



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

**DÜZCE YÖRESİNDEKİ PSORİASİSLİ HASTALARIN KLİNİK  
VE SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. ERSOY ACER**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DÜZCE-2012**





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

**DÜZCE YÖRESİNDEKİ PSORİASİSLİ HASTALARIN KLİNİK  
VE SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. ERSOY ACER**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**“Danışman: Yrd. Doç. Dr. HAKAN TURAN”**

**DÜZCE-2012**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emeği geçen değerli hocam Doç.Dr. Cihangir Aliğaoğlu'na ve tezimin hazırlanmasında katkılarını esirgemeyen tez yöneticim Yrd.Doç.Dr. Hakan Turan'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve benden yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarım Dr. Mehmet Emin Yanık, Dr. Serdar Cenk Güvenç, Dr. Oğuz Küçükçakır, Dr. Zehra Gürlevik, Dr. Esmâ Uslu ve Dr. Gizem Yavuzcan'a çalışma arkadaşlığından öte dostlukları için de çok teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması sırasında çalışma stresimi yansıttığım en zor anlarda beni anlayışla karşılayan sevgili eşime, oğluma tüm hayatım boyunca sevgiyle her daim yanımda olan değerli annem, babam ve abime çok teşekkür ederim.

Dr. Ersoy Acer

## İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfalar</u></b>
Özet .....	iii
İngilizce Özet .....	iv
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini .....	v-vi
1. Giriş ve Amaç .....	1
2. Genel Bilgiler .....	1
2.1. Tanım ve tarihçe .....	1
2.2. Epidemiyoloji .....	2
2.3. Etyoloji .....	3
2.3.1. Genetik faktörler .....	3
2.3.2. Tetikleyici faktörler .....	4
2.4. Patogenez .....	6
2.5. Histopatoloji .....	9
2.6. Tanı .....	10
2.7. Ayırıcı tanı .....	11
2.8. Komorbidite .....	11
2.9. Klinik bulgular .....	13
2.10. Tedavi .....	16
2.10.1. Topikal tedavi .....	16
2.10.2. Fototerapi .....	18
2.10.3. Sistemik tedavi .....	19
2.10.4. Biyolojik ajanlar .....	22
3. Gereç ve Yöntem .....	24
4. Bulgular .....	25
5. Tartışma .....	36
6. Sonuçlar .....	42
7. Kaynaklar .....	43
8. Ekler .....	53

## ÖZET

### **Düzce Yöresindeki Psoriasisli Hastaların Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi**

**Amaç:** Psoriasis dermatoloji polikliniğinin en sık rastlanan hastalıklarından biri olup eritemli, skuamlı lezyonlarla seyreden, kronik, tekrarlayıcı, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Biz bu çalışmada Düzce yöresindeki psoriasisli hastaların klinik ve sosyodemografik özelliklerini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamızda, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğine Ocak 2011-Şubat 2012 tarihleri arasında başvuran, klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriasis tanısı konulan yeni tanılı veya takipli 248 hasta dahil edildi. Hastaların klinik ve sosyodemografik bilgileri kayıt altına alındı.

**Bulgular:** Polikliniğimize başvuran hastaların % 1,88'ini psoriasis hastaları oluşturuyordu. Hastalık başlangıç yaşları 2. ve 3. dekatlarda pik yapıyordu. Hastaların % 33,7'sinde aile öyküsü vardı. Psoriasisli hastaların sigara içme oranı ortalama % 28,2 olarak tespit edildi. Hastalarımızın % 4,8'i alkol kullanıyordu. En sık görülen klinik tipler sırasıyla plak, guttat ve palmoplantar şeklindeydi. Hastaların % 43,5'inde tırnak tutulumu saptandı. En sık tırnak tutulumu pittingdi. Çalışmamızda hastaların % 14,5'inde eklem tutulumu bulunuyordu. Artropatisi olan hastaların % 55,5'inde tırnak değişikliği de mevcuttu. Psoriasisli hastaların % 69,3'ünde kaşıntı şikayeti vardı. Hastaların % 30,6'sında eşlik eden sistemik hastalık bulunuyordu. En sık eşlik eden hastalık hipertansiyon (% 12), ikinci sıklıkta diabetes mellitustu (% 10,4).

**Sonuç:** Genel hatlarıyla verilerimiz mevcut yurtdışı ve yurtiçi çalışma verileriyle büyük oranda benzerlik gösteriyordu. Ülkemizdeki tüm psoriasis hastalarına ait ulusal verilerin ortaya konması için benzer çalışmaların Türkiye'nin tüm bölgelerinde yapılması gerektiği sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** psoriasis; sosyodemografik özellikler

## **ABSTRACT**

### **The Evaluation of the Sociodemographic and Clinical Features of Psoriasis Patients in the Duzce Region**

**Aim:** Psoriasis is one of the most common diseases seen at dermatology outpatient clinics. It is a chronic, relapsing, inflammatory skin disease characterized by erythematous and scaling lesions. In this study, we aimed to investigate the clinical and sociodemographic characteristics of psoriasis patients in the Duzce region.

**Methods:** 248 patients who applied to Outpatient Clinic of Dermatology Department in Duzce University, Medical Faculty, Research and Training Hospital and have been newly diagnosed or under follow-up for psoriasis clinically and / or histopathologically, between the period of January 2011 - February 2012 were included in our study. Clinical and demographic data of the patients were recorded.

**Results:** Psoriasis patients constituted 1,38 % of all the patients admitted to our department. Second and third decades were the peak times for the age at onset of the disease. 33,7 % of the patients had a family history. The rate of smoking in psoriasis patients was found to be in an average of 28,2 %. 4,8 % of the patients have been using alcohol. The most common clinical types were found to be plaque, guttate, and the palmoplantar types, respectively. 43,5 % of the patients had nail involvement. The most frequent nail involvement was pitting. Joint involvement was found to be in 14,5 % of the patients. 55,5 % of patients having arthropathy had also nail involvement. 69,3 % of patients with psoriasis had pruritus. A concomitant systemic disease was seen in 30,6 % of the patients. The most frequent accompanying disease was hypertension (12 %), and the second most common was diabetes mellitus (10,4 %).

**Conclusion:** In general terms, our results were highly similar with the available data of national and foreign studies. It is concluded that similar studies should be done in all regions of Turkey in order to detect the national data of all psoriasis patients in our country.

**Keywords:** psoriasis, sociodemographic characteristics

## **SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ**

- CLA: Kutanöz lenfosit ile ilişkili antijen
- DbUVB: Darbant UVB
- DH: Dendritik hücreler
- DİP: Distal interfalangeal
- DNA: Deoksi ribonükleik asit
- GMCSF: Granülosit monosit koloni uyarıcı faktör
- HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü
- HLA: Human (insan) lökosit antijeni
- HPV: İnsan papilloma virüs
- HSP: Isı şok proteini
- ICAM: Hücrelerarası yapışma molekülü
- IgG: İmmünglobulin G
- IL: İnterlökin
- IMID: Immune Mediated Inflammatory Disease
- INF: interferon
- LFA-1: Lökosit fonksiyone edici antijen 1
- LFA-3: Lökosit fonksiyone edici antijen 3
- MED: Minimal eritem dozu
- MHC: Majör histokompatibilite kompleksi
- MOP: Metoksipsoralen
- NSAİİ: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
- PAŞİ: Psoriasis alan şiddet indeksi
- PSORS: Psoriasissten sorumlu olabileceği düşünülen gen
- PUVA: Psoralen+ultraviyole A
- ReUVB: Retinoid+ultraviyole B
- SC: Subkutan
- TCR: T hücre reseptörü
- TCM: Santral bellek hücresi
- TE: Efektör T-hücresi
- TEM: Efektör-bellek T-hücresi
- Th: Yardımcı T hücre

TGF: Transforme edici büyüme faktörü

TNF  $\alpha$ : Tümör nekrozis faktör  $\alpha$

Treg: Regülatuvar T hücreleri

UVA: Ultraviyole A

UVB: Ultraviyole B

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis keskin sınırlı, eritemli, skuamlı papül veya plaklar ile karakterize kronik seyirli inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Skuamların parlak, sedef renginde olmasından dolayı halk arasında sedef hastalığı olarak bilinmektedir (1,2). Gelişiminde enfeksiyonlar, travma, stres gibi çeşitli tetikleyici faktörlerin rol aldığı psoriasis etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen poligenik bir hastalıktır (3).

Psoriasisin farklı etnik gruplarda sıklığı % 0,2-% 4,8 arasında değişmektedir. Kuzey ülkelerinden Norveç % 4,8 ile psoriasisin dünyada en sık görüldüğü ülkedir. Asya'da psoriasis insidansı % 0,3-% 1-2 arasındadır (4). Psoriasis her yaşta ortaya çıkabilir. Ancak en çok 20-30 yaşlar arasında başlangıç gösterir, ikinci sıklıkta ise 50-60 yaşlar arasında ortaya çıkmaktadır.

Hastalığın deri tutulumu plak, guttat, eritrodermik, palmoplantar, invers, püstüler gibi çeşitli klinik tiplerde olabilir. Hastalık deri dışında tırnak ve eklemleride tutabilir. Tırnak tutulumu hastaların yaklaşık % 20-50'sinde görülür. En sık bulgu pittingdir (4). Psoriatik artrit psoriasis hastalarının ortalama % 5'inde ortaya çıkar. Asimetrik oligoartiküler (2 veya 3) eklem tutulması en sık tutulum şeklidir (6).

İnfeksiyonlar, ilaçlar, deri travması, hormonal problemler, mevsimsel değişiklik, psikolojik stres ve alkol tüketimi psoriasis tetikleyen faktörler olarak bilinmektedir (7).

Dünyada ve ülkemizde psoriasisin sosyodemografik ve klinik özellikleri ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Ancak şu ana kadar Düzce yöresinde hastalığın sosyodemografik ve klinik özelliklerine yönelik yapılmış bir çalışma mevcut değildir. Bu çalışma ile hastalığın ilimizdeki durumu ve klinik özelliklerinin ortaya konması ve diğer bölgelerde yapılmış çalışmalarla popülasyonumuzu kıyaslayarak benzerlik ve farklılıklarını ortaya koymayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım ve Tarihçe

Psoriasis, sınırları keskin, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş, parlak sedef rengi skuamlarla karakterize kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Psoriasis ile ilgili ilk bilgilere Corpus Hippocraticum'da rastlanmaktadır. Hipokrat psoriasis olarak tanımlanabilecek lezyonlar için psora ve lepra terimlerini

kullanmıştır. Psora Yunancada kaşıntılı, skuamlı deri lezyonu anlamına gelmektedir. İlk defa Celsus günümüzde Auspitz fenomeni olarak adlandırılan skuamların kazanması sonucu oluşan kanamayı tarif etmiştir. Daha sonra R. Willian (1757-1812), 1798'te lepra greacorum ve psora lepra adlarıyla iki ayrı antite tanımlayarak lepra ve psoriasis ayırmış ve psoriasisin klasik klinik betimlemesini yaparak, ilk kez özel bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. 1841'de Ferdinand von Hebra hastalığın tek bir antite olduğunu bildiren ve bu hastalığa "Psoriasis" adını veren kişi olmuştur. 1891 yılında Kaposi'nin dermatoloji kitabında Koebner fenomeni ve Auspitz fenomeninden söz edilmiştir (1,8).

## **2.2. Epidemiyoloji**

Psoriasis dünyada sık görülen bir hastalık olmasına karşın farklı ırklarda sıklığı % 0,2-% 4,8 arasında değişmektedir (3). Norveç % 4,8 ile psoriasisin en sık görüldüğü ülkedir. Norveç'ten sonra % 2,9 ile Danimarka ve % 2,8 ile Faeroe adaları gelmektedir (4). Psoriasis sıklığı ABD'de % 2 - % 2,6 arası değişmektedir. ABD'de her yıl yaklaşık 150 bin yeni psoriasis hastası tanı almaktadır. Asya'da psoriasis insidensi % 0,3-% 1-2 arasındadır (4).

Beyaz ırkta daha sık karşılaşılır. En sık Kuzey Avrupalılar da görülürken, Uzak Doğulularda çok daha az, Kızılderili'ler de ise hemen hemen hiç görülmez (1).

Psoriasis tüm dünyada görülür. Deri hastalıklarının % 6-8'ini oluşturan bir hastalıktır. Görülme sıklığı coğrafik, etnik ve çevresel faktörlere göre değişiklik gösterir. Genellikle soğuk kuzey ülkelerinde ve beyaz ırkta, tropikal bölgelere göre daha sık görülmektedir (9,10). Kundakçı ve ark. (11) Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada psoriasis prevalansını % 1,3 olarak saptamıştır.

Psoriasis doğumdan itibaren her yaşta ortaya çıkabilir. Ancak iki yaş grubunda pik yapmaktadır. En sık 20-30 yaşlar arasında ortaya çıkar. İkinci pikini 50-60 yaşlar arasında yapar. Kırk yaşında önce başlayan psoriasis tip 1, 40 yaşından sonra başlayan psoriasis tip 2 olarak sınıflandırılmaktadır. Hastalık %75'inde 40 yaşından önce ortaya çıkar (3,5). Tip 1 psoriasisde aile öyküsü sıklıkla pozitif olup daha şiddetli seyreden ve HLA (Human lökosit antijeni) ilişkili tipidir (2). 2147 hastayla yapılan çalışmada rasgele seçilen 112 hastanın HLA tiplendirilmesi yapılmış ve erken başlangıçlı psoriasisli hastaların % 85,3'ünde, geç başlangıçlı psoriasis hastalarının ise % 14,7'sinde HLA-Cw6 pozitif saptanmıştır. Erken başlangıçlı

psoriasis olan hastaların anne veya babalarında % 50 psoriasis varlığı saptanmış, geç başlangıçlı psoriasis olan hastaların anne veya babalarında ise psoriasis saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonucunda, erken başlangıçlı psoriasisde kalıtımın önemli olduğu, geç başlangıçlı psoriasisin de daha çok sporadik olduğu belirtilmiştir (1).

Genellikle her iki cinsi eşit tutar (1). Kadınlarda başlangıç yaşı erkeklerden daha erkendir (3).

### **2.3. Etyoloji**

#### **2.3.1.Genetik faktörler**

Bazı araştırmacılar psoriasisde kalıtımın rolü olmadığını ileri sürmekteyse de hastalığın genetik olarak yatkın kişilerde yaşam süreci içinde herhangi bir zamanda çeşitli tetikleyici faktörlerle ortaya çıktığını savunanların sayısı oldukça fazladır. Psoriasis olan hastaların yakınlarında psoriasis insidansının artması, monozigotik ikizlerde hastalığa birlikte yakalanma oranının yüksek olması ve bazı majör histokompatibilite antijenlerindeki dengesizliğin daha fazla olması genetik faktörlerin psoriasis üzerindeki etkinliğini desteklemektedir. Psoriasis hastalarında multifaktöriyel geçişle hastalığın iletiildiği savunulmaktadır. Psoriasisli hastaların akrabalarının yaklaşık 1/3'ünde psoriasis öyküsü bulunmaktadır. Anne-babadan birinde psoriasis varsa çocukta % 8,1; ikisinde de varsa çocukta % 41 psoriasis görüldüğü bildirilmiştir (1). İlk ailesel psoriasis olgusu 1801'de Willan tarafından bildirilmiş ve genetik geçişin şekli pek çok araştırmaya konu olmuştur (12).

Püstüler olmayan psoriasis vakaları aile öyküsünün varlığı ve başlangıç yaşı dikkate alınarak iki tipe ayrılmıştır. Tip I psoriasisde başlangıç yaşı 40'ın altındadır, aile hikayesi vardır ve sıklıkla HLA Cw6, B13, DR7 ve B57 ile ilişkilidir, tip II psoriasisde başlangıç yaşı 40'ın üzerindedir, aile hikayesi nadirdir ve artmış HLA Cw2 ve HLA B27 sıklığı vardır (13). Psoriasisde HLA Cw6 birlikteliği % 70 olup bu oran en yüksek HLA birlikteliği olarak bildirilmiştir (12,14). Majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I molekülü HLA Cw6 alleli taşıyan kişilerde psoriasis gelişme riski 10-20 kat artmıştır. HLA Cw6'nın erken başlangıçla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (15,16). HLA DRB1\*04 ve HLA DRB1\*07'i de içeren HLA sınıf I ve II antijenleri de psoriasis ile ilişkilidir (17). HLA tipleri psoriasisin klinik tiplerine göre çeşitlilik göstermektedir. Püstüler psoriasis ve

akrodermatitis kontinua Hallopeau'da HLA B27 prevalansında artış gözlenmiştir (12). Palmoplantar püstülozis HLA Aw19 ve HLA Bw35 ile ilişkilidir (15). Guttat psoriasis ile HLA B13, B17 ve Cw6 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki rapor edilmiştir (12,15). Eritrodermik psoriasisde yüksek sıklıkta HLA B13 ve B17 gözlenmektedir (18). HLA B41 invers psoriasis ile ilişkilidir (14). Yapılan bir çalışmada erken başlangıçlı psoriasis hastalarında HLA Cw6 % 90, geç başlangıçlılarda % 50, kontrol grubunda ise % 7,5 oranında pozitif bulunmuştur (3). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da erken başlangıçlı psoriasis hastalarında HLA Cw6 belirgin olarak yüksek bulunurken bir diğer çalışmada tip 1 psoriasis hastalarında HLA Cw6 yanında HLA B57 ve DRB1-07 de yüksek olarak saptanmıştır (11,19). Son yıllarda psoriasis ile ilişkili çok sayıda gen lokusu tanımlanmıştır. Bunlardan 6. kromozom p kolu üzerinde bulunan HLA genleri komşuluğundaki PSORS 1 (psoriasisden sorumlu olabileceği düşünülen gen) geni majör gen olarak kabul edilmektedir (20).

### **2.3.2.Tetikleyici faktörler**

Psoriasisde immün sistemi aktive eden birçok faktör vardır. Beta hemolitik streptokok enfeksiyonu başta olmak üzere çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar, HIV (insan immün yetmezlik virüsü), HPV (human papilloma virüs) 5, endojen retrovirüsler, lityum, antimalaryaller, interferonlar, beta reseptör blokörleri, mekanik iritasyon (Koebner) tetikleyici faktörler olarak kabul edilmektedir. Bu dış uyaranlar haricinde, organizmaya ait antijenler olarak streptokok M proteini ile homoloji gösteren keratin 17, HSP (ısı şok proteini) ve henüz tanımlanamamış bir stratum korneum antijeninin etken olabileceği ileri sürülmüştür. Süreci başlatan ilk antijenin egzogen kaynaklı (Ör: bakteri vb.) olduğu, ancak hastalığın süreğenliğinden sorumlu olan faktörün ise, bu antijene yapısal olarak benzeyen bir epidermal antijen olabileceği ileri sürülmektedir (21,22).

#### **2.3.2.1.İnfeksiyon**

Psoriasisin tetiklenmesinde rol aldığı düşünülmektedir. En çok streptokoklar olmak üzere, enterococcus faecalis, pseudomonas aeruginosa, bacillus cereus, helicobacter pylori, pitrosporom ovale ve candida albicans gibi enfeksiyöz ajanlarında tetikleyici rol aldıkları saptanmıştır. Viral ajanların etkisi henüz tam

ispatlanamamıştır. Ancak HIV enfeksiyonunun psoriasisin başlamasında rol alabileceği, yada mevcut psoriasis şiddetlendirebileceği bildirilmektedir (1,23).

#### 2.3.2.2.Travma

Travmadan bir yada iki hafta sonra normal deride lezyonların oluşması Koebner fenomeni (izomorfik yanıt) olarak adlandırılır. Koebner fenomeni bir bölgede pozitif ise travma sonrasında başka bir alandada yeni lezyon gelişecektir. Ayrıca lezyonlu bölgeye uygulanan travma sonrası lezyonun gerilemesi ters Koebner fenomeni olarak isimlendirilir (1).

#### 2.3.2.3.Psikojenik stres

Psoriasis tetikleyen önemli bir faktördür. Psoriasisin ortaya çıkışında etkili olabileceği gibi alevlenmesine de neden olabilir (15).

#### 2.3.2.4.Sigara

Bazı yapılan çalışmalarda psoriasis ile sigara kullanımının ilişkili olduğu belirtilmektedir. Psoriasisli olanlarda sigara alışkanlığı normal popülasyona göre daha çok olduğu tespit edilmiştir (24,25,26). Fortes ve ark. (26) yaptıkları bir çalışmada 818 psoriasisli hastanın % 65'inin sigara kullandığı, bu oranın kadınlarda % 50 erkeklerde % 75 olduğunu tespit etmiştir. Aynı çalışmada günde 20'den fazla sigara içenlerde psoriasis şiddetli seyretme riskinin 10 kat arttığı gösterilmiştir. Ayrıca psoriasisin yaşam kalitesini bozması ve kronik bir seyir göstermesinden dolayı bu hastalarda sigara kullanım alışkanlığının daha fazla ortaya çıkmış olabileceğinden de bahsedilmektedir.

#### 2.3.2.5.Alkol

Psoriasis, hastaların dış görünümünü etkilediği için hastanın psikolojik durumunu ve sosyal hayatını etkilemektedir. Bu sorunlarla baş edemeyen hastalarda alkol kullanımına yatkınlık ortaya çıkabilmektedir.

Yapılan bir çalışmada psoriasis hastalarında % 17-30'un da alkol problemleri olduğu belirtilmiştir (27). Alkol kullanımının psoriasis hastalarında hastalığın seyrini ve yapılan tedavileri olumsuz olarak etkiledikleri ve sonuç olarak psoriasis hastalarında mortalite riskini artırdığı bilinmektedir (28).

#### 2.3.2.6.İlaçlar

İlaç kullanımının bazı psoriasis olgularında mevcut hastalığı şiddetlendirebildikleri bilinmektedir. En sık olarak lityum, antimalaryaller ve beta

blokörler sorumludur. Bunun dışında NSAİİ (non steroid antiinflamatuvar ilaçlar), penisilin, klonidin, digoksin, terfenadin, amiadoron, trazadon, potasyum iyodür diğer tetikleyen ilaçlar arasındadır (13).

Hipokalsemi, gebelik, folat ve vitamin B12 eksiklikleri, obezite, çoklu doymamış yağ asitlerinden ve glutenden zengin diyet de tetikleyici faktörler arasında sayılmaktadır (20,29).

## **2.4.PATOGENEZ**

Psoriasisde keratinosit hiperproliferasyonu, epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dermiste bulunan damarlarda genişleme olur. Bu değişiklikler hem doğal hem kazanılmış immün sistemin aktivasyonu sonucu ortaya çıkar (5,30,31,32).

Nötrofiller, doğal öldürücü hücreler, plazmositoid dendritik hücreler ve miyeloid dendritik hücreler doğal immüitenin efektör hücreleridir. Bu hücreler patojenlere karşı ilk birkaç saat içinde cevap verirler. Doğal immün yanıt sonrası immünolojik bellek oluşmaz. T lenfosit ise kazanılmış immün yanıtın hücreleridir. T lenfositlerce oluşturulan kazanılmış immün yanıt günler içerisinde oluşturulan, doğal immün yanıtla göre daha yavaş bir yanıttır. Ancak kazanılmış immün yanıt sonucunda uzun süreli bir bellek gelişir. Psoriasisde immün sistemin bu iki kolu da zaman zaman ön plana çıkabilmektedir. Kronik plak tip psoriasisde kazanılmış immün yanıtın hücreleri olan T lenfositleri baskın iken, generalize püstüler psoriasis ve guttat psoriasisde nötrofillerin baskın olduğu doğal immün yanıt ön plana çıkmaktadır (33,34,35).

### **2.4.1.T lenfositler**

Derinin antijen sunucu hücreleri olan DH (dendritik hücreler) olası bir antijen maruziyetinde antijenleri hücre içine alarak bu antijenleri peptid denilen küçük parçacıklar haline getirir. DH de meydana gelen bu peptidler MHC peptidleri ile MHC-peptid kompleksi oluşturarak hücre içinden hücre yüzeyine göç eder. Bu olaylar sonucunda DH olgunlaşır, migrasyon yeteneği artar, MHC-peptid kompleksini T hücrelerine sunmak üzere bölgesel lenf nodlarına yolculuk eder. Lenf nodlarına ulaşan dendritik hücreler MHC-peptid kompleksini T hücrelerine sunabilmek için bağlanması gerekir. Bu bağlanma esnasında öncelikle peptid-MHC kompleksini taşıyan DH ile T lenfositin yüzeyinde bulunan TCR (T hücre reseptörü)

bağlanır. Ayrıca DH yüzeyindeki ICAM 1 (hücreler arası yapışma molekülü-1) ve LFA-3 (lökosit fonksiyone edici antijen 3), T lenfosit yüzeyindeki LFA-1 (lökosit fonksiyone edici antijen-1) ve CD-2'ye bağlanır, bu bağlanmalarla sinapsın stabilizasyonu sağlanmış olur (36,37). Bu bağlanma sonucunda T lenfosit DH yüzeyindeki antijeni tanır ve aktive olur. Aktive olan T lenfositler 3 gruba ayrılır. Bunlardan 1. TE (efektör T-hücresi) hızlı bir şekilde inflame dokuya göç edip efektör fonksiyonlarını yerine getirdikten sonra apoptozla ölürlür. 2. TEM (efektör-bellek T-hücresi) ise kan ile periferik dokular arasında sürekli göç edip periferik dokuda bir antijen ile karşılaşınca sitokin salarlar. 3. TCM (santral bellek hücresi) ise lenf nodu ile kan arasında göç ederler, bu hücreler ikincil bir uyarana oluncaya çoğalarak efektör fonksiyonlarını gerçekleştirirler. Psoriasis lezyonlarında bu üç T lenfositten en çok TEM'in olduğu saptanmıştır (34). Psoriasisde ve diğer inflamatuvar deri hastalıklarında efektör bellek hücrelerinin deriye göçünü CLA (cutaneous lymphocyte-associated antigen) sağlar. CLA T-hücrelerinin yüzeyinde bulunur. CLA periferik kandaki lenfositlerin sadece % 10'nunda bulunurken psoriasis lezyonundaki lenfositlerin çoğunda mevcuttur. Antijen ile tekrar karşılaştığında CLA pozitif T-lenfositlerin göçü çok sayıda kemokin aracılığıyla gerçekleşir (30,38). T-lenfositlerin Th1 (yardımcı T hücre), Th2, Th17 ve Treg (regülatuar T hücreleri) olmak üzere 4 farklı tipi mevcuttur. Plazmositoid dendritik hücrelerden salınan interferon gama (IFN- $\gamma$ ) ve myeloid dendritik hücrelerden salınan interleukin-12 (IL-12) "naive" T hücrelerin Th1 yönüne polarize olmasını sağlar. Th1 yolağı hücre içi patojenlere ve tümöre yönelik immün yanıtı sağlar. Bu yolağın düzeninde bir bozulma otoimmüniteye neden olur. Psoriasis de bir Th1 paterni hastalık olarak kabul edilmektedir. Bir çok organ spesifik kronik inflamatuvar hastalığın etyolojisinde rol oynayan Th17 polarizasyonu ise IL-6, transforme edici büyüme faktörü (TGF-beta) aracılığıyla psoriasisde rol oynadığı gösterilmiştir (30,33). Sonuç olarak psoriasisde, henüz tanımlanmamış antijene spesifik CLA+ efektör-bellek tipi T lenfositleri, Th1 ve Th17 alt gruplarına polarize olmakta ve uyarı halinde dokudan salınan kemokinler aracılığıyla deriye göçerek efektör fonksiyonlarını yerine getirmektedir (34,36,37).

### **2.4.2.Dendritik hücreler**

İmmün yanıtta anahtar rolündeki hücrelerdir. Psoriatik lezyonlarda çok sayıda dendritik hücre varlığı saptanmıştır. Bunlar Langerhans hücreleri, dermal dendrositler, plazmositoid ve myeloid dendritik hücrelerdir. Dendritik hücreler, dışardan alınan antijeni işleyip T lenfositlere sunarlar. Ayrıca çeşitli sitokinler salgılayarak T hücrelerinin hangi türe dönüşeceğini belirlerleyerek çok önemli bir görevi üstlenirler.

IFN-alfa psoriasisde rol alan bir sitokindir. Plazmositoid dendritik hücreler IFN-alfa'yı diğer hücrelerden bin kat daha fazla üretirler (34). Yapılan çalışmalarda psoriasis lezyonlarında plazmositoid dendritik hücrelerin sayısının artarak, IFN-alfa yolağının aktive olduğu saptanmıştır (39).

TNF-alfa üreten myeloid dendritik hücreler Psoriasis patogenezinde önemli olan diğer bir dendritik hücredir. Bu hücreler naive T hücrelerinin Th1 ve Th17 yönünde polarizasyonlarını sağlarlar (32,40).

### **2.4.3.Makrofajlar**

Dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerdir. Psoriasis patogenezinde çok önemli bir sitokin olan TNF-alfa'yı en çok üreten hücrelerdir. Ayrıca ürettikleri IL-6 ve IL-8 ile keratinositleri uyarırlar (30,34).

### **2.4.4.Nötrofiller**

Psoriasisde özellikle erken lezyonlarda parakeratoz alanlarında bol miktarda bulunurlar. Eski lezyonlarda ise sayıları daha az olduğu için erken evrede önemli bir rolünün olduğu düşünülmektedir (22,34,35).

### **2.4.5.Keratinositler**

Psoriasisde patogenezinde önemli olan bazı sitokinleri de keratinositler üretirler. Bu sitokinlerden en önemlisi TGF-alfa'dır. TGF-alfa vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)'ünü artırarak angiogenesisi ve keratinosit proliferasyonunu uyarır (30). Ancak psoriasisdeki epidermal proliferasyonu uyaran en önemli sitokinler Th1 ve Th17 hücreleri tarafından üretilen IL-20 ve IL-22'dir (22,38).

### **2.4.6.Kemokinler ve sitokinler**

Psoriasis patogenezinde rolü olan bir diğer faktör sitokinler ve kemokinlerdir. T lenfositler tarafından salınan IL-1,6,8,12, TNF-alfa, IFN-gama ve ayrıca IL-23, IL-

17, IL-20, IL-18'in düzeyleri yüksektir (38). Psoriasisde görülen kronik inflamasyon ve keratinosit proliferasyonuna bu sitokinlerin neden olduğu bilinmektedir (30). IL-8, nötrofil kemotaksisini, keratinositlerin proliferasyonunu ve anjiogenesisi uyarır. IL-2 en güçlü T-lenfosit büyüme faktörüdür. IL-12, T-lenfositlerin ve NK hücrelerin proliferasyonunu sağlar. Ayrıca hücrelerden TNF-alfa ve IFN-gama salınımını uyarır. IL-17, keratinositlerin IL-6, IL-8, granülosit monosit koloni uyarıcı faktör(GM-CSF) ve ICAM-1 salgılamasını ve dendritik hücrelerin olgunlaşmasını sağlar. IL-20, keratinosit proliferasyonuna neden olur, ayrıca inflamatuvar reaksiyonları düzenler. IL-23, Th1 ve sitotoksik T-lenfosit yanıtını düzenler. IFN-gama, tüm lenfositleri ve endotel hücrelerinin aktivasyonunu sağlar ayrıca çeşitli sitokinlerin salınımını uyarır. TNF-alfa ise, inflamasyon ve anjiogenez açısından son derecede önemlidir (5,34,38).

#### **2.4.7.Regülatuvar hücreler**

Psoriasisde patogeneizde bir diğer mekanizmanın immün reaksiyonu sınırlamadaki yetersizliklerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Treg normal şartlarda IL-10, TGF-beta gibi sitokinler salgırlar. Böylece Th1 ve Th17 hücrelerini inhibe edip immün sistem aktivasyonu baskılanmış olur (22,37). Yapılan çalışmalarla Psoriasisde Treg hücrelerin regülatuvar fonksiyonlarının bozuk olduğu gösterilmiştir (41). Bunun sonucunda psoriasisde ana efektör hücreler olan Th1 ve Th17 hücrelerini ihibe edememeleri patogeneizde önemli olabilir.

Sonuç olarak psoriasisin ortaya çıkabilmesi genetik yatkınlığı olan bireylerde, uygun tetikleyici faktörlerin araya girmesi sonucu hem immün sistemin aktivasyonu, hem inflamasyonu baskılayan mekanizmaların (Treg) bozukluğu hem de keratinositlerin hiperreaktif olması ile mümkündür. Ancak hastalığın organizmaya ait antijenlere reaktiviteden kaynaklanan otoimmün bir hastalık mı olduğu yoksa eksojen veya endojen uyanlarla oluşan bir immün aktivasyon mu olduğu halen açıklığa kavuşmamıştır.

#### **2.5.Histopatoloji**

Psoriasisin başlangıç lezyonlarından alınan örneklerin histopatolojisinde dermiste süperfisyal perivasküler lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu ile kapillerlerde dilatasyon görülür. Akut erüptif guttat psoriasisin histopatolojisinde mast hücre degranülasyonu mutlak olarak bulunur. Epidermiste parakeratozun eşlik etmediği

akantoz, keratinositlerde şişme, epidermiste fokal lenfosit, makrofaj infiltrasyonu görülür. Bu evrede nötrofiller ise görülmez (3).

Plak ve guttat psoriasisin histopatolojisinde psoriasiform epidermal hiperplazi, parakeratoz ve beraberinde intrakorneal nötrofiller, hipogranüloz, spongiform püstüller, papiller dermis damarlarında dilatasyon görülür (42). Erken safhada dermiste monosit, makrofaj, T lenfositler ve DH'in oluşturduğu bir infiltrasyon mevcuttur. Daha sonra bu infiltrasyon giderek artar, CD 8 T lenfositler ve nötrofillerden oluşan bir infiltrasyona dönüşür ve epidermisi de etkilemeye başlar. Bu nötrofiller epidermiste Munro mikroabselerini oluşturur (5).

Tipik psoriasis lezyonlarının histopatolojik bulguları şu şekilde özetlenebilir:

1. Akantoz
2. Retelerde uzama
3. Parakeratoz
4. Dermal papillalarda uzama ve ödem
5. Granüler tabaka kaybı/incelmesi
6. Bükülmüş ve genişlemiş kapillerler
7. Munro mikroabseleri
8. Polimorfonükleer hücrelerin fokal egzozitozu (43).

## **2.6.Tanı**

Tipik bir laboratuvar bulgusu olmayan psoriasisin tanısı klinik görünüm ve histopatolojik inceleme ile konulur (44). Hastalığa ait tanımlanmış fenomenlerde tanıya yardımcı olabilir.

- 1.Koebner fenomeni: Yapılan muayenede lineer psoriasis plakları görüldüğünde tanıda yol gösterebilir (44).
- 2.Mum lekesi fenomeni: Psoriasis özüdür. Parakeratotik hiperkeratozun bulgusudur. Lezyonon üstü künt bir cisimle kazınırsa skuamlar, kuru beyaz lameller halinde dökülürler (6,45).
- 3.Auspitz belirtisi: Eğer lezyon künt bir cisimle kazınmaya devam edilirse kırmızı noktacıklar şeklinde kanama odakları oluşur. Bu kanama odakları uzamış dermal papilla uçlarına denk gelir (6,45,46).

4.Woronof halkası: İyileşen psoriasis plaklarının çevresinde görülen eritemsiz, hipopigmente zon için kullanılmaktadır. İlk kez 1926 yılında Woronoff tarafından tanımlanmıştır (44,47,48).

## **2.7.Ayırıcı Tanı**

Ayırıcı tanıda lezyonların lokalizasyonları önemlidir. Gövde ve extremiteler yerleşimlerinde; seboreik dermatit, numuler dermatit, liken planus, pitriyazis rozea, mikozis fungoides, parapsoriasis, pitriyazis rubra pilaris ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Palmoplantar tutulumunda; kontakt dermatit, tinea, sifiliz, reiter hastalığı, keratodermalar ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Saçlı deri tutulumunda; seboreik dermatit, kontakt dermatit, tinea kapitis süperfisiyalis ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Flexural bölge tutulumunda; seboreik dermatit, kontakt dermatit, intertrigo, tinea ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Tırnak tutulumunda ise; liken planus, mantar enfeksiyonları, ekzamlar ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

## **2.8.Komorbidite**

Psoriasis immün aracılı mekanizmalarla geliştiği için Immune Mediated Inflammatory Disease (IMID) olarak tanımlanan kronik inflamatuvar hastalıklardan biridir. Crohn hastalığı, ülseratif kolit, psoriatik artrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit de bu gruptaki diğer hastalıklardır. Psoriasis IMID grubu hastalıklar içinde en sık görülenidir. IMID gurubu hastalıklarda çeşitli komorbiditeler ortaya çıkmaktadır (49,50).

### **2.8.1.Psoriatik artrit**

Özellikle HLA-B27 pozitifliği ile ilişkilidir. Daha çok tip 2 psoriasis eşlik eder (50).

### **2.8.2.Crohn hastalığı**

Yapılan çalışmalarda psoriatik hastalarda crohn hastalığının 7 kat daha fazla olduğu saptanmış (50).

### **2.8.3. Metabolik sendrom**

Sommer ve ark.(51) yaptığı bir çalışmada plak tip psoriasisli 581 hastanın verilerini 1044 psoriasis olmayan hasta ile karşılaştırmışlar ve psoriasisli hastalarda diyabetes mellitusu 2.48 kat, hipertansiyonu 3.27 kat, koroner kalp hastalığını 1.95 kat ve hiperlipidemiye 2.09 kat daha fazla bulmuşlardır. Metabolik sendrom; obezite, hipertansiyon, insülin direnci, hipertrigliseridemi ve yüksek dansiteli lipoprotein düşük olduğu klinik ve metabolik bozuklukların genel ismidir. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve felç gelişme riskinin önemli göstergelerinden biridir (49).

### **2.8.4. Obezite**

Obezite, psoriasisle ilişkili morbiditenin önemli komponentlerinden biridir. Vücut kitle indeksi, psoriasisli hastalarda, özellikle de kadınlarda normal popülasyondan daha yüksektir (24,52). Sakai ve ark. (53) 169 psoriasisli hastayı 10 yıldan uzun süre takip etmişler ve vücut kitle indeksi 25'in üzerinde olmasının psoriasisde kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

### **2.8.5. Kardiyovasküler riskler**

Psoriasisin kronik seyirinden dolayı hastalarda yaşam kalitesi bozulmakta, obezite, alkol kullanımı, depresyon, sigara kullanımı gibi davranışsal bozukluklar oluşmaktadır. Psoriasisli hastalarda oluşan bu davranışsal bozukluklar ve eşlik eden diğer risk faktörlerinin etkisiyle koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü gibi hastalıkların daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Yeni yapılan çalışmalarda ise özellikle şiddetli psoriasisli olan vakalarda eşlik eden risk faktörü olmaksızın da kardiyovasküler riskin arttığı gösterilmiştir. Psoriasisde kullanılan tedavilerin kardiyovasküler riske etkileri ise açıklığa kavuşturulamamıştır (54,55). Psoriasisdeki gibi kronik inflamasyon durumlarında vasküler yapılarda endotel hasarı oluşmaktadır. Bunun yanında psoriasisli hastalarda artan sigara kullanımı, vücut kitle indeksi artışı, hipertansiyon, hiperinsülinemi gibi durumlar da endotel hasarına katkıda bulunurlar (55).

### **2.8.6. Maligniteler**

İmmünolojik bir hastalık olan psoriasisde lenfoma gelişimine yatkınlık olabileceği öne sürülmektedir (54). Yapılan bir çalışmada psoriasisli hastalarda

lenfoma riski özellikle de non hodgkin lenfoma ve kutanöz T hücreli lenfoma riski daha yüksek bulunmuştur (56).

### **2.8.7.Tedavilerle ilişkili komorbiditeler**

PUVA (Psoralen + Ultraviyole A) tedavisi alan hastalarda skuamöz hücreli kanser gelişme riski artmaktadır (54). Ayrıca PUVA tedavisi UVA kümülatif dozu ile orantılı olarak melanom riskini artırır (57). Siklosporin ve methotrexate tedavisi ise lenfoma gelişim riskini artırır. Biyolojik ajanların lenfoma gelişimine etkileri ise araştırılmaktadır. Psoriasis hastalarında tedavi planlaması yapılır iken mutlaka kanser açısından hasta değerlendirilmelidir (54).

### **2.8.9.Sigara**

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda psoriasisli hastalarda sigara kullanımının normal popülasyona göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (24,25,26). Sigara TNF-alfa, TGF-beta gibi psoriasis şiddetlendiren sitokinlerin salınımını uyarır (25,26).

### **2.8.10.Alkol**

Alkol kullanımına yatkınlık ortaya çıkabilmekte, psoriasisin seyrini ve tedavilerini olumsuz etkilemektedir (28).

## **2.9.Klinik Bulgular**

Psoriasisin karakteristik lezyonu sedefi-beyaz, parlak skuamlarla karakterize keskin sınırlı, eritemli bir makül, papül olarak kendini gösterir. Genellikle 2-3 mm çapında eritemli, skuamlı makülopapüller şeklinde başlar. Çocuklarda genellikle gövde, saçlı deri ve ekstremitelerde nokta veya damla şeklindeki lezyonlar ile başlar. Yetişkinlerde ise plak şeklinde ve genellikle diz, dirsek, sakrum ve saçlı deride başlar. Psoriasisde lezyonlar genellikle simetriktir (6,46). Lezyonların şekli ve tutulum yerlerine göre farklı klinik tiplerden bahsedilebilir.

### **2.9.1.Kronik plak psoriasis**

Kronik plak psoriasis vakaların % 80 - % 90'ını oluşturur. Sıklıkla diz, dirsek, saçlı deri, sakrum, ve kalçalarda 1 cm'den çeşitli büyüklüklere kadar, keskin sınırlı, eritemli sedefi rengi skuamlı plaklar ile karakterizedir (29,42,58). Daha az olarak glans penis, perianal bölge ve kulaklar tutulur (29,58).

Plak psoriasisli hastaların % 80'i hafif ve orta şiddetli, % 20'si orta ve şiddetli psoriasis olgularıdır. Orta ve şiddetli psoriasis hastaları vücut alanlarının % 10 ve daha fazlası psoriasis plakları ile kaplı yada el, ayak, yüz, genital bölge gibi kritik bölgeler tutulmuştur (58). Spontan gerileyen lezyonlar ortadan iyileşerek anuler görünüm alabilirler. İyileşirken lezyonların yerinde psoriatik lökoderma ismi verilen hipopigmentasyon gelişebilir. Hastalık aktive olduğunda ise lezyonlar daha eritemli olur, çevreye doğru genişler, üzerlerinde püstüller oluşabilir (42).

### **2.9.2.Guttat psoriasis**

Akut guttat psoriasis daha çok çocuklarda ve genç erişkinlerde beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarına bağlı tonsillit, farenjit yada viral enfeksiyonlardan yaklaşık 2 hafta sonra ortaya çıkan psöriasisin ekzantematöz formudur. Bir cm'den küçük eritemli papüler erüpsiyon şeklinde başlar (42). Psöriasisin bu formu genellikle kendini 3-4 ay içinde sınırlar (29,42). Bazı hastalarda kronik plak psöriasisine dönüşebilir. Daha önce psoriasis olmayan hastalarda ilk atak olarak başlayabileceği gibi kronik plak psöriasisi olan hastalardada görülebilir (42).

### **2.9.3.İnvers psoriasis**

İnvers psoriasis intertrijinöz bölgeler ve deri kıvrımlarını tutar. Lezyonlar genellikle skuamsız eritemli plaklar şeklinde kendini gösterir. Kırmızı parlak ve çoğunlukla skuamsız plaklar şeklidir (29). En sık aksilla, genital, perine, intergluteal ve meme altı bölgesi tutulur (58).

### **2.9.4.Generalize püstüler psoriasis**

Psoriasisin tüm tiplerinde stratum korneumda az çok nötrofiller bulunur. Püstüler psöriasisde ise nötrofil birikimi çok fazladır (58). Psoriasis hastalarında hastalığın herhangi bir döneminde püstüler psoriasis gelişme riski % 2-5'dir (42). Genellikle enfeksiyon, yada steroid kullanımının aniden kesilmesi ile tetiklenir. Yaygın olduğunda püstüllere ateş de eşlik eder (42,58).

Püstüler psoriasis "Von zumbusch" tipi jeneralize püstüler psöriasisin akut formudur. Bu hastalarda deri yaygın olarak eritemli, sıcak ve gergindir. Hastalarda ateş, halsizlik gibi sistemik bulgular eşlik edebilir. Püstüller çok hızlı bir şekilde ortaya çıkar ve birleşerek püstül gölcükleri oluşturur. Hastalarda püstül ya da akut

coğrafik dil şeklinde oral mukoza lezyonları görülebilir. Ayrıca hastalarda subungual püstüller görülebilir, psöriatik artrit eşlik edebilir (42).

Generalize püstüler psoriasis nadiren gebelikte ortaya çıkabilir. Bu tablo impetigo herpetiformis olarak isimlendirilir. Lezyonlar daha çok flexural bölgelerden başlayıp yayılma eğilimindedir (42).

### **2.9.5.Lokalize püstüler psoriasis**

Acrodermatitis continuo Hallopeau ve palmoplantar püstüloz olmak üzere iki formu vardır. Acrodermatitis continuo parmak uçlarından başlayarak proximale doğru ilerleyen püstüler lezyonlar ile seyrederek. Püstüller sıklıkla birleşerek püstül gölcükleri yapar. Tırnak yatağı ve tırnak matriksini tutan püstüller etkilenen tırnaktaki distrofi ve anonişiye neden olabilir (42).

Palmoplantar püstüloz avuç içi ve/veya ayak tabanında hiperkeratoz, püstül kümeleri ile karakterizedir. Hastalık kadınlarda daha siktir. Plak psoriasisde olduğu gibi PSORS 1 geni ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. Ancak hastaların % 20'si ailede psoriasis öyküsü tarif etmekte ve vücutlarının herhangi bir yerinde psoriasis lezyonu bulunmaktadır. Kronik formu Barber'in palmoplantar psoriasis, akut formu ise Andrew'in püstüler bakteridi olarak isimlendirilir (42).

### **2.9.6.Eritrodermik psoriasis**

Eritrodermik psoriasis vücut yüzeyinin çoğunu tutan, hayatı tehdit edebilen bir durumdur. Hastalarda hipotermi, hipoalbuminemi, anemi, infeksiyon ve yüksek debili kalp yetmezliğine neden olabilir (29). Sıklıkla plak psoriasisden tetikleyici bir durum sonrası gelişir (42).

### **2.9.7.Tırnak tutulumu**

Psoriasis hastalarının yaklaşık % 20-50'sinde görülür (4). En sık "pitting" şeklinde görülür. Diğer tırnak değişiklikleri onikoliz, yağ damlası belirtisi, paronişi kalınlaşma ve distrofidir (29,42).

### **2.9.8.Psöriatik artrit**

Psöriasis hastalığı ile birlikte seyreden seronegatif artrit. Sıklıkla asimetrik oligoartritiküler tutulumla (% 70-80) seyrederek. Simetrik poliartrit, DİP (distal interfalangeal) tutulan form ve artilans mutilans denilen ağır şekil bozukluğu ile seyreden formları da vardır. DİP tutulumu ve tırnak değişiklikleri tipiktir. Özellikle

spondilitli hastalarda HLA-B27 pozitifliği artmıştır. Bu hastalarda cilt tutulumu hafif veya orta derecededir. Hastaların % 60-80'inde tırnak tutulumu vardır. DİP tutulumunda osteolize bağlı olarak "kalemleşme" ve klasik olarak "hokka içinde kalem" bulguları gelişir. Hastaların az bir kısmında asimetrik sakroileitis görülebilir. Spinal tutulumda asimetriktir ve sıklıkla servikal tutulum gözlenir (42).

## **2.10.Tedavi**

Psoriasisde hiçbir tedavi kr sağlayamadığı için tedavinin ana amacı hastalığı minimum düzeye indirmek ve hastanın yaşam kalitesini olabildiğince artırmaktır. şiddetli psoriasis haricinde tedavide önce yan etkileri daha az olan topikal tedaviler tercih edilmelidir (59).

### **2.10.1.Topikal tedavi**

Topikal tedavide öncelikle keratolitikler kullanılarak skuamların kaldırılması sağlanmalıdır, böylelikle diğer topikal tedavilerin etkinliği artırılmış olur (6).

#### **2.10.1.1.Salisilik asit**

Keratolitik etkilerinden dolayı psoriasis tedavisinde sık kullanılmaktadır (59). Gövde lezyonlarında vazelin içinde % 3-5 oranında, el ve ayak tabanında ise % 10-20 oranında kullanılır (6). Kortikosteroidlerin penetrasyonunu dolayısıyla etkinliğini artırır. Salisilik asit dışında % 15'lik glikolik asit % 3'lk amonyaklı civa kullanılan diğer keratolitik ajanlardır (59).

#### **2.10.1.2.Nemlendiriciler**

Cilt kuruluğunu gidermek tedaviye yardımcıdır. Nemlendiriciler skuam oluşumunu azaltır, ağrılı fissür oluşumunu sınırlar ve kaşıntı kontrolüne yardımcı olabilir. Nemlendiricilere re eklenmesi cildin hidrasyonunu artırır (60).

#### **2.10.1.3.Topikal kortikosteroidler**

Antiinflamatuvar, antiproliferatif ve immünsupresif etkilerinden dolayı psoriasisde kullanılmaktadır (59). Psoriasisde daha çok potent olanlar tercih edilir. Yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Çok güçlü kortikosteroidlerin fazla miktarda uygulanmasının generalize püstüler psoriasisini indüklediği bildirilmektedir. Daha sık olarak lokal yan etkiler gözlenir. Bunlar başlıca epidermal, dermal atrofi, purpura, stria, telenjiektazi, eritem, püstül, hipopigmentasyon, hipertrikozdur (59). nce güçlü steroidler ile tedaviye başlanır, daha sonra iyileşme elde edildikçe gücü daha az olanlara geçilerek yan etkiler en aza indirilmeye çalışılmalıdır. Çok kısa

sürede nüks veya alevlenmeyi önlemek için tedavi aniden kesilmemeli kademeli bir azaltma ile ilaç kesilmelidir (6).

#### 2.10.1.4.Kalsipotriol

Vitamin D3 analogudur. Güçlü topikal kortikosteroidler kadar etkili değildir, fakat birlikte kullanıldıklarında herhangi birinin yalnız kullanılmasına oranla daha üstün olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda UVB (Ultraviyole B) + kalsipotriol tek başına UVB'den daha başarılı bulunmuş, dbUVB (dar bant UVB)'ye ise cevabı artırmamıştır. Buna karşın PUVA tedavisinin etkisini belirgin olarak arttırdığı saptanmıştır. UVA kalsipotriolü inaktive ettiği için PUVA sonrasında kullanılması gerektiği bildirilmektedir. Kalsipotriolün en sık yan etkisi uygulama alanında iritan kontakt dermatit gelişimidir. Bu yan etkiye özellikle yüz ve intertriginöz alanlarda rastlanmaktadır (59).

#### 2.10.1.5.Antralin

Çok eskiden beri psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle dirençli vakalarda kullanılmaktadır. Antralin kullanımında yan etki olarak lokal irritasyon, cilt ve elbiseleri boyaması sık görülür. Günlük 5-30 dk şeklinde cilde uygulanır ve daha sonra ilaç yıkanır (61).

#### 2.10.1.6.Katranlar

Kömürün saflaştırılmasıyla elde edilen kömür katranı kullanılır. DNA supresyonuna aracılık ederek etki gösterdiği düşünülmektedir. Folikülit, akne, lokal irritasyon, fototoksik reaksiyon yaptığı için nadiren kullanılmaktadır ( 61).

#### 2.10.1.7.Tazaroten

Üçüncü generasyon retinoiddir. Eritem üzerine etkinliği azdır, skuam oluşumunu ve plak kalınlığını ise azaltır. Etkinliğini retinoik asit reseptörlerine bağlanarak gösterir. Psoriasisde kullanılan diğer topikal ilaçlara göre etkisi daha azdır. UVB ile kullanımında etkinliği bir miktar artmaktadır (60).

#### 2.10.1.8.Antimetabolitler

En sık kullanılanı 5- fluorourasildir. % 5'lik krem ve solüsyonları mevcuttur. Sınırlı lezyonlarda kullanılır. Lezyon yerinde irritasyon oluşturabilir. Geniş alanlara uygulanırsa absorbe olabilir (59).

#### 2.10.1.9.İmmunosupresörler

Kalsinörin inhibisyonu ile T hücre aktivasyonu ve sitokin yapımını engelleyerek etkilerini gösterirler. Siklosporin, takrolimus ve pimekrolimus gibi sistemik kullanılan ajanların topikal formlarıdır. Özellikle takrolimusun topikal formu daha etkili bulunmuştur (59,62).

### 2.10.2.Fototerapi

#### 2.10.2.1.Dar bant UVB

UVB, DNA (Deoksi ribonüklerik asit) sentezini ve epidermal keratinosit hiperproliferasyonunu inhibe eder, T hücre apoptozunu uyarır, immunsüpresif ve antiinflamatuvar sitokinleri uyarır (63). Bu etkilerden her biri antipsoriyatik etkisine katkıda bulunabilir. DbUVB fototerapisi topikal tedavilere yeterli cevap vermeyen orta-şiddetli psoriasisli hastalar için uygun görülmektedir. Hastanın MED (minimal eritem dozunun)'inin % 50'si ile tedaviye başlanarak % 20 doz artırımını ile haftada 2-3 kez uygulanır. Ardından hastanın maksimum dozuna ulaşana kadar MED'in %10 ile doz arttırmaya devam edilmelidir. Psöriasis plakları gerileyince tedavi stoplanmalıdır (64). DbUVB tedavisi çeşitli yan etkilere neden olabilir, akut yan etkileri eritem, deri kuruluğu, herpes simpleks aktivasyonu, kronik yan etkileri ise kronik ışık hasarı ve deri kanseri riskinde artıştır. Tedavi esnasında yüz ve genital bölgenin kapatılması önerilir (64). Kseroderma pigmentozumu ve sistemik lupus eritematosusu olan hastalarda dbUVB kontrendikedir. Cilt kanseri öyküsü olanlarda bu tedaviden kaçınılmalıdır (64). PUVA ve sistemik tedavilerin aksine çocuk ve hamilelerde güvenilir bir şekilde kullanılabilir (64).

#### 2.10.2.2.Fotokemoterapi(PUVA)

Modern fotokemoterapi sistemik yada topikal fotosensitize edici psoralen uygulamasını takiben derinin uzun dalga boylu UVA (320-400 nm) radyasyonuna maruziyeti şeklinde uygulanır. Psoriasisli hastalarda PUVA tedavisinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir, ancak PUVA'nın antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immunsüpresif etkilerinin olduğu bilinmektedir (65). Dermatolojide en sık kullanılan psoralen sert veya yumuşak kapsül formülasyonları içinde bulunan oral metoksalendir (8- metoksipsoralen). Alındıktan sonra 1-3 saatte pik konsantrasyona ulaşır. 8- metoksipsoralen (8-MOP) sert kapsül formu 0,6 mg/kg olarak UVA maruziyetinden 2 saat önce, yumuşak kapsül formu ise 0,4 mg/kg 90

dakika önce oral olarak uygulanmalıdır (66). Tedavi haftada 2-3 seans olarak uygulanır, 20-30 seans sonra hastaların % 90'ında psöriatik lezyonlar temizlenmiş olur (65). PUVA'nın en önemli yan etkisi metoksalene bağlı oluşan mide bulantısıdır. Psoralenin bölünmüş dozlar şeklinde 15 dakika ara ile ve yemeklerle birlikte alınması mide bulantısını kısmen önleyebilir. PUVA tedavisinin sabah yerine günün ilerleyen saatlerinde yapılması da bulantının daha az olmasına neden olur (66). PUVA'nın sık görülen bir diğer yan etkisi fototoksisitedir. Hastalara 8-MOP aldıkları gün, güneş yanıkları olmaması için güneşe maruz kalmamaları veya UVA korumalı güneş koruyucuları kullanmaları önerilir (66). Tedavi sırasında UVA korumalı güneş gözlüğü takmayan hastalarda akut konjunktiva hiperemisi ve azalmış lakrimasyon bildirilmiştir (65). Uzun süreli tedavi birçok hastada PUVA lentigolarına neden olur. Uzun süre PUVA tedavisi alan hastalarda skuamöz hücreli karsinom riskinin arttığı belirtilmektedir (67). Erkek genital bölgesi skuamöz hücreli karsinom gelişimi açısından riskli olduğundan UVA maruziyetinden korunması gerekmektedir (68). Yapılan son çalışmalar PUVA tedavisinden yıllar sonra malign melanom gelişme riskinin arttığını göstermiştir. Bu artış 250 seanstan fazla PUVA tedavisi alan hastalar için geçerlidir (57). Oral metoksalenin fetüs üzerindeki etkileri ve anne sütüne geçip geçmediği tam olarak bilinmediği için gebelerde ve emzirenlerde kontraendikedir (65).

#### 2.10.2.3.Topikal PUVA

Sistemik psoralenin yan etkilerinden korunmak için 8-MOP, trimetoksipsoralen ve daha az olarak 5-MOP ile banyo PUVA tedavi rejimleri uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda topikal ve sistemik PUVA tedavilerinin etkinlikleri benzer bulunmuştur. Topikal PUVA tedavisinde daha düşük dozda UVA kullanılmasına karşın karsinojenite riskinde belirgin azalma görülmemiştir (69). Mide bulantısı gibi gastrointestinal şikayetler görülmez (69). Banyo PUVA ve sistemik PUVA tedavilerinden sonra katarakt sıklığında artış görülmüştür (69).

#### 2.10.3.Sistemik tedavi

##### 2.10.3.1.Sistemik retinoik asit

Retinoik asitler nükleer retinoid reseptörlerine bağlanarak gen transkripsiyonunu düzenler. Asitretin retinoik asit reseptörlerinin 3 alt tipine de

bağlanır (70). Keratinosit proliferasyonunu ve differansiyasyonunu normale çevirir. Skuam, eritem ve plak kalınlığını azaltır (71). Asitretin teratojenik etkiye sahiptir. Kadın hastaların iki doğum kontrol yöntemi kullanmaları ve tedavi bittikten sonra 3 yıl gebe kalmamaları gerekmektedir (66). Retinoidler tek başına püstüler ve eritrodermik psoriasisde etkin bir tedavi seçeneği iken plak ve guttat psoriasisde daha az etkilidir (66). Tedaviye eritrodermik ve püstüler psoriasisde 25-50 mg'lık dozla başlanır (71). PUVA ve dbUVB ile kombine edildiğinde plak ve guttat psoriasisde de etkinliği belirgindir, bu kombinasyonlarda daha düşük doz ultraviyole verileceği için deri kanseri gelişim riskide azalmış olur (72). Keilit, konjunktivit, tırnak plağının incilmesi, kuru deri, periungual piyojenik granülom, saç dökülmesi gibi mukokutanöz yan etkiler sık görülür (66). Diğer yan etkileri trigliserid yüksekliği, alopesi ve hepatittir (66).

#### 2.10.3.2. Metotreksat

Metotreksat dihidrofolat reduktaz enzimini inhibe ederek etkisini gösterir. DNA sentezini ve hücre replikasyonunu inhibe eder (73). Spesifik T hücre baskılayıcı etkisi vardır. Diğer bir etki mekanizması ise neovaskülarizasyonu inhibe etmesidir (74). Vücut yüzeyinin % 10-20'sini tutan orta-şiddetli plak psoriasis, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis, psoriatik artrit olgularında sıkca kullanılmaktadır (75,76). Metotreksat genellikle oral olarak kullanılır. Haftada tek doz veya 24 saat içinde üç bölünmüş doz şeklinde kullanılabilir. 2,5-5 mg test dozunda başlanır 7,5 mg'dan 22,5 mg'a kadar doz arttırılabilir. Toplam 30 mg/hafta dozu aşılmamalıdır (65). Klinik iyileşme olduktan sonra yavaş yavaş ayda 2,5 mg doz düşülerek azaltılmalıdır. Metotreksatın yan etkileri olan stomatit ve anemiyi azaltmak için oral folik asit 1-5 mg/gün dozunda kullanılır (29,73). Baş ağrısı, halsizlik ve mide bulantısı sık bildirilen yan etkileridir. Metotreksatın gebelikte ve emziren kadınlarda kullanımı kontraendikedir. Metotreksat kullanan kadınların ve metotreksat kullanan erkeklerin eşlerinin tedavi kesildikten sonra 3 ay boyunca gebe kalınması engellenmelidir. Ayrıca böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, kemik iliği yetmezliği, aktif infeksiyon, immun yetmezlik durumlarında kontraendikedir (65). Metotreksatın en önemli yan etkisi ise myelosupresyon ve karaciğer fibrozudur. Bu nedenle hemogram ve karaciğer fonksiyon testleri sık

kontrol edilmelidir (65). Total doz 1,5 gr'ı geçtiğinde karaciğer biyopsisi endikasyonu vardır (65). Nadiren pulmoner fibrozis de görülebilir.

#### 2.10.3.3.Siklosporin

Önceleri organ transplantasyonu yapılan hastalarda rejeksiyonun önlenmesi için kullanılmıştır. 1970'lerin sonuna doğru psoriasisdeki faydalarını gösteren yayınların çoğalmasıyla şiddetli psoriasisde kullanılmaya başlanmıştır (77). Siklosporin interselüler enzim olan kalsinörin fosfataza bağlanır ve inhibe eder. Kalsinörin fosfataz enziminin nükleusta IL-2 başta olmak üzere birçok sitokin genini düzenleyici etkisi vardır. IL-2 ise psoriasisin de içinde bulunduğu birçok immünolojik olaydan sorumlu, T hücreleri için majör aktivasyon faktörüdür. Psoriasis plağındaki dermal kapiller endotelinde adezyon moleküllerini azaltarak nötrofil ve T hücre infiltrasyonunu azaltır. Siklosporin aynı zamanda antijen sunan hücreler, langerhans hücreleri ve dendritik hücreleri inhibe eder (77).Siklosporin toksik bir ilaç olmakla birlikte şiddetli psoriasis olan ve/veya asitretin, metotreksat ve PUVA ile kontrol edilemeyen hastalarda kullanılmaktadır (77). Hastalığın şiddetine göre siklosporin 1,25 mg/kg, 2,5mg/kg, 5 mg/kg dozunda uygulanabilir. Tedavi başlangıçta bölünmüş 2 doz olarak 2,5 mg/kg olarak başlanarak 2-3 haftada bir 0,5-1 mg/kg arttırılabilir (65). Majör yan etki nefrotoksisitedir. Nefrotoksisite riskini azaltmak için 5 mg/kg dozu aşılmamalıdır ve serum kreatinin düzeyi bazalin % 30'unun üzerine çıktığında siklosporin dozu azaltılmalıdır (66,73). Hipertansiyon ve maligniteye eğilimin artması diğer yan etkileridir (65,66,73). Metotreksatın aksine kemik iliği süpresyonu yapıcı ve teratojenik etkisi yoktur (65,73). Ancak süte salgılandığından emzirenlerde kullanılmamalıdır (65). Hiperlipidemi, hipomagnezemi ve hiperkalemiye neden olabilir. Ayrıca hipertrikoz, diş eti hiperplazisi ve gastrointestinal ve nörolojik bozukluklara neden olabilir (67,73). Sitokrom P 450 enzim sistemi üzerinden metabolize olan ilaçlar siklosporin kan düzeyini artırarak toksik etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir (65).

#### 2.10.3.4.Fumarik asit esterleri

Fumaratlar üre ve sitrik asit siklüsünde yer alırlar (18). Dimetilfumarat ve monometilfumarat periferik T lenfositleri inhibe ederek epidermal keratinosit proliferasyonunu baskılar (65). Dört fumarik asit esterinin karışımı psoriasis tedavisinde siklosporin ve metotreksat kadar etkindir. Ciddi yan etkileri

bulunmamaktadır. Diyare, mide bulantısı gibi gastrointestinal bulgular, yorgunluk ve pruritus görülebilir (73).

#### 2.10.3.5. Diğer ilaçlar

Mikofenolat mofetil esas olarak transplantasyon sonrası ve bazı otoimmün hastalıklarda kullanılmaktadır. Genellikle 2 gr/gün olarak kullanılır. Gastrointestinal yan etkiler gözlenebilir. Hidroksiüre, yüzyıllardır psoriasis tedavisinde kullanılan bir antimetabolit olup monoterapi ya da kombinasyon tedavisi olarak kullanılabilir. % 50 hastada kemik iliği toksisitesi gelişebileceğinden takibi önemlidir. Thioguanin, bir pürin analogu olup özellikle lösemi tedavisinde kullanılır. Tedavi sırasında kemik iliği toksisitesi, gastrointestinal sistem yan etkileri ve karaciğer fonksiyon bozukluğu yapabilir (59). Kalsitriol, kolsişin, dapson, propiltiourasil, azotiopürin, makrolidler (askomisin, rapamisin), IL-10, Peptid T ve difteri füzyon toksini kullanılabilir diğer ilaçlardır (59).

#### 2.10.4. Biyolojik ajanlar

Son yıllarda psoriasis immunopatogenezine ait bilgilerin çoğalmasi ile bu hastalığa özgü ve yan etkiler açısından daha güvenli tedavilerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar da hızlanmıştır. Biyolojik ajanlar, hayvan dokusu veya daha çok rekombinan DNA teknikleri ile üretilen ve farmakolojik etkiye sahip proteinlerdir. Biyolojik moleküller normal insan proteinlerini taklit etmek veya dolaşan proteinler ya da hücrel reseptörlerle etkileşime girmek amacıyla geliştirilir. Bunlardan; 1) Rekombinan insan sitokinleri veya büyüme faktörleri, 2) Monoklonal antikorlar ve 3) Füzyon proteinleri psoriasis tedavisinde araştırılmaktadır (78).

Biyolojik ajanlar psoriasis patogeneğinde değişik basamaklara etki göstermektedir. Günümüzde kullanılan ajanlar iki ana grup altında toplanırlar.

- 1) T hücrelerini veya antijen sunan hücreleri hedefleyen ajanlar (efalizumab, alefacept)
- 2) TNF-alfa sitokinini hedefleyen ajanlar (etanercept, infliksimab, adalimumab).

##### 2.10.4.1. Efalizumab

Humanize IgG1 (immünglobulin G1) monoklonal antikorudur. T hücre yüzeyinde bulunan CD11a molekülünü bloke eder. T hücre yüzeyindeki CD11a ve CD18 proteinleri LFA-1 heterodimerini oluşturmaktadır. Bu yapı lenfositlerin diğer hücrelere tutunmasında önemli role sahiptir. Efalizumab LFA-1 yapısındaki CD11a

kısına bağlanarak bu yapısını; antijen sunan hücreler, vasküler endotel hücreler ve keratinositlerdeki karşılığı olan ve önemli bir hücre yüzey adezyon molekülü olan ICAM-1 ile etkileşimini engeller (79). Böylece psoriasisde inflamatuvar yolağı baskılar. Efalizumab ilk hafta 0,7 mg/kg s.c. (subkutan) enjeksiyon sonraki 11 hafta boyunca ise 1 mg/kg s.c. (bir enjeksiyonda maksimum dozaj 200 mg) olarak uygulanır. Sık görülen yan etkiler arasında özellikle ilk doz sonrasında başağrısı, titreme, myalji, ateş, alkalik fosfataz düzeyinde artış, bulantı ve kusma bulunur. 1/500-1000 hastada trombositopeniye daha nadiren de pansitopeni ve hemolitik anemiye neden olabilir (80). Efalizumab tedavisi ile ciddi enfeksiyon ve malignite gelişim riski kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır (81,82). Gebelik kategorisi C'dir ve gebelik durumunda hemen kesilmelidir (83).

#### 2.10.4.2. Etanercept

Etanercept TNF-alfa reseptörünün hücre dışı ligand bağlayıcı domainleri olan p75 subüni ile ona bağlı insan IgG1 Fc parçasını içeren çözünür füzyon proteindir (84). Vücuttaki reseptörlere doğal TNF-alfa'dan 50-1000 kat yüksek afinite gösterir. Yakın zamandaki çalışmalar etanerceptin TNF-alfa'yı bloke ederken Th17 yolağını da baskıladığını göstermektedir (85). İlk 12 hafta haftada iki kez 50 mg s.c. (100 mg/hafta) ve takiben 50 mg/haftadır. İlk 12 haftada Psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞI) 50 düzeyine ulaşamayan hastalarda tedavi kesilmelidir (83). Tedavi kesildiğinde rebound riski minimaldir ve hastalara ihtiyaç duyuldukça tedavi tekrar başlanabilir (86). Etanercept tedavisi sırasında en sık rastlanan yan etkiler enjeksiyon alanı reaksiyonu, öksürük, üst solunum yolu semptomları ve başağrısıdır. Tüm immün baskılayıcı ilaçlar gibi etanercept tedavisi ile de enfeksiyon gelişme riski vardır. Kronik, ciddi ve tekrarlayan enfeksiyonları olan hastalarda ise tedaviye başlanılmaması önerilir (87). Anti-TNF ilaç tedavisi ile latent tüberküloz reaktivasyonu ya da yeni tüberküloz enfeksiyonu gelişimi riski gözönünde bulundurulmalıdır (88). TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile multipl skleroz gibi demyelinizan hastalıkların geliştiği veya arttığı gösterilmiştir (89,90). Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılmaması, tedavi esnasında semptom gelişenlerde tedavinin kesilmesi önerilmektedir (91,92). Gebelik kategorisi B dir. Teratojen olduğuna dair veriler bulunmamakla birlikte gebelik esnasında ve laktasyonda kullanımı önerilmemektedir (93).

#### 2.10.4.3.İnfliksımab

Mürin ve insan DNA sekanslarından elde edilen, değişken bölgesi fare kaynaklı ve sabit bölgesi insan kaynaklı kimerik monoklonal IgG1 antikorudur. Etanerceptten farkı hem çözünür hem de transmembran TNF-alfa moleküllerine bağlanması ve kompleman fiksasyonu ile antikor aracılı sitolize yol açmasıdır (94). İnfliksımab 0., 2., 6. haftalarda ve ardından her 8 haftada bir 5 mg/kg dozunda 2-3 saat içinde infüzyon şeklinde uygulanır. En sık rastlanan yan etkiler infüzyonla ilişkili reaksiyonlar olup intravenöz infüzyon sırasında veya hemen sonrasında ürtiker, ateş, kan basıncı değişiklikleri ve nadiren anaflaksi olarak görülmektedir. Daha ciddi yan etkiler ise konjestif kalp yetmezliği, tüberküloz reaktivasyonu, invazif fungal enfeksiyonlar, şiddetli hepatik reaksiyonlar ve lupus benzeri sendromdur. Gebelik kategorisi B'dir, hasta tedavi esnasında ve tedavi kesildikten 6 ay sonrasına kadar korunmalıdır (83).

#### 2.10.4.4.Adalimumab

Adalimumab ilk tam insan anti-TNF-alfa monoklonal antikorudur. İnfliksıma benzer şekilde hem çözünür hem de transmembran TNF-alfa'yı baskılar. Transmembran TNF-alfa'ya bağlanarak kompleman tetikli sitolize aracılık eder (94,95). Adalimumab s.c. olarak ilk hafta 80 mg ve ilk dozdan bir hafta sonra başlamak üzere 15 günde bir 40 mg olarak uygulanır (96,97). Hastaların % 15'inde ağrılı enjeksiyon alanı reaksiyonları görülebilir fakat bu reaksiyonlar tedavinin ilk 2 ayında kendiliğinden gerilemektedir. Diğer sık görülen yan etkiler ise rinit, bronşit, baş ağrısı, nazofarenjit, bulantı, dispepsi, trigliserit artışı ve yorgunluktur (86,98). Romatoid artrit hastalarındaki çalışmaların aksine psoriasis çalışmasında enfeksiyon riskinde artışa rastlanmamıştır (99). Adalimumab tedavisi ile de tüberküloz enfeksiyonu riskinde artışa rastlanmıştır (95). Adalimumab da gebelik B kategorisindedir ve son dozdan en az 5 ay sonrasına kadar gebe kalınmamalı veya süt verilmemelidir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğinde Ocak 2011-Şubat 2012 tarihleri arasında başvurmuş olan, klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriasis tanısı konulan yeni tanılı veya takipli 248 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların tamamının yaş ve cinsiyet bilgileri kaydedildi. Hastalık başlangıç yaşı kaydedilerek, < 40 yaş erken başlangıç, > 40 yaş geç başlangıç olarak iki gruba ayrıldı. Toplam hastalık süreleri kaydedildi.

Psoriasis klinik tipleri plak, guttat, invers, palmoplantar, lokalize ve yaygın püstüler, eritrodermik tip olarak kaydedildi.

Eşlik eden sistemik hastalık varlığı, ailede psoriasis hastası olup olmadığı kaydedildi.

İlk başvurduğu anda hesaplanan PAŞİ kaydedildi. Tırnak ve eklem tutulumları kaydedildi. Tırnak bulguları pitting, onikoliz, subungual hiperkeratoz, lökonişi, diskolarasyon, yağ lekesi, total distrofi, onikoliz+pitting, onikoliz+yağ lekesi, pitting+subungual hiperkeratoz, pitting+yağ lekesi şeklinde gruplandırıldı. Subjektif kaşıntı varlığı kaydedildi. Sigara ve alkol kullanımı kaydedildi. Sigara kullanımı hiç içmeyen, içip bırakan ve halen içen, alkol kullanımı ise alkol alışkanlığı olan ve olmayan şeklinde gruplandırıldı. Hastaların kullandıkları tedaviler kaydedildi.

Çalışmamızda psoriasisli hastaların veri kayıtları tamamlandıktan sonra hastaların demografik özellikleri ile klinik özellikleri arasında ilişki araştırıldı. Tüm veriler “SPSS version 18 (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows XP” programında kaydedildi. Sayısal verilerin normal dağılım uygunluğu histogram eğrileri ile değerlendirildi. Sayısal veriler ortalama±standart sapma ve minimum-maximum değerleri verilerek ifade edildi. İsimsel veriler ifade edilirken ise sıklık ve yüzde kullanıldı. İki bağımsız grupta sayısal veri karşılaştırılırken Independent Samples T test kullanıldı. İki den fazla grupta sayısal veriler karşılaştırılırken One Way-ANOVA testi yapıldı. Gruplar arasında istatistiksel veriler karşılaştırılırken ki kare testi uygulandı. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

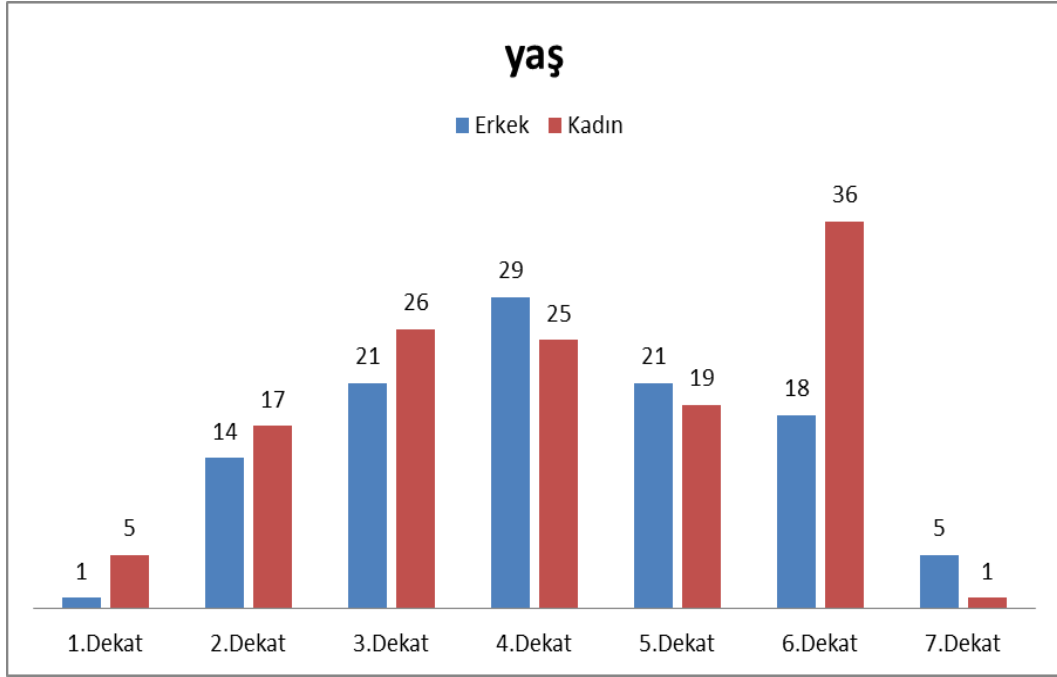
#### **4. BULGULAR**

Çalışmaya Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğine Ocak 2011-Şubat 2012 tarihleri arasında başvuran yeni tanılı veya takipli 248 psoriasis hastası dahil edildi.

##### **4.1.Cinsiyet, Yaş, Başlangıç Yaşı**

Hastaların 134’ü (% 54) kadın, 114’ü (% 46) erkek olup kadın/erkek oranı 1,17 idi. Hastaların yaşı 4 ile 83 arasında değişmekte olup, ortalaması 37,1±16,5

(ort±sd) idi. < 10 yaş 6 hasta (% 2,4), > 70 yaş 6 hasta (% 2,4) mevcuttu. En çok hasta sayısı 4. (% 21,8) ve 6. (% 21,8) dekatlardaydı. Kadın hastaların yaş ortalaması 36,6±16,3 (ort±sd); erkek hastaların yaş ortalaması 37,7±16,9 (ort±sd) idi. Erkek hastalarda hasta sayısı 4.dekatta (% 25,4), kadın hastalarda ise 6.dekatta (% 26,9) pik yapmaktaydı.

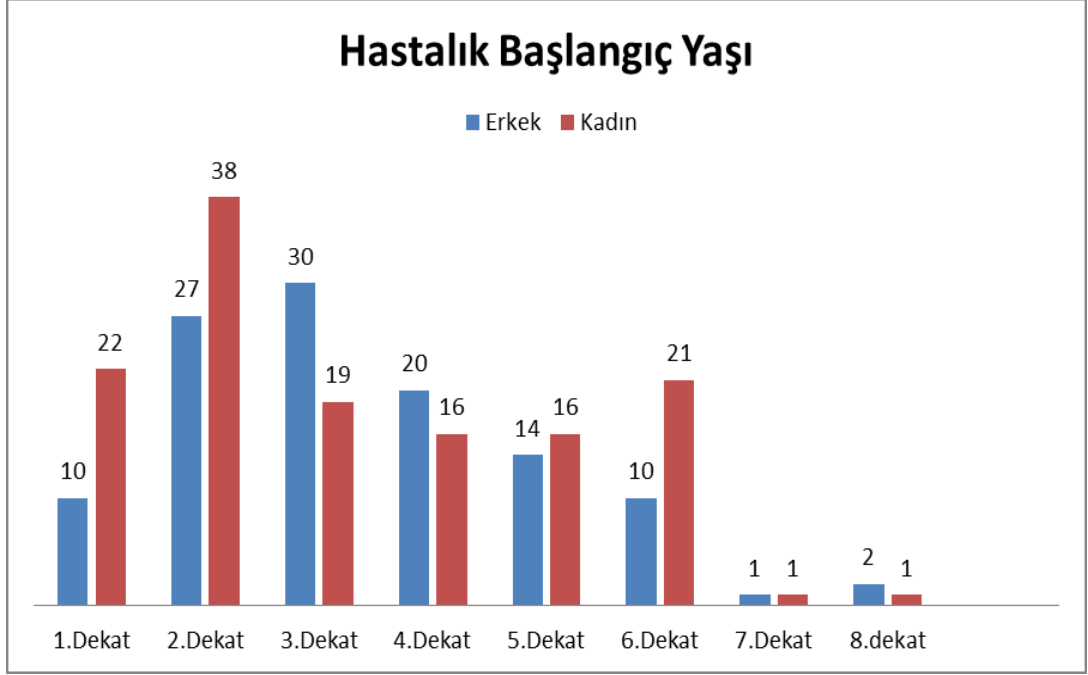


**Şekil 1:** Her dekatteki hasta sayısının cinsiyete göre dağılımı

Hastalığın başlangıç yaşı 2 ile 81 yaş arasında değişmekte olup ortalama 27,8±16,5 (ort±sd) idi. Psoriasis başlangıç yaşı kadın hastalarda 27,1±17,2 (ort±sd); erkek hastalarda ise 28,6±15,6 (ort±sd) idi.

Genel olarak 182 (% 73,4) hastada erken başlangıç (< 40 yaş), 66 (% 26,6) hastada geç başlangıç (> 40 yaş) tespit edildi. Kadın hastaların 95 (% 70,9)'inde erken başlangıç, 39 (% 29,1)'unda geç başlangıç; erkek hastaların 87 (% 76,3)'sinde erken başlangıç, 27 (% 23,7)'sinde geç başlangıç kaydedildi.

Hastaların başlangıç yaşları 2. ve 3. dekatlarda yoğunluk gösteriyordu. İkinci dekatda 65 hasta (% 26,2), 3. dekatda 49 hasta (% 19,8) bulunuyordu. Erkeklerin 30 (% 26,3)'ü 3. dekat, 27 (% 23,7)'si 2. dekat, 20 (% 17,5)'si 4. dekat başlangıçlı iken; kadınların 38'i (% 28,4) 2. dekat, 22'si (% 16,4) 1. dekat, 21 (% 15,7)'i 6. dekat başlangıçlıydı.



**Şekil 2:**Hastalık başlangıç yaş dekatlarının cinsiyete göre dağılımı

Yaş, erken-geç başlangıç, başlangıç yaşı ortalamaları açısından kıyaslandığı zaman her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Hastalık süresi minimum 12 ay, maksimum 50 yıl, ortalama 9,5 yıl idi.

#### 4.2.PAŞİ

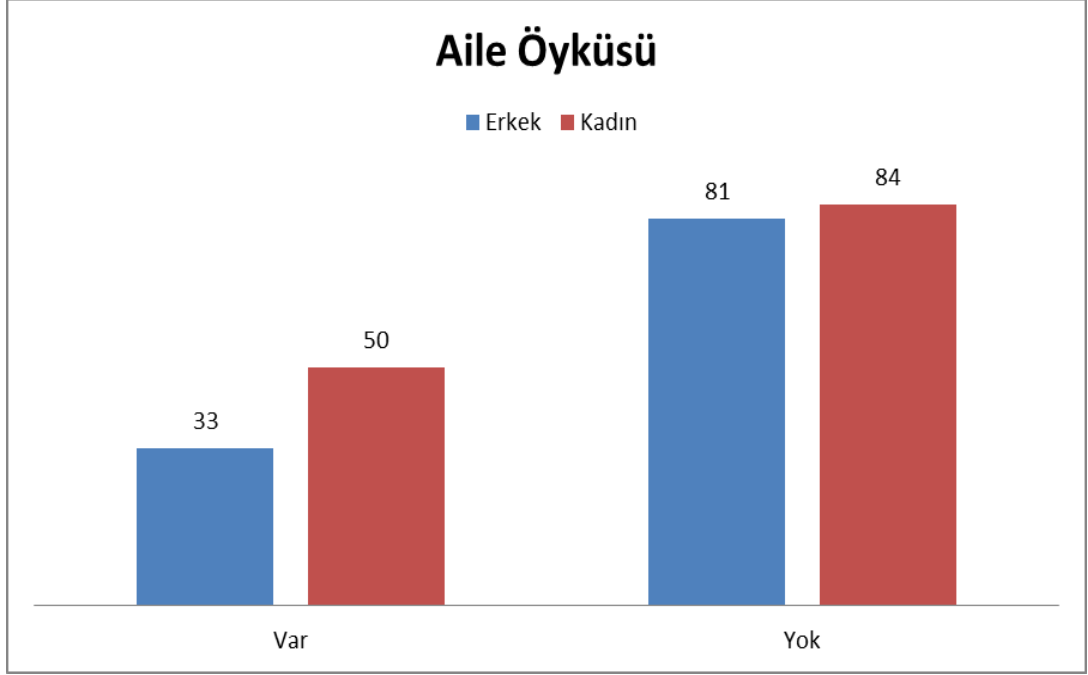
Tüm hastalarda değerlendirilen PAŞİ minimum 0,6 maksimum 17 olup ortalama  $4,3\pm 3,2$  (ort $\pm$ sd) idi. Erkek hastalarda PAŞİ ortalaması  $4,7\pm 3,2$  (ort $\pm$ sd) kadın hastalarda PAŞİ ortalaması  $4,0\pm 3,2$  (ort $\pm$ sd) idi.

PAŞİ 10'dan küçük 224 hasta (% 90,3), PAŞİ 10'dan büyük 24 hasta (% 9,7) kaydedilmişti. Erkeklerde PAŞİ 10'dan küçük 103 hasta (% 90,4), PAŞİ 10'dan büyük 11 hasta (% 9,6); kadınlarda PAŞİ 10'dan küçük 121 hasta (% 90,3), PAŞİ 10'dan büyük 13 hasta (% 9,7) kaydedildi. PAŞİ ile yaş ve hastalık başlama yaşı arasında anlamlı bir ilişki ve korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).

PAŞİ < 10 olan 224 hastanın 72 (% 32,1)'sinde aile öyküsü vardı, 152 (% 67,9)'sinde aile öyküsü yoktu. PAŞİ > 10 olan 24 hastanın 11 (% 45,8)'inde aile öyküsü vardı, 13 (% 54,2)'ünde aile öyküsü yoktu.

#### 4.3.Aile Öyküsü

Toplam 248 hastanın 83'ünde (% 33,5) 1. ve 2. derece akrabaların en az birinde psoriasis öyküsü vardı. Bunların 50'si (% 60,2) kadın, 33'ü (% 39,8) erkekti.

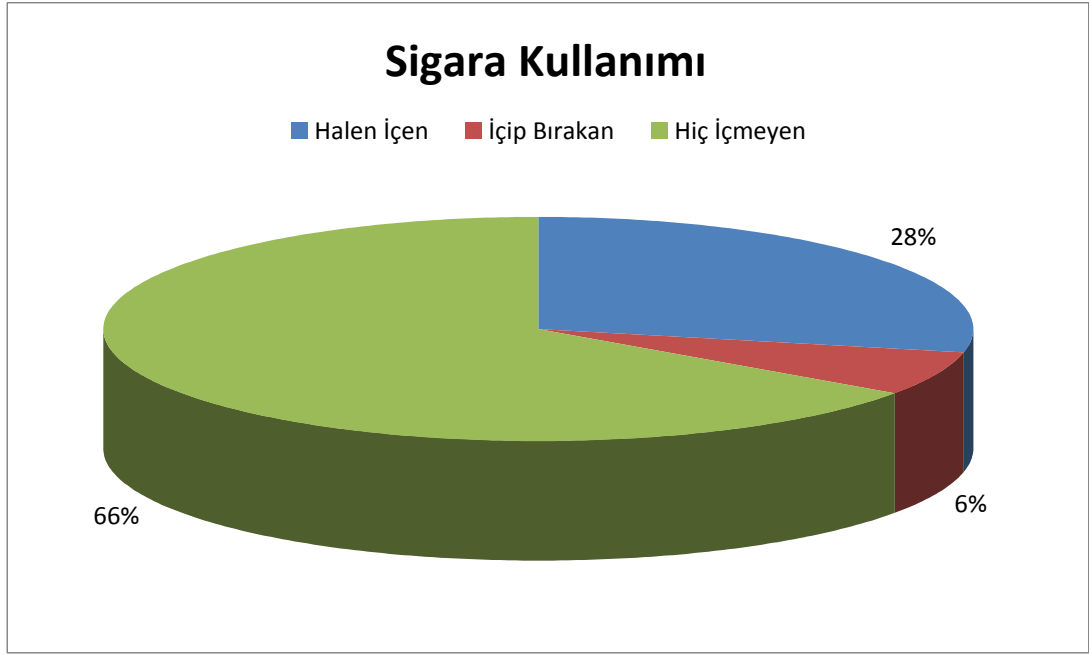


**Şekil 3:**Hastalarda aile öyküsü varlığının cinsiyete göre dağılımı

Aile hikayesi pozitif olan hastaların hastalık başlangıç yaşı ( $24\pm 15$ ; ort $\pm$ sd) negatif olanlara göre ( $29\pm 17,1$ ; ort $\pm$ sd) anlamlı derecede düşüktü ( $p < 0,05$ ).

#### **4.4.Sigara Kullanımı**

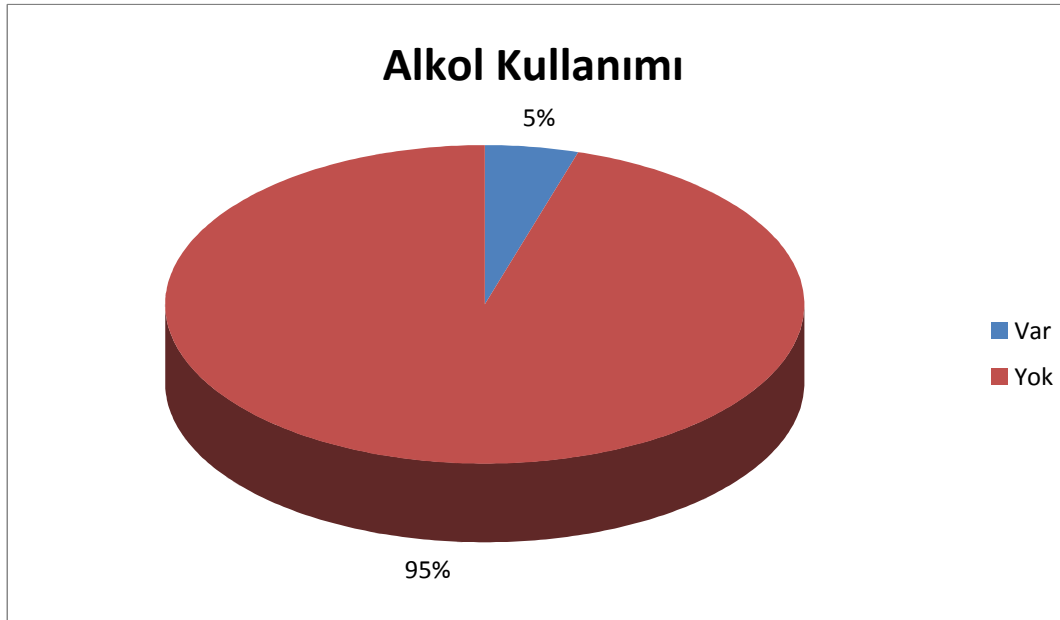
Sigara kullanımı açısından değerlendirildiği zaman hastaların 70'i sigara kullanıyordu. 70 (% 28,2; 45 erkek, 25 kadın) hastanın halen içtiği, 16 (% 6,5; 12 erkek, 4 kadın) hastanın içip bıraktığı, 162 (% 65,3; 57 erkek, 105 kadın) hastanın hiç sigara içmediği tespit edildi. Sigara içen ve içmeyen hastaların PAŞİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ).



Şekil 4:Hastaların sigara kullanım oranları

#### 4.5.Alkol Kullanımı

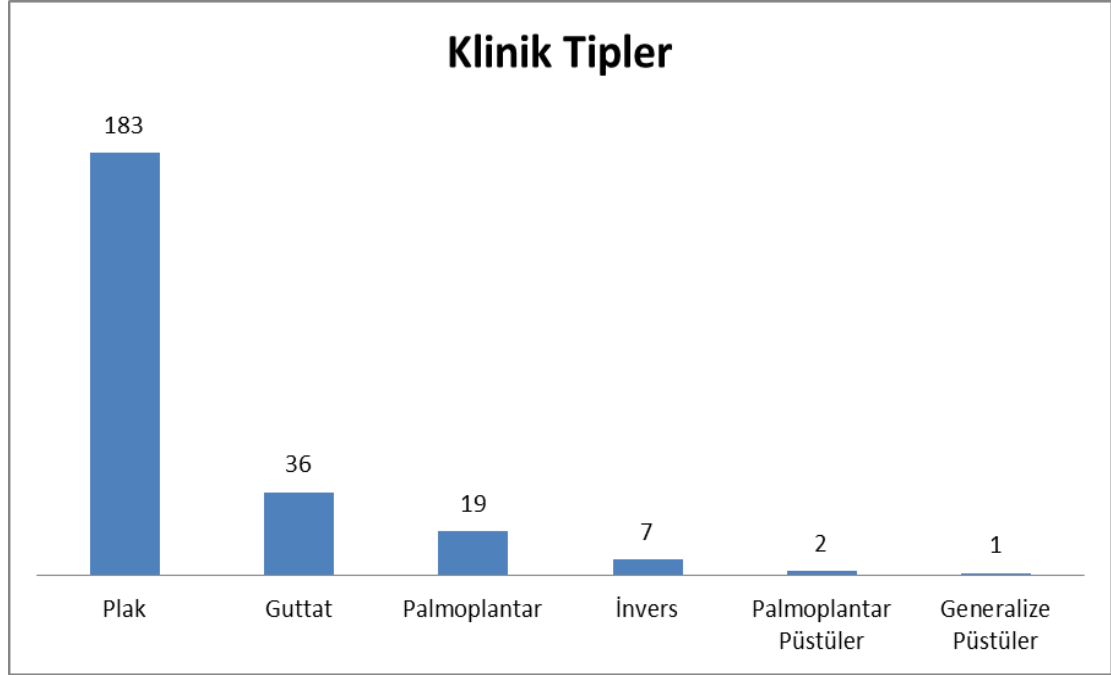
Alkol kullanımı açısından değerlendirildiği zaman hastaların 12'si (9 erkek, 3 kadın) (% 4,8) alkol kullanıyordu. Alkol kullanan ve kullanmayan hastaların PAŞİ skorları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).



Şekil 5:Hastaların alkol kullanım oranları

#### 4.6.Klinik Tipler

Hastalar klinik olarak sınıflandırıldığında 183 hasta (% 73,8) plak, 36 hasta (% 14,5) guttat, 19 hasta (% 7,7) palmoplantar, 7 hasta (% 2,8) invers, 2 hasta (% 0,8) palmoplantar püstüleri, 1 hasta (% 0,4) generalize püstüleri tip idi.



**Şekil 6:** Hastaların klinik tiplere göre dağılımı (Hasta sayıları)

Erkek hastaların 88'i (% 77,2) plak, 11'i (% 9,6) guttat, 9'u (% 7,9) palmoplantar, 4'ü (% 3,5) invers, 1'i (% 0,9) palmoplantar püstüleri, 1'i (% 0,9) generalize püstüleri tip idi. Kadınların 95'i (% 70,9) plak, 25'i (% 18,7) guttat, 10'u (% 7,5) palmoplantar, 3'ü (% 2,2) invers, 1'i (% 0,7) palmoplantar püstüleri tip idi. Kadınlarda guttat tip biraz daha fazla görülmekle birlikte her iki cins arasında klinik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

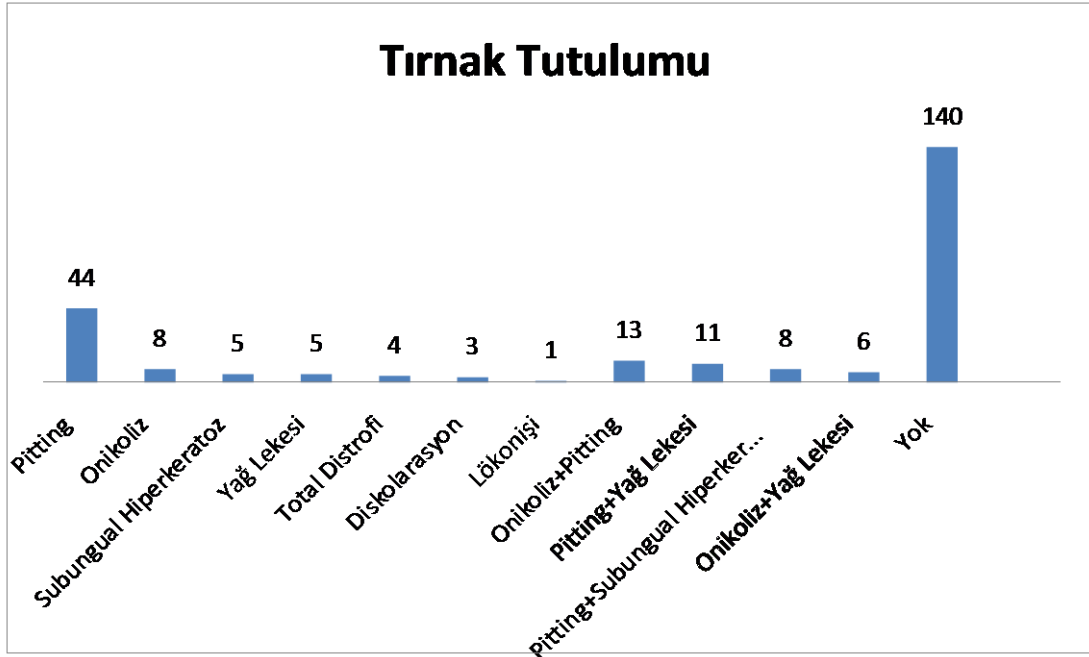
Erken başlangıçlı (< 40 yaş) hastaların 138'i (% 75,8) plak, 30'u (% 16,5) guttat, 9'u (% 4,9) palmoplantar, 4'ü (% 2,2) invers, 1'i (% 0,5) generalize püstüleri tip idi. Geç başlangıçlı (> 40 yaş) hastaların 45'i (% 68) plak, 10'u (% 15,2) palmoplantar, 6'sı (% 9,1) guttat, 3'ü (% 4,5) invers, 2'si (% 3) palmoplantar püstüleri tip idi. Erken başlangıçlı hastalarda plak tipden sonra 2. en sık guttat, 3. en sık palmoplantar tip; geç başlangıçlı hastalarda ise plak tipden sonra 2. en sık palmoplantar, 3.en sık guttat tip gelmekteydi. Erken ve geç başlangıçlı hastalar klinik

tipler açısından karşılaştırıldığında plak tip psoriasisin erken başlangıçlı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha sık görüldüğü sonucuna varıldı (p=0,008).

Aile öyküsü olmayan hastaların 121'i (% 73,3) plak, 22'si (% 13,3) guttat, 12'si (% 7,3) palmoplantar, 7'si (% 4,2) invers, 2'si (% 1,2) palmoplantar püstüler 1'i (% 0,6) generalize püstüler tip iken, aile öyküsü olan hastaların 62'si (% 74,7) plak, 14'ü (% 16,9) guttat, 7'si (% 8,4) palmoplantar tip idi. Aile öyküsü ile klinik tip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi (P>0,05)

#### 4.7.Tırnak Tutulumu

Toplam 248 hastanın 108'inde (% 43,5) tırnak tutulumu saptandı. En sık tırnak tutulumu tek başına pittingdi (% 17,7). Daha sonra sırasıyla, onikoliz+pitting (% 5,2), pitting+yağ lekesi (% 4,4), tek başına onikoliz (% 3,2) idi.



Şekil 7: Tırnak tutulum tipi ve hasta sayısı

Tırnak tutulumu olan hastaların yaş ortalaması 39,5±15,8 (ort±sd), tırnak tutulumu olmayan hastaların yaş ortalaması 35,2±16,9 (ort±sd) idi. Yaş ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,042).

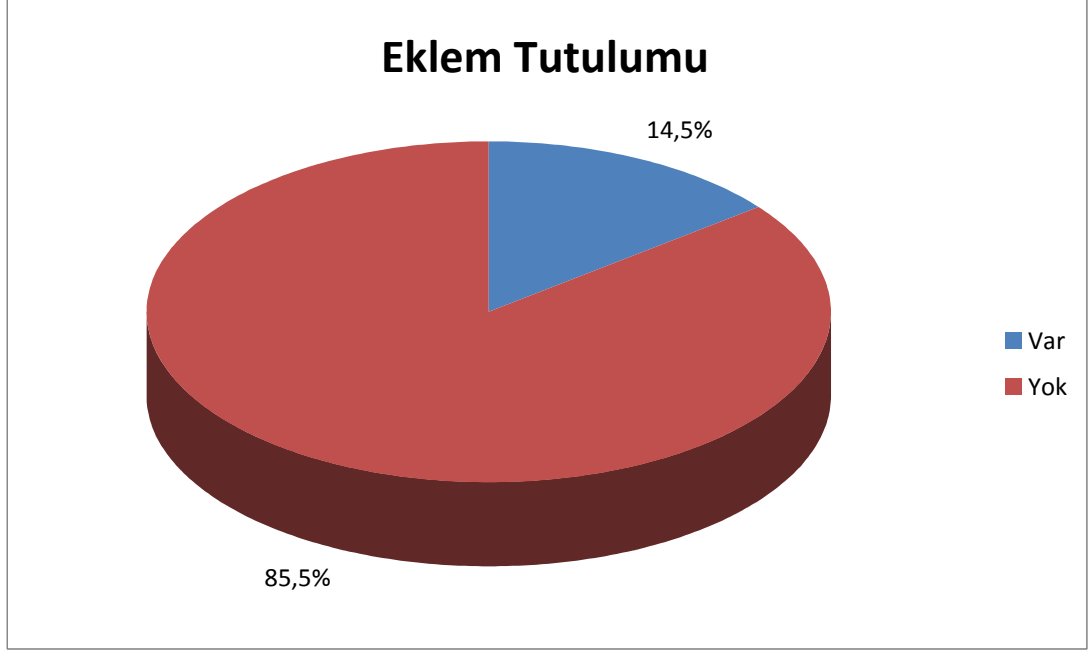
Tırnak tutulumu ile erken başlangıç yaşı, aile öyküsü varlığı ve PAŞİ arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p>0,05).

Psoriasis aile hikayesi olan toplam 83 hastanın 33 (% 39,8)'ünde tırnak tutulumu vardı, 50'sinde (% 60,2) tırnak tutulumu yoktu. Aile hikayesi olmayan toplam 165 hastanın 75 (% 45,5)'inde tırnak tutulumu vardı, 90 (% 54,5)'nında

tırnak tutulumu yoktu. Aile öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında tırnak tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

#### 4.8.Eklem Tutulumu

Eklem tutulumu toplam 248 hastanın 36 (% 14,5)'sında bulunuyordu.



**Şekil 8:** Hastalarda eklem tutulum varlığı

Eklem tutulumu olan hastaların 16'sı (% 44,4) erkek, 20'si (% 55,6) kadındı. İstatistiksel olarak eklem tutulum varlığı ile cinsiyet arasında fark yoktu ( $p>0,05$ ). PAŞİ < 10 olan toplam 224 hastanın 30 (% 13,4)'unda artropati vardı, 194 (% 86,6)'ünde artropati yoktu. PAŞİ > 10 olan toplam 24 hastanın 6 (% 25)'sında artropati vardı, 18 (% 75)'inde artropati yoktu. PAŞİ ile artropati varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ( $p>0,05$ ).

Artropatisi olan hastaların PAŞİ ortalaması ( $5,5\pm 3,3$ ), artropatisi olmayan hastaların PAŞİ ortalamasından ( $4,1\pm 3,1$ ) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,024$ ).

Artropatisi olan hastaların yaş ortalaması  $43,1\pm 12,6$  (ort $\pm$ sd) olmayanların yaş ortalaması  $36,1\pm 16,9$  (ort $\pm$ sd) idi. Artropatisi olan hastaların hastalık süreleri ortalaması  $14,3\pm 12,4$  (ort $\pm$ sd), olmayanların hastalık süreleri ortalaması  $8,6\pm 9,3$  (ort $\pm$ sd) idi. Artropatisi olan hastaların yaş ortalaması ve hastalık sürelerinin ortalaması artropatisi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksekti ( $p<0,05$ ).

Artropatisi olan hastaların psoriasis başlangıç yaş ortalaması  $28,7 \pm 16,3$  (ort $\pm$ sd), olmayanların başlangıç yaş ortalaması  $27,6 \pm 16,6$  (ort $\pm$ sd) idi. Artropati varlığı ile psoriasis başlangıç yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ).

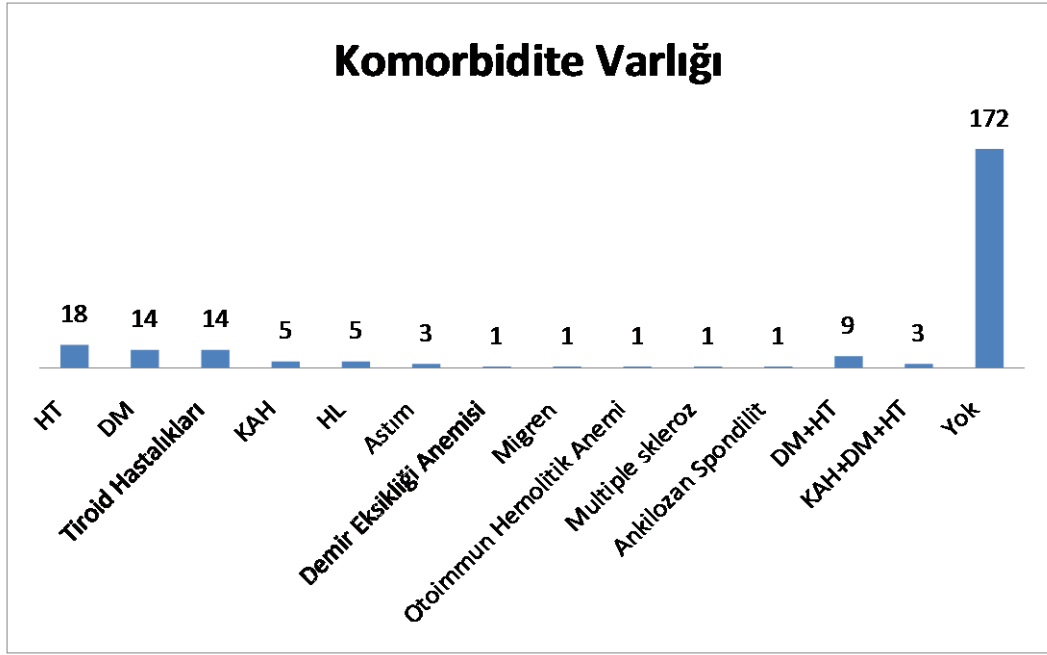
Artropatisi olan toplam 36 hastanın 20 (% 55,5)'sinde tırnak değişikliği vardı. Aile hikayesi olan toplam 83 hastanın 13 (% 15,7)'ünde eklem tutulumu vardı, 70 (% 84,3)'ünde eklem tutulumu yoktu. Aile hikayesi olmayan toplam 165 hastanın 23'ünde (% 13,9) eklem tutulumu vardı, 142'sinde (% 86,1) eklem tutulumu yoktu. Aile hikayesi olan ve olmayan hastalar arasında eklem tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ).

#### **4.9. Subjektif Kaşıntı Varlığı**

Toplam 248 hastanın 173 (% 69,8)'ünde kaşıntı varlığı kaydedildi, 75 (% 30,2)'inde ise kaşıntı yoktu. Toplam 173 subjektif kaşıntısı olan hastanın 84 (erkeklerin % 73,7'si)'ü erkek, 89 (kadınların % 66,4'ü)'ü kadındı.

#### **4.10. Komorbidite**

Toplam 248 hastanın 76 (% 30,6)'sında eşlik eden sistemik hastalık bulunuyordu. En sık eşlik eden hastalık hipertansiyondu. Hipertansiyon 18 hastada tek başına, 12 hastada diğer hastalıklara eşlik eder şekilde toplam 30 (% 12) hastada saptandı. İkinci sıklıkta 14 hastada tek başına, 12 hastada diğer hastalıklara eşlik eder şekilde toplam 26 (% 10,4) hastada diyabetes mellitus vardı. Üçüncü sıklıkta toplam 14 (% 5,6) hastada tiroid hastalıkları bulunuyordu. Koroner arter hastalığı ise tek başına 5 hastada, toplam 8 (% 3,2) hastada kaydedildi. 5 (% 2) hastada hiperlipidemi, 3 hastada astım, 1 hastada demir eksikliği anemisi, 1 hastada migren, 1 hastada multipl skleroz, 1 hastada otoimmün hemolitik anemi, 1 hastada ankilozan spondilit bulunuyordu.



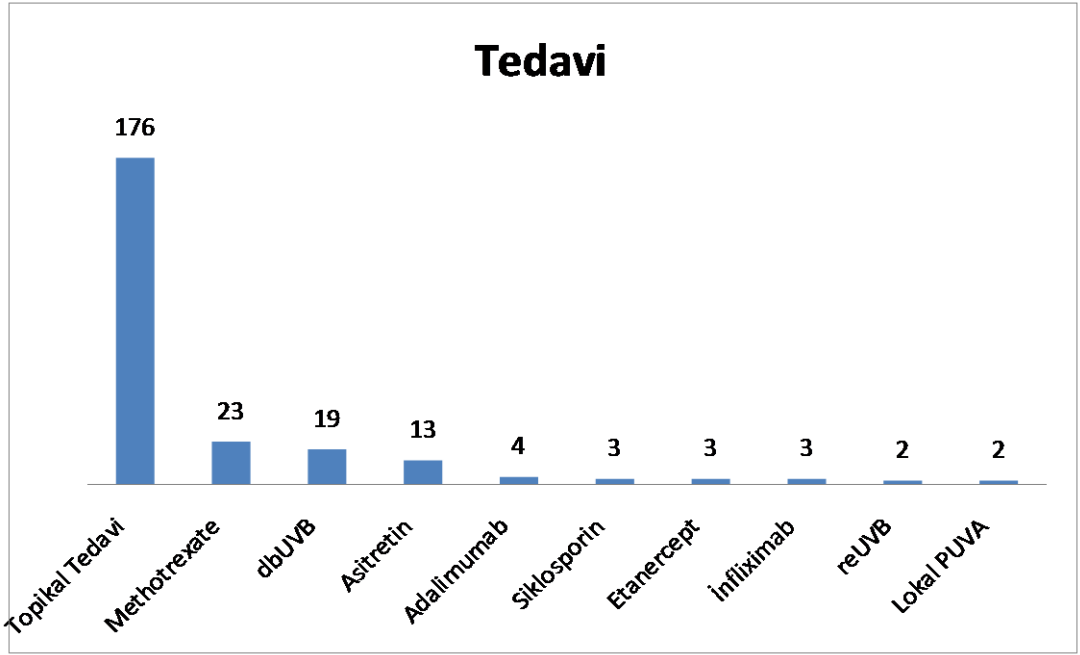
**Şekil 9:** Hastalarda eşlik eden komorbiditeler (Hasta sayıları)

Toplam 114 erkek hastanın 28 (% 24,6)'inde eşlik eden sistemik hastalık vardı, 86 (% 75,4)'sında yoktu. Toplam 134 kadın hastanın 48 (% 35,8)'inde eşlik eden sistemik hastalık vardı, 86 (% 64,2)'sında yoktu. Cinsiyet ile komorbite arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ( $p>0,05$ ).

Erkeklerde en sık eşlik eden sistemik hastalıklar sırasıyla, 11 hastada (% 9,6) hipertansiyon, 9 hastada (% 7,8) diyabetes mellitus, 6 hastada (% 5,2) koroner arter hastalığı, 4 hastada (% 3,5) tiroid hastalıkları, 1 hastada (% 0,8) hiperlipidemi şeklindeydi. Kadınlarda en sık eşlik eden sistemik hastalıklar ise sırasıyla 19 hastada (% 14,1) hipertansiyon, 17 hastada (% 12,6) diyabetes mellitus, 10 hastada (% 7,4) tiroid hastalıkları, 4 hastada (% 2,9) hiperlipidemi, 2 hastada (% 1,4) koroner arter hastalığı şeklindeydi.

#### 4.11.Tedavi

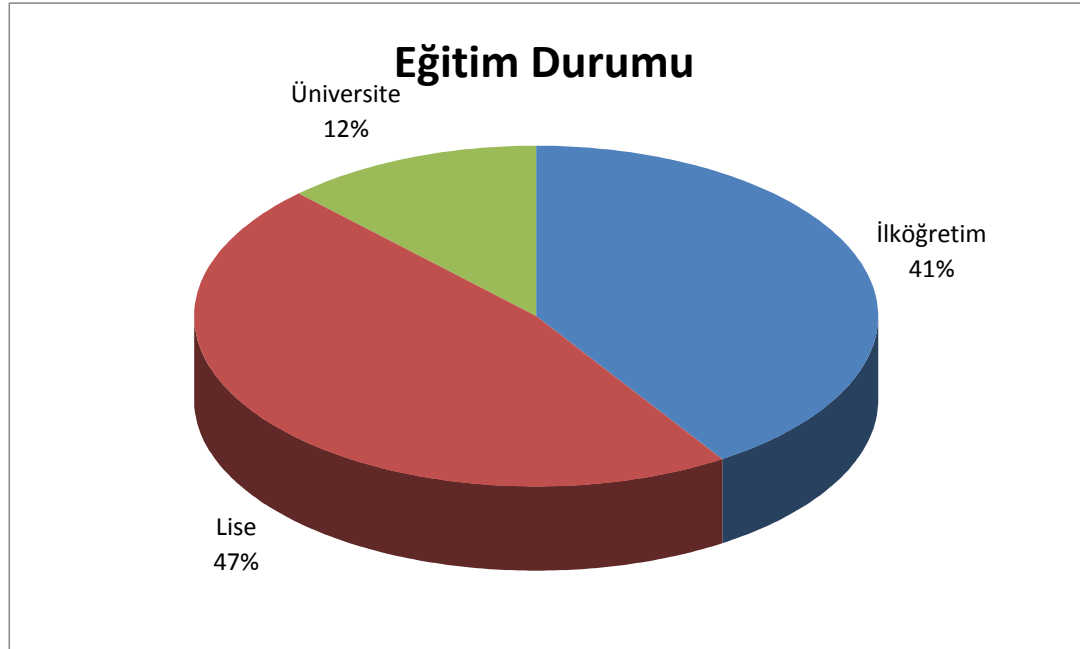
Hastaların sorgulama sırasında aldıkları tedaviler kaydedildi. Toplam 248 hastanın 176 (% 71)'si herhangi bir topikal tedavi, 72 (% 29)'si sistemik tedavi alıyordu. Tüm hastaların 23 (% 9,3)'ü metotreksat, 19'u (% 7,7) dbUVB, 13 (% 5,2)'ü asitretin, 4 (% 1,6)'ü adalimumab, 3'ü (% 1,2) siklosporin, 3'ü (% 1,2) etanercept, 3'ü (% 1,2) infliximab, 2'si (% 0,8) reUVB, 2'si (% 0,8) lokal PUVA tedavileri almaktaydı.



**Şekil 10:** Hastalarda kullanılan tedavi protokolleri (Hasta sayıları)

#### 4.12.Eğitim Durumu

Hastalar eğitim durumlarına göre gruplandırıldığında, 101'i (% 40,7) ilköğretim, 117'si (% 47,2) lise, 30'u (% 12,1) üniversite mezunuydu.



**Şekil 11:** Hastaların eğitim durumu

## 5.TARTIŞMA

Psoriasis dünyada sık görülen bir hastalık olmakla beraber farklı ırklarda sıklığı % 0,2-% 4,8 arasında değişmektedir (3). Norveç % 4,8 ile psoriasisın en sık görüldüğü ülkedir (4). Psoriasis sıklığı ABD’de % 2-% 2,6 arasında, Asya’da ise % 0,3-% 1-2 arasındadır (4). Ülkemizde yapılan araştırmalarda psoriasisın sık görülen hastalıklar arasında yer aldığı bildirilmiştir. Bu çalışmalar göz önüne alındığında dermatoloji polikliniğine başvuran hastalar arasında psoriasisın görülme sıklığını Aykol ve ark. (102) % 0,7, Solak Tekin ve ark. (103) % 1,38, Zeren ve ark. (104) % 2,70, Kökçam ve ark. (105) % 2,65, Baysal ve ark. (106) % 2,62, Yazar ve ark. (107) % 5,18, Metin ve ark. (108) % 1,37olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da aynı süre içerisinde polikliniğimize başvuran tüm hastaların (13125) % 1,88’ini psoriasis hastaları oluşturuyordu. Görülme sıklığı coğrafik, etnik ve çevresel faktörlere göre değişiklik gösterir. Genellikle soğuk kuzey ülkelerinde ve beyaz ırkta, tropikal bölgelere göre daha sık görülmektedir (9,10).

Psoriasis kadın ve erkeği eşit sıklıkla tutar (100). İspanya’dan yapılan bir çalışmada Ferrandiz ve ark. (101) ve Türkiye’den yapılan bir çalışmada ise Aykol ve ark. (102) her iki cinsiyeti eşit sıklıkta etkilediğini bildirmiştir. Yine Türkiye’de yapılan çalışmalarda Solak Tekin ve ark. (103) ile Metin ve ark. (108) her iki cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır. Çalışmamızda kadın sayısı daha fazla olmakla birlikte diğer çalışmalara benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlılık elde edilemedi.

Hastalığın başlangıcı 3. ve 6. dekatta olmak üzere bimodal dağılım göstermektedir (100). Aykol ve ark. (102) hastalığın başlangıç yaşını en sık sırasıyla 3. ve 2. dekatlarda, Solak Tekin ve ark. (103) ise 15-25 yaş ve 40-50 yaş aralığında tespit etmişlerdir. Yunanistan’da yapılan bir çalışmada (109) ise hastalığın başlangıç yaşı en sık 2. ve 3. dekatlarda saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hastalığın en sık sırasıyla 2. (% 26,2) ve 3. (% 19,8) dekatta başladığı tespit edildi.

Psoriasis kadınlarda daha erken yaşta başlayabilmektedir (100). Solak Tekin ve ark. (103) hastalık başlangıç yaşı ortalamasını kadınlarda  $25,76 \pm 17,58$ , (ort $\pm$ sd) erkeklerde  $28,88 \pm 14,71$  (ort $\pm$ sd) olarak, Aykol ve ark. (102) kadınlarda  $24,2 \pm 15,3$  (ort $\pm$ sd), erkeklerde  $26,7 \pm 14,6$  (ort $\pm$ sd) olarak, Metin ve ark. (108) ise kadınlarda 22,49, erkeklerde 23,1 olarak tespit etmişler. Almanya’da yapılan bir çalışmada

(110) ise hastalık başlangıç yaşı ortalamasını erkeklerde 32, kadınlarda 30 olarak tespit etmişler. Bizim çalışmamızda ise hastalık başlangıç yaşı ortalaması kadınlarda  $27,1 \pm 17,2$ , (ort $\pm$ sd) erkeklerde  $28,6 \pm 15,6$  (ort $\pm$ sd) olup kadınlarda daha erken başlangıçlı olmasıyla genel literatür verileriyle uygunluk gösteriyordu. Cinsiyet ve başlangıç yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ).

HLA sisteminin keşfi, psoriasisin genetik zemininin tanımlanmasına yardımcı olmuştur (100). Kırk yaşından önce başlayan psoriasis tip 1, 40 yaşından sonra başlayan psoriasis tip 2 olarak sınıflandırılmaktadır. Hastalığın olguların % 75'inde 40 yaşından önce ortaya çıktığı bildirilmiştir (3,5). Tip 1 psoriasisde aile öyküsü sıklıkla pozitifdir daha şiddetli seyrederek ve HLA ile ilişkili olan tiptir (2). Kalaycıyan ve Tüzün (111) yapmış oldukları 178 hastalık çalışmalarında olguların % 75,3'nün 40 yaşından önce % 24,7'sinin 40 yaşından sonra başladığını tespit etmişlerdir. Kalaycıyan ve Tüzün (111) başlangıç yaşı < 40 ile > 40 olan gruplar arasında artropati varlığı, tırnak tutulumu, sistemik tedaviye gereksinim, hastalık şiddeti ve kaşıntı yakınması açısından anlamlı bir fark saptamamış, ancak < 40 yaş gurubu ile aile öyküsü arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da Kalaycıyan ve Tüzün'ün verilerine benzer şekilde hastalarımızın % 73,4'ü < 40 yaş, % 24,6'sı > 40 şeklindeydi. Çalışmamızda bu iki grup arasında cinsiyet, PAŞİ, artropati varlığı, tırnak tutulumu, tedavi şekli ve aile öyküsü arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.

Psoriasisli hastaların yaklaşık 1/3'ünde ailede psoriasis öyküsü bulunmaktadır. Anne-babadan birinde psoriasis varsa çocukta % 8,1, ikisinde de varsa çocukta % 41 psoriasis görüldüğü bildirilmiştir (1). Aydemir ve ark. (112) yaptıkları çalışmada polikliniğe iki aylık sürede başvuran 1392 hastanın 86 tanesinde psoriasis saptamışlardır (% 6,1). 86 psoriasisli hastanın 29'unun (% 33,7), psoriasis dışı hastaların ise 48'inin (% 3,7) yakınlarında psoriasis öyküsü tespit etmişler.

Psoriasisli hastalarda aile öyküsünü Solak Tekin ve ark. (103) % 29,8, Aykol ve ark.(102) % 25,6, Metin ve ark. (108) % 28,36, Kalaycıyan ve Tüzün (111) % 27,5 olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise toplam 248 hastanın 83'ünde (% 33,5) 1. ve 2. derece akrabalarının en az birinde psoriasis öyküsü vardı. Bu durum genel literatür verileriyle uygunluk gösteriyordu. Aile öyküsü saptanan olgularımızın 50'si (% 60,2) kadın, 33'ü (% 39,8) erkekti. Aykol ve ark.(102)'nin yaptığı

çalışmada ise aile öyküsü saptanan olguların 77'si (% 46,9) kadın, 87'si (% 53,1) erkekti, Solak Tekin ve ark.(103)'nın yaptığı çalışmada ise hastaların 36'sı (% 43,9) kadın, 46'sı (% 56,1) erkekti. Çalışmamızda diğer çalışmaların aksine aile öyküsü olan hastaların çoğunluğu kadındı.

Kalaycıyan ve Tüzün (111) hastalık başlangıç yaşı < 40 olan hastaların 42'sinde (% 31,3), hastalık başlangıç yaşı > 40 olan hastaların 7 (% 15,9)'sinde aile öyküsü tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hastalık başlangıç yaşı < 40 olan hastaların 67'sinde (% 36,8), hastalık başlangıç yaşı > 40 olan hastaların 16'sında (% 24,2) aile öyküsü vardı. Erken başlangıçlı (< 40 yaş başlangıç) hastalarda aile öyküsü varlığı daha sık saptanmış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak aile öyküsü olan hastaların hastalık başlangıç yaşı ortalaması (24±15 yaş) olmayanlara göre (29±17,1 yaş) istatistiksel olarak anlamlı dercede düşüktü. Aile hikayesi ile klinik tip, PAŞİ, tırnak tutulumu, eklem tutulumu arasında herhangi bir ilişki tespit edilemedi.

Türkiye İstatistik Kurumu tarafından yürütülen ve sonuçları 2012 Ağustos ayı içerisinde açıklanan Küresel Yetişkin Tütün Araştırması sonuçlarına göre ülkemizde sigara içme oranı erkeklerde % 41,4, kadınlarda % 13,1, ortalama % 27 olarak bulunmuştur. İtalya'da yapılan bir çalışmada (26) psoriasisli hastalarda sigara kullanma alışkanlığının % 65 olduğu, bu oranın kadınlarda % 50 erkeklerde % 75 şeklinde olduğu tespit edilmiştir. Almanya'da yapılan bir çalışmada (110) ise psoriasisli hastalarda sigara kullanma alışkanlığının erkeklerde % 60,7, kadınlarda % 45,6, ortalama % 45,4, kontrol gurubunda ise % 21 olarak saptamışlar. Solak Tekin ve ark. (103) 2000-2005 yıllarını kapsayan çalışmalarında erkek psoriasis hastalarında sigara içme oranını % 63,4, kadınlarda % 46,9, ortalama % 63,4 olarak bildirmişlerdir. O anki mevcut genel popülasyonun sigara içme alışkanlığıyla kıyaslandığı zaman kadın hastalardaki yüksek oran araştırmacılarca dikkat çekici bulunmuştur (113). Kundakçı ve ark. (11) 1992-1999 yıllarını kapsayan çalışmalarında psoriasisli hastalarda sigara kullanımını % 40 olarak saptamışlardır. Aykol ve ark. (102) 2006-2010 tarihlerini kapsayan çalışmalarında psoriasisli hastalarda sigara içme alışkanlığını % 28,2 olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise erkek psoriasis hastalarında sigara içme oranı % 39,5, kadınlarda % 18,6, ortalama % 28,2 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki sigara içme oranları

2012 Küresel Yetişkin Tütün Araştırma sonuçlarıyla kıyaslandığı zaman, kadın hastalarda biraz daha yüksek olsa da genel olarak benzer oranlardaydı. Sonuçlarımız Solak Tekin ve ark. (103) ile Kundakçı ve ark.'nın (11) çalışma sonuçlarıyla kıyaslandığı zaman özellikle Solak Tekin ve ark.'nın (103) elde etmiş oldukları sonuçlardan oldukça düşüktü. Aykol ve ark.'nın (102) sonuçlarıyla benzerdi. Çalışmamızdaki sigara kullanma oranları üzerine yöresel, sosyoekonomik, kültürel nedenler etkili olabileceği gibi 1996 yılında başlatılan ancak büyük adımı 2008 yılında atılan tütün kullanım kontrol programlarının da etkisi olmuş olabilir. Ancak tam bir kıyaslama yapabilmek için ülke çapında tüm psoriasisli hastaların sigara kullanım oranlarının belirlenerek genel popülasyon sonuçlarıyla kıyaslanması veya Düzce yöresinde genel popülasyonun sigara içme oranlarının tespit edilip bu oranlarla kıyaslanması daha sağlıklı sonuçlar elde etmemizi sağlayacaktır.

Aykol ve ark. (102) sigara kullanmakta olan 181 psoriasisli hastanın ortalama PAŞİ değerini sigara içmeyenler ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda sigara ve alkol kullanımı ile PAŞİ arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Solak Tekin ve ark. (103) alkol kullanım oranını % 19,6; Kundakçı ve ark. (11) % 12; Aykol ve ark. (102) % 1 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ise hastaların % 4,8'i hasta alkol kullanıyordu. Yine sigara kullanım oranlarında olduğu gibi yöresel, sosyoekonomik, kültürel nedenler bu oranlar üzerinde etkili olabilir.

Psoriasis klinik tipleri arasında en sık görüleni kronik plak tip psoriasisdir (42). Solak Tekin ve ark. (103) çalışmalarında hastaların % 64,5'inde plak, % 18,8'inde guttat, % 10,4'ünde palmoplantar, % 0,7'sinde invers, % 1,8'inde lokalize püstüler, % 1,8'inde generalize püstüler klinik tipleri saptamışlar. Aykol ve ark. (102) sırasıyla % 90'ında plak, % 4,3'ünde guttat, % 1,4'ünde palmoplantar, % 1,4'ünde eritrodermik klinik tipleri saptamışlar. Kalaycıyan ve Tüzün (111) sırasıyla % 58,4'ünde plak, % 21,9'unda plak+guttat, % 12,9'unda guttat, % 2,8'inde püstüler, % 2,8'inde eritrodermik, % 1,1'inde invers psoriasis saptamışlar. Bizim çalışmamızda ise % 73,8'i plak, % 14,5'i guttat, % 7,7'si palmoplantar, % 2,8'i invers, % 0,8'i palmoplantar püstüler, % 0,4'ü generalize püstüler tip idi. Sonuçlarımız genel literatür verileriyle uyumlu idi.

Ferrandiz ve ark. (101) yaptıkları çalışmada erken başlangıçlı olgularda guttat psoriasis, geç başlangıçlı olgularda palmoplantar püstüler psoriasis sıklığını daha fazla bulmuşlar. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde erken başlangıçlı hastalarda plak tipden sonra 2. en sık guttat, geç başlangıçlı hastalarda ise plak tipden sonra 2. en sık palmoplantar tip gelmekteydi. Erken ya da geç başlangıç ile klinik tip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ( $p<0,005$ ).

Psoriasis hastalarının yaklaşık % 20-50'sinde tırnak tutulumu saptanır ve en sık 'pitting' şeklinde görülür (4). Aykol ve ark. (102) hastaların % 37,6'sında tırnak bulgusu saptamışlar, en sık pitting (% 20,9), sonra sırasıyla % 14,6'sında subungual hiperkeratoz, % 14,3'ünde onikoliz, % 5,1'inde lökonishi tespit etmişlerdir. Solak Tekin ve ark. (103) hastaların % 62,2'sinde tırnak değişikliği saptamışlar. Kalaycıyan ve Tüzün (111) hastaların % 51,7'sinde tırnak değişikliği saptamışlar, erken başlangıç yaşı ile tırnak tutulumu arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Ferrandiz ve ark. (101) ise tırnak tutulumunu % 37,4 olarak saptamışlar, tırnak tutulumu ile erken başlangıç, PAŞİ değeri ve artropati arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise hastaların % 43,5'inde tırnak tutulumu saptandı. En sık tırnak tutulumu (% 17,7'sinde) tek başına pittingdi, daha sonra sırasıyla, onikoliz+pitting (% 5,2), pitting+yağ lekesi (% 4,4), tek başına onikoliz (% 3,2) idi. Bizim çalışmamızda tırnak tutulumu ile erken başlangıç yaşı, PAŞİ ve aile öyküsü varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Psoriasisde, artropatinin % 5-7 oranında gözlemlendiği, şiddetli deri lezyonu olan hastalarda % 40'ı bulunduğu belirtilmektedir (114). Kalaycıyan ve Tüzün (111) hastaların % 23'ünde, Solak Tekin ve ark. (103) % 4,1'inde, Aykol ve ark. (102) % 5,6'sında psoriatik artropati saptamışlar. Bizim çalışmamızda ise % 14,5'inde eklem tutulumu bulunuyordu. Aykol ve ark. (102) artropatik psoriasisli hastaların % 58,3'ünde, Solak Tekin ve ark. (103) tümünde, Kalaycıyan ve Tüzün (111) % 63'4'ünde tırnak tutulumu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise artropatisi olan hastaların % 55,5'inde tırnak değişikliği vardı. İran'dan Jamshidi ve ark. (115) 320 psoriasis hastası üzerinde yaptıkları çalışmada psoriatik artrit sıklığını % 9,1 olarak saptamışlar ve psoriatik artritli hastalarda tırnak tutulumunu ve PAŞİ'yi belirgin olarak yüksek bulmuşlar. Bizim çalışmamızda ise artrit ve tırnak tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Artropatisi olan hastaların PAŞİ ortalaması

(5,5±3,3) (ort±sd), artropatisi olmayan hastaların PAŞİ ortalamasından (4,1±3,1) (ort±sd) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,05$ ). Artropati varlığı ile hastaların yaşı ve hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı, hastalık süresi ve hastanın yaşı arttıkça artropati sıklığı artmaktaydı.

Kalaylıcıyan ve Tüzün (111) hastaların % 75,3'ünde subjektif kaşıntı varlığı saptamışlar. Benzer şekilde çalışmamızda da hastaların % 69,8'ünde subjektif kaşıntı varlığı saptandı.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 114512 psoriasis hastasının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların % 51'inde bir veya daha fazla komorbidite saptanmış, tüm eşlik eden komorbiditeler içersinde % 27 ile hiperlipidemi ve % 25 ile hipertansiyon en sık karşılaşılanlar olarak rapor edilmiştir (116). Aykol ve ark. (102) psoriasisli hastaların % 11,8'inde eşlik eden sistemik hastalık saptamışlar, bunların sırasıyla HT (4,6), DM (% 2,9), astım/KOAH (% 2,8) olduğunu bildirmişler. Çalışmamızda ise hastaların % 30,6'sında eşlik eden sistemik hastalık bulunuyordu. En sık eşlik eden hastalık hipertansiyon (%12), ikinci sıklıkta diyabetes mellitustu (%10,4). Bizim çalışmamız karşılaştırmalı bir çalışma olmadığından psoriasisli hastalarda diyabetes mellitus sıklığı hakkında yorum yapmamız mümkün olmamakla beraber Türkiye'den Özdemir ve ark. (117) nın normal popülasyonda 771 hastada yaptığı bir çalışmada İç Anadolu bölgesinde diyabetes mellitus sıklığını % 5,7 olarak saptamışlar, bizim çalışmamızda bu oran daha yüksekti. Kadın hastalarda komorbidite daha fazla saptanmış olmakla birlikte cinsiyet ile komorbite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p>0,05$ ).

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda psoriasis ile ilgili klinik ve sosyodemografik veriler ülkemizde ve yurtdışında yapılmış olan mevcut çalışmalarla kıyaslandı. Polikliniğimize başvuran tüm hastaların % 1,88'ini psoriasis hastaları oluşturuyordu. Kadın ve erkek hastalarımızın oranları birbirine benzerdi. Hastalık başlangıç yaşları 2. ve 3. dekatlarda pik yapıyordu. Kadınlarda hastalık başlangıç yaşı erkeklere göre daha düşüktü. Hastaların % 33,7'sinde aile öyküsü vardı. Genel literatür verilerinin aksine aile öyküsü veren kadın hastaların oranları daha yüksekti. Psoriasisli hastaların sigara içme oranı erkeklerde % 39,5, kadınlarda % 18,6, ortalama % 28,2 olarak tespit edildi. Bu sonuçlar ülke genelindeki genel popülasyonun sigara kullanma oranlarına benzerdi. Hastalarımızın % 4,8'i alkol kullanıyordu. Bu sonuç Zonguldak bölgesinde yapılan çalışma sonuçlarına göre oldukça düşük iken, Konya yöresinden yapılan çalışma sonuçlarından biraz daha yüksekti. En sık görülen klinik tipler plak, guttat ve palmoplantar şeklindeydi ve bu durum da genel literatür verileriyle uyumlu idi. Hastaların % 43,5'inde tırnak tutulumu saptandı. En sık tırnak tutulumu tek başına pittingdi. Çalışmamızda hastaların % 14,5'inde eklem tutulumu bulunuyordu. Artropatisi olan hastaların % 55,5'inde tırnak değişikliği mevcuttu. Artropatisi olan ve olmayan hastalar arasında tırnak tutulum sıklığı açısından istatistiksel olarak bir farklılık yoktu. Hastaların % 69,3'ünde kaşıntı şikayeti vardı. Hastaların % 30,6'sında eşlik eden sistemik hastalık bulunuyordu. En sık eşlik eden hastalık hipertansiyon (% 12), ikinci sıklıkta diyabetes mellitustu (% 10,4).

Sonuç olarak genel hatlarıyla verilerimiz mevcut çalışma verileriyle büyük oranda benzerlik gösteriyordu. Ancak ülkemizdeki tüm psoriasis hastalarına ait ulusal verilerin ortaya konması için benzer çalışmaların tüm bölgelerde yapılması gerekli gibi görünmektedir.

## 7.KAYNAKLAR

1. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. Ed: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff KK, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. pp. 407-427. McGraw-Hill, New York, USA, 2003.
2. Habif TP. Psoriasis and other papuloskuamous diseases. Ed: Habif TP. Clinical Dermatology. pp. 209-239. Mosby, Edinburg, Scotland, 2004.
3. Van de Kerkhof PCM, Schalkwijk JN. Psoriasis. Ed: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini PR. Dermatology. pp. 115-134. Mosby, Philadelphia, USA, 2008.
4. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. Clin Dermatol 2007;25(6):535-46.
5. Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. Exp Dermatol 2007;16(10):779-98.
6. Aydemir EH. Psoriasis ve Benzeri Dermatozlar. Ed: Tüzün Y, Kotağyan A, Aydemir EH, Baransü O. Dermatoloji. syf. 315-332. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye, 1994.
7. Raychaudhuri SP, Gross J. Psoriasis risk factors: role of lifestyle practices. Cutis 2000;66(5):348-52.
8. Holubar K. Psoriasis--100 years ago. Dermatologica 1990;180(1):1-4.
9. Güneş AT, Altın D. Psoriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. T Klin J Int Med Sci 2005;1:1-4.
10. Bilen N. Non-Püstüler psoriyazis. T Klin J Int Med Sci 2005;1:22-6.
11. 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.
12. Yazıcı AC, Karabulut AA. Psoriasisin genetik özellikleri ve patogenezi. Dermatose 2003;2:95-102.
13. Jullien D, Barker JN. Genetics of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venerol 2006;20:42-51.
14. Bos JD, De Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. Immunol Today 1999;20(1):40-6.
15. Van De Kerkhof Pc. Psoriasis. Ed: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatology. pp. 125-49. Mosby Company, Edinburgh, Scotland, 2003.

16. Pişkin G. Psoriyazisin patogenezi. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1:5-12.
17. Shen Z, Wang G, Fan JY, Li W, Liu YF. HLA DR B1\*04, \*07-restricted epitopes on Keratin 17 for autoreactive T cells in psoriasis. *J Dermatol Sci* 2005;38(1):25-39.
18. Mallon E, Bunce M, Savoie H, Rowe A, Newson R, Gotch F, Bunker CB. HLA-C and guttate psoriasis. *Br J Dermatol* 2000;143(6):1177-82.
19. Atasoy M, Pirim I, Bayrak OF, Ozdemir S, Ikbal M, Erdem T, Aktas A. Association of HLA class I and class II alleles with psoriasis vulgaris in Turkish population. Influence of type I and II psoriasis. *Saudi Med J* 2006; 27(3):373-6.
20. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007 21;370(9583):263-71.
21. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007;25(6):606-15.
22. Van de Kerkhof PC. The evolution of the psoriatic lesion. *Br J Dermatol* 2007;157(1):4-15.
23. Skinner RB, Rosenberg EW, Noah PW: Antimicrobial treatment of psoriasis, *Dermatol Clin* 1995;13(4):909-13.
24. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, Krueger GG. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141(12):1527-34.
25. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005;125(1):61-7.
26. Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141(12):1580-4.
27. Kirby B, Richards HL, Mason DL, Fortune DG, Main CJ, Griffiths CE. Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;158(1):138-40.

28. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1999;135(12):1490-3.
29. Traub M, Marshall K. Psoriasis--pathophysiology, conventional, and alternative approaches to treatment. *Altern Med Rev* 2007;12(4):319-30.
30. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005;152(6):1098-107.
31. Li YY, Zollner TM, Schön MP. Targeting leukocyte recruitment in the treatment of psoriasis. *Clin Dermatol* 2008;26(5):527-38.
32. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007;445(7130):866-73.
33. Christophers E. Explaining phenotype heterogeneity in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;158(3):437-41.
34. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:67-80.
35. Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defence systems in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25(6):616-24.
36. Bos JD, Hagens C, Das PK, Krieg SR, Voorn WJ, Kapsenberg ML. Predominance of "memory" T cells (CD4+, CDw29+) over "naive" T cells (CD4+, CD45R+) in both normal and diseased human skin. *Arch Dermatol Res* 1989;281(1):24-30.
37. Guttman-Yassky E, Krueger JG. Psoriasis: evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research. *Br J Dermatol* 2007;157(6):1103-15.
38. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:568-73.
39. Liu YJ. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol* 2005;23:275-306.
40. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, Abello MV, Novitskaya I, Pierson KC, et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol* 2009;129(1):79-88.

41. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* 2005;174(1):164-73.
42. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25(6):510-8.
43. Cribier BJ. Psoriasis under the microscope. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:3-9.
44. Baysal Akkaya V, Ceyhan AM. Psoriasisde tanı ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji psoriasis Özel Sayısı* 2005;1:62-7.
45. Tüzün B, Tüzün Y. Psoriasis Dipnotlar. syf. 26-196. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye, 1998.
46. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Psoriasis. *Dermatology*. pp. 585-613. Springer-Verlag, Berlin, Germany, 2000.
47. Camp RDR. Psoriasis. Ed: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. *Textbook of Dermatology*. pp. 1589-649. Blackwell Science Publ, Oxford, USA, 1998.
48. James WD, Berger TG, Elston DM. Andrews' Diseases of the Skin *Clinical Dermatology*. pp. 193-201. Elsevier Inc, Canada, 2006.
49. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007;157(1):68-73.
50. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25(6):529-34.
51. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298(7):321-8.
52. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(6):901-16.
53. Sakai R, Matsui S, Fukushima M, Yasuda H, Miyauchi H, Miyachi Y. Prognostic factor analysis for plaque psoriasis. *Dermatology* 2005;211(2):103-6.

54. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(6):1031-42.
55. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007;190(1):1-9.
56. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007;143(12):1493-9.
57. Stern RS, Nichols KT, Väkevä LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med* 1997;336(15):1041-5.
58. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(5):826-50.
59. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(4):487-98.
60. Gudjonsson JE, Elder JU. Psoriasis. Ed: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. pp. 169-193. McGraw-Hill, New York, USA, 2008.
61. Afifi T, de Gannes G, Huang C, Zhou Y. Topical therapies for psoriasis: evidence-based review. *Can Fam Physician* 2005;51:519-25.
62. Van de Kerkhof PC, Vissers WH. The topical treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003;16(2):69-83.
63. Le Vine MJ, White HA, Parrish JA. Components of the Goeckerman regimen. *J Invest Dermatol* 1979;73(2):170-3.
64. Ibbotson SH, Bilslund D, Cox NH, Dawe RS, Diffey B, Edwards C, et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004;151(2):283-97.

65. Naldi L, Griffiths CE. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol* 2005;152(4):597-615.
66. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(5):649-61.
67. Stern RS, Lange R. Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. *J Invest Dermatol* 1988;91(2):120-4.
68. Stern RS. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. The Photochemotherapy Follow-up Study. *N Engl J Med* 1990;322(16):1093-7.
69. Halpern SM, Anstey AV, Dawe RS, Diffey BL, Farr PM, Ferguson J, et al. Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British photodermatology group. *Br J Dermatol* 2000;142(1):22-31.
70. 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.
71. Yamauchi PS, Rizk D, Lowe NJ. Retinoid therapy for psoriasis. *Dermatol Clin* 2004;22(4):467-76.
72. Lebwohl M, Drake L, Menter A, Koo J, Gottlieb AB, Zanolli M, et al. Consensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(4):544-53.
73. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007;370(9583):272-84.
74. Yamasaki E, Soma Y, Kawa Y, Mizoguchi M. Methotrexate inhibits proliferation and regulation of the expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 by cultured human umbilical vein endothelial cells. *Br J Dermatol* 2003;149(1):30-8.
75. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: where are we now? *J Am Acad Dermatol* 2003;49(2 Suppl):66-77.
76. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman S. Case studies in severe psoriasis: A clinical strategy. *J Dermatolog Treat* 2003;14 (Suppl 2):26-46.

77. Ho VC. The use of ciclosporin in psoriasis: a clinical review. *Br J Dermatol* 2004;150 (Suppl 67):1-10.
78. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis: the new therapeutic frontier. *Arch Dermatol* 2002;138(5):657-63.
79. Koo J, Khera P. Update on the mechanisms and efficacy of biological therapies for psoriasis. *J Dermatol Sci* 2005;38(2):75-87.
80. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler D, et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005;153(3):486-97.
81. Langley RG, Carey WP, Rafal ES, Tying SK, Caro I, Wang X, et al. Incidence of infection during efalizumab therapy for psoriasis: analysis of the clinical trial experience. *Clin Ther* 2005;27(9):1317-28.
82. Leonardi CL, Toth D, Cather JC, Langley RG, Werther W, Compton P, et al. A review of malignancies observed during efalizumab (Raptiva) clinical trials for plaque psoriasis. *Dermatology* 2006;213(3):204-14.
83. Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, et al. German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2007;299(3):111-38
84. Goffe B, Cather JC. Etanercept: An overview. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(2 Suppl):105-11.
85. Brownell I. Sexy and 17: TH17 effector T cells and psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2007;6(8):853-6.
86. Tzu J, Kerdel F. From conventional to cutting edge: the new era of biologics in treatment of psoriasis. *Dermatol Ther* 2008;21(2):131-41.
87. Cunnane G, Doran M, Bresnihan B. Infections and biological therapy in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17(2):345-63.
88. Furst DE, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO. Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36(3):159-67.

89. Hochberg MC, Lebowitz MG, Plevy SE, Hobbs KF, Yocum DE. The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34(6):819-36.
90. Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor alpha antagonism: by what mechanisms could tumor necrosis factor alpha antagonists improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis? *Arthritis Rheum* 2001;44(9):1977-83.
91. Zeichner JA, Lebowitz M. Potential complications associated with the use of biologic agents for psoriasis. *Dermatol Clin* 2007;25(2):207-13.
92. Papp KA. Monitoring biologics for the treatment of psoriasis. *Clin Dermatol* 2008;26(5):515-21.
93. Strober BE. The treatment of psoriasis with etanercept. *Semin Cutan Med Surg* 2005;24(1):28-36.
94. Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept (part 2 of 2). *J Am Acad Dermatol* 2007;56(1):55-79.
95. Traczewski P, Rudnicka L. Adalimumab in dermatology. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66(5):618-25.
96. Patel T, Gordon KB. Adalimumab: efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther* 2004;17(5):427-31.
97. Gordon K. Efficacy and safety of adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: a double-blind, randomized clinical trial. *Psoriasis Forum* 2007;13:4-11.
98. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(5):826-50.
99. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(1):106-15.

100. Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. Clin Exp Dermatol 2001;26(4):321-5.
101. Ferrándiz C, Pujol RM, García-Patos V, Bordas X, Smandía JA. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. J Am Acad Dermatol 2002;46(6):867-73.
102. Aykol C, Mevlitoğlu I, Özdemir M, Ünal M. Konya Yöresindeki Psoriasis Hastalarının Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Turk J Dermatol 2011;5:71-4.
103. Tekin NS, Koca R, Altınyazar HC, Çınar S, Muhtar Ş, Aslaner NN. Zonguldak Bölgesindeki psoriasis hastalarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2005;15:141-6.
104. Zeren İ. Amasya ve yöresinde deri hastalıkları. 14. Ulusal Dermatoloji Kongresi. 1-4 Eylül 1992. Erzurum: Doğu Ofset; s.327-34.
105. Kökçam İ, Saral Y. Elazığ ve yöresinde deri hastalıkları. Dermatoloji 1994; 4:71-4
106. Baysal V, Yıldırım M, Alan H. Göller bölgesinde en sık görülen deri hastalıkları. Dermatoloji 1997;17:19-22.
107. Yazar Ş, İş A. Psoriasisde sıklık, etiyoloji ve yaş faktörleri. 14. Ulusal Dermatoloji Kongresi. 1-4 Eylül 1992. Erzurum: Doğu Ofset; s.327-34
108. Metin A, Güzeloğlu M, Subaşı Ş, Delice İ, Aracı M. Van ve çevresinde psoriasis. Van Tıp Dergisi 1999;6:22-6.
109. Rigopoulos D, Gregoriou S, Katrinaki A, Korfitis C, Larios G, Stamou et al. Characteristics of psoriasis in Greece: an epidemiological study of a population in a sunny Mediterranean climate. Eur J Dermatol 2010;20(2):189-95.
110. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. Arch Dermatol Res 2006;298(7):321-8.
111. Kalaycıyan A, Tüzün Y. Psoriasisde Klinik Özellikler. T Klin Dermatoloji 2003;13:154-59.
112. Aydemir EH, Arzuhal N, Küçükoğlu S, Engin B, Mete A. Psoriasisde Ailevi Tutulum. Türkderm 2002;36:102-4.

113. Köktürk N, Yeğın D, Ulukavak Çiftçi T, Bilgin Mullaoglu S, Öztürk C, Akciğer Kanserlerinde Epidemiyolojik Özellikler Yıllar İçinde Değişim Gösteriyormu? Toraks Dergisi 2004;5:137-42.

114. Barton AC. Genetic epidemiology. Psoriatic arthritis. Arthritis Res 2002;4(4):247-51.

115. Jamshidi F, Bouzari N, Seirafi H, Farnaghi F, Firooz A. The prevalence of psoriatic arthritis in psoriatic patients in Tehran, Iran. Arch Iran Med 2008;11(2):162-5.

116. Kimball AB, Guérin A, Tsaneva M, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, et al. Economic burden of comorbidities in patients with psoriasis is substantial. Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25(2):157-63.

117. Ozdemir L, Topçu S, Nadir I, Nur N, Arslan S, Sümer H. The prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Sivas, Central Anatolia, Turkey. Diabetes Care 2005;28(4):795-8.

## 8.EKLER

### 1. Etik kurul onay formu

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNVAZİV OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KOMİTESİ, ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI				
DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE, ETHICS COMMITTEE OF NONINVASIVE CLINICAL RESEARCHES APPROVAL FOR APPLICATION				
BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI	Düzce Yöresindeki Psöriaisisli Hastaların Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi		
	TITLE OF THE PROJECT	Evaluation of Clinical and Sociodemographic Features of Patients with Psoriasis in the Düzce Region		
	SORUMLU ARAŞTIRICI (AUTHORIZED RESEARCHER)	Yrd. Doç. Dr. Hakan TURAN		
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER RESEARCHERS)	Dr. Ersoy ACER		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi (DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE)		
ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU (Good Clinical Practice)			
KARAR BİLGİLERİ (INFORMATION OF DECISION)	Karar No (Decision Nr) : 2012/274	Tarih (Date: dd.mm.yyyy) : 28/06/2012		
	Yrd. Doç. Dr. Hakan TURAN sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir. (This project was decided to be approved for clinical ethics.)			
Ünvanı/Adı/Soyadı (Members)	Uzmanlık Alanı (Profession)	Kurumu (Institution)	Şerh Açıklaması (Varsa) (Declaratory Clause [if any])	İmza (Signature)
Prof. Dr. Hakan ÖZHAN (Başkan)	Kardiyoloji (Cardiology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul KAYA (Bşk. Yard.)	Tıbbi Farmakoloji (Pharmacology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN (Raportör)	Tıbbi Biyokimya (Medical Biochemistry)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Prof. Dr. Ali TEKİN (Üye)	Üroloji (Urology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Doç. Dr. Yavuz DEMİRARAN (Üye)	Anestezi (Anesthesia)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Prof. Dr. Handan ANKARALI (Üye)	Biyostatistik (Biostatistics)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Yrd. Doç. Dr. İsmet ÖZAYDIN (Üye)	Genel Cerrahi (General Surgery)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Doç. Dr. Seyit ANKARALI (Üye)	Fizyoloji (Physiology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	—	—
Eczacı Elif EFE (Üye)	Eczacı (Pharmacist)	Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi	—	—
Avukat Suat UYAR (Üye)	Hukuk (Attorney)	Düzce Üniversitesi	—	—
Metin TOZ (Üye)	Sivil Üye (Civil member)	---	—	—