T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PSÖRİAZİS HASTALARINDA BİYOLOJİK BELİRTEÇ OLARAK SERUM GLP-1 DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sefa Yüksel

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PSÖRİAZİS HASTALARINDA BİYOLOJİK BELİRTEÇ OLARAK SERUM GLP-1 DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sefa Yüksel

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zafer Türkoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez sürecimde büyük emeği olan, ihtisas sürecimde her türlü konuda yardımlarını esirgemeyen, klinik sorumlumuz ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Zafer Türkoğlu'na,

Kendileriyle birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, eğitim hayatımda tecrübelerinden faydalandığım, değerli hocalarım, Prof. Dr. Derya Uçmak, Doç. Dr. İbrahim Halil Yavuz, Doç. Dr. Göknur Özaydın Yavuz, Dr. Öğretim Üyesi Harbiye Dilek Canat'a,

Kliniğe ilk başladığım andan itibaren yanımda olan ve çalıştığım süre zarfında kendimi daima şanlı hissettiğim başasistanımız Uzm. Dr. Bilgen Erdoğan'a,

İyi günde ve kötü günde beni yalnız bırakmayan değerli kıdemlim, uzmanım ve son olarak hocam Dr. Öğretim Üyesi Nazlı Caf'a,

Tez çalışmam sırasında fikirlerinden faydalandığım, desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Tevfik Noyan, Doç. Dr. Alper Gümüş, Dr. Beyazıt Semih Yeşil'e,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Yusuf Kelleci, Uzm. Dr. Ozan Erdem, Uzm. Dr. İbrahim Cem Hekimoğlu, Uzm. Dr. Görkem Oruç Adalı, Uzm. Dr. Meryem Ayşit, Uzm. Dr. Ceyda Çaytemel, Uzm. Dr. Meltem Hüdaverdi, Uzm. Dr. Esma İnan Yüksel, Uzm. Dr. Armağan Kutlay, Uzm. Dr. Şenay Ağırgöl, Uzm. Dr. Gülşah Koçak, Uzm. Dr. Yunus Meydan'a,

Asistanlık dönemimde birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli meslektaşlarım; Dr. Ozan Yıldırım, Dr. Kamer Faruk Coşkun, Dr. Burak Ünlü, Dr. Osman Gökdeniz, Dr. Elif Çetinkaya, Dr. Büşra Zıplar, Dr. Yunus Kaplan, Dr. Rumeysa Nur Algan, Dr. Dilay Baştuğ, Dr. Anıl Temiz, Dr. Burak Yıldız, Dr. Murat Doğan, Dr. Ali Mert Gök ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Her türlü durumda bana sabır gösteren, tüm zorluklarda beraber mücadele ettiğimiz, beni yalnız bırakmayan mesai arkadaşlarım; Zeynep Portakal, Yusuf Uyman, Asya Yünkül, Tuğçe Gedik, Hacer Acar, Ayfer Aktaş, Yusra Yavuz, Derya Kuş, Ceylan İnan, Ali Karaca, Fatma Elmas, Bilal Yıldırım, Uğurcan Köstek, Tülin Boğa'ya,

Aldığım her kararda bana destek olan, uzakta bile olsak sevgilerini hep hissettiğim, hiçbir zaman hakkını ödeyemeyeceğim, beni yetiştiren ve bugünlere gelmemi sağlayan canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ……..i
İÇİNDEKİLER ……...iii
KISALTMALAR ……v
TABLO LİSTESİ ……x
ŞEKİL LİSTESİ ……..xi
ÖZET ……..... xiii
ABSTRACT ……xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ …… 1
2. GENEL BİLGİLER …… 3
2.1 PSÖRİAZİS ……3
2.1.1. Tanım ……3
2.1.2. Tarihçe ……3
2.1.3. Epidemiyoloji ……...4
2.1.4. Etyoloji ……4
2.1.5. Patogenez ……8
2.1.6. Klinik ……..12
2.1.7. Histopatoloji ……...18
2.1.8. Ayırıcı tanı ……..19
2.1.9 Eşlik eden komorbid hastalıklar ……...21
2.1.10. Hastalık şiddetinin belirlenmesi ……35
2.1.11. Tedavi ……...37
2.2 İNKRETİNLER ……..58
3. GEREÇ VE YÖNTEM ……...62
3.1 ETİK KURUL ……62
3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ ……..62
3.2.1. Hasta seçimi ……...62
3.2.2. Çalışma protokolü ……..63
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ ……...66
3.4 ÇIKAR ÇATIŞMASI ……66
4. BULGULAR ……66
4.1 DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER ……66

4.2 BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ……...78
5. TARTIŞMA ……97
6. SONUÇLAR ……108
7. KAYNAKLAR ……110
8.EKLER……...128
EK-1 TEZ KONUSU ONAY FORMU……128
EK-2 ETİK KURUL KARARI……..129
EK-3 AYDINLATILMIŞ ONAM VE GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU……...133
EK-4 DERMATOLOJİK YAŞAM KALİTE İNDEKSİ……...135
EK-5 HASTA TAKİP FORMU VE PAŞİ SKORU……..136
9.ÖZGEÇMİŞ……...138

KISALTMALAR

γδ T: Gamma-delta T hücresi

AAD: American Academy of Dermatology

ACEİ: Angiotensin-converting enzyme inhibitors

AFR: Akut faz reaktanları

AGEP: Akut generalize ekzantematöz püstülozis

AhR: Aril hidrokarbon reseptörü

ALT: Alanin aminotransferaz

AMP: Adenosine monophosphate

AMPK: Adenosine monophosphate activated protein kinase

APC: Antigen-presenting cell

AST: Aspartat aminotransferaz

BCC: Basal cell carcinoma

cAMP: Cyclic adenosine monophosphate

CBC: Complete blood count

CH: Crohn hastalığı

CMV: Cytomegalovirus

CPK: Creatine phosphokinase

CRP: C-reactive protein

CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4

DB-UVB: Dar bant ultraviyole B

DC: Dentritic cell

DM: Diyabetes Mellitus

DPP4: Dipeptidil peptidaz-4

DYKİ: Dermatolojik yaşam Kalite indeksi

EBV: Epstein Barr virüsü

ERASPEN: European rare and severe psoriasis expert network

ESR: Erythrocyte sedimentation rate

FAE: Fumarik asit esterleri

GB-UVB: Geniş bant ultraviyole B

GIP: Glucose-dependent insulinotropic polypeptide

GLP-1: Glucagon-like peptide-1

GLP-1R: Glucagon-like peptide-1 receptor

GPP: Generalize püstüler psöriazis

GWAS: Genome-wide association studies

HaCaT: High sensitivity of human epidermal keratinocyte

HAK: Hallopeaunun akrodermatit kontinuası

HDL: High-density lipoprotein

HGD: Hekimin global değerlendirmesi

HIV: Human immundeficiency virüs

HOMA-IR: Homeostatic model assessment for insülin resistance

HPV: Human papillomavirus

hsCRP: High-sensitivity C-reactive protein

HT: Hipertansiyon

ICAM-1: Epithelial intercellular adhesion molecule

IDF: İnternational diabetes federation

IFN-α: İnterferon alfa

IFN-γ: İnterferon gamma

IL: İnterlökin

İBH: İnflamatuar bağırsak hastalığı

İH: İmpetigo herpetiformis

İNKT: İnvariant natural killer T cell

JAK: Janus kinaz

KVH: Kardiyovasküler hastalıklar

LDL: Low-density lipoprotein

LFA: Lymphocyte function-associated antigen

MAPK: Mitojenle akitve edilen protein kinaz

MCP: Monocyte chemoattractant protein

MED: Minimum eritem dozu

MetS: Metabolik sendrom

MHC: Major histocompatibility complex

MI: Miyokard infarktüs

MTX: Metotreksat

NASH: Non-alkolik steatohepatit

NAYKH: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

NF-κB: Nükleer faktör kappa B

NP: Nanopartiküller

NSAİİ: Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar

PAŞİ: Psöriazis alan şiddet indeksi

PDE-4: Phosphodiesterase-4

PPP: Palmoplantar püstülozis

Ps: Psöriazis

PsA: Psöriatik artrit

PSORS1: Psoriasis susceptibility gene 1

PTH: Parathormon

PUVA: Psoralen ultraviyole A

RA: Romatoid artrit

ROCK-2: Rho-associated protein kinase-2

ROR-γt: Retinoic acid receptor related orphan receptor gamma-t

SARS-COV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SCC: Squamous cell carcinoma

SGLT-2: Sodium-glucose co-transporter 2

SPEC: Streptococcal pyrogenic exotoxin C

TBC: Tüberküloz

TG: Trigliserid

TGF-β: Transforming growth factor-β

Th: T helper

TLR-3: Toll-like receptor-3

TNF-α: Tümör nekrozis faktör alfa

Treg: Regulatory T cell

TSST-1: Toxic shock syndrome toxin-1

TYK2: Tyrosine kinase 2

UV: Ultraviyole

ÜK: Ülseratif kolit

VEGF: Vascular endothelial growth factor

VKİ: Vücut kitle indeksi

VYA: Vücut yüzey alanı

VZV: Varisella Zoster virüs

ZIKV: Zika virüs

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Psöriazis hastalığında fenomenler……..13

Tablo 2. Psöriazis hastalığında histopatolojik bulgular……19

Tablo 3. GLP-1 ve GIP özellikleri……59

Tablo 4. Uluslararası Diyabet federasyonu (IDF) metabolik sendrom tanı kriterleri……..65

Tablo 5. Çalışma gruplarının demografik özellikleri……...68

Tablo 6. Psöriazis hastaları ve kontrol grubundaki demografik veriler……...71

Tablo 7. Psöriazis hasta gruplarının klinik özellikleri……..76

Tablo 8. Psöriazis hasta gruplarında hastalık başlangıç yaşı, süresi ve şiddet skorları……77

Tablo 9. Psöriazis hastalarının geçmiş tedavileri ve güncel olarak başlanılan tedaviler…..78

Tablo 10. Çalışma gruplarında laboratuvar ve kan basıncı değerleri……...80

Tablo 11. Çalışma gruplarında laboratuvar değerleri……...84

Tablo 12. Psöriazis hasta ve kontrol grupları arasında laboratuvar değerleri……..88

Tablo 13. Serum GLP-1 düzeyinin diğer parametreler ile korelasyonu……..93

Tablo 14. Tek değişkenli ve çok değişkenli modelinde Lojistik regresyon analizi…….94

Tablo 15. Psöriazis hastalığında tanısal anlamda serum GLP-1 düzeyi ROC analizi……..95

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Psöriazis hastalığında deri/yağ doku/karaciğer arasındaki inflamatuar ilişki…….33

Şekil 2. GLP-1'in bilinen klasik ve yeni keşfedilen etkileri…….60

Şekil 3. GLP-1'in deri üzerine etkisi……61

Şekil 4. GLP-1'in psöriatik lezyondaki immünmodülatör etkisi……..61

Şekil 5. Çalışmada kullanılan ELİSA standart grafiği…….64

Şekil 6. Çalışma gruplarında kilo değerleri……..69

Şekil 7. Çalışma gruplarında VKİ değerleri…….69

Şekil 8. Çalışma gruplarında bel çevresi ölçümleri……..70

Şekil 9. Çalışma gruplarında sigara kullanım durumları……..70

Şekil 10. Psöriazis hasta ve kontrol grubu kilo değerleri…….72

Şekil 11. Psöriazis hasta ve kontrol grubu VKİ değerleri……72

Şekil 12. Psöriazis hasta ve kontrol grubu bel çevresi ölçümleri…….73

Şekil 13. Psöriazis hasta ve kontrol grubu sigara kullanım durumları…….73

Şekil 14. Psöriazis hasta ve kontrol grubu sistolik kan basıncı ölçümleri……74

Şekil 15. Psöriazis hasta ve kontrol grubu diastolik kan basıncı ölçümleri…….74

Şekil 16. Ps+MetS, Ps hasta grupları ve kontrol grubu serum GLP-1 değerleri……..80

Şekil 17. Ps+MetS, Ps hasta grupları ve kontrol grubu serum glukoz değerleri……..81

Şekil 18. Ps+MetS, Ps hasta grupları ve kontrol grubu serum insülin değerleri……..81

Şekil 19. Ps+MetS, Ps hasta grupları ve kontrol grubu sistolik kan basıncı ölçümleri……82

Şekil 20. Ps+MetS, Ps hasta grupları ve kontrol grubu diastolik kan basıncı ölçümleri…..82

Şekil 21. Ps+MetS, Ps hasta grupları ve kontrol grubu serum HDL değerleri…….84

Şekil 22. Ps+MetS, Ps hasta grupları ve kontrol grubu serum trigliserid değerleri…….85

Şekil 23. Ps+MetS, Ps hasta grupları ve kontrol grubu serum CRP değerleri…….85

Şekil 24. Ps+MetS, Ps hasta grupları ve kontrol grubu serum AST değerleri…….86

Şekil 25. Ps+MetS, Ps hasta grupları ve kontrol grubu serum ALT değerleri…….86

Şekil 26. Ps+MetS, Ps hasta grupları ve kontrol grubu HOMA-IR değerleri……..87

Şekil 27. Psöriazis hasta ve kontrol grubu serum GLP-1 değeleri……...88

Şekil 28. Psöriazis hasta ve kontrol grubu serum glukoz değerleri……..89

Şekil 29. Psöriazis hasta ve kontrol grubu serum insülin değerleri……..89

Şekil 30. Psöriazis hasta ve kontrol grubu serum HDL değerleri……90

Şekil 31. Psöriazis hasta ve kontrol grubu serum trigliserid değerleri……90

Şekil 32. Psöriazis hasta ve kontrol grubu serum CRP değerleri……91

Şekil 33. Psöriazis hasta ve kontrol grubu serum HOMA-IR değerleri……..91

Şekil 34. Psöriazis hasta ve kontrol grubu serum ALT değerleri……92

Şekil 35. Psöriazis ayırıcı tanısında GLP-1 ROC analizi……95

Şekil 36. Serum GLP-1 değerinin psöriazis hasta ve kontrol gruplarını ayırmadaki etkinliği……97

ÖZET

Giriş ve Amaç: Psöriazis, immün sistem hücrelerinin anormal aktivasyonu sonucu, keratinositlerin aşırı çoğalması ile karakterize kronik inflamatuar bir cilt hastalığıdır. Cilt tutulumunun yanı sıra, hipertansiyon (HT), insülin direnci, tip II diyabetes mellitus (DM), dislipidemi, obezite gibi çoklu metabolik komorbiditelerle ilişkilendirilmiştir. Son vaka raporları, Tip II DM tedavisinde kullanılan glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1) agonistleri ile tedavinin psöriazis hastalığında klinik iyileşme ile sonuçlandığını göstermektedir. Literatürde, psöriazis plaklarından alınan punch biyopsi örneklerinde yapılan gen ekspresyon analizinde, glukagon benzeri peptit-1 reseptör (GLP-1R) ekspresyonu tespit edilmiştir. Glukoz metabolizması üzerine bilinen etkisinin yanı sıra, son dönemlerde, antiinflamatuar ve immünmodülatör etkisi üzerinde durulmaktadır. Bu çalışmada temel amacımız, psöriazis hastalarında bazal serum GLP-1 düzeylerini incelemek ve psöriazis hastalığının patofizyolojisindeki önemini vurgulamaktır. Ayrıca GLP-1'in, psöriazis hastalık şiddeti ve tedavi takibinde, bunun dışında eşlik eden komorbid durumlarla (HT, insülin direnci, DM, dislipidemi, obezite) ilişkisini öngörmede etkili bir biyolojik belirteç olup olmadığını ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 30 Kasım 2023 ve 31 Mart 2024 tarihleri arasında, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, psöriazis tanısı klinik ve histopatoloji ile doğrulanmış, araştırmaya dahil olma ölçütlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden, 18-65 yaş arasında, 100 psöriazis hastası (50 metabolik sendromun eşlik ettiği psöriazis hastası, 50 metabolik sendromun eşlik etmediği psöriazis hastası) ve 50 sağlıklı gönüllü (inflamatuar deri hastalığı olmayan) çalışmaya dahil edildi. Psöriazis hastalarında, metabolik sendroma yönelik katılımcıların tespiti açısından, Uluslarası Diyabet Federasyonu (IDF) tanı kriterleri baz alındı. Tüm katılımcıların sosyodemografik verileri kaydedildi ve kilo, boy, vücut kitle indeksi (aritmetik hesaplama), kan basıncı, glukoz, insülin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), c-reaktif protein (CRP), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL), trigliserid, total kolesterol, homeostatic model assessment for insülin resistance (HOMA-IR) (aritmetik hesaplama) ve GLP-1 değerleri ölçüldü. Ayrıca psöriazis hastalarında psöriazis alan şiddet indeksi (PAŞİ) ve dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKİ) hesaplandı.

Bulgular: Sağlıklı gönüllülerle kıyaslandığında, psöriazis hastalarında bazal serum GLP-1 düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulundu. Metabolik sendromun eşlik ettiği psöriazis hastaları ile metabolik sendromun eşlik etmediği psöriazis hastaları arasında serum GLP-1 düzeyleri arasında farklılık bulunmadı. Serum GLP-1 düzeyi ile psöriazis hastalık şiddeti ve dermatolojik yaşam kalite indeksi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Yapılan çok değişkenli model lojistik regresyon analizinde, serum GLP-1 düzeyinin psöriazis hastaları ve sağlıklı gönüllülerin ayrımında anlamlı bağımsız etkinliği saptandı.

Sonuç: Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla, sağlıklı gönüllüler ile psöriazis hastalarının bazal serum GLP-1 düzeylerini karşılaştıran ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Psöriazis hastalarında serum GLP-1 düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük saptanması, bize GLP-1 hormonun psöriazis patogenezinde rol oynayabileceğini ve biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Gelecekte GLP-1 analogları, psöriazis hastalarında yeni bir idame tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar kelimeler: psöriazis, GLP-1, inkretinler, metabolik sendrom, HOMA-IR

ABSTRACT

Introduction and Objective: Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease characterized by excessive proliferation of keratinocytes as a result of abnormal activation of immune system cells. In addition to skin involvement, it has been associated with multiple metabolic comorbidities such as hypertension (HT), insulin resistance, type II diabetes mellitus (DM), dyslipidemia and obesity. Recent case reports suggest that treatment with glucagon-like peptide 1 (GLP-1) agonists for the treatment of type II DM results in clinical improvement in psoriasis. In the literature, gene expression analysis of punch biopsy samples from psoriasis plaques revealed glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) expression. In addition to its known effect on glucose metabolism, its anti-inflammatory and immunomodulatory effects have recently been emphasized. In this study, our main aim was to examine basal serum GLP-1 levels in psoriasis patients and to emphasize its importance in the pathophysiology of psoriasis. We also aimed to determine whether GLP-1 is an effective biomarker in predicting the severity of psoriasis disease and treatment follow-up, as well as its relationship with comorbid conditions (HT, insulin resistance, DM, dyslipidemia, obesity).

Materials and Methods: Between November 30, 2023 and March 31, 2024, 100 psoriasis patients (50 psoriasis patients with metabolic syndrome, 50 psoriasis patients without metabolic syndrome) and 50 healthy volunteers (without inflammatory skin disease) between the ages of 18-65 years who applied to the Dermatology Outpatient Clinic of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital, whose psoriasis diagnosis was confirmed by clinical and histopathology, who met the inclusion criteria and agreed to participate in the study were included in the study. In psoriasis patients, the International Diabetes Federation (IDF) diagnostic criteria were used to identify participants with metabolic syndrome. Sociodemographic data of all participants were recorded and included weight, height, body mass index (arithmetic calculation), blood pressure, glucose, insulin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), c-reactive protein (CRP), high-density lipoprotein cholesterol (HDL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), triglycerides, total cholesterol, homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) (arithmetic calculation) and GLP-1 values were measured. In addition, psoriasis area severity index (PASI) and dermatologic quality of life index (QOLI) were calculated in

psoriasis patients.

Results: Compared to healthy volunteers, baseline serum GLP-1 levels were significantly lower in psoriasis patients. There was no difference in serum GLP-1 levels between psoriasis patients with metabolic syndrome and psoriasis patients without metabolic syndrome. There was no significant correlation between serum GLP-1 levels and psoriasis disease severity and dermatologic quality of life index. In the multivariate model logistic regression analysis, serum GLP-1 level was found to have significant independent efficacy in differentiating psoriasis patients and healthy volunteers.

Conclusion: To the best of our knowledge, this is the first study comparing basal serum GLP-1 levels in healthy volunteers and psoriasis patients. The finding that serum GLP-1 levels were lower in psoriasis patients compared to the control group suggests that GLP-1 hormone may play a role in the pathogenesis of psoriasis and may be used as a biomarker. In the future, GLP-1 analogs may be a new maintenance treatment option in psoriasis patients.

Keywords: psoriasis, GLP-1, incretins, metabolic syndrome, HOMA-IR

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriazis; altta yatan sebeplerin hala tam olarak anlaşılamadığı, genetik ve immünolojik faktörlerin eşlik ettiği, kompleks multifaktöriyel, kronik inflamatuar bir cilt hastalığıdır. Dünya genelinde görülme sıklığı %2-4 arasında olduğu kabul edilmektedir (1,2). Klasik morfolojik görüntüsü; sınırları keskin, gümüş rengine benzer beyaz skuamlar ile kaplı, somon renginde eritemli plaklardır (3).

Psöriazis hastalığının sıklığı cinsiyetler arasında farklılık göstermemekle birlikte, hastalığın başlangıcı, 6-22 yaşları ve 55-60 yaşlarında olmak üzere bimodal dağılım göstermektedir. Vakaların çoğunluğu 40 yaşından önce bildirilmektedir. Erkeklerde kadınlara göre daha geç yaşta başlangıç gösterebilir (3). Hastalığın patogenezinde; genetik, immünolojik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır (4).

Psöriazis; her ne kadar sadece deriye sınırlı plaklar ile karakterize bir hastalık olsa da, psöriatik artrit ve diyabet, obezite, dislipidemi, hipertansiyon (HT), non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), kardiyovasküler hastalıklar gibi komponentleri olan metabolik sendrom ile birliktelik gösterebilir. Patogenezde, kronik devamlı inflamatuar yanıt ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α), interlökin (IL)-6, IL-8, IL-17, IL-23 gibi salgılanan sitokinler suçlanmaktadır. Tüm bu eşlik eden hastalıklar psöriazis şiddetini artırmakta ve tedaviyi daha kompleks hale getirmektedir. Son yapılan çalışmalarda, psöriazis hastalığını tedavi etmenin yanında; eşlik eden komorbid hastalıkları da tedavi etmenin, kronik inflamatuar yanıtın baskılanması ve psöriazis plaklarında daha belirgin iyileşme sağlanması açısından son derece önemli olduğu ortaya konmuştur (5).

Literatürdeki birçok çalışmada, psöriazis hastalarında Tip 2 diyabetes mellitus (DM) sıklığının arttığı gösterilmiştir (6). Ayrıca yakın zamanlı bir çalışmada; Tip 2 DM hastalarının tedavisinde kullanılan inkretin hormon grubundan, glukagon benzeri peptit-1 reseptörü (GLP-1R) üzerinden etki eden liraglutide, psöriazis plaklarının tedavisinde anlamlı bir iyileşme sağladığı ortaya koyulmuştur (7). Benzer şekilde GLP-1R üzerinden etki gösteren semaglutide tedavisinin; Tip 2 DM komorbiditesi olan psöriazis hastalarında glukoz regülasyonunun yanında, immün sistem regülasyonu ve immünmodülatör etkileri de olduğu ortaya koyulmuştur. Özellikle psöriazis alan şiddet indeksi (PAŞİ), dermatolojik yaşam

kalite indeksi (DYKİ) üzerinde anlamlı iyileşme gözlenmiştir (8).

Tüm bu yapılan çalışmalar, glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) hormonunun insülinotropik etkilerinin yanında, immünoregülatif ve immünmodülatör etkileri olabileceğini düşündürmektedir. GLP-1 bazlı tedaviler; psöriazis plaklarını inceltip, dermal gama-delta (γδ) T hücre sayısını ve IL-17 mRNA ekspresyonunu azaltmaktadır (9). Ayrıca psöriazis plaklarında çalışılan gen ekspresyon analizinde, GLP-1 reseptör ve IL-17 ekspresyonunun artmış olduğu tespit edildi. Bu ekspresyon artışı psöriazis plaklarındaki yoğun immün sistem hücresi birikimine bağlanmaktadır (10).

GLP-1 bazlı tedavilerin psöriazis hastalarında bir diğer avantajı, obezite üzerinedir. Bilindiği üzere obezite, kronik inflamasyonu dolayısıyla psöriazisi tetiklemektedir. Obezite genellikle şiddetli psöriazise eşlik ederken, bu hastalarda ayrıca, HT, kardiyovasküler problemlere de sebep olmaktadır. Obezite psöriazis hastalarının tedavi yanıtında ciddi problem teşkil etmektedir. Obezitenin eşlik ettiği psöriazis hastalarında, endojen GLP-1 düzeyi artışı, antimetabolik sendrom etkinin yanı sıra psöriazis plaklarında ciddi bir iyileşme sağlamıştır. Özellikle Roux-N-Y gastrik bypass tekniği ile yapılan bariatrik cerrahi tekniğin uygulandığı obezite hastalarında; GLP-1 hormonunun, kilo vermenin yanı sıra, kan glukoz düzeyi regülasyonu, HT, kardiyak hastalıklar, psöriazis gibi otoimmün hastalıklar üzerine olumlu etkileri de görülmüştür (11). Ayrıca metabolik sendromun eşlik ettiği obezite hastalarında GLP-1 düzeyi daha düşük bulunmuştur (12).

GLP-1 hormonunun tüm bu etkileri göz önüne alındığında, kliniğimizde yeni tanı almış (naif) ve sistemik tedavi almamış psöriazis hastalarında (metabolik sendrom eşlik eden ve etmeyen olarak iki grupta) ve sağlıklı yetişkinlerde prospektif olarak açlık endojen GLP-1 hormon düzeyini ölçmek ve anlamlı bir farklılık açısından karşılaştırmak istedik. Artık multisistemik bir hastalık olarak değerlendirilen psöriazis hastalarında GLP-1 düzeyinin, hastalık şiddeti, komorbid durumlar ile ilişkisini ortaya koymak için etkili bir biyobelirteç olup olmadığını değerlendirmek ve böylelikle multisistemik tutulum yapan psöriazis hastalığının erken tanı, tedavi, maliyetlerin düşürülmesi ve hastalığa bağlı mortalite ve morbiditeleri azaltmak için etkili bir yöntem olup olmadığını irdelemeyi amaçladık. Ayrıca serum GLP-1 düzeyi ile, hastanın demografik verileri, psöriazis hastalığı şiddet indeksleri

(PAŞİ skoru, DYKİ) ve laboratuvar tetkikleri arasındaki korelasyonu araştırmak istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PSÖRİAZİS

2.1.1. Tanım

Psöriazis; dünya genelinde yaygın olarak görülen, bireylerin yaşam kalitesini ciddi oranda etkileyen, psöriatik artrit, duygu durum değişiklikleri, metabolik sendrom gibi komorbid durumların eşlik ettiği kronik immün yanıt aracılı inflamatuar bir cilt hastalığıdır. Klinik olarak simetrik dağlım gösteren, keskin sınırlı, eritemli zeminde sedef renginde skuamlı papülve plaklar ile karakterizedir (13). Hastalığın şiddeti birkaç adet lezyondan tüm vücut tutulumuna kadar değişmekle birlikte, özellikle diz, dirsek, gövde, saçlı deri gibi ekstansör kısımları tutmasının yanında, koltuk altı, meme altı ve genital kısımlar gibi daha az skuamın eşlik ettiği flexural kısımları da tutabilir (2,13).

2.1.2. Tarihçe

Psöriazis hastalığının tanımlanmasının kökeni Antik Yunanlılara dayanmaktadır. Cilt hastalıklarını; psora, lepra, liken kategorilerine ayırmışlardır. Psora, kaşıntıya atıfta bulunurken, lepra; Yunanca bir kelime olan lopos (epidermis) ve lepo (skuam) kelimelerinden türetilmiştir. Hipokrat (M.Ö 460-377) cilt hastalıklarının tanımlarını yazan ilk yazarlardandır. Psöriazis hastalığını; inflamatuar cilt hastalıklarının, kuru, pullanma gösteren, şekil bozucu döküntüleri tanımlamak için lopoi kelimesini kullandı. Psöriazis kelimesi ilk olarak Galen (M.S. 133-200) tarafından kullanılmıştır. Fakat bu tanımlama göz kapaklarının ve skrotumun pullanması ile karakterize büyük olasılıkla seboreik dermatit ile uyumlu olan hastalık için kullanılmıştır (14).

1808 yılında psöriazis hastalığı ilk olarak Robert Willan (1757-1812) tarafından doğru bir şekilde tanımlanmıştır. Psöriazis hastalığını, Lepranın diz ve dirseklerde görülen, dairesel ve oval olan, kırmızı bir sınırla çevrili pullarla kaplı bir türü olarak belirtmiştir (15).

1841 yılına geldiğimizde ise, Ferdinand Von Hebra ‘‘Lepra’’ terimini ortadan kaldırarak, ayrı bir antite olan bu hastalığa ‘‘Psöriazis’’ adını veren ilk kişi olmuştur (16).

2.1.3. Epidemiyoloji

Psöriazis dünya genelinde bölgesel farklılık göstermekle birlikte, prevalansı %2-4 arasında olduğu düşünülmektedir. Amerika ve Kanada nüfusunda prevalans daha yüksek olarak görülürken, Asya ve Afrika nüfusunda bu oran daha düşüktür (17). Psöriazis her iki cinsiyette de eşit sıklıkta görülmektedir ve ortalama görülme yaşı 33’tür. Erkeklerde daha geç ortaya çıkabilmekle birlikte, hastalığın başlangıç yaşı 16-22 ve 55-60 yaş arasında iki dönemde pik yapan bimodal dağılım göstermektedir. Genetik ve immünolojik özelliklere bağlı olarak, hastalığın başlangıç yaşı değişebilmektedir. Prevalans ve insidans çocuklarda yetişkinlere göre daha düşüktür (2,3).

2.1.4. Etiyoloji

2.1.4.1. Genetik faktörler

Psöriazis hastalığının ortaya çıkışı ve şiddeti, muhtemel bir şekilde kişilerin genetik alt yapısına ve içinde bulunduklarına çevresel faktörlere bağlıdır. Hastalığın akrabalar arasında görülmesi ve özellikle monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha yüksek oranda görülmesi hastalıkta genetik faktörlerin önemini ortaya koymaktadır (18). Psöriazis hastalarının %30’da birinci derece akrabaları da etkilenmiştir. Hem ebeveynler, hem kardeş etkilenmişse psöriazis görülme sıklığı %50 iken, sadece kardeşlerin etkilendiği durumda bu oran %8’e düşmektedir (19). Bundan dolayı, psöriazis hastalarında yapılan genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), çoğunluğu insan bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde rol oynayan çoklu duyarlı gen lokusları tanımlamıştır. Kromozom 6p21 üzerindeki, majör doku uyumluluk kompleksi (MHC) içindeki, psöriazis hastalığı duyarlılık gen lokusu (PSORS1), genetik faktörler içerisinde en önemli belirleyici olarak kabul edilmektedir (20,21). PSORS1 gen lokusunun bir aleli olan insan lökosit antijeni (HLA-Cw6), psöriazis hastalarının bir alt tipi olan guttat psöriazis ile ilişkilendirilmiş olup, ayrıca psöriazis hastalığının erken yaşta ortaya çıkabileceği üzerinde de etkili olduğu düşünülmektedir (18).

Ayrıca GWAS, MHC kompleksi haricinde, psöriazis gelişiminde etkili olduğu düşünülen birçok gen tanımlamıştır. IL12B geni (IL-12 ve IL-23'ün p40 alt birimini kodlayan), IL23A geni (IL-23 ve IL-39'un p19 alt birimin kodlayan), TNIP1 ve TNFAIP3 genleri (NF-κB sinyal yolağını düzenleyen), IL-4/ IL-13 sitokin gen kümesi (T hücre farklılaşmasında görevli), LCE3B/3C/3D genleri (epidermal farklılaşmada görevli) bunlardan bazılarıdır (17).

2.1.4.2. Tetikleyici faktörler

2.1.4.2.1. Enfeksiyonlar

Psöriazis hastalığına sebep olan enfeksiyon etkenleri üç ana kategoriye ayrılır; bakteriyel (streptokok, stafilokokus aerus, helikobakter pylori), viral (insan immün yetmezlik virüsü (HIV), insan papillomavirüs (HPV), sitomegalovirüs (CMV), zikavirüs (ZIKV), ağır akut solunum sendromu koronovirüs 2 (SARS-COV-2)), fungal (Malessezia, Kandida). Guttat psöriazisli hastaların yaklaşık üçte ikisinde, boğaz ağrısı görülmektedir ve yakın zamanda streptokok enfeksiyonu geçirdiğini destekleyen serolojik kanıtlar mevcuttur (22). Bilindiği üzere psöriazis patogenezinde T hücre aktivasyonu önemli yer tutmaktadır. Leung ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, guttat psöriazis hastaların boğazından alınan streptokok izolatlarında, süperantijen streptokokal pirojenik ekzotoksin C (SPEC) üretildiği gösterilmiştir. SPEC, doğrudan derideki T hücre proliferasyonunu uyararak, psöriazisin alevlenmesi sebep olmaktadır (23). Stafilokokus aerus enterotoksini ve toksik şok sendromu toksini 1 (TSST-1), MHC II ve T hücre reseptörüne dışardan bağlanarak (herhangi bir antijene gerek kalmadan), sitokin salınımını ve dolayısıyla psöriazisi tetiklediği düşünülmektedir. Stafilokokus aerus'tan salgılanan, enterotoksin A, enterotoksin B, enterotoksin C, enterotoksin D ile PAŞİ şiddeti arasında korelasyon olduğu ortaya koyulmuştur (24).

Malessezia türü mantarlar, alternatif kompleman yolunu aktive ederek, saçlı deri psöriazisi ile ilişkilendirilmiştir. Kandida albikans yüzey proteinleri, süperantijen gibi davranış göstererek, T hücrelerini proliferasyonuna neden olup, IL-17, IL-23 gibi inflamatuar sitokin salınımına yol açmaktadırlar. HIV enfeksiyonu CD4 T lenfosit sayısını azaltarak neden olduğu CD4/CD8 oranındaki dengesizlik, psöriatik semptomatolojiyi

destekler niteliktedir (22).

2.1.4.2.2. İlaçlar

Psöriazis alevlenmesinde yaygın kabul gören ilaçlar; B-blokerler, Lityum, Antimalaryal ilaçlar, interferonlar, imuquimod, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), terbinafin, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve fibrat türevi ilaçlardır. Ayrıca son dönemde, onkolojik hastalarda ve otoimmün hastalıklarda kullanılan moleküler düzeyde immünsüpresif ajanların da psöriazisi tetiklediği gösterilmiştir. Bu ilaçların psöriazisi tetikleme mekanizması tam anlaşılmamış olmakla birlikte, muhtemel görüş çeşitli yolaklarla keratinosit proliferasyonunu uyardığı yönündedir. Psöriazis tedavisinde kullanılan TNF-α inhibitörleri, IL-17 ve IL-23 monoklonal antikorlar gibi biyolojik ajanların da, sitokin salınım dengesizliğine yol açarak parodoksal olarak psöriazisi tetklediği gösterilmiştir (25).

2.1.4.2.3. Endokrin faktörler

Gebelikte ortaya çıkan jenaralize püstüler psöriazis, kan kalsiyum seviyesi düşüklüğü ile yakın ilişkilidir (26). Düşük serum 25 hidroksi vitamin D düzeyleri çeşitli cilt hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir. D vitamininin keratinositlerin çoğalması, farklılaşması, apoptozisi gibi birçok cilt fonksiyonunda görevlidir, bundan dolayı anormal D vitamini düzeyleri psöriazis patogenezinde önemli rol oynayabilir. Ayrıca birçok çalışmada, psöriazis hastalarında kemik mineral yoğunluğunda azalma, osteoporoz ve kırık riskinde artış arasında ilişki gösterilmiştir. D vitaminin kalsiyum, fosfat metabolizmasının düzenlenmesi ve parathormon (PTH) salgısının kontrolü yoluyla kemik döngüsü üzerinde merkezi role sahiptir. Dolaylı yoldan psöriazis hastalarında D vitamininin önemi vurgulanmıştır (27).

2.1.4.2.4. Sigara, alkol öyküsü ve obezite

Sigara içmenin ve pasif içiciliğe maruz kalmanın psöriazis hastalığı açısından risk

faktörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca psöriazis hastalarında, sigara içme prevalansında da artış gözlenmiştir. Nikotin, nikotinin aktive eden yollar aracılığıya IL-12, IL-2, TNF, interferon-alfa (INF-α), granülosit monosit koloni uyarıcı faktör gibi sitokinlerin salgılanmasını artırabilir. Bu patofizyolojik mekanizma, sigara ve psöriazis ilişkisini kısmen açıklayabilir. Hastalık şiddeti üzerine yapılan çalışmalarda, sigara içen psöriazis hastalarında içemeyenlere kıyasla daha yüksek PAŞİ skorları gözlenmiştir. Hojgaard ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada, sigara kullanımının, psöriazis hastalarının tedavisinde kullanılan TNF-α inhibitörlerine yanıtının azaltabileceği bildirilmiştir. Alkol kullanımı ile psöriazis hastalığı arasındaki ilişki hala net bir şekilde ortaya koyulamamıştır. Fakat, alkol kullanımının proinflamatuar sitokinlerin üretimini artırabileceği, lenfosit proliferasyonunu uyarabileceği ve dolayısıyla kronik inflamasyonu tetikleyebileceği bilinmektedir (28).

Obezite, psöriazis hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. Bu ilişki muhtemelen çift yönlüdür. Obezite psöriazise yatkınlık yaratır, psöriazis de obeziteyi destekler. Obezitenin şiddeti arttıkça psöriazin de şiddeti artmaktadır. Altta yatan patogenez, obezitenin kronik inflamasyonu uyarıcı yönünde etki göstermesi olarak düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar ve vaka raporları, çok düşük kalorili karbonhidrat içermeyen diyetlerin, vejetaryen, omega-3'den zengin ve glutensiz diyetlerin psöriazis hastalarında olumlu etkileri bildirilmiştir. Ayrıca bazı vitaminlerin (A, C, E) ve oligoelementlerin (demir, bakır, manganez, çinko ve selenyum) oksitatif stresi ve reaktif oksijen üretimini azaltarak, psöriazis hastalarında faydalı olabileceği üzerinde durulmaktadır (29).

2.1.4.2.5. Psikojenik stres ve mekanik travma

Psöriazis hastalarında cilt lezyonlarının ortaya çıkması ruhsal bozukluklara yol açabilir. Bunlar arasında en sık görülenler; Uyku bozuklukları, cinsel işlev bozuklukları, kişilik bozuklukları, anksiyete ve depresif bozukluklardır. Psöriazis hastalarında depresyon prevelansının farklı çalışmalara göre değişmekle birlikte, %10 ile %62 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Psiklojenik stres, immün sistem üzerinde değişiklikler ve anormal T hücre aktivasyonu ile ilişkilidir (28).

1876 yılında Alman dermatolog Heinrich Koebner tarafından, psöriazis hastalarında,

lokal travmayı takiben lezyonsuz (sağlıklı) ciltte psöriatik plakların ortaya çıkması koebner fenomeni (izomorfik yanıt) olarak tanımlanmıştır. Bu fenomenin psöriazis hastalarında görülme sıklığı %25 civarındadır. Koebner fenomeni psöriazis hastalarında mekanik travmayı takiben, genellikle 10-14 gün içerisinde ortaya çıkar. Fakat bu süre, 3 gün kadar erken olabildiği gibi birkaç yıla kadar da uzayabilir (30).

2.1.4.2.6. Ultraviyole (UV) maruziyeti

UV maruziyeti çoğu durumda psöriazis hastalarında faydalı olsada, bazen hastalığı şiddetlendirebildiği gözlenmiştir. UV maruziyeti sonrası, psöriazis semptomlarının kötüleşmesinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. UV maruziyeti sonrası de novo oluşan psöriazis plakları için, fotosensitif psöriazis tanımlaması yapılmıştır. Polimorfik ışık erüpsiyonu ile benzer özelliklere sahip olup, birlikte de görülebilmektedir (28).

2.1.5. Patogenez

Uzun yıllardır psöriazis hastalığının nedeninin, epidermal keratinositlerin anormal çoğalması ve farklılaşması olarak bilinmekteydi. Fakat son yıllarda yapılan bilimsel araştırmalarda; psöriatik plakların oluşması ve devamlılığında, kazanılmış ve doğal bağışıklığın önemi vurgulanmıştır (31). Daha sonra yapılan çalışmalar da; dendritik hücreler, T hücreleri, keratinositler, nötrofiller ve diğer immün sistem hücrelerinden salınan sitokinlerin ve birbirleriyle olan etkileşimleri, psöriazis hastalarındaki cilt lezyonlarının başlangıç ve devamlılığındaki önemini desteklenmiştir (32,33). Bundan dolayı immün sistemde (doğal ve kazanılmış) rol oynayan hücreler ve mediatörleri ile epitel dokusu arasındaki etkileşim sonucu psöriazis plaklarının oluştuğu düşünülmektedir. Psöriazis hastalığındaki bu immünolojik temelin anlaşılması, devrim niteliğinde yeni tedavilerin de geliştirilmesine olanak sağlamıştır (34).

2.1.5.1. Doğal immün yanıt ve keratinositler

Deri vücudumuzun en büyük, birden fazla katmanı olan, birçok hücre tipini barındıran organıdır. Bu hücreler içerisinde doğal immün yanıtta görevli; dendritik hücreler

(DC), makrofajlar, nötrofiller bulunmaktadır. Antijen sunucu hücreler (APC) olan DC'ler, psöriazis hastalığının ilk aşamasında önemli rol oynamaktadır. Psöriazis'te DC'lerin aktivasyonu tam olarak anlaşılmasa da, deri yaralanmasına sekonder keratinositler tarafından salınan antimikrobiyal peptitlerin (LL37, S100 proteinleri, B- defensin) tanınması, hasarlı hücre DNA'sına bağlanması (özellikle LL37) ve plazmasitoid DC'lerin aktive olması ile açıklanmaktadır. Plazmasitoid DC, IFN-α üreterek myeloid DC'lerin olgunlaşması ve aktivasyonuna yol açar. Aktive olan DC'ler naif T hücreleri ile etkileşime girerek APC'lere dönüşür ve yüksek oranda TNF-α, IL-23, IL-12, IL-6 üretilmesini sağlar. Üretilen bu sitokinler, keratinosit proliferasyonunu ve nötrofilin inflamasyon bölgesine göçünü teşvik ederek inflamasyon kaskadını başlatır. Aktive olan keratinositler; antimikrobiyal peptit üretimi, sitokinler (IL-6, IL-1b, TNF-α) ve kemokinlerin (CCL20, CXCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10) salgılanması yoluyla inflamatuar yanıtın sürüdürülmesini sağlar. Psöriazis lezyonlarında tipik olarak bol miktarda nötrofil bulunmaktadır. Bu birikim, derideki keratinositler ve DC'ler tarafından salınan IL-36 sayesindedir. Makrofajlar monositlerden türemiştir ve dokuda yerleşik fagositik ve APC'leri temsil eder. interferon-gama (FNγ), CXCL9 gibi proinflamatuar sitokinleri aktive ederek, psöriazis'te inflamasyona katkıda bulunan sitokinler arasındadır (35).

2.1.5.2. Kazanılmış immün yanıt ve T hücreleri

Mueller ve arkadaşları, T hücre proliferasyonunu ve sitokin sentezini inhibe ederek etki gösteren siklosporin tedavisinin, şaşırtıcı bir şekilde psöriazis hastalarında terapotik etkisini gözlemlediklerinde, psöriazis hastalarının patogenezinde T hücrelerin rol oynayabileceğini fark ettiler. Daha sonra Pinz ve arkadaşları, psöriatik deri örneklerinin dermis ve epidermisinde T hücre klonları izole ettiler ve IFN-γ gibi salgıladıkları ürünlerin keratinosit proliferasyonuna katkıda bulanabileceğini düşündüler. Baker ve arkadaşları da psöriazisin başlangıç evresinde aktive CD4 T hücrelerinin, epidermal infiltrasyonunun baskın olduğunu göstererek, olası bir immün tetikleyici olduğunu ileri sürdüler. Bundan dolayı keratinositler ve T lenfositler gibi immün hücrelerin arasındaki bu etkileşim, psöriazis hastalığında merkezi bir role olabilir (36).

2.1.5.2.1. CD4+ T Hücreleri (Th1, Th17, Th22, Treg), CD8+ T hücreleri

Mainz Üniversitesinde yapılan bir çalışmada, psöriatik hastaların epidermal örneklerinden elde edilen T hücrelerinden salgılanan sitokinler araştırılmış, test edilen T hücrelerinin neredeyse tamamının T helper 1 (Th1) ile ilişkili sitokinler (IFN-γ, TNF-α, IL-2) ürettiği, buna karşın hücrelerin küçük bir kısmının T helper 2 (Th2) ilişkili sitokinler (IL-4 ve IL-10) salgıladığı gösterilmiştir. Aynı şekilde yapılan başka bir çalışmada, Th1 tarafından salgılanan IFN-γ'nın keratinosit proliferasyonunu artırabildiği öne sürülmüştür. Tüm bu sonuçlar, psöriazis hastalığında Th1'in önemini vurgulamıştır (36).

Son yapılan çalışmalarda; IL-17 üreten, T helper alt tiplerinden olan, T helper 17 (Th17) tanımlanmış ve otoimmünite model sistemindeki rolleri gösterilmiştir. Bundan dolayı, Th17 hücrelerinin keşfedilmesi ve otoimmünitedeki rolü, bir diğer otoimmünite tetikleyicisi olan IL-23 ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, psöriatik cilt lezyonlarında ve hasta serumlarında IL-23 ve Th17 bağımlı sitokinler yüksek bulunmuştur (37).

Psöriazis hastalığına yatkın bireylerde, sebebi bilinmeyen bir şekilde dendritik hücrelerin uyarılması ve akabinde IL-23 sitokin salınımının artması, Th17 farklılaşmasını indüklemektedir. Aktifleşen Th17, başta IL-17A ve IL-22 olmak üzere bir dizi sitokin salınımı ile, keratinosit aktivasyonunu ve proliferasyonu indükler (38). P19 ve IL-12 ile ortak olan P40 alt zincirlerinden oluşan heterodimerik sitokin olan IL-23, TH17 hücrelerinin hayatta kalması ve gelişmesi için hayati öneme sahiptir. Psöriazis hastalarında anti- IL-12/IL-23 ve anti- IL-23 ajanlarının belirgin terapötik etkinlikleri, IL-23 sitokininin hastalıktaki rolünü desteklemektedir. 2007 yılında Wilson ve arkadaşları, Th17 tarafından; IL-17A ve IL-22 haricinde, IL-17F, IL-21, IL-26 sitokinlerinin de eksprese edildiği gösterilmiştir. İleri çalışmalar, IL-22'nin, IL-23/TH17 eksenin neden olduğu psöriatik cilt lezyonlarına aracılık ettiğini göstermiştir. Zheng ve arkadaşları, IL-17 ile sinerjist hareket eden IL-22'nin psöriazis gibi otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir. Daha sonra Nograles ve arkadaşları, psöriatik hastalardan alınan deri biyopsileri ve periferik kandaki T hücre alt gruplarında yapılan araştırmalarda, hücre içi sitokin boyanması ve akım sitometrisi ile analiz edilerek, yeni bir T hücre alt grubu keşfedilmiş ve bu hücreler T helper 22 (Th22) olarak adlandırılmıştır. Th22 hücreleri, IL-22

sitokin salınımına katkıda bulunarak, keratinosit farklılaşmasını ve proliferasyonunu indüklemektedir. Tüm bu araştırmalar; IL-23/TH17 ve IL-22/TH22 yolaklarının psöriazis patogenezi ve gelişimindeki rolleri ortaya konulmuştur. Diğer bir T helper hücre alt grubundan olan düzenleyici T hücreleri (Treg), IL-2 reseptörünün alfa zinciri olan CD25'in yüksek ekspresyonu ile karakterizedir. Bu hücreler, direk temas veya IL-10 ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF-β) gibi sitokinler aracılığıyla immün sistem hücrelerinin baskılanmasında görevlidir. Bu nedenle Treg hücrelerine karşı oluşan periferik tolerans, psöriazis hastalığı gibi otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilir (36). Sitotoksik T (CD8+ T) hücreleri, koruyucu antiviral ve antitümoral bağışıklık yanıtın oluşturulmasında merkezi role sahip kazanılmış immün yanıt efektör hücreleri olmasının yanında, özelleşmiş IL-17 sitokini ile ilişkili olduğu düşünülen Tc17 hücreleri psöriazis gibi otoimmün hastalıklar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (39).

2.1.5.3. Sitokinler

Akut ve kronik inflamasyonda önemli bir proinflamatuar sitokin olan TNF-α, antitümöral ve enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmalarındaki rolünün yanı sıra, psöriazis gibi otoimmün hastalıklarında da kritik öneme sahiptir. Serum seviyesi hastalık şiddeti ile korelasyon göstermektedir. TNF-α inhibitörlerinin psöriazis hastalığındaki terapotik etkinliği, bu sitokinin patogenezdeki rolünü ayrıca vurgulamaktadır. Proinflamatuar sitokinlerden diğeri olan IL-1, T hücrelerini indükleyerek, IL-17 salınımını artırmaktadır. Buna karşın, IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra, plak psöriaziste etkili olmayıp, püstüler psöriaziste minimal etkili bulunmuştur (35). Virüslere karşı savunmada önemli bir sitokin olan IFN-α, erken dönem psöriazis cilt lezyonlarında yüksek bulunmuştur. Ayrıca INF-α tedavisinin, psöriazisi tetikleyebileceği ortaya koyulmuştur (40).

P19 ve P40 alt birimleri olan heterodimerik sitokin olan IL-23, Th17 indüksiyonu yaparak, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-26 gibi sitokin salınımına neden olur. IL-23 alt birimlerine hedefli monoklonal antikorların, orta ve şiddetli psöriazis hastalarında klinik etkinlikleri kanıtlanmıştır (36). Çoğunlukla Th17 tarafından eksprese edilen IL-17; nötrofil aktivasyonu ve anjiyogenezisi uyarmasının yanında, IL-1B, IL-6, TNF-α, CXCL9, CXCL10 gibi proinflamatuar moleküllerin sentezini indükler. Ayrıca anti-IL-17 monoklonal

antikorlar psöriazis hastalarında terapotik etkinliği gösterilmiştir (35). IL-22, psöriazis hastalarında akantoz ve dermal inflamasyona katkıda bulunmaktadır (41).

2.1.5.4. Vasküler değişiklikler

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), anjiyogenezisteki rolü deneysel olarak doğrulanmıştır ve klinik hastalıklardaki araştırmaları devam etmektedir. Detmar ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, psöriazis plaklarında normal deriye kıyasla VEGF miktarının önemli ölçüde artış gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca Bhushan ve arkadaşları, bu artışın hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiğini farketmişlerdir (42). Ayrıca Psöriazis plaklarındaki endotel hücrelerinden salgılanan prostoglandinler ve nitrik oksit; inflamasyona, damar dilatasyonu ve permeabilite artışına katkıda bulunmaktadır. Bundan dolayı, psöriazis lezyonlarında tedavi ederken, inflamasyonu baskılamanın yanı sıra, anjiyogenezisi de inhibe etmek hedeflenmelidir. Vitamin D analogları ve retinoik asit türevleri etkili bir şekilde anjiyogenezi inhibe edici etkileri bulunmaktadır. Siklosporin, sitokin salınımını önleyerek, antianjiyogenetik etki göstermektedir. Benzer şekilde, anti-TNF-α monoklonal antikor tedavisi, T hücre salınımını azaltılarak, hem inflamasyonu hem de anjiyogenezisi belirgin şekilde inhibe etmektedir (43,44).

2.1.6. Klinik

Psöriazis hastalığı, insan vücudunda çeşitli bölgelerde, farklı klinik tiplerde ortaya çıkabilir.

2.1.6.1. Psöriazis vulgaris

Psöriazis vulgaris (plak psöriazis), en sık görülen klinik varyanttır ve tüm psöriazis hastalarının %80-%90'ını temsil eder (45). Klinik prezentasyon; gümüşi-beyaz skuamlı, sınırları keskin, simetrik dağılım gösteren, somon pembesi renginde eritemli plaklardır (13). Genel olarak vücudun her bölgesini tutabilir. Fakat daha sıklıkla; saçlı deri, gövde, gluteal bölge, diz ve dirseklerin ekstensör kısımlarında görülmektedir. Plak psöriaziste lezyonlar, küçük eritemli papüllerden, büyük kalın plaklara kadar değişkenlik gösterebilir (45).

Tablo 1: Psöriazis hastalığında fenomenler (30,46).

MUM LEKESİ FENOMENİ	Psöriazis plaklarının bistüri ile kazınması sonucu skuamların beyaz katmanlar halinde dökülmesi
SON ZAR FENOMENİ	Psöriazis plaklarının bistüri ile kazınmaya devam etmesi sonucunda, ulaşılan sulantılı tabaka
AUSPİTS İŞARETİ	Psöriazis plaklarının kaldırılması sonucunda, dermal papillalardaki vasküler dilatasyona bağlı görülen kanama odakları
WORONOF HALKASI	Psöriazis plaklarının iyileşmesi sonucunda periferinde gözlenen soluk hale şeklinde lezyon
KOEBNER FENOMENİ	Psöriazis hastalarında mekanik travmayı takiben sağlıklı ciltte yeni lezyonların ortaya çıkması

2.1.6.2. Guttat psöriazis

Psöriazis vulgarise kıyasla, daha erken yaşlarda, çocuklarda, adelosan çağlarda görülür. B-hemolitik stretokokların neden olduğu, tonsilit enfeksiyonundan 2 hafta sonra 1cm'den küçük papüllerin erüpsiyonu ve latince'de damla anlamına gelen guttat tarzda lezyonlar ile karakterize akut psöriazis formudur. Guttat psöriazis hastalığı genellikle iyi prognozludur. Bazen uzun dönemde psöriazis vulgaris'e dönüşüm gözlenebilir (47).

2.1.6.3. Eritrodermik psöriazis

Eritrodermik psöriazis, psöriazis vulgarisin nadir görülen bir varyantıdır (psöriazis hastalarının %3'ünden azı). Asya, Çin ve Tayvan toplumlarında daha sık görülmektedir. Genellikle erişkin yaşlarda görülmektedir. Fakat nadir görülen varyant olduğu için, epidemiyolojik çalışmalar sınırlıdır. Klinik prezentasyon olarak, vücut yüzey alanının %75-90'ını tutan eritem ve skuamlar ile karakterizedir. Kutanöz tutulumunun yanı sıra; kaşıntı,

ateş, üşüme, titreme, yorgunluk, dehidratasyon, artralji, lenfadenopati gibi sistemik semptom ve bulgular ile başvurabilirler. Gerekli tıbbi tedavi başlanılmadığı takdirde yaşamı tehdit eden durum haline gelebilir. Araya giren enfeksiyon hastalıkları, Lityum, İnterferon gibi ilaç kullanımı, sistemik kortikosteroid, metotreksat gibi medikal tedavilerin aniden kesilmesi, emosyonel stres, önceki hastalığın kötü progresyonu ve kötü yönetilmesi gibi durumlar eritrodemik psöriazisi tetikleyebilir. Bunu yanın TH2 yanıtının artması, IL-4/ IL-13 yüksekliği, immünglobulin (Ig) E yüksekliği, hastalığın başlangıcı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Paradoksal psöriazise neden olabildiği gibi, anti-TNF-α kullanımı parodoksal eritrodermik psöriazise de neden olabilir (48–50). Eritrodermik psöriazis hastalarında, ciltte belirgin vazodilatasyon ve artan perfüzyondan dolayı hastalarda, ısı dengesi problemleri, kardiyak problemler ve hipermetabolizma sonucu protein kayıpları görülebilir (51–53).

2.1.6.4. İnvers (İntertrijinöz) psöriazis

Psöriazis vulgaris'in klasik tutulum yeri olan ekstensör bölgelerin aksine, fleksural bölgelerin tutulumu ile karakterize bir varyanttır. Deri kıvrımlarındaki sürtünme ve nemli halden dolayı skuam pek görülmez. Genellikle koltuk altı, inguinal bölge ve meme altı kısımlarında görülmektedir. Klinik prezentasyon şekli; belirgin sınırlı, parlak kırmızı, simetrik, infiltratif, fissürlü plaklarla karakterizdir (46,54).

2.1.6.5 Palmoplantar psöriazis

Palmoplantar psöriazis, genellikle el içi ve ayak tabanı tutulumu ile karakterize, psöriazisli hastalarda sıklığı %2.8-40.9 olarak değişkenlik gösteren, klinik varyanttır. Morfolojik olarak, Psöriazis vulgariste olduğu gibi belirgin sınırlı, infiltre, hiperkeratotik skuamlar ile karakterize fissürlerin eşlik ettiği eritemli plak görünümündedir (55).

2.1.6.6. Psöriatik artrit

Psöriatik artrit (PsA), psöriazis hastalığı ile ilişkili, kronik inflamatuar kas-iskelet sistemi hastalığıdır. Psöriazis hastalarının yaşamları boyunca %30 kadarında PsA gelişebilir.

Her iki cinsiyette eşit sıklıkla görülmekle birlikte, genellikle 4. ve 5. dekadlarda ve tırnak tutulumu olan psöriazis hastalarında daha yüksek görülme oranına sahiptir. Patogenez'de genetik, çevresel, immünolojik faktörler suçlanmaktadır. HLA-C*06 aleli psöriazis ile ilişkilendirilirken, HLA-B (B*08, B*27, B*38) alelleri PsA ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak birinci ve ikinci derece akrabalarında PsA riskinin artması genetik temeli desteklemektedir. PsA'nın kas-iskelet belirtileri arasında; periferik eklem tutulumu (artrit), spondilit, halk arasında sosis parmak olarak tarif edilen tüm parmak inflamasyonu (daktilit), tendon veya bağların kemiğe yapışma yerinin inflamasyonu (entezit) yer alır. PsA'nın cilt belirtileri arasında da; psöriazis plakları ve tırnak bulguları yer almaktadır. Cilt ve eklem tutulumunun dışında PsA'ya; üveit, inflamatuar bağısak hastalığı gibi klinik durumlar eşlik etmektedir. Ayrıca PsA, obezite, DM, HT, hiperlipidemi, yağlı karaciğer hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıkları gibi komorbid durumlarla ilişkilidir. Hastalığın hızlı ilerlemesi ve geri dönüşü olmayan eklem hasarına sebebiyet vermesinden dolayı, hızlı tanı ve uygun tedavinin yapılması uzun vadeli klinik iyileşme açısından kritik öneme sahiptir (56–58).

2.1.6.7. Püstüler Psöriazis

2.1.6.7.1. Generalize püstüler psöriazis (von zumbusch)

Generalize püstüler psöriazis (GPP), ciltte akut epizodik püstüler ile karakterize, vücut genelinde eritem ve deskuamasyonların görüldüğü klinik durumdur. Bunla birlikte GPP'de; ateş, üşüme, titreme, yorgunluk gibi sistemik semptomlar da görülebilir. Laboratuvar tetkikinde, akut faz reaktanlarının (AFR) yüksekliği, hipokalsemi eşlik edebilir. Avrupa nadir ve şiddetli psöriazis ekspert network (ERASPEN) ve Japon dermatoloji birliği tarafından GPP'in tanısını koymak için; ‘‘1- eritemli cilt zemininde, multipl, primer steril püstüllerin varlığı, 2- ateş, yorgunluk gibi sistemik semptomların varlığı, 3- tüm bu semptomların epizodik bir şekilde tekrar etmesi.’’ maddelerini içeren kriterler öne sürülmüştür. Japon dermatoloji birliği kriterleri ayrıca histopatoloji'de kogoj spongiorm püstüllerin (stratum korneum altında nötrofil birikmesi) varlığını da içermektedir. Umezawa ve arkadaşları tanı kriterlerine; lökositoz, AFR yüksekliği, hipoproteinemi, hipokalsemi gibi laboratuvar bulgularını da eklemişlerdir. ERASPEN GPP tanısını koymak için, en az bir kere nüks görülmesi ve 3 aylık hastalık döneminin olmasına dikkat çekmişlerdir. Ayrıca akut

generalize ekzantematöz püstülozis'in (AGEP) dışlanması gerektiğini savunmuşlardır. GPP potansiyel olarak ölümcül olabileceği için, doğru tanı konulmalı ve hospitalize edilmelidir. Son yapılan çalışmalarda immünopatogenezde IL-36'nın rolü üzerinde durulmaktadır. Epstein-Barr virüsü (EBV), varisella-zoster virüsü (VZV), streptekoklar gibi enfektif durumlar, rituksimab, klopidegral, amoksisilin, lityum, morfin, aspirin gibi ilaçlar, sistemik veya topikal steroidlerin ve sistemik siklosporin tedavisinin aniden kesilmesi, emosyonel duygu durum değişiklikleri, menstriual siklus, hipokalsemi, hipoparatroidizm, kök hücre transplantasyonu gibi durumlar GPP'i tetikleyebilir (59–62).

2.1.6.7.2. İmpetigo herpetiformis

İmpetigo herpetiformis (İH) genellikle hamileliğin üçüncü trimesterinde görülen ve gebeliğin sonlanması ile kendiliğinden düzelebilen nadir görülen püstüler psöriazis formudur. GPP'de olduğu gibi IL-36RN mutasyonu patogenezden sorumlu tutulmaktadır. Bundan dolayı İH'in GPP'den ayrı bir hastalık olduğunu öne sürülmesine karşın, şu anda GPP'in bir alt formu olarak kabul edilmektedir. Klinik olarak; önce fleksural kısımlardan başlayan daha sonra generalize olan, eritemli yama üzerinde küme halinde steril püstüllerle karakterizedir. Laboratuvar tetkiklerinde; eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), C-reaktive protein (CRP), lökositoz gibi inflamatuar marker yüksekliği ayrıca kalsiyum düşüklüğü, protein düşüklüğü ve vitamin D eksikliği ile ilişkili bulunmuştur. Histopatolojide; stratum korneum ve spinozumda nötrofilden zengin püstüllerin görülmesi tanıyı destekleyicidir. Kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, sepsis gibi şiddetli sistemik durumlar eşlik edebilir. İH, plesantal yetmezliğe sebep olarak fetal intrauterin büyüme gelişme geriliğine ayrıca fetal membranın erken yırtılmasına, erken doğuma, ölü doğum gibi anne ve fetüsün yaşamını tehlikeye atan durumlara sebep olabilir. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda zamanında tanı ve tedavi elzem olmaktadır (63,64).

2.1.6.7.3. Palmoplantar püstüler psöriazis

Palmoplantar püstüloz (PPP), yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen, kronik, tekrarlayan inflamatuar cilt hastalığıdır. Avuç içi ve ayak tabanlarında, eritemli skuamlı zeminde, steril püstüller ile karakterizedir ve hiperkeratotik plaklar, fissürler eşlik edebilir.

Püstüller birkaç gün içerisinde gerileyebilir, yerini kahverengi kabuk şeklinde lezyonlara bırakır. PPP'de tırnak tutulumu %36-70 oranında görülmektedir. Tırnak bulguları arasında; onikoliz, pitting, onikodistrofi, subungal hiperkeratoz veya diskolarasyonlar, splinter hemorajiler görülebilmektedir. Çeşitli sendromlar ile birliktelik gösterebilir; Sonozaki sendromu (püstülotik-artro-osteitis), SAPHO (sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz, osteit). ERASPEN'e göre püstüler psöriazisin bir varyantı olarak mı kabul edilmesi gerektiği, yoksa ayrı bir antite olarak mı ele alınması üzerine hala tartışmalar mevcuttur. Psöriazis vulgaris'te olduğu gibi PSORS1 gen mutasyonları, GPP'de olduğu IL-36RN mutasyonları görülmesi bu hastalığı, püstüler psöriazisin bir varyantı olarak düşünmemize sebep olabilir (65).

2.1.6.7.4. Hallopeaunun akrodermatitis kontinuası

Hallopeaunun akrodermatitis kontinuası (HAK), genellikle parmakların distal kısımlarını ve tırnak aparatını tutan, kronik, tekrarlayıcı, inflamatuar steril püstüllerin erüpsiyonu ile karakterize lokalize püsütüler psöriazisin nadir görülen formudur. Püstüllerin tırnak yatağı ve matriksinde ortaya çıkması, onikodistrofi gibi olası tırnak bozukluklarına sebep olabilmektedir. Püstüler psöriazis ve plak psöriazis ile benzer klinik ve histopatolojik özellikleri paylaşsa da, HAK konvansiyonel psöriazis tedavilerine yanıt vermemektedir ve sık nüks etmektedir (66).

2.1.6.8. Tırnak psöriazisi

Psöriaziste tırnak tutulumu %10 ile %82 arasında değişken prevelansa sahiptir ve psöriazis hastalığının tedavisi en zor olan bölgelerinden biridir. Tırnak psöriazis olgularının %5-10'da psöriatik cilt tutulumu yoktur. Hastanın yaşam kalitesini etkileyebilecek düzeyde ağrı ve kozmetik problemlere sebep olabilir. Tırnak psöriazisi, tutulan tırnak bölgesine göre değişkenlik gösteren heterojen bir klinik spektruma sahiptir. Matiriks (pitting (çukurlaşma), lökonişi, lunulada kırmızı lekelenme, tırnak plağının ufalanması, onikomadezis, beau çigileri) veya tırnak yatağı (solmon lekeleri, onikolizis, siplinter hemorajiler, subungal hiperkeratoz) tutulumuna göre farklı bulgular ile karşımıza çıkmaktadır. Tırnak psöriazisi ve psöriatik artrit, plak psöriaziste bağımsız prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (67).

2.1.6.9. Saçlı deri ve oral mukoza tutulumu

Saçlı deri tutulumu, psöriazis hastalarının yaklaşık %45-56'nini oluşturmaktadır. Fakat psöriazis hastalarının %90'ı yaşamlarının bir döneminde, saçlı deri tutulumu ile karşı karşıya kalabilecekleri öne sürülmüştür. Fiziksel etkisinin yanı sıra hastalar için aynı zamanda psikolojik stres yükü de oluşturur. Psöriazis hastalarında saçlı deri tutulumu, kronik doğası gereği ve tedavi zorlukları, hastaların yaşam kalitesini bozabilir. Saçlı deride, eritemli yama zemininde, gümüşi beyaz renkli pul pul dökülen skuamlar ile karakterizedir. Lezyonlar aşırı kurudur ve çatlama eğilimindedir. Hastalar genellikle, kaşıntı, ağrı ve yanma hissinden şikayetçilerdir. Aşırı travmatize edici kaşınma, alopesik alanlar ortaya çıkmasına sebep olabilir. Bu durum hastaların yaşam kalitesi ileri ölçüde bozabilir (68).

Psöriazisin, oral mukozada lezyonlara neden olduğu rapor edilmiştir. Beyaz plak, kırmızı plak, kırmızı makül veya yaygın eritemli yamalı alanlar dahil olmak üzere çeşitli oral psöriatik lezyonlar tanımlanmıştır. Diğer bildirilen sık görülen lezyonlar anguler keilit, coğrafik dildir. Tüm bu bildirilen lezyonlara rağmen halen psöriaziste spesifik bir oral lezyon tanımlanamamıştır. Bu konuda literatürde daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (69).

2.1.7. Histopatoloji

Çoğu dermatolojik hastalıkta, parakeratoz ve değişken derecelerde hiperkeratoz, akantoz, papillamotoz, perivasküler iflamatuar hücre infiltrasyonu görülebilmektedir. Bu değişiklikler spesifik olmadığından kesin tanı koymak için güçlü bir klinikopatolojik korelasyon gereklidir. Tanı koymak için dikkat edilmesi gereken diğer husus lezyonun gelişim evresidir. Örneğin; psöriazis vulgaris'de erken evresinde histopatolojik olarak spongiozis görülmektedir. Dolayısıyla erken evre psöriazis vulgaris ekzematöz dermatitlerle karışabilmektedir. Benzer şekilde alerjik kontakt dermatit ve atopik dermatitin kronik lezyonlarında; parakeratoz, hiperkeratoz, akantoz sergilemektedir ve ayrıcı tanı kapsamında değerlendirilebilmektedir (70).

Tablo 2: Psöriazis hastalığında histopatolojik bulgular (70).

1- Hiperkeratoz (epidermisin stratum korneum tabakasının kalınlaşması)
2- Parakeratoz (stratum korneumda çekirdekli hücrelerin görülmesi)
3- Akantoz (diffuz epidermal kalınlaşma)
4- Hipogranüloz (stratum granülozum tabaka kalınlığında azalma)
5- Munro mikroabseleri (parakeratotik stratum korneum içerisinde nötrofil birikimi)
6- Suprapapiller epidermiste incelme
7- Spongioz (erken evre lezyonlarda, minimal derecede)
8- Papillomatozis (dermal papillaların interstisyel ödemi)
9- Dilate papillar vasküler yapılar (Auspitz)
10- Perivasküler lenfosit infltrasyonu
11- Kogoj'un spongiform püstülleri (intraepidermal nötrofilik spongioz, püstüler varyant)

Klasik psöriazis kliniği (belirgin sınırlı, ekstensör bölge tutulumu gösteren, gümüşi beyaz skuamlı, eritematöz plaklar) ile gelen hastada, histopatolojik bulgular spesifiktir. Ancak tedavi edilmiş ve erken evre Psöriazis hastalarının, histopatolojisi diğer hastalıklarla karışabilir (70).

2.1.8. Ayırıcı tanı

Saçlı deri, gövde, ekstremiteler, intertriginöz kısımlar, genital, palmoplantar, tırnak, generalize tüm vücut tulumu olmak üzere psöriazis hastalığında, bazı hastalıklar ayrıcı tanıda düşünülebilir (71).

2.1.8.1. Saçlı deri tutulumu

Seboreik dermatit, tinea kapitis, liken planoplaris ayrıcı tanıda akla gelmelidir.

2.1.8.2. Gövde tutulumu

Pitriazis rozea, makülopapüler ilaç döküntüsü, pitriazis rubra pilaris, sekonder sifiliz, tinea korporis, mikozis fungoides, pitriazis likenoides kronika, subakut kutanöz lupus eritematozus ayırıcı tanıya giren hastalıklardır.

2.1.8.3. Ekstremite yerleşimi

Liken planus, atopik dermatit, numuler egzema, pitriazis likenoides kronika, dermatomiyozit ayrıcı tanıda düşünülebilir.

2.1.8.4. İntertrijinöz bölge tutulumu

Bakteriyal, mikotik veya kandidal intertrigo, seboreik dermatit, kontakt dermatit, hailey-hailey hastalığı ayırıcı tanı olarak ele alınabilir.

2.1.8.5. Genital tutulum

Erkeklerde; Zoon balaniti, eroziv balanit, Queyrat eritroplazisi, paget hastalığı, kadınlarda; atopik veya kontakt dermatit, liken sklerozus, liken planus, vulvar premalign lezyonlar ayrıcı tanıda düşünülmelidir.

2.1.8.6. Palmoplantar bölge tutulumu

Palmoplantar püstüloz, kronik egzema, tinea pedis, tinea manum, pitriazis rubra pilaris, ailesel palmoplantar keratodermalar, skabiyes ayırıcı tanıya giren hastalıklardır.

2.1.8.7. Tırnak tutulumu

Travmatik onikoliz, onikomikozlar, alopesi areata, liken planus, kronik dermatit, pitriazis rubra pilaris ayrıcı tanıda akla gelen hastalıklardır.

2.1.8.8. Yaygın vücut tutulumu

Psöriazis hastalığının tüm vücutta tutulum göstermesi eritrodermi olarak tanımlanmaktadır. Bu yüzden eritrodermiye neden olan diğer klinik durumlar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Pitriazis rubra pilaris, ilaç erüpsiyonları, lenfomalar, dermatitler eritrodermiye sebep olabilir.

2.1.9 Eşlik eden komorbid hastalıklar

Psöriazis hastalığı, önceleri sadece deri ve eklemi tutan bir hastalık olarak bilinmekteydi. Fakat son zamanlardaki kanıtlar, psöriazis hastalığının geniş kapsamlı, birçok komorbiditenin eşlik ettiği multisistemik bir hastalık olduğunu göstermektedir (72). Psöriazis hastalarının %73'de en az bir komorbiditenin mevcut olduğuna inanılmaktadır. Klasik olarak psöriazis hastalığına eşlik eden komorbiditeler; psöriatik artrit (PsA), crohn hastalığı, psikolojik rahatsızlıklar ve üveittir. Daha sonraki yıllarda psöriazis hastalığı, metabolik sendrom ve bileşenleri (obezite, HT, dislipidemi, DM) ile ilişkilendirilmiştir. Gelfand ve arkadaşları, psöriazisin, kardiyovasküler hastalık risk artışında bağımsız bir faktör olarak ele alan ilk kişilerdi. Son çalışmalarda psöriazis hastalarında; çölyak hastalığı, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, erektil disfonsiyon prevelansının arttığı gösterildi. Sistemik inflamatuar yanıtın, tüm komorbiditeler arasındaki olası bağlantı olduğu düşünülmektedir (73,74). Sonuç olarak psöriazis hastalığının bütünsel yaklaşımı; hastalık aktivitesinin uzun dönemde kontrol altına alınmasını sağlamak amacıyla, kardiyovasküler risk faktörlerinin ve metabolik komponentlerin tanımlanmasını, tedavilerin mevcut komorbiditelere uyarlanmasını ve mevcut psikiyatrik bozuklukların değerlendirilmesini içermelidir (73).

2.1.9.1 Kardiyovasküler hastalıklar

Yapılan son epidemiyolojik çalışmalar, sistematik incelemeler, meta-analizlerin çoğu, psöriazis hastalığı ile kardiyovasküler hastalıklar (KVH) arasında sürekli olarak

anlamlı ilişkiler olduğunu göstermiştir. Psöriazis hastalarında anormal sitokin salınımının, aterosklerozu tetiklediği düşünülmektedir. Yapılan otopsilerde, psöriazis hastalarında; koroner ateroskleroz ve miyokardial fibrozis tespit edilmiş olup, ayrıca hem lezyonlu hem lezyonsuz cilt damarlarında da vasküler hasar görülmüştür (75).

1970'li yıllarda, yapılan küçük hasta gruplarındaki çalışmalarda, psöriazis hastalığı ile vasküler hastalık arasındaki ilişki ortaya konuldu. 2006 yılında İngiltere'de yapılan prospektif bir çalışmada, şiddetli psöriazisli genç yetişkinlerde miyokard infarktüsü (MI) riskinin 3 kat daha fazla yüksek olduğu ve genel olarak sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında psöriazisin %50 oranında MI riskini artırdığı gösterildi. Sonuç olarak, yapılan çalışmalar farklı sonuçlar gösterebilse de, ortaya koyulan meta analizler psöriazis hastalığının kardiyovasküler vasküler hastalık (KVH) riskini %50 artırdığını desteklerken, şiddetli psöriazis hastalarında KVH olan hastalarda mortalite riskini %40 artırdığını göstermektedir (76).

Ateroskleroz gelişimi; endotel, dolaşımdaki lipidler, trombositler ve immün sistem arasındaki karmaşık etkileşimi içerir ve bunların her biri psöriazis hastalığında düzensizdir. Psöriazisde endotel hücreleri, VCAM, CXCL10, IL-1B gibi kemotaktik ve vasküler adezyon moleküllerinin up regülasyonu da dahil olmak üzere proinflamatuar fenotip sergiler. Psöriazis hastalarında pro-aterojenik sitokinler up regüle olurken, IL-6, IFN-γ, TNF-α, IL-17 sitokin salınımı endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişiminde dominant rol oynamaktadır (77–79).

Semptom değerlendirmesi (göğüs ağrısı ve/veya nefes darlığı) için, kardiyak PET akım perfüzyon görüntülemesine yönlendirilen hastalar arasında, psöriazis hastalığı olanlarda koroner mikrovasküler disfonksiyon prevelansı sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Trombosit kaynaklı mikropartiküller ve çözünür P-selektin dahil olmak üzere, trombosit aktivatörlerinin dolaşımdaki belirteçleri psöriazis hastalarında yüksek seyretmektedir. Ayrıca trombotik psöratik fare modelinde, IL-17A ve IL-23 sitokinlerinin bloke edilmesi, dolaşımdaki nötrofilleri, IL-6 düzeyini ve trombotik olayları azaltmıştır (79–81).

Yapılan sistemik bir meta-analizde; psöriazis hastalarında TNF-α inhibitörlerinin, topikal/fototerapi ve metotreksat tedavisine kıyasla anlamlı derecede daha düşük KVH riski ile ilişkilendirilmiştir. Propektif bir çalışmada, orta şiddetli psöriazis hastalığı olan 150

kişide, TNF-α inhibisyonu ve siklosporin tedavisiyle karşılaştırmalı olarak ustekinumab (IL-12/23 inhbitörü) rolü incelenmiş ve bunların sol ventirkül yeniden şekillenmesi, koroner mikrosirkülasyon, arteriyal sertlik, okstatif stres, inflamasyon belirteçleri üzerindeki etkileri ölçülmüştür. Tüm bu kullanılan tedavilerde psöriazis hastalığında iyileşme gözlenirken, IL-12/23 inhibisyonu, sol ventrikül gerginliğinde, arteriyal sertlikte, koroner mikrosirkülasyonunda daha fazla iyileşme sağlamıştır. Genel olarak mevcut kanıtlar, TNF-α, IL-12/23, IL-23 ve IL-17 inhibitörlerinin psöriazis ve psöriatik artrit tedavisinde kullanılmasının muhtemel KVH açısından faydalı olduğunu göstermektedir, fakat daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Biyolojik tedavilerden olmayan metotreksat kullanımı bazı yayınlarda KVH riskinde azalma ile ilişkilendirilirken bazı yayınlarda ise ilişkilendirilmemiştir. Sonuç olarak, psöriazis ile KVH arasındaki bağlantı net bir şekilde ortaya konmuştur, ancak bu artmış riskin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, psöriatik sistemik inflamasyon ile birlikte geleneksel KVH riskin varlığından kaynaklanmaktadır. Son kanıtlar bu artmış riske aracılık edebilecek kilit faktörler olarak; vasküler endotel disfonksiyonu, aktive trombositler, dislipidemi ve aşırı kardiyovasküler komorbiditenin rolü vurgulanmıştır (75).

2.1.9.2. Obezite

Obezite ve psöriazis ilişkisinde öne sürülen patofizyolojik mekanizmalar özetlenecek olursa; 1- Obezite düşük dereceli inflamasyonu tetikleyerek, immün sistemi ve sitokin salınımını aktive ederek psöriazisi tetikleyebilir, 2- Obezitede yaygın görülen insülin direnci; inflmasyonu ve keratinosit proliferasyonunu etkileyerek psöriazi tetikleyebilir, 3- Yağ dokusu, psöriazis hastalığında görülen immün yanıtı etkilemesi muhtemel olan adipokin salgılar, 4- Obezite hastlarında bağırsak mikrobiyatasındaki değişimler, sistemik inflamasyonu tetiklemesi, 5- Psöriazis ve obezite hastalarında olası genetik yatkınlık, hastalıkların birlikte görülmelerine katkıda bulunabilir. Bu karmaşık patofizyolojik mekanizmalar, psöriazis ve obezitenin birbirini şiddetlendirmesine katkıda bulunmaktadır. Hatta psöriazisin kendisi de obeziteyi tetikleyebilir. Bu yüzden etkili yönetim ve tedavi açısından bu etkileşimi iyi anlamak elzemdir (82).

Obezite hastalarında görülen yağ dokudaki inflamasyon, psöriazis hastalığının

tetiklenmesine ve şiddetlenmesine sebep olur. Tam tersi şekilde, psöriatik inflamasyon da obezite gelişmesine sebep olabilir. Ayrıca bazı psöriazis varyantlarından kullanılan sistemik steroid kilo alımına ve obeziteye katkıda bulunabilir (83–85).

Kore'de yapılan prospektif kohort çalışmasında, vücut kitle indeksi (VKİ)>30 olanların psöriazis riski normal kiloda olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda yüksek VKİ'nin çocuk hastalarda psöriazis açısından risk faktörü olduğu bulunmuştur. Romanya'da yapılan genel popülasyonda psöriazis prevelansı üzerine bir çalışmada, psöriazis ile obezite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (86–89).

Obezitenin psöriazis hastalığında diğer bir komorbidite olan PsA'da ilerlemede rol oynadığı düşünülmektedir. Li ve arkadaşlarının ABD'de yapmış olduğu bir çalışmada; yüksek VKİ ile PsA gelişme olasılığı arasında tutarlı bir bağlantı bulmuşlardır (90,91).

Yağ dokudan salınan adipokinler iki gruba ayrılır; resistin gibi metabolik olarak elverişsiz, leptin, adiponektin gibi metabolik olarak avantajlı olmak üzere. Leptin direncinin olduğu durumlarda, düzensiz yeme, kilo alma ile sonuçlanabilir, insülin direnci daha da kötüleştirebilir. Psöriazis hastalarında yapılan birkaç çalışmada, obezite hastalarında hastalık şiddeti ile korelasyon gösteren yüksek leptin seviyeleri bildirilmiştir (92,93). 3000'den fazla psöriazis hastalarında yapılan bir analizde, antiinflamatuar adipokin olan adiponektin, obezite, DM, metabolik sendromun eşlik ettiği psöriazis hastlarında azalmış seviyelerde olduğu gözlenildi. Adiponektin TNF-α ve IL-6 üretimini baskılarken, IL-10 üretimini artırarak, immünsüpresif etkisi gösterilmiştir. Resistin pro-inflamatuar özellikleri olan adipokindir. Resistin'in psöriazis hastalığının şiddeti ile ilişkili olduğu, TNF-α, IL-6 seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (83,94).

Psöriazis hastalığı ve obezite arasındaki ilişki, obezitenin psöriazis hastalığının tedavi etkinliğini önemli ölçüde etkilediğinden, bu iki klinik durumu ayrı ayrı ele almak ve uygun terapotik yaklaşımı geliştirmek önemlidir. Obezitenin inflamasyon ve metabolizma üzerine etkisi, psöriazis hastalarında remisyona ulaşılmasını engelleyebilir. Uzun süreli remisyon elde edilebilmesi için, geleneksel psöriazis tedavilerin yanı sıra, obezite ile ilişkili faktörlerin de ele alınması gerekebilir (95,96).

Murray ve arkadaşları yapmış olduğu bir çalışmada, psöriazis hastalarında metotreksat tedavisinin, obez hastalarda zaman içinde yanıtsızlık oranının daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Yapılan bir araştırmada sadece siklosporin tedavisine ek olarak, düşük kalorili diyet önermenin, tedavi yanıtında etkinliği artırdığı, PAŞİ yanıtını daha iyi oranda iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Biyolojik ajanlarla tedavi edilen 504 psöriazis hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, VKİ<30 olan hastaların, obez hastalara oranla neredeyse tam rezolüsyon ihtimalinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Higa-Sansone ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada, bariatrik cerrahi sonrası psöriazis hastalığının tam remisyona girdiği gösterilmiştir. Yazarlar bariatrik cerrahinin ileri derecede obez hastalığı olan psöriazis hastalarında tedavi seçeneği olarak düşünülebileceğini öne sürmüşlerdir (97–99).

Semaglutide, GLP-1 reseptörünün uzun süreli etkili agonisti olarak işlev gören Tip 2 DM tedavisinde kullanılan ruhsatlı terapotik bir ajandır. GLP-1 agonistleri, tip 2 DM ve obezitesi olan az sayıdaki hastalarda, IL-17 ve γδ T hücre sayısını azaltarak psöriazis kliniğinde iyileşmeye yol açmıştır. Çalışmamızda amacımız bu mekanizma üzerine yoğunlaşmak ve özellikle komorbiditenin eşlik ettiği psöriazis hastalarında alternatif tedaviler geliştirmektir. Sonuç olarak psöriazis hastalığı ve obezitenin altta yatan mekanizmasını ele alan multidisipliner yaklaşım, hastanın iyileşmesinin ve yaşam kalitesinin anahtarıdır (82).

2.1.9.3. Diyabetes mellitus

Diyabetes mellitus, 30-64 yaş arası genel popülasyonda yaklaşık %4,4'lük görülme oranı ile karşılaştırıldığında, Kanada'da %10-12 arasında görülme sıklığı ile psöriazis hastalarında daha sık gözlendiği rapor edilmiştir. Bu ilişki kısmen genetik altyapı ile açıklanabilir. Yüksek TNF-α sitokin seviyeleri psöriazis hastalarında insülin direncine yol açabilir. TNF-α, insülin reseptörünün insülin aracılı tirozin fosforilasyonunu inhibe ederek, insülin direncine yol açmaktadır. Anti-TNF-α tedavisinin hayvanlarda ve insanlarda, insülin duyarlılığında iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (100).

Psöriazis ve Tip 2 DM arasındaki ilişki, Avrupa ve Orta Doğu veri tabanları dahil olmak üzere son epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmektedir. Psöriazisli hastaların 2 büyük Avrupa veri tabanından elde edilen sonuçlar, kontrollere kıyasla diyabet prevalansında artış olduğunu göstermiştir. Tip 2 DM öncesinde, psöriazis hastalarında bozulmuş glukoz toleransı görülür, buna bağlı olarak psöriazis hastalarına oral glukoz verildiğinde insülin direnci gösterme olasılığı sağlıklı bireylere göre daha yüksektir. Psöriazisli hastaların bir kısmında obezite görülmesi, abdominal obezitenin metabolik sendrom ve Tip 2 DM gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu göz önüne alındığında, psöriazis ve DM arasındaki ilişki beklenmedik değildir (101). Qureshi ve arkadaşları, yaş, VKİ, sigara, alkol alımı, fiziksel aktivite gibi risk faktörlerinden bağımsız olarak psöriazis öyküsü olan normotansif hemşirelerin DM gelişimi açısından risk faktörü olduğunu göstermiştir. Brauchli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, genel uygulama ve araştırma veri tabanı kullanılarak, 1062 diyabetik hastanın popülasyon temelli iç içe geçmiş analizi yapılmıştır ve hiperlipidemi, sigara, hipertansiyon, enfeksiyonlar ve oral steroid kullanımı kontrol edilirken, diyabet vakası olan kişilerde psöriazis açısından risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Azfar ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, psöriazis hastalık şiddeti ile DM görülme sıklığı arasında korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca şiddetli psöriazis hastalarında, farmakolojik tedavi almasını gerektirecek DM gelişme olasılığı daha yüksektir. Sonuç olarak psöriazis hastaları terapotik yaşam tarzı değişiklikleri ve insülin direnci belirtileri için uygun taramadan geçerek diyabet ve komplikasyonları riskini azaltmaya teşvik edilmesi gerekmektedir (102).

2.1.9.4. Hipertansiyon

Psöriazis ve HT arasındaki birliktelik birçok çalışmada ortaya konmuştur. Psöriazis hastalığı, HT için bağımsız risk faktörü olabileceği gibi, bağımlı birçok faktör bulunmaktadır. Psöriazis kendisi stres, anksiyete, depresyon, daha fazla sigara, alkol, egzersiz eksikliğine sebep olarak, anormal kan basıncına yol açabilir ve ayrıca eşlik eden DM, metabolik sendrom gibi durumlar diğer bağımlı risk faktörleri arasında yer almaktadır. Altta yatan biyolojik mekanizma hala tam olarak anlaşılamamıştır. Psöriazisli hastalarda yüksek endotelin-1 seviyeleri, bozulmuş endotel disfonksiyonu, artmış renin-anjiyotensin sistem aktivitesi, artmış oksitatif stres olası etyolojik bağlantılardır. Bazı ACE gen

polimorfizmleri psöriazis hastalığı ile ilişkilendirilmiştir, ancak bu konu tartışmalıdır. 255.132 psöriazis hastasının olduğu ve 814.631 kontrol hastasının olduğu meta-analizde, psöriazis hastalarında, psöriazis olamayanlara göre HT riski ile pozitif ilişki bulunmuştur. Psöriazis hastalarının 12.502'sini kapsayan bir vaka kontrol çalışmasında, HT prevelansı psöriazis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. 2.941'i psöriazisli olmak üzere 42.461 dermatolojik hastadan oluşan Alman veri tabanı, yaş ve cinsiyet kontrol edildikten sonra psörazis hastalarında HT oranının kontrol grubuna oranla iki kat yüksek olduğu bildirilmiştir. Diğer çalışmalarda şiddetli psöriazis, hafif-orta psöriazis ve kontrollerde HT prevelansı sırasıyla, %40.3, %32, %11.55 olarak bildirilmiştir. Ayrıca psöriazis hastalığının tedavisinde kullanılan siklosporinin bilinen yan etkileri arasında HT bulunmaktadır, bu tedaviyi alan hastalar kan basıncı açısından takip edilmelidir. HT ve psöriazis birlikteliği insan sağlığını ve yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemektedir. Bundan dolayı, psöriazis hastalarının ayrıntılı HT taramasından ve yönetiminden geçmesi tavsiye edilmektedir (101,103,104).

2.1.9.5. Dislipidemi

Giderek artan sayıda çalışma psöriazis hastalarının çoğunda dislipidemi görülebileceğini öne sürmektedir. Dislipidemi, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, alkolik olmayan karaciğer hastalığı gibi psöriazis komorbiditelerinin gelişme riskini de artırabilir. Buna karşılık komorbiditeler (metabolik sendrom gibi) dislipidemiyi şiddetlendirebilir ve bir kısır döngü oluşturabilir. Lotus Mallbris ve arkadaşları, psöriaziste dislipideminin edinilmiş olmaktan ziyade genetik alt yapıya bağlı olabileceğini bulmuşlardır. Buna karşın başka bir çalışma psöriazis hastalığının dislipidemi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Orem A ve arkadaşları, oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (ox-LDL)'ye karşı otoantikorların serum seviyesi ile psöriazis hastalığının şiddeti ile pozitif ilişki bulmuşlardır. Holzer M ve arkadaşları, psöriazis olan 15 hastada HDL lipid bileşiminin değiştiğini, HDL'nin kolesterol efluks kapasitesinin azaldığını ortaya koymuşlardır. HDL dentritik hücre farklılaşmasını düzenleyerek, T hücre aktivasyonunu ve IL-12 üretimini azaltarak, ters kolesterol taşınma işlevine, anti-oksidasyon ve anti-inflamatuar özelliklere sahiptir. Yi Xiau ve arkadaşlarının İngiltere Biyobankası'ndan yapmış oldukları çalışmada, yüksek HDL konsantrasyonunun şiddetli psöriazis riskini

azaltırken, artmış TG konsantrasyonu şiddetli psöriazis ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, HDL ve TG değerlerinin psöriazis hastalığını öngörmedeki etkileri 60 yaş altı popülasyonda daha anlamlı olduğu belirtilmiştir. 60 yaş üstü popülasyonda, artmış psöriazis riski, uzun dönem kullanılan ilaç yan etkisi, yaşam tarzı değişiklikleri genetik yatkınlıktan bağımsız olarak psöriazis için risk faktörü olabilir. Ayrıca psöriazis hastalığının patogenezinde rol oynayan sitokinler, IL-1, IL-6, TNF-α serum lipit düzensizliğine ve serum lipit yüksekliğine sebep olabilir. Yüksek lipit seviyeleri inflamasyona ve sitokin salınımına katkıda bulunabilir. Yapılan fare denelerinde, yüksek yağlı diyetle beslendikten sonra, ciltte IL-17A sitokin birikimine ve psöriazis benzeri inflamatuar lezyonların varlığına yol açmıştır (105–107).

2.1.9.6. Metabolik sendrom

Metabolik sendrom (MetS), dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorununu temsil eden sessiz bir salgındır. MetS; merkezi yağ birikimi ile ilişkili, KVH gelişimi açısından risk faktörü oluşturan, dislipidemi, HT, insülin direnci gibi bir dizi metabolik bozukluğu kapsar. MetS, tip2 DM gelişme riskinde 5 kat, 5 ila 10 yıl içerisinde KVH gelişme riski 2 kat, serebrovasküler hastalık riski 2 ila 4 kat, miyokard enfarktüs (MI) gelişme riskinde 3 ila 4 kat artış saptanır. MetS olmayanlara göre MI sonrası ölme riski 2 kat daha fazladır. MetS gelişiminde birçok çevresel ve genetik faktörler rol oynamaktadır. Diyet ve hareketsiz yaşam tarzı da bu sendromun gelişiminde önemli rol oynamaktadır. MetS'a bağlı hastalık ve ölüm oranlarının azaltılması için, sağlıksız beslenme ve fiziksel hareketsizlik gibi değiştirilebilir risk faktörleri açısından acil eylem planı yapılması ve zamanında doğru tanı konulması hayati önem taşımaktadır (108).

MetS tanısına yönelik mevcut kriterleri birleştirmek ve yüksek riskli bireylerin tespitini geliştirmek amacıyla, Uluslararası Diyabet Federasyonunun (IDF) komitesi 2005 yılında dünya çapında fikir birliğine varılmış tanı kriterleri yayınladı. Çalışmamızda bu tanı kriterlerine göre Mets tanımlaması yapılmış ve hastalar gruplara ayrılmıştır. IDF'e göre MetS tanısı için aşağıdaki 5 kriterden birinci kriter olamazsa olmaz olup sonraki dört kriterden de en az iki kriter mutlaka olması gerekir (109).

1- Obezite/abdominal obezite: Bel çevresi erkeklerde ≥94 cm, kadınlarda ≥80 cm (bu tanı kriterine ek olarak aşağıdaki kriterlerden en az ikisi)
2- Kan basıncı: sistolik: ≥130 mm/hg, diastolik: ≥85 mm/hg veya antihipertansif tedavi alıyor olması
3- HDL kolesterol: erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl veya spesifik tedavi alıyor olması
4- Trigliserid: >150 mg/dl veya spesifik tedavi alıyor olması
5- Açlık glukoz: ≥100 mg/dl veya önceden Tip 2 DM tansı olması

MetS'un tedavisinin temel dayanağı, hipokalorik diyet, düzenli fiziksel egzersiz, sigarayı bırakma, günlük alkol alımının azaltılmasını içeren yaşam tarzı müdahalesidir. Yaşam tarzı müdahalesi yeterli olmadığında MetS'un bireysel özelliklerini hedef alan uygun farmakolojik tedaviler kullanılmalıdır. Metformin ve glitazonlar (pioglitazon) hepatik/periferik insülin duyarlılığını artırarak MetS tedavisinde en yaygın kullanılan farmakolojik ajanlardır. GLP-1 agonistleri ve sodyum glukoz taşıyıcı-2 (SGLT-2) inhibitörleri gibi bazı yeni ilaçlarda özellikle tip-2 DM hastalarda alternatif bir farmakolojik seçenek olabilir, çünkü bunlar aynı zamanda vücut ağırlığını da azaltabilir. Dislipidemi varlığında, statinler, omega-3 yağ asitleri, fibrat türevi tedaviler kullanılabilir (110–113). HT varlığında renin-anjiyotensin sistemi inhibitörleri iyi tolere edilebilen ilk seçenek olan tedavilerdir. Son olarak klinisyenler şiddetli obezitesi olan hastalar için bariatrik cerrahiyi önermektedirler. Şiddetli obezitesi olan hastalarda vücut ağırlığını azaltmak için farmakolojik tedavi olmayan bariatrik cerrahi, MetS'un (tip2 DM dahil) tüm klinik özelliklerini belirgin şekilde azaltmaktadır (113–115).

Özellikle orta ve şiddetli psöriazis hastalığı MetS klinik özellikleri ile ilişkilidir. Yapılan bir meta-analizde, 2006-2012 yılları arasında yayınlanan, kesitsel ve vaka kontrollü 12 çalışmayı içeren, psöriazis hastalarının normal popülasyona kıyasla daha fazla MetS'a yakalanma riski rapor edilmektedir. Bu meta-analizin ana bulgusu, psöriazis hastalığı ile MetS arasında güçlü ilişkinin varlığıydı. PAŞİ ile MetS prevelansı arasında anlamlı ilişki olduğu çalışmalarda rapor edildi. Yapılan kapsamlı bir meta-analizde, hafif, orta ve şiddetli psöriazis hastalığı için, 1.22, 1.56, 1.98'lik düzeltilmiş OR'ler psöriazis şiddeti ile MetS arasında anlamlı, dereceli ilişki olduğunu göstermiştir. Psöriazis hastalığı ile MetS

komponentleri arasındaki ilişki incelendiğinde, psöriazis hastalığı olmayanlara kıyasla, abdominal obezite, yüksek tansiyon, yüksek açlık plazma glukoz değeri görülme olasılığı daha yüksek olduğu bildirildi (86,116,117).

Psöriazis hastalığı ve MetS birlikteliğinin altında yatan patofizyolojik mekanizma hala tartışma konusudur, ancak bu iki hastalığı birbirine bağlayan mekanizmanın tanımlanması klinik öneme sahiptir, çünkü yeni farmakolojik yaklaşımlar umut vaat edici olabilir. Psöriazis hastalığı ve MetS birden fazla inflamatuar ve sitokin aracılı mekanizmayı paylaşır. Özellikle, renin, sitotoksik T lenfosit antijeni-4 (CTLA-4), toll benzeri reseptör 3 (TLR3) dahil olmak üzere psöriazis hastalığı ve metabolik bozukluklar için biyolojik olarak önemli olan genlerdeki değiştirilmiş transkripsiyon tanımlanmıştır (118,119). Psöriazis hastalığı, TNF-α, IL-6, IL-1, IL-17, IL-22, IL-23, IFN-γ gibi sitokinleri salgılayan TH-1, TH-17, TH-22 hücrelerinin genişlemesi ve aktivasyonu ile karakterize olan T hücre aracılı inflamatuar bir hastalıktır. Lokal olarak aşırı üretilen bu proinflamatuar mediyatörler sistemik dolaşıma geçerek potansiyel olarak sistemik insülin direncini, dolaşım endotel disfonksiyonunu, artan oksitatif stresi, artan anjiyogenezi ve pıhtılaşmayı indükleyebileceğine dair kanıtlar vardır. MetS'un önemli patojenik faktörü olan karın yağ dokusu birikimi aynı zamanda birçok sitokinlerin ve adipokinlerin de ana kaynağını temsil eder. Aktive edilmiş makrofajlar ve T hücreleri, abdominal visseral yağ dokusuna sızarak adipositlerin esterleşmiş yağ asitlerini serbest bırakmak ve TNF-α, IL-6, leptin, resistin, prokoagülan faktörler VEGF gibi sayısız adipokin ve proinflamatuar molekülleri salgılamak üzere uyarmaktadır (120–122). İndüklenen düşük dereceli kronik inflamatuar durum; sistemik insülin direnci, aterojenik dislipidemi, vasküler fonksiyon bozukluğu, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı gelişimine katkıda bulunur (122,123).

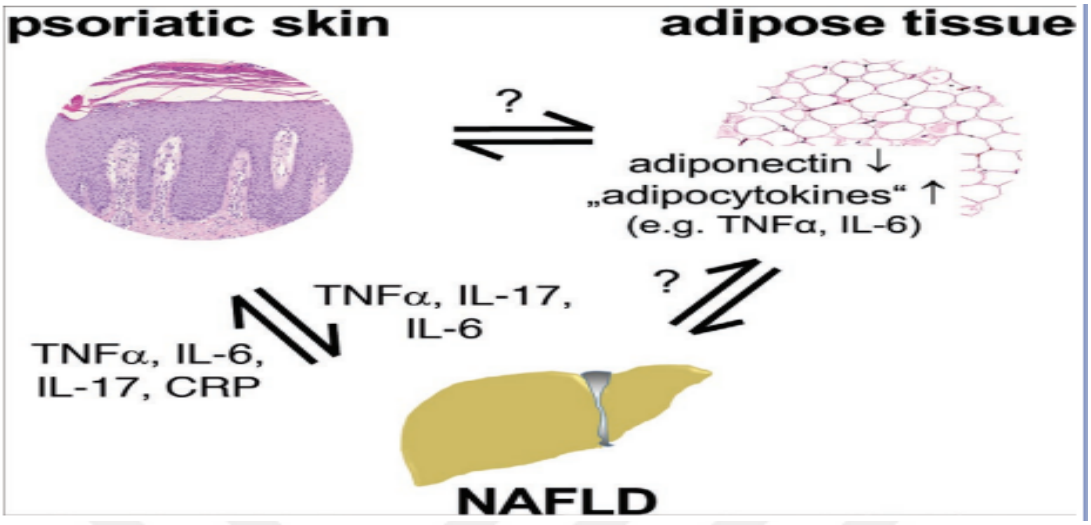
Sonuç olarak MetS ve psöriazis arasındaki yakın birliktelik dolayısıyla, orta-şiddetli psöriazis hastalarında başlangıç ve periyodik olarak; kan basıncı, VKİ, bel çevresi, sigara ve alkol kullanımı değerlendirilmelidir. Ayrıca serum lipit değerleri, ürik asit, karaciğer enzimleri, açlık glukoz seviyeleri dahil olmak üzere, seçilmiş biyokimyasal değerlerin takip edilmesi tavsiye edilir. Klinisyenlerin MetS bileşenlerine özgü bazı ilaçların psöriazis seyrini etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Pioglitazon, statin türevi ilaçların psöriazis

üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir, ama daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Psöriazis hastalarında sistemik konvansiyonel tedavilerin MetS komponentleri üzerine olası yan etkileri konusunda dikkatli olunmalıdır. Örneğin, siklosporin serum lipidleri ve glukoz dahil olmak üzere metabolik parametreler üzerine olumsuz etkisinin yanında, arteriyal hipertansiyonu indükleyebilir ve kötüleştirebilir. Asitretin siklosporine benzer şekilde, hipertrigliseridemiye ve hiperkolesterolemiye sebep olabilir, fakat glukoz toleransı üzerine olumsuz etkisi bildirilmemiştir. Genel olarak biyolojik tedavilerin metabolizma, karaciğer ve böbrek fonksiyon parametreleri üzerine olumsuz etkisi bulunmamaktadır (124).

2.1.9.7. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH)

Leonardo ve arkadaşları 2001 yılında ilk olarak 3 vakada psöriazis ve biyopsi ile kanıtlanmış non-alkolik steatohapatit (NASH) birlikteliği tanımlamışlardır. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada, psöriazis ile NAYKH birlikteliği bildirilmiştir. Amerikada yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, psöriazisi olan 150 hastada NAYKH görülme prevalansı %21,2 olup, kontrol hastalarına kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (125–127). NAYKH ile psöriazis hastalığının birlikte görülmesi, NAYKH olmayan psöriazis hastalarına kıyasla Mets ve yüksek PAŞİ skorları ve deri belirtilerinin daha uzun süre devam etmesi ile anlamlı derecede ilişkiliydi (127,128). İleri derecede karaciğer fibrozisi, demografik, laboratuvar ve yaşam tarzı verileri ayarlandıktan sonra bile, psöriazis hastalarında %8,1'lik oranla, psöriazis olmayan NAYKH hastalarına göre daha sık görülmektedir. Karaciğer biyopsilerinde psöriazis NAYKH hastalarında, NASH prevalansının %22 olduğu ortaya konmuştur. Dikkat çekici bir şekilde, NAYKH olan psöriazis hastaları, NAYKH olamayan psöriazis hastalarıyla karşılaştırıldığında PsA ile anlamlı derecede ilişkiliydi (129–131). Genel olarak NAYKH olan psöriazis hastalarında inflamasyon seviyesi, NAYKH olamayan psöriazis hastalarına göre yüksek görünmektedir. NAYKH olan psöriazis hastalarında CRP ve IL-6 seviyeleri yüksek seyrederken, adiponektin seviyeleri daha düşüktür. Adiponektin metabolik bozukluklarda rol oynar; hepatik ve sistemik insülin direncini azaltır, ayrıca hepatik inflamasyonu ve fibrozisi de hafifletir (128,132). Geniş prospektif tabanlı kohort çalışması, psöriazisin, alkol alımı, sigara kullanımı, ALT yüksekliği ve metabolik sendrom varlığı için ayarlama yapıldıktan sonra kontrollere kıyasla NAYKH gelişimi için önemli belirleyici olduğunu vurgulamaktadır. Ogdie ve arkadaşları, psöriazis, PsA ve romatoid artrit

(RA) hastalarında karaciğer hastalığı insidansını karşılaştırmışlardır. RA de psöriazis gibi kronik inflamatuar hastalık olmasına rağmen, psöriazis ve PsA hastalarında NAYKH riski artarken, RA'de bu riskin artmadığını gözlemlemişlerdir (133–135). Psöriazis hastalarında kullanılan ve konvansiyonel tedaviler arasında yer alan metotreksat ve asitretin, olası hepatotoksik etkilerinden dolayı NAYKH'da dikkatli kullanılmalıdırlar. Bunun için çeşitli serolojik testler, ultrason tabanlı elastografi, manyetik rezonans elastografi, kesitsel görüntüleme yöntemleri gibi radyolojik yöntemler hepatik fibrozisi tespit etmek için kullanılan non-invaziv yöntemler gündeme gelebilir (136,137). Bugüne kadar NAYKH için spesifik bir tedavi mevcut değildir. Hipokalorik diyet ve egzersizi içeren yaşam tarzı değişiklikleri tavsiye edilmektedir. Araştırma aşamasında olan diğer sistemik tedaviler; obetikolid asit (nükleer safra asidi reseptörü FXR agonisti), elafibranor (PPAR-a agonisti), cenicriviroc (CCR2/CCR5 kemokin antagonisti), selonsertib (ASK-1 inhibitörü). Psöriazis ve NAYKH patogenezinde ortak olarak, TNF-α, IL-17, IL-23 sitokinlerinin rolü göz önüne alındığında, bunları hedefleyen biyolojik ajanlar tedavide faydalı olabilir. Özellikle IL-17 blokajını hedefleyen tedavilerin, karaciğer hasarını azalttığı ve lipid birikiminin hafiflettiği, proinflamatuar sitokin seviyelerini azalttığı bildirilmiştir. Mantovani ve arkadaşları; adipoz doku, psöriazis hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı arasında, üçgen bir zeminde inflamatuar ilişki öne sürmüşlerdir (Şekil 1). Sonuç olarak, Amerikan Dermatoloji Akademisi (AAD), Avrupa Dermatoloji ve Veneroloji Akademisi ve Alman S3 Psöriazis Klavuzu, psöriazis hastalığının yanında birliktelik gösteren komorbiditelere de yönelik tarama yapılmasının önemine atıfta bulunmuşlardır. Bu nedenle psöriazis hastalarında, NAYKH, obezite, bozulmuş glukoz toleransı, DM açısından tarama algoritmaları önerilmektedir (127,138).



Şekil 1: Psöriazis hastalığında deri/yağ doku/karaciğer arasındaki inflamatuar ilişki (139).

2.1.9.8. Maligniteler

Sistematik bir inceleme ve 112 kohort çalışmasının içeren bir meta analiz, psöriazis hastalarında genel kanser prevalansının %4.78 ve göreceli riskin (RR) 1.21 olduğu bulunmuştur. Psöriazis hastalarında görülme riski artan kanserler; keratinosit kaynaklı cilt kanserleri, malign melanom, lenfomalar, akciğer kanseri, mesane kanseri ve hematolojik malignitelerdir. Sistemik tedavi alan psöriazis hastalarında, kemik ve kıkırdak kanserleri, non-hodgkin lenfoma, melanom dışı cilt kanserlerinde artış bildirilmiştir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda, biyolojik ajanlarla tedavi edilen psöriazis hastalarında, bazal hücreli karsinom (BCC) veya skuamöz hücreli karsinom (SCC) öyküsü olan hastalarda hatta hali hazırda BCC ve SCC' si bulunan hastalarda kanser riskinde artış bulunmadığı sonucuna varılmıştır (140). Ek olarak uzun süreli psöriazis hastalığı bulunanlarda; kolon, mesane, böbrek kanseri riski de artmış görünmektedir. Ayrıca tedavide kullanılan, PUVA, metotreksat, siklosporin gibi tedaviler karsinogenez ile ilişkili olabilir (141).

2.1.9.9. İnflamatuar bağırsak hastalığı

Psöriazis hastalarında, inflamatuar bağırsak hastalığı (İBH) görülme sıklığı ülseratif

kolitten (ÜK) ziyade crohn hastalığı (CH) görülme sıklığı ile artmaktadır. 1996-2008 yılları arasında 174.476 kadından oluşan geniş prospektif çalışmada, psöriazisli hastalarda artmış CH riski gözlenirken, ÜK de anlamlı artış gözlenmemiştir (142). Psöriazis hastalığı ve İBH ikizlerde yüksek sıklıkta birliktelik göstermesi, bu iki hastalık için güçlü bir genetik birliktelik olduğuna işaret etmektedir (143,144). Crohn hastalığı olan 6.215 vaka, psöriazis hastalığı olan 8.644 vaka, 20.560 sağlıklı kontrolden oluşan geniş örneklemde, psöriazis ile crohn hastalığı arasında 7 HLA dışı duyarlılık lokusu (JAK2 yakınında 9p24, ZMIZ1'de 10q22, PRDX5 yakınında 11q13, SOCS1 yakınında 16p13, FUT2 yakınında 19p13, STAT3'te 17q21, YDJC'de 22q11) tanımlanmıştır. Bu lokuslar arasında, SOCS1 hariç hepsi crohn hastalığı etyolojisinde rol oynamaktadır, fakat psöriazis hastalığı için önemi bilinmemektedir (145,146). Her iki hastalık için farklı immünolojik mekanizmalar tanımlanmıştır; 1- Kusurlu bariyer ve buna sekonder artan epitel hücre turnoverı, 2- Lezyonda INF-gama üreten NK hücre baskınlığı, 3- Treg T hücrelerinin dolaşımdan iltihaplı dokuya hareketi, 4- TH17 lenfositleri her iki hastalık için de merkezi role sahiptir (147). Bazı yazarlar, İBH ve psöriazis hastalarında, Faecalibacterium Prausnitzii bağırsak mikroçevresi açısından faydalı olan bakterinin konsantrasyonunda azalma tespit etmişlerdir. Her iki hastalığın tedavisinde birçok immünsupresif ajanlar denenmiştir. Örneğin; siklosporinin, psöriazis ve şiddetli ÜK'de etkili olduğu gösterilmiştir, fakat CH'da etkili değildir. Metotreksat; PsA'da ve CH'da başarılı şekilde kullanılmıştır, ancak ÜK'de zayıf etkilidir. TNF-α inhibitörleri, psöriazis ve İBH'da klinik remisyon açısından başarılı bir seçenektir. Aynı şekilde anti-IL23 tedavisi, her iki hastalıkta da başarıyla kullanılmıştır. Teorikte faydalı olduğu gözükse de, anti-IL17 tedavisi, psöriazis hastalığında başarılı olurken, CH'da etkili olmamıştır, paradoksal olarak ÜK'i indüklediği bildirilmiştir (148).

2.1.9.10 Duygudurum bozuklukları

Psöriazis hastalığında, depresyon, intihar eğiliminin arttığına dair raporlar, klinisyenlerin özellikle şiddetli vakalarda, duygudurum bozuklukları açısından dikkatli olmaları gerektiğini göstermektedir. Psöriazis tedavisinde kullanılan asitretin ve apremilast, yan etki olarak depresif duyguduruma sebep olacağı için, bu ilaçları kullanan hastalarda ruh hali bozuklukları ve depresyon açısından yakından izlenmelidir (138).

Psöriazis hastalığında psikolojinin farklı yönlerini değerlendirmek için çok sayıda literatür mevcuttur. Psöriazis hastalarında bildirilen ruhsal bozukluklar; vasküler demans, şizofreni, bipolar bozukluk, unipolar depresyon, yaygın anksiyete bozuklukları ve kişilik bozukluklarıdır. Her iki cinsiyette de, psöriatik hastalar ve partnerleri arasında, hastalık şiddeti ile ilişkili olarak cinsel fonksiyon bozukluğundan muzdariptir. Pediatrik psöriazis hastalarında, psikiyatrik bozuklukta belirgin artış görülmekte olup, kontrol grubuna kıyasla depresyon riski 6,65 kat ve depresyon riski 9,21 kat daha fazladır. Duygudurum bozukluları açısından risk faktörleri arasında; kadın cinsiyet, hastalığın başlangıç yaşının genç olması, kendini şiddetli psöriazis olarak değerlendirenler, genç hastalar, lezyonları hassas ve görünür bölgede olanlar yer almaktadır. Psöriazis hastalarında alkol kullanım bozuklukları da yaygın olarak görülmektedir. Zhang ve arkadaşları farklı eğitim düzeylerine sahip psöriazis hastaları arasında psikolojik sağlık açısından anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varmışlardır. Anksiyete ve depresyon dışında psöriazis hastaları, sosyal sıkıntı, sosyal kaçınmadan da muzdariptirler (140).

Psikolojik ve duygusal etki her zaman psöriazis hastalığının kapsamı ve şiddeti ile ilişkili değildir, ancak hastalığın kontrolünü ve depresyonun seyrini etkileyebilir. Bu nedenle, tedavi seçiminde hastaların psikososyal durumu göz önünde bulundurulmalıdır (73).

2.1.10 Hastalık şiddetinin belirlenmesi

Psöriazis Hastalık şiddetini değerlendirmek için herhangi bir biyobelirteç bulunmadığından, klinik çalışmalarda ve günlük uygulamada hastalık şiddetini ve tedavi yanıtını ölçmek için klinik değerlendirme araçları kullanılmaktadır. İdeal değerlendirme aracı; gerçek hastalık şiddetini tutarlı derecede temsil etmeli, değerlendiriciler arası ve içi değişkenliği en aza indirmeli, değişime duyarlı olmalı ve uygulanması kolay olmalıdır (149). Psöriazis hastalık şiddetinin değerlendirilmesi, hem öznel hem nesnel ölçümleri içeren karmaşık bir klinik süreçtir. Klinisyenler yaygın olarak Psöriazis alan şiddet indeksi (PAŞİ) skorunu psöriazis şiddetini değerlendirmek için altın standart olarak kullanmakta ve PAŞİ skorunun azaltılmış seviyesini (PAŞİ 75, PAŞİ 90, PAŞİ 100) psöriazis hastalığı tedavisi için temel hedef olarak ele almaktadır. Son zamanlarda, yaşam kalitesi klinik çalışmalarda

kritik sonuç olarak ortaya çıkmıştır ve Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksine (DYKİ) dayalı olarak deri hastalıkları olan hastalar arasında yaşam kalitesinin değerlendirilmesine artan bir ilgi vardır. Hekimin global değerlendirmesi (HGD) ve vücut yüzey alanı (VYA) diğer sık kullanılan hastalık şiddet ölçekleridir (150).

2.1.10.1. Psöriazis alan şiddet indeksi

PAŞİ skoru psöriazis hastalığının yaygınlığını ve şiddetini değerlendirir. Psöriazis hastalığının yaygınlığı tutulan vücut alanı ile, şiddeti ise plakların eritem (E), endurasyon (I), deskuamasyonu (D) ile ölçülür. Tutulan vücut alanı, belirli bir vücut bölgesinde tutulan alanın yüzdesidir. Klasik PAŞİ hesaplaması için vücut 4 bölgeye ayrılır; baş (H), üst ekstremiteler (U), gövde (T) ve alt esktremiteler (L). Bu dört vücut bölgesi sırasıyla toplam vücut yüzey alanının yaklaşık %10, 20, 30, 40'na karşılık gelmektedir. Vücut yüzey alanının %1'i klinik tahmin amacıyla yaklaşık olarak toplam palmar yüzeye (avuç içi artı beş parmak) veya hastanın ‘‘el izine’’ eş değerdir. Bir vücut bölgesinde tutulan vücut alanı (A), altı puanlık ölçekte sınıflandırılır; 1: <%10 tutulum, 2: %10-29 tutulum, 3: %30-49 tutulum, 4: %50-69 tutulum, 5: %70-89 tutulum, 6: %90-100 tutulum. Bir vücut bölgesinde sedef hastalığının şiddeti o vücut bölgesindeki eritem, endürasyon, deskuamasyon puanlarının toplamıdır ve her biri dört puanlık ölçeğe göre değerlendirilir; 0: belirti yok, 1: hafif belirti, 2: orta şiddette belirti, 3: belirgin derecede belirti, 4: çok belirgin şiddette belirti. Klasik PAŞİ hesaplanırken, ilgili sınıflandırılmış vücut alanı (A) ve dört vücut bölgesinin şiddet parametreleri (H, U, T, L) her biri için ayrı ayrı değerlendirilir. Toplam klasik PAŞİ skoru aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır ve toplam PAŞİ skoru 0 ile 72 puan arasında değişir (151).

PAŞİ= 0,1 x (EH+IH+DH)AH + 0,2 x (EU+IU+DU)AU + 0,3 x (ET+IT+DT)AT + 0,4 x (EL+IL+DL)AL

2.1.10.2. Hekimin global değerlendirmesi

HGD, eritem, skuam, endürasyona dayalı olarak tüm psöriatik lezyonların ortalama değerlendirilmesidir. Ne vücut yüzey alanını ölçer, ne de bireysel lezyon konumlarını

değerlendirir. İki temel HGD formu vardır; hekimin hastalık hakkındaki izlenimini tek bir noktada ölçen statik form, hekimin bir başlangıç noktasına göre global iyileşmeyi değerlendirdiği dinamik form. HGD puanlaması 0-5 arasında aşağıdaki gibi yapılmaktadır; 0: temiz, lezyon yok, 1: neredeyse temiz, 2: hafif, 3: orta, 4: şiddetli, 5: çok şiddetli (149).

2.1.10.3. Vücut yüzey alanı

Psöriatik lezyonların VYA'nı tahmin edebilmek için en sık kullanılan yöntem, orijinal olarak yanık yüzey alanını tahmin etmek için geliştirilmiş olan ''dokuzlar kuralı''dır. Baş-boyun için %9, her bir üst ekstremite için %9, her bir alt ekstremite için %18, gövde %36, genital bölge %1 olarak hesaplanarak değerlendirilir (149).

2.1.10.4. Dermatolojik yaşam kalite indeksi

DYKİ değerlendirme aracı, yaşam kalitesinin son 1 hafta içerisinde cilt sorunlarından nasıl etkilendiğini ölçer. DYKİ yedi ana konu içeren 10 maddeden oluşmaktadır. 1: semptomlar, 2: duygular, 3-4: günlük aktiviteler, 5,6: egzersiz, 7: iş veya eğitim, 8,9: sosyal etkileşim, 10: tedavi. Hastalar bu 10 soruyu son 1 hafta içerisindeki performanslarına göre 0-3 arasında (0:hiç, 1:hafif, 2:şiddetli, 3: çok şiddetli) puanlama yaparak cevaplandırırlar. Toplam DYKİ puanı 30'dur ve yüksek puanlar yaşam kalitesinin bozulduğunu gösterir. Aldıkları puan üzerinden hastaların yaşam kalitesi üzerine etkisi; 0-1: etki yok, 2-5: düşük düzeyde etki, 6-10: orta derecede etki, 11-20: şiddetli etki, 21-30: çok şiddetli etki olarak sınıflandırılabilir (150,152).

2.1.11. Tedavi

Psöriazis hastalığında tedavi seçimi, deri tutulumu şiddetine ve eklem tutulumunun varlığına göre değişir. Orta-şiddetli psöriazis; PAŞİ>10, VYA>%10, DYKİ>10 olarak tanımlanır. Başlıca tedavi şekilleri; topikal tedavi, fototerapi ve sistemik ajanlardır. Topikal tedavi hafif-orta şiddetli psöriazis hastalığında ilk seçenektir. Orta-şiddetli psöriazis hastalarında ise sistemik tedavi tercih edilir (153). Hastalığın şiddet sınıflandırması farklılık gösterebilir. Genel olarak, hafif psöriazis hastalığı lokal, topikal tedavi ile yönetilebilirken,

orta ve şiddetli psöriazis hastalığında, fototerapi veya sistemik ajanlar gündeme gelmelidir. Bunun yanı sıra örneğin; VYA tutulumu sınırlı olup buna ek olarak, avuç içi, ayak tabanı, saçlı deri, tırnaklar ve eklem tutulumu olması da sistemik tedavi için uygun adaylar olabilir (154,155). Tedaviye başlandıktan sonra, hastalar özel aralıklarla uygun tedavi yanıtı açısından değerlendirilmelidir. Maksimum terapotik faydaya kadar geçen süre tercih edilen ajan bağlı olmakla birlikte, Avrupa kılavuzları hastaların bir indüksiyon aşamasından sonra (tipik olarak 16-24 hafta) değerlendirilmesini ve tedavi başarısının PAŞİ'de %75 iyileşme veya PAŞİ'de en az %50 iyileşme ve DYKİ skorunun 5 veya daha düşük olması olarak tanımlanmasını önermektedir. Alternatif olarak Ulusal Psöriazis Vakfı yakın tarihli konsensüs bildirisinde tercih edilen sonuç ölçütü olarak VYA'yı önermiş ve %3 veya daha az VYA tutulumu veya VYA'da %75 veya daha fazla iyileşme sonucun arzu edilen bir tedavi yanıtı olarak kabul edildiği sonucuna varmıştır. Ayrıca başarılı sistemik tedavi yanıtı için yayınlanan kılavuzlar, aşağıdaki maddelerden en az birinin bulunması gerektiğini vurgulamışlardır: 1- VYA skorunun 2 veya daha düşük olması, 2- VYA skorunun %3'ten az olması, 3- PAŞİ skorunun 3'ten düşük olması, 4- DYKİ skorunun 5 veya daha düşük olması (156,157). Topikal tedavi rejimleri uygulanabilirliği açısından zahmetli olmasından dolayı, hasta beklentisi çok önemlidir. Hafif psöriazis hastalarında topikal kortikosteroidler monoterapi olarak kullanılabilir. Topikal D vitamini analogları ve retinoidler de kullanılabilir fakat tedavi etkinliğini artırmak için topikal kortikosteroidler ile kombine edilmelidir. UVB veya psoralen sonrası UVA fototerapisi orta-şiddetli psöriazis hastalarının yanında, topikal tedaviye yanıt vermeyen hastalar için de önerilir (158,159). Metotreksat (MTX), siklosporin ve asitretin Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık reçete edilen sistemik ajanlardır. Hepatotoksisite riskine rağmen MTX sistemik ajanlara kıyasla ciddi advers olaylar açısından en iyi kombine güvenlik ve etkinlik profiline sahiptir. MTX, adalimumab, etanesept, infliksimab ve sekukinumab gibi biyolojik ajanlarla birlikte kullanıldığında güvenirlik ve etkinlik artışı göstermiştir (155,160,161). Siklosporin'inin psöriazis hastalarında kullanımı, glomerüloskleroz nedeniyle, Amerika'da en fazla 1 yıl, Avrupa'da en fazla 2 yıl sürekli kullanımı onaylanmıştır. Genellikle hızlı yanıt alınması gereken şiddetli psöriazis hastalarında, indüksiyon tedavisi için kullanılır. Diğer sistemik tedavi ajanı olan asitretin yüksek dozları tolere edilememesi nedeniyle kullanımını kısıtlamaktadır (155,160). Psöriazis hastaları genellikle komorbiditeler ve karmaşık tıbbi özgeçmiş ile başvururlar. Komorbid hastalıkları (PsA, KVH, İBH, DM, NAYKH) veya hamile, emziren hastalar

tedavi güvenliği ve etkinliği açısından özel husus gerektirir. TNF-α, IL-17 inhibitörleri PsA hastalarında tercih edilmelidir. TNF-α inhibisyonu majör kardiyak riski olan hastalarda faydalı olduğu gösterilmiştir(154,162,163).

2.1.11.1 Topikal tedaviler

2.1.11.1.1 Topikal kortikosteroidler

Yüksek etkinlik ve güvenlik sağlayan topikal kortikosteroidler, özellikler lokalize hastalık için psöriazis tedavisi için anahtar rol oynamaktadır. Topikal kortikosteroidlerin; antiinflamatuar, antiproliferatif, immünsüpresif, vazokonstriktif etkileri vardır. Bu etkiler, proinflamtuar mediatörleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu düzenleyen hücre içi kortikosteroid reseptörleri aracılığıyla uygulanır. Topikal kortikosteroidler cilt vazokonstriktif etkilerine göre, düşükten çok yüksek etki gücüne göre 7 kategoriye sınıflandırılmıştır (164,165). Uygun topikal kortikosteroid seçimi; hastalığın ciddiyeti, hastalığın yeri, hasta tercihi ve hastanın yaşına göre yapılmalıdır. Düşük potensli topikal steroidler; yüzde, intertriginöz bölgelerde, kollar gibi steroid atrofisine yatkın bölgelerde tercih edilmelidir. Kalın ve kronik plakların olduğu bölgelerde çok yüksek etki gücüne sahip topikal steroidler tercih edilir. Çok sayıda randomize kontrollü çalışmalar farklı potens gücüne sahip kortikosteroidlerin, hafif ve şiddetli plak psöriazis tedavisinde, 2-4 haftada etkili oldukları bulunmuştur (164,166). Çok yüksek etkili topikal steroidlerle ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmlarda, etkinlik oranı %58 ila %92 arasında değişmektedir (164). Bu etki yüksek etkili topikal steroidlerde, %68 ila 74 arasında değişmektedir. Orta potens etkili topikal steroidler %70 ila 83 arasında etkili olup düşük potens topikal steroidlere göre daha etkili oldukları bulunmuştur. İntertriginöz bölgelerde, saçlı deri gibi uygulamanın zor olduğu vücut kısımlarında uygulanacak ajanın seçimi tedavi etkinliği açısından çok önemlidir (167–169). Ek olarak, intralezyonel steroidler, topikal tedaviye yanıt vermeyen çok kalın plaklarda uygulanabilir ve etkinlikleri kanıtlanmıştır (170,171). Topikal steroidlerin en yaygın lokal deri yan etkileri; deri atrofisi, stria, folikülit, telenjiektazi ve purpuradır. Topikal steroidler, akne vulgaris, rozasea, perioral dermatit ve tinea enfeksiyonlarını şiddetlendirebilir, kontakt dermatite sebep olabilir. Tedavinin aniden kesilmesi sonucunda rebound olarak tekrar lezyonlarda şiddetli ortaya çıkış görülebilir.

Yaygın plak ve saçlı deri psöriazisi için kullanılan topikal steroidler nadirde olsa, hipotalamik hipofizer adrenal aksın baskılanmasında sebep olabilir. Diğer nadir sistemik yan etkiler arasında; Cushing sendromu ve femur başı aseptik nekrozu yer almaktadır. Göz çevresi topikal kortikosteroid kullanımı sonrası, nadirde olsa glokom ve katarakt bildirilmiştir. Yan etkileri en aza indirmek için, iyileşmeden sonra düşük etkili ajanlara geçiş, aralıklı tedavi kullanımı ve tedavinin steroid olamayan ajanlarla birleştirilmesi de düşünülebilir. Topikal kortikosteroidler, düşük kümülatif dozlarda (haftada 60 gramdan az) kullanıldığında gebelik sırasında güvenli bulunmuştur (164).

2.1.11.1.2. Vitamin D analogları

Topikal D vitamini analogları keratinosit ve T lenfositler üzerindeki reseptörlerine bağlanarak, keratinositlerin farklılaşmasını iyileştirirken, proliferasyonlarını azaltıcı etki gösterirler. Amerika Birleşik Devleteleri'nde 3 tip topikal D vitamini analoğu kullanılmaktadır; 1- kalsitriol, 2- kalsipotriol, 3- kalsipotrien. Topikal D vitamini analogları, hastada böbrek yetmezliği olmadığı sürece serbestçe kullanılabilir. Psöriazisli çocuklarda önerilen maksimum topikal D vitamini kullanım miktarı haftada 50 g, psöriazisli yetişkinlerde haftada 100g'dır. Birincil yan etki hastaların %35'de ortaya çıkabilen ve tipik olarak zamanla azalan yanma ve tahriştir (45). Topikal D vitamini analoglarından olan kalstriolün, kalsipotriole göre intertriginöz bölgelerde daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir (172).

Topikal steroidlere göre etkinliği geç başlamaktadır, orta potent topikal steroidlerle karşılaştırılabilir etkinliğe sahiptir, cilt atrofisi gibi yan etkileri bulunmamaktadır. Bir D vitaminin analoğu ve bir kortikosteroidin iki bileşikli topikal formülasyon halinde kombinasyonu, epidermal hücrelerinin çoğalmasının azaltılmasında, dermal T hücre belirteçlerinin azaltılmasında monoterapiye göre daha etkili bulunmuştur. Günde bir kez kalsipotrien+betametazon merhem ile kombinasyon tedavisinin PAŞİ'de %75'lik azalma olasılığının %47-50 olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca 52 haftaya varan kullanımlarında, literatürde bildirilen %2'den az cilt atrofisi riski ile güvenli ve iyi tolere edilmiş görünmektedir (173).

2.1.11.1.3. Retinoidler

Tazoreten psöriazis hastalığında kullanılan tek retinoiddir (A vitamini türevi). Esteraz hidrolizi ile tazoretinik asite dönüşen ön ilaçtır. Aktif form, gen ekspresyonu modifikasyonunda yer alan retinoik asit reseptörüne (RAR-beta/gama) bağlanacaktır. Sonuç olarak inflamatuar belirteçler aşağı yönde regüle olup, keratinosit farklılaşması ve çoğalması normalleşecektir. Günde birkez uygulanan genelde yatmadan önce, jel ve krem formülasyonları mevcuttur. Monoterapi olarak ortalama bir etki gücüne sahiptir, genelde kombine olarak kullanılır. Klinik uygulamada tazoreten kalsipotriolden daha az etkili olarak görülmektedir, lokal irrite edici etkisi daha yüksektir. Teratojenik potansiyeli nedeniyle hamile kadınlarda kullanılmamaktadır ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda sınırlı sayıda plaklarda dikkatli kullanılmalıdır. Lokal irrite edici etkisi, krem formülünde kullanım, gün aşırı düşük konsantrasyonda kullanım, kısa temas sonrası hafif temizleyicilerle en aza indirgenebilir (174,175).

2.1.11.1.4. Kalsinörin inhibitörleri

Topikal kalsinörin inhibitörleri kalsinörine bağlanarak fosforilasyonu bloke eder ve böylece T hücre aktivasyonunu ve psöriazis hastalığının patogenezinde kritik bir rol oynayan çeşitli proinflamatuar sitokinlerin sentezini inhibe eder. Sıklıkla Atopik dermatitte kullanılmasına rağmen, Psöriazis hastalığında FDA onayı olmasa da, topikal takrolimus ve pimekrolimus psöriazis tedavisinde sıkılıkla kullanılmaktadır. Özellikle yüz ve intertriginöz bölgelerde tercih edilmektedir. Topikal steroidlerin uzun süreli kullanımı sonrası oluşacak yan etkilerden koruyucu ajan olarak tercih edilirler. Birçok randomize kontrollü çalışmalar, intertriginöz bölgelerde pimekrolimus tedavisini desteklemektedirler. Takrolimus ve %6 salisilik asit kombinasyonları, 12 hafta süreyle endikasyon dışı olarak plak psöriazis hastalarında kullanılabilir. Atopik dermatitten edinilen tecrübelere göre, takrolimus ve pimekrolimus yanma, batma ve kaşıntıya sebep olabilir. 2005 yılında FDA, pimekrolimus ve takrolimusun kronik aralıklı kullanımının, lenfoma vakalarında artışa yol açabileceği yönünde uyarılarda bulunmuş, fakat her iki ajanın topikal kullanımı ile malignite artışını gösteren kanıt bulunmamaktadır. Takrolimus ve pimekrolimusun fetüs üzerine etkileri bilinmediği için, hamilelikte dikkatli kullanılmalıdırlar (164).

2.1.11.1.5. Antralin (ditranol)

Seksen yılı aşkındır psöriazis hastalığının temel dayanağı olmasında rağmen ditranol, kullanılabilirlik açısından daha kabul edilebilir ajanların ortaya çıkmasıyla kullanımı istikrarlı bir şekilde giderek azalmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, ditranolün direk mitokondri üzerinden etki ettiğini göstermiştir. Monoterapi olarak, topikal steroidlerden ve D vitamini analoglarından daha düşük etkiye sahiptir. Ancak UVB fototerapisi ile kombine edildiğinde, tek başına UVB tedavisine göre etki gücünü yükseltmiştir. Aralıklı olarak topikal steroid ile kombine edilmesi tahriş oranını en aza indirir. Ciddi ciltte tahriş oluşturması ve giysilerde, mobilyalarda lekelenme oluşturması sebebiyle, ditranolün en iyi şekilde hastanelerde ve günlük tedavi merkezlerinde uygulanması gerekir (174).

2.1.11.1.6. Salisilik asit

Salisilik asit psöriazis hastalığında topikal keratolitik ajan olarak kullanılır. Etki mekanizması keratinositler arasında bağlanmayı azalttığı yönündedir, böylelikle skuamların oluşmasını azaltarak psöriazis plaklarını yumuşatır. Hafif-orta şiddetteki psöriazis hastalarında 8-16 hafta süreyle topikal salisilik asit kullanımı önerilir. Tek başına kullanılabildiği gibi, topikal steroid veya diğer immünomodülatör ajanlarla da birlikte kullanılabilir. 486 psöriazis hastalarında yapılan randomize kontrollü çalışmada, 21 gün boyunca günde iki kez kullanılan salisilik asit ve topikal steroid kombinasyonunun, tek başına topikal steroid uygulamasına üstün olduğu görülmüştür. Ek olarak takrolimus ile de kombine uyulama şekli mevcuttur. Olası salisilat toksisitesi sebebiyle, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan, geniş vücut yüzey alanı (>%20) uygulamalarında dikkatli olunmalıdır. Etkinliği azalttığı için UVB tedavisinden önce kullanılmamalıdır. Hamilelik/emzirme döneminde kullanımına dair yeterli veri yoktur (164).

2.1.11.1.7. Katran

Binlerce bileşiğin karışımı olan kömür katranı, bir yüzyıldan fazla bir süredir psöriazis hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Kömür katranının, merhemler,

şampuanlar ve solüsyonlar halinde formları mevcuttur. Goeckerman tarifledildiği gibi UVB tedavisiyle katran kombine edildiğinde, tek başına UVB tedavisine göre daha etkili bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada, 4 hafta boyunca güneşe maruz kalmayla birlikte, vücudun bir tarafına %0.005'lik kalsipotriol merhem diğer tarafına da %5'lik kömür katranı merhemi ile karşılaştırıldı. Stabil psöriazis plaklarında tedavi etkinliği benzer görüldü, sadece kalsipotriolde tedavi yanıtı daha erken ortaya çıktı. Onkojenik potansiyelinin yanı sıra, cildi tahriş etme, folikülit, koku, giysilerde lekelenme kömür katranın rutin ayaktan tedavisini kısıtlamaktadır (174).

2.1.11.1.8. Nemlendiriciler

Yumuşatıcı ve nemlendiriciler, stratum korneumu yumuşatıp hidrasyonunu artırarak, skuamların azaltıp, daha esnek cilt yapısı için tasarlanmış maddelerdir. Cildin daha derin kısmında su kaybını önleyen, koruyucu bariyer tabaka oluştururlar. Su kaybının önlenmesinin yanı sıra, mikrobiyal invazyonu da önlemektedirler. Krem ve merhem formu, daha kalın ve tıkayıcı olması nedeniyle, losyonlara tercih edilirler. Nemlendiriciler monoterapi olarak kullanılmazlar. Yan etki olarak; alerjik kontakt dermatit, koku alerjisi, kozmetik akne, pigmentasyon bozuklukları olabilir (175,176).

2.1.11.1.9. Roflumilast

Fosfodiesteraz tip 4 (PDE-4), siklik adenozin monofosfatın (cAMP) hücre içi seviyelerinin koruyan ve bağışıklık hücreleri de dahil olmak üzere, çok sayıda hücre tipinde hücre dışı uyaranlara biyolojik yanıtlara aracılık eden enzimdir. PDE-4 aktivitesi psöriatik deride, sağlıklı deriye göre daha fazladır. PDE-4 inhibisyonu, TNF-α, IFN-γ, IL-17, IL-23 gibi immün modülatörlerin aşağı regülasyonu ile sonuçlanır. Kozmetik çözücü etoksidiglikol (transcutol) yüksek su içerikli nemlendirici krem bazlı bir araçta roflumilasttan oluşan günde bir kez kullanılan bir krem olan topikal PDE-4 inhibitörü roflimulast, plak psöriazis tedavisi için araştırılmaktadır (177).

2.1.11.1.10. Tapinarof

Psöriatik deride, aril hidrokarbon reseptörü (AhR) kutanöz plaklarda bulunur ve keratinositlerin, T lenfositlerin terminal farklılaşmasının yanı sıra inflamatuar yanıtı da düzenler. Tapinarof, AhR bağlayan ve aktive eden, cilt inflamasyonunu azaltan, cilt bariyerini normalleştiren, oksidatif stresi azaltan ve bağışıklık hücrelerinde gen ekspresyonunu düzenleyen yeni, birinci sınıf, küçük moleküllü bir topikal terapotik AhR modüle edici ajandır (178).

2.1.11.1.11. Ruksolitinib

Ruksolitinib, çoklu proinflamatuar sitokinlerin sinyal iletim yolunu bloke eden bir janus kinaz 1/ janus kinaz 2 (JAK1/JAK2) inhibitörüdür. Bu JAK inhibitörü topikal tedavi olarak kullanılmıştır. Hafif- orta şiddetli psöriaziste faz II çalışmasında net bir doz yanıt gözlenmemesine rağmen PAŞİ azalması bildirilmiştir. Ruksolitinibin %1 ve %1.5 krem formu psöriazis lezyonlarında, eritemi, pullanmayı, lezyon kalınlığını, eritemi iyileştirmiştir, lezyon alanını daraltmıştır (179).

2.1.11.2 Fototerapi

Son yıllarda psöriazis hastalığı için birçok fototerapi türü geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Bunların arasında ilk olarak geniş bantlı ultraviyole B ışığı (GB-UVB 290-320 nm) kullanıldı, ancak daha sonra, daha etkili olan, dar bantlı ultraviyole B ışığı (DB-UVB 311nm) geliştirildi (180). UV kullanan geleneksel fotokemoterapiye, ışığa duyarlı hale getiren ilaç ile ultraviyole radyasyonu birleştiren psorelen ultraviyole A (PUVA) adı verilir. PUVA sistemik (oral,enjeksiyon) veya PUVA (banyo,krem) şeklinde olabilir (181). UVB tedavisi genellikle vücudun az %10'unun kaplayan hastalar için tercih edilir. Fakat vücut yüzey alanının sınırlı bölge tutulumlarında da tercih edilebilir (palmoplantar). GB-UVB ile karşılaştırıldığında DB-UVB, psöriatik lezyonları daha hızlı temizler, iyi bir güvenlik profiliyle daha uzun remisyon sağlar. Tipik DB-UVB; haftada 3 kez en az 3 ay süreyle uygulanan, minimum eritem dozunun (MED) %50'si olacak şekilde başlangıç dozu olan, Fitzpatrick deri tipine göre eş zamanlı belirlenen tedavi rejimidir (182,183). DB-UVB'nin

etkinliğini önemli ölçüde artırmak için, nemlendiriciler, kalsipotrien ve kömür katranı gibi tedavilerle ile kombine edilebilir (157,183). Orta-şiddetli psöriazis hastalarında DB-UVB, metotreksat ve asitretin gibi sistemik ajanlarla birlikte kullanılabilir (184). Etki mekanizmasına bakacak olursak UVB'nin, patojenik T hücrelerinin ve keratinositlerin apoptozunu indükleyerek, lokal ve sistemik immünsüpresyon yaptığı bilinmektedir. Psöriazis patogenezinde önemli rolü olan Th7, DB-UVB tedavisini takiben, periferik kan mononükleer hücrelerinde, IL-17A, TNF-α, IL-6 mRNA'da önemli azalmalar görülmüştür. Ayrıca IL-17F polimorfizmi olan psöriazis hastaları DB-UVB'ye direnç gösterebilirler (157,183,184). Öne sürülen diğer etki mekanizmaları; Tip 1 IFN reseptörünün down regülasyonu ve buna bağlı sitokinlerin salınımının azaltması, Treg T lenfositlerinin sayısının artırılması yönünde olduğu düşünülmektedir (185,186). Psoralen, hücre DNA'na eklenmesiyle etki eder, UVA'nın eklenmesiyle apoptozisi indükleyen monoaddüktörler oluşur. Palmoplantar püstüler psöriaziste, UVB'ye kıyasla PUVA'nın daha etkili olduğu bulunmuştur. Topikal PUVA, sistemik PUVA arasında etkinlik açısından fark görülmemiştir. Sadece yan etki anlamında, topikal ajanlarla görülen deri reaksiyonu, sistemik psorelende görülen gastrointestinal semptomları, uzun dönemde kanserojen riski açısından farklılıklar görülebilmektedir. Hem PUVA, hem DB-UVB psöriazis hastalarında etkili tedavilerdir. Ancak olası riskler göz önünde bulundurulduğunda, ilk tercih olarak DB-UVB kullanılmaktadır, etkisiz veya dirençli psöriazis hastalarında PUVA gündeme gelmektedir. Fototerapinin kısa süreli yan etkileri genellikle tedavi sırasında veya tedaviden sonra ilk 24 saat içerisinde ortaya çıkan eritem, ödem, kaşıntı, ağrı, purpura, geçici peteşi, su toplanması, kabuklanma gibi hafif ve kendini sınırlayan niteliktedir. Uzun dönem yan etkileri arasında ise, pigmentasyon bozuklukları, foto yaşlanma, katarakt ve karsinojenez yer alır (186).

2.1.11.3. Sistemik tedaviler

Orta-şiddetli psöriazis hastalarında 1971 yılından itibaren, topikal tedaviye ve fototerapiye yanıt vermeyen hastalar için, geleneksel sistemik tedaviler kullanılmaktadır. Ek olarak fiziksel kısıtlamalara (palmoplatar psöriazis, PsA) veya önemli yaşam kalitesi problemlerine sahipse sistemik tedaviye uygun olabilir. Konvansiyonel sistemik ajanların etkisiz olduğu durumlarda, biyolojik ajanlar gündeme gelebilir (174).

2.1.11.3.1 Metotreksat

Metotreksat (MTX) 1972 yılında FDA tarafından onaylanmıştır ve 40 yılı aşkın süredir psöriazis hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Nükleik asitlerin sentezi için gerekli olan, folik asit metabolizmasında görevli, dihidrofolat redüktazı inihibe ederek etki gösterir. Ek olarak MTX, poliglutamat türevleri, 5-aminoimdazol-4-karboksamid ribonükleotid transformilazın güçlü inhibitörleridir. Bu etki, güçlü antiinflamatuar molekül olan endojen adenosinin miktarının artmasına neden olur (187–189). MTX, bölünme hızı yüksek olan hücreler üzerine inhibitör etkisi daha belirgindir. Önceleri bu inhibitör etkinin direk keratinosit proliferasyonu üzerine olduğu düşünülüyordu, fakat son yapılan çalışmalar, düşük doz (haftada 25 mg'dan az) MTX kullanımının, lenfosit proliferasyonunu azaltarak immünsüpresif etkisiyle, psöriazis hastalığı üzerindeki iyileştirici mekanizma olarak kabul edilmektedir (190). Psöriazis hastalığı için MTX tipik olarak, haftada 7,5 mg ile 25 mg arasında değişen dozlarda uygulanır (191). Bazı klinisyenler, kemik iliği baskılanmasına bireysel duyarlılığı ölçmek için 2,5 ila 5 mg test dozunda başlamayı ardından test dozundan 5 ila 7 gün sonra tam kan sayımı (CBC) bakmayı tercih ederler. Doz değişikliklerine klinik yanıt alınması en az 1 aylık sürede belli olur. Subkutan MTX uygulamaları, Oral yoldan uygulandığında GİS yan etkisini artıran yüksek dozlarda kullanım için tercih edilmektedir(192–194) . MTX yan etkilerini azaltmak için tedaviye eş zamanlı folik asit eklenir. Folik asit etkinliği azaltmamak açısından, MTX alındıktan 24-48 saat sonra, günde tek doz şeklinde uygulanır (192). 239 hastayı kapsayan randomize klinik çalışmada, etanersept monoterapisi alan hasta grubuna göre, etanersept ve MTX kombinasyonu alan grupta klinik olarak daha iyi yanıt elde edildi. Etenersept monoterapisi alan hasta grubunun 24. Haftada PAŞİ 75 ulaşma oranı %60.3 iken, kombinasyon tedavisinde bu oran %77.3 olarak görülmüştür (194,195). MTX, DB-UVB ile kombinasyonlarında daha fazla klinik etkinlik, daha kısa sürede yanıt elde edilmiştir. MTX yaygın toksisitesi, ilaca başlandıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkma eğilimindedir ve yorgunluk, anoreksi, bulantı, kusma, stomatiti içerir. MTX'in immunsüpresif etkisi göz önüne alındığında, tedavi enfeksiyon riskini, latent tüberküloz (tbc), hepatit ve lenfomaların yeniden aktivasyonunu artırabilir. Bundan dolayı düzenli laboratuvar tetkikleri önem arz etmektedir. Hepatit B,C taraması, tüberkülin deri testi (PPD) veya Quantiferon testi hastanın risk faktörlerine göre

düşünülmelidir. Diğer MTX yan etkileri arasında, miyelosüpresyon, toksik epidermal nekroliz, hepatotoksisite, nefrotoksisite yer alamaktadır. Önceki kılavuzlar 3.5-4 gram kümülatif MTX sonrası karaciğer biyopsisi önermiş olsa da, serolojik testler, tip III prokollojen, elastografi gibi non-invaziv yöntemler artık mevcuttur. MTX gebelikte ve emziren annelerde kontraendikedir, MTX kullanan hastalara uygun kontraseptif yöntem önerilmelidir. Tekrar gebelik için ilaç kesildikten sonra en az 3 ay beklenmelidir. Erkekler tarafından kullanıldığında teratojenite riski konusunda veriler eksiktir. Gebelik ve emzirmeye ek olarak MTX kullanımı, ağır enfeksiyonlar, siroz,immün yetmezlik, anemi, lökopeni ve belirgin trombositopeni durumlarında da kontraendikedir (153,196).

2.1.11.3.2. Asitretin

Etretinat 1970'lerde psöriazis ve diğer keratinizasyon bozukluklarının tedavisinde kullanılan ilk oral sentetik retinoiddir. Daha sonra Asitretin, daha iyi farmakokinetiğe sahip, Etretinat'ın serbest ve aktif metaboliti olan psöriazis tedavisinde en yaygın kullanılan sistemik retinoid olmuştur. Sitokinlerin salınımını azaltmak için, RAR alfa-beta-gama'ya bağlanır ve keratinosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını normalleştirir. Etkinliğini artırmak için fototerapiyle, biyolojik ajanlar ile kombine edilebilir. Monoterapi olarak tedaviye normalde, 10-25 mg asitretin dozuyla başlanır, ayarlamaları yanıta ve yan etkilere bağlıdır. Maksimum klinik yanıt görülmesi 3-6 ayı bulabilir. Asitretin, topikal veya fototerapiyle tedavi edilemeyen orta-şiddetli psöriazis, psöriatik eritrodermi, jeneralize püstüler psöriazis, palmoplantar psöriaziste kullanılabilir. İmmünsüpresif olmadıkları için, çocuklarda, HIV enfeksiyonu olanlarda, kansere yatkın psöriazis hastalarında uzun süreli kullanılır. Sistemik retinoidler teratojenite riski nedeniyle doğurganlık potansiyeli olan kadınlarda çok dikkatli kullanılmalıdırlar. Asitretin kullanan kadınlar, 2 yıl (ABD'de 3 yıl) gebelikten kaçınmalıdırlar. Asiretin kullanımında yan etkiler arasında; keilit, cilt kuruluğu, konjonktivit, saç dökülmesi, hiperlipidemi, osteoporoz, hepatit, psödotümör serebri yer almaktadır (174,175,197).

2.1.11.3.3. Siklosporin

Siklosporin 1979 yılında tesadüfen keşfedilen, orta-şiddetli psöriaziste yararlı kısa

süreli tedavidir. Siklosporin, kalsinörin inhibitörleri grubundan bir T hücre inhibe edici immunsüpresandır. Siklosporin psöriazis hastalığında remisyon indükleyici ve iki yıla kadar idame tedavisi olarak onay almıştır. Uygulanma dozu günde 2-5 mg/kg'dır. HT, nefrotoksisite, hepatotoksisite, enfeksiyon riskinde artış, lenfoma, melanom dışı deri kanserleri önemli potansiyel yan etkileridir. Ayrıca, hiperlipidemi, hipomagnezemi, hiperkalemi, hipertrikoz, diş eti hiperplazisi, GİS ve nörolojik rahatsızlıklara yol açabilir. Serum kreatinin konsantrasyonu başlangıca göre %30'un üzerine çıkarsa, siklosporin dozu azaltılmalıdır. Sikloporinin gebelik kategorisi C'dir, gebelikte kullanılırken kar-zarar oranı dikkate alınmalıdır (1,153,174,175).

2.1.11.3.4. Biyolojik tedaviler

2.1.11.3.4.1 Alefasept

Alefasept, psöriazis hastalığının tedavisinde ilk onaylanan biyolojik ajandır. Alefasept bir insan lenfosit fonksiyonuyla ilişkili antijen (LFA-3) /Ig-1 füzyon proteinidir. Aktive edilmiş T hücrelerinin yüzeyindeki CD2 moleküllerine bağlanır ve böylece T hücrelerine APC tarafından uyarılmasını bloke eder. Ek ve önemli bir etki mekanizması derideki hafıza CD45RO-pozitif T hücrelerinin apoptozudur. Psöriazis hastalarında sadece intramusküler (i.m) formu onaylanmıştır. 12 haftalık alafesept tedavisi sonrasında, hastalarında %20'de PAŞİ 75 yanıtı elde edilmiştir. Daha fazla biyolojik ajanların keşfedilmesiyle, psöriazis hastalarında klinik yanıt göreceli olarak yetersiz hale gelmesi sebebiyle piyasadan toplatılmıştır (174,198).

2.1.11.3.4.2. Efalizumab

Efalizumab, alefacept ile aynı yıl FDA tarafından onaylandı. İlaç, LFA-1'in alfa alt birimi olan CD11a'ya yönelik insan monoklonal Ig1 antikorudur. LFA-1 ile hücreler arası yapışma molekülü (ICAM-1) arasındaki etkileşimi bloke ederek, APC ile temasa geçildiğinde T hücresinin uyarılmasını engellerler. Efalizumab, dolaşımdaki lenfositlerin damar dışına çıkmasını ve T hücre keratinosit ilişkisini bloke ederler. Yapılan meta analizde alefecepte göre etki gücü daha yüksekti, ama diğer biyolojik ajanlarla kıyaslandığında düşük

etki gücüne sahipti. JC virüsünün neden olduğu, progresif multifokal lökoensefolapati'ye yol açması nedeniyle 2009 yılında gönüllü olarak piyasadan çekilmiştir (198).

2.1.11.3.4.3 Etanersept

Etanersept, bir insan TNF reseptörü p75 Fc füzyon proteinidir. İnsan TNF reseptör-2'nin hücre dışı ligand bağlama alanının insan Ig1'in Fc alanına kaynaştırmasıyla genetik olarak tasarlanmış kimerik bir proteinin dimeridir (199). Ayrıca çok çeşitli inflamatuar ve immün sistemi uyarıcı fonksiyonlara aracılık eden TNF ailesinin üyesi olan lenfotoksin a'yı bağlar. Etanersept, şu an plak psöriazis, psöriatik artrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit, juvenil romatoid artrit için onaylanmıştır. Kullanım şekli; ilk 12 hafta boyunca, haftada 2x1 50mg subkutan (s.c), ardından haftalık 1x1 50 mg s.c şeklindedir. Ayrıca 6 yaş ve üzeri pediatrik psöriazis hastalarında, haftalık 0,8 mg/kg'dan 50 mg' a kadar dozlarda kullanımı mevcuttur (200). ABD'de 12 haftaya kadar başlangıç tedavisi uygulanan hastaların %49'u PAŞİ 75'e ulaşır. 12 haftadan sonra, %73-87'de eklem hastalığının belirti, semptomlarında ve paralel olarak radyografik bulgularında belirgin iyileşme sağlar (174). Etanersept'in kesildikten sonra rebound insidansı düşüktür. MTX, asitretin ve UVB tedavileriyle kombine edilebilir (199).

2.1.11.3.4.4. İnfliksimab

İnfliksimab, çözünebilir ve membrana bağlı TNF-α'ya bağlanarak, TNF-α'nın biyolojik aktivitesini nötralize eden kimerik bir Ig1 monoklonal antikordur. Etkinlik açısından olumlu performans göstermektedir. TNF-α inhibitörleri ve ustekinumab'ın meta-analizinde, infliksimab ve ustekinumab'ın benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. İki tane faz III çalışmasında, 0, 2 ve 6. Haftalarda 5mg/kg infliksimab'ın, plasebo ile %1,9 ve %3,0'a kıyasla 10. Haftada %75,5 ve %80 PAŞİ 75 yanıtları ile sonuçlandığı bildirilmiştir (198). Plak psöriazis, romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriatik artrit, crohn hastalığı ve ülseratif kolit için onay almıştır. Uygulama şekli; 0,2,6. Haftalarda 5mg/kg ve 6-8 haftada bir kiloya dayalı doz rejimiyle intravenöz (i.v) infüzyon yoluyla uygulanır (200).

2.1.11.3.4.5. Adalimumab

Adalimumab, infliksimab gibi çözünür ve membrana bağlı TNF-α'yı bağlayan Ig1 izotipinde tam bir insan monoklonal antikorudur. Faz 3 çalışmasından elde edilen sonuçlar; adalimumab'ın 0. Haftada 80 mg, ardından 1. Haftada 40 mg, daha sonra iki haftada bir 40 mg s.c kullanılmasıyla, plasebo grubunda %7'ye kıyasla 16. Haftada %71 PAŞİ 75 yanıtı elde edildiği gösterilmiştir. Ayrıca diğer yapılan ek faz III çalışmasında, adalimumab, MTX, plasebo tedavilerinde sırasıyla, %79,6, %35,5, %18,9 oranında PAŞİ 75 skorları elde edilmiştir. Yapılan meta-analizde, infliksimab ile adalimumab benzer etkinliğe sahipken, etanersept daha az etkili bulunmuştur. Yan etki olarak tüm TNF-α inhibitörlerinde ortak olarak görülen; sepsis, tüberküloz (TBC) aktivasyonu, maligniteler (lenfoma, non-melanom dışı deri kanserleri), konjestif kalp yetmezliği yer almaktadır. Etanercept ve adalimumab'a spesifik yan etkiler; enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit ve baş ağrısıdır. İnfüzyon reaksiyonları ve karın ağrısı da infliksimab tedavisinde sık görülmektedir (198). Romatoid artrit, ankilozan spondilit, jüvenil artrit, psöriatik artrit, plak psöriazis, hidradenitis suppurativa, enfeksiyoz olmayan üveit, ülseratif kolit, crohn hastalığının tedavisinde onaylıdır. Ayrıca pediatrik hastalarda; crohn hastalarında 6 yaş ve üzeri, psöriazis hastalarında 4 yaş üzeri kullanımı mevcuttur. Kullanım şekli; 0. Hafta 80 mg s.c, 2. Hafta 40 mg s.c, sonra iki haftada bir 40 mg şeklindedir (200).

2.1.11.3.4.6. Sertolizumab (Pegol)

Sertolizumab, yaklaşık 40kDa polietilen glikole konjuge edilmiş, membranla ilişkili ve çözünür insan TNF-α'nı doza bağlı şekilde inhibe eden rekombinant, hümanize bir antikor Fab fragmanıdır. 2012 yılında, Reich ve arkadaşları tarafından, 176 orta-şiddetli psöriazis hastalarında yapılan çalışmada, 0. Hafta 400mg, daha sonra 2 haftada bir 200 veya 400 mg sertolizumab verilmiştir. 400mg ve 200m sertolizumab alan hastalarda, plasebo grubunda 12. Haftanın sonunda PAŞİ 75 yanıtları sırasıyla; %84, %80, %4 şeklindedir. Yan etki olarak diğer TNF-α inhibitörlerine benzer yan etki çizmekle birlikte ek olarak; nazofarenjit, baş ağrısı, kaşıntı, üriner sistem enfeksiyonları, gastroenterit, dissemine tbc, kalp yetmezliği ve pnömoni bildirilmiştir (201). Sertolizumab'ın diğer TNF-α inhibitörlerinden farkı, kristalleşebilen fragman (fc) bölgesinin bulunmamasıdır. Bu neden

plasenta boyunca minumum transferi olup, gebelikte göreceli daha güvenilirdir. Uygulama şekli; 0,2,4. Haftalarda 400mg s.c yükleme dozu, daha sonra 90kg altında olan hastalar için iki haftada bir 200mg s.c idame dozu olarak kullanılır. Yanıt alınamayan hastalar için idame dozu 400mg'a çıkılabilir (202).

2.1.11.3.4.7. Ustekinumab

Ustekinumab, psöriazis hastalığının patogenezinde kritik rol oynayan, IL-12, IL-23 sitokinlerini bağlayan ve etki etmesini engelleyen IG1 tpinde monoklonal antikordur. İlaç oldukça etkilidir, her 3 hastanın 2'de PAŞİ 75 skoru elde edilir ve birçoğu 24-28. hafta içerisinde PAŞİ 90'a ulaşır. Bildirilen yan etkiler arasında; üst solunum yolu enfeksiyonları, kreatin fosfokinaz (CPK) enzim yüksekliği, lenfopeni, baş ağrısı ve soğuk algınlıkları, kardiyak yan etkiler yer almaktadır (203,204).

Yapılan iki tane faz III çalışmasında, 0. ve 4. Haftalarda 90 mg ustekinumab ile tedavinin, plasebo grubunda %3.1, %3.7' ye kıyasla 12. Haftada sırasıyla %66.4, %75.7 PAŞİ 75 yanıtları gözlenmiştir. Gerçek yaşam verilerinden elde edilen kayıtlara göre, uzun dönem sağ kalımda ustekinumab'ın TNF-α inhibitörlerinde göre daha üstün olduğu bildirilmiştir (198). Önerilen kullanım dozu; 100 kg ve altındaki hastalar için 45 mg, 100 kg üzerindeki hastalar için önerilen doz 90 kg olup, 0. ve 4. Haftalarda ve daha sonra 12 haftada bir subkutan (s.c) enjeksiyon yoluyla uygulanır. 28. Haftada tedaviye yanıtsız hastalarda, tedavi değişimi gündeme gelebilir (205).

2.1.11.3.4.8. Sekukinumab

Sekukinumab IL-17A'yı seçici olarak inhibe eden, 151kDa moleküler kütleye sahip, rekombinant tam insan monoklonal antikor IG1'dir. Sekukinumab başlanacak hastalar, hepatit B, hapatit C, HIV, latent Tbc açısından mutlaka taranmalıdır. Ayrıca altta yatan inflamatuar bağırsak hastalıklarını (ülseratif kolit, crohn hastalığı) yeniden alevlendirebilir. Diğer yan etkileri arasında; enfeksiyon riskinde artış (özellikle kandida), nazofarenjit, baş ağrısı, artralji, HT, diyare, sırt ağrısı, kaşıntı, öksürük yer almaktadır. Orta-şiddetli psöriazis, PsA, ankilozan spondilit hastalıklarında kullanım endikasyonu almıştır. Blauvelt ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir raporda, 150 ve 300 mg uygulanan sekukinumab'ın,

sırasıyla %69,5 ve %75,9 oranla, 12. Haftada PAŞİ 75 yanıtının anlamlı şekilde plasebodan üstün olduğu bulunmuştur. Paul ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, 150 mg sekukinumab alan (n:61), 300 mg sekukinumab (n:60) alan ve plasebo grubu (n:61) ile karşılaştırma yapılmıştır. Enjeksiyonlar ilk 4 hafta haftada 1 kez, sonra 4 haftada bir uygulanmıştır. 12. Haftada PAŞİ 75 yanıtı sırasıyla %71.7, %86.7, %3.3 oranı elde edilmiştir. PAŞİ 90 yanıtı sırasıyla %40, %55, %0, lezyonların tamamen temizlenmesi %16.7, %26.7, %0 olarak gözlenmiştir (206,207). İlacın kullanım şekli; 0, 1, 2, 3, 4. haftalarda ve daha sonra 4 haftada bir 300mg s.c şeklindedir (207).

2.1.11.3.4.9. İksekizumab

İksekizumab IL-17A'ya seçici olarak bağlanan ve böylece IL-17A'nın reseptöre bağlanmasını engelleyen, aktivitesini nötralize eden yüksek afiniteye sahip bir Ig4 monoklonal antikordur. Yapılan faz III çalışmalarında, UNCOVER 1,2,3, hastalara 160 mg başlangıç dozunu takiben, 2 veya 4 haftada bir 80 mg s.c iksekizumab verilmiş olup, plasebo grubuyla randomize edilmiştir. UNCOVER 2-3'de hastalara ayrıca haftada 2 kez 50 mg s.c etanersept uygulanmıştır. UNCOVER 1'de 12. Haftada PAŞİ 75 oranları, %82.6 (4 haftada bir), %89.1 (2 haftada bir), %3.9 (plasebo), PAŞİ 90 yanıtları, %64.6 (4 haftada bir), %70.9 (2haftada bir), %0.5 (plasebo), PAŞİ 100 yanıtları; %33.6 (4 haftada bir), %35.3 (2 haftada bir), %0 (plasebo) şeklindedir. UNCOVER 2-3'de 12. haftalık tedavi sonunda, PAŞİ 75 yanıtları 4 hafta veya 2 haftada bir iksekizumab tedavisi alan hastalarda, etanersept tedavisine ve plaseboya göre anlamlı derece üstün bulundu. Aynı şekilde PAŞİ 90 yanıtında da iksekizumab üstünlüğü belirgindi. Önerilen doz; 0. Haftada 160 mg, ardından 2,4,6,8,10,12. Haftalarda 80 mg, 4 haftada bir 80mg şeklindedir. 16-20. Haftalarda tedaviye yanıt alınamıyorsa, tedavi değişikliği düşünülmelidir. Sık görülen yan etkiler arasında; nazofarenjit, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, kaşıntı, baş ağrısı, artralji, kandida gibi fırsatçı enfeksiyonlar bildirilmiştir (208–210).

2.1.11.3.4.10. Brodalumab

Brodalumab IL-17 reseptör A'ya yüksek afiniteyle bağlanan rekombinant, tamamen insan Ig2 monoklonal antikordur. Faz III çalışması olan AMAGİNE 1, 6 aydan daha uzun

süredir şiddetli psöriazis hastalarına, 1, 2, 4, 6, 8, 10. haftalarda 210 veya 140 mg brodalumab verilmiş, palsebo ile randomize edilmiştir. 12. Haftada, 210 mg brodalumag, 140 mg brodalumab, plasebo, PAŞİ 75/90/100 yanıt oranları sırasıyla; %83/70/42, %60/43/23, %3/1/1 şeklinde bulunmuştur. 52. Haftada, 210 ve 140 mg brodalumab alan hastalarda PAŞİ 90/100 sonuçları sırasıyla, %78/68, %67/44 olmuştur. Amgen ve Astzeneca ilaca bağlı intihar vakalarının ortaya çıkması ile 2015 yılında çalışmalarını durdurdu (211).

2.1.11.3.4.11. Guselkumab

Guselkumab orta-şiddetli psöriazis hastalığında, IL-23'e karşı etkisini gösteren, bir insan monoklonal Ig1 antikorudur. VOYAGE 1-2, randomize çift kör faz III çalışmasında, guselkumab'ın adalimub'a karşı üstünlüğü gösterilmiştir. ECLIPSE çalışmasında, PAŞİ 90'a dayalı olarak uzun vadede etkinlik açısından guselkumab'ın sekukinumab'a karşı etkinliği değerlendirildi. NAVIGATE çalışmasında, ustekinumab'a yanıtsız hastalarda guselkumab'a geçilmesinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Retrospektif bir çalışmada, guselkumab tedavisi alan 180 hastanın, 16. haftada, PAŞİ 100/90/75 oranları sırasıyla, %38.3/50.6/%72.2 olarak bulunmuştur. Sadece 15 (%8.3) hastada yan etki görüldü ve bunlardan 5 (%2.8) tanesi tedaviyi bıraktı. Yan etkiler arasında; nasofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, eklem ağrısı, kaşıntı, non-melanositik deri kanserleri, kardiyovasküler hastalıklar yer alamktadır (212,213). Guselkumab için önerilen doz, 0. ve 4. Haftalarda daha sonra her 8 haftada bir s.c yolla 100 mg olacak şekildedir (214).

2.1.11.3.4.12. Risankizumab

Risankizumab, IL-23'ün P19 alt birimine bağlanan humanize bir Ig1 monoklonal antikordur. IMMhance, randomize çift kör FAZ III çalışmasında, 0. ve 4. Haftalarda s.c olarak ve her 12 haftada bir 150 mg risankizumab alan orta-şiddetli psöriazis hastaları ile plasebo grubu karşılaştırılmıştır. 16. Haftada HGD 0 veya 1 yanıt oranları; risankizumab grubunda %84, plasebo grubunda %7 olarak hesaplandı. PAŞİ 90 yanıtları sırasıyla; %73, %7 olarak bulundu. IMMvent, randomize çift kör faz III çalışmasında, risankizumab ve adalimumab karşılaştırılmıştır. 16. Haftada PAŞİ 90 yanıtları risankizumab alan grupta %72, adalimumab alan grupta %47 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışma orta-şiddetli psöriazis

hastalarında risankizumab'ın adalimumab'a göre daha etkin olduğunu göstermiştir (215). Uygulama şekli; 0. Ve 4. Haftada daha sonra 12 haftada bir 150 mg subkutan olaraktır. En sık görülen yan etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonları, hafif nazofarenjit, artralji, sırt ağrısı, baş ağrısıdır (216).

2.1.11.3.4.13. Tildrakizumab

Tildrakizumab, humanize IG1 kappa, monoklonal anti IL-23p19 antikorudur. Seçici olarak IL-23'ün p19 alt birimine bağlanır ve IL-23'ün reseptörü ile etkileşimini bloke eder. reSURFACE 1-2 olmak üzere yapılan iki tane faz III çalışması yapılmıştır. Her iki çalışmaya da 18 yaş üstü, orta-şiddetli psöriazis hastaları dahil edilmiştir. reSURFACE 1; tildrakizumab 200 mg, tildrakizumab 100 mg ve plasebodan oluşurken, reSURFACE 2; tildrakizumab 200 mg, tildrakizumab 100 mg ve plasebo veya etanersept 50 mg olacak şekilde randomize edildi. reSURFACE 1 çalışmasında tildrakizumab 200 mg, tildrakizumab 100 mg ve plasebo olmak üzere 12. Haftada PAŞİ 75 yanıtları sırasıyla %62, %64, %6, PAŞİ 90 yanıtları %35, %35, %3 olarak bulunmuştur. ReSURFACE 2 çalışmasında, tildrakizumab 200 mg, tildrakizumab 100 mg ve plasebo veya etanersept 50 mg olmak üzere, 12. Haftada PAŞİ 75 yanıtları sırasıyla, %66, %61, %6, %48, PAŞİ 90 yanıtları %37, %39, %1, %21 olarak hesaplanmıştır. Sık görülen yan etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, nazofarenjit ayrıca; bazı vakalarda HT, kardiyovasküler hastalıklar, malign melanom ve melanom dışı cilt kanserleri, kandida tipi cilt enfeksiyonları bazı vakalarda bildirilmiştir (217). Önerilen uygulama şekli; 0. ve 4. haftalarda ardından 12 haftada bir olacak şekilde subkutan yolla 100mg'dır (218).

2.1.11.3.5. Apremilast

Apremilast, psöriazis hastalığından sorumlu inflamatuar yanıtı düzenlemek için, cAMP seviyelerini yükselten, oral PDE-4 inhibitörüdür. Apremilast, 2014 yılından itibaren PsA ve psöriazis tedavisinde kullanılmaktadır. Biyolojik ajanların aksine, psöriazis hastalığının patofizyolojisinde yer alan, inflamatuar sürecin herhangi bir spesifik bileşenini hedef almaz, bunun yerine proinflamatuar ve antiinflamatuar mediyatörler arasında bir tür denge sağlamaktadır. Psöriazisin histopatolojisinde, hiperproliferasyon gösteren

keratinositlerde yüksek miktarda PDE-4 eksprese edilmektedir. PDE-4 inhibisyonu, cAMP artışında yol açarak, IL-10 gibi antiinflamatuar sitokinlerin seviyelerini artırıp, TNF-α, IL-23, IFN-γ gibi proinflamatuar sitokinlerin üretimini azaltır. Aktif enfeksiyonu ve karaciğer bozukluğu olan hastalarda kontraendike değildir, rutin laboratuvar tetkiklerine gerek yoktur. Benzer şekilde geçmişte ve halen malignitesi olanlarda güvenli olarak kullanılabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda düşük dozda kullanılabilir (219,220). Klinik uygulama şekli; günde iki kez 20 mg veya günde tek sefer 30 mg şeklinde uzmanlar tarafından önerilmektedir (221).

2.1.11.3.6. Fumarik asit esterleri

Fumarik asitin ester türevleri olan, fumaratlar olarak da bilinen fumarik asit esterleri (FAE), mitokondrideki sitrik asit döngüsünün ara maddesidir. Alman kimyager Walter Schweckendiek, psöriazis hastalığının sitrik asit sentezindeki kusurlara yol açan fumarik asit seviyelerindeki eksiklikten kaynaklandığını ve oral fumarik asit takviyesinin bu kusurları nötralize edebileceğini öne sürümüştür. Fakat FAE tedavisi sonrasında akut renal toksisite vakaları bildirildiği için, bu tedavinin güvenliğine ilişkin endişeler oluşmuştur. Bu yan etki her ne kadar ilaç kullanımını durdursa da, 1990 yılında ilk randomize kontrollü klinik çalışma yapılmış olup, 1994 yılında Almanya'da psöriazis tedavisi için onay almıştır. Etkinliği konusunda; immünmodülatör, antiinflamatuar, antiokstatif özellikleri olduğu ileri sürülmüştür (222).

2.1.11.4. Psöriazis hastalarında yeni ve gelecekte uygulanması beklenen tedaviler

2.1.11.4.1 Mirikizumab

Bir IL-23 inhibitörü olan mirikizumab, klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermiş ve psöriatik cilt lezyonlarında önemli iyileşmelere yol açmıştır (223).

2.1.11.4.2. Janus kinaz inhibitörleri

Janus kinaz (JAK), çok sayıda sitokin ve büyüme faktörlerinden sinyalleri ileten ve psöriazis dahil olmak üzere birçok inflamatuar ve otoimmün hastalığın patogenezinde rol oynayan reseptör olmayan tirozin kinazdır. JAK'lar sitokin reseptörlerinin sitoplazmik alanlarına bağlanan hücre içi enzimlerdir. Tip 1 ve 2 sitokin reseptörleri büyük ölçüde JAK ve STAT yolaklarına bağlıdır. Psöriaziste önemli olan IL-23 reseptörü JAK2, TYK2, STAT3 ile ilişkilidir. Birinci nesil JAK inhibitörü olan tofasitinib, öncelikle JAK3, JAK2, JAK1'i hedef alır. Faz III çalışmalarında, 16-24. haftalarda tofasitinib'e PAŞİ 75 yanıtı, günde iki kez 10 mg veya günde iki kez 5 mg kullanımlarında, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik elde edilmiştir. Çalışma esnasında kan lipid profili ve kreatinin fosfokinaz düzeylerinde artış, hemoglobin ve lenfosit sayılarında azalma gözlenmiştir. Advers yan etki olarak, nazofarenjit, sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonları, sırt ağrısı ve baş ağrısı görülmüştür. JAK1/JAK2 inhibitörü olan barisitinib klinik çalışma altındadır ve iyi sonuçlar sergilemiştir. Filgotinib (JAK1), decernotinib (JAK3), diğer üzerinde çalışılan JAK inbitörlerini oluşturmaktadır (179,224).

2.1.11.4.2.1 Deukravasitinib

Hücre içi bir kinaz olan tirozin kinaz 2 (TYK2), psöriazis patogenezinde sitokin sinyalizasyonuna (örneğin: IL-23, tip 1 interferonlar) aracılık eder. Oral, selektif, allosterik TYK2 inhibitörü olan deukravasitinib, Amerika ve Avrupa'da sistemik tedaviye aday olan orta-şiddetli plak psöriazis hastalığı olan yetişkinlerin tedavisinde onaylanmıştır. Orta-şiddetli psöriazis hastalarında yapılan 52 haftalık Faz III, randominize, çift kör POETYK PSO-1 ve POETYK PSO-2 çalışmalarında, deukravasitinib iyi tolere edildiği, plasebo ve apremilast ile tedavi edilen gruba göre daha fazla klinik yanıt elde edildiği gözlendi. Ayrıca psöriazis hastalarında deukravasitinib tedavisi alan grupta, plasebo ve apremilast ile tedavi edilen gruba göre saçlı deride belirgin klinik yanıt elde edildi ve bu klinik yanıt 52 hafta boyunca korunduğu gözlendi. Bu veriler doğrultusunda orta-şiddetli saçlı deri tutulumu belirgin olan psöriazis hastalarında, deukravasitinib tedavisi etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olarak gelecekte klinisyenlerin tercihi olabilir (225).

2.1.11.4.3 IL-36 inhibitörleri (Spesolimab)

IL-1 ailesinin bir üyesi olan IL-36 reseptörüne bağlanır ve MYD88/IRAK kompleksi aracılığıyla nükleer faktör kappa beta (NF-κB) ve mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) yollarını aktive eder. Generalize püstüler psöriaziste kullanımını değerlendiren Faz II ve Faz III çalışmaları devam etmektedir. IL-36 inhibitörleri psöriazis tedavisinde önemli bir potansiyele sahiptir, etkinlik ve güvenliklerini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (223).

2.1.11.4.4. RORγt inhibitörleri

RORγt inhibitörleri, Th17 hücrelerinin gelişimi ve işlevi için gerekli bir transkripsiyon faktörü olan, retinoik-asit-reseptör ilişkili yetim reseptör gamma-t'yi (RORγt) spresifik olarak hedef alan ilaç sınıfıdır. RORγt proteinin oral inhibitörü olan VTP-43742 şu anda psöriazis hastalığının tedavisi için Faz III klinik çalışmada değerlendirilmektedir. Çalışmalarda bildirilen yan etkiler arasında, baş ağrısı, bulantı, kızarıklık ve karaciğer enzimlerinde yükseklik yer almaktadır (223).

2.1.11.4.5. ROCK2 inhibitörleri

Rho-ilişikili protein kinaz 2 (ROCK2) inhibitörleri psöriazis tedavisi için potansiyel adaylar olarak ortaya çıkmıştır. Bu ajanlar ROCK2'yi inhibe ederek immünmodülatör etki sağlar ve proinflamatuar sitokin üretimini azaltarak hedefe yönelik tedavi için yeni bir yol sunar (223).

2.1.11.4.6. Mikroiğneler

Son yıllarda, mikroiğneler transdermal ilaç dağıtımı için önemli hale gelmiştir. Bunlar cildi delebilen ve mikro kanallar oluşturabilen bir dizi mikro boyutlu iğneye sahip taban plakasından oluşur. Yapılan çalışmalarda, ilaç geçirgenliğini artırmada ve terapotik sonuçları iyileştirmede etkinlikleri gösterilmiştir. Bir çalışmada topikal kalsipotriol/betametazon merhem tedavisine dirençli psöriazis hastalarında, merhem

uygulama sonrasında hyaluronik asit (HA) bazlı mikroiğne yama uygulaması yapılmış ve terapotik olarak klinik yanıtta iyileşme gözlenmiştir (223).

2.1.11.4.7. Topikal nanotaşıyıcılar

Nanopartiküller (NP), özellikle psöriazis hastalığının tedavisinde transdermal ilaç dağıtımındaki potansiyelleri açısından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. NP'ler geniş yüzey alanı/hacim oranı gibi avantajlar sunarak saç foliküllerinden ve hücreler arası lipid yolu, transselüler yol ve foliküler yol dahil olmak üzere cildin çeşitli yollardan nüfuz etmelerini sağlar. Psöriazis tedavisinde, NP'lerin özelliklerinin ayarlanması, değişen cilt koşullarında geçirgenliklerini artırmak için çok önemlidir. Örneğin, metotreksat gibi antipsöriatik ilaçlarla yüklü nanoyapılı lipid taşıyıcılar ilaç geçirgenliğini ve terapotik etkinliklerini artırmada umut verici sonuçlar göstermiştir. Sonuç olarak NP'ler psöriazis tedavisinde transdermal ilaç dağıtımı için büyük umut vaat etmektedir ve daha fazla kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (223).

2.1.11.4.8. Biyobelirteçler ve hedefe yönelik tedavi

Psöriazis tedavisini optimize etmek için güvenilir biyobelirteçlerin tanımlanması ve doğrulanması çok önemlidir. Biyobelirteçler hastalık teşhisine yardımcı olabilir, tedavi yanıtını tahmin edebilir ve terapotik kararları yönlendirebilir. Devam eden araştırmalar, hastalık aktivitesi, terapotik yanıt ve komorbiditelerin gelişimi ile ilişkili biyobelirteçlerin tanımlanmasına odaklanarak daha kişiselleştirilmiş ve etkili tedavi stratejilerine olanak sağlamaktadır (223). Biz de çalışmamızda serum GLP-1 düzeyinin psöriazis hastalarında, tanı ve tedavi, hastalık şiddeti ve komorbiditelerin gelişimini öngörmede etkili bir biyobelirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

2.2. İNKRETİNLER

İnkretinler, yemek alımından sonra glukoza bağımlı bir şekilde insülin sekresyonunu güçlendiren bağırsaktan salınan hormonlardır. Bilinen en iyi iki inkretinler; 1- glukoza bağımlı insülinotropik peptit (GIP), 2- glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1), insülinotropik

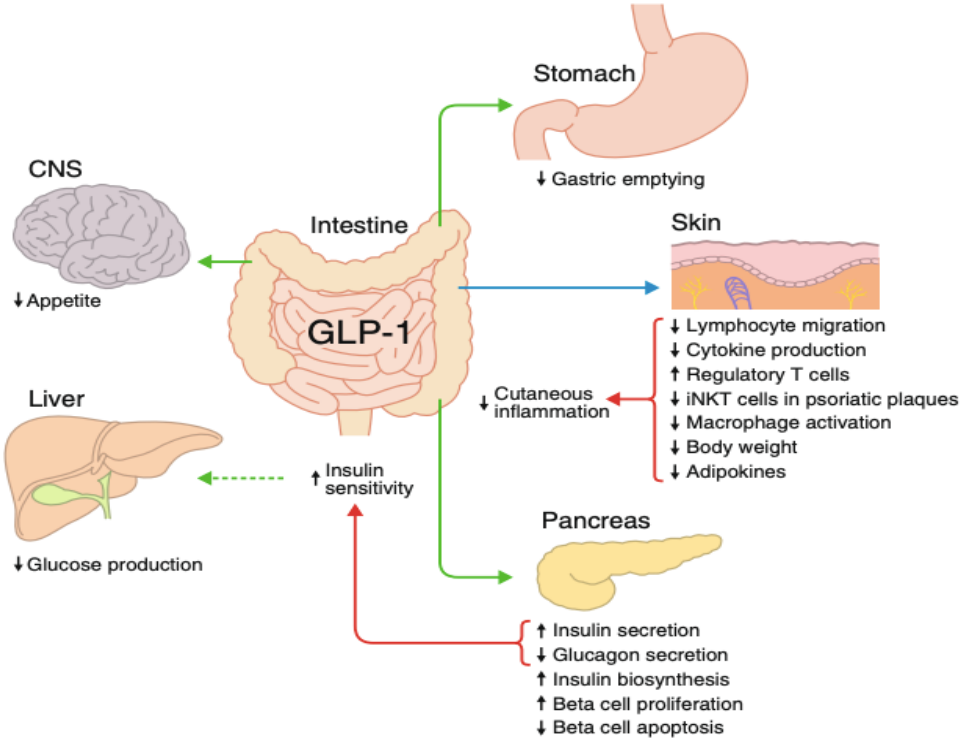
etkilerini pankreas beta hücrelerinde, G-protein bağlı reseptörler aracılığıyla gösterir (226). GIP ve GLP-1 sağlıklı insanda, oral glukoz alınımını takiben salgılanan tokluk insülin salgısının %70 kadarından sorumludur. İki inkretin hormonunun sadece glukoza bağımlı şekilde pankreatik Beta hücre salgısını uyarmakla kalmayıp aynı zamanda metabolik homeostazisin anahtarı olan dolayısıyla büyük öneme sahip olan pankreas içinde ve dışında çok sayıda fizyolojik fonksiyonu da düzenlediği giderek daha fazla kabul edilmektedir. Hem GLP-1 hem de GIP, öncelikle gastrointestinal kanaldan sentezlenir ve buradan salgılanır. Ancak her iki hormonun da pankreas alfa hücrelerinden ve çeşitli beyin bölgelerinden üretimi de tarif edilmiştir. GLP-1 ağırlıklı olarak, ileum ve kolondaki enteroendokrin L hücrelerinden, GIP, büyük ölçüde duedonum ve jejenumda bulunan enteroendokrin K hücreleri tarafından üretilir. GLP-1, GIP hormonuna göre tip 2 DM hastalığında daha önemli olduğu düşünülmektedir. Bundan dolayı Tip 2 DM tedavisinde GLP-1 bazlı inkretin tedavilerine odaklanılmıştır. İnkretin bazlı tedaviler; dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü (DPP-4) inhibitörleri, GLP-1 agonistlerinden oluşmaktadır (227).

Tablo 3: Glukagon benzeri peptit (GLP-1) ve glukoza bağımlı insülinotropik peptit'in (GIP) özellikleri (228).

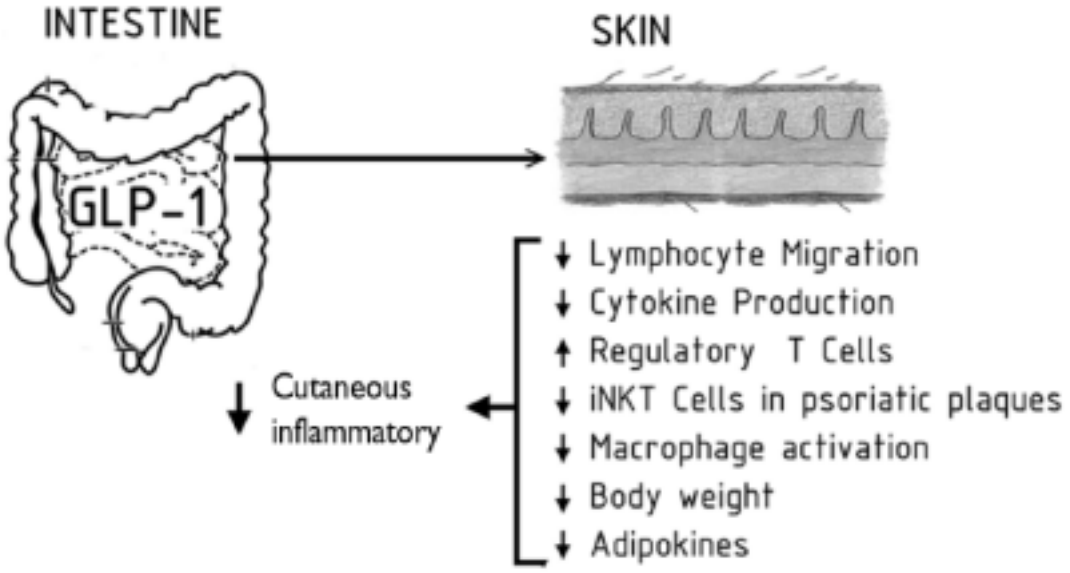
GIP	**GLP-1**
Duedonumdaki K hücrelerinden salınır	İleum ve kolondaki L hücrelerinden salınır
Glukoza bağımlı olarak insülin salınımını uyarır	Glukoz bağımlı olarak insülin salınımını uyarır
Glukagon salınımı üzerine etkisi yoktur	Glukagon sekresyonunu inhibe eder
Mide boşalması üzerine etkisi yoktur	Mide boşalmasını inhibe eder
İştah ve vücut ağırlığına etkili değildir	İştah ve vücut ağırlığını azaltır

İnkretin hormonlarından özellikle GLP-1'in, glukoz homeostazisinin yanı sıra, birçok organda işleve sahip olduğu görüldü. İmmünolojik etkilere sahip olması, GLP-1 endojen hormonuna ilginin artmasına sebep oldu. Yapılan çalışmalarda, GLP-1 agonisti

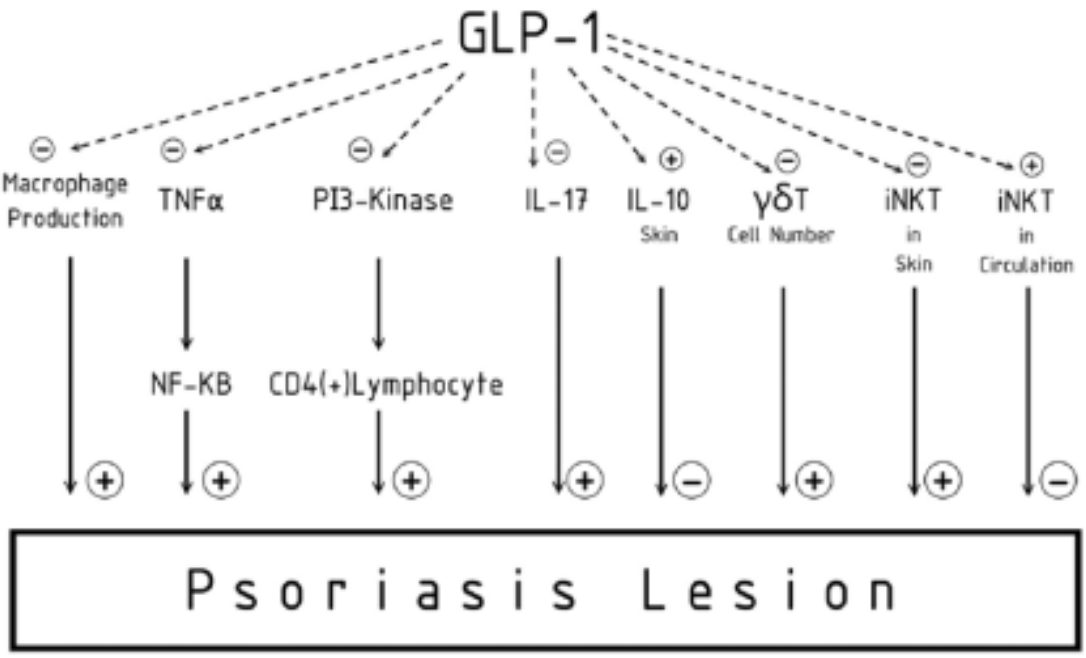
Liraglutid ile tedavinin, TNF-α ile indüklenen sitokinlerin ekspresyonunu azaltarak, antiinflamatuar etkisi olduğunu göstermiştir. TNF-α, NF-κB üzerinden inflamasyonu tetiklemektedir ve bu transkripsiyon faktörü NF-κB, GLP-1 tarafından inhibe edilmektedir. GLP-1 reseptör sinyali, lenfosit çoğalmasını ve periferik düzenleyici T hücrelerinin korunmasını düzenlediği görülmüştür. Ayrıca GLP-1'in fosfatidilinositol 4,5 bifosfat 3-kinaz yolunun inhibisyonuyla kemokin kaynaklı CD4 pozitif lenfosit göçünü invitro olarak inhibe ettiği tespit edilmiş. Adipositlerde ve mezenterik endotelde antiinflamatuar etkileri bulunmuştur. Bariatrik cerrahi sonrası iyileşen psöriazis hastalarında 20 kat kadar GLP-1 seviyesi artışı izlenmiştir. Bu etkinin GLP-1'in dermal γδ T hücreleri ve IL-17 seviyesi üzerine inhibe edici etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (229).



Şekil 2: Glukagon benzeri peptit-1'in (GLP-1) bilinen klasik ve yeni keşfedilen etkileri (yeşil ok klasik etkileri, mavi ok yeni keşfedilen etkilerini göstermektedir) (230).



Şekil 3: Glukagon benzeri peptit-1'in (GLP-1) deri üzerine etkisi (229).



Şekil 4: Glukagon benzeri peptit-1'in (GLP-1) psöriatik lezyondaki immünmodülatör etkisi (231).

Literatürde, kronik inflamasyon nedeniyle, psöriazis ve obezite birlikteliği bilinmektedir. Hogan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, tip 2 DM ve obezitenin eşlik ettiği psöriazis hastalarında, GLP-1 agonistlerinin beklenmedik şekilde psöriazis lezyonlarında iyileşmeye yol açtığını göstermişlerdir. Buysschaert ve arkadaşları, prospektif bir çalışmada, eksenatid/liraglutid tedavisinden sonra epidermal kalınlıkta ve psöriazis kliniğinde düzelme gözlemlemişlerdir. Bu etki, kilo kaybı, glisemik kontrol ve GLP-1'in antiinflamatuar etkisine dayandırılmaktadır. GLP-1 agonistlerinin, kohort çalışmalarında belirtildiği gibi, gama-delta T hücrelerinde ve IL-17 üzerindeki inhibe edici etkisi ortaya konmuştur. Nishioka ve arkadaşları, sitagliptin (DPP-4 inhibisyonu) ile tedavi edilen hastalarda psöriazis plaklarında iyileşme gözlediler. Tüm bu gözlemler ve yapılan çalışmalar, GLP-1 analoglarının, özellikle tip 2 DM ve obez hastalığı olan psöriazis hastalarında geniş terapotik uygulama olasılığını artırmaktadır (229).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL

Çalışmamız T.C Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komitesi'nin 27.11.2023 tarihli E-96317027-514.10-229975171 sayılı, KAEK/22.11.2023.620 numaralı kararı ile etik kurul onayı alındı (EK-2).

Çalışmamıza katılacak hasta ve sağlıklı kontrol grupları aydınlatılmış onam formu hakkında bilgilendirilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler araştırmaya dahil edilmiştir. Çalışma protokolü, Helsinki bildirgesi ve İyi Klinik uygulamalar çerçevesinde uygulanmıştır.

3.2 ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

3.2.1. Hasta seçimi

Çalışmaya 30 Kasım 2023 ve 31 Mart 2024 tarihleri arasında, Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, psöriazis tanısı klinik ve histopatoloji ile

doğrulanmış, çalışmaya katılmayı kabul eden, 18-65 yaş arasında, 100 psöriazis hastası (50 metabolik sendromun eşlik ettiği hasta, 50 metabolik sendromun eşlik etmediği psöriazis hastası) ile, 50 sağlıklı gönüllü (inflamatuar deri hastalığı olmayan) çalışmaya dahil edildi.

3.2.1.1. Psöriazis hastaları ve sağlıklı gönüllüler için çalışmaya dahil olma kriterleri

1- 18-65 yaş arasında olan kişiler
2- Histopatolojik olarak psöriazis tanısı almış hastalar (hasta grubu için)
3- En az bir aydır sistemik immünsupresif veya immünmodülatör ilaç kullanımı olmayan
4- Eşlik eden akut veya kronik enfeksiyonu olmayan
5- Akut veya kronik inflamatuvar hastalığı olmayan
6- Mental retardasyonu olmayan
7- İmmün yetmezliği olmayan
8- Konjenital veya genetik hastalığı olmayan
9- Araştırmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı bulunan hastalar çalışmaya dâhil edildi.

3.2.1.1. Psöriazis hastaları ve sağlıklı gönüllüler için çalışmaya alınmama kriterleri

1- 18 yaşından küçük ya da 65 yaşından büyük olmak
2- Patolojik olarak tanısı olmayan psöriazis hastaları
3- Hali hazırda GLP- 1 analoğu kullanıyor olmak (Diabetes Mellitus nedeniyle)
4- Çalışma sırasında ya da çalışmaya başlamadan en az bir ay önce psöriazis şiddetini etkileyecek alternatif tedaviler veya diyetler uyguluyor olmak
5- Gebelik, laktasyon varlığı
6- Malignite tanısı varlığı
7- Okur-yazar olmamak
8- Hastanın veya gönüllünün çalışmadan çekilme talebi

3.2.2. Çalışma protokolü

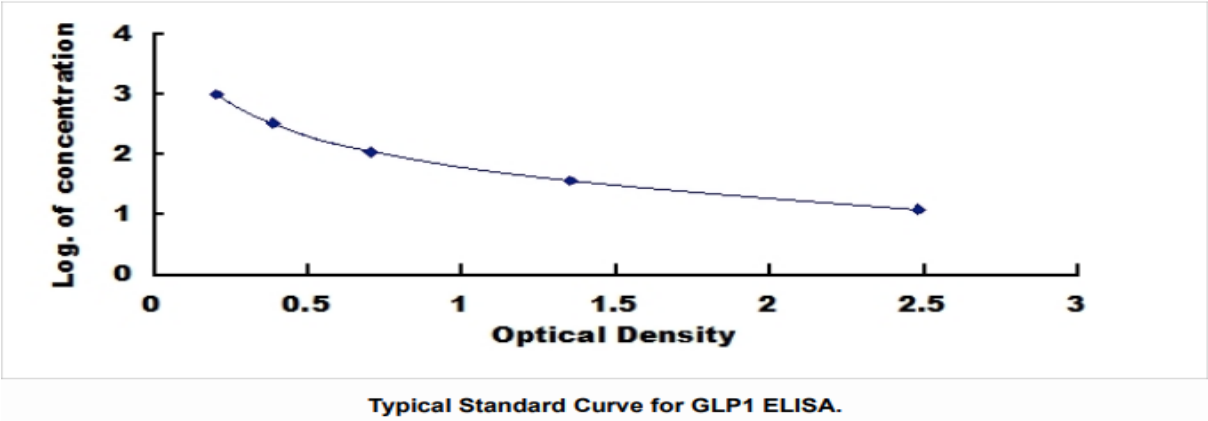
Çalışma, prospektif vaka-kontrollü olarak planlandı. Çalışmaya alınan hastaların ayrıntılı anamnezi alındı. Tüm olguların; yaş, cinsiyet, meslek, sigara (paket/yıl) ve alkol

kullanımı, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, arteryel tansiyon değeri, tetikleyici faktörler, aile öyküsü, psöriazis klinik alt tipi, saçlı deri tutulumu varlığı, tırnak tutulumu varlığı, ek hastalık durumu, geçmişte ve güncel aldığı topikal/sistemik tedaviler, Psöriazis Alan şiddet indeksi (PAŞİ) skoru, Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) skoru gibi parametreler kaydedildi.

3.2.2.1 Laboratuvar ölçümleri

Hastaların onamları ve anamnezi alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Sekiz saatlik açlığı takiben, bazal laboratuvar ve GLP-1 ölçümleri için kan örnekleri alındı. Bazal kan örnekleri arasında; glukoz, insülin, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, CRP, AST, ALT, HOMA-IR (The Homeostasis Model Assessment-insulin resistance) (hesaplandı) olan ölçümler, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi otomasyon sisteminden alındı ve olgu rapor formuna kaydedildi.

Ayrıca GLP-1 ölçümü için, bir adet jel içeren sarı BD marka biyokimya tüplerine kan alımı gerçekleştirildi. Alınan kan iki saat oda ısısında bekletildikten sonra, 1000xg hızında 20 dakika ile santrifüj edildi ve çalışılacakları zamana kadar süpernatan kısmı -80 derece'de saklandı. GLP-1 düzeyi ölçümü: serum örnekleri, glukagon like peptit 1 (GLP-1) human Mouse-rat ELISA (Enzyme-linked immunoassay) kit/96 test/cloud clone (Cloud Clone USCN/ Ch- Kit'e ait ürün kodu: CEA804MI) marka kit kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. GLP-1 ölçüm aralığı: 12,35-1000 pg/ml. Kit, kullanılacağı zamana kadar 2-8° derecede saklandı. Aşağıda ELISA standart grafiği gösterilmiştir.



Şekil 5: Çalışmada kullanılan kit ELİSA standart grafiği

Hastaların HOMA-IR ölçüm skoru: insülin x glukoz/ 405 formülü ile hesaplandı.

Vücut kitle indeksi ölçümü (VKİ): kilo(kg) / boy (cm^2) formülü ile hesaplandı.

Hastalığın şiddetinin belirlenmesinde PAŞİ skoru (EK-5) ve DYKİ (EK-4) kullanıldı.

Metabolik sendrom tanısı konulurken, Uluslararası Diyabet Federasyonunun (IDF) kriterleri baz alınmıştır. Bu kriterler aşağıda belirtilmiştir;

Tablo 4: Uluslararası Diyabet Federasyonunun (IDF) protokolüne göre metabolik sendrom tanı krtiterleri (Bu 5 kriterden, 1. Kritere ek olarak diğer 4 kriterden 2 tanesinin olması metabolik sendrom tanısı koydurmaktadır).

PARAMETRE	TANIMLAYICI DÜZEY
1- Obezite/abdominal obezite (Bel çevresi)	*Erkeklerde ≥94 cm, Kadınlarda ≥80 cm (bu tanı kriterine ek olarak aşağıdaki kriterlerden en az ikisi)*
2- Kan basıncı	*Sistolik: ≥130 mm/hg, Diastolik: ≥85 mm/hg veya antihipertansif tedavi alıyor olması*
3- HDL kolesterol	*Erkeklerde <40 mg/dl, Kadınlarda <50 mg/dl veya spesifik tedavi alıyor olması*
4- Trigliserid	*>150 mg/dl veya spesifik tedavi alıyor olması*
5- Açlık glukoz	*≥100 mg/dl veya önceden Tip 2 DM tansı olması*

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test), bağımsız örneklem t test, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Etki düzey ve cut-off değeri ROC eğrisi ile araştırıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanıldı.

3.4 ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi ve tez danışmanı, çalışmanın değerlendirme süresince, karar verme biçimini etkileyecek, maddi veya manevi herhangi bir destek almamıştır. Tezin hazırlanma aşamasında; verilerin toplanması, sonuçların yorumlanması ve makalenin yazılması aşamalarında herhangi bir çıkar çatışması alanı bulunmamaktadır.

4. BULGULAR

4.1 DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Dermatoloji Kliniği'ne başvuran toplam 100 psöriazis hastası (50 metabolik sendromun eşlik ettiği psöriazis hastası, 50 metabolik sendromun eşlik etmediği psöriazis hastası) ile, 50 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 150 katılımcı çalışmaya dahil edildi.

Psöriazis metabolik sendrom tanısı olmayan (Ps) hastaların yaş ortalaması 42.2±11.4, psöriazis metabolik sendrom tanısı olan (Ps+MetS) hastaların yaş ortalaması 42.5±10.2, kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması 42.1±8.3 olmak üzere, yaş dağılımı açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık yoktu (Tablo 5).

Ps hastalarının 25'i (%50), Ps+MetS hastalarının 26'sı (%52), kontrol grubunun 24'ü (%48) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık yoktu (Tablo 5).

Ps+MetS hastalarının kilo ortalaması 94.3±18.6 kg, Ps hastalarının kilo ortalaması 76.9±12.6 kg, kontrol grubunun kilo ortalaması ise 71.8±11.8 kg olarak ölçüldü. Ps+MetS grubunda hastaların kilosu Ps ve kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ps grubunda hastaların kilosu kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 5).

Ps+MetS hastalarının boy ortalaması 1.69±0.10 m, Ps hastalarının boy ortalaması 1.69±0.08 m, kontrol grubunun boy ortalaması 1.68±0.09 m olarak ölçüldü. Ps, Ps+MetS, kontrol grupları arasında hastaların boyu açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık görülmedi (Tablo 5).

Ps+MetS hastalarının VKİ değeri ortalaması 33.0±5.9, Ps hastalarının VKİ ortalaması 26.9±4.1, kontrol grubunun VKİ değeri ortalaması ise 25.3±3.2 olarak hesaplandı. Ps+MetS grubunda VKİ değeri Ps ve kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ps grubunda VKİ değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 5).

Ps+MetS hastalarının bel çevresi ortalaması 107.1±13.1 cm, Ps hastalarının bel çevresi ortalaması 90.1±11.7 cm, kontrol grubunun bel çevresi ortalaması 81.1±8.6 cm olarak ölçüldü. Ps+MetS grubunda hastaların bel çevresi Ps ve kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ps grubunda hastaların bel çevresi kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 5).

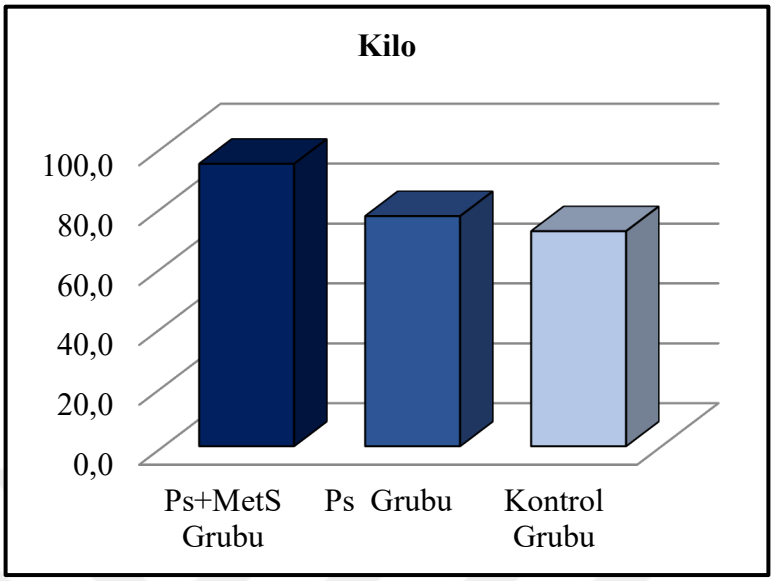
Ps+MetS hastalarının 24'ü (%48), Ps hastalarının 20'si (%40), kontrol grubunun 9'u (%18) aktif sigara kullanmaktaydı. Ps+MetS ve Ps gruplarında aktif sigara içici oranı kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ps+MetS ve Ps grupları arasında sigara kullanım oranı arasında anlamlı ($p>0.05$) farklılık yoktu (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışma gruplarının demografik özellikleri

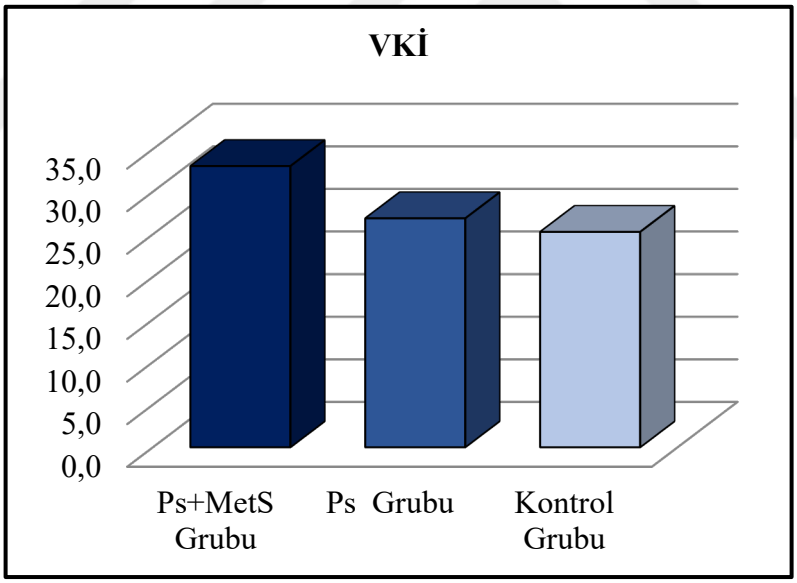
			[1] Ps+MetS Grubu		[2] Ps Grubu		[3] Kontrol Grubu		P	
Yaş	Ort.±ss		42.5 ± 10.2		42.2 ± 11.4		42.1 ± 8.3		0.981	A
	Medyan		42.0		42.5		42.5			
Yaş	18-35	n-%	14	28.0%	17	34.0%	13	26.0%	0.869	X^2
	35-50	n-%	24	48.0%	20	40.0%	25	50.0%		
	50-65	n-%	12	24.0%	13	26.0%	12	24.0%		
Cinsiyet	Erkek	n-%	26	52.0%	25	50.0%	24	48.0%	0.923	X^2
	Kadın	n-%	24	48.0%	25	50.0%	26	52.0%		
Kilo (kg)	Ort.±ss		94.3 ± 18.6		76.9 ± 12.6		71.8 ± 11.8		***0.000***	K
	Medyan		90.0 [23]		78.0 [3]		74.0			
Boy (m)	Ort.±ss		1.69 ± 0.10		1.69 ± 0.08		1.68 ± 0.09		0.886	A
	Medyan		1.70		1.69		1.68			
VKİ	Ort.±ss		33.0 ± 5.9		26.9 ± 4.1		25.3 ± 3.2		***0.000***	K
	Medyan		32.0 [23]		26.9 [3]		24.6			
Bel Çevresi (cm)	Ort.±ss		107.1 ± 13.1		90.1 ± 11.7		81.1 ± 8.6		***0.000***	A
	Medyan		104.0 [23]		89.5 [3]		80.0			
Sigara Kullanımı										
Aktif İçici		n-%	24 [23]	48.0%	20	40.0%	9	18.0%	***0.006***	X^2
Bırakmış		n-%	6	12.0%	10	20.0%	6	12.0%		
Hiç İçmemiş		n-%	20	40.0%	20	40.0%	35	70.0%		
Alkol Kullanımı										
Aktif İçici		n-%	6 [23]	12.0%	0	0.0%	1	2.0%	***0.010***	X^2
Bırakmış		n-%	3	6.0%	5	10.0%	1	2.0%		
Hiç İçmemiş		n-%	41	82.0%	45	90.0%	48	96.0%		

[A] ANOVA / [K] Kruskal-Wallis (Mann-Whitney U test) / [X^2] Ki-kare test

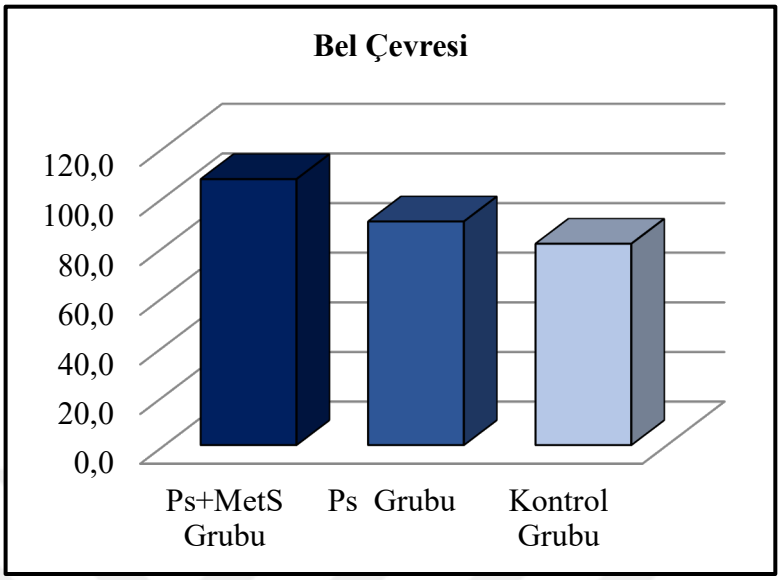
[1] PS+MS grubu ile fark $p<0.05$, [2] PS grubu ile fark $p<0.05$, [3] Kontrol grubu ile fark $p<0.05$



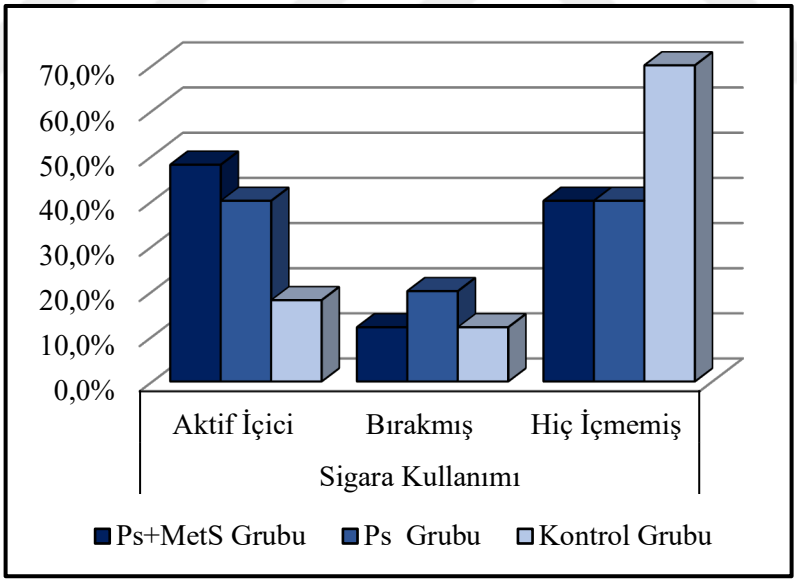
Şekil 6: Çalışma gruplarında kilo değerleri (kg)



Şekil 7: Çalışma gruplarında vücut kitle indeks (VKİ) değerleri



Şekil 8: Çalışma gruplarında bel çevresi ölçümleri (cm)



Şekil 9: Çalışma gruplarında sigara kullanım durumları

Çalışma gruplarını psöriazis hastalığı olan ve kontrol grubu şeklinde incelediğimizde, psöriazis ve kontrol grupları arasında hastaların yaşı, yaş dağılımı, cinsiyet dağılımı açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık bulunmadı (Tablo 6).

Psöriazis hastalarında kilo, VKİ değeri, bel çevresi kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Psöriazis ve kontrol grupları arasında hastaların boyu anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 6).

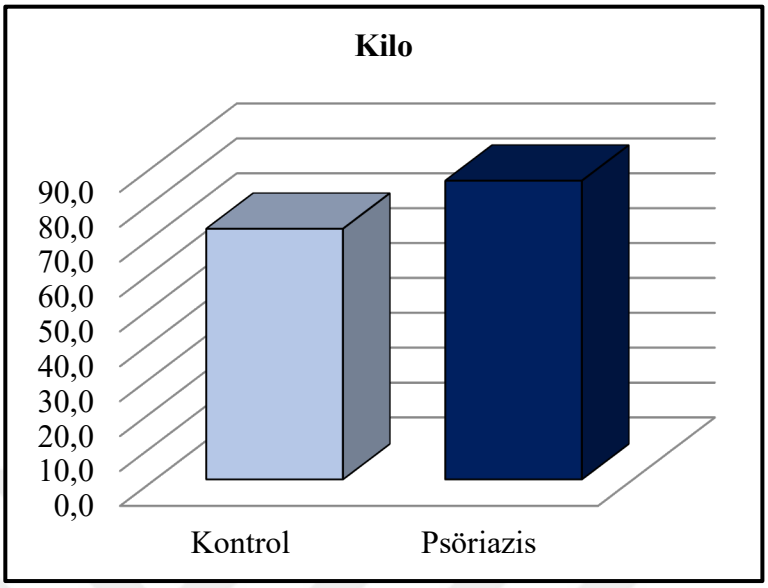
Psöriazis hastlarında sigara kullanım oranı kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Psöriazis ve kontrol grubu arasında alkol kullanım oranında anlamlı ($p>0.05$) farklılık saptanmadı (Tablo 6).

Psöriazis hastalarında sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 6).

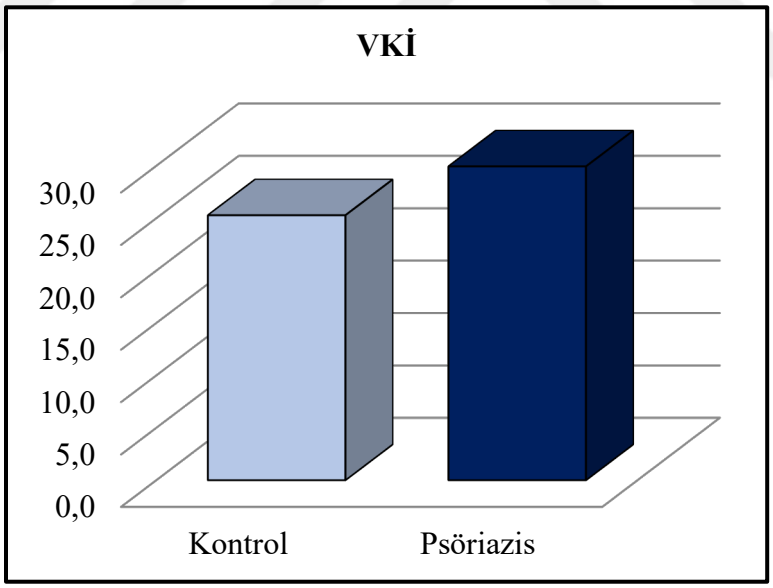
Tablo 6: Psöriazis hastaları ve kontrol grubundaki demografik veriler

		Kontrol			Psöriazis			P	
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Yaş		42.1 ± 8.3		42.5	42.4 ± 10.8		42.0	0.995	m
Yaş	18-35	13	26.0%		31	31.0%		0.756	X^2
	35-50	25	50.0%		44	44.0%			
	50-65	12	24.0%		25	25.0%			
Cinsiyet	Erkek	24	48.0%		51	51.0%		0.729	X^2
	Kadın	26	52.0%		49	49.0%			
Kilo (kg)		71.8 ± 11.8		74.0	85.6 ± 18.1		83.5	***0.000***	m
Boy (m)		1.68 ± 0.09		1.68	1.69 ± 0.09		1.70	0.623	t
VKİ		25.3 ± 3.2		24.6	29.9 ± 5.9		29.0	***0.000***	m
Bel Çevresi (cm)		81.1 ± 8.6		80.0	98.6 ± 15.0		98.0	***0.000***	m
Sigara Kullanımı	Aktif İçici	9	18.0%		44	44.0%		***0.002***	X^2
	Bırakmış	6	12.0%		16	16.0%			
	Hiç İçmemiş	35	70.0%		40	40.0%			
Alkol Kullanımı	Aktif İçici	1	2.0%		6	6.0%		0.172	X^2
	Bırakmış	1	2.0%		8	8.0%			
	Hiç İçmemiş	48	96.0%		86	86.0%			
Sistolik Kan Basıncı (mmhg)		112.7 ± 11.2		112.5	123.2 ± 13.6		122.0	***0.000***	t
Diyastolik Kan Basıncı (mmhg)		73.4 ± 6.7		72.5	76.6 ± 8.9		75.0	***0.048***	m

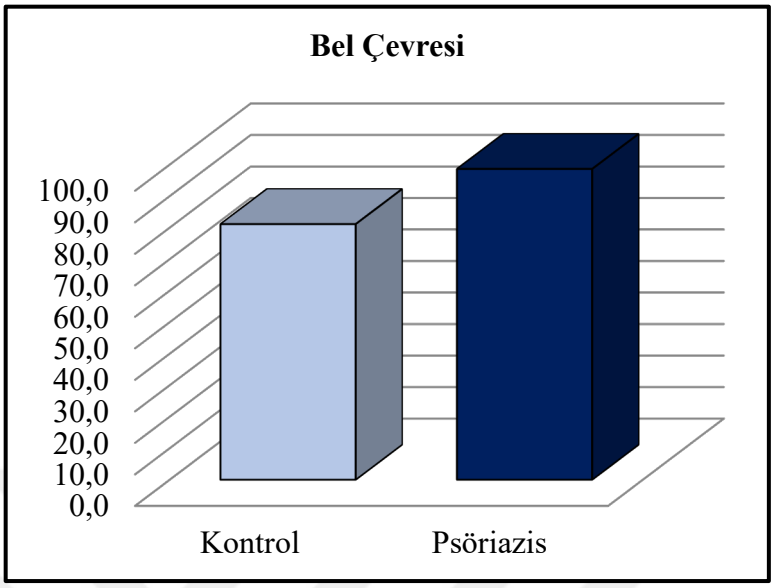
[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-Whitney U test / [X^2] Ki-kare test



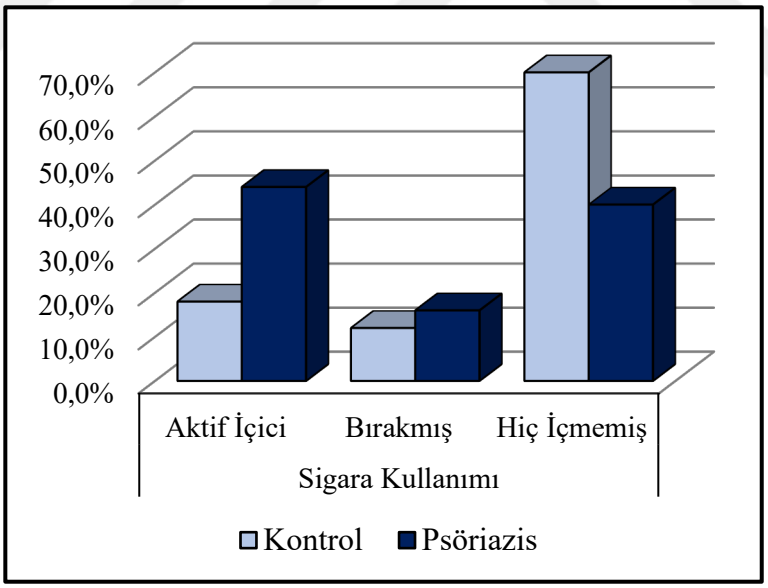
Şekil 10: Psöriazis hasta ve kontrol grubu kilo değerleri (kg)



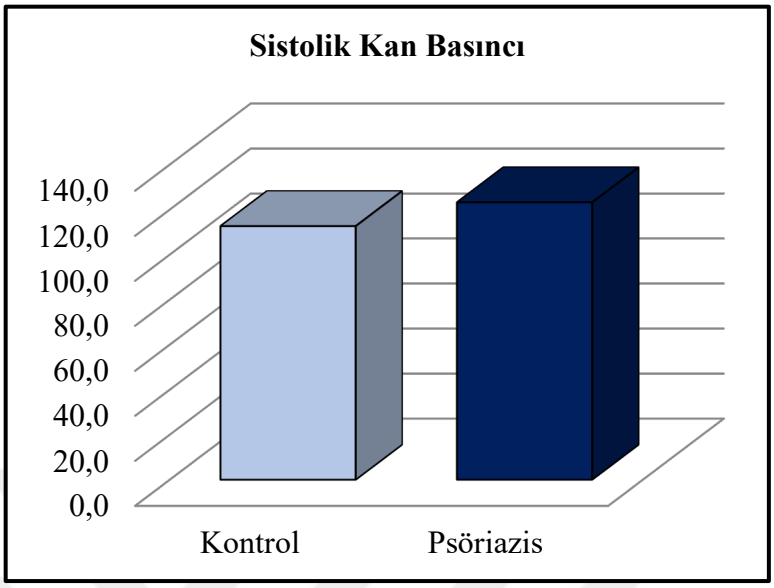
Şekil 11: Psöriazis hasta ve kontrol grubu vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri



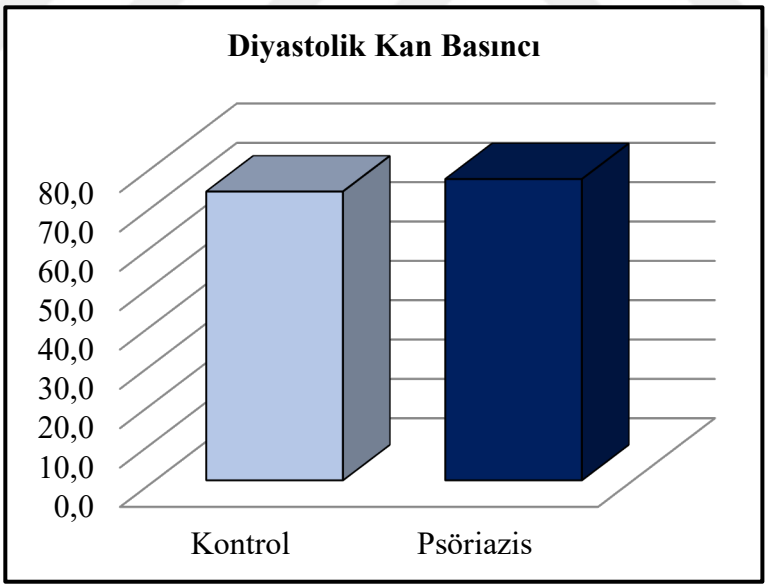
Şekil 12: Psöriazis hasta ve kontrol grubu bel çevresi ölçümleri (cm)



Şekil 13: Psöriazis hasta ve kontrol grubu sigara kullanım durumları



Şekil 14: Psöriazis hasta ve kontrol grubu sistolik kan basıncı değerleri (mmHg)



Şekil 15: Psöriazis hasta ve kontrol grubu diastolik kan basıncı değerleri (mmHg)

Ps+MetS hastalarının 20'sinde (%40) ek hastalık öyküsü mevcutken, Ps hastalarının 16'sında (%32) ek hastalık öyküsü mevcuttur. Ps+MetS ve Ps grupları arasında ek hastalık oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi. Ps+MetS ve Ps grupları arasında hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, hipotiroidi, KBY, psikiyatrik hastalık, astım, diğer hastalık oranı anlamlı ($p>0.05$) fark izlenmedi (Tablo 7).

Ps+MetS hastalarının beşinde (%10) aile öyküsü mevcutken, Ps hastalarının da beş kişide (%10) aile öyküsü mevcuttu. Ps+MetS ve Ps grupları arasında aile öyküsü anlamlı ($p>0.05$) farklılık saptanmadı (Tablo 7).

Ps+MetS hastalarının 47'si (%94) kronik plak tipte psöriazisken, Ps hastalarının 45'i (%90) kronik plak tip psöriazisti. Ps+MetS ve Ps grupları arasında klinik tip anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmedi. Ps+MetS hastalarında 37'sinde (%74) saçlı deri tutulumu varken, Ps hastalarının 40'da (%80) saçlı deri tutulumu vardı. Ps+MetS hastalarının 24'de (%48) tırnak tutulumu mevcutken, Ps hastalarının 28'de (%56) tırnak tutulumu mevcuttu. Ps+MetS ve Ps grupları arasında saçlı deri tutulumu, tırnak tutulumu oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi. Ps+MetS ve Ps grupları arasında pitting, subungal, onikoliz, yağ lekeleri, Beau çizgileri, diğer tırnak tutulum oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 7).

Çalışmaya dahil edilen hastaların hastalık süresi incelendiğinde, minimum hastalık süresi bir yıl iken, maksimum hastalık süresi 40 yıldı. Ps+MetS ve Ps grupları arasında hastalık başlangıç yaşı ile hastalık süresi anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi. Ps+MetS ve Ps grupları arasında hastalığı tetikleyen faktör açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık görülmedi (Tablo 8).

Ps+MetS ve Ps grupları arasında PAŞİ skoru, DYKİ skoru anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 8).

Tablo 7: Psöriazis hasta gruplarının klinik özellikleri

		Ps+MetS Grubu		Ps Grubu		P	
		N	%	N	%		
Ek Hastalık	(-)	30	60.0%	34	68.0%	0.405	X^2
	(+)	20	40.0%	16	32.0%		
Hipertansiyon		9	18.0%	5	10.0%	0.249	X^2
Diyabet		8	16.0%	3	6.0%	0.110	X^2
Kardiyovasküler Hastalıklar		7	14.0%	5	10.0%	0.538	X^2
Hipotiroidi		1	2.0%	2	4.0%	1.000	X^2
KBY		0	0.0%	1	2.0%	1.000	X^2
Psikiyatrik Hastalık		2	4.0%	2	4.0%	1.000	X^2
Astım		2	4.0%	3	6.0%	0.646	X^2
Diğer		3	6.0%	5	10.0%	0.461	X^2
Aile Öyküsü	(-)	45	90.0%	45	90.0%	1.000	X^2
	(+)	5	10.0%	5	10.0%		
Klinik Tip							
Kronik Plak Tip		47	94.0%	45	90.0%	0.461	X^2
Guttat		3	6.0%	5	10.0%	0.461	X^2
Artropatik		2	4.0%	1	2.0%	1.000	X^2
Saçlı Deri Tutulumu	(+)	37	74.0%	40	80.0%	0.476	X^2
	(-)	13	26.0%	10	20.0%		
Tırnak Tutulumu	(-)	26	52.0%	22	44.0%	0.423	X^2
	(+)	24	48.0%	28	56.0%		
Pitting		21	42.0%	25	50.0%	0.422	X^2
Subungal hiperkeratoz		4	8.0%	7	14.0%	0.338	X^2
Onikoliz		8	16.0%	8	16.0%	1.000	X^2
Yağ Lekeleri		9	18.0%	7	14.0%	0.585	X^2
Beau çizgileri		0	0.0%	1	2.0%	1.000	X^2
Diğer		1	2.0%	1	2.0%	1.000	X^2

X^2 Ki-kare test (Fischer test)

Tablo 8: Psöriazis hasta gruplarında hastalık başlangıç yaşı, süresi ve şiddet skorları

		Ps+MetS Grubu			Ps Grubu			P	
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Hastalık Başlangıç Yaşı	18-35	30	60.0%		30	60.0%		1.000	X^2
	35-50	15	30.0%		15	30.0%			
	50-65	5	10.0%		5	10.0%			
Hastalık Süresi		10.4 ±	9.8	9.5	11.3 ±	9.3	10.0	0.543	m
Tetikleyen Faktör	(-)	3	6.0%		1	2.0%		0.646	X^2
	(+)	47	94.0%		49	98.0%			
PAŞİ Skoru		8.2 ±	5.5	6.5	7.8 ±	4.6	6.2	0.929	m
DYKİ Skoru		7.6 ±	4.1	8.0	7.7 ±	5.3	8.0	0.758	m

[m] Mann-Whitney U test / [X^2] Ki-kare test (Fischer test)

Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın hiçbiri daha önce sistemik, biyolojik ajan veya fototerapi tedavisi almamıştı. Ps+MetS hasta grubunun 50'si (%100), Ps hasta grubunun 48'i (%96) daha önce topikal tedavi kullanmıştı. Güncel olarak Ps+MetS hasta grubunu 25'inde (%50) topikal tedavi ile devam edilirken, 22'sine (%44) konvansiyonel sistemik tedavi, birine (%2) biyolojik ajan tedavisi, ikisine (%4) de fototerapi tedavisine başlanmıştır. Ps hasta grubunun 19'unda (%38) topikal tedavi ile devam edilirken, 30'una (%60) konvansiyonel sistemik tedavi, birine (%2) fototerapi tedavisi başlanmıştır. Ps+MetS, Ps grupları arasında geçmişte alınan tedavi ile güncel tedavi arasında anlamlı ($p>0.05$) farklılık saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Psöriazis hastalarının geçmiş tedavileri ve güncel olarak başlanılan tedaviler

		Ps+MetS Grubu		Ps Grubu		P	
		n	%	n	%		
Geçmişte Aldığı Tedaviler	Yok	0	0.0%	2	4.0%	0.495	X^2
	Topikal	50	100.0%	48	96.0%		
Güncel Tedavi	Topikal	25	50.0%	19	38.0%	0.227	X^2
	Sistemik	22	44.0%	30	60.0%	0.109	X^2
	Fototerapi	2	4.0%	1	2.0%	0.273	X^2
	Biyolojik	1	2.0%	0	0.0%	1.000	X^2

X^2 Ki-kare test (Fischer test)

4.2 BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 8 saat açlığı takiben sabah alınan kan örnekleri, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışılarak, hastaların glukoz, insülin, HOMA-IR (hesaplandı), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, CRP ve GLP-1 değerleri kaydedildi.

Ps+MetS hastalarının sistolik basınç ortalaması 129.4±13.2 mmHg, Ps hastalarında sistolik basınç ortalaması 117.0±11.1 mmHg, kontrol grubunda sistolik basınç ortalaması 112.7±11.2 mmHg olarak hesaplandı. Ps+MetS grubunda sistolik basınç Ps ve kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ps ve kontrol grupları arasında sistolik basınç anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Ps+MetS hastalarında diyastolik basınç ortalaması 80.2±9.6 mmHg, Ps hastalarında 72.9±6.2 mmHg, kontrol hasta grubunda diyastolik basınç ortalaması 73.4±6.7 mmHg olarak hesaplanmıştır. Ps+MetS grubunda diyastolik basınç Ps ve kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ps ve kontrol grupları arasında diyastolik basınç anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 10).

Ps+MetS grubunda ortalama GLP-1 değeri 571.9±181.8 pg/ml, Ps grubunda ortalama GLP-1 değeri 529±176.1 pg/ml, kontrol grubunda ise ortalama GLP-1 değeri 701.8±173.8 pg/ml olarak ölçüldü. Kontrol grubunda GLP-1 değeri Ps, Ps+MetS gruplarında anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ps+MetS, Ps grupları arasında GLP-1 değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 10).

Ps+MetS grubunda ortalama glukoz değeri 114.0±40.6 mg/dl, Ps grubunda ortalama glukoz değeri 98.0±36.7 mg/dl, kontrol grubunda glukoz değeri 87.5±7.6 mg/dl olarak ölçüldü. Ps+MetS grubunda glukoz değeri Ps ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Ps grubunda glukoz değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 10).

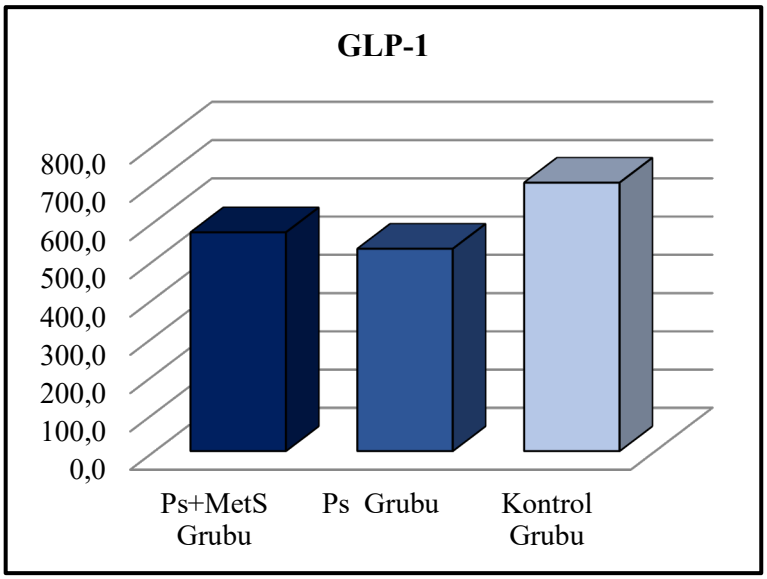
Ps+MetS grubunda ortalama insülin değeri 22.2±11.6 µIU/ml, Ps grubunda ortalama insülin değeri 11.3±8.7µIU/ml, kontrol grubunda ortalama insülin değeri 6.9±2.8 µIU/ml olarak ölçüldü. Ps+MetS grubunda insülin değeri Ps ve kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ps grubunda insülin değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Ps+MetS, Ps, kontrol grupları arasında total kolesterol, LDL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 10).

Tablo 10: Çalışma gruplarında laboratuvar ve kan basıncı değerleri

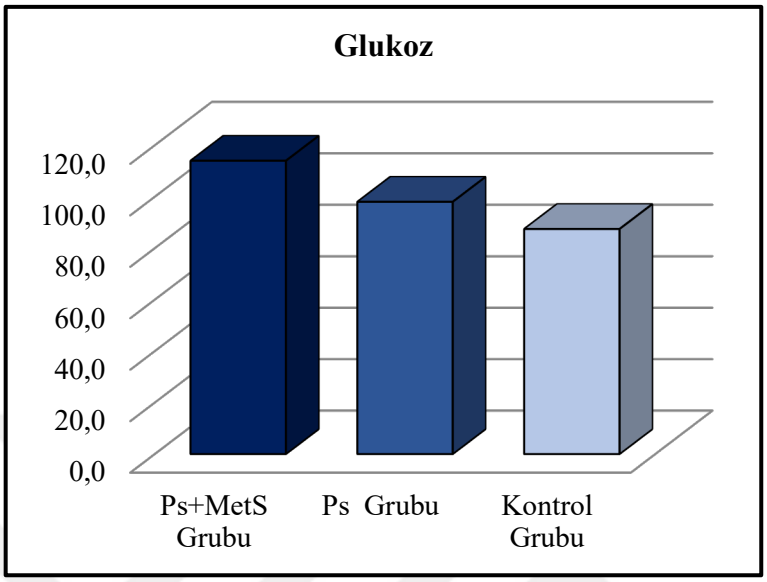
		[1] Ps+MetS Grubu	[2] Ps Grubu	[3] Kontrol Grubu	P
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	Ort.±ss	129.4 ± 13.2	117.0 ± 11.1	112.7 ± 11.2	***0.000*** [A]
	Medyan	130.0 [23]	117.0	112.5	
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	Ort.±ss	80.2 ± 9.6	72.9 ± 6.2	73.4 ± 6.7	***0.000*** [K]
	Medyan	80.0 [23]	71.5	72.5	
GLP-1 (pg/ml)	Ort.±ss	571.9 ± 181.8	529.0 ± 176.1	701.8 ± 173.8	***0.000*** [K]
	Medyan	540.4	493.6	674.2 [12]	
Glukoz (mg/dl)	Ort.±ss	114.0 ± 40.6	98.0 ± 36.7	87.5 ± 7.6	***0.000*** [K]
	Medyan	101.5 [23]	91.0 [3]	86.5	
İnsülin (µIU/ml)	Ort.±ss	22.2 ± 11.6	11.3 ± 8.7	6.9 ± 2.8	***0.000*** [K]
	Medyan	18.7 [23]	9.4 [3]	6.6	
Total Kolesterol (mg/dl)	Ort.±ss	186.4 ± 32.5	186.5 ± 36.7	182.4 ± 35.1	0.801 [A]
	Medyan	185.5	186.5	178.0	
LDL (mg/dl)	Ort.±ss	108.9 ± 27.0	114.5 ± 35.0	110.6 ± 33.6	0.665 [A]
	Medyan	111.5	115.5	111.5	

[A] ANOVA / [K] Kruskal-wallis (Mann-Whitney U test)

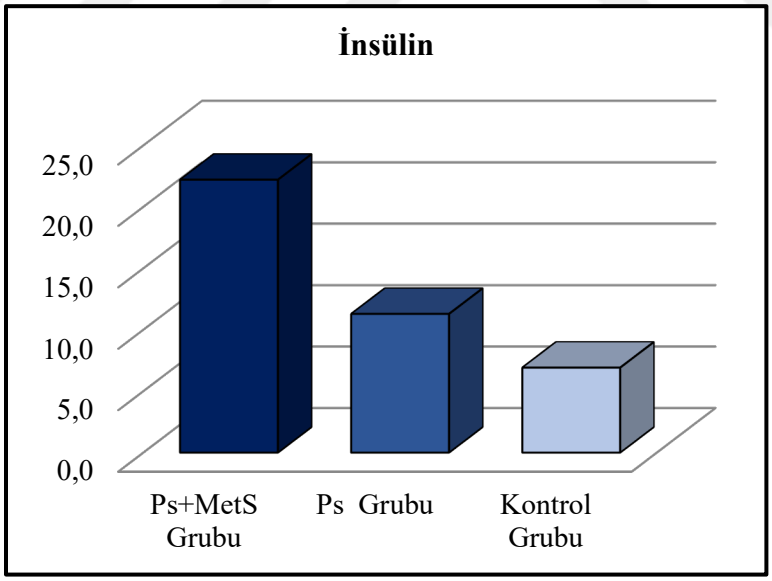
[1] PS+MS grubu ile fark $p<0.05$, [2] PS grubu ile fark $p<0.05$, [3] Kontrol grubu ile fark $p<0.05$



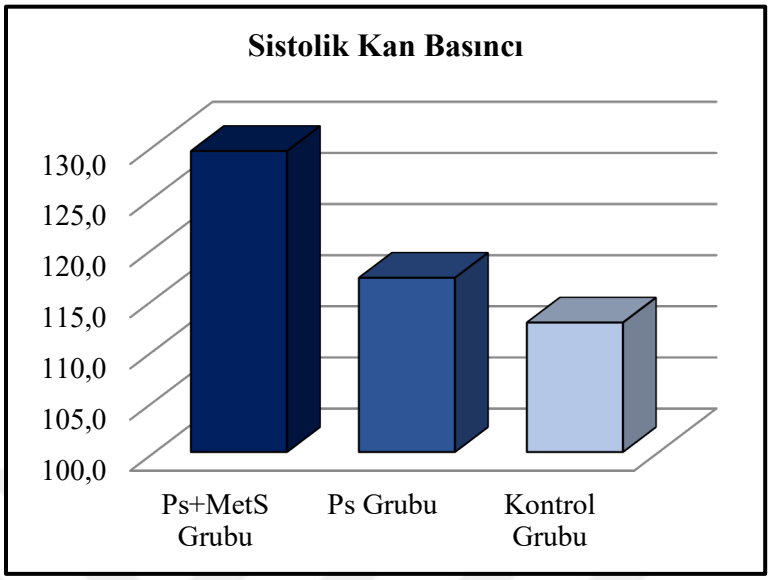
Şekil 16: Ps+MetS, Ps hasta grupları ve kontrol grubu serum GLP-1 değerleri (pg/ml)



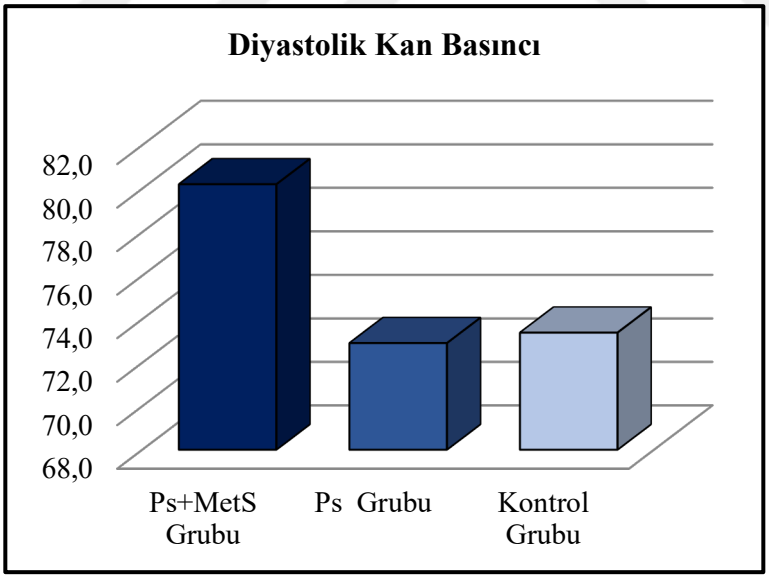
Şekil 17: Ps+MetS, Ps hasta grupları ve kontrol grubu serum glukoz değerleri (mg/dl)



Şekil 18: Ps+MetS, Ps hasta grupları ve kontrol grubu serum insülin değerleri (µIU/ml)



Şekil 19: Ps+MetS, Ps hasta grupları ve kontrol grubu sistolik kan basıncı ölçümleri (mmHg)



Şekil 20: Ps+MetS, Ps hasta grupları ve kontrol grubu diastolik kan basını ölçümleri (mmHg)

Ps+MetS grubunda ortalama HDL değeri 40.7±9.1 mg/dl, Ps grubunda ortalama HDL değeri 48.8±12.1 mg/dl, kontrol grubunda ortalama HDL değeri 52.1±12.2 mg/dl olarak ölçüldü. Ps ve kontrol gruplarında HDL değeri Ps+MetS grubundan anlamlı ($p<0.05$)

olarak daha yüksekti. Ps ve kontrol grupları arasında HDL değeri açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık yoktu (Tablo 11).

Ps+MetS grubunda ortalama trigliserid değeri 193.5±103.3 mg/dl, Ps grubunda ortalama trigliserid değeri 117.1±50.9 mg/dl, kontrol grubunda ortalama trigliserid değeri 98.8±52.2 mg/dl olarak ölçüldü. Ps+MetS grubunda trigliserid değeri Ps ve kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ps grubunda trigliserid değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 11).

Ps+MetS grubunda ortalama CRP değeri 6.3±6.6 mg/dl, Ps grubunda 3.1±3.1 mg/dl, kontrol grubunda 2.1±2.7 mg/dl olarak ölçüldü. Ps+MetS grubunda CRP değeri Ps ve kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ps grubunda CRP değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 11).

Ps+MetS grubunda ortalama AST değeri 20.4±7.4 U/L, Ps grubunda 17.8±7.7 U/L, kontrol grubunda 17.3±5.9 U/L olarak bulundu. Ps+MetS grubunda AST değeri Ps ve kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ps ve kontrol grupları arasında AST değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Ps+MetS grubunda ALT değeri 25.5±14.8 U/L, Ps grubunda 18.2±11.3 U/L, kontrol grubunda ise 17.4±8.4 U/L olarak ölçüldü. Ps+MetS grubunda ALT değeri Ps ve kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ps ve kontrol grupları arasında ALT değerinde anlamlı ($p>0.05$) farklılık yoktu (Tablo 11).

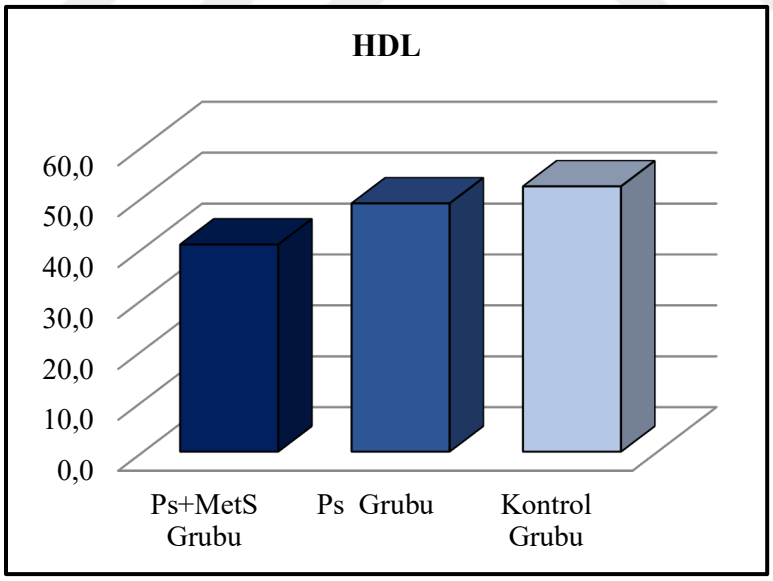
Ps+MetS grubunda ortalama HOMA-IR değeri 6.3±3.4, Ps grubunda 2.9±2.6, kontrol grubunda ise 1.5±0.7 olarak hesaplandı. Ps+MetS grubunda HOMA-IR değeri Ps ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Ps grubunda HOMA-IR değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 11).

Tablo 11: Çalışma gruplarında laboratuvar değerleri

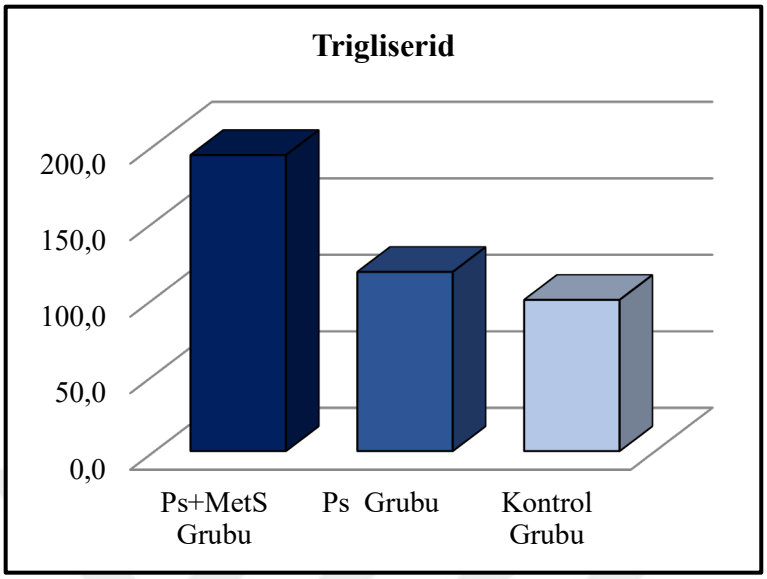
		[1] Ps+MetS Grubu	[2] Ps Grubu	[3] Kontrol Grubu	P
HDL (mg/dl)	Ort.±ss	40.7 ± 9.1	48.8 ± 12.1	52.1 ± 12.2	***0.000*** [K]
	Medyan	40.0 [23]	47.5	52.5	
Trigliserit (mg/dl)	Ort.±ss	193.5 ± 103.3	117.1 ± 50.9	98.8 ± 52.2	***0.000*** [K]
	Medyan	173.0 [23]	106.5 [3]	88.5	
CRP (mg/dl)	Ort.±ss	6.3 ± 6.6	3.1 ± 3.1	2.1 ± 2.7	***0.000*** [K]
	Medyan	4.1 [23]	1.9 [3]	1.0	
AST (U/L)	Ort.±ss	20.4 ± 7.4	17.8 ± 7.7	17.3 ± 5.9	***0.038*** [K]
	Medyan	18.0 [23]	15.0	16.5	
ALT (U/L)	Ort.±ss	25.5 ± 14.8	18.2 ± 11.3	17.4 ± 8.4	***0.001*** [K]
	Medyan	20.0 [23]	16.0	16.0	
HOMA-IR	Ort.±ss	6.3 ± 3.4	2.9 ± 2.6	1.5 ± 0.7	***0.000*** [K]
	Medyan	6.2 [23]	2.3 [3]	1.4	

[A] ANOVA / [K] Kruskal-wallis (Mann-Whitney u test)

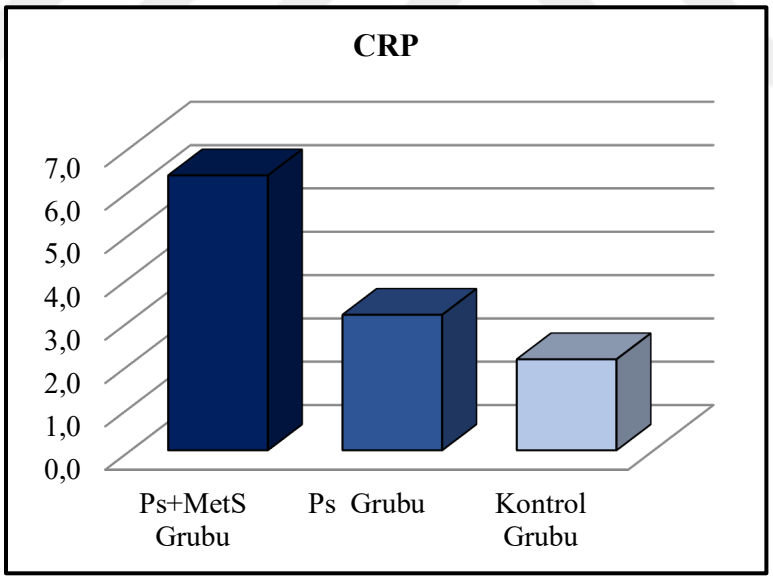
[2] Ps grubu ile fark $p<0.05$, [3] Kontrol grubu ile fark $p<0.05$



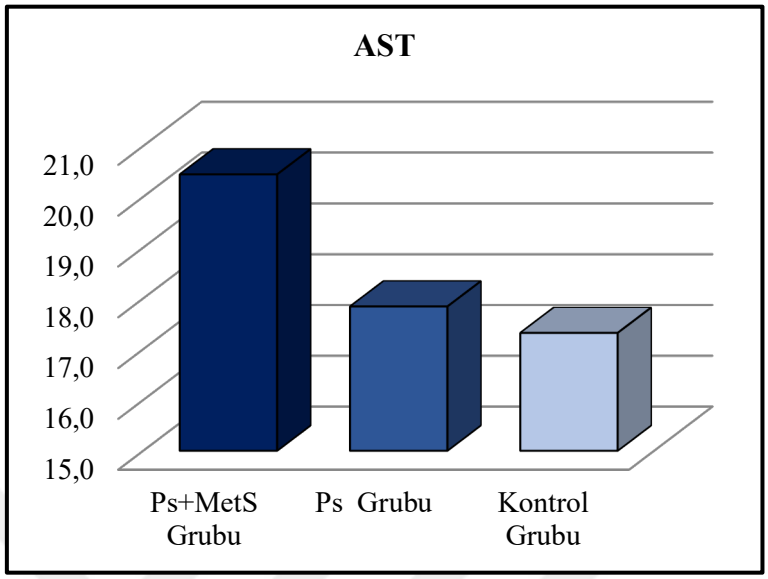
Şekil 21: Ps+MetS, Ps hasta grupları ve kontrol grubu serum HDL (mg/dl) değerleri



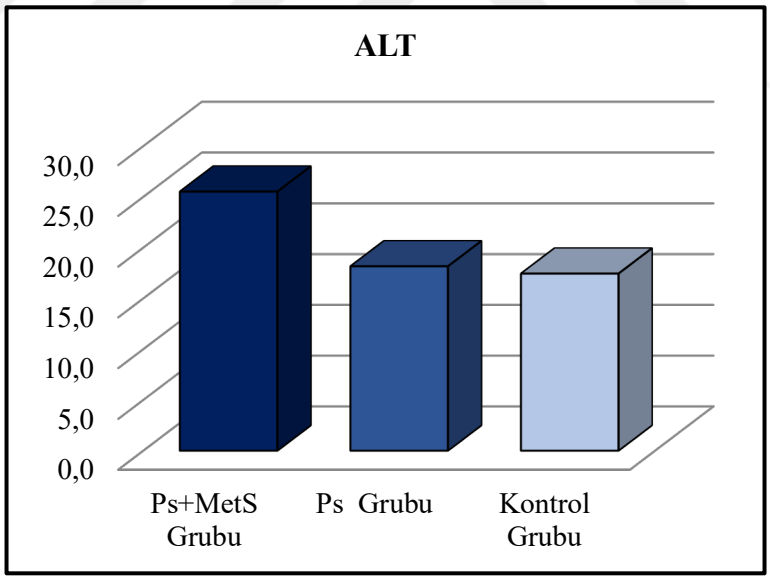
Şekil 22: Ps+MetS, Ps hasta grupları ve kontrol grubu serum Trigliserid (mg/dl) değerleri



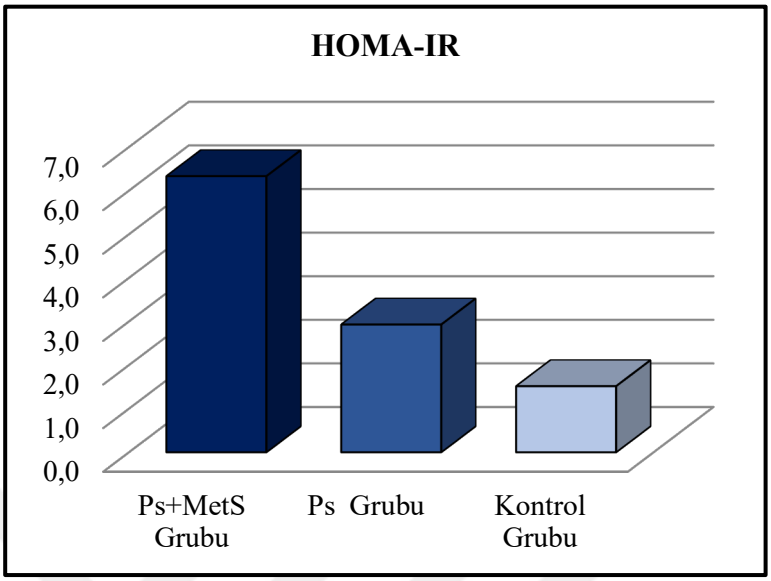
Şekil 23: Ps+MetS, Ps hasta grupları ve kontrol grubu serum CRP (mg/dl) değerleri



Şekil 24: Ps+MetS, Ps hasta grupları ve kontrol grubu serum AST (U/L) değerleri



Şekil 25: Ps+MetS, Ps hasta grupları ve kontrol grubu serum ALT (U/L) değerleri



Şekil 26: Ps+MetS, Ps hasta grupları ve kontrol grubu HOMA-IR değerleri

Sadece psöriazis olan ve sağlıklı kontrol grubu olarak, laboratuvar parametrelerini iki grupta incelediğimizde, psöriazis olan grupta GLP-1(pg/ml) değeri psöriazis olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşük olarak ölçüldü (Tablo 12).

Psöriazis olan grupta glukoz (mg/dl), insülin (μIU/ml), trigliserid (mg/dl), CRP (mg/dl), ALT (U/L), HOMA-IR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 12).

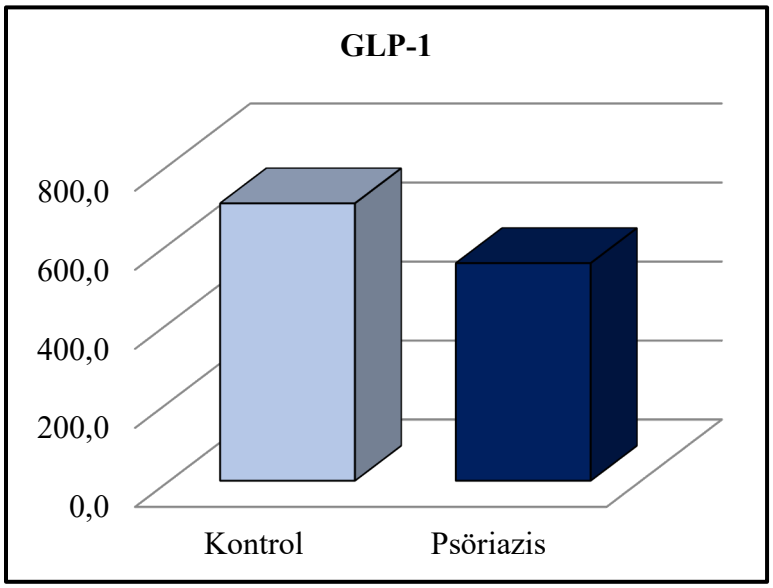
Psöriazis ve kontrol gruplar arasında total kolesterol (mg/dl), LDL (mg/dl), AST (U/L) değerlerinde anlamlı ($p>0.05$) farklılık görülmedi (Tablo 12).

Psöriazis olan grupta HDL(mg/dl) değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü (Tablo 12).

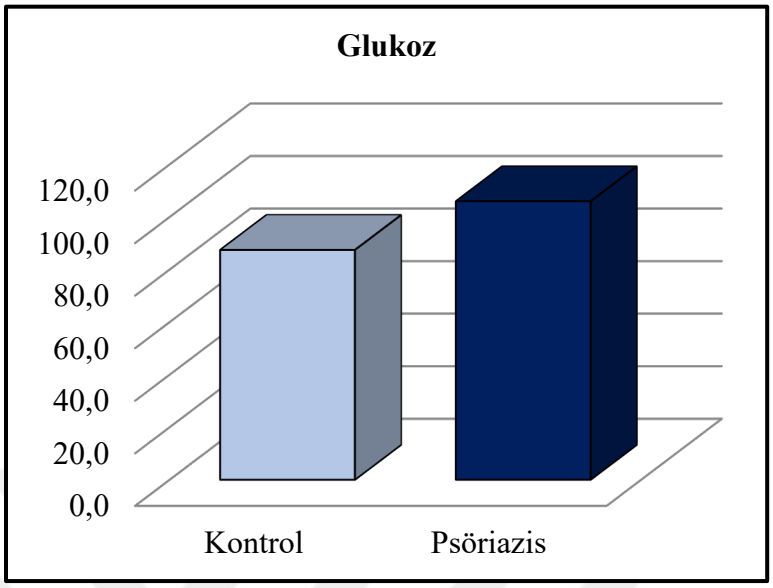
Tablo 12: Psöriazis hasta ve kontrol grupları arasında laboratuvar değerleri

	Kontrol		Psöriazis		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss/	Medyan	
GLP-1 (pg/ml)	701.8 ± 173.8	674.2	550.5 ± 179.3	500.3	***0.000*** [m]
Glukoz (mg/dl)	87.5 ± 7.6	86.5	106.0 ± 39.3	94.5	***0.000*** [m]
İnsülin (µIU/ml)	6.9 ± 2.8	6.6	16.7 ± 11.6	13.3	***0.000*** [m]
Total Kolesterol (mg/dl)	182.4 ± 35.1	178.0	186.5 ± 34.5	186.0	0.504 [t]
LDL (mg/dl)	110.6 ± 33.6	111.5	111.7 ± 31.3	113.0	0.845 [t]
HDL (mg/dl)	52.1 ± 12.2	52.5	44.7 ± 11.4	44.0	***0.000*** [m]
Trigliserit (mg/dl)	98.8 ± 52.2	88.5	155.3 ± 89.6	133.5	***0.000*** [m]
CRP (mg/dl)	2.1 ± 2.7	1.0	4.7 ± 5.4	3.2	***0.000*** [m]
AST (U/L)	17.3 ± 5.9	16.5	19.1 ± 7.7	17.0	0.341 [m]
ALT (U/L)	17.4 ± 8.4	16.0	21.8 ± 13.6	17.5	***0.043*** [m]
HOMA-IR	1.5 ± 0.7	1.4	4.6 ± 3.5	3.3	***0.000*** [m]

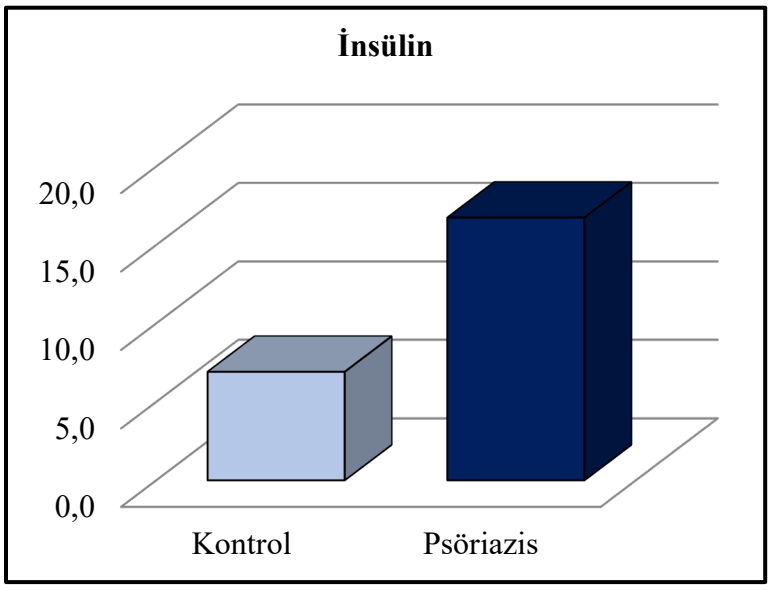
[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-Whitney U test



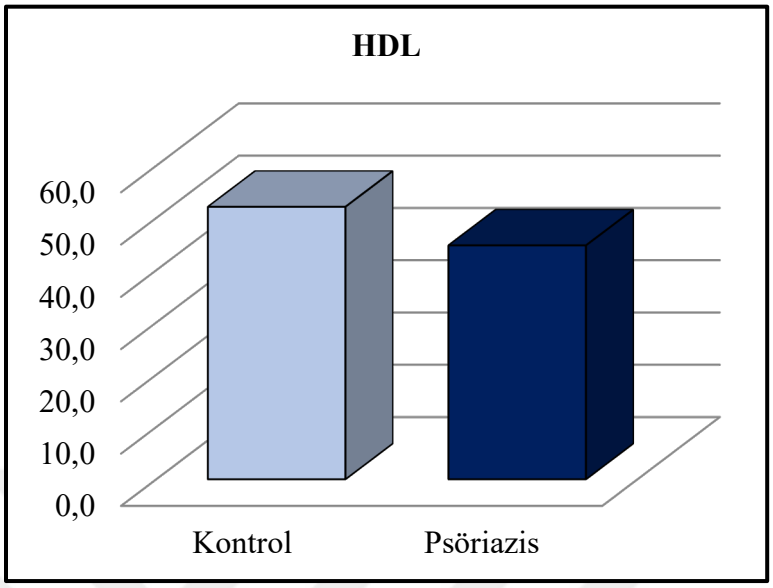
Şekil 27: Psöriazis hasta ve kontrol grubu serum GLP-1 (pg/ml) değerleri



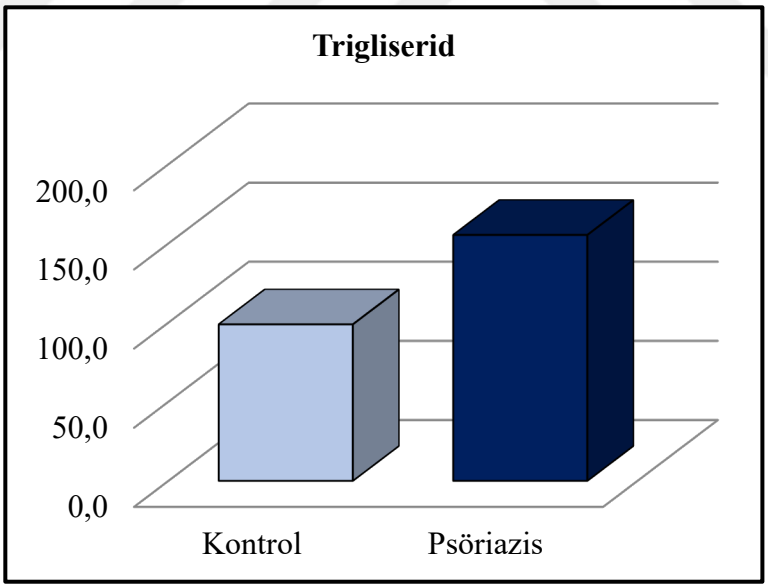
Şekil 28: Psöriazis hasta ve kontrol grubu serum glukoz (mg/dl) değerleri



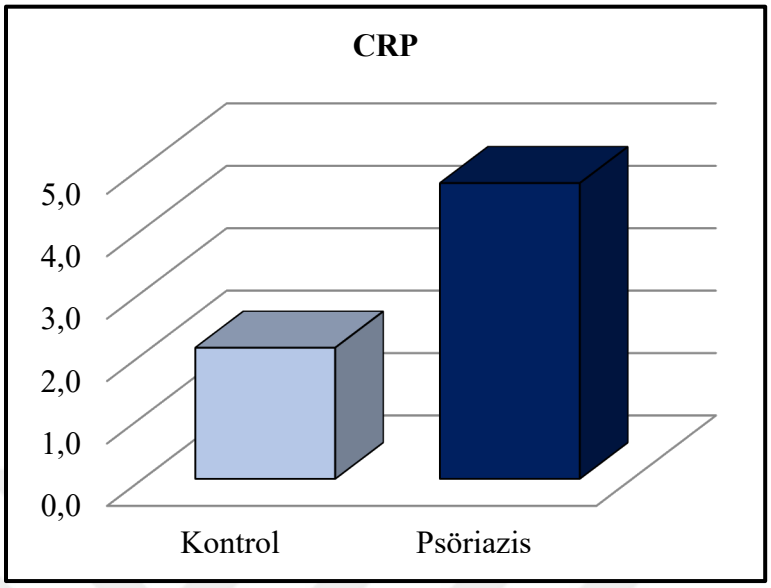
Şekil 29: Psöriazis hasta ve kontrol grubu serum insülin (µIU/ml) değerleri



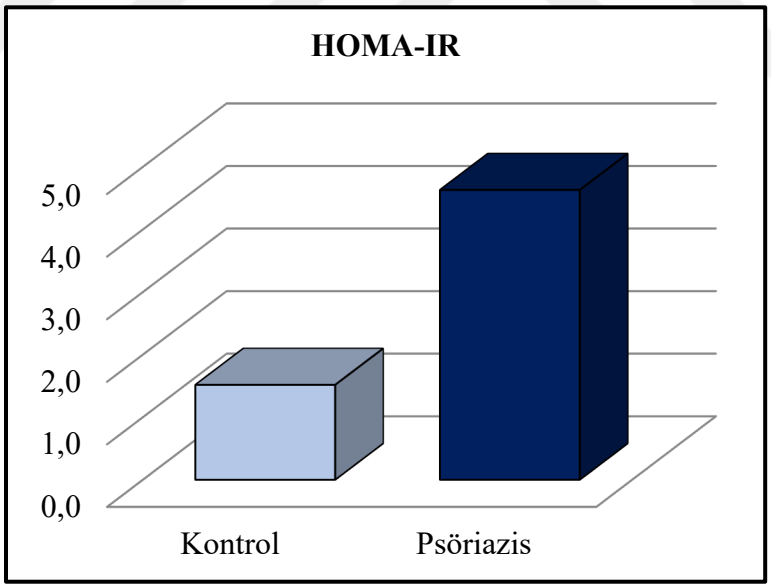
Şekil 30: Psöriazis hasta ve kontrol grubu serum HDL (mg/dl) değerleri



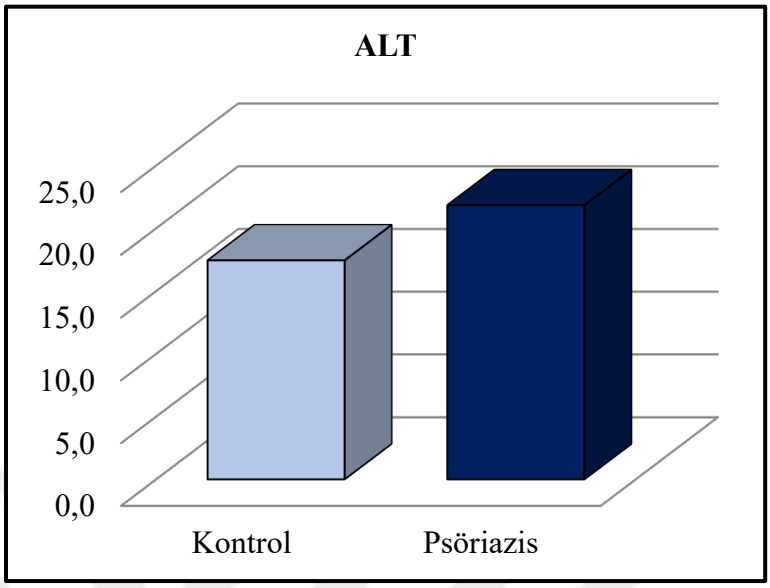
Şekil 31: Psöriazis hasta ve kontrol grubu serum trigliserid (mg/dl) değerleri



Şekil 32: Psöriazis hasta ve kontrol grubu serum CRP (mg/dl) değerleri



Şekil 33: Psöriazis hasta ve kontrol grubu HOMA-IR değerleri



Şekil 34: Psöriazis hasta ve kontrol grubu serum ALT (U/L) değerleri

Çalışma grubunda ölçülen serum GLP-1 değeri ile VKİ, bel çevresi, sistolik basınç, diastolik basınç, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, CRP, AST, ALT, PAŞİ, DYKİ değerleri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmedi (Tablo 13).

Çalışma grubunda ölçülen serum GLP-1 değeri ile glukoz, insülin, HOMA-IR değerleri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon saptandı (Tablo 13).

Tablo 13: Serum GLP-1 düzeyinin diğer parametreleri ile korelasyonu

		VKİ	Bel Çevresi	Sistolik Basınç	Diyastolik Basınç	Glukoz	İnsülin	Total Kolesterol	LDL
GLP1	r	-0.027	-0.132	-0.151	-0.113	-0.247	-0.204	0.103	0.092
pg/ml	p	0.747	0.107	0.065	0.167	***0.002***	***0.012***	0.209	0.264
		HDL	Trigliserid	CRP	AST	ALT	HOMA-IR	PAŞİ	DYKİ
GLP1	r	0.148	-0.060	-0.026	-0.026	-0.045	-0.241	0.031	0.108
pg/ml	p	0.070	0.469	0.753	0.753	0.586	***0.003***	0.762	0.286

Spearman Korelasyon

Tek değişkenli modelde psöriazis ve kontrol hastalarının ayrımında kilonun, VKİ değerinin, bel çevresinin, sigara kullanımının, sistolik basıncın ve diyastolik basıncın, GLP-1, glukoz, insülin, HDL, trigliserit, CRP, ALT, HOMA-IR değerinin anlamlı ($p<0.05$) etkinliği gözlendi (Tablo 14).

Çok değişkenli modelde psöriazis ve kontrol hastalarının ayrımında bel çevresinin, sigara kullanımının, GLP-1, HOMA-IR değerinin anlamlı-bağımsız ($p<0.05$) etkinliği saptandı (Tablo 14).

Tablo 14: Tek değişkenli ve çok değişkenli modelinde Lojistik regresyon analizi

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	P
Kilo (kg)	1.071	1.038 - 1.104	***0.000***			
VKİ	1.262	1.140 - 1.398	***0.000***			
Bel Çevresi (cm)	1.134	1.085 - 1.184	***0.000***	1.098	1.038 - 1.162	***0.001***
Sigara Kullanımı	0.479	0.315 - 0.729	***0.001***	0.463	0.256 - 0.837	***0.011***
Sistolik Kan Basıncı (mmhg)	1.070	1.036 - 1.104	***0.000***			
Diyastolik Kan Basıncı (mmhg)	1.053	1.005 - 1.103	***0.030***			
GLP1 (pg/ml)	0.995	0.993 - 0.997	***0.000***	0.995	0.992 - 0.998	***0.002***
Glukoz (mg/dl)	1.107	1.054 - 1.163	***0.000***			
İnsülin (µIU/ml)	1.416	1.233 - 1.628	***0.000***			
HDL (mg/dl)	0.947	0.917 - 0.979	***0.001***			
Trigliserid (mg/dl)	1.015	1.007 - 1.023	***0.000***			
CRP (mg/dl)	1.289	1.099 - 1.510	***0.002***			
ALT (U/L)	1.039	1.001 - 1.078	***0.044***			
HOMA-IR	4.312	2.349 - 7.915	***0.000***	2.576	1.334 - 4.972	***0.005***

Lojistik Regresyon

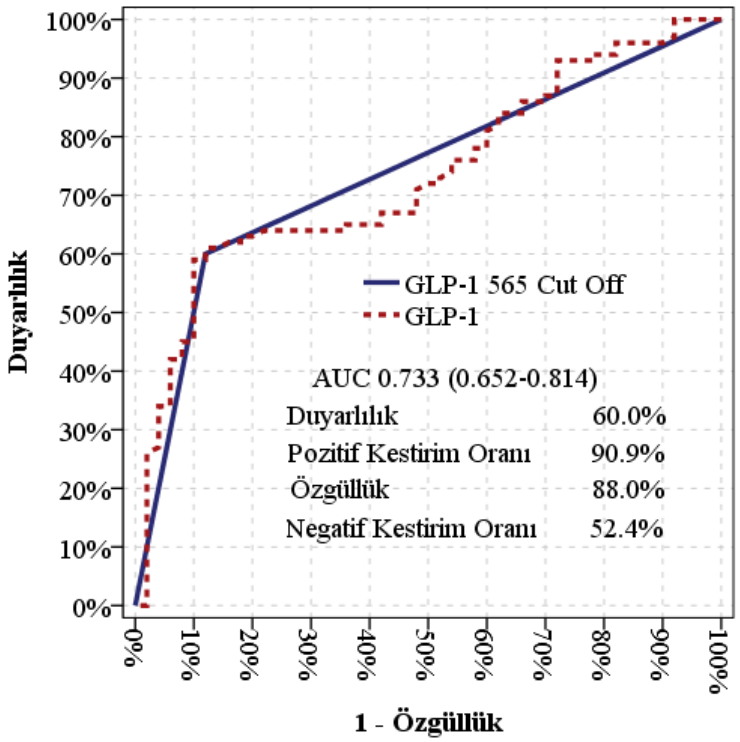
Psöriazis ve kontrol gruplarının ayrımında GLP-1 değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.733 (0.652-0.814)] etkinliği gözlendi. Psöriazis hastaları ve kontrol grubu hastaların ayrımında GLP-1 565 cut off değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.740 (0.659-0.821)] etkinliği izlendi (Tablo 15).

GLP-1 için 565 cut off değerinde uzman görüşü kolay ve uzman görüşü orta-zor grubu hastalarını ayırmada duyarlılık % 60.0, pozitif kestirim % 90.9, özgüllük % 88.0, negatif kestirim % 52.4 olarak saptandı (Tablo 15).

Tablo 15: Psöriazis hastalığında tanısal anlamda serum GLP-1 düzeyi ROC analizi

		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı		P
GLP-1		0.733		0.652	- 0.814	***0.000***
GLP-1 565 Cut off		0.740		0.659	- 0.821	***0.000***
		Kontrol	Psöriazis			%
GLP-1	>565	44	40	Duyarlılık		60.0%
	≤565	6	60	Pozitif Kestirim Oranı		90.9%
				Özgüllük		88.0%
				Negatif Kestirim Oranı		52.4%

ROC Eğrisi



Şekil 35: Psöriazis ayırıcı tanısında GLP-1 roc analizi

18-35 yaş grubunda GLP-1 değerinin psöriazis ve kontrol hastalarını ayırmada anlamlı ($p<0.05$) etkinliği gözlendi 35-50 yaş grubunda GLP-1 değerinin psöriazis ve kontrol hastalarını ayırmada anlamlı ($p<0.05$) etkinliği bulundu (Şekil 36).

50-65 yaş grubunda GLP-1 değerinin psöriazis ve kontrol gruplarını ayırmada anlamlı ($p<0.05$) etkinliği gözlendi (Şekil 36).

Erkeklerde GLP-1 değerinin psöriazis ve kontrol hastalarını ayırmada anlamlı ($p<0.05$) etkinliği gözlenmiştir (Şekil 36).

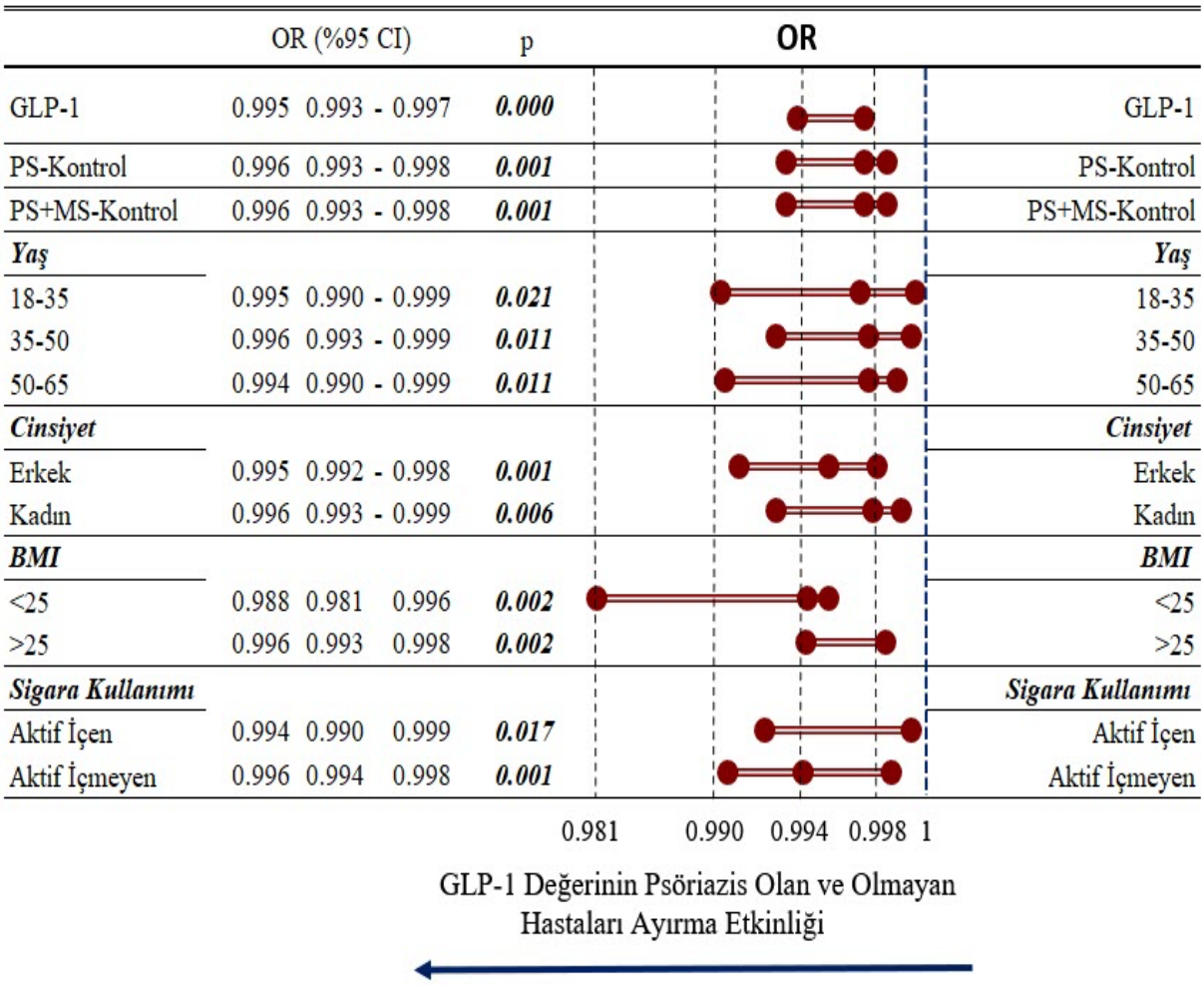
Kadınlarda GLP-1 değerinin psöriazis ve kontrol hastalarını ayırmada anlamlı ($p<0.05$) etkinliği saptandı (Şekil 36).

VKİ<25 olan grupta GLP-1 değerinin psöriazis ve kontrol hastalarını ayırmada anlamlı ($p<0.05$) etkinliği mevcuttu ((Şekil 36).

VKİ≥25 olan grupta GLP-1 değerinin psöriazis ve kontrol hastalarını ayırmada anlamlı ($p<0.05$) etkinliği bulundu (Şekil 36).

Aktif sigara kullanan grupta GLP-1 değerinin psöriazis ve kontrol hastalarını ayırmada anlamlı ($p<0.05$) etkinliği gözlendi (Şekil 36).

Aktif sigara kullanmayan grupta GLP-1 değerinin psöriazis ve kontrol hastalarını ayırmada anlamlı ($p<0.05$) etkinliği izlendi (Şekil 36).



Şekil 36: Serum GLP-1 değerinin psöriazis hasta ve kontrol gruplarını ayırmadaki etkinliği

5.TARTIŞMA

Dünya genelinde psöriazis prevalansı, bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte %2 olarak kabul edilmektedir. Genetik ve çevresel faktörlerin etkin olduğu psöriazis hastalarında en önemli patogenez, immün sistemde görevli hücre ve mediyatörlerin epidermal keratinositler arasındaki anormal etkileşim ve bunun sonucunda keratinositlerde görülen anormal çoğalma ve farklılaşmadır. Cilt tutulumunun yanı sıra, hipertansiyon (HT), insülin direnci, tip II diyabetes mellitus (DM), dislipidemi, obezite gibi çoklu metabolik komorbiditelerle ilişkilendirilmiştir.

Literatürde, birçok kez Tip 2 DM tedavisinde kullanılan GLP-1 analoglarının, psöriazis hastalarında iyileştirici etkisi gösterilmiştir. Ayrıca psöriazis plaklarından alınan punch biyopsi örneklerinde artmış GLP-1R ekspresyonu tespit edilmiştir. Ancak bildiğimiz kadarıyla, psöriazis hastalarında serum GLP-1 düzeyi ile ilgili net bir çalışma mevcut değildir. Bizim çalışmamızda psöriazis hastalarında açlık serum GLP-1 düzeyini araştırmak amacıyla, 100 psöriazis hastası (metabolik sendrom tanısı alanlar ve almayanlar) ve 50 sağlıklı gönüllüden oluşan toplam 150 katılımcının, serum GLP-1 düzeyleri incelendi. Kontrol grubu ile kıyaslandığında psöriazisli hastalarda serum GLP-1 düzeyi anlamlı derecede düşük bulundu.

Psöriazis hastalığının tedavisini optimize etmek için güvenilir biyobelirteçlerin tanımlanması ve doğrulanması çok önemlidir. Biyobelirteçler hastalık teşhisine yardımcı olabilir, tedavi yanıtını tahmin edebilir ve terapotik kararı yönlendirebilir. Ayrıca biyobelirteçler eşlik eden komorbid durumları öngörmek ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerine olanak sağlamak açısından da önem teşkil etmektedir (223). Psöriazis hastalığı ve serum GLP-1 düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırdığımız bu çalışmada, amacımız; özellikle GLP-1'in, psöriazis hastalık şiddeti, erken tanı ve tedavi, eşlik eden komorbid durumlarla (HT, DM, dislipidemi, KVH, NAYKH, maligniteler) ilişkisini öngörmede etkili bir biyolojik belirteç olup olamadığını ortaya koymaktır. Ayrıca, GLP-1 bazlı tedavilerin glukoz hemostazisi yanında, immünmodülatör etkisi olabileceğini ve gelecekte psöriazis hastalarında idame tedavi olarak gündeme gelebileceği konusunda bakış açısı sunmaktır.

De Luis ve arkadaşlarının, obez hastalarda, açlık serum GLP-1 düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada, metabolik sendromun eşlik ettiği obez hastalarda GLP-1 düzeyi, eşlik etmeyenlere göre anlamlı derece daha düşük bulunmuştur. Daha yüksek GLP-1 düzeyine sahip obez hastalar, total kolesterol, LDL ve sistolik kan basıncı değerleri daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Metabolik sendrom komponentleri ile GLP-1 düzeyi arasındaki ilişki göz önünde bulundurulduğunda, yapılan lojistik analizde GLP-1 düzeyi, metabolik sendromdan koruyucu bir faktör olarak gösterilmiştir (232). Aynı şekilde çalışmamızda, serum GLP-1 değerinin, çoklu değişken model lojistik regresyon analizinde, psöriazis hastalığı ve sağlıklı gönüllülerin ayrımında, anlamlı-bağımsız etkinliği saptandı. GLP-1 düzeyinin psöriazis hastalığında istatistiksel olarak ters korelasyon gösterdiği, klinik

olarak da koruyucu etkisi olabileceği düşünülebilir. Metabolik sendromun açlık serum GLP-1 seviyesi üzerindeki bu etkisi göz önüne alındığında, araştırmamızda psöriazis hastaları metabolik sendrom tanısı alanlar ve almayanlar olmak üzere ayrıca iki gruba daha ayrıldı. Buradaki esas önemli nokta, psöriazisin kendisinin de metabolik sendromda olduğu gibi açlık serum GLP-1 düzeyine etkisi olup olmadığını ortaya koymaktı. Fakat araştırmamızda psöriazis ile metabolik sendromun eşlik ettiği hasta grubu ile metabolik sendromun eşlik etmediği psöriazis hasta grubu arasında açlık serum GLP-1 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Fakat metabolik sendromun eşlik etmediği psöriazis hastalarında da kontrol grubuna göre serum GLP-1 düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulundu. Serum GLP-1 düzeyleri psöriazis hastalarında eşlik edebilecek erken dönem metabolik sendromu öngörmede, bir biyolojik belirteç olabilir. Gelecekte psöriazis hastalarında metabolik sendrom tanısı açısından tarama yöntemi olarak kullanılabilir. Uzun dönemde bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Literatürde GLP-1 üzerinden etki eden ilaçların (GLP-1 analogları); iştahı azaltıcı, tokluğu indükleyici, vücut ağırlığını azaltıcı, dislipidemiyi kontrol edici etkisi ortaya konmuştur. Ayrıca bu ajanlar adenozin 5'-monofosfat (AMP) ile aktive olan protein kinaz (AMPK) aktivasyonu ile, antiinflamatuar ve antiaterojenik etki gösterirler. Böbrek ve böbrek dışı etkileri ile de hipertansiyon (HT) üzerine de iyileştirici etkileri mevcuttur. Bundan dolayı GLP-1 agonistleri gelecekte metabolik sendrom tedavisinde de alternatif olarak gündeme gelebilir (233). Başka bir çalışmada, egzersiz ve liraglutide tedavi kombinasyonu, MetS şiddeti, android yağ yüzdesi, yüksek sensitiviteli CRP (hsCRP) düzeyini kontrol grubuna kıyasla azaltmıştır (234). Özellikle hsCRP üzerindeki bu etkisi, liraglutide tedavisinin, kronik inflamasyona bağlı klinik durumlar üzerine iyileştirici etki edebileceğini düşündürebilir. Çalışmamızda hastalarda hsCRP yerine rutin CRP tetkik edildi. Psöriazis hastalarında, sağlıklı gönüllülere göre serum CRP seviyesi anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Liraglutide tedavisinin hsCRP üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, psöriazis hastalarında CRP düzeyini düşürücü ve klinik durumlarda iyileştirici etkisi olabileceği düşünülebilir. Belki, yakın gelecekte GLP-1 analoğu adayı olan hastalar için tedavi öncesinde GLP-1 seviyelerin ölçülmesi gündeme gelebilecektir. Psöriazis hastaları için de aynı durum geçerli olabilir. Bu nedenle bu çalışma bu hususta yol gösterici olabilmesi nedeniyle önem teşkil etmektedir.

Akne vulgaris hastalarında serum inkretin (GLP-1, GIP) seviyelerinin araştırıldığı bir çalışmada, akne vulgaris hastalarında, açlık insülin düzeyi ve insülin direnci sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bildirilmiştir. Akne vulgaris hastalarında bakılan açlık serum GLP-1 düzeyini incelendiğinde, insülin direncinin yüksek olduğu akne hastalarında serum GLP-1 düzeyi daha düşük bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada yüksek serum GLP-1 düzeyi, insülin direnci üzerine koruyucu faktör olarak kabul edilmiştir (235). Aynı şekilde çalışmamızda yapılan Spearman korelasyonunda, GLP-1 düzeyi ile glukoz, insülin ve HOMA-IR değerleri arasında anlamlı bir negatif korelasyon tespit edildi. Serum GLP-1 düzeyi düşüklüğü, hastalarda insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı ve DM için prediktif bir belirteç olabilir. Ayrıca serum GLP-1 düzeyi, DM'un psöriazis hastalarında erken tanı ve uzun dönemde organ tahribatını engellemesini öngörmede önemli bir parametre olabilir.

Psöriazis hastalığına eşlik eden komorbid durumlarda, açlık serum GLP-1 seviyesi düşüklüğü ve koruyucu etkisi göz önüne alındığında, psöriazis hastalığında da açlık serum GLP-1 düzeyinin düşük olabileceği ve aynı zamanda yüksekliğinin koruyucu bir faktör olarak değerlendirilebileceğini düşünülebilir. Nitekim çalışmamızda, psöriazis hasta grubunda (metabolik sendromun eşlik ettiği ve etmediği) açlık serum GLP-1 seviyeleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca yapılan çalışmamızda yapılan ROC analizinde GLP-1'in 565 pg/ml cut off değeri, psöriazis hastalarını ayırt etmede, sensitivitesi %60, pozitif prediktif değer %90,9, spesifitesi %88, negatif prediktif değer %52,4 olarak saptandı. Psöriazis hastalığının tanısını koymada, fizik muayene ve histopatolojik tetkiklerin yanında, serum GLP-1 seviyesinin de kullanılabileceğini ve psöraizis hastalarında tanı koymada laboratuvar tetkiki olarak değerlendirilebileceğini düşünüyoruz.

MetS ve psöriazis arasındaki ilişki gözlemsel çalışmalarda literatürde defalarca teyit edilmiştir. MetS prevalansı psöriazis hastalarında %20-50 arasında değişmekle birlikte, şiddetli psöriazis hastalarında sıklığı artmaktadır. Bundan dolayı özellikle metabolik komponentlerin eşlik ettiği psöriazis hastalarında, sistemik konvansiyonel ve biyolojik tedaviler dikkatli kullanılmalıdır. Siklosporin serum lipid, glukoz seviyeleri üzerine olumsuz etkileri olabileceği gibi, arteryal tansiyonu artırabilir ve daha da kötüleştirebilir. Asitretin de siklosporine benzer şekilde, hipertrigliseridemiye ve hiperkolesterolemiye neden olabilir

(124). Herron ve arkadaşları, yakın zamanda yapılan geniş bir kesitsel analizde psöriazis hastlarında obezite prevalansının psöriazis olmayan hastalara göre analamlı derece yüksek tespit edilmiştir. Ek olarak obez psöriazis hastalarında hastalık şiddetinin arttığı görülmüştür. Ayrıca obezite psöriazis hastalarında konvansiyonel sistemik tedaviyi zorlaştırmaktadır. Obezite ile ilişkili olan alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ve steatohepatit gibi durumlar metotreaksat tedavisi açısında göreceli kontraendikasyonlardır. İnfliksimab gibi birçok biyolojik tedaviler, etkinlik açısından hastanın kilosuna göre doz hesabı yapılmasını gerektirmektedir (236). Başka bir çalışmada, VKİ'deki artışlar psöriazis gelişme riskiyle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca kilo alımı ve yüksek bel çevresi psöriazis insidans artışına sebep olabilmektedir. Obezite ve yüksek VKİ, psöriazis hastalarında tedavi yanıtını da etkilemektedir. Bundan dolayı psöriazis hastalarının kilo vermesi PAŞİ skorlarında iyileşme ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (230). GLP-1'in psöriazis'e eşlik eden komorbid durumların önemini vurgulayan başka bir çalışmada, obezitenin ve Tip 2 DM'un eşlik ettiği psöriazis hastalarında, yapılan gastrik bypass cerrahisi sonrası psöriazis lezyonlarında belirigin iyileşme ve ameliyat sonrasında GLP-1 düzeyinde 20 kat artış, Tip 2 DM semptomlarının iyileşme bildirilmiştir (11). Çalışmamızda, psöriazis hastalığı olan ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere iki grupta incelediğimizde, psöriazis hasta grubunda; kilo, VKİ, bel çevresi, sistolik ve diyastolik basınç ölçümleri, glukoz, insülin, HOMA-IR değeri, CRP, ALT, trigliserid değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Serum HDL düzeyleri ise sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu durum bize psöriazis hastalarında metabolik komponentlerin, sağlıklı gönüllülere göre anlamlı olarak daha sık eşlik ettiğini gösterdi. Yukarıda bahsedildiği gibi bu birliktelik tedavi anlamında da daha dikkatli olmamızı gerektirebilir. Konvansiyonel ve biyolojik tedavilerin, MetS birlikteliği olan psöriazis hastalarında kullanım kısıtlılığı, GLP-1 agonist tedavilerin psöriazis hastalarının adjuvan tedavisinde daha önemli hale getirmektedir. Ayrıca biyolojik tedavilerin artan maliyet yükü göz önüne alındığında, GLP-1 agonistlerin daha ekonomik olabileceğini düşünmekteyiz. Kilo, insülin direnci, serum lipid parametreleri, aterial kan basıncı üzerine olumlu etkisi olan GLP-1, psöriazis hastalarında prognostik belirteç olarak düşünülebilir ve tarama testi olarak gelecekte psöriazis hastalarında rutin tetkikler arasına girebilir.

Costanzo ve arkadaşları, Tip 2 DM ve psöriazis birlikteliği olan 73 yaşında erkek hastada, bir taşla iki kuş prensibine atıfta bulunarak, daha önce topikal tedaviler, adalimumab, metformin tedavisi alan hastanın tedavisine GLP-1 reseptör agonisti olan semaglutide eklemişlerdir. Semaglutide başlangıç dozu haftada 0.25mg olarak başlanılmış (4 hafta boyunca), daha sonra haftada 0.5 mg'a çıkılmış (12 hafta boyunca), sonra idame doz olarak haftada 1 mg olacak şekilde devam edilmiştir. Semaglutide, HbA1c değerinde iyileşmeye ve yan etki olmaksızın kilo kaybına neden olmuştur. PAŞİ değerinde 4 aylık tedavi sonrasında 32.2'den 8'e, 10 ay sonra da ise 2.6'ya düşüş gösterilmiştir. Ayrıca 10 aylık tedavi sonunda, DYKİ'ini 26'dan 0'a düşürerek, hastanın tedaviden memnuniyeti ortaya koymuşlardır (8). Reid ve arkadaşları tarafından yapılan bir olgu paylaşımında, 54 yaşında erkek hastada obezite ve psöriazis birlikteliği olan ve geçmiş tıbbi öyküsünde; adalimumab, etanersept, efalizumab, siklosporin, metotreksat, asitretin, DUVB tedavileri bulunmaktaydı. Bu bahsedilen tedavilerin etkisiz kalması üzerine, tekrar hastaya 50 mg asitretin tedavisi başlanılmasına karar verilmiştir. Hastanın PAŞİ: 14.2, DYKİ skoru 25 olarak değerlendirilmiştir. Hastanın DM tanısı olmamasına rağmen, insülin değeri: 24.2 mU/L (2-15 mU/L), HOMA-IR değeri 6.02 (0-2) yüksek olmasından ötürü, hastaya başlangıç dozu olarak günde 0.6 mg subkutan liraglutide tedavisi başlanılmış, 6 ay sonra düzenli olarak 3 mg'a çıkılmıştır. 1 yıllık liraglutide ve asitretin tedavi kombinasyonunu sonucunda, PAŞİ: 7.6'ya, DYKİ değeri 12'ye düşmüştür. Sonuç olarak liraglutide psöriazis hastalarında alternatif bir seçenek olabileceğini yazarlar bildirmiştir (237). İnsülin direncinin yüksek olduğu, tedaviye dirençli psöriazis hastalarında da GLP-1 agonist ilaçlar, idame tedavi seçeneği olarak gündeme gelebilir. Bir vaka sunumunda 15 yıldır psöriazis hastalığı olan ve hiperkolesterolemi, HT, akut miyokard enfarktüsü gibi komorbid hastalıkların eşlik ettiği 59 yaşındaki erkek bir hasta paylaşılmıştır. Psöriatik lezyonların diz, dirsek, elin dorsal kısımları, saçlı deri ve kalçada yoğunlaştığı görülmüştür. Hastaya 0.6 mg/gün liraglutide tedavisi başlanılmış, 1 hafta sonra 1.2 mg/gün, 5 hafta sonra 1.8 mg/gün olarak düzenlenmiştir. Sekiz haftalık tedavi sonunda, hasta cilt lezyonlarının azaldığını, kaşıntılarının hafiflediğini ve pullanma görüntüsünde azalma olduğunu tarif etmiştir (237). Lu Lin ve arkadaşlarının yapmış olduğu randomize kontrollü çalışmada, 12 haftalık liraglutide ile tedavi sonrasında, Tip 2 DM'lu psöriazis hastalarında, PAŞİ ve DYKİ değerleri önemli ölçüde azalmıştır. Histopatolojik olarak, deri hiperkeratozu, ödem, eksüdasyon, telenjiektazi, nötrofil infiltrasyonu, munro mikroabseleri değişken derecelerde

düzelmiştir. Psöriazis plaklarında IL-23, IL-17, TNF-α ekspresyon seviyelerinin önemli derecede azaltmıştır (238). Bundan dolayı liraglutide tedavisi, psöriazis etyopatogenezinde de önemli rol oynayabilir. Buysschaert ve arkadaşları, 61 yaşında DM ve psöriazis birlikteliği olan hastaya bir GLP-1 analogu olan exenatide tedavisi başlamışlarıdır. 12 aylık süre sonunda PAŞİ skoru 12'den, 3-4'e düşerek anlamlı bir fark göstermiştir. Exenatide tedavisi kesilmesi sonrası, PAŞİ skorunda tekrar 10 ve üzerine yükseliş gözlenmiştir (237). Bundan dolayı GLP-1 agonistlerinin literatürde psöriazis hastalarında olumlu etkisi, çalışmamızda psöriazis hastalarında serum GLP-1 düzeyinin düşük tespit edilmesi, GLP-1 analoglarının bu hastalarda tamamlayıcı ajan olarak ele alınması gerektiğini düşünüyoruz.

Literatürde, GLP-1 üzerinden etki eden ilaçların psöriazis üzerine iyileştirici etkisi ortaya koyulmuştur. Fakat bu etkisini, iştah azaltıcı, kilo verdirici, glukoz metabolizması üzerinde olumlu etkisi üzerinden; obezite, DM, metabolik sendrom gibi komorbid hastalıkları tedavi edip, psöriazis hastalığının şiddetinin azalttığı düşünülmekteydi. Son yayınlar göstermektedir ki, GLP-1'in kendisinin de antiinflamatuar etkisinin olabileceği ortaya koyulmuştur. GLP-1'in psöriazis üzerine iyileştirici etkisi, sadece glisemik kontrol ve kilo kaybı ile açıklanamamaktadır. Bu yüzden GLP-1 etkisine yönelik alternatif hipotezler geliştirilmiştir. Bu hipotezlerde en ilgi çekici olanı ise immünomodülatör etkidir. Bu etkilerden bazıları, özellikle yapılan çalışmalarda vurgulanan, psöriazis plaklarındaki değişmez doğal öldürücü T hücresi (İNKT) hücre infiltrasyonunu, dermal γδ T hücre sayısında, IL-17 mRNA ekspresyonunda azaltıcı etkisi olarak örneklendirilebilir (9). GLP-1 reseptör ekspresyonu, böbrek, akciğer, kalp, hipotalamus, endotel hücreleri, nöronlar, astrositler, mikroglia gibi (pankreas beta hücreleri dışında da) hücre veya organlarda yaygın olarak tespit edilmiştir. Bu reseptör ekspresyonun yaygınlığı, GLP-1'in glukoz metabolizması dışında, farklı aktivitelerinin olabileceğinin düşündürmektedir. GLP-1 pankreas adacık hücreleri ve yağ dokusu üzerinde antiinflamatuar etki göstererek diyabette glukoz seviyesinin düşürülmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (239). GLP-1 analoglarının ekstrapankreatik özellikle immün sistem üzerindeki diğer etkilerinden birisi de AMPK aktivasyonu sağlayarak makrofaj migrasyonunu inhibe edebilmesidir (8). Bu yüzden endojen GLP-1 ve GLP-1 agonist tedavilerin, psöriazis gibi metabolik sendromun eşlik ettiği kronik inflamatuar hastalıklarda kullanılmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Psöriazis, DM, HT, obezite birliktelik gösteren hastalıklardır ve bu birliktelik altta yatan

kronik devamlı inflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Sadece kilo verdirici, glukoz metabolizma düzenleyici, iştah azaltıcı etkileri ile metabolik komorbid durumları düzenleyen klasik etkilerinin yanında, altta yatan inflamasyona etki etmesi GLP-1 bazlı tedavilerin gelecekte daha da önemli hale geleceğini düşündürmektedir. Özellikle immünmodülatör etkisinin üzerine daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yapılan fare deneylerinde, dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) inhibitörü olan sitagliptin tedavisi, pankreas adacıklarında, monosit kemotaktik protein (MCP), IL-6, IL-12, IFN-γ ile indüklenen protein 10 (IP-10) dahil olmak üzere inflamatuar genlerin ekspresyonunu önemli ölçüde azaltmış ve adacık hücrelerinde glukoz ile uyarılan insülin sekresyonunu iyileştirmiştir. GLP-1 üreten rekombinant adenovirüsün farelere uygulanması sonucunda, nükleer faktör-kappa B (NF-κB) aktivasyonunu ve ERK1/2 c-jun N-terminal kinazların fosforilasyonunu inhibe ederek, TNF-α, IL-6, MCP-1 üretimini azaltmıştır. Vildagliptin tedaivisi, diyabetik farelerde, TNF-α seviyesini düşürücü etki göstermiştir. Sitagliptin, yüksek yağlı diyet ile indüklenmiş obez farelerde, yağ dokusunda inflamatuar sitokin genlerini ve makrofaj infltrasyonu için gerekli mRNA ekspresyonunu azaltmıştır. Bu sonuçlar göstermektedir ki, GLP-1 bazlı tedaviler inflamatuar sitokinleri süprese edip, pankreasta antiinflamatuar mediyatörlerin üretimini artırmaktadır (239). Hogan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, obez bireyler zayıf bireyler ile karşılaştırıldığında, dolaşımdaki doğal öldürücü hücre sayısı ve işlevinin azaldığı ve ayrıca omentumda daha düşük İNKT hücresi birikimine sahip olduğunu göstermişlerdir. İNKT hücreleri doğuştan gelen çoklu immünoregülatuar işlevi olan, T hücrelerinin nadir bir alt kümesidir. İmmün sistemde işlevi, ‘‘İsviçre çakısına’’ benzetilmiştir. Bunun sebebi uyarılma üzerine İNKT hücreleri, hem proinflamatuar (Th1 ve Th17) hem de antiinflamatuar (Th2) bir eğilime doğru yönlendiren çoklu sitokinleri hızla üretebilir. İNKT hücreleri, psöriazis, maligniteler, artrit gibi obezite ile ilişkili çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynar. İnkretin yolağı diyabet ve obezite için terapotik hedeftir. Hogan ve arkadaşları, obez, Tip 2 DM olan psöriazis hastalarında, GLP-1 tedavisinin, kilo kaybı ve glisemik kontrol olmadan önce, psöriazis semptomlarında belirgin iyileşme gözlemlemiştir. Bunu GLP-1’in özellikle İNKT hücreleri gibi doğuştan gelen immün sistem hücreleri ile etkileşime girerek, etkisini gösterdiğini varsaymışlardır. Altı haftalık liraglutide tedavisi sonrasında, dolaşımdaki İNKT hücre sayısı artarken, psöriazis plaklarında İNKT hücre sayısı azalmıştır. İNKT hücreleri

GLP-1R bakımından zengindir. Endojen ve GLP-1 bazlı tedaviler, İNKT hücrelerinde in vitro sitokin üretimini durdururken, sitotoksisite fonksiyonunu etkilemezler. Bu yüzden GLP-1 için immünsüpresif etki yerine immünmodülatör etkisi olduğu düşünülebilir. Önceki çalışmalarda, psöriatik keratinositlerin, İNKT hücrelerine glikolipid antijeni sunan molekül olan CD1d bakımından zengin olduğu ve psöriazisli bir hastadan alınan CD1d reaktif T hücre hattının bir fare modelinde psöriazisi indüklediği gösterilmiştir. GLP-1'in bağışıklık hücresi alt kümelerindeki modülatör etkileri, bir dizi inflamatuar ve otoimmün durum için kritik öneme sahip olabilir. Glukoz metabolizması üzerindeki etkileri haricinde, kardiyoprotektif, nöroprotektif, antiinflamatuar etkilerinin de bulunması GLP-1'in birçok hastalık tedavisinde gündeme gelmesini sağlayabilir (240). Son yapılan çalışmalar bağışıklık hücresi alt popülasyonlarında, yaygın GLP-1R ekspresyonları gösterilmiştir. Hogan ve arkadaşları, GLP-1 reseptör (GLP-1R) agonistlerinin lenfosit popülasyonunda, cAMP düzeyini artırdığını göstermişlerdir. Başka bir fare deneyinde, GLP-1R agonistleri'nin regülatuar T hücrelerini artırdığını tespit etmişlerdir. Dolayısıyla GLP-1R yerleşimi sebebiyle, GLP-1 hormonunun, lenfosit proliferasyonunda ve bu proliferasyonun kontrolünde görevli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca fare derisinden izole edilen RNA'da GLP-1R ve GcG mRNA transkriptleri izole edilmiş, yapılan immünohistokimyasal incelemde, GLP-1R'nin epidermiste kıl foliküllerine komşu bölgelerde lokalize olduğu bildirilmiştir. GLP-1'in kilo kaybı ve iştah kesici etkisi dışında, psöriazis lezyonlarındaki iyileşme üzerindeki farklı mekanizmalar üzerinden etkisi gelecekteki en önemli soru olmaya devam etmektedir. Çünkü hipokalorik diyet sonrasında, psöriazis hastalarındaki kilo kaybı dahi sistemik inflamasyonu baskılayıcı etkisi ve hastalık aktivite skorlarında anlamlı iyileşme sağlayabilir (230). GLP-1R'leri pankreas adacık hücreleri, endotel hücreleri, nöronlar, adipositler gibi birçok hücrede bulunmaktadır, son çalışmalar keratinositlerin de GLP-1R eksprese ettiğini göstermiştir. GLP-1R agonisti olan liraglutide, adenozin 5'-monofosfat (AMP) ile aktive olan protein kinaz (AMPK) aracılığıyla endotel hücrelerindeki inflamasyonun baskılanmasında ve endotel disfonksiyonunun iyileştirilmesinde rol oynadığı bildirilmiştir. Jing Yang ve arkadaşları, lipopolisakkarit (LPS) ile keratinositlerdeki inflamatuar yanıt indüklenerek, liraglutide'in keratinosit apoptozisi ve inflamasyonu üzerindeki etkileri araştırmıştır. Bu araştırmada, liraglutide, ölümsüz keratinosit hücre dizisinde (HaCaT) proliferasyonu azalttığı, makrofaj göçünü inhibe ettiği, AMPK aracılığıyla LPS ile indüklenen inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir. NF-κB yolu, çok sayıda patolojik durum için,

önemli bir proinflamatuar sinyal yolu olarak kabul edilmektedir. Psöriazis patogenezinde önemli olan diğer inflamatuar yolak ise, JAKSTAT yolağıdır. STAT3, akut faz reaktanları'ndan (AFR) olan, IL-6'nın ana aracısı olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada, liraglutide tedavisinin, LPS ile indüklenen NF-κB, JAK2, STAT3 fosforilasyonunu inhibe edebileceği vurgulanmıştır. Ayrıca, liraglutide kullanan psöriazis hastalarında, TNF-α, IL-6 salınımını, makrofaj migrasyonunun azaldığı ve AMPK aracılığıyla endotel disfonksiyonunu iyileştirebildiği gösterilmiştir (241). Literatürdeki diğer çalışmalarda, GLP-1R agonisti olan liraglutide ile tedavi sonrasında, TNF-α ile indüklenen sitokin salınımını azalttığını gösterilmiştir. TNF-α, NF-κB aracılığıyla inflamasyonu artırır, GLP-1'e yanıt olarak araştırmalar NF-κB aktivasyonun inhibe edildiği ortaya koyulmuştur. Diğer bir immünolojik mekanizma, fosfatidilinositol-4,5-bifosfat-3-kinaz yolunun inhibisyonu yoluyla kemokin kaynaklı CD-4 pozitif lenfosit göçünü engellemesidir. Bundan dolayı, GLP-1'in özellikle ekstrapankreatik etkileri, immün sistem üzerine etkileri üzerine eğilim gün geçtikçe artış göstermektedir. Diğer olası immünolojik mekanizma, inkretin bazlı tedavi sonrası, dermal γδ T hücrelerinde ve IL-17 mRNA ekspresyonunda azalmadır. PAŞİ skorundaki azalma ile γδ T hücrelerindeki azalmanın korelasyon göstermesi yukarıdaki hipotezi güçlendirmektedir (229). Yukarıda bahsedildiği gibi psöriazis patogenezinde etkisi olduğu bilinen TNF-α ve IL-17 gibi sitokinlerin, GLP-1 agonistleri ile azaldığı gösterilmiştir. Bundan dolayı GLP-1 agonist tedavilerin psöriazisin birçok farklı patogenezine etki edebilecek potenste olabileceğini düşünülmektedir. Antiinflamatuar, immünmodülatör ve metabolizma üzerine etkileri göz önünde bulundurulduğunda, psöriazis hastalarında birçok aşamada etkinliği olabileceği öngörülmektedir.

Faurschou ve arkadaşları, psöriazis plaklarında, sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslayarak biyopsi örneklerinde GLP-1R gen ekspresyon analizi yapmışlardır. Altı psöriazis hastasının plaklarından alınan deri punch biyopsilerinin beşinde GLP-1R ekspresyonu gözlenirken, bir punch biyopsi örneğinde ise gözlenmemiştir. Bunun sebebinin hastanın topikal olarak kalsipotriol/betametazon tedavisi kullanması olarak bildirilmiştir. Aynı psöriazis hastalarından etkilenmemiş deriden alınan punch biyopsi örneklerinde, beş hastada GLP-1R ekspresyonu gözlenmezsen, sadece bir hastada GLP-1R ekspresyonu gözlenmiştir. GLP-1 ekspresyonu gözlenen hastanın, aynı zamanda psöriatik artriti olduğu belirtilmiştir. Altı sağlıklı gönüllüden alınan punch biyopsi örneklerinde sadece bir hastada

GLP-1R ekspresyonu gözlenmiştir. Bu hastanın diğer gönüllülerden farklı olarak, sigara içtiği belirtilmiştir. Tüm bulgular göz önüne alındığında, GLP-1 agonisti tedaviler, gelecekte psöriazis hastaları için, bilhassa kronik inflamasyonu tetikleyen komorbid hastalıkların varlığında, konvansiyonel tedavi dışında seçenek olarak gündeme gelebilir (242). GLP-1'in immünsüpresyondan ziyade, immünmodülatör bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Ancak mevcut güncel durumda psöriazis tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu immünsüpresif etkilidir. Bu tedavilere bağlı morbidite, mortalite ve maliyet gibi durumlar göz önünde bulundurulduğunda, GLP-1 agonist tedaviler maliyet ve güvenli kullanım açısından, konvansiyonel tedavilerin yerine/tamamlayıcı tedavi olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.

GLP-1 analoglarının, dokulardaki inflamatuar sitokin üretimini ve bağışıklık hücrelerinin sayısını azaltarak, deri, karaciğer, vasküler sistem, beyin ve böbrek üzerinde antiinflamatuar etki gösterdiği bildirilmiştir. Yapılan bir metanalizde, liraglutide tedavisi sonrası, PAŞİ skorunda 4.33 düşüş göstermiştir. İlk değerle kıyaslandığında bu düşüş anlamlı bulunmuştur. Maksimum Liraglutide dozu 1.8 mg/gün, bununla birlikte immünsüpresif tedavinin kontraendike olduğu, refrakter psöriazis hastalarında günde 3 mg'a kadar yüksek dozla liraglutide tedavisinin faydalı olduğu öne sürülmüştür (243). Bu çalışmada amaç liraglutide tedavi dozu değildir, zira literatürde henüz dozla ilgili yapılan geniş serili çalışmalar ve konsensüs yoktur. Ancak bu çalışma, düşüklüğü saptanan GLP-1'in ufuktaki tedavilerde yol gösterici bir biyobelirteç olabileceğine işaret etmektedir. Bir diğer GLP-1 agonistleri gibi etki gösteren ajanlar, DPP4 inhibitörleridir (sitagliptin, teneligliptin, linagliptin). Bu ajanlar GLP-1 yıkımını engelleyerek, GLP-1 agonistleri gibi antiinflamatuar etki gösterirler. Özellikle sitagliptinin, monositlerde TNF-α ekspresyonunu ve T hücre migrasyonunu önlediği yayınlarda bildirilmiştir. Psöriazis hastalarında epidermis ve dermiste, DPP4 pozitif T hücreleri tarafından infiltre edildiği ve psöriazisli deride fibroblast hücrelerinde artmış DPP4 ekspresyonu gösterdiği bildirilmiştir. DPP4 aynı zamanda T hücresi ve monosit aktivasyonunun belirteci ve otoimmün hastalıkların göstergesi olarak gösterilmiştir (244). Bu çalışma sonucuna göre DPP4 inhibitörleri hem direkt hem de indirekt olarak doku ve kanda GLP-1 düzeyini artırmaktadır. Bizim çalışmamızda da GLP-1 düzeyi metabolik sendromu olan ve olmayan psöriazis hastalarında düşük saptanmıştır. Görüleceği üzere GLP-1 düzeyi psöriziste oldukça önemli bir noktada

yer almaktadır ve birçok çalışmada etkisi farklı yolak, mekanizma ve ilişkiler ile gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle kendisi ve/veya ailesinde risk faktörü yüksek olan bireyler bu belirteç ile taranarak ileride oluşabilecek sekeller ve ek komorbiditeler engellenebilir. Bu nedenle bu konuda çok merkezli ve yüksek hasta sayılı çalışmalar planlanmalıdır.

Endojen GLP-1, daha çok yağ ve karbonhidrattan zengin gıda alımına yanıt olarak, distal bağırsaktaki (ileum, kolon) L hücrelerinden salınır. Normal bireylerde besin alımından 5-10 dakika sonra yükselmeye başlar, 60 dakika sonra zirve değerine ulaşır ve yaklaşık 6 saat sonra başlangıç seviyesine döner. Dolayısıyla GLP-1 değerinin periferik venöz sistem yerine karaciğer portal dolaşımında ölçülmesi muhtamelen daha sağlıklı veri elde edilmesini sağlayabilir. Çalışmamızda açlık (bazal) GLP-1 seviyeleri değerlendirilmiş olup, postprandiyal GLP-1 seviye değişimi hakkında herhangi bir yorum yapılamamıştır. Psöriazis hasta grupları (metabolik sendrom tanısı alan ve almayan) arasında bazal GLP-1 düzeylerinde anlamlı farklılık olmaması buna bağlanabilir. Hastaların beslenme tarzı (akdeniz diyeti, fastfood) irdelenmemiş olup, laboratuvar değerlerine etkisi olduğu düşünülebilir. Ayrıca hasta sayısının daha fazla olması ve çalışmanın multimerkezli bir çalışma olarak planlama yapılması durumunda, sonuç açısından daha anlamlı verilere ulaşım sağlanabilirdi. Metabolik sendrom risk faktörlerini değerlendiren karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümü ve diğer inflamatuar belirteçlerden olan IL-17, IL-23 gibi parametreler bakılması, spearman korelasyonunda daha anlamlı sonuçlara ulaşmamızı sağlayabilirdi. Hasta sadece 1. Vizitte görülmüş olup, uzun dönem takibi yapılmamıştır, ilk vizitte kan alım işlemi ve dermatolojik muayenesi yapılmıştır. GLP-1 ile psöriazis şiddet indeks verileri (PAŞİ, DYKİ) ile aralarındaki korelasyon açısından uzun dönem hasta takibi yapılması durumunda, daha sağlıklı ve anlamlı verilere ulaşılması muhtemel olabilir.

6. SONUÇ

1- Psöriazis hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre serum GLP-1 değerleri anlamlı olarak daha düşük bulundu.

2- Metabolik sendromun eşlik ettiği psöriazis hastaları ile metabolik sendromun eşlik

etmediği psöriazis hastaları arasında GLP-1 düzeyi açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi.

3- Çalışmamızda yapılan ROC analizinde, GLP-1 565 pg/ml cut off değeri, psöriazis hastalarının ayırıcı tanısında, sensitivitesi %60, pozitif prediktif değeri %90.9, spesifitesi %88, negatif prediktif değeri %52,4 olarak saptandı. Gelecekte psöriazis hastalığının tanısı ve taramasında rutin laboratuvar tetkikleri arasına girebileceğini düşünüyoruz.

4- Serum GLP-1 değerinin, çoklu değişken model lojistik regresyon analizinde, psöriazis hastalığı üzerine, anlamlı-bağımsız etkinliği saptandı. İstatistiksel olarak negatif korelasyon gösteren GLP-1 düzeyi, klinik olarak psöriazis hastalığı üzerine koruyucu etkisi olabileceği düşünülebilir.

5- Psöriazis hastalık şiddeti (PAŞİ, DYKİ) ile GLP-1 serum düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Çalışma gruplarında ölçülen serum GLP-1 düzeyi ile, glukoz, insülin, HOMA-IR değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi. Serum GLP-1 seviyesinin insülin direnci ve DM üzerine koruyucu etkisi olduğu düşünülebilir. Özellikle psöriazis hastalarında, DM'un erken tansı için serum GLP-1 düzeyi tarama açısından bakılabilir.

6- Metabolik sendrom tanı kriterlerinin (bel çevresinin yüksek ölçülmesi, trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü, açlık glukoz yüksekliği, sistolik ve diastolik kan basıncı yüksekliği) özellikle psöriazis hastalarında, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla eşlik ettiği görüldü.

7- Çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla psöriazis hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre serum GLP-1 seviyesinin kıyaslandığı ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Literatürde GLP-1'in metabolik sendrom ilişkisi, insülin direnci üzerine etkisi ortaya konmuştur. GLP-1 bazlı tedavilerin, glukoz metabolizması üzerine etkisinin yanında birçok sistemik etkisi mevcuttur. GLP-1'in etki mekanizmasının aydınlatılması için halen birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

8- GLP-1 analoglarının, gelecekte psöriazis hastalığında yeni bir idame tedavi yaklaşımı

olabileceğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. Vol. 20, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2019.

2. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. Journal of Investigative Dermatology. 2013;133(2):377–85.

3. M Griffiths CE, Armstrong AW, Gudjonsson JE, W N Barker JN. Psoriasis [Internet]. Vol. 397, www.thelancet.com. 2021. Available from: www.thelancet.com

4. Garbers LEF de M, Slongo H, Fabricio LHZ, Schmitt JV, Bonalumi Filho A. Incidence, clinical manifestations and clipping of nail psoriasis in the dermatology center of the Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. An Bras Dermatol. 2016 May 1;91(3):300–5.

5. Pannu S, Rosmarin D. Psoriasis in Patients with Metabolic Syndrome or Type 2 Diabetes Mellitus: Treatment Challenges. Am J Clin Dermatol. 2021 May 1;22(3):293–300.

6. Shapiro J, Cohen AD, David M, Hodak E, Chodik G, Viner A, et al. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: A case-control study. J Am Acad Dermatol. 2007 Apr;56(4):629–34.

7. Ahern T, Tobin AM, Corrigan M, Hogan A, Sweeney C, Kirby B, et al. Glucagon-like peptide-1 analogue therapy for psoriasis patients with obesity and type 2 diabetes: A prospective cohort study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2013 Nov;27(11):1440–3.

8. Costanzo G, Curatolo S, Busà B, Belfiore A, Gullo D. Two birds one stone: Semaglutide is highly effective against severe psoriasis in a type 2 diabetic patient. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2021 Jan 1;2021(1).

9. Buysschaert M, Baeck M, Preumont V, Marot L, Hendrickx E, Van Belle A, et al. Improvement of psoriasis during glucagon-like peptide-1 analogue therapy in type 2 diabetes is associated with decreasing dermal γδ T-cell number: A prospective case-series study. Vol. 171, British Journal of Dermatology. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 155–61.

10. Faurschou A, Pedersen J, Gyldenløve M, Poulsen SS, Holst JJ, Thyssen JP, et al. Increased expression of glucagon-like peptide-1 receptors in psoriasis plaques. Vol. 22, Experimental Dermatology. 2013. p. 150–2.

11. Faurschou A, Zachariae C, Skov L, Vilsbøll T, Knop FK. Gastric bypass surgery: Improving psoriasis through a GLP-1-dependent mechanism? Med Hypotheses. 2011 Dec;77(6):1098–101.

12. De Luis DA, Aller R, Conde R, Primo D, Castro MJ, Sagrado MG. Basal Glucagonlike Peptide 1 Levels and Metabolic Syndrome in Obese Patients [Internet]. 2012. Available

from: http://jim.bmj.com/

13. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: A brief overview. Vol. 21, Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London. Royal College of Physicians; 2021. p. 170–3.

14. Cowden A, Van Voorhees AS. Introduction: History of psoriasis and psoriasis therapy. 2008.

15. Stokar E, Goldenberg G, Sinai M. The History of Psoriasis Corresponding Author. Vol. 2.

16. Glickman FS. Lepra, psora, psoriasis. J Am Acad Dermatol [Internet]. 1986 May;14(5):863–6. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962286701011

17. Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO. Psoriasis. Vol. 7, Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2012. p. 385–422.

18. Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. Vol. 64, Molecular Immunology. Elsevier Ltd; 2015. p. 313–23.

19. M Griffi ths CE, W N Barker JN. Psoriasis 1 Pathogenesis and clinical features of psoriasis [Internet]. Vol. 370, www.thelancet.com. 2007. Available from: www.thelancet.com

20. Sagoo GS, Rachid Tazi-Ahnini Ã, Jonathan N Barker ÃW, Elder JT, Nair RP, Samuelsson L, et al. Meta-Analysis of Genome-Wide Studies of Psoriasis Susceptibility Reveals Linkage to Chromosomes 6p21 and 4q28-q31 in Caucasian and Chinese Hans Population. 2004.

21. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RDR, Frodsham A, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. Vol. 6, Human Molecular Genetics. Oxford University Press; 1997.

22. Zhou S, Yao Z. Roles of Infection in Psoriasis. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.

23. Skov L, Baadsgaard O. Bacterial superantigens and inflammatory skin diseases.
24. Tomi NS, Kränke B, Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects. J Am Acad Dermatol. 2005 Jul;53(1):67–72.

25. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk factors for the development of psoriasis. Vol. 20, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2019.
26. Masson L, Saillard C, Ping Man SL, Baggio R, Kammerer-Jacquet SF, Adamski H, et al. A pustular psoriasis flare treated with calcium supplementation. JAAD Case Rep. 2021 Jun 1;12:40–5.

27. Formisano E, Proietti E, Borgarelli C, Pisciotta L. Psoriasis and Vitamin D: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 15, Nutrients. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.

28. Roszkiewicz M, Dopytalska K, Szymańska E, Jakimiuk A, Walecka I. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis. Vol. 27, Annals of Agricultural and Environmental Medicine. Institute of Agricultural Medicine; 2020. p. 335–42.

29. Barrea L, Nappi F, Di Somma C, Savanelli MC, Falco A, Balato A, et al. Environmental risk factors in psoriasis: The point of view of the nutritionist. Vol. 13, International Journal of Environmental Research and Public Health. MDPI; 2016.

30. Boyd AS, Neldner KH. The Isomorphic Response of Koebner. Vol. 29.

31. M Griffi ths CE, W N Barker JN. Psoriasis 1 Pathogenesis and clinical features of psoriasis [Internet]. Vol. 370, www.thelancet.com. 2007. Available from: www.thelancet.com

32. Yan D, Gudjonsson JE, Le S, Maverakis E, Plazyo O, Ritchlin C, et al. New Frontiers in Psoriatic Disease Research, Part I: Genetics, Environmental Triggers, Immunology, Pathophysiology, and Precision Medicine. Vol. 141, Journal of Investigative Dermatology. Elsevier B.V.; 2021. p. 2112-2122.e3.

33. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. The Journal of Immunology. 2018 Sep 15;201(6):1605–13.

34. Schleicher SM. Psoriasis: Pathogenesis, Assessment, and Therapeutic Update. Vol. 33, Clinics in Podiatric Medicine and Surgery. W.B. Saunders; 2016. p. 355–66.

35. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current Developments in the Immunology of Psoriasis. Vol. 93, YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE. 2020.

36. Hu P, Wang M, Gao H, Zheng A, Li J, Mu D, et al. The Role of Helper T Cells in Psoriasis. Vol. 12, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2021.

37. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. Vol. 129, Journal of Investigative Dermatology. 2009. p. 1339–50.

38. Rizzo HL, Kagami S, Phillips KG, Kurtz SE, Jacques SL, Blauvelt A. IL-23–Mediated Psoriasis-Like Epidermal Hyperplasia Is Dependent on IL-17A. The Journal of Immunology. 2011 Feb 1;186(3):1495–502.

39. Liang Y, Pan HF, Ye DQ. IL-17A-producing CD8+T cells as therapeutic targets in autoimmunity. Vol. 19, Expert Opinion on Therapeutic Targets. Informa Healthcare; 2015. p. 651–61.

40. Van Der Fits L, Van Der Wel LI, Laman JD, Prens EP, Verschuren MCM. In Psoriasis Lesional Skin the Type I Interferon Signaling Pathway Is Activated, Whereas Interferon-a Sensitivity Is Unaltered. Vol. 122, J Invest Dermatol. 2004.

41. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, et al. Interleukin-22, a TH17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. Nature. 2007 Feb 8;445(7128):648–51.

42. Young HS, Summers AM, Read IR, Fairhurst DA, Plant DJ, Campalani E, et al. Interaction

between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis. Journal of Investigative Dermatology. 2006 Feb;126(2):453–9.

43. Detmar M, Brown LF, Claffey KP, Yeo KT, Kocher O, Jackman RW, et al. Overexpression of Vascular Permeability Factor/Vascular Endothelial Growth Factor and its Receptors in Psoriasis.

44. Costa C, Incio J, Soares R. Angiogenesis and chronic inflammation: Cause or consequence? Vol. 10, Angiogenesis. 2007. p. 149–66.

45. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. Vol. 323, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020. p. 1945–60.

46. Koca TT. A short summary of clinical types of psoriasis. North Clin Istanb. 2016;

47. M Griffi ths CE, W N Barker JN. Psoriasis 1 Pathogenesis and clinical features of psoriasis [Internet]. Vol. 370, www.thelancet.com. 2007. Available from: www.thelancet.com

48. Lo Y, Tsai TF. Updates on the Treatment of Erythrodermic Psoriasis. Psoriasis: Targets and Therapy. 2021 Jun;Volume 11:59–73.

49. Potestio L, Camela E, Cacciapuoti S, Fornaro L, Ruggiero A, Martora F, et al. Biologics for the Management of Erythrodermic Psoriasis: An Updated Review. Vol. 16, Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. Dove Medical Press Ltd; 2023. p. 2045–59.

50. Ramesh Bhat Y, Kakkar S, Balachandran C, Rao L, Roopasree S. Erythrodermic psoriasis. European Journal of Pediatric Dermatology. 2013;23(3):142–4.

51. Kanthraj GR, Srinivas CR, Devi U, Ganasoundari A, Shenoi SD, Deshmukh RP, et al. Quantitative estimation and recommendations for supplementation of protein lost through scaling in exfoliative dermatitis Background Exfoliative dermatitis (ED) can result in protein loss due to scaling causing. 1999.

52. Voigt GC, Kronthal HL, Crounse RG. Cardiac output in erythrodermic skin disease.

53. Grice KA, Bettley FR. Skin Water Loss and Accidental Hypothermia in Psoriasis, Ichthyosis, and Erythroderma. 1967.

54. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, and quality of life. In: Annals of the Rheumatic Diseases. 2005.

55. Spencer RK, Elhage KG, Jin JQ, Davis MS, Hakimi M, Bhutani T, et al. Apremilast in Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 13, Dermatology and Therapy. Adis; 2023. p. 437–51.

56. Ocampo VD, Gladman D. Psoriatic arthritis. Vol. 8, F1000Research. F1000 Research Ltd; 2019.

57. Stober C. Pathogenesis of psoriatic arthritis. Vol. 35, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. Bailliere Tindall Ltd; 2021.

58. Gottlieb A, Merola JF. Psoriatic arthritis for dermatologists. Vol. 31, Journal of Dermatological Treatment. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 662–79.

59. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. Vol. 32, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 1645–51.

60. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. Vol. 31, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 1792–9.

61. Johnston A, Xing X, Wolterink L, Barnes DH, Yin ZQ, Reingold L, et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017 Jul 1;140(1):109–20.

62. Ly K, Beck KM, Smith MP, Thibodeaux Q, Bhutani T. Diagnosis and screening of patients with generalized pustular psoriasis . Psoriasis: Targets and Therapy. 2019 Jun;Volume 9:37–42.

63. Chhabra G, Chanana C, Verma P, Saxena A. Impetigo herpetiformis responsive to secukinumab. Dermatol Ther. 2019 Sep 1;32(5).

64. Wan Y, Zhang L, Xie B, Wu J, Zhao M, Guo J, et al. Impetigo herpetiformis in the second trimester: a case report and review of the literature. Journal of International Medical Research. 2023 Dec 1;51(12).

65. Heidemeyer K, May Lee M, Cazzaniga S, Yawalkar N, Naldi L. Palmoplantar Pustulosis: A Systematic Review of Risk Factors and Therapies. Psoriasis: Targets and Therapy. 2023 Sep;Volume 13:33–58.

66. Cirone KD, Lovegrove FE. Acrodermatitis continua of Hallopeau successfully treated with bimekizumab: A case report. SAGE Open Med Case Rep. 2023 Jan 1;11.

67. Battista T, Scalvenzi M, Martora F, Potestio L, Megna M. Nail Psoriasis: An Updated Review of Currently Available Systemic Treatments. Vol. 16, Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. Dove Medical Press Ltd; 2023. p. 1899–932.

68. Dopytalska K, Sobolewski P, Błaszczak A, Szymańska E, Walecka I. Psoriasis in special localizations. Vol. 56, Reumatologia. Termedia Publishing House Ltd.; 2018. p. 392–8.

69. Costa AA, Cota LOM, Mendes VS, Oliveira AMSD, Cyrino RM, Costa FO. Impact of oral lesions on the quality of life of psoriatic individuals: A case–control study. Oral Dis. 2021 Oct 1;27(7):1813–21.

70. Bark RJ, Young EM. Psoriasiform and related papulosquamous disorders.

71. Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G. Topographic differential diagnosis of chronic plaque psoriasis: Challenges and tricks. Vol. 9, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2020. p. 1–14.

72. Wu CY, Hu HY, Li CP, Chou YJ, Chang YT. Comorbidity profiles of psoriasis in Taiwan: A latent class analysis. PLoS One. 2018 Feb 1;13(2).

73. de Oliveira M de FSP, Rocha B de O, Duarte GV. Psoriasis: Classical and emerging comorbidities. An Bras Dermatol. 2015;90(1):09–20.

74. Machado-Pinto J, Diniz M dos S, Bavoso NC. Psoriasis: New comorbidities. An Bras Dermatol. 2016 Jan 1;91(1):8–14.

75. Weber B, Merola JF, Husni ME, Di Carli M, Berger JS, Garshick MS. Psoriasis and Cardiovascular Disease: Novel Mechanisms and Evolving Therapeutics. Vol. 23, Current Atherosclerosis Reports. Springer; 2021.

76. Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GBE. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. Vol. 69, Journal of the American Academy of Dermatology. Mosby Inc.; 2013. p. 1014–24.

77. Libby P. History of Discovery: Inflammation in Atherosclerosis.

78. Garshick MS, Barrett TJ, Wechter T, Azarchi S, Scher JU, Neimann A, et al. Inflammasome Signaling and Impaired Vascular Health in Psoriasis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019 Apr 1;39(4):787–98.

79. Wang Y, Golden JB, Fritz Y, Zhang X, Diaconu D, Camhi MI, et al. Interleukin 6 regulates psoriasiform inflammation–associated thrombosis. JCI Insight. 2016 Dec 8;1(20).

80. Li Y, Golden JB, Camhi MI, Zhang X, Fritz Y, Diaconu D, et al. Protection from Psoriasis-Related Thrombosis after Inhibition of IL-23 or IL-17A HHS Public Access. J Invest Dermatol [Internet]. 2018;138(2):310–5. Available from: www.jidonline.org,andathttps://doi.org/10.1016/j.jid.2017.09.021.

81. Weber B, Perez-Chada LM, Divakaran S, Brown JM, Taqueti V, Dorbala S, et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with psoriasis. Journal of Nuclear Cardiology. 2022 Feb 1;29(1):37–42.

82. Vata D, Tarcau BM, Popescu IA, Halip IA, Patrascu AI, Gheuca Solovastru DF, et al. Update on Obesity in Psoriasis Patients. Life. 2023 Sep 22;13(10):1947.

83. Lynch M, Ahern T, Sweeney CM, Malara A, Tobin AM, O'Shea D, et al. Adipokines, psoriasis, systemic inflammation, and endothelial dysfunction. Vol. 56, International Journal of Dermatology. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 1103–18.

84. Chiricozzi A, Raimondo A, Lembo S, Fausti F, Dini V, Costanzo A, et al. Crosstalk between skin inflammation and adipose tissue-derived products: pathogenic evidence linking psoriasis to increased adiposity. Vol. 12, Expert Review of Clinical Immunology. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 1299–308.

85. Lafontan M. Fat cells: Afferent and efferent messages define new approaches to treat obesity. Vol. 45, Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2005. p. 119–46.

86. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A population-based study in the United Kingdom. Journal of Investigative Dermatology. 2012;132(3 PART 1):556–62.

87. Nicolescu AC, Bucur Ş, Giurcăneanu C, Gheucă-Solovăstru L, Constantin T, Furtunescu F,

et al. Prevalence and characteristics of psoriasis in Romania-first study in overall population. J Pers Med. 2021 Jun 1;11(6).

88. Aalemi AK, Hamdard AG, Chen H. Association of metabolic syndrome with pediatric psoriasis: a case-control study in Kabul, Afghanistan. Int J Dermatol. 2020 Apr 1;59(4):451–6.

89. Han JH, Lee JH, Han K Do, Kim HN, Bang CH, Park YM, et al. Increased risk of psoriasis in subjects with abdominal obesity: A nationwide population-based study. Journal of Dermatology. 2019;46(8):695–701.

90. Li W, Han J, Qureshi AA. Obesity and risk of incident psoriatic arthritis in US women. Ann Rheum Dis. 2012;71(8):1267–72.

91. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: A population-based study. Ann Rheum Dis. 2012 Aug;71(8):1273–7.

92. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D, Goulis DG. Serum Leptin, Resistin, and Adiponectin Concentrations in Psoriasis: A Meta-Analysis of Observational Studies. Dermatology. 2018 Feb 1;233(5):378–89.

93. Wolk K, Sabat R. Adipokines in psoriasis: An important link between skin inflammation and metabolic alterations. Vol. 17, Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. Springer New York LLC; 2016. p. 305–17.

94. Sterry W, Strober BE, Menter A. Obesity in psoriasis: The metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. In: British Journal of Dermatology. Blackwell Publishing Ltd; 2007. p. 649–55.

95. Paroutoglou K, Papadavid E, Christodoulatos GS, Dalamaga M. Deciphering the Association Between Psoriasis and Obesity: Current Evidence and Treatment Considerations. Vol. 9, Current obesity reports. NLM (Medline); 2020. p. 165–78.

96. Hao Y, Zhu YJ, Zou S, Zhou P, Hu YW, Zhao QX, et al. Metabolic Syndrome and Psoriasis: Mechanisms and Future Directions. Vol. 12, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2021.

97. Corbetta S, Angioni R, Cattaneo A, Becke-Peccoz P, Spada A. Effects of retinoid therapy on insulin sensitivity, lipid profile and circulating adipocytokines. Eur J Endocrinol. 2006 Jan;154(1):83–6.

98. Gisondi P, Del Giglio M, Di Francesco V, Zamboni M, Girolomoni G. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: A randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. American Journal of Clinical Nutrition. 2008 Nov 1;88(5):1242–7.

99. Murray ML, Bergstresser PR, Adams-Huet B, Cohen JB. Relationship of psoriasis severity to obesity using same-gender siblings as controls for obesity. Clin Exp Dermatol. 2009 Mar;34(2):140–4.

100. Guenther L, Gulliver W. Psoriasis comorbidities. J Cutan Med Surg. 2009;13(SUPPL. 2).

101. Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in Patients with Psoriasis. American Journal of Medicine. 2009 Dec;122(12).

102. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Margolis DJ, Gelfand JM. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. Arch Dermatol. 2012 Sep;148(9):995–1000.

103. Ni C, Chiu MW. Psoriasis and comorbidities: Links and risks. Vol. 7, Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. DOVE Medical Press Ltd.; 2014. p. 119–32.

104. Duan X, Liu J, Mu Y, Liu T, Chen Y, Yu R, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and hypertension with adjustment for covariates. Vol. 99, Medicine (United States). Lippincott Williams and Wilkins; 2020.

105. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. Vol. 48, Journal of Dermatology. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 732–40.

106. Zhang ZYO, Jian ZY, Tang Y, Li W. The relationship between blood lipid and risk of psoriasis: univariable and multivariable Mendelian randomization analysis. Front Immunol. 2023;14.

107. Xiao Y, Jing D, Tang Z, Peng C, Yin M, Liu H, et al. Serum Lipids and Risk of Incident Psoriasis: A Prospective Cohort Study from the UK Biobank Study and Mendelian Randomization Analysis. Journal of Investigative Dermatology. 2022 Dec 1;142(12):3192-3199.e12.

108. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. Int J Sports Med. 2021 Mar 1;42(3):199–214.

109. Saely CH, Rein P, Drexel H. The metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes: Experiences with the new diagnostic criteria from the International Diabetes Federation. In: Hormone and Metabolic Research. 2007. p. 642–50.

110. Grundy SM. Metabolic syndrome update. Vol. 26, Trends in Cardiovascular Medicine. Elsevier Inc.; 2016. p. 364–73.

111. O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary Strategies for Improving Post-Prandial Glucose, Lipids, Inflammation, and Cardiovascular Health. Vol. 51, Journal of the American College of Cardiology. 2008. p. 249–55.

112. Lackland DT, Voeks JH. Metabolic Syndrome and Hypertension: Regular Exercise as Part of Lifestyle Management. Vol. 16, Current Hypertension Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2014. p. 1–7.

113. Lim S, Eckel RH. Pharmacological treatment and therapeutic perspectives of metabolic syndrome. Vol. 15, Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. Kluwer Academic Publishers; 2014. p. 329–41.

114. Owen JG, Reisin E. Anti-hypertensive Drug Treatment of Patients with and the Metabolic Syndrome and Obesity: a Review of Evidence, Meta-Analysis, Post hoc and Guidelines Publications. Vol. 17, Current Hypertension Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2015.

115. Martínez-Fernández L, Laiglesia LM, Huerta AE, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Omega-3 fatty acids and adipose tissue function in obesity and metabolic syndrome. Vol. 121, Prostaglandins and Other Lipid Mediators. Elsevier Inc.; 2015. p. 24–41.

116. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Vol. 68, Journal of the American Academy of Dermatology. 2013. p. 654–62.

117. Itani S, Arabi A, Harb D, Hamzeh D, Kibbi AG. High prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis in Lebanon: a prospective study.

118. Gisondi P, Dalle Vedove C, Girolomoni G. Patients with psoriasis have a higher prevalence of parental cardiovascular disease. Dermatology. 2011 Sep;222(4):330–5.

119. Suárez-Fariñas M, Li K, Fuentes-Duculan J, Hayden K, Brodmerkel C, Krueger JG. Expanding the psoriasis disease profile: Interrogation of the skin and serum of patients with moderate-to-severe psoriasis. Journal of Investigative Dermatology. 2012;132(11):2552–64.

120. Luan L, Han S, Wang H, Liu X. Down-regulation of the Th1, Th17, and Th22 pathways due to anti-TNF-α treatment in psoriasis. Int Immunopharmacol. 2015 Dec 1;29(2):278–84.

121. Canavese M, Altruda F, Ruzicka T, Schauber J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of psoriasis-A possible target for novel therapies? Vol. 58, Journal of Dermatological Science. 2010. p. 171–6.

122. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-α, IFN-γ, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. Mediators Inflamm. 2005 Oct 24;2005(5):273–9.

123. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. Vol. 32, Clinics in Dermatology. Elsevier Inc.; 2014. p. 343–50.

124. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. Clin Dermatol. 2018 Jan 1;36(1):21–8.

125. Madanagobalane S, Anandan S. The increased prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in psoriatic patients: A study from South India. Australasian Journal of Dermatology. 2012 Aug;53(3):190–7.

126. Abedini R, Salehi M, Lajevardi V, Beygi S. Patients with psoriasis are at a higher risk of developing nonalcoholic fatty liver disease. Clin Exp Dermatol. 2015 Oct 1;40(7):722–7.

127. Heitmann J, Frings VG, Geier A, Goebeler M, Kerstan A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis – is there a shared proinflammatory network? Vol. 19, JDDG - Journal of the German Society of Dermatology. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 517–28.

128. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. J Hepatol. 2009 Oct;51(4):758–64.

129. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, Vecchio FM, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. J Hepatol. 2009 Oct;51(4):778–86.

130. Roberts KK, Cochet AE, Lamb PB, Brown PJ, Battafarano DF, Brunt EM, et al. The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Feb 1;41(3):293–300.
131. Vandervoort EAM, Koehler EM, Nijsten T, Stricker BH, Hofman A, Janssen HLA, et al. Increased prevalence of advanced liver fibrosis in patients with psoriasis: A cross-sectional analysis from the rotterdam study. Acta Derm Venereol. 2016 Feb 1;96(2):213–7.

132. Finelli C, Tarantino G. What is the role of adiponectin in obesity related non-alcoholic fatty liver disease? Vol. 19, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co; 2013. p. 802–12.

133. Ogdie A, Grewal SK, Noe MH, Shin DB, Takeshita J, Chiesa Fuxench ZC, et al. Risk of Incident Liver Disease in Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. Journal of Investigative Dermatology. 2018 Apr 1;138(4):760–7.

134. Coates LC, FitzGerald O, Helliwell PS, Paul C. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? Vol. 46, Seminars in Arthritis and Rheumatism. W.B. Saunders; 2016. p. 291–304.

135. Mateen S, Zafar A, Moin S, Khan AQ, Zubair S. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Vol. 455, Clinica Chimica Acta. Elsevier B.V.; 2016. p. 161–71.

136. Maybury CM, Samarasekera E, Douiri A, Barker JN, Smith CH. Article Type: Systematic Review Diagnostic accuracy of non-invasive markers of liver fibrosis in patients with psoriasis taking methotrexate: A systematic review and meta-analysis Running head: Non-invasive markers of liver fibrosis (38 characters with spaces). 2014.

137. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. Vol. 60, Journal of the American Academy of Dermatology. 2009. p. 824–37.

138. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. Vol. 76, Journal of the American Academy of Dermatology. Mosby Inc.; 2017. p. 393–403.

139. Mantovani A, Gisondi P, Lonardo A, Targher G. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: A novel Hepato-Dermal axis? Int J Mol Sci. 2016 Feb 5;17(2).

140. Bu J, Ding R, Zhou L, Chen X, Shen E. Epidemiology of Psoriasis and Comorbid Diseases: A Narrative Review. Vol. 13, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2022.

141. de Oliveira M de FSP, Rocha B de O, Duarte GV. Psoriasis: Classical and emerging comorbidities. An Bras Dermatol. 2015;90(1):09–20.

142. Li WQ, Han JL, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriaticarthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. Ann Rheum Dis. 2013 Jul;72(7):1200–5.

143. Lønnberg AS, Skov L, Duffy DL, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, et al. Genetic factors explain variation in the age at onset of psoriasis: A population-based twin study. Acta Derm

Venereol. 2016 Jan 1;96(1):35–8.

144. Grjibovski AM, Olsen AO, Magnus P, Harris JR. Psoriasis in Norwegian twins: Contribution of genetic and environmental effects. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2007 Nov;21(10):1337–43.

145. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, Cortes A, Bethune J, Han B, et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. Nat Genet. 2016 May 1;48(5):510–8.

146. Ellinghaus D, Ellinghaus E, Nair RP, Stuart PE, Esko T, Metspalu A, et al. Combined analysis of genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci. Am J Hum Genet. 2012 Apr 6;90(4):636–47.

147. Bassukas I, Gaitanis G, Katsanos K, Christodoulou D, Tsianos E, Vlachos C. Psoriasis and inflammatory bowel disease: links and risks. Psoriasis: Targets and Therapy. 2016 Jul;Volume 6:73–92.

148. Cottone M, Sapienza C, Macaluso FS, Cannizzaro M. Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. Digestive Diseases. S. Karger AG; 2019.

149. Bozek A, Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2017 Aug 1;26(5):851–6.

150. Chen Y, Wei L, Song Y, Zhang R, Kuai L, Li B, et al. Life quality among psoriasis patients based on Dermatology Life Quality Index evaluation and its association with psoriasis severity in China: a cross-sectional study. Ann Med. 2023;55(1).

151. Otero ME, Van Geel MJ, Hendriks JCM, Van De Kerkhof PCM, Seyger MMB, De Jong EMGJ. A pilot study on the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) for small areas: Presentation and implications of the Low PASI score. Journal of Dermatological Treatment. 2015 Jul 4;26(4):314–7.

152. Khan JM, Rathore MU, Tahir M, Abbasi T. DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX IN PATIENTS OF PSORIASIS AND ITS CORRELATION WITH SEVERITY OF DISEASE [Internet]. Vol. 32, J Ayub Med Coll Abbottabad. 2020. Available from: http://www.jamc.ayubmed.edu.pk64

153. Stiff KM, Glines KR, Porter CL, Cline A, Feldman SR. Current pharmacological treatment guidelines for psoriasis and psoriatic arthritis. Vol. 11, Expert Review of Clinical Pharmacology. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 1209–18.

154. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. British Journal of Dermatology. 2017 Sep 1;177(3):628–36.

155. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2009 Sep;61(3):451–85.

156. HHS, CMS. Quality ID #410: Psoriasis: Clinical Response to Systemic Medications. 2024.
157. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: A European consensus. Arch Dermatol Res. 2011 Jan;303(1):1–10.
158. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. J Am Acad Dermatol. 2010;62(1):114–35.

159. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. J Am Acad Dermatol. 2009 Apr;60(4):643–59.

160. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Methods Report: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - EDF in cooperation with EADV and IPC. Vol. 29, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. e1–22.

161. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network meta-analysis. Vol. 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2017.

162. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator–controlled VOYAGE 2 trial. J Am Acad Dermatol. 2017 Mar 1;76(3):418–31.

163. Wu JJ, Guérin A, Sundaram M, Dea K, Cloutier M, Mulani P. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor-α inhibitors versus methotrexate. J Am Acad Dermatol. 2017 Jan 1;76(1):81–90.

164. Elmets CA, Korman NJ, Prater EF, Wong EB, Rupani RN, Kivelevitch D, et al. Joint AAD–NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. J Am Acad Dermatol. 2021 Feb 1;84(2):432–70.

165. Assay V, Activity in Psoriasis C, Woodford R, Barry BW, Bradford Ds. Correlation of the Blanching Responses to Corticosteroid Creams (Ten Volunteers) [Internet]. Vol. 3, J Clin Hosp Pharm. 1978. Available from: http://archderm.jamanetwork.com/

166. Bernhard J, Whitmore C, Guzzo C, Kantor I, Kalb RE, Ellis C, et al. Evaluation of halobetasol propionate ointment in the treatment of plaque psoriasis: Report on two double-blind, vehicle-controlled studies. J Am Acad Dermatol [Internet]. 1991 Dec;25(6):1170–4. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0190962291703202

167. Pauporte M, Maibach H, Lowe N, Pugliese M, Friedman DJ, Mendelsohn H, et al. Fluocinolone acetonide topical oil for scalp psoriasis. Journal of Dermatological Treatment. 2004 Dec;15(6):360–4.

168. Stein LF, Sherr A, Solodkina G, Gottlieb AB, Chaudhari U. Betamethasone valerate foam

for treatment of nonscalp psoriasis. J Cutan Med Surg. 2001;5(4):303–7.

169. Mason AR, Mason JM, Cork MJ, Hancock H, Dooley G, Mason A. Title: Topical Treatments for Chronic Plaque Psoriasis of the Scalp: a Systematic Review Running head: Topical Treatments for Chronic Plaque Psoriasis of the Scalp.

170. Handa S. Newer trends in the management of psoriasis at difficult to treat locations: Scalp, palmoplantar disease and nails. In: Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2010. p. 634–44.

171. Richards RN. Update on intralesional steroid: Focus on dermatoses. Vol. 14, Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. 2010. p. 19–23.

172. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Hancock H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis (Review) [Internet]. 2013. Available from: http://www.thecochranelibrary.com

173. Shepherd J, Taheri A, Feldman SR. Once-daily topical treatment for psoriasis: Calcipotriene + betamethasone two-compound topical formulation. Vol. 7, Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. 2013. p. 19–22.

174. Menter A, M Griffi ths CE. Psoriasis 2 Current and future management of psoriasis [Internet]. Vol. 370, www.thelancet.com. 2007. Available from: www.thelancet.com

175. Ramanunny AK, Wadhwa S, Singh SK, Sharma DS, Khursheed R, Awasthi A. Treatment Strategies Against Psoriasis: Principle, Perspectives and Practices. Curr Drug Deliv. 2019 Nov 22;17(1):52–73.

176. Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. Clin Dermatol. 2008 Jul;26(4):380–6.

177. Lebwohl MG, Papp KA, Stein Gold L, Gooderham MJ, Kircik LH, Draelos ZD, et al. Trial of Roflumilast Cream for Chronic Plaque Psoriasis. New England Journal of Medicine. 2020 Jul 16;383(3):229–39.

178. Nogueira S, Rodrigues MA, Vender R, Torres T. Tapinarof for the treatment of psoriasis. Vol. 35, Dermatologic Therapy. John Wiley and Sons Inc; 2022.

179. Słuczanowska-Głabowska S, Ziegler-Krawczyk A, Szumilas K, Pawlik A. Role of janus kinase inhibitors in therapy of psoriasis. Vol. 10, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2021.

180. Mehta D, Lim HW. Ultraviolet B Phototherapy for Psoriasis: Review of Practical Guidelines. Vol. 17, American Journal of Clinical Dermatology. Springer International Publishing; 2016. p. 125–33.

181. Stern RS. Psoralen and Ultraviolet A Light Therapy for Psoriasis [Internet]. 2007. Available from: www.nejm.org

182. Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. Vol. 64, Journal of the American Academy of Dermatology. 2011. p. 936–49.

183. Kleinpenning MM, Smits T, Boezeman J, Van De Kerkhof PCM, Evers AWM, Gerritsen

MJP. Narrowband ultraviolet B therapy in psoriasis: Randomized double-blind comparison of high-dose and low-dose irradiation regimens. British Journal of Dermatology. 2009 Dec;161(6):1351–6.

184. 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 May;58(5):826–50.

185. Zhang D, Chen Y, Chen L, Yang R, Wang L, Liu W, et al. Ultraviolet irradiation promotes FOXP3 transcription via p53 in psoriasis. Exp Dermatol. 2016 Jul 1;25(7):513–8.

186. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. Vol. 33, Lasers in Medical Science. Springer London; 2018. p. 173–80.

187. Reports Dihydrofolate Reductase: X-ray Structure of the Binary Complex with Methotrexate [Internet]. Available from: www.sciencemag.org

188. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: A review. Vol. 43, Rheumatology. 2004. p. 267–71.

189. Morgan SL, Oster RA, Lee JY, Alarcón GS, Baggott JE. The effect of folic acid and folinic acid supplements on purine metabolism in methotrexate-treated rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2004 Oct;50(10):3104–11.

190. Saporito FC, Menter MA. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. Vol. 50, Journal of the American Academy of Dermatology. Mosby Inc.; 2004. p. 301–9.

191. Dogra S, Krishna V, Kanwar AJ. Efficacy and safety of systemic methotrexate in two fixed doses of 10 mg or 25 mg orally once weekly in adult patients with severe plaque-type psoriasis: A prospective, randomized, double-blind, dose-ranging study. Clin Exp Dermatol. 2012 Oct;37(7):729–34.

192. Menting SP, Dekker PM, Limpens J, Hooft L, Spuls PI. Methotrexate dosing regimen for plaque-type psoriasis: A systematic review of the use of test-dose, start-dose, dosing scheme, dose adjustments, maximum dose and folic acid supplementation. Acta Derm Venereol. 2016 Jan 1;96(1):23–8.

193. Fallah Arani S, Neumann H, Hop WCJ, Thio HB. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: A multicentre prospective randomized controlled clinical trial. British Journal of Dermatology. 2011 Apr;164(4):855–61.

194. Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, Niesmann J, Wilsmann-Theis D, Ghoreschi K, et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2017 Feb 4;389(10068):528–37.

195. Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, Papp KA, Klekotka P, Creamer K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. British Journal of Dermatology. 2012 Sep;167(3):649–57.

196. Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DMR, et al. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. J Am Acad Dermatol. 2020 Jun 1;82(6):1445–86.
197. Dogra S, Yadav S. Acitretin in psoriasis: an evolving scenario.

198. Rønholt K, Iversen L. Old and new biological therapies for psoriasis. Vol. 18, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2017.

199. Prinz JC, Puig L, Girolomoni G. Treatment of psoriasis with etanercept: the typical patient profile. Vol. 30, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 1092–9.

200. Campanati A, Molinelli E, Brisigotti V, Offidani A. Biologic Therapy in Psoriasis (Part I): Efficacy and Safety of Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors. Curr Pharm Biotechnol. 2018 Feb 9;18(12):945–63.

201. Campanati A, Benfaremo D, Luchetti MM, Ganzetti G, Gabrielli A, Offidani A. Certolizumab pegol for the treatment of psoriasis. Expert Opin Biol Ther. 2017 Mar 4;17(3):387–94.

202. Lee A, Scott LJ. Certolizumab Pegol: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. BioDrugs. 2020 Apr 1;34(2):235–44.

203. Kumar N, Narang K, Cressey BD, Gottlieb AB. Long-term safety of ustekinumab for psoriasis. Vol. 12, Expert Opinion on Drug Safety. 2013. p. 757–65.

204. Rouse NC, Farhangian ME, Wehausen B, Feldman SR. The cost-effectiveness of ustekinumab for moderate-to-severe psoriasis. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2015 Nov 1;15(6):877–84.

205. Croxtall JD, Espinoza L, Feldman S, Zaghi D. Ustekinumab A Review of its Use in the Management of Moderate To Severe Plaque Psoriasis.

206. Reszke R, Szepietowski JC. Secukinumab in the treatment of psoriasis: An update. Immunotherapy. 2017 Mar 1;9(3):229–38.

207. Rothstein B, Gottlieb A. Secukinumab for treating plaque psoriasis. Vol. 16, Expert Opinion on Biological Therapy. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 119–28.

208. Syed YY. Ixekizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Am J Clin Dermatol. 2017 Feb 1;18(1):147–58.

209. Azevedo A, Torres T. Eficacia y seguridad clínica del ixekizumab para el tratamiento de la psoriasis. Vol. 108, Actas Dermo-Sifiliograficas. Elsevier Doyma; 2017. p. 305–14.
210. Craig S, Warren RB. Ixekizumab for the treatment of psoriasis: up-to-date. Expert Opin Biol Ther. 2020 Jun 2;20(6):549–57.

211. Foulkes AC, Warren RB. Brodalumab in psoriasis: Evidence to date and clinical potential. Vol. 8, Drugs in Context. Bioexcel Publishing LTD; 2019.

212. Ruggiero A, Picone V, Martora F, Fabbrocini G, Megna M. Guselkumab, Risankizumab,

and Tildrakizumab in the Management of Psoriasis: A Review of the Real-World Evidence. Vol. 15, Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. Dove Medical Press Ltd; 2022. p. 1649–58.

213. Megna M, Balato A, Raimondo A, Balato N. Guselkumab for the treatment of psoriasis. Expert Opin Biol Ther. 2018 Apr 3;18(4):459–68.

214. Yang EJ, Smith MP, Ly K, Bhutani T. Evaluating guselkumab: An anti-il-23 antibody for the treatment of plaque psoriasis. Vol. 13, Drug Design, Development and Therapy. Dove Medical Press Ltd.; 2019. p. 1993–2000.

215. Gu C, Yang J. Risankizumab for the treatment of psoriasis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2019 Sep 2;12(9):851–7.

216. Al-Janabi A, Warren RB. Update on risankizumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. Expert Opin Biol Ther. 2020 Nov 1;20(11):1245–51.

217. Sinclair R, Thirthar Palanivelu V. Tildrakizumab for the treatment of psoriasis. Expert Rev Clin Immunol. 2019 Jan 2;15(1):5–12.

218. Pithadia DJ, Reynolds KA, Lee EB, Liao W, Wu JJ. Tildrakizumab in the treatment of psoriasis: latest evidence and place in therapy. Vol. 10, Therapeutic Advances in Chronic Disease. SAGE Publications Ltd; 2019.

219. Tsentemeidou A, Sotiriou E, Sideris N, Bakirtzi K, Papadimitriou I, Lallas A, et al. Apremilast in Psoriasis Patients With Serious Comorbidities: a Case Series and Systematic Review of Literature. Vol. 12, Dermatology Practical and Conceptual. Mattioli 1885; 2022.

220. Gao JC, Wu AG, Contento MN, Maher JM, Cline A. Apremilast in the Treatment of Plaque Psoriasis: Differential Use in Psoriasis. Vol. 15, Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. Dove Medical Press Ltd; 2022. p. 395–402.

221. Rajagopalan M, Dogra S, Saraswat A, Varma S, Banodkar P. The Use of Apremilast in Psoriasis: An Indian Perspective on Real-World Scenarios. Psoriasis: Targets and Therapy. 2021 Aug;Volume 11:109–22.

222. Balak DMW. Fumaric acid esters in the management of psoriasis. Vol. 5, Psoriasis: Targets and Therapy. Dove Medical Press Ltd; 2014. p. 9–23.

223. Lee HJ, Kim M. Challenges and Future Trends in the Treatment of Psoriasis. Vol. 24, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.

224. Tokuyama M, Mabuchi T. New treatment addressing the pathogenesis of psoriasis. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020. p. 1–16.

225. Blauvelt A, Rich P, Sofen H, Strober B, Merola JF, Lebwohl M, et al. Deucravacitinib, a selective, allosteric tyrosine kinase 2 inhibitor, in scalp psoriasis: A subset analysis of two phase 3 randomized trials in plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2024 Apr 1;

226. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. Vol. 17, Cell Metabolism. 2013. p. 819–37.

227. Wu T, Rayner CK, Horowitz M. Incretins. Handb Exp Pharmacol. 2015;233:137–71.

228. Gautier JF, Choukem SP, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. Diabetes Metab. 2008 Feb;34(SUPPL. 2).

229. Al-Badri MR, Azar ST. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with psoriasis. Vol. 5, Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. 2014. p. 34–8.

230. Drucker DJ, Rosen CF. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, obesity and psoriasis: Diabetes meets dermatology. Vol. 54, Diabetologia. 2011. p. 2741–4.

231. Al-Badri MR, Azar ST. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with psoriasis. Vol. 5, Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. 2014. p. 34–8.

232. De Luis DA, Aller R, Conde R, Primo D, Castro MJ, Sagrado MG. Basal Glucagonlike Peptide 1 Levels and Metabolic Syndrome in Obese Patients [Internet]. 2012. Available from: http://jim.bmj.com/

233. Rameshrad M, Razavi BM, Razavi BM, Lalau JD, De Broe ME, Hosseinzadeh H. An overview of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of metabolic syndrome: A drug repositioning. Iran J Basic Med Sci. 2020 May 1;23(5):556–68.

234. Sandsdal RM, Juhl CR, Jensen SBK, Lundgren JR, Janus C, Blond MB, et al. Combination of exercise and GLP-1 receptor agonist treatment reduces severity of metabolic syndrome, abdominal obesity, and inflammation: a randomized controlled trial. Cardiovasc Diabetol. 2023 Dec 1;22(1).

235. Khattab FM, Fawzy M. Incretin serum level as a biomarker of insulin resistance in acne vulgaris patients. J Cosmet Dermatol. 2022 Oct 1;21(10):5181–6.

236. Clark L, Lebwohl M. The effect of weight on the efficacy of biologic therapy in patients with psoriasis. Vol. 58, Journal of the American Academy of Dermatology. 2008. p. 443–6.

237. Matwiejuk M, Mysliwiec H, Jakubowicz-Zalewska O, Chabowski A, Flisiak I. Effects of Hypolipidemic Drugs on Psoriasis. Vol. 13, Metabolites. MDPI; 2023.

238. Lin L, Xu X, Yu Y, Ye H, He X, Chen S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide therapy for psoriasis patients with type 2 diabetes: a randomized-controlled trial. Journal of Dermatological Treatment. 2022;33(3):1428–34.

239. Lee YS, Jun HS. Anti-Inflammatory Effects of GLP-1-Based Therapies beyond Glucose Control. Vol. 2016, Mediators of Inflammation. Hindawi Limited; 2016.

240. Hogan AE, Tobin AM, Ahern T, Corrigan MA, Gaoatswe G, Jackson R, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the regulation of human invariant natural killer T cells: Lessons from obesity, diabetes and psoriasis. Diabetologia. 2011;54(11):2745–54.

241. Yang J, Wang Z, Zhang X. GLP-1 receptor agonist impairs keratinocytes inflammatory signals by activating AMPK. Exp Mol Pathol. 2019 Apr 1;107:124–8.

242. Faurschou A, Pedersen J, Gyldenløve M, Poulsen SS, Holst JJ, Thyssen JP, et al. Increased

expression of glucagon-like peptide-1 receptors in psoriasis plaques. Vol. 22, Experimental Dermatology. 2013. p. 150–2.

243. Chang G, Chen B, Zhang L. Efficacy of GLP-1rA, liraglutide, in plaque psoriasis treatment with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort and before-after studies. Vol. 33, Journal of Dermatological Treatment. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 1299–305.

244. Ip W, Kirchhof MG. Glycemic Control in the Treatment of Psoriasis. Dermatology. 2017 Jun 1;233(1):23–9.