makrofaj, T hücreleri, B hücreleri, epitelyal hücreler ve fibroblastlar tarafından eksprese edilen ve üzerinde en çok çalışma yapılan PRR'dir. TLR aktivasyonu sonucunda inflamatuvar sitokinler, kemokinler, MHC ve ko-stimulatuar molekül aktivasyonu oluşur (34). Psoriatik deri keratinositlerinde normal deriye kıyasla TLR1,2,4 ve 9 seviyelerinde yükseklik saptanmıştır. TLR7 agonisti imikimodun topikal uygulanmasının psoriasisini induklediği gösterilmiştir (35).

### **2.4.4. Doğal Öldürücü (Natural Killer) T Hücreleri**

Natural Killer T hücreleri (NKT), T hücre reseptörleri ve NK hücre belirteçlerini taşırlar. Sitokin üretimi ve sitolitik aktivite ile enfeksiyon kontrolü yaparlar. Glikolipid yapıdaki antijenleri tanıma özelliğine sahip olan MHC klas 1 benzeri bir molekül olan CD1d aracılığı ile uyarılır. Psoriasiste lezyonlu alanda NKT hücreleri sayıca artmış, dolaşımdaki NKT hücreleri ise sayıca azalmıştır. NKT hücreleri IFN- $\gamma$  sentezler. IFN- $\gamma$ , dendritik hücre maturasyonunu yönlendirir. IL-23 reseptör ve T hücre reseptör aktivasyonu ile IL-17

üretimine katkıda bulunur. NKT hücrelerinin psoriasis patogenezinde IL-17, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  sitokin üretimi sonucunda dendritik hücre maturasyonu ve doku hasarı yaparak katıldığı düşünülmektedir. (20,34).

#### **2.4.5. Dendritik Hücreler**

Psoriatik lezyonlarda bol miktarda dendritik hücre varlığı saptanmıştır. Bunlar; Langerhans hücreleri, dermal dendrositler, plazmositoid ve miyeloid dendritik hücrelerdir. Dendritik hücreler antijen sunan hücreler olarak prezente olmakla birlikte dermis ve epidermisteki T hücrelerini de aktive edebilmektedir. Psoriasisın erken dönemlerinde önemli rolü olan tip1 interferonları özellikle de IFN- $\alpha$  üretirler. Sağlıklı deride yok denecek kadar az olan plazmositoid DH psoriasisli olguların hem normal hem lezyonlu derisinde bulunur fakat sadece lezyonlu deride aktif halde saptanırlar. TNF- $\alpha$  ve TLR sentezlerler. Plazmositoid DH'deki TLR7 ve TLR9 aktivasyonu yoğun IFN- $\gamma$  üretimini tetiklemektedir. İnflamatuar miyeloid DH TNF- $\alpha$  ve iNOS üreterek ve bunun sonucunda patojenik Th hücre alttiplerinin gelişimini destekleyerek psoriasis patogenezinde katkıda bulunmaktadır. (18, 20, 27,34) .

#### **2.4.6. Makrofajlar**

Makrofajlar fagositoz ve inflamatuvar mediatör üretimi ile immün yanıtta katkı sağlayan ve antijen sunma özellikleri de olan hücrelerdir. TNF- $\alpha$ 'nın temel kaynağı olan makrofajlar bunun yanında IL-1b, IL-6, IFN- $\gamma$ , iNOS ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP)-1 sentezler. DH gibi TNF- $\alpha$  reseptörü ve TLR ekspres ederler. Bu reseptörlerin uyarılması nükleer faktör kappa B (NF- $\kappa$ B) yolağını uyarır. Psoriasis patogenezinde antijen sunumu gerçekleştiren makrofaj ve dendritik hücre (DH) fonksiyonlarının önemli bir kısmı NF- $\kappa$ B yolağı bağımlıdır. Keratinositlerdeki ve T hücrelerindeki (NF- $\kappa$ B) yolağı aktivasyonunun farelerde psoriasis benzeri bir hastalık gelişimine yol açtığı gösterilmiştir. (20,34).

#### **2.4.7. Nötrofiller**

Nötrofiller erken ve aktif psoriatik lezyonların merkezinde belirgin olduğundan psoriasisteki enflamasyona sekonder olarak ortamda oldukları düşünülmektedir. Psoriatik lezyonlardaki Munro mikroabseleri içine akümüle olurlar. IL-1, IL-6, IL-8 and TNF-a gibi sitokinleri, reaktif oksijen ürünleri ve antimikrobiyal peptid olan  $\alpha$ -defensinleri üretirler. Psoriasis patogenezinde T hücre aracılı hipersensitivite yanıtını düzenleyerek ve keratinosit proliferasyon ve differansiasyonu etkileyerek rol aldığı düşünülmektedir (20,27,34).

#### **2.4.8. Keratinositler**

Keratinositler, MHC klas 2 yoluyla antijen sunumu gerçekleştirebilirler. CD40 eksprese ettiklerinden CD40L taşıyan hücrelerle iletişim kurabilirler. Keratinositlerde yüksek miktarda CD40 ligand ekspresyonunun farelerde kronik inflamatuvar deri hastalığına yol açtığı gösterilmiştir. Keratinositlerin, T hücrelerin dermise infiltrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Keratinositler CXCL8, CXCL20, IL-1, IL-23, IL-17, IFN- $\gamma$  gibi kemokin ve sitokinleri, antimikrobiyal peptidleri, büyüme faktörleri ve eikanazoidleri sentezler. TNF- $\alpha$  keratinositlerden vasküler endotelial büyüme faktörü sentezlenmesini arttırarak anjiyogenezisi ve keratinosit proliferasyonunu uyarır. Keratinositler TLR1-6 ve TLR-9 taşırlar. (18, 20, 27, 34).

#### **2.4.9. Antimikrobiyal Peptidler**

Deride 20'den fazla antimikrobiyal peptid varlığı gösterilmiştir. Katelisin,  $\beta$ -defensinler, S100 proteinleri, RNase 7, lizozim, elafin, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin gibi birçoğu psoriatik lezyonlarda bulunur. Çalışmaların çoğu psoriasis ve katelisin,  $\beta$ -defensin veya S100 proteinlerinin ilişkisi üzerine odaklanmıştır. Son yıllarda özellikle bir katelisin peptidi olan LL-37'nin psoriasis gelişiminde düzenleyici olduğunun altı çizilmektedir (36). Başlıca T hücre aracılı immun yanıtı tetikleyip plazmositoid DH'den IFN- $\alpha$  salınımını tetikler. CCR6 eksprese eden T hücrelerinin epidermise göçünü sağlar (20). Psoriasiste anormal keratinizasyona bağlı bozuk olan epidermal bariyer fonksiyonuna karşın enfeksiyon görülmemesinin en önemli sebebi bu antimikrobiyal peptidlerdir (18).

## **2.5. TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER**

Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel ve sistemik faktörler psoriasis neden olabilir. Travma, dermabrazyon, UV ve X ışınları, iritan kimyasallar, ilaçlar, enfeksiyonlar, sigara, alkol, hormonal faktörler ve psikolojik stres en iyi bilinenleridir (20). Fiziksel aktivitenin ise psoriasis insidansını düşürdüğü gösterilmiştir (37).

### **2.5.1. Çevresel Tetikleyici Faktörler**

#### **2.5.1.1. Travma**

Travma uygulanan alanlarda yeni psoriasis plaklarının ortaya çıkmasına Koebner Fenomeni denmektedir. Psoriasisli hastaların %25'inde Koebner pozitifdir. Koebner fenomeni psoriasisin, deride lokal olarak tetiklenebilen sistemik bir hastalık olduğunu göstermektedir. Yeni lezyonlar travmayı takip eden 2-6 hafta içinde gelişmektedir. Güneş yanığı, morbiliform ilaç erüpsiyonları, viral ekzantemler, hayvan ve böcek ısırıkları, yanıklar, strialar, donma, elektrodiseksiyon, donma, laserasyonlar, dövme, enjeksiyon, deri greftleri, cerrahi insizyonlar, kronik iritan dermatit, sürtme, kaşıma, traşlama, parmak emme gibi travmalar yeni lezyon gelişimine neden olabilmektedir (2, 20).

#### **2.5.1.2. Ultraviyole**

Psoriasis hastalarının %5.5'inde fotosensitivite mevcuttur. Bu hastalarda fototerapi ile alevlenmeler gözükabilmektedir. Alevlenmeler ultraviyole maruziyetinden 6-48 gün içinde izlenmektedir. Fotosensitivite gözükken psoriasisli hastalarda lezyonlar daha çok el ve yüzde yerleşmektedir (20). UVA ile yeni gelişen lezyonların histopatolojisinde CD4+, CD8+ ve CD45RO+ bellek efektör T hücrelerinin saptanması patogeneizde T hücrelerinin rolünü desteklemiştir (38).

### **2.5.2. Sistemik Tetikleyici Faktörler**

#### **2.5.2.1. Enfeksiyonlar**

Enfeksiyon etkenlerinin başında streptokoklar gelmektedir. Guttat psoriasis, streptokokal farenjit ile tetiklenmektedir. Prospektif bir kohort çalışmada psoriasis tetikleyen tek enfeksiyon olduğu gösterilmiştir. İmpetigo ve erizipel gibi derinin diğer streptokokal

enfeksiyonları psoriasis tetikleme de aynı etkiye sahip değildir. Bunun bir nedeni tonsiller T hücrelerinin deri kapiller endotelini tanınması ve deriye özel kutanöz lenfosit antijeni ekspres etmesidir. Streptokokların M proteini ile keratin fragmanları arasında çapraz reaksiyona giren immün yanıt bu olgulardaki psoriasis patogenezinin sorumlu tutulmaktadır (20, 39). Psoriasis şiddetlenmesine neden olan diğer enfeksiyöz nedenler arasında S.aureus, mantarlar (Malassezia, Candida), virüsler (papillomavirüs, retrovirus) yer almaktadır (40). HIV/AİDS, psoriasis gelişimine veya kötüleşmesine neden olabilmektedir. Psoriasis, HIV’li hastaların %5’inde görülmektedir. Psoriasis bu hastalarda daha şiddetli ve tedaviye dirençli seyredilmektedir (20).

#### **2.5.2.2. İlaçlar**

Lityum, Beta bloker ilaçlar, Nsaid, antimalaryal ve ace inhibitörleri; psoriasis alevlendirdiği en iyi bilinen ilaçlardır. Son yıllarda kullanımları artan biyolojik ajanlardan interferonlar, interlökinler, granulosit makrofaj koloni stimulan faktör ve anti-TNF ajanlar da psoriasis tetikleyebilmektedir (20). Digoksin, klonidin, amiadoron, benzodiazepin, fluoksetin, karbamezepin, olanzapin, doksisisiklin, penisilin, amoksisilin, ampisilin, gemfibrozil ve imikimod ise olası diğer ilaçlardır. Lityumun başlanmasından alevlenmeye kadar ki geçen süre 20 hafta kadarken, NSaid’e bağlı alevlenme 2 hafta, antimalaryallere bağlı alevlenme 2-3 hafta içinde görülür. Antimalaryaller kesildikten 1 ay sonra düzelmeye görülür (40).

#### **2.5.2.3. Endokrinolojik Faktörler**

Hipokalsemi, püstüler psoriasis için özellikle hamilelik döneminde alevlenmelere neden olabilmektedir. Hamilelikte hastalık genelde iyileşme gösterirken post-partum dönemde sıklıkla alevlenme olmaktadır (20).

#### **2.5.2.4. Stres**

Stres, psoriasis alevlendirdiği gibi başlamasına da sebep olabilen bir tetikleyici faktördür. Guttat psoriasis gelişimi ile kronik plak tip psoriasisde kötüleşme bildirilmektedir. Alevlenme stresli olaydan sonraki birkaç hafta veya ay içinde oluşur (2,20).

#### **2.5.2.5. Alkol ve sigara**

Sigara kullananlarda psoriasis gelişme riski normal popülasyona göre belirgin artmıştır. Bu artışın özellikle püstüler formda ve kadınlarda daha belirgin olduğu belirtilmektedir (20).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada sigara içen psoriasis hastalarında arilesteraz aktivitesindeki azalmanın bu hastalarda oksidatif stresi artırarak psoriasis şiddetini artırdığı öne sürülmüştür (41).

Alkol kullanımının artmış psoriasis insidansı ve daha şiddetli hastalık ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İmmün yanıtın yönünü değiştirmek, enfeksiyona yatkınlık oluşturma, mitojen güdümlü lenfosit proliferasyonu, proinflamatuvar sitokin upregulasyonu, keratinosit proliferasyon ve diferansiasyonu ve bariyer fonksiyonlarını etkilemek suretiyle psoriasis tetiklediği öne sürülmüştür (42).

## **2.6. Klinik**

Psoriasisın en yaygın şekli olan kronik plak tip; keskin sınırlı, eritemli, beyaz skuamli papül veya plaklarla karakterizedir. Daha az sıklıkla eritrodermik, guttat, püstüler formlar da olabilir. Bir lezyon toplu iğne başından büyük plaklara kadar değişken boyutta olabilir. Lezyon sınırları çoğunlukla yuvarlak, oval ya da polisiklidir. Yeni başlayan lezyonlarda skuamler daha az miktarda olabilirken kronik lezyonlarda skuamlerin daha kalın ve alttaki lezyona daha yapışık olduğu görülmektedir(2,10,16,43). Damardan daha zengin olan bölgelerde lezyon çevresinde Woronoff halkası denilen soluk beyaz halka görülebilir. Bu görünümün lokal olarak PGE2’nin sentezlenmemesi sonucunda oluşan vazokonstriksiyon ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (2,16,43) .

Psoriasis lezyonu üzerindeki sedefi beyaz renkli skuamler bir cisimle kazınacak olursa beyaz lameller halinde dökülür. Bu dökülme mum lekesi fenomeni olarak isimlendirilmiştir. Histopatolojik olarak parakeratotik hiperkeratozun bir bulgusudur (2,5,16,43).

Skuamler kalktıktan sonra ince, nemli translusen tabakaya ulaşılır. Kazımaya devam edilirse nemli, yapışık bir tabaka kaldırılabilir. Bu bulgu son zar fenomeni olarak bilinir. Bu tabaka epidermisin dermal papillalar üzerindeki son tabakasıdır (16,43).

Eğer son tabaka kaldırılırsa küçük kırmızı noktacıklar şeklinde kanama odakları görülür. Auspitz fenomeni olarak isimlendirilen bu bulgu uzamış dermal papillalardaki kapillerlerin ve suprapapiller incelmelerin klinik göstergesidir (2,16,43). Psoriasis tanısında spesifite ve sensitivitesi yoktur (44).

Köbner Fenomeni (KF); kutanöz travmayı takiben izomorfik lezyonların gelişmesidir. Genelde köbnerizasyondan 10-20 gün sonra yeni lezyon gelişimi olmaktadır. Psoriasisli hastaların yaklaşık %25'inde travma sonrası KF gelişir. Patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır (45,46).

Lezyonlara eşlik eden subjektif semptomlar genelde yoktur. Kaşıntı hissedilebilir (5). İnflame lezyonlar hafifçe hassas olabilir fakat hasta metotreksat (MTX) alıyorsa hassasiyet durumunda MTX toksisitesinden şüphelenilmelidir (2).

Lezyonlar merkezden başlayarak gerileme gösterir. Postinflamatuvar hipo ya da hiperpigmentasyonla iyileşir (2).

## **2.7. KLİNİK TİPLERİ**

### **2.7.1. Psoriasis vulgaris**

En sık görülen tipidir. Keskin kenarlı, eritemli, skuamli plaklarla karakterizedir. Saçlı deri, diz, dirsek, presakral alan, el ve ayaklar yerleşim yerleridir. Genital bölge tutulumu hastaların en fazla %30'unda görülür. Umblikus ve intergluteal yarıktan da lezyon görülebilir. Aksilla, meme altı, perine, inguinal bölge gibi fleksural bölgelerin tutulduğu, genellikle obez ve seboreik kişilerde görülen tipe invers psoriasis denir. %8-36 oranında görülür. Bu bölgelerdeki lezyonlar sürtünme ve nemden dolayı skuamsız, eritemli, keskin kenarlı plaklar şeklindedir. Lokalize dermatofit, kandidal ya da bakteriyel enfeksiyonlar fleksural psoriasis için tetikleyici olabilir (2,10,43). Seboreik alan (skalp ve yüz) tutulumu baskın ve seboreik dermatitten ayırımı zor ise Sebopsoriasis olarak adlandırılmaktadır (47).

Lezyon çapları 2 mm'ye kadar olan şekline Psoriasis punktata, 1 cm'ye kadar olana psoriasis guttata, ortalama 3 cm'e kadar olana psoriasis numularis daha büyük olanlara plak psoriasis denir. Ortadan iyileşip halka şekli oluşursa annuler psoriasis, etrafa doğru genişleyerek birbirleriyle birleşerek sirsine görünüm alanlar girat psoriasis, düzensiz kenarlı olanlara psoriasis serpiginosa, harita şeklinde olanlara psoriasis geografika, skuamların üst üste birikerek konik şekilli salyangoza benzer haline rupoid psoriasis, istiridyeye kabuğuna benzeyen formuna ostraceous psoriasis, genellikle alt ekstremitelerde yerleşimli, kalın skuamli büyük plak halindeki formuna da elefant psoriasis denmektedir (5,10,43).

### **2.7.2. Guttat psoriasis**

Genellikle gövde ve proksimal ekstremitelerde yerleşen yaygın, küçük, eritemli skuamlı papüllerdir (43). Guttat psoriasis genelde aile öyküsü pozitif olan çocuk ve genç erişkinlerde streptokokal enfeksiyon ya da stresli bir yaşam olayını takiben ortaya çıkmaktadır (47). HLA-Cw6 ve yüksek ASO titreleri ile güçlü bir birliktelik göstermektedir (43). Kendi kendine iyileşebileceği gibi kronik plak tip psoriasis de ilerleyebilmektedir (47). Prognozu diğer tiplere göre daha iyidir (43).

### **2.7.3. Püstüler Psoriasis**

#### **2.7.3.1. Jeneralize Püstüler Psoriasis**

Eritemli zeminde steril püstüller, ateş yüksekliği, halsizlik, poliartralji gibi sistemik semptomlarla ve tekrarlayan ataklarla karakterize psoriasis tipidir. Nadir görülür ve fatal olabilir (5,43). Tetikleyici faktörler arasında gebelik, kortikosteroidlerin hızlı kesilmesi, hipokalsemi, enfeksiyonlar ve topikal iritanlar bulunmaktadır (2). Antimalaryal, beta bloker, NSAİD, lityum, oral kontraseptifler, interferon, fluoksetin, paroksetin ve terbinafin jeneralize püstüler psoriasis (JPP) neden olabilir. Daha önce psoriasis hikayesi olanlar ve olmayanlar olarak iki grupta incelenir (43).

Akut atağın başlangıcında deri hassas ve eritemli hal alır. Sistemik semptomlar görülebilir. Saatler içinde çok sayıda toplu iğne başı büyüklüğünde püstüller meydana gelir. Küçük püstüller birleşerek pü gölcükleri oluşturabilir. Daha sonra püstüller kurur ve deri soyulur. Püstül atakları günlük ya da haftalık ataklar halinde ortaya çıkar. Daha çok fleksural alanlar tutulur. Oral mukozada püstüller ya da coğrafik dil görülebilir. Akut atağın remisyonu sonucunda hasta eritrodermik durumda kalabilir ya da atak ardından plak lezyonları gelişebilir. Tırnaklarda kalınlaşma, subungual püstül, tırnak kaybı ve uzamış hastalıkta parmak uçlarında atrofiye neden olabilir (5,16, 43,47).

Laboratuvar bulgusu olarak eritrosit sedimentasyon hızı artışı, lökositoz, lenfopeni, anemi, hipokalsemi, hipoalbuminemi görülebilir. Şiddetli hastalıkta konjestif kalp yetmezliği, sekonder enfeksiyon gelişimi, akut tübüler nekroza bağlı böbrek yetmezliği görülebilir. Hastalar hospitalize edilerek tedavi edilmelidir (5, 43).



### **2.7.3.2. İmpetigo Herpetiformis**

İmpetigo Herpetiformis gebeliğe eşlik eden bir dermatozdur ve muhtemelen JPP'nin bir bulgusudur. Gebelikteki hipokalsemi tetikleyici bir faktör olabilir (2). Genellikle daha önce kişisel ya da ailesel psoriasis öyküsü olmayan kadınlarda gelişir ve doğumdan hemen sonra geriler. Sonraki gebeliklerde ve gebelik sonrası menstrüel periyotlarda tekrar edebilir. Lezyonlar üzerinde püstüllerin izlendiği eritemli yama ve plaklar şeklinde önce fleksural alanlarda ortaya çıkar. Mukozal tutulum görülebilir. Ateş, terleme, halsizlik, kusma, titreme gibi sistemik semptomlar görülür. Lökositoz, sedimentasyon yüksekliği, hipoparatiroidi, hipokalsemi ve serum vitamin D seviyelerinde düşüklük eşlik edebilir.

Hastalık seyri sırasında maternal kardiyak ve renal fonksiyonlar kolaylıkla bozulabilir, bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Bebeğe ait olumsuzluklar genelde plasental yetmezliğe bağlıdır: fetal büyüme geriliği, fetal hipoksi, ölü doğum veya yenidoğan ölümleri görülebilir. Eğer tablo anne ve/veya bebeğin hayatını olumsuz etkiliyorsa erken doğum endikasyonu vardır (48).

### **2.7.3.3. Lokalize Püstüler Psoriasis**

#### **2.7.3.3.1. Palmoplantar Püstüloz**

Palmoplantar püstüloz (PPP) artık psoriasisden ayrı bir antite olarak değerlendirilmektedir. Psoriasis ile ilişkili HLA tiplerinde artış gözlenmemiştir (16, 49). Genellikle 20-60 yaş arasında ve kadınlarda daha sık görülür. Tedaviye dirençli olması ve sık tekrarlaması karakteristik özelliklerindedir. Palmoplantar alanda, bilateral olarak, normal görünümlü deri üzerinde 2-4 mm çapında steril püstüller şeklinde prezente olur. Püstüllerin sarı rengi zamanla kahverengiye döner. Püstüller 8-10 gün içinde kurur, deskuamasyon ve keratozla iyileşir. Tırnak tutulumu sık olmamakla birlikte subungual püstüller görülebilir. Yanma ve kaşıntı hissi eşlik edebilir (5, 43,49). Tekrarlayan ataklar sonucunda fissürlerin gözlendiği hiperkeratotik el dermatitine neden olabilir. Hastaların %25'inde kronik plak tip psoriasis de görülebilir (50).

Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte deride yer alan antilökoproteinaz (SKALP/elafin) aktivitesinde azalma ile proteaz/antiproteaz sistemindeki dengesizlik nedeniyle püstül oluştuğu düşünülmektedir (49).

Sigara içimi ile belirgin ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Sigara dışında; metallere yapılan yama testi sonrası, tiroid hastalıkları, helicobakter pylori enfeksiyonu ve anksiyete nedeniyle hastalığın provake olabileceği gösterilmiştir. Tonsillit, aşırı sıcaklık ve nem ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (49).

PPP, sıklıkla steril inflamatuvar kemik lezyonlarına ve rekürren multifokal osteomyelite eşlik eden bir antidedir. SAPHO (sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteit) sendromunun da bir özelliği olduğu bilinmektedir (2,43,49). Göğüs ön duvarı (manubrosternal, sternoklavikuler ve sternokostoklavikuler eklemler) ve sakroiliak eklem tutumu görülebilir (49).

#### **2.7.3.3.2 Akrodermatitis Kontinua (Hallopeau Hastalığı)**

El ve ayak parmaklarının distal kısımlarından başlayarak yavaşça proksimale yayılan, nadir görülen, steril püstüllerle karakterize kronik bir tablodur. Genellikle tek parmandan başlar. Başlangıçta tırnak çevresinde ağrılı, keskin sınırlı, eritemli plaklar mevcuttur. Hızla oluşan püstüller bir araya gelerek pü gölcüklerini oluşturur. Püstül kenarında epidermis parlak kırmızı nemli bir zemin bırakarak deskuame olur. Zamanla skuam gelişir. Eritem, püstül ve deskuamasyon aşamaları tekrar eder. Tırnak yatağı ve matrikste yerleşen püstüller tırnak kaybı ve onikodistrofiye neden olabilir (5, 16, 43,49) . Deri atrofik ve parlak gözüktür. Distal falanksta atrofik incelme izlenir (49). Yumuşak dokuda skleroz ve distal falanksta osteoliz oluşabilir (43). Direk grafide distal falanksta osteoporoz görülebilir (16). Lezyonlar zamanla proksimale yayılım gösterir. Jeneralize püstüler psoriasis ile ilerleme görülebilir (49). Dilin anulus migransı eşlik edebilmektedir (2).

#### **2.7.4. Eritrodermik psoriasis**

Eritrodermi klinik olarak deri yüzeyinin %90'ından fazlasında ortaya çıkan eritem ve skuamlanma şeklinde tanımlanır. Erişkinlerde en sık, çocuklarda ise ilaç döküntüsünden sonra ikinci en sık eritrodermi nedeni psoriasisdir (51). Psoriatik eritroderma iki şekilde gelişebilir. Birincisi kronik plak psoriasisin kötüleşerek tüm deri yüzeyini kaplaması şeklindeyken ikincisi ise UVB, antralin gibi irritan tedavilerin tolere edilememesi sonucunda jeneralize Koebner fenomeni gelişmesiyle birdenbire oluşan eritrodermadır. Jeneralize püstüler psoriasisden de eritrodermik forma geçiş olabilir (10). Enfeksiyonlar, hipokalsemi, antimalaryaller, katran tedavisi ve kortikosteroidlerin kesilmesi ile tetiklenebilir.

Eritrodermi gelişimi ile hastalığın karakteristik özellikleri kaybolur. Ateş yüksekliği, üşüme, titreme halsizlik gibi genel semptomlar gözükabilir. Tırnak tutulumu şiddetli olabilir. Deri ekleri tutulumuna bağlı olarak saç dökülmesi gözlenebilir(43).

Derideki vazodilatasyon nedeniyle ısı kaybı, sıvı kaybı ve hipervolemi gelişir. Isı kaybına bağlı hipotermi ve katabolik durum gelişir. Ter kanallarının tıkanması sonucunda hipohidroz gelişebilir. Sıcak havalarda hipertermi gelişme riski vardır. Damarlardan dokulara protein kaybı ve vazodilatasyona bağlı gelişen alt ekstremitte ödem sık görülür. Kan volüm artışına bağlı kardiyak outputta artış ve taşikardi görülerek yüksek debili kalp yetmezliği oluşabilir. Karaciğer ve böbrek yetmezliği gelişebilir. İntestinal malabsorbsiyona bağlı protein, demir, folikasit, B12 vitamin kaybı hipoalbuminemi, anemi ve ödem gelişimine katkıda bulunur. Katabolik durum nedeniyle eritrosit sedimentasyon hızında artış, lökositoz, lenfositoz, eozinofili, anemi, hiperürisemi, hipoproteinemi ve serum elektrolit dengesizliği görülebilir (10, 43).

## **2.7.5. Özel Bölgelerin Psoriasis**

### **2.7.5.1. Saçlı Deri**

Kronik plak psoriasisli olguların %79'unda saçlı deri tutulumu izlenmektedir (52). Klasik olarak keskin sınırlı, eritemli, değişen derecelerde gümüş-beyaz skuamli lezyonlar mevcuttur. Asimetrik tutulum karakteristiktir. Özellikle koyu renk kıyafetlerde belirginleşen kepek hastalar için damgalayıcı ve estetik olmayan görüntü oluşturur. Lezyonlar ön saç çizgisi, alın ve posturikuler alana yayılım gösterebilir. Hastaların %70'inde kaşıntı mevcuttur (53).

Hastaların çoğunda saç kaybı görülmezken şiddetli, dirençli veya uzun süreli hastalıkta alopesi gelişebilir. Saçlı deri psoriasisinin seboreik dermatitle birlikte görüldüğü özel tipine sebopsoriasis denmektedir (43).

### **2.7.5.2. Mukoza**

Mukozal tutulumun en sık bulgusu yarık dildir. Yarık dil ve coğrafik dil psoriasisin oral lezyonlarının temelini oluşturmaktadır. Dil, damak, bukkal mukoza, dil ve dişeti tutulumu bildirilmiştir. Ayırıcı tanıda Reiter sendromu, oral kandidiazis, sekonder sifiliz, liken planus, lupus eritematozus, pemfigoid, pemfigus ve lökoplaki düşünülmelidir (54).

### **2.7.5.3. Tırnak**

Psoriasisli hastalarda tırnak tutulumu %10 ile %81.8 arasında değişmektedir. Deri tutulumu olmadan tırnak tutulumu %5-10 hastada görülmektedir. Klinik görünüm tırnağın etkilenen anatomik yapısına göre değişmektedir.

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 (55).

HLACw0602 negatif hastalarda tırnak tutulumu daha sıktır. El tırnakları ayak tırnaklarından daha sık etkilenmektedir. Psoriasisli en sık görülen tırnak değişiklikleri pitting ve subungual hiperkeratozdur (56). Pitting psoriasis için spesifik değilken yağ damlası lekesi psoriasis için oldukça spesifiktir (57). Yağ damlası lekesi tırnak plağının altına lökositlerin göçünü yansıtır (2). Tırnak psoriasisli genellikle psoriatik artropati ile birlikte (57). Onikodistrofinin diğer tırnak değişikliklerine göre psoriatik artrit ile daha güçlü ilişkisi mevcuttur (10).

### **2.8. Psoriatik Artrit**

Psoriatik artrit (PsA), psoriasisli hastaların %5-30'unda görülmektedir. Hastaların %10-15'inde semptomlar deri tutulumundan önce görülmektedir. Eroziv değişikliklerin periartikuler inflamasyondan yıllar sonra oluşabilmesi diğer artropatilerden farklı özelliğidir (2). Seronegatif spondiloartropati grubunda değerlendirilen PsA her iki cinsten eşit görülmektedir. Hastaların %40-50'sinde HLA-B27 antijeni pozitifdir. HLAB27 pozitifliği ile sakroileit ve spinal tutulum, HLA-Cw6 ile oligoartikuler tutulum, HLADR4 ile simetrik poliartikuler tutulum ve şiddetli eroziv artrit arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (57).

Psoriatik artrit; artrit, entezit, daktilit, spondilit, psoriasis ve tırnak hastalığı gibi alanları olan kompleks bir hastalıktır (58).

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 (57). Bu sınıflandırmaya göre PsA tipleri şunlardır:

1. Distal interfalangeal eklem artrit: %5. PsA için klasik ancak nadir bir bulgudur.
2. Asimetrik oligoartrit: %70. El ve ayakların hem distal(DİF) hem Proksimal (PİF) interfalangeal eklem inflamasyonudur. Bir parmağın PİF veya hem PİF hem DİF eklemının tutulumu klasik 'sosis' parmakla sonuçlanabilir.
3. Romatoid artrit benzeri simetrik artrit: %15. Orta veya küçük eklemlerin özellikle PİF, MKF, dirsek, el ve ayak bileği eklemlerinin simetrik poliartritidir. Hastalar çoğunlukla seronegatifdir.
4. Spondilit ve Sakroileit: %5. Aksiyal artrit nedeniyle ankilozan spondilete benzer şekildedir. Birçok hastada periferik eklem tutulumu da vardır. Kişilerde sıklıkla HLA-B27 pozitifdir. Birlikte inflamatuvar barsak hastalığı ve/veya üveit olabilir.
5. Arthritis mutilans: %5. En az görülen tipidir. Eklem hasarı ve kalıcı deformite mevcuttur (2,59) .

Psoriatik artrit için en son CASPAR çalışma grubu farklı bir klasifikasyon tanımlamıştır. İnflamatuvar eklem değişikliği (eklem, omurga ya da entezal) + aşağıdakilerden  $\geq 3$ '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 ( birinci veya ikinci derece yakınlarında)
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 oluşum bulgusu: direk grafide eklem kenarlarında yeni kemik oluşumlarının bulunması (osteofitler dışlanmalıdır) (57).

## 2.9. Komorbiditeler

En önemli komorbiditeler arasında kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve obezite, arteriyal hipertansiyon, dislipidemi, tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) gibi KVH'nın risk faktörleri bulunmaktadır. Bu risk faktörleri genellikle metabolik sendrom terimi altında gruplandırılmaktadır (60). Kronik inflamasyon ve salınan proinflamatuvar sitokinler ateroskleroz, periferik insülin direnci, hipertansiyon ve tip 2 DM oluşumuna neden olmaktadır (57).

Psoriasis, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Crohn hastalığı gibi patogeneizde inflamasyonun rol oynadığı kronik inflamatuvar sistemik hastalıklar (KİSH) grubunu oluşturur. Bu hastalıklar aynı inflamatuvar süreci paylaştıklarından bir KİSH bulunan hastalarda bu gruptan diğer bir hastalığın görülme sıklığı kontrol grubundan fazladır. Kronik inflamasyonun tetiklediği bilinen diğer bir klinik tablo da üveittir. Çoğunlukla ön üveit şeklinde görülür. (57)

Lenfomanın psoriasis ile ilişkili olması psoriasisin patofizyolojisine veya tedavide kullanılan ilaçlara dayandırılabilir. PUVA, siklosporin gibi tedaviler özellikle skuamöz hücreli karsinom (SHK) olmak üzere non-melanom deri kanseri sıklığının artışına neden olmaktadır (60).

Dış görünümdeki bozulmaya bağlı olarak psoriasisin, depresyon ve anksiyete gibi psikopatolojik bozukluklarla ilişkisi gösterilmiştir (60).

HIV enfeksiyonu seyri sırasında önceden psoriasisli olan kişilerde hastalık tedavilere dirençli ve şiddetli seyir özelliği kazanabilir (57).

## 2.10. Histopatoloji

Alınan biyopsi kesitleri rutin olarak hematoksilin ve eozin boyamada incelenir. Stratum korneumda nötrofillerin görüldüğü bir diğer durum olan dermatofitozlardan ayırımını yapmak için PAS boyama da yapılabilir (61). Histopatolojik bulgular lezyonun süresine göre değişkenlik göstermektedir. İlk bulgular nonspesifik , az sayıda süperfisyel perivasküler T lenfosit infiltrasyonunu içerir. Daha sonra dermal papillalarda dilate damar gelişimi, ılımlı dermal ödem, nadir T lenfosit ve/veya nötrofil egzositozu ile birlikte minimal spongioz gelişir. Sonra gelişen erken plak dönemi lezyonlarda daha önce gelişen bulgulara ek olarak

hafif psoriasiform epidermal hiperplazi, daha fazla nötrofil egzositozu, küçük nötrofil içeren parakeratoz yığınları görülür. Bu evredeki dermal infiltrat içinde ekstrasvaze eritrositler, lenfosit, histiosit ve nötrofiller bulunur (62). Keratinositler hızlı proliferasyon ve maturasyon sebebiyle terminal farklılaşmalarını tamamlayamaz. Çekirdeklerini korurlar ve korneositlerin adezyonunu sağlayan lipid madde üretimleri azalır. Bunun sonucunda psoriatik lezyonlardaki tipik skuam ve kepekler izlenir (61).

Aktif bir lezyonda epidermal hiperplazi ile birlikte karakteristik özellikler olan; a)epidermal rete çıkıntılarının düzenli olarak elongasyonu, b)rete çıkıntılarının uçlarında karakteristik bulboz büyüme, c)araya giren,dilate ve tortüöz kapiller ve ince fibriler kollajen içeren dermal papillanın resiprokal elongasyonu ve d)dermal papilla üzerindeki epidermiste incelmeye görülür. Belirgin hiperkeratoz izlenir. Parakeratoz alanları altında hipogranuloz görülür. Munro mikroabseleri; parakeratoz odakları içindeki nötrofil koleksiyonu olguların çoğunda (yaklaşık %75) görülür. Spinöz tabakadaki benzer birikime Kogoj'un spongiotik püstülleri denir ve daha az görülür. Bazal ve suprabazal tabakalardaki artmış mitotik aktiviteyi yansıtan artmış keratinosit proliferasyonu sonucunda epidermis kalınlaşır. Normal deriyle kıyaslandığında psoriatik lezyonlarda mitotik aktivitede 27 kat artış, bazal ve suprabazal keratinositlerin hücre siklusunda 12 kat azalma ve epidermal turnover hızında 7 kat artış (psoriatik deride yaklaşık 7 gün, normal deride yaklaşık 56 gün) mevcuttur. (62).

Eritrodermik psoriasiste hastaların %20'sinde histolojik görünüm yeterli derecede psoriasise özgü bulgular içererek tanıyı kolaylaştırır. Süperfisyel damar dilatasyonu, kornifiye tabakada eksiklik (sürekli deskuamasyona bağlı) görülür. Parakeratoz alanları görülmez.

Püstüller psoriasiste intraepidermal püstüllerin varlığı tanı koydurucudur. Kogoj'un spongiotik püstülleri görülür. (61).

## **2.11. Tedavi**

Topikal ve sistemik tedavi seçenekleri mevcuttur. Son yıllarda klinik çalışmalarda tedavide PAŞİ 75 hedeflenmektedir.

### **2.11.1. Topikal Tedavi**

#### **2.11.1.1. Kortikosteroidler**

1950'lerin başında kullanılmaya başlandığından beri psoriasis ana tedavisi olmuşlardır. Pomad, krem, losyon, jel, köpük gibi çeşitli taşıyıcılarda üretilir. Pomad formu en fazla etkiye sahiptir (2).

Glukokortikoid reseptörlerinin stabilizasyonu ve nükleer translokasyonuna neden olur. İnflamatuar reaksiyon inhibisyonu, immunsupresyon, DNA sentez inhibisyonu ve vazokonstriksiyon gelişir. Hafif-orta şiddetli psoriasis ve fleksural, genital ve yüz yerleşimli hastalıkta ilk tedavi seçeneğidir. Genellikle 2-4 hafta içinde iyileşme gözükür. Birkaç gün ya da hafta içinde taşifilaksi ya da rebound gelişebileceğinden daha uzun süreli kullanımlarda aralıklı kullanım şemaları gerekir (2,10,63).

Stria, telenjiyektazi, hipertrikoz ve deri atrofisine neden olabilir. Kontrendikasyonları; rozase, perioral dermatit, bakteri (tüberküloz, sifiliz), mantar ve virüslere (herpes simplex/zoster, varisella) bağlı deri enfeksiyonları, gebelik ve emzirme dönemi, deri atrofisi, kortikosteroid ya da formül içeriğindeki maddelere karşı alerjik kontakt dermatit gelişmesidir. Uzun süreli topikal kullanımı ile adrenal supresyon, iyatrojenik Cushing, osteoporoz, depresyon gibi sistemik yan etkiler görülebilmektedir (2, 63,64).

#### **2.11.1.2. Vitamin-D Analogları**

Topikal tedavide kortikosteroidlerden sonra en sık tercih edilen ajanlardır. Etkilerini hücre çekirdeğinde genomik olarak vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak ya da bağlanmadan nongenomik olarak gösterebilirler. İnflamasyonu ve hücre göçünü baskılaması, anjiyogenezi azaltması, bozuk keratinosit diferansiyasyonunu ve hiperproliferasyonunu azaltıcı etkisi psoriasisde steroidler kadar etkili olabileceğini düşündürmüştür (64). Kalsipotriol, takalsitol, kalsitriol ve kalsipotriol/betametazon kombinasyonu şeklinde preparatları vardır. Uzun süreli kullanımlarda kalsipotriol günde 15 gram ve haftada 100 gramdan fazla kullanılmamalıdır (63).

Vitamin D analogları genellikle topikal steroidlerle kombine olarak ya da rotasyonel şekilde kullanılmaktadır. Böylece törapatik etkinlik artırılırken, steroide bağlı deri atrofi riski



azaltılabilmektedir. Klobezatol propiyonat ile kalsipotriol kombinasyonunun her iki ürünün tek başına kullanımından daha etkili olduğu gösterilmiştir. Salisilik asiti keratolitik veya ditranol ile beraber kullanımı ilacın etkinliğini azaltmaktadır (10,63,64).

En sık görülen yan etki uygulama yerinde irritasyondur. Önerilen dozların üzerine çıkılması veya uzun süreli yüksek doz kullanımında kalsiyumun bağırsaktan emilimi ve kemikten rezorbsiyonunun artışı, ürolitiazis ve böbrek yetmezliği görülebilir. (63)

Psoriasis püstüloza ve punktata, kalsiyum metabolizma bozukluğu ile giden hastalık varlığı, hiperkalsemiye sebep olan ilaç alımı varlığı, ciddi böbrek ve karaciğer yetmezliği, gebelik ve emzirme döneminde olma; kontrendikasyonları oluşturur. (63)

### **2.11.1.3. Retinoik Asitler**

Tazarotenin etkisinin, inflamasyonun inhibisyonu ve epidermal proliferasyonu azaltarak olabileceği düşünülmektedir. Genellikle ikinci seçenek olarak reçete edilir. İritasyon etkisi çok yüksektir. Özellikle kalın skuamlı lezyonlarda etkin olduğu belirtilmiştir (2,63,64).

### **2.11.1.4. Antralin**

Antihiperproliferatif etkiyi içeren belirgin epidermal etkisi vardır. Mitojenin indüklediği T-lenfosit çoğalması ve nötrofil kemotaksisini de baskılar. İkinci basamak tedavide kullanılırlar. Oldukça irrite edici ajanlardır (2,64).

### **2.11.1.5. Katranlar**

DNA sentezini ve epidermal proliferasyonu baskılar. Antifungal, antibakteriyel ve antiparazitik etkilidirler. UV'ye hassasiyeti artırır ve epidermal atrofiye yol açabilir. Psoriasis tedavisinde kömür katranı, odun katranı ve petrol-karbon katranları kullanılır. Kokulu, boyayıcı ve irrite edicidir. Yan etkileri; follikülit, kontakt dermatit, keratoakantom, pigmentasyon oluşturması ve en önemlisi karsinojenite riskidir (64).

### **2.11.1.6. Kalsinörin inhibitörleri**

Atopik dermatit tedavisinde kullanılan pimekrolimus ve takrolimusun psoriasisde kullanılması klinik çalışmaların sonuçlarına dayanmaktadır. T Hücre infiltrasyonu ve

enflamasyonu baskılayıcı etkileri mevcuttur. Çocuklarda, kıvrım bölgesi ve yüz bölgesindeki lezyonlarda kullanımı önerilmektedir.

Uygulama sonrası kullanılan alanda yanma hissi oluşabilir. Follikülit gibi bakteriyel deri enfeksiyonlarını ve verruka vulgaris gibi HPV ilişkili hastalıklar ile herpes simpleks enfeksiyonları gibi viral deri enfeksiyonlarını artırabilir. Epiteyal tümör gelişim riskini artırılabileceğinden UVB ve PUVA ile kombinasyonundan kaçınılmalıdır (63,64).

### **2.11.2. Fototerapi**

Fototerapi; genişband UVB (290-320 nm), darband UVB (311-313 nm), 308 nm excimer lazer, UVA1 (340-400 nm) ile ışımayı kapsamaktadır (65). Fototerapi özellikle epidermiste bulunan T hücrelerde selektif azalmaya neden olmaktadır. İmmun yanıtı Th1'den Th2'ye yöneltir (10). Işık endojen kromoforlar tarafından emilir ve bu UV emen biyomoleküllerle oluşan fotokimyasal reaksiyon bir dizi biyolojik olaya neden olur. Nükleer DNA, UVB'nin en iyi bilinen kromoforudur (65). Antijen sunan Langerhans hücrelerinin hareket kabiliyetinde azalma, T lenfosit aktivasyonunun inhibisyonu ve aktive T lenfositlerin apoptozunu artırarak anti-inflamatuar etki gösterir. Ek olarak epidermal proliferasyonda azalmaya neden olur ve DNA sentezini engeller. Anti-anjiyogenetik etkileri mevcuttur (63).

Psoralenlerin DNA ile etkileşimi sonucunda PUVA'nın etkisi görülür. Psoralen DNA çift sarmalı arasına girer. UV radyasyonu ile ortaya çıkan siklobütan fotoürünlerinin psoralen-DNA ile çapraz bağ oluşturması ile DNA transkripsiyonu engellenerek hücre siklusu durur. Psoralenler ayrıca reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol açarak doğrudan hücre membran hasarına da sebep olurlar (63).

#### **2.11.2.1. UVB**

UVB kontrendikasyonları; kseroderma pigmentozum gibi genofotodermatozlar, lupus eritematozus, tedavi kabini içinde duramayacak kadar ciddi kardiyovasküler hastalık ya da solunum sistemi hastalığı varlığı, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis, fototoksik ilaç kullanımınıdır. Deri kanseri öyküsü, atipik nevüs sendromu, ailede deri kanseri öyküsü, radyoterapi öyküsü, fotoindüklenen ya da iyi kontrol altında olmayan epilepsi varlığı göreceli kontrendikasyonları oluşturur (63).

Başlangıç tedavi dozu için MED(minimal eritem dozu)'in %70'i tavsiye edilir. Tedavi haftada 2-5 gün uygulanır. Genellikle 20 ile 36 seans db-UVB tedavisi psoriasisde düzelmeye için yeterli olmaktadır. En sık görülen yan etki eritem gelişmesidir. Kaşıntının eşlik ettiği kserozis, bazen büll oluşumu ve herpes simplex virüs sıklığında artış diğer yan etkileridir. Uzun vadede fotoyaşlanma ve karsinogenez görülebilir. Dar band UVB fototerapisinin karsinogenik etkisini tahmin etmek için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır (63,65). Retinoidler UVB'nin etkisini artırır ve karsinogenez potansiyelini azaltır (10).

#### **2.11.2.2. PUVA**

Psoralenler ile uzun dalga boylu UVA'nın kombine kullanımınıdır. Psoralenler oral ya da topikal olarak kullanılabilir. Oral psoralenler 8-metoksipsoralen (8-MOP), 5-metoksipsoralen (5-MOP) ve trimetilpsoralen(TMP)'dir. Topikal olarak ise 8-MOP ve TMP kullanılabilir. PUVA için kesin kontrendikasyon oluşturan durumlar UVB'dekine ek olarak gebelik ve laktasyon, göreceli olarak kontrendikasyon oluşturan diğer durumlar ise ciddi böbrek ve karaciğer yetmezliğidir (63).

8-MOP 0.6-0.8 mg/kg dozunda maruziyetten 1-3 saat önce oral yoldan alınır. Başlangıç dozu deri tipine göre ya da minimal fototoksosite dozuna (MFD) göre belirlenir. Tedaviye MFD'nin %70'i ile başlanması önerilmektedir. Tedavi sıklığı haftada 2-4 arasında değişmektedir (65).

PUVA ile oluşabilen akut yan etkiler arasında; kaşıntı, kuruluk, fotoonkoloz, subungual kanama ve PUVA ağrısı yer almaktadır. Psoralen ile ilişkili yan etkiler; mide bulantısı, kusma, baş ağrısı, bronkokonstriksiyon ve baş ağrısıdır. Katarakt riski nedeniyle psoralen alımından itibaren 24 saat göz koruması gereklidir. Uzun dönem yan etkileri arasında; hipertrikoz, PUVA lentijinleri, fotoyaşlanma ve fotokarsinogenez yer almaktadır. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında PUVA, SHK riskini 30 kat, BHK riskini ise 5 kat artırmaktadır. PUVA sırasında genital koruma büyük önem taşımaktadır. (63).

### 2.11.3. Sistemik Tedavi

#### 2.11.3.1. Retinoidler

Oral retinoidler A vitamini türevleri olup; etretinat, asitretin ve izotretinoin psoriasis tedavisinde yıllardır kullanılan formlarıdır (66). Günümüzde ikinci kuşak sistemik retinoid olan asitretin psoriasis tedavisinde tercih edilen retinoiddir (67). Antiproliferatif ve immunmodulator etkinliği mevcuttur. 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 gerekirse doz artımı yapılması ve devamında 0.5-0.8 mg/kg dozunda kullanılması önerilmektedir. Maksimum dozu 1 mg/kg'dır. Klinik yanıt 4-8 hafta içinde alınır.

Tedavi öncesi karaciğer fonksiyon testleri (ALT,AST,GGT,ALP,bilirubin), serum trigliserid ve kolesterol, açlık kan şekeri, tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri (BFT), gebelik testi ve tedavi uzun süreli olacaksa spinal radyografinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Tedavi süresi boyunca hastalardaki mukokutanöz yan etkiler, serum kolesterol/trigliserid ve karaciğer enzimleri (ilk 2 ay ayda bir, sonra 2 ayda bir), kreatin (ileri yaş ve sınırda renal bozuklukta 3 ayda bir), ayda bir gebelik testi (ilaç kullanırken ve kesildikten sonraki 3 yıl boyunca), spinal X-ray'in (yılda bir) değerlendirilmesi önerilmektedir (63,66,67).

Orta ve ağır karaciğer yetmezliği, ağır böbrek yetmezliği, gebelik, emzirme, ilaç kullanımı ve kesildikten sonraki 3 yıl boyunca kontrasepsiyon garantisi vermeyen üreme çağındaki kadınlarda, kontrol edilemeyen hiperlipidemi, eş zamanlı hepatotoksik ilaç kullanımı (metotreksat gibi), kontrolsüz DM, alkol bağımlılığı, yetersiz hasta uyumu, alkolizm, kan bağışçısı olma kontrendikasyonlarını oluşturur (67). Keilit, kserozis, göz ve burun kuruluğu, epistaksis, saç dökülmesi, hiperlipidemi, hepatotoksisite, diffüz idiyomatik hiperosteoz, teratojenite, psödötümör serebri, psikiyatrik bozukluklar, gece körlüğü, kas ve eklem ağrıları, bulantı, karın ağrısı, paronişi, parestezi, anormal karaciğer fonksiyon testleri yan etkilerini oluşturmaktadır (66,67). Psödötümör serebri riskini artırabileceğinden tetrasiklinlerle birlikte kullanımı kontraendikedir. Yüksek doz vitamin A ile birlikte kullanılmamalıdır. Metotreksat ile birlikte kullanımı hepatotoksisite riskini artırmaktadır. Düşük doz progesteron (minipil) ile birlikte kullanımı halinde ilacın kontraseptif etkisinin düşmesine sebep olmaktadır (63).

### 2.11.3.2. Metotreksat

1972 yılında psoriasis tedavisinde FDA onayı alınan metotreksat (MTX) ciddi, tedaviye dirençli, orta şiddetli psoriasis yanı sıra; püstüler, eritrodermik formlar ve psoriatik artritte de endikedir (66, 68). MTX'in psoriasisteki temel etki mekanizmaları; antiproliferatif ve immunmodulator etkileridir. Folik asit analogu olan MTX folik asit antagonisti gibi davranır. Dihidrofolat redüktaz (DHFR) ve timidilat sentaz yanı sıra pürin sentezinde yer alan diğer enzimleri de inhibe eder. Böylece indirgenmiş folatın hücre içi rezervleri tükenir bu da transmetilasyon reaksiyonlarını etkiler. Timidin ve pürin sentez inhibisyonu DNA ve RNA sentezinin baskılanmasına yol açar. Diğer immunsupresif etkileri; T ve B lenfositlerin inhibisyonu, proinflamatuvar sitokinlerin supresyonu, nötrofil ve monositlerin kemotaksis inhibisyonudur. Keratinositlerin apoptozunu indükler (63, 66, 68, 69).

Psoriasis tedavisinde iki farklı doz şeması sık kullanılmaktadır. Birinci şema haftada bir kez 7.5-25 mg/hafta dozunda oral, intravenöz, intramuskuler veya subkutanöz yolla uygulamadır. Alternatif olarak 12 saatlik aralarla 3 doza bölünmüş olarak verilebilir. Yapılan çalışmalar haftalık tek doz oral uygulamanın intermitan oral uygulamaya göre yan etki profilinin daha iyi olduğunu göstermiş (69). Mtx tedavisine 2.5-5 mg/hafta test dozunun ardından 7.5 mg/hafta ile başlanmakta ve sıklıkla maksimum 22.5 mg/hafta dozuna çıkılmaktadır. Remisyon sağlandıktan sonra mümkün olan en düşük doz seçilerek tedavi devam ettirilir. Doz artışlarında klinik etkinin başlaması 4-8 hafta sürebilir. Tedaviye folik asit eklenmesi etkinliği azaltmadan toksisiteyi azaltmaktadır. Folik asit kullanımıyla ilgili farklı görüşler bulunmaktadır. Folik asitin 1-5 mg/g dozunda, MTX'in alınmadığı günlerde kullanımı daha çok taraftar bulmaktadır. (66,68).

MTX kullanımını sınırlayan en önemli yan etki hepatotoksisitedir. Karaciğer hasarı için düşük risk grubundaki hastalarda 3.5-4 gram kümülatif doza ulaşıncaya karaciğer biyopsisi ya da tedavinin kesilmesi önerilmektedir. Uzun süreli tedavi planlanıyorsa başlangıçta ve kümülatif doz 1-1.5 g olunca biyopsinin tekrarlanması önerilmektedir. Serum prokollojen 3 aminoterminal propeptid (P3NP) ve yüksek çözünürlüklü ultrasonografi, karaciğer fibrozisi için belirteç olarak kullanılmaktadır. Bulantı, karın ağrısı, halsizlik, anoreksi, stomatit, saç dökülmesi, transaminaz yüksekliği sık görülen yan etkilerdir. Renal fonksiyon bozukluğu olan, ileri yaş hastalarda miyelosupresyon riski artmıştır. Bu açıdan hastalar iyi monitorize edilmelidir. Gastrointestinal ülser, ateş, enfeksiyonlar, depresyon, nefrotoksisite görülebilir. İnterstisyel pnömoni, alveolit ve pulmoner fibrozis çok nadir

görülen yan etkilerdendir. MTX düşük indükleyici ve teratojeniktir. MTX kullanan kadın ve erkeklerde ilaç kesildikten 3 ay sonrasına kadar kontrasepsiyon önerilir (63,66,68).

MTX; çocuk sahibi olmayı planlayan kadın ve erkek, gebe, emziren hastalarda, ciddi karaciğer ve böbrek hastalığı olanlarda, şiddetli ve/veya aktif enfeksiyöz hastalığı olanlarda (tbc, piyelonefrit gibi), ciddi anemi, lökopeni veya trombositopeni mevcudiyetinde, ciddi alkol tüketimi, immünyetmezlik , aktif peptik ülser ve belirgin azalmış akciğer fonksiyonu mevcudiyetinde kesin kontrendikedir. Rölatif kontrendikasyonları; yaşlı, uyumsuz hastalar, hafif-orta karaciğer ve böbrek disfonksiyonu veya ülseratif kolit veya öyküsünde hepatit, malignite, gastrit, DM ve konjestif kalp yetmezliği olması (68,69).

Tedaviye başlamadan önce fizik muayene ve öykü dışında; hemogram, KCFT, BFT, TİT, HBV/HCV/HIV serolojisi, PPD, akciğer filmi, batın USG, P3NP, gebelik testi yapılmalıdır. Tedavi süresince hemogram, KCFT, BFT, TİT, P3NP takibi yapılmalıdır. Akut toksisite bulguları; miyelosupresyon, oral mukozada ülserasyon, nadiren kutanöz nekrozdur. Toksikiteden şüphelenilirse hastaya acilen folinik asit (kalsiyum lökovorin) 20 mg intravenöz ya da intramuskuler olarak uygulanıp serum MTX düzeyine göre idame doz verilmelidir. (63,66,68).

### **2.11.3.3. Siklosporin**

Siklosporin, 1970 yılında antifungal tedavi için araştırma yapılırken Tolypocladium inflatum mantarından izole edilmiştir. 1976 yılında potent bir immunsupresif ajan olduğu, 1978 yılında renal tranplant alıcılarında rejeksiyonun engellenmesinde etkili olduğu, 1979'da psoriasisde etkili olduğu saptanmıştır. 1997 yılında psoriasis tedavisinde kullanılmasının FDA onayı alınmıştır (70).

Siklosporin siklofiline bağlanarak siklosporin/siklofilin kompleksi oluşturur. Kalsinörine bağlanan bu kompleks kalsinörünü inhibe ederek aktive T lenfositlerin nükleer faktörlerine bağlı sinyal ileti yollarını bloke eder. Epidermis ve dermiste lenfosit ve makrofajları azaltır, T hücre, doğal öldürücü hücreler ve antijen sunan hücrelerin aktivasyonunu inhibe eder. reversible etkiye sahip olup, miyelotoksik değildir (66,70).

Başlangıç dozu 2.5-3 mg/kg/gündür. Dört hafta aynı dozda kalındıktan sonra hastalık kontrol altına alınana kadar 0.5 mg/kg/g dozlarla maksimum 5 mg/kg/gün dozuna kadar

artırılabilir. Etkisi hızlı başlamaktadır. Plak psoriasis dışında; püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis ve tırnak psoriasisinde de etkilidir. Gebelikte kullanım güvenilirlik düzeyi C olup, şiddetli püstüler psoriasisde kullanılabilir. Çocuklarda dirençli psoriasisde maksimum doz 3.5 mg/kg/gün şeklinde kullanılabilir (66,68).

Etkisinin hızlı başlamasından dolayı tedavinin indüksiyon döneminde kullanılır. En önemli yan etkileri nefrotoksisite, hipertansiyon ve immünsupresyondur. Böbreklerde afferent arteriollerde vazokonstriksiyona neden olarak glomerüler filtrasyonu azaltır; serum üre, kreatin düzeyleri yükselirken kreatin klirensi azalır. Genelde tedaviye ara verilmesiyle değerler normale dönerken bazen proksimal tübül veya afferent arteriolde düzelmesi mümkün olmayan yapısal değişikliklere neden olabilir. Bazal serum kreatin değerinde %30'un altında artışın saptanması uygun sıvı alımı ile yönetilebilir. %30'un üzerindeki artışlarda kreatin normal sınırlarda olsa bile %25'lik doz azaltımı önerilmektedir. Artış bir ay içinde kontrol altına alınamazsa tedavi sonlandırılmalıdır. 12 haftalık kısa tedaviler uzun rejimlere göre renal toksisite riskini düşürür. 2 yıldan uzun, kesintisiz siklosporin kullanan hastalarda irreversibl böbrek hasarı gelişme riski yüksektir. Hipertansiyon gelişme riski doz ve tedavi süresi ile yakından ilişkilidir. Yeni gelişen hipertansiyon durumunda siklosporin dozunun %25-50 azaltılması önerilir. Siklosporin kullanırken ilk tercih edilmesi gereken antihipertansifler amlodipin gibi kalsiyum kanal blokörleridir. Tiazid diüretikleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri, potasyum tutucu diüretiklerin hipertansiyon ve nefrotoksisite riski nedeniyle kullanımı önerilmemektedir. Normalleşmeyen kan basıncı siklosporin tedavisinin keilmesini gerektirebilir. Siklosporin tedavisi sırasında magnezyum ve potasyum düzeyleri izlenmelidir. Potasyum 5.5'un üzerine çıkarsa tedaviye ara verilmelidir. Magnezyum eksikliği durumunda takviye yapılmalıdır. İmmünsupresif olduğundan dolayı enfeksiyon ve malignite riskini arttırabilir. Siklosporin kullanan hastalar deri kanseri ve lenfoproliferatif hastalıklar açısından takip edilmelidir (66,68).

#### **2.11.3.4. Fumarik Asit Esterleri**

Fumarik asit esterleri 1950'nin sonlarından beri psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Kuzey Avrupa'da yaygın olarak kullanılmaktayken ülkemizde bulunmamaktadır. Ana aktif içeriği dimetilfumarattır (DMF). DMF intraselüler tiollerle etkileşerek indirgenmiş glutatyonda artışa yol açarak redoks-hassas kinazların inhibisyonuna ve sonuç olarak nükleer faktör kappa B (NFkappaB) inhibitörünün fosforilasyon ve ubikinonizasyonun inhibisyonuna neden olmaktadır. Birçok proinflamatuvar sitokin ve adezyon molekülünü kodlayan genlerin

transkripsiyonunda önemli rol oynayarak güçlü antiinflamatuvar etkiye neden olur. Sitokin profilinde Th1'den Th2'ye değişim oluşturur ve keratinosit proliferasyonunu engeller.

0.4-0.8 gr/gün dozu çoğu hastada yeterli olmaktadır. Doz düşükten başlanarak yavaşça yükseltilir.

En sık görülen yan etkiler gastrointestinal yakınmalar ve flushingdir. Bunların dışında transaminaz yükselmesi, lenfositopeni ve eozinofili görülebilir. Renal bozukluklar bildirilmiştir. Kronik veya şiddetli karaciğer ve böbrek hastalığı, şiddetli gastrointestinal hastalık, gebelik ve laktasyonda kullanılması kontrendikedir (68,71).

#### **2.11.4. Biyolojik Ajanlar**

TNF-alfa, psoriasis patogenezinde merkezi rol oynayan proinflamatuvar sitokin olduğundan bu sitokinin blokajı ile psoriasis başarı ile tedavi edilmektedir. Monoklonal antikolar '-mab' eki ile sonlanır. Bunlar arasında infliksimab gibi kimerik yapıda bulunan antikolar '-iksimab' ekini alır. Reseptör proteinleri ise '-cept' son eki ile tanınır. Biyolojik tedavide anti-TNF ajanlardan etanersept, infliksimab, adalimumab ve interlökini hedefleyen ustekinumab ülkemizde psoriasis tedavisinde onaylıdır. Konvansiyonel sistemik tedavilere yanıtız veya bu tedavilerin kontrendike olduğu orta-şiddetli psoriasis ve ileri, stabil olmayan, yaşamı tehdit edici eritrodermik veya jeneralize püstüler psoriasisde kullanımı endikedir.

Biyolojik tedaviye başlamadan önce ayrıntılı anamnez, fizik muayene, daha önce psoriasis için kullandığı ilaçlar, eşlik eden hastalıklar, sürekli kullandığı ilaçların değerlendirilmesi gerekmektedir. Anamnezde akut ya da kronik tüberküloz, kendisinde ve ailesinde demiyelinizan hastalık ya da malignite olup olmadığı, kadın hastalarda gebelik sorgulanmalıdır. Aktif enfeksiyonlar, aktif tüberküloz, immünsupresif tedavi, malignite varlığı, gebelik/laktasyon, demiyelinizan hastalıklar, derece 3 ve 4 konjestif kalp yetmezliği (KKY), ilaç hipersensitivitesi varlığında ilacın başlanması mutlak kontrendikedir. 350 seanstan fazla UVB, 200 seanstan fazla PUVA tedavisi ve özellikle arkasından siklosporin kullanmış hastalar, HIV pozitif veya AIDS'li hastalar, hepatit C veya B pozitif hastalar, derece 1 ve 2 KKY, rekürren enfeksiyonlar ve canlı aşılarda rölatif kontrendikasyonları oluşturur.



Tüberküloz açısından değerlendirme anamnez, fizik muayene, akciğer filmi, PPD testi, Quantiferon testini içermektedir. Akciğer filminde tüberküloz sekeli olması, tüberküloz açısından yüksek riskli sağlık personeli olunması ve tedavi öncesi yapılan PPD değerinin  $\geq 10$  mm olması, PPD 5-10 mm arası ve Quantiferon testi pozitif olması durumunda biyolojik tedaviden bir ay önce başlayarak 9 ay boyunca koruyucu tedavi olarak 300 mg/gün izoniazid (INH) kullanılmalıdır. Biyolojik tedavi kullanan hastalar her 3 ayda bir ve tedavi bittikten 6 ay sonrasına kadar tüberküloz açısından klinik olarak izlenmesi, yılda bir PPD ve akciğer grafisi ile takip edilmesi önerilmektedir.

Biyolojik tedavi alan hastalar her vizitte özellikle lenfoma ve deri kanserleri olmak üzere maligniteler açısından izlenmelidir.

Gebe kalma potansiyeli olan hastalarda tedavi süresince ve sonrasında 6 ay boyunca kontrasepsiyon uygulanmalıdır. Gebelik ve laktasyon döneminde biyolojik ajan kullanımı ile ilgili randomize klinik çalışmalar mevcut olmadığı için bu hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışma ve yayınlarda anti-TNF ajanların sadece 2. ve 3. trimesterde olmak üzere topikal tedavi ve dar band UVB'den sonra 3. seçenek olarak verilebileceği vurgulanmaktadır.

Biyolojik tedaviye başladıktan sonra canlı aşılardan uygulanmamaktadır. Tüm aşılardan tedaviye başlanmadan en az 15 gün önce yapılmalıdır (68,72).

Biyolojik tedaviye başlanmadan önce hepatit B, hepatit C, HIV taraması yapılmalıdır (68).

Majör cerrahi müdahale gereken durumlarda biyolojik ajanlar geçici olarak kesilir, hasta normale döndükten sonra tedaviye tekrar başlanabilir. Minör yanık ve travmalarda ilaç kesmeye gerek yoktur. Diş çekimi veya tedavisinde müdahale majör bir girişim ise ilaç kesilmeli, minör ise ilaç kesimine gerek duyulmamaktadır. Bu klinisyenin görüşüne ve hasta bazında değerlendirilir (68).

Günümüzde pediatrik psoriasisde etanercept onaylı anti-TNF ajandır.

Biyolojik ajanlarla tedavi sırasında hastalar ilk üç ayda bir, sonra üç ayda bir fizik muayene ile kontrol edilmelidir. Tedaviye devam kararı 12. haftada değerlendirilmeli, yanıt varsa devam edilmeli, ardından 3-6 ayda bir izlenmelidir. Tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı, tam idrar testi, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit belirteçleri, CRP, anti-HIV testi, gebelik testi, akciğer filmi, tüberkülin deri testi (PPD), Quantiferon tbc tetkikleri yapılmalıdır.

Hastanın kontrollerinde üç ayda bir tam kan sayımı, tam idrar tahlili, sedimentasyon, ALT, AST, serum kreatinin, CRP; yılda bir PAAG ve hepatit B ve C testi tekrarlanmalıdır (68).

#### **2.11.4.1. Adalimumab**

Adalimumab, tamamı insan monoklonal antikordur. İnsan IgG1'e bağlanan hafif ve ağır zincirlerden oluşan değişken bölgeleri TNF- $\alpha$ 'ya özgüdür. 2008 yılında psoriasis tedavisinde FDA onayı almıştır.

Hem çözünür hem de transmembran TNF- $\alpha$ 'ya bağlanarak TNF- $\alpha$ 'nın reseptörüne bağlanmasını engeller (63,68,72).

Adalimumab subkutan yolla birinci hafta 80 mg, 1 hafta sonra 40 mg ve ardından 2 haftada bir 40 mg dozunda uygulanır.

Etkinliği yaklaşık olarak 4-8 hafta içinde görülmekte ve 16. Haftada maksimuma ulaşmaktadır. PAŞİ 75 ulaşma oranı yaklaşık %75-80 arasında saptanmıştır (72).

En sık yan etkisi enjeksiyon alanında ağrıdır fakat genellikle tedavinin ilk 2 ayında kendiliğinden gerilemektedir. Diğer sık görülen yan etkiler; baş ağrısı, nazofarenjit, rinit, bronşit, trigliserid artışı, dispepsi, bulantı, morbiliform deri döküntüleri, üriner sistem enfeksiyonları ve yorgunluktur. Pnömoni, septik artrit, post-operatif enfeksiyonlar, erizipel, divertikülit ve septik artrit gibi şiddetli enfeksiyonlar da izlenebilmektedir. Ürtiker, transaminazlarda yükselme, püstüler dermatit gelişimi, kaşıntı, anjiyoödem, trombositopeni, lökopeni, KKY'de kötüleşme, malignite riskinde artış, tüberküloz reaktivasyonu nadir olarak görülmektedir. Adalimumab otoantikor gelişimine ve nadiren lupus benzeri tabloya yol açabilir. Psoriasis ve hepatit C birlikteliğinde adalimumab kontrendike değildir fakat bir gastroenteroloji uzmanı eşliğinde takip ve tedavi süresince viral yük monitarizasyonu gerekmektedir (68,72).

Kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte adalimumab ile düşük doz metotreksatın (7.5-10 mg/hafta) birlikte kullanıldığında etkinliğin arttığı ileri sürülmektedir (68).

#### **2.11.4.2. İnfliksimab**

İnfliksimab kimerik (insan/fare) monoklonal IgG1 antikordur. Hem çözünür hem de transmembran TNF-alfa moleküllerine bağlanır ve kompleman fiksasyonu ile antikor aracılı

sitolize yol açar. Selektif immüsupresanlar grubundadır. Ülkemizde psoriasis için 2007 yılında onay almıştır (63,68,72).

Doz ayarı vücut ağırlığına göre yapılır. İnfliksımab 0., 2. Ve 6. Haftalarda ve ardından her 8 haftada bir 5 mg/kg dozunda 2-3 saat içinde infüzyon şeklinde uygulanır.

Klinik etki 1-2 hafta içinde gözlenir. Hastaların yaklaşık %80'inde 10. haftada PAŞİ 75'e ulaşılır ve bu yanıt yaklaşık 24 hafta devam eder. İnfliksımab klinik etkisinin hızlı olması ile karakterizedir fakat zaman içinde klinik etkide azalma gerçekleşebilir (72).

En sık yan etkiler infüzyonla ilişkili reaksiyonlar olup infüzyon sırasında ya da hemen sonrasında ürtiker, ateş, kan basıncı değişiklikleri ve nadiren anafilaksi görülebilir. İnfüzyon reaksiyonları genelde 2. veya 3. infüzyonda ortaya çıkar. Baş dönmesi, ürtiker, terleme, başağrısı, çarpıntı, kusma, göğüste rahatsızlık hissi, dispne gibi semptomlarla seyreden hafif ve orta şiddetli reaksiyonlarda infüzyon hızı yavaşlatılarak, hastalara antihistaminik, parasetamol verilmeli ve daha sonra vital bulgulara göre infüzyon hızı arttırılmalıdır. Şiddetli reaksiyonlarda ise infüzyon durdurularak oksijen verilmeli, hastalara adrenalin, antihistaminik ve kortikosteroid yapılmalı, vital bulgular kontrol edilerek ve fayda/risk oranı gözetilerek klinik duruma göre yavaş infüzyona geçilmeli, hastalar kontrol altında tutularak infüzyona devam edilmelidir. Sonraki infüzyonlardan önce ise antihistaminikler, parasetamol ve kortikosteroidlerle premedikasyon yapmak gerekmektedir. İnfüzyon reaksiyonlarının görülmesi insan antikimerik antikorların gelişimi ile ilişkili olduğundan infüzyon dozlarının düzenli aralıklarla uygulanması ve infliksımab tedavisi ile beraber düşük doz metotreksat (5-10 mg/hft) veya azatiyopürin gibi immün baskılayıcı klasik bir ajanın birlikte kullanılması infüzyon reaksiyon insidansını da düşürecektir. Uzun süre ara verilip tedaviye tekrar başlayanlarda artralji, miyalji, Quincke ödemi ve diğer akut reaksiyonlar gözükülebilir (68,72).

#### **2.11.4.3. Etanersept**

Etanersept, TNF- $\alpha$ 'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini kompetitif olarak inhibe eden rekombinant insan reseptör füzyon proteimidir. TNF- $\alpha$  aracılı hücresel yanıtı engelleyerek TNF- $\alpha$ 'nın etkilediği diğer proinflamatuvar sitokinlerin aktivitelerini düzenler. Artrit, Crohn hastalığı ve psoriasis gibi birçok inflamatuvar hastalık tedavisinde kullanılmaktadır. Konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen orta-şiddetli psoriasis tedavisinde ve bu tedavilerin kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda kullanılmaktadır (68,72).

Psoriasisde onaylanmış tedavi şeması ilk 12 haftada haftada iki kez 50 mg subkutan (100 mg/hafta) ve takiben 50 mg/haftadır. İlk 12 haftada PAŞİ 50 yanıtına ulaşmayan hastalarda tedavi kesilmelidir. Tedavi kesildiğinde rebound etki minimaldir ve gereksinim oldukça tedavi tekrar başlanabilir. Pediatrik psoriasisde günümüzde kullanım onayı olan tek anti-TNF ajandır. Çocuk olgularda (4-17 yaş) dozaj haftalık 0.8 mg/kg (maksimum 50 mg)'dır (72).

En sık görülen yan etkileri; enjeksiyon reaksiyonları, baş ağrısı, üst solunum yolları enfeksiyonu, bronşit ve deri enfeksiyonlarıdır. Anemi, lökopeni, nötropeni, pansitopeni, vaskülit, subakut ve diskoid lupus eritamatozus, demiyelinizan hastalık, tüberküloz, aplastik anemi nadiren karşımıza çıkan yan etkileridir. Etanersept kullanan hastalarda meme, akciğer, lenfoma, skuamoz hücreli karsinom, malign melanom ve hematolojik malignite olguları bildirilmiştir. Etanersept kullanan ve özellikle ailesinde malignite öyküsü olan hastalar periyodik olarak malignite açısından değerlendirilmelidir (68,72).

Metotreksat ile kombinasyonu etkinliği artırabilir. Asitretin ile kombinasyonu asitretinin tek başına kullanımından daha etkili bulunmuştur (68).

#### **2.11.4.4. Ustekinumab**

Ustekinumab; tamamen insan IgG1 rekombinant monoklonal antikorudur. IL-12 ve IL-23 sitokinlerin ortak p40 alt birimlerini yüksek spesifite ve benzerlikle bağlar. Siklosporin, metotreksat ve PUVA gibi sistemik tedavilerin fayda sağlamadığı, kontrendike olduğu ya da tolere edilemediği durumlarda orta-şiddetli psoriasis tedavisinde onaylanmıştır.

Ustekinumab IL-12 ve IL-23'ün p40 subünitesine bağlanır. Böylece IL-12Rβ1 reseptörünün doğal öldürücü hücreler ve T lenfositleri ile etkileşimi önlenir. Bu nedenle Th1 ve Th17 hücrelerinin IL-2 ve IL-23 kaynaklı sinyallere bağlı olgunlaşma ve dağılması gerçekleşmez.

Kronik plak psoriasisde 45 mg, 100 kg ve üzerindeki hastalar için ise 90 mg dozunda uygulanır. Uygulama, 0. ve 4. haftalarda subkutan enjeksiyonu takiben 12 haftada bir şeklindedir.

Sık rastlanan yan etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, artralji, öksürük, baş ağrısıdır. Enjeksiyon yeri reaksiyonları nadirdir. Nötralizan antikor gelişimi sık değildir (%5) (68,72)

## 2.12. Psoriasis Şiddet Değerlendirmesi

Psoriasis yüksek prevalansa sahip, tekrarlamalarla seyreden, önemli derecede morbidite ve yüksek ekonomik maliyete sebep olan kronik seyirli bir dermatozdur. Hastalık şiddetinin tanımlanması; uygun, güvenli, etkin ve memnuniyet verici tedavilerin uygulanmasında rehber görevi görmektedir. Son yıllarda psoriasis tedavisinde birçok yeni ilaç kullanılmaya başlanmıştır (68,73). Günümüzde psoriasis tedavisinde yeni gelişmelerin olması yapılan klinik çalışmalarda hastalık şiddetinin değerlendirilmesinin önemini arttırmıştır. Psoriasis şiddetini objektif olarak ölçmeye yönelik çalışmalar yapılmakla birlikte henüz en iyi yöntem tanımlanmamıştır (74). Naldi ve arkadaşları 1977 ve 2000 yılları arasında yapılan psoriasis tedavisi ile ilgili 249 randomize klinik çalışmanın 171'inde 44 farklı skorlama sistemi kullanıldığını ve bu skorlama sistemleri içinde en çok kullanılanın PAŞİ (83 çalışmada, %33.3) olduğunu belirtmiştir (75). Puzenat ve arkadaşları mevcut psoriasis şiddet ölçeklerinin ideal skor için gereken tüm validasyon kriterlerini karşılamadığını belirtmişlerdir. Ölçüm yöntemlerinin çoğu hekimin değerlendirmesine dayanırken SAPASİ hasta tarafından skorlanır ve daha subjektif ve daha az zorlayıcıdır(76). Burada en sık kullanılan ölçeklerden bahsedilecektir.

### 2.12.1. Psoriasis Alan Şiddet İndeksi, PAŞİ ( Psoriasis Area Severity Index, PASİ)

PAŞİ kronik plak tip psoriasisde retinoid tedavisini değerlendirmek için 1978 yılında Fredriksson ve Pettersson tarafından geliştirilmiştir. Psoriasisın diğer klinik türlerini değerlendirmede uygun değildir. Lezyonların hem şiddeti, hem de alanı dört ayrı anatomik bölge (baş-boyun, gövde, üst ekstremité ve alt ekstremité) için ayrı olarak değerlendirilmektedir. Eritem, skuam ve endurasyonun şiddeti 5 puan üzerinden skorlanır. 0'da hiç tutulum yokken, 1'de hafif, 2'de orta, 3'te şiddetli ve 4'te çok şiddetli tutulum vardır. Tutulan alanın yüzdesi 0-6 arasında puanlanır. 0'da hiç tutulum yokken, 1'de %1-9, 2'de %10-29, 3'te %30-49, 4'te %50-69, 5'te %70-89 ve 6'da %90-100 tutulum vardır. PAŞİ hesaplanırken 4 anatomik bölge, tüm deriye oranına göre değerlendirilir. PAŞİ skoru 0-72 arasında değişir (77,78,79).

PAŞİ uzun yıllardır kullanılmakta olan bir skaladır. Hastalık şiddetini ölçmede büyük ölçüde altın standart olarak kabul edilmekte ve klinik araştırmalarda sonuç ölçümü olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle PAŞİ diğer yöntemlerin kıyaslanabileceği uygun referans

skorlama sistemidir (77,78). Puzenat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada değerlendirme yöntemlerinin hiçbirinin tüm validasyon kriterlerini kapsamadığı görülmüş. Fakat PAŞİ en çok çalışılan ve en çok valide edilen yöntem olduğundan psoriasis şiddetinin bilimsel ve klinik skorlamasında kullanılması önerilmiştir (76).

Bunun yanı sıra PAŞİ değerlendirmesinde, minimal vücut yüzey alanı tutulumlu hafif-orta şiddetli hastalıkta sensitivitesinin düşük olması, el, turnak, ayak, yüz ve genitaldeki lezyonları değerlendirmemesi, hastalığın hayat kalitesine etkisini veya komorbiditeleri değerlendirmemesi, tutulan yüzey alanını değerlendirmesinin değişken olması (örneğin tutulan yüzey alanı %9'dan %10'a çıkarsa PAŞİ iki katına çıkmaktadır) testin dezavantajları arasındadır. Bu dezavantajlar, psoriasis değerlendirmesinde PAŞİ'nin tek başına yeterli olmayacağını düşündürmüştür. Klinik araştırmalarda PGA, BSA ve PAŞİ'nin birlikte kullanılması önerilmektedir. Fakat Robinson ve arkadaşlarının PAŞİ ve PGA değerlerinin korele olup olmadığını saptamak amacıyla, biyolojik ajanlarla tedaviyi ele aldıkları 30 randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarını inceledikleri metaanaliz çalışmasında; PGA'nın mevcut değişkenliği ve iki ölçeğin daha fazla zaman ve enerji gerektirmesi nedeniyle, büyük klinik çalışmalarda orta ve şiddetli psoriasisın değerlendirmesinde PAŞİ'nin tek başına kullanılmasının daha sağlıklı olacağı vurgulanmıştır. Bununla beraber; terapotik etkinliğin azalması her iki yöntemi uyumsuz hale getirdiğinden; faz 2 çalışmalarda her iki yöntemin birlikte kullanılması önerilmiş, buna karşılık en az %25 hastada PAŞİ 75'i sağladığı daha önce ispatlanmış ilaçların faz 3 çalışmalarında ise tek başına PAŞİ'nin yeterli olacağı belirtilmiştir (74).

### **2.12.2. Vücut Yüzey Alanı, VYA (Body Surface Area, BSA)**

VYA, dokuzlar kuralı ile ya da tutulan alanın, hastanın kaç avuçiçi sayısına eşit olduğu hesaplanarak değerlendirilir. Planimetrik ölçümler bir elin total vücut alanının % 0.70-0.76'ı kadar olduğunu öne sürse de dekadlar boyunca hastanın avuçiçinin total vücut alanının %1'i kadar olduğu kabul edilmektedir (79). Dokuzlar kuralına göre baş, boyun, her iki kol, bacak ön ve arka yüz %9 olarak kabul edilirken, genital bölge %1 olarak değerlendirilir (73). Gözlemciler arası yüksek değişkenlik olması önemli bir sorundur. Psoriatik lezyonların şiddetini değerlendirmedeğinden tek başına VYA plak tip psoriasis şiddetini ölçmede yeterli değildir (79).

### 2.12.3. Hekimin Global Değerlendirmesi, HGD ( Physician's Global Assesment, PGA)

PAŞİ'den sonra klinik çalışmalarda psoriasis şiddetini ölçmek için en sık kullanılan yöntem HGD'dir (80). Hastalık şiddeti hakkında subjektif bir değerlendirme yapılmasını sağlayan basit bir yöntemdir. Bu yöntem daha az objektiftir fakat PAŞİ'ye göre avantajı daha pratik uygulanması ve kolay anlaşılabilir olmasıdır (77).

Psoriasis lezyonlarındaki eritem, deskuamasyon ve endurasyona bakılarak yapılan ortalama bir değerlendirme şeklidir. Vücut yüzey alanı veya lezyonun bulunduğu lokalizasyon önem teşkil etmez (73, 74). Klinisyenlerin hastalığın o anki aktivitesini değerlendirmesini sağlayan statik HGD ya da hastalığın başlangıcından itibaren olan değişimini değerlendiren dinamik HGD formları mevcuttur. HGD 4 nokta veya 10 nokta skalasına kadar değişen geniş bir aralıkta olabilir. En çok 4 nokta ve 7 nokta skalası kullanılmaktadır (Tablo-1) (73,81).

HGD ölçümünün vücut yüzey alanını içermemesi; sadece eritem, indurasyon ve deskuamasyonu dikkate alması nedeniyle, plak tutulum şiddeti aynı olan, ancak vücut tutulum alanları farklı olan hastalarda aynı HGD sonucunun elde edilmesi gibi hatalı bir değerlendirmeye yol açabilir (78). Bu da bu testin dezavantajı olarak değerlendirilebilir.

**Tablo-1: HGD 7 Nokta Skalası**

Şiddetli	Çok belirgin plak elevasyonu, deskuamasyon ve eritem
Orta-şiddetli	Belirgin elevasyon, deskuamasyon ve eritem
Orta	Orta düzeyde elevasyon, deskuamasyon ve eritem
Hafif-orta	Lezyonların durumu hafif ile orta arası
Hafif	Hafif elevasyon, deskuamasyon ve eritem
Hafif-lezyon yok	Lezyonlar çok silik neredeyse yok
Lezyon yok	Psoriasis belirtisi yok

### 2.12.4. Diğer yöntemler

Daha sık kullanılan PAŞİ, VYA, HGD dışında; Psoriasis Uzun Tabanlı Alan Şiddet İndeksi (Psoriasis Long-based Area Severity Index, PLASI), Kendinden Yönetilen Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (Self Administered Psoriasis Area Severity Index, SAPASI), Basitleştirilmiş Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (Simplified PASI, SPASI), Salford Psoriasis

İndeks (Salford Psoriasis Index, SPI), Kafes Sistem Hekimin Global Değerlendirmesi (Lattice system Physician's Global Assessment, LS-PGA), Psoriasis Değerlendirme Şiddet Skoru (Psoriasis Assessment Severity Score, PASS) (73,81), Tedaviye Yanıt Skoru (Response to Treatment Score, RT), Hastalık Şiddetinin Dermatoloji İndeksi (Dermatology Index of Disease Severity (DIDS), Ulusal Psoriasis Kurumu Psoriasis Skor Sistemi (National Psoriasis Foundation Psoriasis Score System, NPF-PS) (76), Copenhagen Psoriasis Şiddet İndeksi (Copenhagen Psoriasis Severity Index, CoPSI) (81), Beer-Sheva Psoriasis Şiddet Skoru (Beer-Sheva Psoriasis Severity Score, BPSS) (83) literatürde bahsedilen diğer şiddet ölçekleridir.

### **2.13. Psoriasisli Hastalarda Yaşam Kalitesinin Belirlenmesi**

Psoriasisli hastalarda yapılan çalışmalarda depresyon ve intihar girişiminin ayaktan hastalarda %2.5, yatan hastalarda %7.2 olduğu bildirilmiştir. Etkiler her zaman hastalığın klinik şiddeti ile korele olmayabilir ve hafif şiddette deri bulguları bile ağır psikososyal bozukluklara yol açabilir. Yaşam kalitesini değerlendirmede kullanan ölçekler; Psoriasis İşlev Kaybı İndeksi (Psoriasis Disability Index, PDI), Hastalık Algısı Ölçeği (Illness Perception Questionnaire, IPQ) ve Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (Dermatology Life Quality Index)'dir(73).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Hastaların seçimi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Komitesi'ne başvurularak çalışma onayı alındıktan sonra, 15 Ağustos 2012 ile 15 Kasım 2012 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar kliniğine başvuran, 18 yaşından büyük, klinik ve histopatolojik olarak plak tip psoriasis tanısı almış 55 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış olmak, 18 yaşından büyük olmak, klinik olarak kronik plak tip psoriasis olmak ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu okuyup onaylamak olarak belirlendi. Kronik plak tip dışında psoriasis olan hastalar, 18 yaşından küçük hastalar, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu onaylamayan ve 3 hekim tarafından ayrı ayrı muayene edilmeyi kabul etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Araştırmaya gönüllü olarak katılmak isteyen hastalar araştırmanın amaçları ve konusu hakkında bilgilendirildi ve 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' okutulup imzalatılarak araştırmaya dahil edildi.

Süre olarak 3 farklı deneyimde olan (3 yıllık deneyim:1. kıdem, 2 yıllık deneyim: 2. kıdem, 1 yıllık deneyim: 3. kıdem) Deri ve Zührevi Hastalıklar Araştırma görevlileri tarafından PAŞİ ve HGD skorlarının hesaplandığı çalışmamızda hastaların isim-soyisim, yaş, cinsiyet, psoriasis için almakta olduğu tedavi, adres ve telefon numaraları birinci kıdem asistan tarafından olgu rapor formuna dolduruldu. İkinci ve üçüncü kıdem asistanlar olgu rapor formlarına hasta isim-soyisim ve tarihleri kaydettiler. Her hasta için, üç asistan tarafından da olgu rapor formunda PAŞİ için oluşturulan tablodaki eritem, endurasyon, skuam ve alan kısımları dolduruldu ve HGD'de karşılık gelen sayı işaretlendi. PAŞİ için matematiksel hesaplama daha sonra 3 yıllık asistan tarafından yapıldı.

### 3.2. PAŞİ ve HGD Hesaplanması

Her hastanın dermatolojik muayenesi üç asistan hekim tarafından ayrı ayrı yapıldı. Her hasta için, üç hekim tarafından da olgu rapor formunda PAŞİ için oluşturulan tablodaki eritem, endurasyon, skuam ve alan kısımları dolduruldu (Tablo-2) ve HGD’de karşılık gelen sayı işaretlendi (Tablo-3). PAŞİ için matematiksel hesaplama daha sonra 1. kıdem asistan tarafından yapıldı.

Çalışmamızda HGD 0, 1, 2 ve PAŞİ  $\leq 4$  hafif şiddetli psoriasis, HGD 3,4 ve PAŞİ 4.1-10 orta şiddetli psoriasis ve HGD 5,6 ve PAŞİ  $> 10$  şiddetli psoriasis olarak kabul edildi.

**Tablo-2: PAŞİ Hesaplanması**

PAŞİ		Eritem	Endurasyon	Skuam	Alan
Saçlı deri	0.1 x	(	+	+	) x
Gövde	0.3 x	(	+	+	) x
Üst ekstremit	0.2 x	(	+	+	) x
Alt ekstremit	0.4 x	(	+	+	) x
	Alan %			Şiddet	
	0= yok			0= yok	
	1=0-9			1=hafif	
	2=10-29			2=orta	
	3=30-49			3=şiddetli	
	4=50-69			4=çok şiddetli	
	5=70-89				
	6=90-100				

**Tablo-3: HGD Hesaplanması**

Şiddetli	Çok belirgin plak elevasyonu, skuam ve/veya eritem	6
Orta-şiddetli	Belirgin plak elevasyonu, skuam ve/veya eritem	5
Orta	Orta derecede plak elevasyonu, skuam ve/veya eritem	4
Hafif-orta	Hafif ve orta arası	3
Hafif	Hafif ölçüde plak elevasyonu, skuam ve/veya eritem	2
Hafif-yok	Hafif ve yok arasında	1
Yok	Psoriasis belirtisi yok, post-inflamatuvar hiperpigmentasyon olabilir	0

### **3.3. Verilere Uygulanan İstatistiksel Yöntemler**

Çalışmanın istatistik analizi SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, kategorik değişkenler için sıklık ve yüzde dağılımları verildi. İki grubun ortalamalarının karşılaştırmasında t- testi, spearman bağıntı analizi uygulandı.

#### 4. BULGULAR

Araştırmamız 2012 Ağustos – Kasım ayları arasında Ege Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar kliniğine başvuran psoriasis tanısı almış, gönüllü 55 katılımcı ile tamamlanmıştır. Araştırmaya katılanların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımları Tablo 1’de gösterilmiştir. Katılımcıların %45,5’i erkek, %54,5’i kadındır ( Tablo-4). Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması  $45,4 \pm 14,1$  ‘dir. Yaş grupları içerisinde, katılımcıların %34,5 ‘i 51-65 yaş arasında iken 65 yaş üzeri hastalar tüm grubun sadece %5,5’ini oluşturmaktadır.

**Tablo-4: Katılımcıların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı**

		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek</b>	25	45,5
	<b>Kadın</b>	30	54,5
<b>Yaş</b>	<b>18-35</b>	16	29,1
	<b>36-50</b>	17	30,9
	<b>51-65</b>	19	34,5
	<b>&gt;65</b>	3	5,5

Araştırmamıza katılan 55 psoriasis hastasının kullandıkları tedavi şekline göre dağılımı Tablo 5’ de gösterilmiştir. Hastalar aldıkları sistemik tedaviye göre 2 gruba ayrıldı. Birinci grup hastalar metotreksat, asitretin ve siklosporin kullananlar; ikinci grup hastalar ise adalimumab, infliksimab ve etanercept gibi biyolojik tedavi kullanan hastalardı. Hastaların; %47,3’ü topikal ajanlar, %12,7’si fototerapi, %25,5’i birinci grup sistemik ilaçlar ve %7,3’ü ikinci grup sistemik ajanlar ile tedavi alıyor olarak bulundu. Katılımcıların %7,3’ü psoriasis lezyonları için herhangi bir tedavi almıyor olarak saptandı (Tablo-5).

**Tablo-5: Katılımcıların psoriasis tedavisinde kullandıkları tedavi şekline göre dağılımı**

		N	%
<b>Tedavi</b>	Tedavi almıyor	4	7,3
	Topikal tedavi	26	47,3
	Fototerapi	7	12,7
	Birinci grup sistemik tedavi	14	25,5
	İkinci grup sistemik tedavi	4	7,3

Araştırmamızda hastalar farklı deneyimdeki üç Deri ve Zührevi Hastalıklar araştırma görevlisi tarafından ayrı ayrı değerlendirildi. Her hastaya üç hekim tarafından PAŞİ ve HGD ölçekleri uygulandı. En tecrübeli hekim birinci kıdem asistan, orta tecrübedeki hekim ikinci kıdem asistan, en az tecrübedeki hekim ise üçüncü kıdem asistan olarak belirlendi. Tablo 6’da üç farklı kıdemdeki asistan hekimin PAŞİ ve HGD psoriasis şiddet skorlaması ile ilgili birbirinden bağımsız sayısal verileri değerlendirildi. Birinci kıdem asistanın PAŞİ skor ortalaması  $12,1 \pm 8,9$ , HGD skor ortalaması  $2,7 \pm 1,3$  olarak bulundu. İkinci kıdem asistanın PAŞİ skor ortalaması  $10,0 \pm 8,0$ , HGD skor ortalaması  $2,7 \pm 1,5$ ; üçüncü kıdem asistanın PAŞİ skor ortalaması  $12,8 \pm 8,6$ , HGD skor ortalaması  $3,4 \pm 1,4$  olarak bulundu (Tablo-6).

**Tablo-6: Değerlendirmeyi yapan 3 farklı tecrübedeki hekimlerin PAŞİ ve HGD skorlarının sayısal verileri**

		Ortalama	Min.	Max.	Std. deviasyon
<b>PAŞİ</b>	1.kıdem asist.	12,1	2,2	33,4	$\pm 8,9$
	2.kıdem asist.	10,0	1,6	29,2	$\pm 8,0$
	3.kıdem asist.	12,8	2,1	30,6	$\pm 8,6$
<b>HGD</b>	1.kıdem asist.	2,7	1,0	6,0	$\pm 1,3$
	2.kıdem asist.	2,7	1,0	5,0	$\pm 1,5$
	3.kıdem asist.	3,4	1,0	6,0	$\pm 1,4$

Tablo 7’de 3 farklı kıdemdeki asistanın birbirlerinden bağımsız, aynı hastadaki PAŞİ ve HGD skorlarının korelasyonu spearman bağıntı analizi kullanılarak değerlendirildi. Bulunan bağıntı katsayısı(r); 0-0,25 arasında çok zayıf ilişki, 0,25-0,50 arasında orta derecede ilişki, 0,50-0,75 arasında iyi derecede ilişki ve 0,75-1,00 arasında çok iyi derecede ilişki olarak kabul edildi.  $p<0,05$  bağıntının istatistiksel olarak önemli olması olarak kabul edildi. Birinci kıdem asistanda bağıntı katsayısı 0,933 olarak, 2. kıdem asistanda bağıntı katsayısı 0,941 olarak ve 3. kıdem asistanda bağıntı katsayısı 0,889 olarak bulundu. Her üç kıdemdeki asistan için de PAŞİ ve HGD skorlarının korelasyonu, çok iyi derecede olarak değerlendirildi. Her üç kıdem asistan için bulunan bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ( $p<0,05$ ).

**Tablo-7: Değerlendirmeyi yapan 3 farklı kıdemdeki asistanın birbirlerinden bağımsız, aynı hastadaki PAŞİ ve HGD skorlarının korelasyonunun değerlendirilmesi**

	<b>Bağlantı katsayısı (r)</b>	<b>P</b>
<b>1.kıdem asistan</b>	0,933	0,00
<b>2.kıdem asistan</b>	0,941	0,00
<b>3.kıdem asistan</b>	0,889	0,00

Çalışmamızda HGD 0, 1, 2 ve PAŞİ  $\leq 4$  hafif şiddetli psoriasis, HGD 3,4 ve PAŞİ 4.1-10 orta şiddetli psoriasis ve HGD 5,6 ve PAŞİ  $> 10$  şiddetli psoriasis olarak kabul edildi. Hastalar birinci kıdem asistan tarafından PAŞİ kullanılarak üç ayrı şiddete ayrıldı. Tablo 8’de psoriasis şiddetinin değişmesi ile her asistan için ayrı ayrı PAŞİ ve HGD skorlamasının korelasyonuna spearman bağıntı analizi kullanılarak bakıldı. Birinci kıdem asistanın PAŞİ ve HGD korelasyonu; hafif şiddetteki olgularda iyi derecede ( $r=0,503$ ), orta şiddetteki olgularda iyi derecede ( $r=0,747$ ), ağır şiddetteki olgularda çok iyi derecede ( $r=0,850$ ) olarak bulundu. ikinci kıdem asistanın PAŞİ ve HGD korelasyonu; hafif şiddetteki olgularda iyi derecede ( $r=0,611$ ), orta şiddetteki olgularda çok iyi derecede ( $r=0,769$ ), ağır şiddetteki olgularda çok iyi derecede ( $r=0,902$ ) olarak bulundu. Üçüncü kıdem asistanın PAŞİ ve HGD korelasyonu; hafif şiddetteki olgularda iyi derecede ( $r=0,562$ ), orta şiddetteki olgularda çok iyi derecede ( $r=0,789$ ), ağır şiddetteki olgularda iyi derecede ( $r=0,602$ ) olarak bulundu.

**Tablo-8: Psoriasis şiddeti açısından 3 ayrı gruba ayrılan hastaların değerlendirmesini yapan 3 farklı kıdemdeki asistanın birbirlerinden bağımsız, aynı şiddetteki hastalarda PAŞİ ve HGD skorlarının korelasyonunun değerlendirilmesi**

		N	Bağıntı katsayısı(r)	p
<b>1.kıdem asistan</b>	Hafif şiddetli	10	0,503	0,138
	Orta şiddetli	20	0,747	0,000
	Ağır şiddetli	25	0,850	0,000
<b>2.kıdem asistan</b>	Hafif şiddetli	10	0,611	0,061
	Orta şiddetli	20	0,769	0,000
	Ağır şiddetli	25	0,902	0,000
<b>3.kıdem asistan</b>	Hafif şiddetli	10	0,562	0,091
	Orta şiddetli	20	0,789	0,000
	Ağır şiddetli	25	0,602	0,001

Tablo 9’da birinci kıdem asistanın hastalara uyguladığı PAŞİ ve HGD sonuçları ile, hastaların psoriasis lezyonları için kullandıkları medikal tedavi arasındaki ilişki spearman bağıntı analizi ile değerlendirildi. PAŞİ ve tedavi rejimi arasında ilişki bulunamadı ( $r=0,227$ ). Benzer şekilde HGD ve tedavi rejimi arasında da ilişki bulunamadı ( $r=0,205$ ).

**Tablo-9: PAŞİ ve HGD değerleri ile psoriasis tedavisi arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi**

	Medikal tedavi	
	r	p
<b>PAŞİ</b>	0,227	0,095
<b>HGD</b>	0,205	0,134

Tablo 10' da üç ayrı şiddetteki psoriasis hastalarına, birinci kıdem asistan ile ikinci kıdem asistan tarafından uygulanan PAŞİ skorlaması arasındaki uyum kappa sonuçları kullanılarak değerlendirildi. Bulunan kappa değeri; 0-0,20 arasında zayıf uyum, 0,20-0,40 arasında ortanın altında düzeyde uyum, 0,40-0,60 arasında orta düzeyde uyum, 0,60-0,80 arasında iyi düzeyde uyum ve >0,80 çok iyi düzeyde uyum olarak kabul edildi. Birinci kıdem asistan ile ikinci kıdem asistan arasında PAŞİ kullanılarak yapılan şiddet ayrımının uyum düzeyi, iyi düzeyde uyumlu olarak bulundu (kappa=0,667). PAŞİ skorundaki bu uyum hafif şiddetteki hastalarda çok daha yüksek iken, orta şiddetteki olgularda daha az olarak bulundu. Bu uyum hafif şiddetteki hastalarda %100, ağır şiddetteki hastalarda %80 iken, orta şiddete psoriasis lezyonları olan hastalarda daha düşük bulundu (%65).

**Tablo-10: Üç ayrı şiddete ayrılmış psoriasis hastalarında, birinci kıdem asistanın PAŞİ skorları ile ikinci kıdem asistanın PAŞİ skorları arasındaki uyumun değerlendirilmesi**

		2.kıdem asistan			kappa	p
		Hafif şiddetli	Orta şiddetli	Ağır şiddetli		
1.kıdem asistan	Hafif şiddetli	10 (%100,0)	0 (%0,0)	0(%0,0)	0,667	0,000
	Orta şiddetli	6 (%30,0)	13 (%65,0)	1 (%5,0)		
	Ağır şiddetli	0 (%0,0)	5 (%20,0)	20 (%80,0)		

Tablo-11'de üç ayrı şiddetteki psoriasis hastalarına, birinci kıdem asistan ile ikinci kıdem asistan tarafından uygulanan HGD skorlaması arasındaki uyum kappa sonuçları kullanılarak değerlendirildi. Birinci kıdem asistan ile ikinci kıdem asistan arasında HGD kullanılarak yapılan şiddet ayrımının uyum düzeyi, iyi düzeyde uyumlu olarak bulundu (kappa=0,637) . Bu uyum ağır şiddetteki hastalarda %100, hafif şiddetteki hastalarda %92.3 iken, orta şiddete psoriasis lezyonları olan hastalarda daha düşük bulundu (%59,3).



**Tablo-11: Üç ayrı şiddete ayrılmış psoriasis hastalarında, 1. kıdem asistanın HGD skorları ile 2. kıdem asistanın HGD skorları arasındaki uyumun değerlendirilmesi**

		2.kıdem asistan			kappa	p
		Hafif şiddetli	Orta şiddetli	Ağır şiddetli		
1.kıdem asistan	Hafif şiddetli	24 (%92,3)	2 (%7,7)	0 (%0,0)	0,637	0,000
	Orta şiddetli	6 (%25,0)	14 (%59,3)	4 (%16,7)		
	Ağır şiddetli	0 (%0,0)	0 (%0,0)	5 (%100,0)		

Tablo 12’ de üç ayrı şiddetteki psoriasis hastalarına, birinci kıdem asistan ile üçüncü kıdem asistan tarafından uygulanan PAŞİ skorlaması arasındaki uyum kappa sonuçları kullanılarak değerlendirildi. Birinci kıdem asistan ile üçüncü kıdem asistan arasında PAŞİ kullanılarak yapılan şiddet ayırımının uyum düzeyi, iyi düzeyde uyumlu olarak bulundu (kappa=0,737) . Bu uyum ağır şiddetteki hastalarda %96, hafif şiddetteki hastalarda %80 , orta şiddete psoriasis lezyonları olan hastalarda %70 saptandı.

**Tablo-12: Üç ayrı şiddete ayrılmış psoriasis hastalarında, 1. kıdem asistanın PAŞİ skorları ile 3. kıdem asistanın PAŞİ skorları arasındaki uyumun değerlendirilmesi**

		3.kıdem asistan			kappa	p
		Hafif şiddetli	Orta şiddetli	Ağır şiddetli		
1.kıdem asistan	Hafif şiddetli	8 (%80,0)	2 (%20,0)	0 (%0,0)	0,737	0,000
	Orta şiddetli	2 (%10,0)	14 (%70,0)	4 (%20,0)		
	Ağır şiddetli	0 (%0,0)	1 (%4,0)	20 (%96,0)		

Tablo 13’de üç ayrı şiddetteki psoriasis hastalarına, birinci kıdem asistan ile üçüncü kıdem asistan tarafından uygulanan HGD skorlaması arasındaki uyum kappa sonuçları kullanılarak değerlendirildi. Birinci kıdem asistan ile üçüncü kıdem asistan arasında HGD kullanılarak yapılan şiddet ayırımının uyum düzeyi, orta düzeyde uyumlu olarak bulundu

(kappa=0,442) . Bu uyum ağır şiddetteki hastalarda %100,0, hafif şiddetteki hastalarda %69,2, orta şiddetteki hastalarda %50,0 olarak saptandı.

**Tablo-13: Üç ayrı şiddete ayrılmış psoriasis hastalarında, 1. kıdem asistanın HGD skorları ile 3. kıdem asistanın HGD skorları arasındaki uyumun değerlendirilmesi**

		3.kıdem asistan			kappa	p
		Hafif şiddetli	Orta şiddetli	Ağır şiddetli		
1.kıdem asistan	Hafif şiddetli	18 (%69,2)	8 (%30,8)	0 (%0,0)	0,442	0,000
	Orta şiddetli	1 (%4,2)	12 (%50,0)	11 (%45,8)		
	Ağır şiddetli	0 (%0,0)	0 (%0,0)	5 (%100,0)		

## 5. TARTIŞMA

Psoriasis; muhtemelen lepra ile birlikte Hipokrat (MÖ 460-377) tarafından da tanımlanmış, çok uzun yıllardır insanları etkileyen bir deri hastalığıdır (1). Geçmişten günümüze kadar psoriasis tedavisinde birçok farklı yöntem denenmiştir. Günümüzde psoriasis tedavisinde topikal tedaviler, fototerapi, sistemik ve biyolojik ajanlar kullanılmaktadır. Tedavi seçimini belirleyen en önemli faktör hastalık şiddetidir. Psoriasis şiddetinin belirlenmesi çok yönlüdür ve şiddeti belirleyen ideal bir yöntem henüz mevcut değildir. Psoriasis şiddetinin doğru olarak hesaplanması günlük pratikte ve klinik çalışmalarda tedavi seçimi ve verilen tedavi etkinliğinin değerlendirmesinde gereklidir. Klinik çalışmalarda ilacın etkinliğini belirlemek için tedavi öncesi ve sonrası hastalık şiddetinin doğru olarak ölçülmesi önemlidir. Psoriasis şiddet ölçümü en önemli tedavi belirleyicisi olmasına karşın henüz en iyi ölçüm yöntemi hakkında bir fikir birliği sağlanmamıştır. Klinik çalışmalarda şiddet ölçümü en sık PAŞİ ve ardından HGD ile yapılmaktadır (80). Psoriasis şiddet hesaplanmasındaki bu belirsizlik nedeniyle çalışmamızda PAŞİ ve HGD ölçeklerinin korele olup olmadığı ve hesaplayanlar arasında deneyime göre farklı sonuç elde edilip edilemeyeceği irdelenmeye çalışıldı.

Psoriasis, her iki cinsi eşit oranda tutan bir dermatozdur (5,10). Çalışmamızda katılımcıların %45,5'i erkek, %54,5'i kadındır. Gottlieb ve arkadaşlarının orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde etanercepte MTX eklenmesini değerlendirdikleri 478 psoriasisli hasta ile yaptığı çalışmada katılımcıların %66,9'u erkek, %33,1'i kadın (84), Langley ve arkadaşlarının psoriasis PAŞİ, HGD ve LS-PGA ile değerlendirdikleri 35 hasta ile yaptığı çalışmada %66'sı erkek, %34'ü kadın (80), ülkemizde Kundakçı ve arkadaşlarının 329 psoriasisli hasta ile yaptığı çalışmada psoriasis tanımlı hastaların %61'i kadın, %39'u erkek olarak bulunmuştur (8). Epidemiyolojik çalışmalarda psoriasisin her iki cinste eşit oranda görülmesine rağmen, bizim çalışmamızda ve literatürdeki diğer çalışmalarda cinsiyetler arasındaki oran değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenlik yapılan çalışmaların epidemiyolojik amaçlı yapılmaması ve az sayıda hasta içermesinden kaynaklanıyor olabilir.

Araştırmamızda hastaların yaş ortalaması  $45,4 \pm 14,1$  olarak bulunmuştur. Hastaların %29,1'i 18-35 yaş arasında, %30,9'u 36-50 yaş arasında, %34,5'u 51-65 yaş arasında ve %5,5'u 65 yaşın üzerinde saptanmıştır. Gottlieb ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama yaş 44.1 olarak bulunmuştur (84). Reich ve arkadaşlarının fumarik asit esterlerinin etkinliği ve güvenliğini değerlendirdikleri 984 hastanın katıldığı çalışmada ortalama yaş 50.5 olarak

saptanmıştır (85). Ülkemizde 2009 yılında Balcı ve arkadaşlarının 51 hafif ve orta şiddetli psoriasis hastasında yaptığı çalışmada ortalama yaş  $40.1 \pm 14.4$  olarak bulunmuştur (86). Literatürde yer alan çalışmalardaki amaçların birbirinden farklı olması ve bu nedenle dahil edilen hasta sayılarının ve gruplarının benzer olmaması nedeniyle yaş ortalamaları arasında farklılıklar bulunmaktadır.

Araştırmamızda hastaların; %47,3'ü topikal ajanlar, %12,7'si fototerapi, %25,5'i birinci grup sistemik ajanlar (metotreksat, asitretin ve siklosporin) ve %7,3'ü ikinci grup sistemik ajanlar (adalimumab, infliksimab ve etanercept) ile tedavi alırken, katılımcıların %7,3'ünün ise herhangi bir tedavi almıyor olduğu saptandı. Steinke ve arkadaşlarının Almanya'da 2005 yılında 120 hastada yaptıkları tedavi maliyetini karşılaştıran retrospektif çalışmada sistemik tedavi kullananların oranı % 25.0, biyolojik ajan kullananların oranı %6.7, topikal ajan oranı ise %93.3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmadaki topikal ajanlar yalnız başına ya da diğer tedavilere ek olarak kullanılmaktadır (87). Ülkemizde 2005 yılında Solak Tekin ve arkadaşları tarafından üçüncü basamak sağlık kuruluşunda yapılan çalışmada ise sistemik tedavi oranı %31.2 iken topikal tedavi oranı %68.7 bulunmuştur (88). Bizim çalışmamızda saptadığımız tedavi oranları literatürle uyumludur.

Çalışmamızda hastalar birinci kıdem asistan tarafından PAŞİ kullanılarak üç ayrı şiddete ayrıldı. Hafif şiddetli, orta şiddetli ve ağır şiddeteki psoriasis hastaları için her üç kıdemdeki asistanın her hasta için ayrı ayrı yaptıkları PAŞİ ve HGD skorlarının kendi içindeki korelasyonuna bakıldı. Birinci kıdem asistanın PAŞİ ve HGD korelasyonu; hafif şiddeteki olgularda iyi derecede ( $r=0,503$ ), orta şiddeteki olgularda iyi derecede ( $r=0,747$ ), ağır şiddeteki olgularda çok iyi derecede ( $r=0,850$ ) olarak bulundu. İkinci kıdem asistanın PAŞİ ve HGD korelasyonu; hafif şiddeteki olgularda iyi derecede ( $r=0,611$ ), orta şiddeteki olgularda çok iyi derecede ( $r=0,769$ ), ağır şiddeteki olgularda çok iyi derecede ( $r=0,902$ ) olarak bulundu. Üçüncü kıdem asistanın PAŞİ ve HGD korelasyonu; hafif şiddeteki olgularda iyi derecede ( $r=0,562$ ), orta şiddeteki olgularda çok iyi derecede ( $r=0,789$ ), ağır şiddeteki olgularda iyi derecede ( $r=0,602$ ) olarak bulundu.

Langley ve arkadaşlarının 35 psoriasis hastası ile yaptıkları çalışmada, PAŞİ ve HGD yüksek derecede korele olarak bulunmuştur. Robinson ve arkadaşlarının yaptığı sistemik metaanalizde ise 30 çalışma değerlendirilmiştir. Orta ve şiddetli psoriasis hastalarında tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde PAŞİ ve HGD iyi derecede korele olarak bulunmuştur. Gottlieb ve arkadaşlarının yaptığı çift kör plasebo kontrollü çalışmada PAŞİ ve HGD

arasındaki korelasyon iyi derecede bulunmuştur. Çalışmamızda saptanan PAŞİ ve HGD arasındaki korelasyon değerleri literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda, birinci kıdem asistan ikinci kıdem asistan tarafından aynı hastaya uygulanan PAŞİ skorlaması arasındaki uyum değerlendirildi. Birinci kıdem asistan ile ikinci kıdem asistan arasında PAŞİ kullanılarak yapılan şiddet ayrımının uyum düzeyi, iyi düzeyde uyumlu olarak bulundu ( $\kappa=0,667$ ). Bu uyum hafif şiddetteki hastalarda %100, ağır şiddetteki hastalarda %80 iken, orta şiddete psoriasis lezyonları olan hastalarda daha düşük bulundu (%65). Benzer şekilde, birinci kıdem asistan ile üçüncü kıdem asistan tarafından aynı hastaya uygulanan PAŞİ skorlaması arasındaki uyum değerlendirildi. Birinci kıdem asistan ile üçüncü kıdem asistan arasında PAŞİ kullanılarak yapılan şiddet ayrımının uyum düzeyi, iyi düzeyde uyumlu olarak bulundu ( $\kappa=0,737$ ) . Bu uyum ağır şiddetteki hastalarda %96, hafif şiddetteki hastalarda %80 , orta şiddete psoriasis lezyonları olan hastalarda %70 saptandı.

Çalışmamızda, birinci kıdem asistan ile ikinci kıdem asistan tarafından aynı hastaya uygulanan HGD skorlaması arasındaki uyum değerlendirildi. Birinci kıdem asistan ile ikinci kıdem asistan arasında HGD kullanılarak yapılan şiddet ayrımının uyum düzeyi, iyi düzeyde uyumlu olarak bulundu ( $\kappa=0,637$ ) . Bu uyum ağır şiddetteki hastalarda %100, hafif şiddetteki hastalarda %92,3 iken, orta şiddete psoriasis lezyonları olan hastalarda daha düşük bulundu (%59,3). Benzer şekilde, birinci kıdem asistan ile üçüncü kıdem asistan tarafından aynı hastaya uygulanan HGD skorlaması arasındaki uyum değerlendirildi. Birinci kıdem asistan ile üçüncü kıdem asistan arasında HGD kullanılarak yapılan şiddet ayrımının uyum düzeyi, orta düzeyde uyumlu olarak bulundu ( $\kappa=0,442$ ). Bu uyum ağır şiddetteki hastalarda %100,0, hafif şiddetteki hastalarda %69,2, orta şiddetteki hastalarda %50,0 olarak saptandı.

Berth-Jones ve arkadaşlarının PAŞİ, HGD ve LS-HGD' yı karşılaştırmak amaçlı yaptıkları çalışmada; farklı gözlemciler arasında PAŞİ'nin iyi düzeyde fikir birliği sağladığı saptanmışken, HGD'nin farklı gözlemciler arasında orta düzeyde fikir birliği sağladığı bulunmuştur (90). Yapılan bir başka çalışmada ise; PAŞİ kullanılarak yapılan şiddet skorlamasının gözlemciler arasında iyi derecede korele, HGD kullanılarak yapılan şiddet skorlamasının ise gözlemciler arasında orta derecede korele olduğu bulunmuştur (81). Araştırmamızda bulunan PAŞİ ve HGD skorlamasındaki gözlemciler arasındaki uyum dereceleri literatür ile uyumludur.

Literatürde yer alan çalışmalar PAŞİ skorlaması arasındaki farklılıkların vücut yüzey alanı hesaplamasından kaynaklanabileceğini söylemektedir (90). Deneyimsiz hekimler tutulan vücut alanını olduğundan daha az hesaplayabilmektedirler (81). Araştırmamızda birinci kıdem asistan tarafından PAŞİ kullanılarak orta şiddetli olarak bulunan hastaların %30'unu ikinci kıdem asistan hafif şiddetli, ağır şiddetli olarak bulunan hastaların %20'sini ise orta şiddetli olarak değerlendirmiştir. Fakat birinci kıdem asistan ile üçüncü kıdem asistanın PAŞİ skorları arasındaki farklılıklarda belirli bir ilişki bulunamamıştır. Bu nedenle bizim çalışmamızda asistanların PAŞİ skorları arasındaki değişkenlik, vücut yüzey alanı dışında PAŞİ'nin diğer komponentlerinin hesaplanmasındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda HGD skorlarının hekimler arası uyumu, PAŞİ skorlarının uyumuna göre daha başarısız bulunmuştur. Orta şiddetteki hastalardaki HGD skorları arasındaki uyum daha da düşmektedir. HGD'nin; hızlı, kolay kullanılabilir, anlaşılması kolay olmasına rağmen subjektif olması farklı gözlemciler tarafından farklı değerlendirilmesine neden olmaktadır (81). Bizim araştırmamızdaki HGD skorlarının gözlemciler arası uyumunun daha düşük olması bu nedenden kaynaklanıyor olabilir.

## 6. SONUÇLAR

- Çalışmamızdaki plak psoriasis hastalarının %45,5'i erkek, %54,5'i kadın olarak tespit edilmiştir.
- Hastaların yaş ortalaması  $45,4 \pm 14,1$ 'dir. Yaş grupları içerisinde, katılımcıların %34,5'i 51-65 yaş arasında iken 65 yaş üzeri hastalar tüm grubun sadece %5,5'ini oluşturmaktadır.
- Hastaların; %47,3'ü topikal ajanlar, %12,7'si fototerapi, %25,5'i birinci grup sistemik ajanlar (metotreksat, asitretin ve siklosporin) ve %7,3'ü ikinci grup sistemik ajanlar (adalimumab, infliksimab ve etanercept) ile tedavi alıyor olarak bulunmuştur. Katılımcıların %7,3'ünün psoriasis lezyonları için herhangi bir tedavi almadığı saptanmıştır.
- Birinci kıdem asistanın PAŞİ skor ortalaması  $12,1 \pm 8,9$ , HGD skor ortalaması  $2,7 \pm 1,3$ ; ikinci kıdem asistanın PAŞİ skor ortalaması  $10,0 \pm 8,0$ , HGD skor ortalaması  $2,7 \pm 1,5$ ; üçüncü kıdem asistanın PAŞİ skor ortalaması  $12,8 \pm 8,6$ , HGD skor ortalaması  $3,4 \pm 1,4$  olarak saptanmıştır.
- Her üç kıdemdeki asistan için de PAŞİ ve HGD skorlarının korelasyonu, çok iyi derecede olarak bulunmuştur.
- Birinci kıdem asistanın PAŞİ ve HGD korelasyonu; hafif şiddetteki olgularda iyi derecede ( $r=0,503$ ), orta şiddetteki olgularda iyi derecede ( $r=0,747$ ), ağır şiddetteki olgularda çok iyi derecede ( $r=0,850$ ) olarak saptanmıştır. İkinci kıdem asistanın PAŞİ ve HGD korelasyonu; hafif şiddetteki olgularda iyi derecede ( $r=0,611$ ), orta şiddetteki olgularda çok iyi derecede ( $r=0,769$ ), ağır şiddetteki olgularda çok iyi derecede ( $r=0,902$ ) olarak bulunmuştur. Üçüncü kıdem asistanın PAŞİ ve HGD korelasyonu; hafif şiddetteki olgularda iyi derecede ( $r=0,562$ ), orta şiddetteki olgularda çok iyi derecede ( $r=0,789$ ), ağır şiddetteki olgularda iyi derecede ( $r=0,602$ ) olarak saptanmıştır.
- Birinci kıdem asistan ile ikinci kıdem asistan arasında PAŞİ kullanılarak yapılan şiddet ayrımının uyum düzeyi, iyi düzeyde uyumlu olarak bulunmuştur ( $kappa=0,667$ ). Bu uyum hafif şiddetteki hastalarda %100, ağır şiddetteki hastalarda %80 iken, orta şiddette psoriasis lezyonları olan hastalarda daha düşük bulunmuştur (%65).
- Birinci kıdem asistan ile üçüncü kıdem asistan arasında PAŞİ kullanılarak yapılan şiddet ayrımının uyum düzeyi, iyi düzeyde uyumlu olarak bulunmuştur

(kappa=0,737). Bu uyum ağır şiddetteki hastalarda %96, hafif şiddetteki hastalarda %80 , orta şiddette psoriasis lezyonları olan hastalarda %70 saptanmıştır.

- Birinci kıdem asistan ile ikinci kıdem asistan arasında HGD kullanılarak yapılan şiddet ayrımının uyum düzeyi, iyi düzeyde uyumlu olarak bulunmuştur (kappa=0,637). Bu uyum ağır şiddetteki hastalarda %100, hafif şiddetteki hastalarda %92,3 iken, orta şiddete psoriasis lezyonları olan hastalarda daha düşük bulunmuştur (%59,3).
- Birinci kıdem asistan ile üçüncü kıdem asistan arasında HGD kullanılarak yapılan şiddet ayrımının uyum düzeyi, orta düzeyde uyumlu olarak bulundu (kappa=0,442) . Bu uyum ağır şiddetteki hastalarda %100,0, hafif şiddetteki hastalarda %69,2, orta şiddetteki hastalarda %50,0 olarak saptandı.



## 7. ÖZET

Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması  $45,4 \pm 14,1$ 'dir. Hastaların %45,5'i erkek, %54,5'i kadın olarak tespit edilmiştir. Literatürde yer alan epidemiyolojik çalışmalarda kadın/erkek oranı 1/1'dir. Hastalığın yaş ortalaması, başlangıç yaşı ve pik süreleri arasında değişken veriler bulunmaktadır. Bu farklılıklar bizim çalışmamızın; üçüncü basamak sağlık kuruluşunda yapılması, sadece plak psoriasis hastalarının dahil edilmesi ve sınırlı sayıda hastaya uygulanmış olmasına bağlanmıştır.

Hasta grubunun; %47,3'ü topikal ajanlar, %12,7'si fototerapi, %25,5'i birinci grup sistemik ajanlar ve %7,3'ü ikinci grup sistemik ajanlar ile tedavi alıyor olarak bulundu. Katılımcıların %7,3'ünün psoriasis lezyonları için herhangi bir tedavi almadığı saptandı. Yakın zamanda değişik amaçlarla yapılan çalışmalarda tedavi seçeneklerinin kullanım oranları benzer olarak bulunmuştur. Tedavi seçenekleri, zaman içinde değişkenlik göstermekte, yeni bulunan tedavi yöntemlerinden ve yapılan araştırmalardan etkilenmektedir. Bu nedenle çalışmamızda bulunan tedavi seçenekleri ile ilgili sonuçlar kesitsel ve sınırlı ölçüde bilgi vermektedir.

Her üç ayrı kıdemdeki asistan hekimlerin PAŞİ ve HGD korelasyonu, üç farklı şiddetteki psoriasis hastalarında iyi veya çok iyi derecede korele bulundu. Birinci kıdem asistan hekim ile diğer iki asistan hekimin PAŞİ skorları iyi düzeyde uyumlu bulundu. HGD skorları arasında ise hekimler arası uyum daha düşük olarak saptandı. En düşük uyum ise birinci kıdem asistan hekim ile üçüncü kıdem asistan hekimin HGD skorları arasında saptandı. Hastalık şiddetleri arasındaki farklılık göz önüne alındığında PAŞİ ve HGD skorları açısından asistan hekimler arasındaki uyum ağır şiddette psoriasis hastalarında yüksek olarak bulunurken, orta şiddette psoriasis hastalarında hekimler arası uyum düzeyi daha düşük olarak saptandı.

PAŞİ'nin; hekimler arasındaki tecrübe farkından daha az etkilenmesi, uzun süredir kullanılıyor olması ve birçok çalışmada etkinliğinin gösterilmiş olması nedeniyle hekimler arasında ortak bir dil oluşturduğu ve tedavi şekline karar vermede daha güvenilir olduğu söylenebilir. Plak tip psoriasis hastalarında hastalığın şiddetinin belirlenmesinde PAŞİ güvenilir bir yöntemdir.

Günlük pratikte şiddet ölçümü ile tedavi seçimi belirlenmektedir. PAŞİ değeri 10'dan büyük olan hastalarda sistemik ve biyolojik tedaviler tercih edilmektedir. Bizim çalışmamızda

PAŞİ değeri 10'dan büyük olan hastalar ağır şiddetli psoriasis olarak kabul edildi. Bu nedenle çalışmamızda PAŞİ skorları arasındaki uyumun ağır şiddet psoriasis hastalarında daha yüksek olması PAŞİ'yi daha güvenilir kılmaktadır. HGD, subjektif olması ve hekimler arası tecrübe farkından daha fazla etkilenmesi nedeniyle şiddet ayırımında kullanılırken daha dikkatli olunmalıdır.

Çalışmamız üç farklı tecrübedeki hekim ile 55 hastaya, üçüncü basamak sağlık kuruluşunda uygulanmıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar hakkında genelleme yapılabilmesi için daha çok hekimin katıldığı, daha fazla sayıda hasta serisi içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 8. KAYNAKLAR

1. Holubar K. Psoriasis and parapsoriasis: since 200 and 100 years, respectively. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17(2):126-7.
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;115-136.
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; 745-764.
6. Gürer MA, Adışen E. Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. *Turkderm* 2008; 42 Özel Sayı 2: 15-7.
7. Koç E, Yeşil H. Epidemiyoloji. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. Ed. Özdemir M, Koç E. 1. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; 3-11.
8. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol.* 2002;41(4):220-4.
9. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377-85.
10. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine Volume 1.* Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. 7th ed. New York, Mc Graw-Hill, 2008; 169- 193.
11. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):535-46.
12. Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2000;17(3):174-8.
13. Seyhan M, Coşkun BK, Sağlam H, Ozcan H, Karıncaoğlu Y. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. *Pediatr Int.* 2006;48(6):525-30.

14. Tüzün Y, Kutlubay Z, Zara T, Engin B. Çocukluk çağı psoriasis. *Dermatoz* 2011;2(2):299-306.
15. Tamer E, Ilhan MN, Polat M, Lenk N, Alli N. Prevalence of skin diseases among pediatric patients in Turkey. *J Dermatol.* 2008;35(7):413-8.
16. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. *Braun-Falco's Dermatology.* Ed. Burgdorf W.H.C, Plewig G, Wolf H.H., Landthaler M. 3rd ed. Heidelberg. Springer,2009;506-526.
17. Schäfer T. Epidemiology of psoriasis. Review and the German perspective. *Dermatology.* 2006;212(4):327-37.
18. Ergun T. Psoriasisın etyopatogenezi. *Türkderm* 2008;42 özel sayı 2:18-22.
19. Roberson ED, Bowcock AM. Psoriasis genetics: breaking the barrier. *Trends Genet.* 2010;26(9):415-23.
20. Gerçeker Türk B. Etiyoloji ve Patogenez. *Psoriasis Güncel Yaklaşımlar.* Ed. Özdemir M, Koç E. 1. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; 13-28.
21. Cassia FF, Carneiro SC, Marques MT, Pontes LF, Filgueira AL, Porto LC. Psoriasis vulgaris and human leukocyte antigens. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(3):303-10.
22. Oka A, Mabuchi T, Ozawa A, Inoko H. Current understanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. *J Dermatol.* 2012;39(3):231-41.
23. Monteleone G, Pallone F, MacDonald TT, Chimenti S, Costanzo A Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches. *Clin Sci (Lond).* 2011;120(1):1-11.
24. Bergboer JG, Zeeuwen PL, Schalkwijk J. Genetics of psoriasis: evidence for epistatic interaction between skin barrier abnormalities and immune deviation. *J Invest Dermatol.* 2012;132(10):2320-1.
25. Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25,563-7.
26. Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Daudén E, Ochoa D, Roman M, Abad-Santos F. Genetics of Psoriasis and Pharmacogenetics of Biological Drugs. *Autoimmune Dis.* 2013;2013:613086.
27. 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):389-95.
28. Chong HT, Kopecki Z, Cowin AJ. Lifting the silver flakes: the pathogenesis and management of chronic plaque psoriasis. *Biomed Res Int.* 2013;2013:168321.

29. Mattozzi 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.
30. Enerbäck C. Soluble biomarkers in psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2011;21(6):844-50.
31. Singh TP, Lee CH, Farber JM. Chemokine receptors in psoriasis. *Expert Opin Ther Targets*. 2013;17(12):1405-22.
32. Nakajima K. Critical role of the interleukin-23/T-helper 17 cell axis in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol*. 2012 Mar;39(3):219-24.
33. Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol*. 2013;34(4):174-81.
34. Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(10):691-705.
35. Miller LS. Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol*. 2008;24:71-87.
36. Morizane S, Gallo RL. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol*. 2012;39(3):225-30.
37. Frankel HC, Han J, Li T, Qureshi AA. The association between physical activity and the risk of incident psoriasis. *Arch Dermatol*. 2012;148(8):918-24.
38. Rutter KJ, Watson RE, Cotterell LF, Brenn T, Griffiths CE, Rhodes LE. Severely photosensitive psoriasis: a phenotypically defined patient subset. *J Invest Dermatol*. 2009;129(12):2861-7.
39. Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Stuart PE, Tejasvi T, Voorhees JJ, Abecasis GR, Nair RP. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol*. 2010;130(5):1213-26.
40. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):606-15.
41. Emre S, Metin A, Demirseren DD, Kilic S, Isikoglu S, Erel O. The relationship between oxidative stress, smoking and the clinical severity of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(3):e370-5.
42. Cassano N, Vestita M, Apruzzi D, Vena GA. Alcohol, psoriasis, liver disease, and anti-psoriasis drugs. *Int J Dermatol*. 2011;50(11):1323-31.
43. Canbolat F. Psoriasis Deri Lezyonları. *Psoriasis Güncel Yaklaşımlar*. Ed. Özdemir M, Koç E. 1. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012;29-47.

44. Soung J, Lebwohl M. Clinical Presentation. Psoriasis. Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Ed. Gordon KB, Ruderman EB. 1th ed. Berlin. Springer. 2005;67-72.
45. Camargo CM, Brotas AM, Ramos-E-Silva M, Carneiro S. Isomorphic phenomenon of Koebner: Facts and controversies. Clin Dermatol. 2013;31(6):741-9.
46. Sagi L, Trau H. The Koebner phenomenon. Clin Dermatol. 2011;29(2):231-6.
47. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. Clin Dermatol. 2007;25(6):510-8.
48. Şentürk N. Psoriasis ve Gebelik. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. Ed. Özdemir M, Koç E. 1. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012;60-64.
49. Mrowietz U. Pustular Eruptions of Palm and Soles. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine Volume 1. Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. 7th ed. New York, Mc Graw-Hill, 2008; 215-218.
50. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and Clinical Features of Psoriasis. Lancet. 2007; 370(9583):263-71.
51. 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;149-158.
52. Mason AR, Mason JM, Cork MJ, Hancock H, Dooley G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis of the scalp: a systematic review. Br J Dermatol. 2013;169(3):519-27.
53. Wozel G, Klein E, Mrowietz U, Reich K, Sebastian M, Streit V. Scalp psoriasis. J Dtsch Dermatol Ges. 2011;9(1):70-4.
54. Yesudian PD, Chalmers RJ, Warren RB, Griffiths CE. In search of oral psoriasis. Arch Dermatol Res. 2012;304(1):1-5.
55. Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Pasch MC. Nail psoriasis: a questionnaire-based survey. Br J Dermatol. 2013;169(2):314-9.
56. de Vries AC, Bogaards NA, Hooft L, Velema M, Pasch M, Lebwohl M, Spuls PI. Interventions for nail psoriasis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;1:CD007633.
57. Gençođlan G. Psoriasis İlişkili Diğer Tutulumlar. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. Ed. Özdemir M, Koç E. 1. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012;48-59.
58. Mease P. Psoriatic arthritis and spondyloarthritis assessment and management update. Curr Opin Rheumatol. 2013;25(3):287-96.
59. Helliwell PS. Clinical Presentation. Psoriatic Arthritis. Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Ed. Gordon KB, Ruderman EB. 1th ed. Berlin. Springer. 2005;73-82.

60. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, Ferrándiz C, Puig L, Sánchez-Carazo JL; Working Group on Comorbidity in Psoriasis. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(11):1387-404.
61. Karaca Ş. Histopatoloji. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. Ed. Özdemir M, Koç E. 1. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012;79-85.
62. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):524-8.
63. 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 Suppl 2:S1-95.
64. Borlu M. Psoriasisite Topikal tedaviler. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. Ed. Özdemir M, Koç E. 1. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012;111-118.
65. Hönigsmann H, Schwarz T. Ultraviyole Tedavisi. Dermatoloji. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 1. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012;2053-69.
66. Yaylı S. Psoriasisite Sistemik Tedavi. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. Ed. Özdemir M, Koç E. 1. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; 140-175.
67. van de Kerkhof PC. Update on retinoid therapy of psoriasis in: an update on the use of retinoids in dermatology. *Dermatol Ther*. 2006; 19(5):252-63
68. Alper S, Akyol M, Atakan N, Bülbül Başkan E, Gürer MA, Koç E, Onsun N, Özarmağan G, Şentürk N, Yaylı S. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2012. *Türkderm*.
69. Dogra S, Mahajan R. Systemic methotrexate therapy for psoriasis: past, present and future. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(6):573-88.
70. Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(6):925-46.
71. Wollina U. Fumaric acid esters in dermatology. *Indian Dermatol Online J*. 2011;2(2):111-9.
72. Bülbül Başkan E. Psoriasisite biyolojik tedavi. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. Ed. Özdemir M, Koç E. 1. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; 176-201.
73. Didar Balcı D, Dinçer D. Psoriasis Şiddet Değerlendirmesi ve Yaşam Kalitesi. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. Ed. Özdemir M, Koç E. 1. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; 93-99.

74. Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(3):369-75.
75. Naldi L, Svensson A, Diepgen T, Elsner P, Grob JJ, Coenraads PJ, Bavinck JN, Williams H; European Dermato-Epidemiology Network. Randomized clinical trials for psoriasis 1977-2000: the EDEN survey. *J Invest Dermatol*. 2003;120(5):738-41.
76. Puzenat E, Bronsard V, Prey S, Gourraud PA, Aractingi S, Bagot M, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le Maitre M, Paul C, Richard-Lallemand MA, Ortonne JP, Aubin F. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systemic review of the literature. *Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24 Suppl 2:10-6.
77. Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C, Pham B, Huang J, Daly S, Herdman M, Firth P, Hotchkiss K. A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician's Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *Br J Dermatol*. 2006;155(4):707-13.
78. Walsh JA, McFadden M, Woodcock J, Clegg DO, Helliwell P, Dommasch E et al. Product of the Physician Global Assessment and body surface area: a simple static measure of psoriasis severity in a longitudinal cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6):931-7
79. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology*. 2005;210(3):194-9.
80. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(4):563-9.
81. Berth-Jones J1, Thompson J, Papp K; Copenhagen Psoriasis Working Group. A study examining inter-rater and intrarater reliability of a novel instrument for assessment of psoriasis: the Copenhagen Psoriasis Severity Index. *Br J Dermatol*. 2008;159(2):407-12.
82. Naldi L. Scoring and monitoring the severity of psoriasis. What is the preferred method? What is the ideal method? Is PASI passé? Facts and controversies? *Clin Dermatol*. 2010;28(1):67-72.
83. Cohen AD, Van-Dijk D, Naggan L, Vardy DA. Factor analysis of the Beer Sheva Psoriasis Severity Score (BPSS). *Isr Med Assoc J*. 2008;10(6):419-23.



84. Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, Papp KA, Klekotka P, Creamer K, Thompson EH, Hooper M, Kricorian G. 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.
85. Reich K, Thaci D, Mrowietz U, Kamps A, Neureither M, Luger T. Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis--a retrospective study (FUTURE). *Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7(7):603-11.
86. Balcı DD, Yönden Z, Doğramacı ÇA, Duran N. Hafif ve Orta Şiddetli Psoriasis Hastalarında Serum Yüksek Sensitif C Reaktif Protein ve Homosistein Düzeyleri. *Turkderm* 2009;43;53-7.
87. Steinke SI, Peitsch WK, Ludwig A, Goebeler M. Cost-of-illness in psoriasis: comparing inpatient and outpatient therapy. *PLoS One.* 2013;8(10):e78152
88. Solak Tekin N, Koca R, Altınyazar HC, Çınar S, Muhtar Ş, Aslaner NN. Zonguldak Bölgesindeki Psoriasis Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri J Dermatol* 2005;15(3):141-6
89. Augustin M, Krüger K, Radtke MA, Schwippl I, Reich K. Disease Severity, Quality of Life and Health Care in Plaque-Type Psoriasis: A Multicenter Cross-Sectional Study in Germany. *Dermatology.* 2008;216(4):366-72.
90. Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C, Pham B, Huang J, Daly S et al. A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician's Global assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *Br J Dermatol.* 2006;155(4):707-13.