SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SULTAN 2.ABDÜLHAMİD HAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

ORTA VE ŞİDDETLİ PSORİASİSTE BİYOLOJİK AJAN KULLANIMININ KAROTİD ARTER İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE HEPATOSTEATOZ DERECESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Harika Ödemiş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SULTAN 2.ABDÜLHAMİD HAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

ORTA VE ŞİDDETLİ PSORİASİSTE BİYOLOJİK AJAN KULLANIMININ KAROTİD ARTER İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE HEPATOSTEATOZ DERECESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Harika Ödemiş

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Burçe Can Kuru

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıkları ihtisasımın son yılında asistanı olabilme fırsatını yakaladığım, eğitimim için her türlü desteği veren, iyi bir dermatolog olabilmem için elinden geleni yapan, deneyim ve bilgisini sabırla her daim bizlere sunan, anlayışını ve güler yüzünü benden esirgemeyen, klinik şefimiz ve tez danışmanım olan kıymetli hocam Prof. Dr. Burçe Can Kuru'ya,

İhtisasımın önemli bir sürecinde her türlü desteğini sunan, deneyim ve bilgilerini benden esirgemeyen, zor zamanlarımda anlayış gösterip her daim arkamda duran değerli hocam Prof. Dr. Bilal Doğan'a,

Uzmanlık öğrenciliğimin ilk yılında kendisini tanıyarak ve asistanı olarak büyük bir şans elde ettiğimi düşündüğüm, bilgi ve tecrübelerinden her daim yararlandığım, dermatoloji temelimi oluşturan ve mesleki hayatımın önemli bir yol ayrımında desteğini sunan sevgili hocam Prof. Dr. Gürsoy Doğan'a,

Asistanlık sürecim boyunca beraber çalıştığım, deneyim ve bilgileriyle eğitimime katkıda bulunan tüm uzmanlarıma,

Birlikte yol aldığımız, birçok anı biriktirdiğimiz, dostluklarını her zaman hatırlayacağım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez sürecimde ve verilerin toplanmasında desteklerini esirgemeyen sevgili Uzm. Dr. Ceyda Civan Kuş, Uzm. Dr. Alev Dolu, Dr. Mehmethan Çelik'e,

Tez çalışmamın istatiksel analizine engin bilgileriyle büyük katkıda bulunan Doç. Dr. Fatih Özçelik'e,

Beraber çalıştığım, canla başla görevlerini yapan, bizlere ideal çalışma ortamı sağlayan tüm hemşire ve diğer yardımcı sağlık personelimize,

Hayatını bana adayan, her daim yanımda olan, önce insan sonra doktor olmam için büyük fedakarlıklar yapıp emek veren, hayattaki en büyük şansım ve hazinem olan biricik Annem Tülay Ödemiş'e,

Sonsuz saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum…

Dr. Harika Ödemiş

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……i

İÇİNDEKİLER……...ii

KISALTMALAR……...iv

TABLO LİSTESİ……...vi

ŞEKİL LİSTESİ……..viii

ÖZET…….……..……x

ABSTRACT…….……xiii

1. GİRİŞ VE AMAÇ……..…….…...1

2. GENEL BİLGİLER……..…….……3

2.1. TARİHÇE…….……...…...3

2.2. EPİDEMİYOLOJİ……...…….…..3

2.3. ETYOPATOGENEZ……...……...…4

2.4. KLİNİK……...……..10

2.5. TANI VE AYIRICI TANI……...…….16

2.6. HİSTOPATOLOJİ……...…….....18

2.7. HASTALIK ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ……...…….....18

2.8. TEDAVİ……...…….....20

2.9. KOMORBİDİTELER……...……... 40

3. GEREÇ VE YÖNTEM…….57

3.1. ETİK KURUL……...…….....57

3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI……...……..….57

3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE VERİ TABANININ HAZIRLANMASI.....58

3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM…..……..60

3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI……...…..…...61

4. BULGULAR……..62

4.1. BİREYSEL ÖZELLİKLER VE PAŞİ SKORLARI……62

4.2. LABORATUVAR PARAMETRELERİ……...65

4.3. KAROTİD ARTER İNTİMA KALINLIKLARI……..70

4.4. HEPATOSTEATOZ DERECELERİ……...79
4.5. PARAMETRELER ARASINDAKİ KORELASYONLAR……88
5. TARTIŞMA……..93
6. SONUÇLAR……104
7. KAYNAKLAR……108
8. EKLER……....115
8.1. EK 1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU...…….115
8.2. EK 2. OLGU RAPOR FORMU……..…….120
8.3. EK 3. TEZ KONUSU AKADEMİK KURUL ONAYI……..……..…121
8.4. EK 4. TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU…….....122
8.5. EK 5. ETİK KURUL ONAYI…… 123
9. ÖZGEÇMİŞ……126

KISALTMALAR

ACE inh : Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin amino transferaz

AMP : Antimikrobiyal peptid

AST: Aspartat aminotransferaz

CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis

CRP : C-reaktif protein

CsA: Siklosporin A

DGD: Doktorun global değerlendirmesi

DM: Diabetes Mellitus

DNA : Deoksiribonükleik asit

DYKİ: Dermatoloji yaşam kalitesi indeksi

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

GGT: Gama Glutamil Transferaz

HDL: High-density lipoprotein

HIV : Human immunodeficiency virus

HLA : Human leucocyte antigens

HT: Hipertansiyon

IFN : İnterferon

IL: İnterlökin

iv: İntravenöz

KC: Karaciğer

KCFT : Karaciğer fonksiyon testleri

KİMK : Karotid arter intima media kalınlığı

KVH : Kardiyovasküler hastalıklar

LDL: Low-density lipoprotein

LL37 : Lösin-lösin 37

MACEs: Major adverse cardiovascular events

mDH : Miyeloid dendritik hücre

MS : Metabolik sendrom

MTX: Metotreksat

NAYKH : Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı

NSAİ : Steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar

PAŞİ : Psoriasis alan şiddet indeksi

pDH : Plazmositoid dendritik hücre

PMLE : Polymorphose light eruption

PsA: Psoriatik artrit

PVH: Periferik vasküler hastalıklar

SVH: Serebrovasküler hastalıklar

TG : Trigliserid

Th : T helper

TLR : Toll-like receptor

TNF : Tümör nekrozis faktör

Treg: T regulatuar

USG : Ultrasonografi

UV: Ultraviyole

VKİ: Vücut kitle indeksi

VLDL: Very-low-density lipoprotein

VYA: Vücut yüzey alanı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Psoriasisin Klinik Sınıflandırılması…….11
Tablo 2: Metotreksat kullanımını sınırlandıran durumlar……..25
Tablo 3: Asitretin kullanımını sınırlandıran durumlar……...27
Tablo 4: Eşlik eden hastalıklara göre biyolojik tedavi önerileri……30
Tablo 5: Biyolojik tedavilerin kontrendikasyonları……...…30
Tablo 6: Biyolojik tedavi öncesi ve süresince yapılması gereken laboratuvar tetkikleri……..……30
Tablo 7: Psoriasis komorbiditeleri…….40
Tablo 8: NCEP-ATP III Metabolik sendrom tanı kriterleri…….44
Tablo 9: NAYKH'nın USG ile evrelenmesi……..51
Tablo 10: NAYKH ile psoriasis arasındaki önemli bağlantılar ve ortak risk faktörleri……..……....53
Tablo 11: Bireysel özellikler ve PAŞİ skorları (Tüm hastalar)……...……..63
Tablo 12: Hastaların bireysel özellikleri ve PAŞİ skorları (İlaç Grupları)……..64
Tablo 13: Tüm hastalar için başlangıç laboratuvar parametreleri ……....65
Tablo 14: Tüm hastalar için 6. ay laboratuvar parametreleri…….…65
Tablo 15: Tüm hastalar için 0-6 Ay laboratuvar parametreleri değişimleri……66
Tablo 16: İlaç grupları için başlangıç laboratuvar parametreleri ……...66
Tablo 17: İlaç grupları için 6. ay laboratuvar parametreleri……67
Tablo 18: Anti-IL-12/23 grubunun laboratuvar parametrelerinin 0-6 ay değişimi…67
Tablo 19: Anti-TNF-alfa grubunun laboratuvar parametrelerinin 0-6 ay değişimi…68
Tablo 20: Anti-IL-17 grubunun laboratuvar parametrelerinin 0-6 ay değişimi…….68
Tablo 21: İlaç gruplarının laboratuvar parametrelerindeki 0-6 ay değişim düzeylerinin karşılaştırılması……..69
Tablo 22: Tüm hastalar için ortalama başlangıç KİMK…….70
Tablo 23: Tüm hastalar için ortalama 6. ay KİMK……70
Tablo 24: Tüm hastaların 0-6 ay sağ ve sol KİMK'larının ortalama değişimleri…..71
Tablo 25: İlaç grupları için ortalama başlangıç KİMK'ları……72
Tablo 26: İlaç grupları için ortalama 6. ay KİMK'ları……72

Tablo 27: Anti-IL-12/23 grubunun 0-6 ay sağ ve sol KİMK'larının ortalama değişimleri……..73
Tablo 28: Anti-TNF-alfa grubunun 0-6 ay sağ ve sol KİMK'larının ortalama değişimleri……..74
Tablo 29: Anti-IL-17 grubunun 0-6 ay sağ ve sol KİMK'larının ortalama değişimleri……..75
Tablo 30: Tüm hastaların ve ilaç gruplarının 0-6 Ay KİMK değişimleri……..76
Tablo 31: İlaç grupları arasında 0-6 ay KİMK'larının değişim düzeylerinin Karşılaştırılması……..77
Tablo 32: Tüm hastaların 0-6 ay hepatosteatoz derecesi değişimi……79
Tablo 33: Anti-IL-12/23 grubunda 0-6 ay hepatosteatoz düzeyi değişimi ……...81
Tablo 34: Anti-TNF-alfa grubunda 0-6 ay hepatosteatoz düzeyi değişimi……..…83
Tablo 35: Anti-IL-17 grubunda 0-6 ay hepatosteatoz düzeyi değişimi…….85
Tablo 36: Hepatosteatoz derecelerindeki değişimin ilaç grupları arasında Karşılaştırılması……..87
Tablo 37: Tüm hastaların bireysel özellikleri ve PAŞİ skorları ile tüm parametrelerin 0-6 ay değişimleri arasındaki korelasyonlar……...88
Tablo 38: Tüm hastaların laboratuvar ve USG parametrelerinin 0-6 ay değişimleri arasındaki korelasyonlar……89
Tablo 39: Anti-IL-12/23 grubundaki hastaların bireysel özellikleri ve PAŞİ skorları ile tüm parametrelerin 0-6 ay değişimleri arasındaki korelasyonlar…….90
Tablo 40: Anti-TNF-alfa grubundaki hastaların bireysel özellikleri ve PAŞİ skorları ile tüm parametrelerin 0-6 ay değişimleri arasındaki korelasyonlar……91
Tablo 41: Anti-IL-17 grubundaki hastaların bireysel özellikleri ve PAŞİ skorları ile tüm parametrelerin 0-6 ay değişimleri arasındaki korelasyonlar…….92

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : Psoriasis Patogenezi…….……10
Şekil 2: Psoriasiste Temel Tedavi Seçenekleri……..21
Şekil 3: Psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik tedavilerin etki mekanizmaları...29
Şekil 4: Psoriatik marş fenomeni……47
Şekil 5: NAYKH ve psoriasisteki adipokin ve hepatokinlerin rolleri ve düzeyleri...55
Şekil 6: Metabolik bozukluklarla tetiklenen, immün hücrelerin ve sitokinlerin oranlarındaki dengesizlikler ile IL-17 aksının aktivasyonu ve NAYKH'nın ilerlemesi arasındaki ilişki……...56
Şekil 7: Tüm hastaların 0-6 ay ortalama sağ ve sol KİMK'larının değişimleri……..…….71
Şekil 8: Anti-IL-12/23 grubundaki hastaların 0-6 ay ortalama sağ ve sol KİMK'larının değişimleri……..……73
Şekil 9: Anti-TNF-alfa grubundaki hastaların 0-6 ay ortalama sağ ve sol KİMK'larının değişimleri……...74
Şekil 10: Anti-IL-17 grubundaki hastaların 0-6 ay ortalama sağ ve sol KİMK'larının değişimleri……...75
Şekil 11: Tüm hastalar ile ilaç gruplarındaki hastaların 0-6 ay sağ-sol ortalama KİMK'larının değişimleri……...78
Şekil 12: Tüm hastaların başlangıç hepatosteatoz derecelerine göre dağılımları……80
Şekil 13: Tüm hastaların 6.aydaki hepatosteatoz derecelerine göre dağılımları…….80
Şekil 14: Anti-IL-12/23 grubundaki hastaların başlangıç hepatosteatoz derecelerine göre dağılımları……...82
Şekil 15: Anti-IL-12/23 grubundaki hastaların 6. aydaki hepatosteatoz derecelerine göre dağılımları……...82
Şekil 16: Anti-TNF-alfa grubundaki hastaların başlangıç hepatosteatoz derecelerine göre dağılımları……...84
Şekil 17: Anti-TNF-alfa grubundaki hastaların 6. aydaki hepatosteatoz derecelerine göre dağılımları……...84
Şekil 18: Anti-IL-17 grubundaki hastaların başlangıç hepatosteatoz derecelerine göre dağılımları……...86

Şekil 19: Anti-IL-17 grubundaki hastaların 6. aydaki hepatosteatoz derecelerine göre dağılımları……...86

ÖZET

Amaç: Günümüzde psoriasis, yalnızca deriye sınırlı bir rahatsızlık olarak değil; pek çok komorbiditenin de eşlik ettiği, immün sistem aracılı kronik sistemik inflamatuar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Psoriasisin immünopatogenezinde yer alan Th1 ve Th17 lenfositler ve bunların aktivasyonuyla salınan TNF-alfa, IL-17, IL-12, IL-23 gibi pro-inflamatuar sitokinler; kronik düşük seviyede sistemik bir inflamasyona neden olurlar. Psoriasisli hastalarda görülen, vasküler ve metabolik bozukluklarla ilişkili komorbiditelerinin gelişiminde; bu kronik sistemik subklinik inflamasyonun etkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle psoriasis tedavisinde kullanılan sistemik ilaçların, sistemik anti-inflamatuar etkileri sayesinde; psoriatik deri lezyonlarının yanı sıra, psoriasisin sistemik inflamasyonla ilişkili önemli komorbiditelerinden olan ateroskleroz ilişkili hastalıkların ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının (NAYKH) önlenmesinde ve/veya kontrol altına alınmasında etkili olabilecekleri düşünülmektedir. Literatürde; psoriasisteki kronik sistemik inflamasyonu baskılayarak etki gösteren biyolojik ajanların, subklinik aterosklerozun göstergesi olan karotid arter intima media kalınlığı (KİMK) artışı ve NAYKH varlığının göstergesi olan hepatosteatoz üzerine etkilerini inceleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur. Biz bu çalışmamızda; biyolojik tedavilerden anti-TNF-alfa grubu (adalimumab, sertolizumab pegol), anti-IL-12/23 grubu (ustekinumab) ve anti-IL-17 grubu (sekukinumab, iksekizumab) ajanların 6 aylık kullanımı sonrasındaki KİMK ve hepatosteatoz derecesi üzerindeki etkilerini karşılaştırmalı olarak incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız; tek merkezli, prospektif, gözlemsel bir kohort araştırması olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız; Ocak 2021 ile Ocak 2022 tarihleri arasında, Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'nde biyolojik tedavi başladığımız, gerekli çalışma kriterlerini karşılayan 34 orta ve şiddetli psoriasis hastası dahil edilmiştir. Hastalar kullandıkları biyolojik ajana göre gruplara ayrılmış; 7'si anti-IL-12/23 (ustekinumab) grubunda, 9'u anti-TNF-alfa (adalimumab, sertolizumab pegol) ve 18'i de anti-IL-17 (sekukinumab, iksekizumab) grubunda yer almıştır.

Tedavi öncesinde, hastaların bireysel özellikleri olan; yaş, cinsiyet, gebelik/emzirme durumu, sigara-alkol kullanımı, hastalık başlangıç yaşı ve süresi, eşlik eden hastalıkları ve önceki tedavileri sorgulanmış; boy, kilo, bel çevresi ölçümü yapılmış, VKİ ve PAŞİ skoru hesaplanmıştır. Tedavi başlangıcındaki ve 6. ayındaki KİMK'ları ve hepatosteatoz dereceleri USG inceleme ile değerlendirilip, karşılaştırılarak; biyolojik ajanların bu parametreler üzerindeki etkileri incelenmiştir. Ayrıca bu hastalarda, biyolojik ajan kullanımının; KİMK ve hepatosteatoz ilişkili biyokimyasal laboratuvar parametrelerinden olan CRP, KCFT ve lipid profilinin düzeyleri üzerindeki etkileri de incelenmiştir.

Bulgular: İstatistiksel analizlerde, ilaç gruplarının, bireysel özellikler ve PAŞİ skorları açısından homojen oldukları görüldü. Tüm hastaların KİMK'ları değerlendirildiğinde; tedavinin 6. ayında, başlangıca göre istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bir azalma olduğu saptandı ($p<0,01$). Anti-IL-12/23 ve anti-IL-17 gruplarındaki hastaların KİMK'ları değerlendirildiğinde de; tedavinin 6. ayında, başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu saptandı ($p<0,05$). Ancak anti-TNF-alfa grubundaki hastaların KİMK'larında; 6. ayda, başlangıca göre anlamlı bir değişme görülmedi ($p>0,05$). İlaç gruplarının KİMK'larındaki değişimler karşılaştırıldığında ise; anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Tüm hastaların hepatosteatoz dereceleri değerlendirildiğinde; tedavinin 6. ayında, başlangıca göre istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bir azalma olduğu saptandı ($p<0,01$). Anti-IL-17 grubundaki hastaların hepatosteatoz dereceleri değerlendirildiğinde de; tedavinin 6. ayında, başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu saptandı ($p<0,05$). Fakat anti-TNF-alfa ve anti-IL-12/23 grubundaki hastaların hepatosteatoz derecelerinde; 6. ayda, başlangıca göre anlamlı bir değişme görülmedi ($p>0,05$). İlaç gruplarının hepatosteatoz derecelerindeki değişimler karşılaştırıldığında ise; istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Laboratuvar parametrelerinde ise, tedavinin 6.ayında başlangıca göre anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0,05$). KİMK değişimleri, hepatosteatoz derecesi değişimleri ve laboratuvar parametreleri değişimleri arasında gerçekleştirilen korelasyon analizlerinde ise; istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamız; biyolojik ajan gruplarının, psoriasisin kronik sistemik inflamasyonla ilişkili önemli komorbiditelerinden ateroskleroz ve NAYKH üzerine etkilerini beraberce inceleyip, karşılaştıran ilk çalışma olması nedeniyle değerlidir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre, psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanların; sistemik kronik inflamasyonu baskıladıkları için KİMK'yı ve hepatosteatozu azaltıcı etkilerinin olabileceğini düşünmekteyiz. Daha kapsamlı çalışmalar gerekmekle birlikte; biyolojik tedavilerin psoriatik deri lezyonlarının yanı sıra, özellikle uzun vadede psoriasisin kronik sistemik inflamasyon ilişkili komorbiditelerinden aterosklerotik hastalıklar ve NAYKH üzerine de olumlu etkilerinin olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Ateroskleroz, Karotid Arter İntima Media Kalınlığı, Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı, Hepatosteatoz Derecesi

ABSTRACT

Objective: Today, psoriasis is considered not only as a limited discomfort to the skin, but as a chronic systemic inflammatory disease with the immune system, accompanied by many comorbidities. Th1 and Th17 lymphocytes involved in the immunopathogenesis of psoriasis and pro-inflammatory cytokines such as TNF-alpha, IL-17, IL-12, IL-23 released by their activation; cause a chronic low-level systemic inflammation. In the development of comorbidities associated with vascular and metabolic disorders seen in patients with psoriasis; this chronic systemic subclinical inflammation is thought to be effective. Therefore, thanks to the systemic anti-inflammatory effects of systemic drugs used in the treatment of psoriasis; in addition to psoriatic skin lesions, it is thought that psoriasis may be effective in preventing and/or controlling atherosclerosis-related diseases and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which are important comorbidities associated with systemic inflammation. In the literature; there are very few studies examining the effects of biological agents that suppress chronic systemic inflammation in psoriasis on carotid artery intima media thickness (CMIT) increase, which is an indicator of subclinical atherosclerosis, and hepatosteatosis, which is indicative of the presence of NAFLD. In this study, we aimed to compare the effects of biological therapies on the degree of CIMT and hepatosteatosis after 6 months of use of the anti-TNF-alpha group (adalimumab, certolizumab pegol), anti-IL-12/23 group (ustekinumab) and anti-IL-17 group (secukinumab, ixekizumab) agents.

Materials and Methods: Our study was conducted as a single-centered, prospective, observational cohort research. Our study included 34 moderate and severe psoriasis patients who met the necessary study criteria and started biologic therapy in the Dermatology Clinic of Sultan 2. Abdulhamid Han Training and Research Hospital between January 2021 and January 2022. The patients were divided into groups according to the biological agent they used; 7 were in the anti-IL-12/23 (ustekinumab) group, 9 were in the anti-TNF-alpha (adalimumab, certolizumab pegol) and 18 were in the anti-IL-17 (secukinumab, ixekizumab) group. Before the treatment, the individual characteristics of the patients; age, gender, pregnancy/breastfeeding status, smoking-alcohol use, age and duration of disease onset, comorbidities, and previous

treatments were questioned; height, weight, waist circumference were measured, and BMI and PASI scores were calculated. By evaluating and comparing the CIMTs and hepatosteatosis grades at the beginning of the treatment and at the 6th month with USG examination; The effects of biological agents on these parameters were investigated. In addition, the effects of the use of biological agents on the levels of CRP, LFT and lipid profile, which are biochemical laboratory parameters associated with CIMT and hepatosteatosis, were also investigated in these patients.

Symptoms: In statistical analysis, it was seen that drug groups were homogeneous in terms of individual characteristics and PASI scores. When the CIMTs of all patients were evaluated; at the 6th month of the treatment, there was a statistically significant decrease compared to the baseline ($p<0.01$). When the CIMTs of the patients in the anti-IL-12/23 and anti-IL-17 groups were evaluated; at the 6th month of treatment, there was a statistically significant decrease compared to the baseline ($p<0.05$). However, in the CIMTs of the patients in the anti-TNF-alpha group; There was no significant change from baseline at 6 months ($p>0.05$). When the changes in the CIMTs of the drug groups are compared; no significant difference was detected ($p>0.05$). When the hepatosteatosis grades of all patients were evaluated; At the 6th month of the treatment, there was a statistically significant decrease compared to the baseline ($p<0.01$). When the hepatosteatosis degrees of the patients in the anti-IL-17 group were evaluated; At the 6th month of treatment, there was a statistically significant decrease compared to the baseline ($p<0.05$). However, in the hepatosteatosis degrees of the patients in the anti-TNF-alpha and anti-IL-12/23 groups; There was no significant change from baseline at 6 months ($p>0.05$). When the changes in the hepatosteatosis degrees of the drug groups are compared; a statistically significant difference was found ($p<0.05$). In laboratory parameters, there was no significant change from the baseline at the 6th month of treatment ($p>0.05$). In the correlation analyses performed between changes in CIMT, changes in hepatosteatosis degree and changes in laboratory parameters; no statistically significant relationship was found ($p>0.05$).

Results: Our study is valuable because it is the first study to examine and compare the effects of biological agent groups on atherosclerosis and NAFLD, which are important

comorbidities of psoriasis associated with chronic systemic inflammation. According to the results of our study, we think that the biological agents used in the treatment of psoriasis may have a reducing effect on CIMT and hepatosteatosis, as they suppress systemic chronic inflammation. Although more comprehensive studies are needed, we believe that biological treatments may have positive effects on psoriatic skin lesions, as well as on atherosclerotic diseases and NAFLD, which are chronic systemic inflammation-related comorbidities of psoriasis, especially in the long term.

Keywords: Psoriasis, Atherosclerosis, Carotid Artery Intima Media Thickness, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Grade of Hepatosteatosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis; toplumda sık görülen, alevlenme ve remisyon dönemleri ile kronik bir seyir izleyen immün aracılı, sistemik inflamatuar bir dermatozdur. Başlıca deriyi tutan bu hastalıkta ayrıca eklem ve tırnak tutulumu da görülebilmektedir (1). Tüm dünyada 125 milyondan fazla insanı etkileyen bu rahatsızlığın görülme sıklığı, yapılan çalışmalarda %0.2 - %4.8 oranları arasında ortalama da %2 olarak bildirilmiştir(2). Dermatoloji kliniklerinde görülen hastaların da yaklaşık %6-8'i gibi önemli bir kısmını oluşturur (3).

Etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen rahatsızlığın ortaya çıkışında; genetik, çevresel, sistemik ve immünolojik faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Hastaların %35-%50'sinde aile öyküsü mevcuttur (1). Tetikleyici çevresel ve sistemik etmenler arasında; travma, ilaçlar, enfeksiyonlar, endokrin etkiler, psikojenik stres, alkol-sigara kullanımı ve ultraviyole (UV) ışınları bulunur (4). Psoriasisin immünopatogenezinde belirgin bir inflamasyonun varlığı nedeniyle de, immün sistem aracılı sistemik inflamatuar bir hastalık olduğu ve psoriasisli hastaların bu inflamasyonun sistemik etkilerine maruz kaldıkları yönünde görüş birliği mevcuttur (5). Th1 ve Th17 lenfositlerinin aktivasyonuyla açığa çıkan sitokinler (TNF-α, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23) keratinositlerde hiperproliferasyonu indüklerler (6).

Psoriasisin en sık görülen klinik tipi; vakaların da %80-90'ını oluşturan keskin sınırlı, eritemli, skuamlı plaklar ile karakterize psoriasis vulgaristir. Püstüler, inverse, eritrodermik, guttat ve psoriatik tırnak diğer görülen klinik formlardır. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ve aterosklerotik hastalıklar psoriasisin başlıca sistemik komorbiditelerindendir (5). Psoriasis komorbiditelerinin araştırıldığı çalışmalarda kronik inflamasyonun üzerinde durulmaktadır. Hastalık patogenezinde yer alan sitokinler, kronik düşük seviyede sistemik inflamasyon gelişimine sebep olurlar. Psoriasisteki vasküler ve metabolik bozuklukların gelişiminde bu kronik subklinik inflamasyonun etkili olduğu düşünülmektedir (7).

Psoriasis cinsiyet, yaş ve başka risk faktörlerinden bağımsız olarak serebrovasküler hastalıkları (SVH), kardiyovasküler hastalıkları (KVH) ve periferik vasküler hastalıkları (PVH) da kapsayan aterosklerotik vasküler hastalık gelişim riskini artırmaktadır (8). Kronik ve sistemik inflamasyonun dışında uygulanan

sistemik tedaviler, alkol-sigara kullanımı, obezite, DM, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, metabolik sendrom psoriasiste ateroskleroz gelişimine katkısı olan diğer faktörlerdir (9). Ateroskleroza bağlı hastalıklar oluşmadan erken dönemde başlayan subklinik aterosklerozu değerlendirmede kullanılan karotid arterlerin intima media kalınlıklarının (KİMK) ultrasonografik (USG) olarak incelenmesi invaziv olmayan, kolay ve tekrarlanabilir bir yöntemdir (10).

Yoğun alkol tüketimi olmadan hepatositlerde aşırı trigliserid (TG) birikimiyle karakterize bir hastalık olan NAYKH'nin tanısı, alkol dışı ikincil nedenler dışlandıktan sonra USG inceleme ile hepatik steatozun varlığı gösterilerek konulabilir (11). Psoriasis hastalarında obeziteden bağımsız olarak NAYKH görülme sıklığı artmıştır (8). NAYKH ve psoriasis birlikteliğinin ortak immünolojik ve inflamatuar yolakların etkilenmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca psoriasis hastalarında NAYKH ve dislipidemi varlığı belirgin korelasyon gösterir (12). NAYKH psoriasis hastalarındaki karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) yüksekliğinin de önemli ve sık bir nedenidir (13).

Psoriasis için kür tedavisi henüz mevcut olmamakla birlikte; tedavi amacı hastanın tam iyileşmesini veya yaşam kalitesini mümkün olduğunca az etkileyen iyilik halini sağlayabilmektir (14). Bu amaçla topikal ve sistemik tedaviler (sistemik konvansiyonel tedaviler ve biyolojik ajanlar) kullanılmaktadır. Hafif şiddetli plak psoriasis için topikal tedaviler yeterliyken, orta-şiddetli hastalık varlığında inflamatuar etki artışı nedeniyle oluşabilecek komorbiditeleri önleyebilmek ve artrite bağlı komplikasyonları engelleyebilmek için erken dönemde sistemik tedaviye başlanılması önerilmektedir (15).

Literatürde; psoriasisteki kronik sistemik inflamasyonu baskılayarak etki gösteren biyolojik ajanların, subklinik aterosklerozun göstergesi olan KİMK artışı ve NAYKH varlığının göstergesi olan hepatosteatoz üzerine etkilerine dair oldukça az veri bulunmaktadır. Bizim çalışmamızın amacı; biyolojik ajanlardan anti-IL-12/23 grubu (ustekinumab), anti-TNF-alfa grubu (adalimumab, sertolizumab pegol), ve anti-IL-17 grubu (sekukinumab, iksekizumab) 'nun 6 aylık kullanımı sonrasındaki KİMK ve hepatosteatoz derecesi üzerindeki etkilerini karşılaştırmalı olarak incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

Psoriasis; poligenik faktörler ve çevresel etmenler zemininde gelişen, başlıca deriyi tutan, aktivasyon ve remisyon dönemleri ile seyreden kronik inflamatuar bir hastalıktır (4). Tipik olarak deride keskin sınırlı, eritemli, sedefi beyaz renkli skuamlarla kaplı, değişken boyutlu plaklar görülür(16). Bu plakların üzerindeki sedefi beyaz renkli skuamların varlığından ötürü halk arasında sedef hastalığı olarak bilinir. En sık diz, dirsek, saçlı deri olmak üzere tüm vücut derisini tutabilmesinin yanı sıra eklem ve tırnak tutulumu da görülebilir (17).

İmmün sistemin disregülasyonuna bağlı geliştiği düşünülen psoriasise başka inflamatuar rahatsızlıkların sık eşlik etmesi ve şiddetli hastalıkta bazı inflamatuar göstergelerin yüksek seviyelerde izlenmesi nedeniyle, psoriasis artık sistemik inflamatuar bir hastalık olarak kabul edilmektedir (18).

2.1. TARİHÇE

Tarihin bilinen en eski deri hastalıklarından biri de psoriasistir. Birçok deri hastalığının olduğu gibi psoriasisin tanımı da ilk olarak Hipokrat (MÖ 416- 377) tarafından; kaşıntılı, kuru ve kepekli lezyonları anlatan ‘’hypopsorodea’’ terimiyle yapılmıştır (4). Hastalığın günümüzde de kullanılan ‘’psoriasis’’ şeklinde isimlendirilmesi ise 1841’de Ferdinand Von Hebra tarafından yapılmıştır . Psoriasisli hastaların sağlam derilerinde travmayı takiben psoriatik lezyon gelişmesi durumunu da 1871’de Koebner kendi adıyla ifade edilen bir fenomen olarak tariflemiştir. Kaposi (1890) de psoriasis’teki diğer fenomenleri ve ilgili tanımlamaları yapmıştır (19).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Tüm dünyada 125 milyondan fazla insanı etkileyen psoriasis prevalansı; çevresel, ırksal ve coğrafik etkenlere bağlı olarak değişmekle beraber %0.2- %4.8 arasında, ortalama da %2 olarak saptanmıştır (2). En yüksek prevalans Norveç’te saptanmış olup, ülkemizdeki görülme sıklığı ise %1.3 olarak bildirilmiştir. Ekvatordan uzaklaştıkça görülme sıklığı artan hastalık, en sık beyaz ırkı etkilemektedir (19).

Her yaşta görülebilen psoriasisin, kadın ve erkekleri eşit oranda etkilediği ancak kadınlarda genellikle daha erken yaşlarda başladığı saptanmıştır. Başlangıç yaşı da en sık 2. ve 3. dekatlar ile 5. ve 6. dekatlarda pik yapmaktadır(19). Hastalığın morfolojik dağılımı da kadınlar ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir.

Pediatrik popülasyonda ise psoriasis prevelansı %0,5-2 arasındadır. Ortalama 7-10 yaşta başlamakla birlikte; çocukluk çağında kızlarda hem erkeklerden daha sık görülür hem de daha erken bulgu verir (20).

2.3. ETYOPATOGENEZ

Psoriasis, nedenini saptamaya yönelik uzun yıllardır yapılan araştırmalara rağmen etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır. Hastalığın etyolojisinde intrensek ve ekstrensek birçok faktör suçlanmaktadır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde hayatının herhangi bir döneminde maruz kaldığı stres, ilaç, enfeksiyon, travma gibi tetikleyici faktörlerin etkisiyle hastalık immünopatogenezinin başladığı düşünülmektedir (1,21).

2.3.1. Genetik Faktörler

Aile ve ikizler ile yapılan epidemiyolojik çalışmalarda psoriasisin genetik bir zemininin olduğu gösterilmiştir (22). Bir çocukta psoriasis gelişme riski; bir ebeveynde psoriasis varsa %10'a , her iki ebeveynde de psoriasis varsa %50'ye kadar çıktığı görülürken, aile öyküsü yok ise %1-2 oranında saptanmıştır (23). İkiz eşlerinde ise; psoriasis birlikteliği dizigotik ikizlerde yaklaşık %20 iken monozigotik ikizlerde %70'e kadar çıktığı görülmüştür (22).

Psoriasisin gelişiminde etkili olan genetik faktörlerin; hastalığın başlangıç yaşına, klinik tipine, şiddetine ve klinik bulgularına da etkisi olabileceği düşünülmektedir (21). İnsan lökosit antijenleri (HLA) gen lokusunun sınıf 1 ve sınıf 2 bölgelerindeki HLA-B13, HLA-B17, HLA-B39, HLA-B57, HLA-Cw6, HLA-Cw7, HLA-DR4 ve HLA-DR7 antijenlerinin psoriasis hastalığıyla ilişkisi gösterilmiştir (4). Psoriasis ile en kuvvetli ilişki 6p21 kromozomundaki PSORS1 (psoriasis duyarlılık bölgesi 1) lokusu ve özellikle de burada bulunan HLA- Cw6 geni arasında saptanmıştır

ve HLA-Cw6 gen pozitifliği erken başlangıçlı ve şiddetli hastalıkla ilişkilendirilmiştir (2,4). HLA-Cw6 pozitif hastalar aile öyküsü olan, erken başlangıçlı ve daha şiddetli seyreden Tip 1 psoriasisli; HLA-Cw6 negatif, aile öyküsü çok olmayan, daha geç başlangıçlı ve daha az şiddetli hastalar ise Tip 2 psoriasisli olarak gruplandırılmışlardır (19).

2.3.2. Tetikleyici Faktörler

Çevresel ve sistemik tetikleyici faktörlerin genetik predispozisyona sahip bireylerde; hem psoriasisin ortaya çıkışında, hem seyrinde, hem de tedavi yanıtında etkili oldukları düşünülmektedir (1,21,23)

2.3.2.1. Travma

Lezyonsuz derisine travma uygulanan psoriasis hastalarında, genellikle travmadan 7-14 gün sonra; travma yerinde yeni psoriasis lezyonlarının oluşması Koebner Fenomeni olarak tanımlanır. Deride hasara yol açabilecek kaşıma, ısırılma, sürtünme, yanık, donma, enfeksiyon, kontakt dermatitler gibi fiziksel, kimyasal ve inflamatuar birçok etkenin psoriasisi tetiklediği ve şiddetlendirdiği düşünülmektedir (1,4,21).

2.3.2.2. Enfeksiyonlar

Bazı enfeksiyöz ajanlar psoriasis patogeneziyle ilişkili immün yolakları tetikleyerek hastalığı başlatabilir veya şiddetlendirebilir. Bakterilerden Stafilokok ve Streptokok grubu ile, mantarlardan Kandida ve Malassezia ile, virüslerden ise retrovirüsler ve papillomavirüs ailesiyle psoriasis arasında ilişki saptanmıştır (24–26). Özellikle Streptokokus pyogenes'in guttat psoriasis arasındaki kuvvetli ilişki iyi bilinmektedir (26). Retrovirüs ailesinden insan immün yetmezlik virüsü (HIV) pozitif kişilerde hem psoriasis sıklığı daha fazla saptanmış, hem de psoriasis lezyonlarında alevlenme görülmüştür (27).

2.3.2.3. İlaçlar

Birçok ilaç çeşitli mekanizmalarla immün sitemi etkileyerek psoriasisi başlatabilir veya kliniği şiddetlendirebilir. Psoriasis patogenezini etkilediği bilinen

ilaçlar; antimalaryaller, beta-blokörler, antidepresanlar, lityum, bazı antibiyotikler özellikle penisilinler, antihipertansifler özellikle de anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (ace inh.) , steroid olmayan antienflamatuar ajanlar (NSAİ), imiquimod gibi antiproliferatif ajanlar ve antivirallerdir (24,26,28).

Psoriasis tedavisinde kullanılan anti-TNF-alfa grubu ilaçlar ile hızlı kesilen sistemik steroid tedavisi de kliniğin alevlenmesine sebep olabilirler (29).

2.3.2.4. Ultraviyole

Güneş ışığı ve içerdiği uv ışınları psoriasisi genellikle olumlu yönde etkilerler ve hatta orta-şiddetli psoriasis tedavisinde UV ışınları oldukça sık kullanılırlar. Ancak yaklaşık %5 psoriasis hastasında fotosensitivite görülür ve UV maruziyeti olan alanlarda yeni psoriatik lezyonlar gelişir. Özellikle HLA-Cw0602 pozitif, aile öyküsü olan, erken başlangıçlı, deri tipi 1 olan kadın psoriasis hastalarında fotosensitivite daha sık görülür (4,30). Fotosensitif psoriasisli hastaların yaklaşık yarısında önce polimorf ışık erüpsiyonu (PMLE) şeklinde lezyonlar başlayıp sonra bu lezyonlar psoriatik lezyonlara dönüşür; geri kalan diğer hastalarda ise direk klasik psoriatik lezyonlar gelişir. UVB daha çok PMLE olmadan gelişen psoriasisi tetiklerken, UVA ise PMLE lezyonları sonrası gelişen fotosensitif psoriasisi tetikler (31).

2.3.2.5. Endokrin Faktörler

Deri üzerinde hiperproliferatif, antiapopitotik ve vaskülarizan etki gösterebilen ayrıca immün sistemi de çeşitli sitokinlerin üretimini uyararak tetikleyebilen östrojenlerin psoriasis patogenezine katkılarının olduğu düşünülmektedir. Hastalığın menstrüel siklus ilişkili seyir gösterebilmesi, puberte ve menapoz döneminde pik görülmesi, postpartum dönemde de kötüleşme izlenmesi patogenezde hormonların da rol oynadığını göstermektedir (32). D vitamininin deri üzerinde, kutanöz bağışıklığı düzenleyici ve antiproliferatif etkileri bulunmaktadır. Psoriasis hastalarındaki D vitamini seviyeleri düşüklüğünün patogenezle ilişkisi olduğu düşünülmektedir ve kalsipotriol gibi D vitamini analogları da tedavide sık tercih edilmektedir (33). Hipokalseminin de hem hastalığı şiddetlendirdiği hem de jeneralize püstüler psoriasis gelişimini tetiklediği bilinmektedir (1,4).

2.3.2.6. Psikojenik Faktörler

Stres ve strese karşı vücudun cevabına bağlı gelişen immün disregülasyon psoriasisi tetikleyip, alevlendirebilir (24). Bu nedenle yaşanan stresli süreçler, depresyon, kaygı, kızgınlık gibi psikolojik sağlığın etkilendiği durumlardan psoriasis kliniği oldukça etkilenir. Yapılan çalışmalarda; psoriasisli hastaların yaklaşık %80'inin psikolojik şikayetlerinin olduğu görülmüş ve ayrıca stres düzeyi yüksek olan hastaların psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) de yüksek saptanmıştır (34–36).

2.3.2.7. Alkol ve Sigara Kullanımı

Sigaranın psoriasis için bağımsız ve engellenebilir bir risk faktörü olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, sigara ile psoriasis arasındaki etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır; açığa çıkan reaktif oksijen radikallerine bağlı gelişen oksidatif hasarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (37). İngiltere'de yapılmış bir meta-analizde; sigara kullanım süre ve miktarının psoriasis gelişim riskini doğru orantılı olarak artırdığı, ayrıca sigara kullanan psoriasisli hastalarda KVH'ın gelişim riskinin de arttığı gösterilmiştir (38).

Alkol kullanımının da psoriasis patogenezi üzerindeki etkisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber, alkolün keratinosit çoğalmasını indükleyerek ve tümör nekrozis faktör - alfa (TNF-a) gibi psoriasis patogenezinde önemli yeri olan proinflamatuar sitokinlerin üretimiyle sistemik inflamasyonu tetikleyerek psoriasis gelişimine ve şiddetlenmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (39). Alkol kullanımının süre ve miktarının artışı da psoriasis insidansını ve şiddetini artırdığı düşünülmektedir (40). Psoriasisli hastalarda aşırı alkol tüketimi; KVH, alkolik karaciğer hastalıkları, depresyon gibi ek sorunların gelişimine katkıda bulunabilir (41).

2.3.2.8. Diyet ve Obezite

Obezite, vücutta düşük düzeyli bir inflamasyona neden olarak psoriasisi tetikleyebilir veya kliniği şiddetlendirebilir. PAŞİ skoru; kilo kaybıyla azalırken, vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça artış göstermektedir (42).

D vitamini, selenyum, omega-3 yağ asitleri, B12 gibi besinsel takviyelerin kullanımının; glutenden fakir ve/veya düşük kalorili diyetin psoriasis ve komorbiditelerinin tedavisine olumlu katkılarının olabileceği düşünülmektedir (43).

2.3.3. İmmünopatogenez

Psoriasisin patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte; immünopatogenezi genetik ve çevresel faktörler tarafından tetiklenen multifaktöriyel bir hastalık olduğu bilinmektedir (1). Doğuştan gelen ve kazanılmış immün sistemin aktivasyonuyla gelişen immün yanıtlardaki bozukluklar; epidermal ve dermal inflamatuar hücre infiltrasyonu, keratinosit hiperproliferasyonu ve dermal vaskülarite artışına sebep olarak psoriatik lezyonların gelişimine ve sürdürülmesine sebep olurlar. Psoriasis patogenezinde, doğal bağışıklığın aktivasyonu ile tetiklenen bazı otoinflamatuar reaksiyonlar ve T hücre aracılı otoimmün mekanizmalar rol oynarlar (Şekil 1). Bu yüzden hem (oto) inflamatuar hem de otoimmün özellikler gösteren bir hastalıktır (18,19). Patogenezde yer alan hücreler; nötrofiller, T hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajlardır (44).

2.3.3.1. Hücreler ve sitokinler

Antijen sunucu hücrelerden biri olan dendritik hücrelerin psoriasis patogenezindeki aktivasyonları tam olarak açıklanamamıştır ancak hastalığın başlangıç döneminde önemli rol oynadıkları bilinmektedir. Travmaya yanıt olarak keratinositlerden eksprese edilen ve özellikle psoriasiste aşırı miktarlarda salgılanan antimikrobiyal peptidlerin (AMP) dendritik hücrelerce tanınması olası mekanizmalardan biridir. Psoriasisle en çok ilişkilendirilen AMP'ler; katelisidin ailesinden lösin-lösin 37 (LL37), S100 proteinleri ve β-defensinlerdir. Hasarlanmış keratinositlerden salınan LL37'nin diğer hasarlı apopitotik hücrelerdeki deoksiribonükleik aside (DNA) bağlanmasıyla oluşan kompleks yapı, plazmositoid dendritik hücrelerdeki (pDH) Toll benzeri reseptör (TLR)-9'u uyararak aktive eder. pDH'ların aktivasyonuyla salınan Tip 1 interferonlar (IFN), TNF-a ve interlökinlerden (IL) IL-6 ile IL-1β sitokinleri aracılığıyla da miyeloid dendritik hücreler (mDH) uyarılır (45). Bununla birlikte; LL37'nin ribonükleik aside (RNA) bağlanarak oluşturduğu kompleksler de TLR-7 aracılığıyla pDH'ları, TLR-8 aracılığıyla da direk mDH'ları uyarabilir (46).

Aktive dendritik hücreler, psoriasis patogenezindeki farklı T lenfosit alt gruplarının farklılaşıp çoğalmasını uyararak T hücre aracılı edinsel immün cevabın yönetilmesinde görev alırlar. Aktifleşmiş mDH'ler lenf nodlarına geçip TNF-a, IL-23

ve IL-12 salgılayarak T helper (Th) hücre alt gruplarından Th17, Th1 ve Th22'lerin farklılaşıp çoğalmasını uyarırlar (47). Patogenezdeki en önemli sitokinlerden biri olan IFN-gama, pDH'lar tarafından diğer hücrelerden 1000 kat daha fazla üretilir (45).

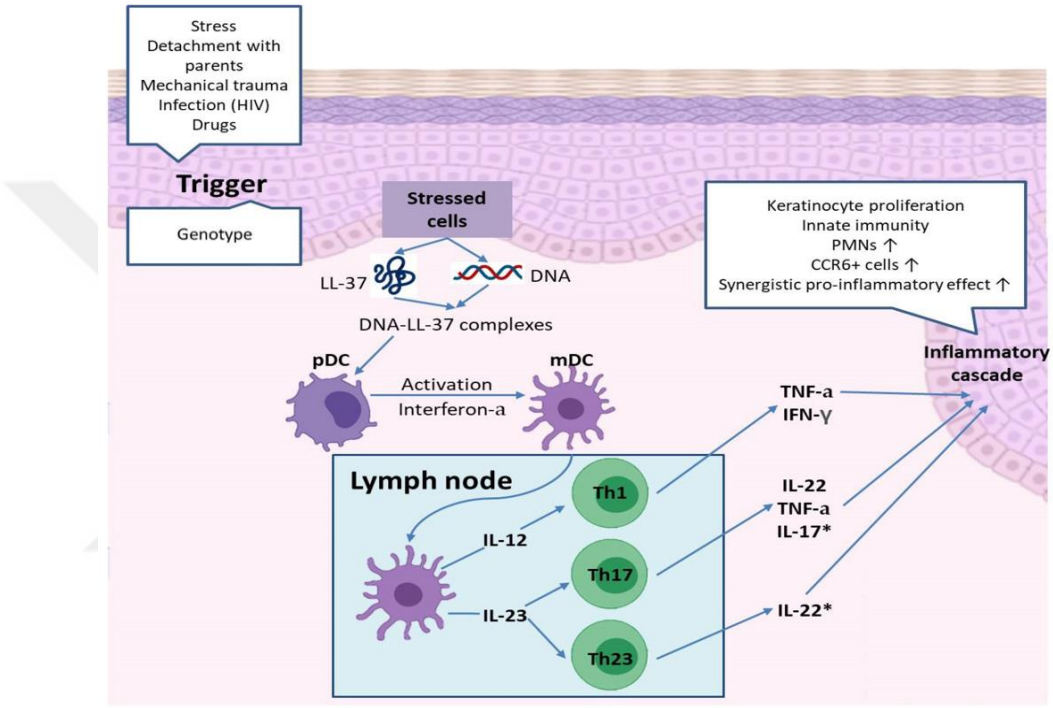
Psoriatik inflamasyonun idame aşaması, kazanılmış bağışıklığın farklılaşan T hücre alt grupları tarafından aktivasyonuyla yönlendirilir. Aktive T hücreleri (Th1, Th17 ve Th22) dolaşıma, oradan da selektinler aracılığıyla dokuya geçerek IFN-gama, TNF-a, IL-17 ve IL-22 sitokinlerinin sekresyonuyla keratinosit proliferasyonunu indüklerler (48). TNF-a ve IL-17 gibi patogenezdeki en kritik sitokinlerin sentezlenmesinde, kronik inflamasyonun devamında ve keratinosit proliferasyonun indüklenmesinde rol alan bu Th1 ve Th17 lenfositlerin psoriasis patogenezindeki yeri oldukça önemlidir. Ayrıca LL37 ve DNA tarafından da uyarılabilen keratinositler de; Tip 1 IFN'ler, TNF-a, IL-1, IL-6 gibi sitokinlerin, kemokinlerin ve AMP'lerin salınımıyla inflamatuar süreçte aktif rol alırlar(44,47).

Makrofajlar da antijen sunucu hücrelerdendir. Bununla birlikte monosit ve makrofajlar da TNF-a, IL-6, IL-8, IL-12 gibi sitokinleri üreterek psoriasis patogenezine katkıda bulunurlar (44).

Psoriatik lezyonlarda, epidermiste stratum korneumun altında; Munro mikroabseleri olarak adlandırılan nötrofil infiltratları görülür. Özellikle erken lezyonların parakeratotik alanlarında yoğun bulunmaları sebebiyle, daha çok hastalığın erken dönemlerinde etkili rol oynadıkları düşünülmektedir. Nötrofillerin patogenezde son derece önemli bir sitokin olan IL-17A'nın sekresyonunda potansiyel etkisi olduğu düşünülmektedir (47). Özellikle püstüler psoriasis ve guttat psoriasis patogenezinde etkin rol oynayan nötrofiller, sahip oldukları lökosit elastaz enzimi sayesinde epidermal antijenlerin açığa çıkmasına ve keratinosit proliferasyonuna neden oldukları bilinmektedir (49).

Çalışmalarda psoriasiste TNF-a düzeylerinin hem dolaşımda hem de lezyonlu deride arttığı gösterilmiş olup, hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. IFN-gama, dendritik hücrelerden IL-1 ve IL-23 sekresyonunu artırarak Th17 lenfositlerin farklılaşıp çoğalmasında etkili rol oynar (48). Ayrıca adezyon moleküllerinin açığa çıkmasını sağlayarak lenfositlerin psoriatik lezyonlara ulaşmalarını kolaylaştırır. TNF- α ve IFN-gama; IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 gibi sitokinlerin keratinositlerden salınımını artırırlar. IL-17 ve IFN-gama ise IL-6 ve

IL-8 gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımında sinerjistik etki gösterirler (50). Özellikle IL-17A; inflamatuar yanıtın devamı ve güçlendirilmesi için pozitif feedback mekanizmasının oluşmasında ve epidermal hiperplazinin gelişmesinde oldukça önemli bir sitokindir. Psoriasis tedavisinde, patogenezde yer alan bu önemli sitokinleri hedef alan anti-TNF-alfa, anti-IL-12/23, anti-IL-17A biyolojik ilaç tedavileri önemli yer tutar (48).



Şekil 1 : Psoriasis Patogenezi. Genetik olarak yatkın bireylerin, tetikleyici faktörlere maruziyeti sonucunda gelişen doğal ve kazanılmış immün sistem disregülasyonu psoriatik lezyonların gelişimine neden olur. DC: dendritik hücre, pDC: plazmositoid dendritik hücre, mDC: miyeloid dendritik hücre, IFN-γ: interferon gama. - Kim ve arkadaşlarından (51).

2.4. KLİNİK

Psoriasis, farklı klinik prezantasyonları olan, remisyon ve relaps dönemleriyle seyreden kronik inflamatuar bir dermatozdur. Psoriasisin primer lezyonları makül, papül, plak ve püstül olmakla beraber; hastalığın karakteristik lezyonları simetrik, keskin sınırlı, eritemli, sedefi veya gümüş beyazı skuamlı papül ve plaklar şeklindedir

(1,4,19). Çoğunlukla küçük, eritemli, skuamlı papüller veya makülopapüler lezyonlar şeklinde başlayıp, zamanla merkezden çevreye doğru genişleyerek klasik lezyonu olan kalın skuamlı, büyük plaklara dönüşebilirler. Lezyon boyutları, iğne ucu kadar küçük veya 20 cm çapa kadar değişen büyüklüklerde olabilir (1,4).

Özellikle aktif dönemde yanma, kaşıntı gibi semptomlar görülebilir (16). Plakların etrafında noktasal papüllerin varlığı, hastalığın ilerleme (unstabil) döneminde olduğunu gösteren bir bulgudur. Psoriatik lezyonlar iyileşirken de çoğu zaman postinflamatuar hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon görülür (1).

Psoriasis klinik olarak; hastalığın morfolojik görünümü, başlangıç yaşı, hastalık aktivitesi, anatomik lokalizasyonu, boyutu ve dağılımına göre değişik şekillerde sınıflandırılmıştır (Tablo 1). Morfolojik olarak sınıflama; plak, püstüler, eritrodermik ve guttat tip psoriasis şeklindedir (52).

Tablo 1: Psoriasisin Klinik Sınıflandırılması -Raychaudhuri ve arkadaşlarından (53)

Klasifikasyon Kriterleri	Klinik Fenotip
1. Başlangıç yaşına göre	Tip 1 psoriasis: 40 yaş öncesinde başlayan Tip 2 psoriasis: 40 yaş sonrasında başlayan
2. Morfolojik görünüme göre	Plak, püstüler (jeneralize/lokalize), guttat, girat, eritrodermik, numuler, rupoid, elefantine
3. Anatomik bölgeye göre	Palmoplantar psoriasis, genital psoriasis, saçlı deri psoriasisi, tırnak psoriasisi
4. Yayılım hızına göre	Stabil plak psoriasis Stabil olmayan erüptif psoriasis.
5. Vücut yüzey alanı (VYA) tutulma derecesine göre hastalık şiddeti	Hafif şiddetli psoriasis < %5 VYA Orta şiddette psoriasis %5-10 VYA Şiddetli psoriasis > %10 VYA
6. Dağılım paternine göre	Yaygın, fleksör, inverse, seboreik

2.4.1. Kronik Plak Psoriasis (Psoriasis vulgaris)

Psoriasisin en sık görülen klinik formudur ve vakaların yaklaşık %80'ini oluşturur. Karakteristik lezyonlar; keskin sınırlı, eritemli, sedefi beyaz skuamla kaplı plaklardır. Eritematöz makül veya papül olarak başlayan lezyonlar çevreye doğru genişleyip değişik boyutlarda plaklar oluştururlar. Genellikle simetrik dağılım gösteren lezyonlar; tipik olarak saçlı deri, dizler, dirsekler, lumbosakral bölge gibi ekstansör yüzler, el ve ayaklara yerleşmeye eğilimli olmakla birlikte vücudun herhangi bir yerini de etkileyebilir (1,21). Plak psoriasiste %75-90 oranında skalp tutulumu, %40-50'sinde de tırnak tutulumu görülürken; psoriatik artriti olanlarda tırnak tutulumu %90'lara kadar çıkmaktadır (17). Palmoplantar tutulum keskin sınırlı, hiperkeratotik plak lezyonlarda fissür görülebilmesi nedeniyle ağrılı olabilir. Hastalık relaps ve remisyon dönemleriyle kronik bir seyir gösterir. Lezyonlar yıllarca sabit kalabilir veya uzun süreli remisyonlar görülebilir ancak hastaların yalnızca %5'inde 5 yıl ve üzerinde remisyon görülebilmiştir (1).

2.4.2. Guttat Psoriasis

Çocuk ve adölesan hastalarda sık görülen; gövde ve proksimal ekstremitelerde, ani başlangıçlı, yaygın, eritemli, skuamlı papüllerle prezente olan psoriasis tipidir. Çoğunlukla streptokoksik bir üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında başlayabilir veya şiddetlenebilir (1,54). Özellikle çocuklarda prognozu ve klinik seyri daha iyidir, spontan remisyonlar izlenir. Ancak bazı hastalarda, özellikle erişkinlerde, kronik plak psoriasise ilerleyebilir (1,4,54).

2.4.3. Eritrodermik Psoriasis

Psoriasisin nadir görülen, vücut yüzeyinin %80'den fazlasının eritem ve skuamla kaplı olduğu formudur. Psoriasis; direk eritrodermik tip olarak başlayabilir veya diğer formları da tetikleyici etkenlerle şiddetlenerek eritrodermi tablosuna ilerleyebilir (1,21,54). Kliniği jeneralize eritem, ödem ve ince skuamlarla karakterizedir. Kaşıntı eşlik edebilir. Halsizlik, miyalji, artralji, terleme, ısı disregülasyonu (hipotermi, hipertermi), üşüme, titreme, lenfadenopati, taşikardi, yüksek debili kalp yetmezliği, saç dökülmesi, tırnak bozuklukları görülebilir (21,54,55). Laboratuvar incelemelerinde de; eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-

reaktif protein (CRP) yüksekliği, anemi, lökositoz, sıvı-elektrolit dengesizlikleri olabilir (55). Eritrodermi tablosuna neden olabilecek pek çok sebep vardır ancak aralarda sağlam deri adacıklarının bulunması psoriasis lehinedir (4,21).

2.4.4. Püstüler Psoriasis

Psoriasisin püstüler tipleri, lokalize ve jeneralize olarak gruplandırılırlar.

2.4.4.1. Jeneralize püstüler psoriasis

Kliniği eritem ve steril püstüllerle karakterize olan, histopatolojik olarak da nötrofilden zengin infiltrasyonun izlendiği nadir görülen bir psoriasis varyantıdır. İrritan topikal tedaviler, enfeksiyonlar, gebelik, hipokalsemi, sistemik steroidlerin hızlı kesilmesi gibi tetikleyici faktörler sonucunda gelişir (1). 5 ayrı formu mevcuttur.

a) Akut jeneralize püstüler psoriasis (Von Zumbusch tipi)

Ataklar halinde seyreden, ani başlangıçlı, yaygın eritem ve püstüler lezyonlarla karakterize tablodur. Ataklarda; deride ağrı ve yaygın non-foliküler steril püstüller izlenir. Çoğunlukla yüzü tutmayan bu püstüler lezyonlar, sıklıkla fleksör bölgelere yerleşirler. Tabloya genel durum bozukluğu, yüksek ateş, ESR yüksekliği, lökositoz, hipoalbüminemi eşlik edebilir. Dil ve oral mukoza tutulumu, subungual püstüller de izlenebilir (56). Lezyonlar kısa sürede açılarak deskuamasyonla düzelir .

b) Gebeliğin jeneralize püstüler psoriasisi (İmpetigo Herpetiformis)

Genellikle gebeliğin son trimesterinde ve postpartum dönemde görülür; sonraki gebeliklerde de tekrarlayabilir. Genellikle kıvrım bölgelerinde yerleşen eritematöz plakların üzerindeki steril püstüler lezyonlarla karakterizedir. Genellikle palmoplantar bölge, yüz tutulmaz. Gebelik ilişkili hipokalsemi tetikleyebilir; üşüme, titreme, ateş gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir (53).

c) Anüler püstüler psoriasis

Özellikle çocuklarda görülen, daha hafif seyirli, nadir bir jeneralize püstüler psoriasis formudur. Çevreye doğru genişleyen eritematöz lezyonların kenarında püstüller ve skuam bulunur (57).

d) Juvenil ve infantil psoriasis

Nadir görülen, sistemik semptomların eşlik etmediği, hafif seyirli bir formdur. Diaper dermatit veya seboreik dermatit zemininden lezyonlar gelişebilir (1).

e) Jeneralize püstüler psoriasisin lokalize formları

Psoriatik plaklarda püstüllerin gelişimiyle karakterizedir. İrritan topikal tedavilere bağlı gelişebilir (1).

2.4.4.2. Lokalize püstüler psoriasis

3 farklı klinik tablo şeklinde görülür.

a) İnfantil akropüstüloz

Nedeni tam olarak bilinmeyen ancak skabiyeze bağlı gelişen bir hipersensitivite reaksiyonu olduğu düşünülen; çoğunlukla ilk 1 yaşta görülen formudur. Palmoplantar bölgede oluşan veziküller püstüllere dönüşür ve sonra deskuame olup iyileşirler. Sıklıkla atopik bebeklerde görülür ve kaşıntı eşlik eder. Çoğunlukla tedavisiz kendiliğinden geriler (58).

b) Palmoplantar püstüloz

Çoğunlukla kadınlarda ve 20-60 yaş aralığındaki hastalarda görülen; stres, sigara ve enfeksiyonlarla tetiklenebilen varyantıdır. Klinik tablo, palmoplantar bölgeyi simetrik tutan, eritematöz zemindeki steril püstüler lezyonlarla karakterizedir. Zaman içinde kahverengi-sarımsı maküler lezyonlara dönüşen püstüller sonrasında deskuamasyonla düzelir. Tırnak tutulumu, kaşıntı, yanma görülebilir. Bazı hastalarda plak lezyonlara eşlik edebilir. Sinovit, akne, püstülozis, hiperostoz ve osteitis birliktelikleriyle karakterize olan SAPHO sendromunun bir parçası da olabilir (57).

c) Akrodermatitis kontinua Hallopeau

Nadir görülen, oldukça inatçı ve kronik seyreden, nadiren de jeneralize püstüler psoriasise dönüşebilen bir formudur. El ve ayak parmaklarında, distal falankstan proksimale doğru yayılan eritematöz zeminli steril püstüler lezyonlar görülür. Sıklıkla

fonksiyon kaybı ve ağrı da görülen tablonun tekrarlama eğilimi vardır. Tırnak tutulumu olduğunda tırnak plağı kaybı ve onikodistrofi gelişebilir (21,54).

2.4.5. Özel Bölge Tutulumları

2.4.5.1. Saçlı deri psoriasisi

Psoriasisin en sık etkilediği bölgelerden biri, %50-%80 tutulum oranıyla saçlı deridir. Skalp tutulumu; asimetrik, belirgin sınırlı, parlak eritemli, beyazımsı kuru skuamlı plaklar şeklinde görülür. Tipik olarak lezyonlar saçlı çizgisi sınırına kadar ilerler ve yüzün periferine dağılabilir. Saçlı deri psoriasisinin ayırıcı tanısına giren en önemli hastalık olan seboreik dermatit ise saç çizgisini aşmaz ve sarımsı, yapışık, yağlı skuamlarla karakterizedir. Seboreik dermatit ve saçlı deri psoriasisinin beraberliği sebopsoriasis olarak adlandırılır (4).

2.4.5.2. Oral mukoza tutulumu

Jeneralize püstüler psoriasis ve akrodermatitis kontinuada oral mukoza tutulumu görülür. Tipik görünümü anüler, migratuar, beyaz renkli plaklar şeklindedir. Dil en çok tutulan kısımdır, harita dil görünümündedir (21).

2.4.5.3. İnvers (fleksural/intertrijinöz) psoriasis

Parlak kırmızı-pembe renkli, keskin sınırlı, az veya hiç skuamı bulunmayan ince plakların; genital, intermammarial, retroauriküler, intergluteal, inguinal ve aksiller bölge gibi kıvrım bölgelerine yerleşmesiyle karakterize klinik tablodur. Lokal bakteriyel ve mantar enfeksiyonlarının invers psoriasis gelişimini tetikleyebileceği düşünülmektedir (1,4).

2.4.5.4. Tırnak psoriasisi

Tırnaklar, psoriasisin sıklıkla etkilediği yerlerden biridir ve hastaların %10-80'inde tutulum izlenmiştir. Farklı tırnak bozukluklarına yol açabilen tırnak psoriasisi, diğer psoriasis lezyonlarına eşlik edebilir veya yalnızca tırnak tutulumu şeklinde karşımıza çıkabilir. Psoriasis, el tırnaklarını ayak tırnaklarından daha sık etkiler. Tırnak psoriasisinde görülebilen bulgular; onikoliz, lökonişi, eritemli lunula, yüksük

tırnak (pitting), subungual hiperkeratoz, splinter hemorajiler, sarı renk değişikliği (yağ lekesi fenomeni/Salmon lekesi), saydamlıkta azalma ve tırnak plağında ufalanmadır (1,21,54). Psoriatik artrit insidansı da tırnak tutulumu olan psoriasislilerde oldukça yüksektir (1,4,54).

2.4.5.5. Psoriatik artrit

Psoriasis, hastaların %5-30'unda eklemleri etkilemektedir ve genellikle kutanöz lezyonlar daha önce görülür, sonrasında artrit gelişimi izlenir (1,4). Psoriatik artrit (PsA), hafif semptomlarla başlasa da; ilerleyen süreçlerde kalıcı sakatlıklara neden olabilen bir rahatsızlık olduğundan ötürü erken tanınıp tedavi edilmesi oldukça önemlidir. PsA tanısında sıklıkla Psoriatik Artrit Sınıflandırma Kriterleri (CASPAR) tercih edilmektedir. CASPAR kriterleri; inflamatuar eklem hastalığına eşlik eden psoriasis bulgusu veya öyküsü, aile öyküsü, romatoid faktörün negatif olması, psoriatik tırnak değişiklikleri, daktilit bulgusu veya öyküsü, eklemlerin yakınında yeni kemik oluşumu olarak belirlenmiştir. İnflamatuar artriti olan hastalar, CASPAR kriterlerinden 3 ve üzeri puan alırlarsa PsA lehine değerlendirilirler (59). PsA, asimetrik oligoartrit, simetrik oligoartrit, distal interfarengeal tip, spondilitin baskın olduğu tutulum ve artritis mutilans şeklinde 5 farklı klinik tabloya neden olabilir. En karakteristik ve en sık görülen asimetrik oligoartrit tipi; klasik sosis parmak görünümünü oluşturan el ve ayakların distal ve proksimal interfalengeal eklemlerini tutar. Artritis mutilans tipi ise; en nadir görülen ancak eklemlerde deformasyona sebep olabilen en ağır formudur (1,59).

2.5. TANI VE AYIRICI TANI

Psoriasis tanısı konulurken; karakteristik klinik bulgular, histopatolojik inceleme ve psoriasise özgü fenomenlerden yararlanılır. Tipik klinik prezentasyonu olan hastalarda tanı kolaydır, klinik olarak konulabilir. Fakat bazı özel alanlarda ve atipik prezentasyonlarda tanıyı koymak güçleşir. Komplike olmayan psoriasiste hastalığa özgü tipik bir laboratuvar bulgusu yoktur; ancak kronik hastalık anemisi, folat düşüklüğü, lenfositopeni, lezyonlar yaygın olduğunda hipoalbüminemi ve hızlı epitel proliferasyonuna bağlı hiperürisemi gibi laboratuvar değişiklikleri görülebilir.

Hastalığın aktivitesiyle ilişkili olarak da CRP, ESR ve alfa-2-makroglobulin düzeylerinde yükseklik izlenebilir (1,4,21).

Psoriasise özgü fenomenler; mum lekesi fenomeni, son zar fenomeni ve Autzpitz fenomenidir. Travmaya karşı izomorfik bir kutanöz yanıt olan Koebner fenomeni de psoriasiste görülür. Lezyonsuz deri alanlarında, eksternal veya internal travmayı takiben 10-14 gün sonra yeni psoriatik lezyonların oluşmasıyla karakterizedir. Psoriatik lezyonlar künt bir cisimle kazındıklarında, skuamların kuru beyaz lamellar halinde dökülmesi mum lekesi fenomeni; skuamlar kaldırıldıktan sonra kazımaya devam edildiğinde açığa çıkan yapışık, nemli tabakanın kaldırılması da son zar fenomeni olarak bilinir. Biraz daha kazımaya devam edilirse toplu iğne başı şeklinde, karakteristik kanama odakları izlenir; bu da Auspitz bulgusudur (1,3,4,21).

Ayırıcı tanıda düşünülecek hastalıklar, psoriasis lezyonlarının bulunduğu bölgeye göre değişiklik gösterir. Saçlı deri lezyonları başta seboreik dermatit olmak üzere, tinea kapitis, kontakt dermatit, pemfigus foliaseus, pityriasis rubra pilaris ile ayırıcı tanıya girer. Gövde ve ekstremite lezyonlarının ayırıcı tanısında; liken planus, mikozis fungoides, parapsoriasis, pityriasis rosea, kontakt ve numuler dermatitler, seboreik dermatit, pityriasis rubra pilaris, sifiliz gibi hastalıklar düşünülür. Jeneralize püstüler psoriasisin ayırıcı tanısına subkorneal püstüler dermatoz, impetigo, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz girerken; lokalize püstüler psoriasis ise dermatofitozlar, enfekte ekzemalar ve diğer palmoplantar püstüler dermatozlarla ayırıcı tanıya girer. Palmoplantar psoriasisin ayırıcı tanısında; keratodermalar, fungal enfeksiyonlar, kontakt dermatitler, Reiter sendromu, liken simpleks kronikus, sifilizin ikinci dönem psoriasiform papülleri bulunur. Tırnak tutulumu; en sık onikomikoz olmak üzere, kontakt dermatit, pityriasis rubra pilaris, liken planus, alopesi areata gibi hastalıklarla karışabilir. Guttat psoriasis ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar; pityriasis rosea, pityriasis likenoides kronika, lenfomatoid papüloz, parapsoriasis, sekonder sifiliz ve ilaç erüpsiyonlarıdır. Eritrodermik psoriasis; öncelikle ilaç reaksiyonları, pityriasis rubra pilaris, Sezary sendromu, kontakt dermatitler olmak üzere tüm eritrodermiye neden olabilen hastalıklarla ayırıcı tanıya girer. İnverse psoriasis; eritrazma, seboreik dermatit, kandidal veya bakteriyel intertrigo, nekrolitik migratuar eritem ve Hailey-Hailey hastalığı ile karışır (1,4,21,54). PsA da; romatoid artrit, gut ve diğer spondiloartropatik hastalıklarla ayırıcı tanıya girer (21,59).

2.6. HİSTOPATOLOJİ

Psoriasisin patolojik bulguları; lezyonun başlangıç veya aktif döneminde olmasına, lokalizasyonuna ve klinik tipine bağlı olarak değişir. Klasik psoriasis lezyonlarının tipik histopatolojik bulguları; hiperkeratoz, düzenli akantoz, parakeratoz, granüler tabakada kayıp veya incelme, papillomatozis, uzamış ve çomaklaşmış reteler, dilate ve kıvrımlı kapillerler, mitoz sayısında artış, polimorf nüveli lökositlerin fokal ekzositozu, stratum korneumdaki parakeratotik alanlarda toplanan nötrofillerin oluşturduğu Munro mikroabseleri'dir (4,21). Eritrodermik psoriasisin erken safhalarında klasik psoriasis histopatolojisi izlenirken, ileri dönemlerde ise nonspesifik eritrodermi histolojisi izlenir. Püstüler psoriasisin patolojik bulguları ise psoriasis vulgarise benzer fakat belirgin olarak; stratum spinozumdaki makropüstüller yani Kogoj'un spongiyoform püstülleri, stratum korneumdaki mikropüstüllerin (Munro mikroabseleri) yerini alır (4).

2.7. HASTALIK ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Psoriasis şiddetinin belirlenmesi, özellikle tedavi seçimi ve tedavi cevabının değerlendirilmesi açısından oldukça önem arz etmektedir. Hastalık şiddetinin tanımlanması için farklı ölçekler kullanılmaktadır ancak; şiddeti tüm yönleriyle değerlendirebilen tek bir araç henüz mevcut değildir.

Psoriasis şiddetini belirlemek için en sık tercih edilen ölçek PAŞİ'dir. Kronik plak psoriasis lezyonlarının eritem, skuam ve infiltrasyon/indürasyon dereceleri ile tutulan VYA yüzdeleri beraber hesaplanarak PAŞİ skoru elde edilir. PAŞİ hesaplanırken; tutulan VYA baş, alt ekstremiteler, üst ekstremiteler ve gövde olarak dört bölgeye ayrılır ve tek tek tüm bölgelere eritem, skuam ve indürasyon şiddetine göre puan verilir. Sonrasında bu puanlar bölgelere ait katsayılarla çarpılır ve tüm sonuçlar toplanarak PAŞİ skoru elde edilir. PAŞİ; erişkin plak psoriasisi için tekrarlanabilen, güvenilir bir ölçektir fakat klinik uygulamada hesaplanması zor olduğundan daha çok klinik araştırmalarda kullanılmaktadır.

Doktorun global değerlendirmesi (DGD) ve vücut yüzey alanı (VYA); hastalık şiddetini değerlendirmek için klinik pratikte PAŞİ yerine kullanılabilecek basit

ölçeklerdir. VYA tutulan vücut alanlarının yüzde olarak dağılımlarını gösterirken; PAŞİ ile korelasyon gösteren DGD'de ise lezyonların anatomik dağılımına bakılmaksızın eritem, deskuamasyon, infiltrasyon şiddeti değerlendirilir.

Psoriasisli hastalar hem fiziksel, hem psikolojik, hem de sosyal açıdan oldukça olumsuz etkilendikleri için; hastalık şiddeti tanımlanırken, hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır. Psoriasis şiddetinin hastanın yaşam kalitesine etkisinin değerlendirilmesi amacıyla, en sık tercih edilen ölçek dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKİ)'dir (60).

Psoriasiste bireysel hastalık şiddeti ve tedavi hedefleri sadece ölçekler ile değil, aynı zamanda ayrıntılı ve çok yönlü bir inceleme ile belirlenmektedir ancak kullanılan ölçeğe göre psoriasis şiddeti şu şekilde tanımlanabilir:

a) Hafif plak psoriasis

PAŞİ ≤ 10 / VYA ≤ 10 / DYKİ ≤ 10 / DGD ≤ 2

Hafif şiddetli plak psoriasiste topikal tedavi tercih edilir; dirençli durumlarda fototerapi de kullanılabilir.

b) Orta-şiddetli plak psoriasis

PAŞİ ≤ 10 / VYA ≤ 10 / DYKİ > 10 ve DGD > 2

PAŞİ skoru ve VYA 10'dan az olmasına rağmen DYKİ'nin 10'dan fazla olması hastanın yaşam kalitesinin etkilendiğini gösterir ve özellikle bazı belirtiler mevcut olduğunda bu durum oluşur. Bu nedenle aşağıdaki belirtiler varsa eğer hastalık orta şiddetli psoriasis olarak tanımlanır:

- Artrit bulunması
- Görünen alanların tutulması
- Genital bölge tutulumu
- Saçlı deride şiddetli tutulum
- Palmoplantar tutulum
- En az iki tırnakta onikodistrofi veya onikoliz
- Tedaviye dirençli plakların bulunması
- Kaşıntı, yanma, ağrı gibi yakınmalar olması

Orta şiddetli psoriasisin tedavisinde ise sistemik konvansiyonel tedaviler, fototerapi veya kombinasyon tedavileri tercih edilebilir.

PAŞİ > 10 / VYA > 10 / DYKİ > 10 ve DGD > 2 ise şiddetli hastalık

Orta-şiddetli hastalık için tedavi seçenekleri sistemik konvansiyonel tedaviler, biyolojik tedaviler veya kombinasyon tedavileridir (60).

2.8. TEDAVİ

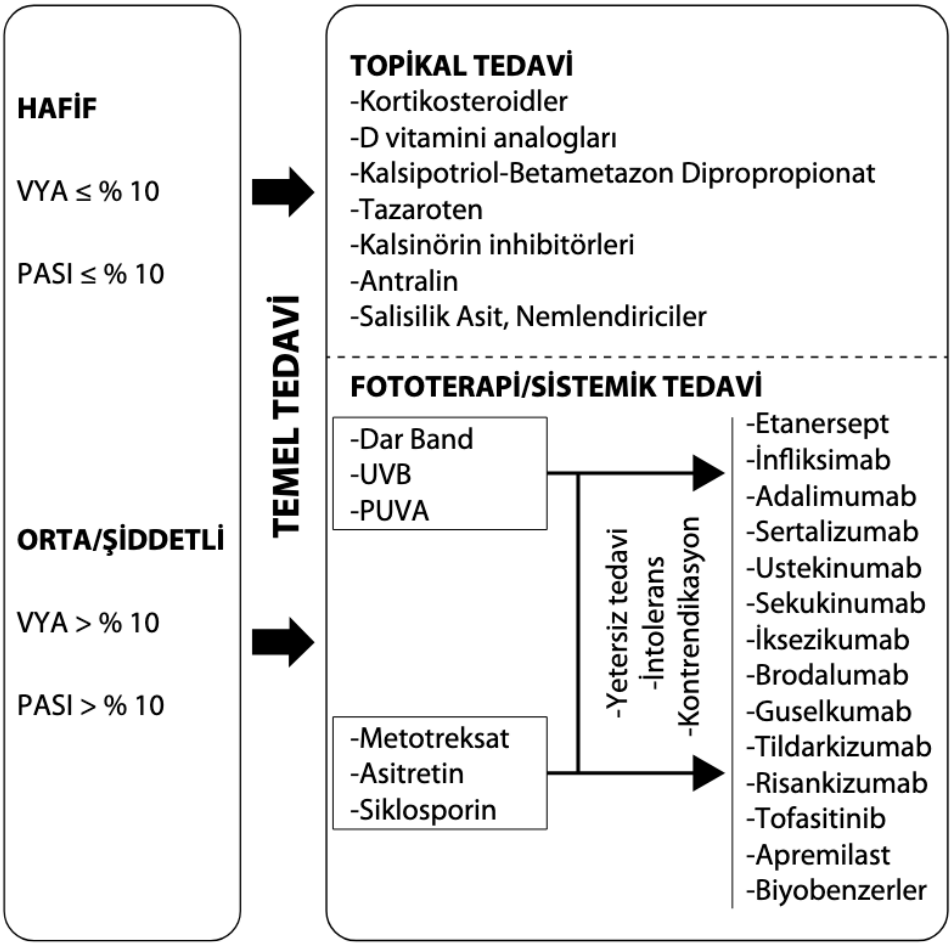
Psoriasis; henüz küratif tedavisi olan bir hastalık değildir ancak hastalığın kontrol altına alınmasını sağlayan pek çok tedavi seçeneği mevcuttur. En uygun tedavi şekli; hastaya, hastalığa ve ilaca bağlı tüm faktörlerin birarada değerlendirilmesiyle belirlenir. Yaş, cinsiyet, tıbbi özgeçmiş, önceki tedaviler, yaşam kalitesi üzerine etkisi, tedaviden beklenti gibi hastaya bağlı faktörler ile hastalığın klinik tipi, şiddeti, süresi, relaps sıklığı, tutulan alanlar, tırnak ve eklem tutulumunun varlığı, eşlik eden kaşıntı ve diğer sübjektif semptomlar gibi hastalığa bağlı faktörlerin yanında ilacın etkinliği, güvenlik profili, uygulanabilirliği ve tolerabilitesi, maliyeti mutlaka göz önünde bulundurulması gereken parametrelerdir (61).

Psoriasisin tedavi seçenekleri; topikal tedaviler, fototerapi, sistemik konvansiyonel tedaviler ve biyolojik tedaviler olarak dört ana gruba ayrılmıştır (1). Hafif şiddetli ve lokalize psoriasiste genellikle topikal tedaviler kullanılırken; tedaviye dirençli lokalize hastalıkta, fonksiyonel kayba neden olan özel bölge tutulumlarında, orta ve şiddetli psoriasis varlığında ise sistemik tedaviler tercih edilir (61).

Pek çok kronik hastalığın tedavisinde olduğu gibi, psoriasis tedavisinin de indüksiyon ve idame fazı vardır. Optimum klinik yanıta ulaşılana kadarki yaklaşık 12-16 haftalık süreç indüksiyon fazı iken; indüksiyon fazının sonunda elde edilen tedavi cevabının korunduğu süreç ise idame fazıdır. İdame fazının belirli bir süresi yoktur; klinik seyir, hasta ilişkili durumlar, ilaç güvenliği gibi faktörlerden etkilenir (62).

Psoriasisin tedavisinde minimum hedef PAŞİ 50'ye ulaşmak yani PAŞİ skorunun %50 azalmasıdır. Son çalışmalarda önerilen tedavi hedefleri; PAŞİ ≥ 90'a ulaşıldığında, 75 ≤ PAŞİ < 90 iken mutlak PAŞİ ≤ 3 olduğunda, 75 ≤ PAŞİ < 90 ve mutlak PAŞİ > 3 iken DYKİ < 5 olduğunda mevcut tedaviye devam edilmesi

ancak PAŞİ < 75 iken mutlak PAŞİ > 3 ise veya 75 ≤ PAŞİ < 90 iken mutlak PAŞİ > 3 ve DYKİ ≥ 5 ise tedavinin revize edilmesi şeklindedir (63). Bu ölçütlerin yanı sıra ağrı, yanma, kaşıntı gibi semptomlarda düzelme, hastanın tedaviden memnuniyeti ve yaşam kalitesindeki artış, tedavi yükünde azalma gibi durumların da mutlaka göz önünde bulundurulması gereklidir.



Şekil 2: Psoriasiste Temel Tedavi Seçenekleri. – Adışen ve arkadaşlarından(64).

2.8.1. Topikal Tedaviler

Psoriasis hastalarının %70-80i, topikal tedavinin yeterli olduğu lokalize-sınırlı hastalığa sahiptir. Bundan ötürü topikal tedavi, psoriasiste en çok tercih edilen tedavi yöntemidir ancak uygulamanın zaman alması ve zorluklarının bulunması, tedaviye kısmi yanıt alınması gibi dezavantajlarının olması nedeniyle tedaviye uyumsuzluk sık

görülmektedir. Topikal tedaviler; hem birbirleriyle hem de fototerapi ve sistemik tedavilerle kombine kullanılabilirler.

Kortikosteroidler, tazaroten, kalsinörin inhibitölerinden takrolimus ve pimekrolimus, vitamin D analogları ve vitamin D analogları ile kombine kortikosteroid preparatları; psoriasisin topikal tedavisinde tercih edilen ilk seçeneklerdir. Salisilik asit gibi keratolitikler ve antralin ise ikinci seçenek tedavilerdir; emolyentler de destek tedavide kullanılırlar (61).

2.8.1.1. Kortikosteroidler

Losyon, krem, merhem gibi farklı formülasyonları bulunan bu ilaçlar; psoriasisin topikal tedavisinde ilk tercihtirler. Psoriatik lezyonlar üzerindeki; immünsüpresif, anti-proliferatif, anti-enflamatuar ve vazokonstriktif etkileri sayesinde iyileşme sağlarlar. Ancak uzun süreli ve sık kullanımlarında taşifilaksi ve yan etki gelişimi görülebilir. Kortikosteroidler, vazokonstriktif güçlerine göre yedi sınıfa ayrılmaktadırlar. Yan etkilerden kaçınmak için çok güçlü ve güçlü steroidlerin 4 haftadan uzun kullanılmaması; çocuklarda, yüz ve kıvrım bölgelerinde düşük potensli steroidlerin kısa süreli kullanımı önerilmektedir. Hipertrikoz, atrofi, stria, telenjiyektazi en sık görülen yan etkilerdir; özellikle potent steroidlerin kullanımında sistemik emilime bağlı yan etkiler de gelişebilir. Topikal kortikosteroidlerin gebelik kategorisi C'dir ancak; gebelik ve laktasyon dönemindeki psoriasis hastalarında da emolyentlerle birlikte zayıf ve orta etkili olanlar ilk tercihtir (61).

2.8.1.2. Tazaroten

Oral retinoidlerin psoriasis tedavisinde kullanımı uzun yıllardır mevcutken, topikal retinoidlerden biri olan tazaroten ise yakın zamanda hafif ve orta şiddetli plak psoriasis tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Anti-enflamatuar, anti-proliferatif ve keratinosit farklılaşmasını düzenleyici etki gösterir. Belirgin irritasyona neden olması sebebiyle kullanımı kısıtlıdır ancak emolyentlerle veya kortikosteroidlerle kombine edilerek irritasyonu azaltılabilir. Tüm retinoidler gibi gebelik kategorisi X olduğu için, gebelikte kullanımı kontrendikedir (1).

2.8.1.3. Kalsinörin inhibitörleri

T lenfositlerden IL-2, TNF-α, IFN-γ gibi sitokinlerin üretimini azaltarak etki gösteren kalsinörin inhibitörlerinden topikal takrolimus ve pimekrolimus; kollajen sentezini baskılamadıkları için atrofi yapıcı etkiler yoktur ve bu yüzden özellikle yüz ve intertrijinöz alanlarda uzun süreli kullanım için görece güvenli bir seçenektir. Gebelik kategorisi C olduğu için gebelik ve laktasyonda kullanımı önerilmez (61).

2.8.1.4. Vitamin D analogları

Sentetik vitamin D analogları olan kalsitriol, kalsipotriol ve takalsitolden yalnızca kalsipotriolün ülkemizde kullanımı mevcuttur ve tek başına veya steroidlerle kombine edilerek kullanılabilir. IL-2 sentezini baskılar ve keratinositler üzerinde anti-proliferatif ve terminal diferansiyasyonu düzenleyici etkileri vardır. Etki gücü sınıf 2 steroidlerle eşdeğerdir ancak steroidlerden daha fazla kaşıntı, yanma, irritasyon yapar. Hem kortikosteroidlere bağlı gelişebilecek atrofi riskini azaltmaları, hem de steroidlerle kombine tedavi etkinliğinin tek başına kullanımdan daha yüksek olması sebebiyle kombinasyon tedavileri daha sık tercih edilir ancak haftalık 120 gr'dan fazla kullanımı önerilmez (61).

2.8.1.5. Keratolitikler

Özellikle kalın plaklar varlığında uygulanan bir keratolitik olan salisilik asitin; keratinositlerin birbirine bağlanmasını ve stratum korneum tabakasının PH'ını azalttığı, böylece diğer topikal tedavilerin penetrasyonunu artırdığı düşünülmektedir. Gebelerde ve sınırlı hastalıkla güvenli bir seçenektir. Psoriasis tedavisinde kullanılan başka bir keratolitik ajan ise; keratinositler üzerinde antiproliferatif etki de gösterebilen üredir.

2.8.1.6. Antralin

Etki mekanizması tam bilinmeyen ancak, keratinosit farklılaşması ve T lenfositlerin aktivasyonu üzerine etkileri olduğu düşünülen antralin; kıyafetlerde ve ciltte renk değişikliğine neden olması sebebiyle günümüzde psoriasis tedavisinde çok tercih edilmeyen bir preparattır. İrritasyon yapması nedeniyle kıvrım yerleri, genital bölge ve yüze uygulanması önerilmez. Püstüler psoriasiste de kullanımı

önerilmeyen antralin, kısa süreli temas şeklinde bir uygulamayla plak tip psoriasis tedavisinde tercih edilebilir (65).

2.8.1.7. Emolyentler

Üre, vazelin gibi nemlendiriciler; psoriasiste tedaviye destek amaçlı sık tercih edilen preparatlardır. Hem korneal tabakayı yumuşatarak skuamların azalmasına yardımcı olurlar; hem de diğer topikal ilaçların emilimini dolayısıyla da etkinliğini artırırlar (4).

2.8.2. FOTOTERAPİ

Fototerapi, özellikle topikal tedaviye yanıtsız veya yaygın tutulum sebebiyle topikal tedavi için uygun olmayan psoriasis hastalarında remisyon elde edilebilecek iyi bir tedavi seçeneğidir. Fakat çoğunlukla klinik şartlarda uygulanan bir yöntem olduğundan hasta uyumsuzluğu sık karşılaşılan bir problemdir. Anti-proliferatif, anti-enflamatuar, immünsüpresif ve immünmodülatuar etkileriyle, psoriatik lezyonlarda iyileşme sağlamaktadır (1,21,61).

Fototerapide kullanılan UV ışınlarının dalga boyları 320-400 nm olan UVA ile 290-320 nm olan UVB'dir. UVB'nin en etkin dalga boyu 311-314 nm arası olup darbant UVB olarak isimlendirilir; psoriasis tedavisinde de en etkili ve en çok tercih edilen UV spektrumudur. UVA, cilde penetrasyonunu artıran uzun dalga boylarına sahiptir ancak düşük enerjili olduğu için tedavi etkinliğini artıran psoralen gibi duyarlandırıcılarla kullanılır; bu yöntem de PUVA olarak isimlendirilen bir fotokemoterapi şeklidir. Gebelerde darbant UVB güvenli bir tedavi seçeneğiyken, PUVA kesin kontrendikedir. Lupus eritematozus, kseroderma pigmentozum ve diğer fotosensitif hastalıklar; fototerapinin mutlak kontrendikasyonlarıdır (61). Fototerapiden sonra yanma, batma, kaşıntı ve diğer fototoksik reaksiyonlar akut dönemde; fotoyaşlanma, melasma, oküler hasar, karsinogenezis ise kronik dönemde görülebilecek yan etkilerdir (21,61).

2.8.3. Sistemik Tedavi

Psoriasiste sistemik tedavi seçenekleri; sistemik konvansiyonel tedaviler, biyolojik ajanlar ve kombinasyon tedavileridir.

2.8.3.1. Sistemik konvansiyonel tedaviler

2.8.3.1.1. Metotreksat

Bir folik asit analoğu olan metotreksat (MTX); dihidrofolat redüktaz enzimine bağlanıp, pürin ve timidilat sentezini inhibe ederek DNA sentezini, dolayısıyla da hücre proliferasyonunu baskılar. Böylelikle keratinositler üzerinde anti-proliferatif etkisini gösteren MTX'in ayrıca immünomodülatuar ve anti-enflamatuar etkileri de mevcuttur (1,21,64).

MTX; ciddi, orta-şiddetli, tedaviye dirençli, eritrodermik, püstüler tip psoriasiste ve PsA'da endikedir (64). Tek başına tedavide kullanıldığında etkisi geç (4-8 haftada) başlar. Başlangıçta verilen 5-10 mg/hafta test dozundan sonra; 7,5-20 mg/hafta olacak şekilde klinik cevaba uygun doz belirlenir. Toksisitesini en aza indirebilmek amacıyla folik asit takviyesi verilir. Siklosporin A (CsA) ile kombine kullanıldığında; ikisi için de daha düşük dozlar yeterli olur ve yan etki ihtimalleri de azalır. MTX; hem psoriasis, hem de PsA'da endike tüm biyolojik ilaçlarla da kombine edilebilir (61).

Kemik iliği süpresyonu, makrositoz, yorgunluk, bulantı, kusma, yumuşak dışkılama, mukozal ülserasyon, stomatit, enfeksiyon, hepatotoksisite gibi durumlar MTX tedavisi sırasında gelişebilecek yan etkilerdendir (64). Hastalara tedaviye başlamadan önce, ilaç kaynaklı gelişebilecek tüm olumsuz durumlar hakkında bilgi verilmelidir. Gebelik kategorisi X olan MTX, gebelik ve emzirme döneminde kontrendikedir. Hem kadın hem de erkek hastalara tedavi boyunca ve tedavi kesildikten sonraki ilk 3 ayda mutlaka kontrasepsiyon önerilmelidir (61). MTX kullanımının sınırlandıran diğer durumlar Tablo 2'de verilmiştir:

Tablo 2: Metotreksat kullanımını sınırlandıran durumlar

Rölatif Kontrendikasyonlar	Mutlak Kontrendikasyonlar
Karaciğer fonksiyon bozukluğu	Gebelik ve laktasyon dönemi
Hepatit öyküsü	Yetersiz kontrasepsiyon
Gastrit	Ciddi karaciğer hastalığı
Diare	Renal yetmezlik
Ülseratif kolit	İmmünyetmezlik sendromları
Böbrek fonksiyon bozukluğu	Tüberküloz öyküsü veya ciddi enfeksiyonlar
Diabetes mellitus	Aktif peptik ülser
Konjestif kalp yetmezliği	İlaca karşı hipersensitivite
Hasta uyumsuzluğu	Hematolojik anormallikler
	Çocuk planlayan kadın ve erkekler

Metotreksatın karaciğer üzerine toksisitesi, kullanımını oldukça sınırlandıran bir yan etkisidir. 3,5-4 gr olan kümülatif doza ulaşılan ancak karaciğer toksisitesi açısından ek risk faktörü bulunmayan hastalar için önerilen yaklaşımlar; karaciğer biyopsisi uygulanması, biyopsi yapılmadan biraz daha yakından AST takibi veya diğer bir tedavi seçeneğine geçilmesi şeklindedir (4,62).

2.8.3.1.2. Retinoidler

A vitamininin (retinol) metabolitleri ve sentetik analogları olan retinoidlerin, psoriasisin sistemik konvansiyonel tedavisinde kullanılan formu asitretindir. Sahip oldukları anti-inflamatuar ve immünmodülatuar etkilere ek olarak; keratinositlerin çoğalmasını ve hiperkeratinizasyonunu baskılayıp, farklılaşmalarını sağlayarak da anti-psoriatik etkilerini gösterirler. Ancak diğer sistemik antipsoriatik ilaçlar gibi immünsüpresif ve sitotoksik etkileri bulunmaz (4,61).

Psoriasisin püstüler, palmoplantar, plak ve eritrodermik formlarının tedavisinde tercih edilen asitretin; püstüler psoriasis için monoterapide ilk seçenektir (61). Tedaviye 0,3-0,5 mg/kg/gün ile başlanıp; 0,5-0,8 mg/kg/gün (maksimum 1mg/kg/gün) olarak devam edilir. Asitretine yanıt geç başlar ve belirgin yanıtın sağlanması 3-6 ay kadar sürebilir; bu nedenle tedavi etkinliğinin değerlendirmesi 12. haftadan önce yapılmamalıdır (64). Kullanım süresini sınırlandıran herhangi bir toplam doz miktarının bulunmaması önemli bir avantajıdır. Tedavi etkinliğini artırmak için topikal ajanlarla ve fototerapiyle kombine edilebilir. Asitretinin; beraber kullanıldığında hepatotoksisite riskini artırması nedeniyle MTX ile, hiperlipidemi riskini artırması nedeniyle de CsA ile kombinasyonu pek önerilmez. İmmünsüpresyon etkisi bulunmadığından, biyolojik tedavilerle, özellikle de etanerseptle kombine tedavide tercih edilebilir. Bunların dışında hastaların başka nedenlerle kullandığı; oral kontraseptifler, A vitamini, tetrasiklinler, lipid düşürücüler gibi ilaçların asitretinle etkileşiminin olduğu unutulmamalıdır (61).

Asitretine bağlı hepatotoksisite, hiperlipidemi, kserozis kutis, keilitis, hiperostozis, rabdomiyoliz, tırnak bozuklukları, göz kuruluğu, saç dökülmesi, psödotümör serebri gibi yan etkiler görülebilir (4,64). En ciddi yan etkisi teratojenitedir. Gebelik kategorisi X olup; hem gebelik ve laktasyonda, hem de tedaviden sonraki 3 yıl boyunca kontrasepsiyon sağlanamayacak doğurganlık

çağındaki kadınlarda kesin kontrendikedir. Bu yüzden üreme çağındaki kadınlarda ancak başka bir tedavi seçeneği yoksa tercih edilir (61). Asitretinin kullanımını sınırlandıran diğer durumlar Tablo 3'te verilmiştir:

Tablo 3: Asitretin kullanımını sınırlandıran durumlar

Rölatif Kontrendikasyonlar	Mutlak Kontrendikasyonlar
Hiperlipidemi	Gebelik ve laktasyon
Diabetes mellitus	Eş zamanlı kontrendike ilaç kullanımı
Ateroskleroz	Orta-ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu
Hasta uyumunun bozukluğu	Orta-ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu
Eş zamanlı hepatotoksik ilaç kullanımı	Retinoidlere karşı duyarlılık
Kontakt lens kullanımı	Alkolizm
Yoğun alkol tüketimi	Kan bağışı

2.8.3.1.3. Siklosporin

Siklosporin; orta-şiddetli psoriasiste, topikal ajanlara dirençli lezyonlarda ve diğer konvansiyonel tedavilere yetersiz cevap veren veya tolere edemeyen hastalarda tercih edilen bir kalsinörin inhibitörüdür. IL-2 üretimini baskılayıp, T lenfositlerin çoğalmasını ve aktivasyonunu inhibe ederek güçlü immünsüpresif etki gösterir. Plak psoriasise ek olarak tırnak psoriasisi, eritrodermik psoriasis ve püstüler psoriasiste de etkilidir; özellikle lezyonlarda süratli bir iyileşme istendiğinde tercih edilmektedir (61).

Siklosporin, 8-16 haftalık kullanımlarla aralıklı kısa dönem tedaviler halinde veya uygun hastalarda, en fazla 2 yıl süreyle kesintisiz uzun dönem tedavi şeklinde kullanılabilir; ancak aralıklı tedavi daha güvenlidir. Bölünmüş dozlar halinde 2,5 mg/kg/gün olarak başlanıp, klinik yanıta göre maksimum 5 mg/kg'a kadar çıkılabilir; daha sonra kısa dönem kullanımlarda doz azaltılarak kesilirken, uzun süreli kesintisiz kullanımda minimal efektif doz ile idame tedavi yapılır. CsA potent bir immünsüpresif ajan olduğundan, psoriasiste kombinasyon tedavilerinde pek tercih edilmezken, daha çok ardışık tedaviye geçiş fazında kullanılır. Fototerapiyle beraber kullanımı ise kesin kontrendikedir (64).

Nefrotoksisite, immünsüpresyon ve HT CsA'nın en önemli yan etkileridir (61). Yüksek doz ve uzun kullanım süresi nefrotoksisite riskini artırır. Eğer tedavi sürecinde serum kreatin değerinde başlangıca göre %30 ve üzerinde artış olursa CsA dozu azaltılmalı ve sıvı alımı artırılmalı, artış devam ederse ilaç kesilmelidir (4). Ayrıca

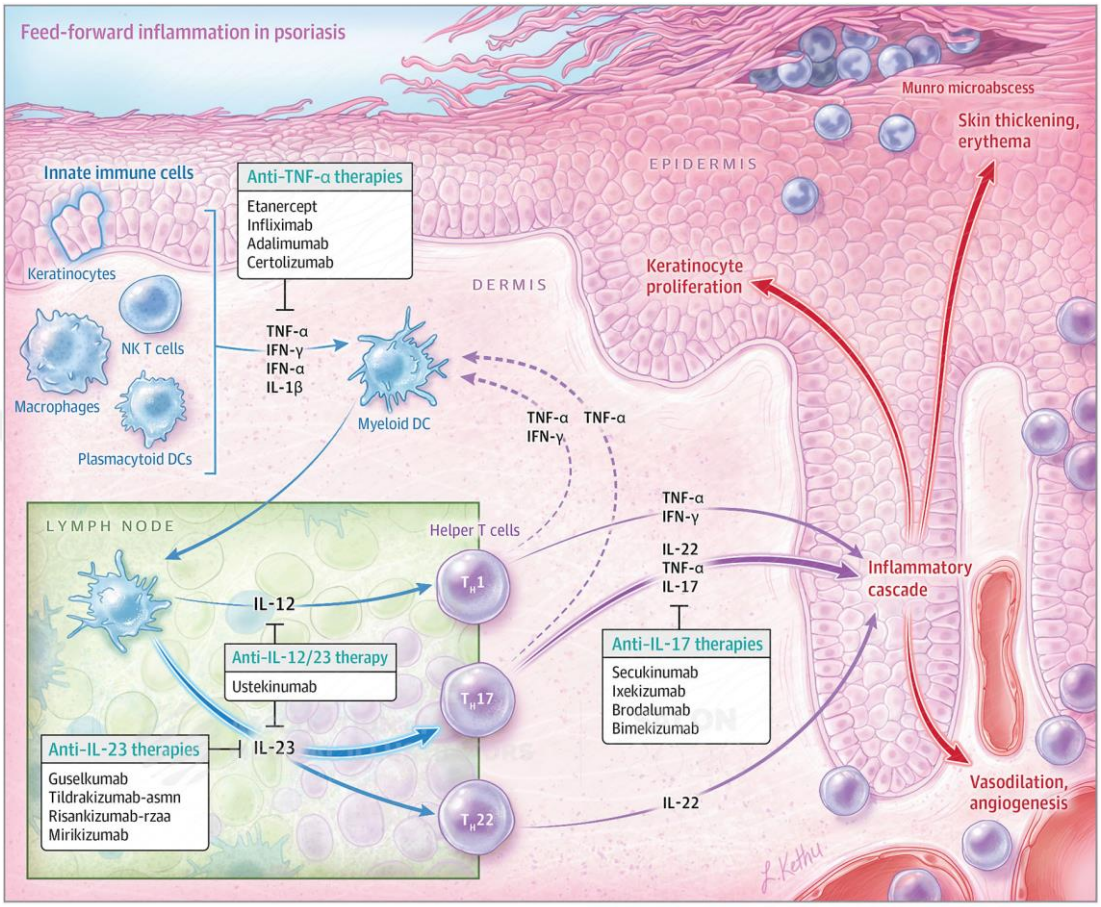
hiperkalemi, hipomagnezemi, hiperlipidemi, hipertrikoz, bulantı, kusma, başağrısı, diş eti hiperplazisi, kilo artışı gibi farklı yan etkiler de görülebilir. CsA'ya karşı aşırı duyarlılık, böbrek yetmezliği, immün yetmezlik durumları, malignite öyküsü, çok fazla PUVA tedavisi alınmış olması, kontrolsüz HT ve kontrol altına alınamayan ciddi enfeksiyonlar söz konusuysa kullanımı mutlak kontrendikedir (1,21). CsA majör bir teratojen ajan değildir; gebelik kategorisi C olup, dirençli psoriasisli gebeler için görece güvenli bir seçenektir. Fakat hipertansif, obez, böbrek yetmezliği bulunan geriatrik hastalarda kullanımı önerilmez. Özellikle tiazid ve ACE inh. grubu diüretikler de, CsA ile birlikte kullanılmaması gereken ilaçlardır (64).

2.8.3.2. Biyolojik tedaviler

Son yıllarda psoriasisin patogenezindeki immün mekanizmalara dair elde edilen bilgilerin artışı, bu mekanizmalara yönelik yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Konvansiyonel tedavilerden çok daha selektif bir şekilde patolojik immün cevabı baskılayan bu hedefe yönelik yeni tedaviler; patojenik T hücrelerinin proliferasyonunu ve aktivasyonunu baskılayıp, başta TNF-alfa, IL-12, IL-17 ve IL-23 olmak üzere inflamatuar sitokinlerin salınımını ve etkilerini bloke ederek etki gösteren biyolojik ajanlardır. Biyolojik ajanlar, yüksek tedavi maliyetleri ve yan etki profilleri nedeniyle; belirli kriterleri karşılayan, az sayıda hasta grubunda kullanılırlar. Endikasyonları; sistemik konvansiyonel tedavilere yanıtsızlık, orta-şiddetli psoriasiste geleneksel sistemik tedavilerin intolerasyon ya da kontrendikasyon nedeniyle kullanılamaması, psoriatik artrit ve stabil olmayan psoriasis ile sınırlıdır (61).

Günümüzde psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar; TNF-alfa inhibitörleri (etanersept, infliksimab, adalimumab, sertolizumab pegol, golimumab), IL-12/23 inhibitörleri (ustekinumab, briakinumab), IL-23 inhibitörleri (guselkumab, rizankizumab, tildrakizumab, mirikizumab), IL-17 inhibitörleri (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab, bimekizumab) ve diğer yeni geliştirilen ajanlar şeklinde gruplandırılırlar (64,66). Bunlardan briakinumab, tildrakizumab, mirikizumab, brodalumab, bimekizumab dışındakilerin; Türkiye'de de kullanımları mevcuttur. Etki mekanizmaları Şekil 3'te verilen biyolojik tedaviler bu majör sitokinleri bloke ederek; psoriasisteki hem kutanöz hem de sistemik inflamasyonu

baskılarlar. Böylelikle kutanöz lezyonlar kontrol altına alınırken; KVH, MS gibi sistemik inflamasyonla ilişkili psoriasis komorbiditelerinin de gelişim riski azalır.



Şekil 3: Psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik tedavilerin etki mekanizmaları – Armstrong ve arkadaşlarından (66).

Hangi biyolojik tedavinin kullanılacağı; hastanın klinik durumu, eşlik eden hastalıklar, başka sebeplerle sürekli kullandığı ilaçlar, uygulama yöntemi ve sıklığı gibi tedaviye uyumu etkileyen faktörler, yan etki ve risk profili, kar/zarar oranı gibi parametreler göz önünde bulundurularak belirlenmelidir. Tablo 4'te eşlik eden bazı hastalıklar varlığında kullanımı önerilen biyolojik ilaçlar gösterilmiştir (64). Bir biyolojik ajanla istenen etki elde edilemediğinde veya zaman içinde etkinin azaldığı durumlarda, başka biyolojiklerle de yeterli yanıt alınamayacağı düşünülmemelidir; tercihen öncelikle ilacın dozu arttırılabilir, yine de yetersiz kalıyorsa arada ilaçsız bir dönem bırakılarak farklı bir biyolojik ajana geçilebilir (67). Ayrıca, monoklonal antikor yapısındaki biyolojik ajanların tekrarlayan uygulamalarından sonra, ajana karşı

nötralize edici antikor gelişebildiği ve buna bağlı da etkinlikte azalma görülebildiği düşünülmektedir. Bu nedenle, biyolojik tedavi etkinliğinin zamanla azaldığı hastalarda; tedaviye MTX eklenilerek, immünojenisitenin önüne geçilebileceği ve böylece ilacın plazma seviyesinin yüksek tutulabileceği de unutulmamalıdır (61).

Tablo 4: Eşlik eden hastalıklara göre biyolojik tedavi önerileri

Multipl Skleroz	Ustekinumab / Anti-IL-17
Lupus Eritematozus	Ustekinumab / Anti-IL-17
Kalp Yetmezliği	Ustekinumab / Anti-IL-17
PsA	Anti-TNF-a / Anti-IL-17
İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları	Ustekinumab / Anti-TNF-a

Biyolojik tedaviler, etkinlikleri kadar; yan etki profilleri de yüksek ve riskli ilaçlardır. Bu sebeple tedavi öncesinde ve tedavi süresince; ayrıntılı anamnez alınıp, fizik muayene yapılmalı ve gerekli tetkikler dikkatle değerlendirilmelidir (Tablo 6) (64). Biyolojik ajan kullanılmaması gereken durumlar da Tablo 5'te verilmiştir (61).

Tablo 5: Biyolojik tedavilerin kontrendikasyonları

Rölatif Kontrendikasyonlar	**Göreceli Kontrendikasyonlar**
Hepatit C veya B pozitifliği	Aktif Tüberküloz varlığı
HIV pozitifliği veya AIDS varlığı	Aktif enfeksiyon varlığı
Canlı aşılar	İlaca karşı duyarlılık
Rekürren enfeksiyonlar	Konjestif Kalp Yetmezliği (Evre 3 ve 4)
Konjestif kalp yetmezliği (Evre 1 ve 2)	Demiyelinizan Hastalıklar
200 seans üzerinde PUVA almış olmak	Maligniteler
350 seans üzerinde dbUVB almış olmak (özellikle fototerapi sonrasında CsA alındıysa)	(tedavi edilmiş melanom dışı deri kanserleri ve 5 yıl önce tedavi almış olanlar hariç)

Tablo 6: Biyolojik tedavi öncesi ve süresince yapılması gereken laboratuvar tetkikleri

Tetkik	**Tedavi başlangıcı**	**3.ay**	**6.ay**	**9.ay**	**12.ay**
Hemogram	+	+	+	+	+
ALT, AST	+	+	+	+	+
CRP	+				
Sedimentasyon	+	+	+	+	+
Glukoz	+	+	+	+	+
Üre, Kreatinin	+	+	+	+	+
Tam idrar tetkiki	+	+	+	+	+

Gebelik testi	+	-	-	-	-
Hepatit B yüzey antijeni ve antikoru	+	-	-	-	-
Anti-Hepatit B kor antikoru	+				
Anti-HCV	+	-	-	-	-
Anti-HIV	+	-	-	-	-
Akciğer grafisi	+	-	-	-	+
PPD testi	+	-	-	-	-
Quantiferon testi	+	-	-	-	+
SARS-CoV-2 RNA	+	Semptom veya temas varsa			

Klinisyenin gerekli gördüğü takdirde; bu önerilen tetkikler daha sık tekrarlanılabilir ve ayrıca bu önerilenler dışında kalp yetmezliği, malignite, enfeksiyon gibi değerlendirilmek istenen durumlara yönelik farklı görüntüleme tetkikleri, laboratuvar incelemeleri de yapılabilir. Özellikle malignite ve demiyelinizan hastalık varlığında biyolojik ajan kullanımı kontrendike olduğu için; mutlaka tedavi öncesinde ayrıntılı bir değerlendirmeyle dışlanmaları gereklidir. Belirgin bir immünsüpresif etki gösterdikleri için de lokal ve sistemik enfeksiyonlara yatkınlık oluştururlar. Bu sebeple hem tedavi öncesinde, hem de tedavi sırasında gelişebilecek enfeksiyon odakları açısından tetikte olunmalıdır. Eğer tedaviye başlamadan önce yapılan quantiferon testi pozitifse veya PPD sonucu 5 mm ve üzerindeyse hastaya tüberküloz profilaksisi uygulanmalıdır; bir sebeple biyolojik tedavi sonlansa dahi 9 ay süreyle 300 mg/gün izoniazid profilaksisine devam edilmelidir. Kronik hepatit C taşıyıcılarında reaktivasyon veya virüs yükünü artırdıklarına dair fazla veri bulunmazken; kronik hepatit B taşıyıcılarında ise reaktivasyona sebep olabilmeleri nedeniyle tedaviye başlamadan viral yük durumu gözden geçirilmelidir (61).

TNF-alfa inhibitörleri ve ustekinumab'ın gebelik kategorisi B'dir; fakat hamilelik ve emzirme dönemi için yeterli veri bulunmadığından, gebelik ihtimali bulunan kadın hastalara tedavi boyunca ve sonrasında 6 ay süreyle kontrasepsiyon önerilmektedir. Ancak sperme etkisi bulunmadığından erkek hastalar için gerekli değildir. Biyolojik kullanımı sırasında gebelik gerçekleşirse; ilgili uzmanla beraber kar-zarar oranı değerlendirilerek, tedavi sonlandırma veya devam kararı alınır. Hamilelik döneminde anti-TNF ajan kullanan annelerin bebeklerine canlı aşıların 6

aydan sonra yapılması gereklidir. Canlı aşılar, biyolojik tedavi altındaki hiçbir hastaya yapılmamalıdır, inaktive aşılar ise tedavi süresinde yapılabilir, ancak imkan varsa tüm aşıların tedavi öncesinde tamamlanması önerilir (64).

a) TNF-alfa inhibitörleri

Psoriasis için endikasyonu bulunan TNF-alfa inhibitörleri; etanersept, adalimumab, infliksimab, sertolizumab pegol ve golimumab'tır. Bunlardan etanersept bir füzyon proteini iken, diğerleri monoklonal antikorlardır. TNF-alfa' ya bağlanan bu IgG1 tipi antikorlar, TNF-alfa reseptörünün aktivasyonuna engel olurlar. Uygulama yeri reaksiyonları en sık karşılaşılan yan etkileridir; küçük damar vasküliti, likenoid dermatit, palmoplantar püstüloz, granülomatöz dermatit gibi tablolar da gelişebilir.

1. Etanercept

Etanersept TNF-alfa'nın membrana bağlı reseptörlerine kompetitif olarak bağlanan; rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş, çözünür bir insan reseptör füzyon proteinidir. Psoriasis, psoriatik artrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit, Crohn, juvenil idiopatik artrit gibi inflamatuar hastalıkların tedavisinde kullanılan etanersept; 2004 yılında orta-şiddetli kronik plak psoriasis için endikasyon onayı almıştır ve psoriasiste onay alan ilk anti-TNF-alfa ilaçtır .

Subkutan enjeksiyonla uygulanan etanerseptin psoriasis için önerilen kullanımı; haftada 2 kez 25 mg veya haftada 2 kez 50 mg şeklinde indüksiyon dozu (0-12 hafta) verilmesi, 12. haftada PAŞİ 75 elde edilmişse haftada 2 kez 25 mg veya haftada 1 kez 50 mg olarak, eğer PAŞİ 75'e ulaşılamamış ancak PAŞİ 50 ve üzerinde yanıt elde edilmişse yine haftada 2 kez 50 mg olarak remisyon sağlanana kadar (en fazla 24 hafta) idame doza devam edilmesi şeklindedir (64). Ancak 12. haftada tedaviye yeterli yanıt alınamazsa da tedavinin sonlandırılması önerilir. Pediatrik kullanımda ise; haftada maksimum 50 mg olacak şekilde, 0,8mg/kg/hafta olarak subkutan uygulanması önerilir. Tedavi kesildikten sonra relaps gelişirse, hekim tarafından uygun görüldüğü takdirde tekrar başlanılabilir; çünkü etanersept antikorlarına bağlı etkinlik kaybı gözlenmemektedir ve aralıklı tedavi şeklinde kullanılabilir.

Etanersept tedavisinin etkinliğini artırmak için düşük doz (7,5 mg/hafta) MTX ile kombine edilebilebilir. Asitretinle birlikte kullanımının da, ek toksisite gelişmeden, monoterapiden daha etkin olduğu görülmüştür. Ancak diğer biyolojiklerle veya CsA ile kombinasyonunun ciddi immünsüpresyon riskini artırması, fototerapiyle kombinasyonunun da deri malignitesi gelişim riskini artırması nedeniyle beraber kullanımları önerilmemektedir (61).

2. İnfliksimab

İnfliksimab; tüm diğer anti-TNF ajanlar gibi çözünür TNF-alfa'ya güçlü bir şekilde bağlanıp, TNF-alfa'nın kendi reseptörlerine bağlanmasına engel olan rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş bir monoklonal antikordur. İnfliksimab; özellikle hızlı etki görülmek istenen orta-şiddetli plak tip, eritrodermik tip ve püstüler tip psoriasis ile psoriatik artrit için önemli bir tedavi alternatifidir. İnfliksimab'ın psoriasis ve psoriatik artritin yanı sıra; ankilozan spondilit, Crohn ve ülseratif kolit tedavilerinde de endikasyonu bulunmaktadır (67).

İnfliksimab kullanımı; 0. 2. ve 6. haftalarda indüksiyon dozunun, sonrasında ise 8 haftalık aralarla idame dozlarının intravenöz (iv) infüzyonla verilmesi şeklindedir. Uygulama dozu ortalama 5 mg/kg'dır, ancak 20 mg/kg'a kadar tolere edilebilmektedir. 250 mililitrelik %0,9'luk serum fizyolojik içinde sulandırılarak, en az 2 saatte gidecek şekilde yavaş infüzyonla verilmelidir. Hastalar infüzyon süresince ve sonraki ilk 1-2 saatte gelişebilecek infüzyon reaksiyonları açısından gözetim altında tutulmalıdır. Eğer tedavi etkinliği zamanla azalırsa, idame doz araları kısaltılabilir ancak 4 haftadan kısa süreli olmamalıdır. Ayrıca; infüzyon reaksiyonları ve antikor gelişim riski nedeniyle; idame doz aralığının 8 haftadan fazla olması ve aralıklı tedavi uygulaması önerilmez (64).

3. Adalimumab

Adalimumab; hem transmembran hem de çözünür TNF-alfa'yı bloke eden, rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş, tümüyle insan kaynaklı, IgG1 yapısında bir monoklonal antikordur. Erişkin yaş grubu için; orta ve şiddetli plak psoriasis hastalarında ve sistemik konvansiyonel tedavilerin yetersiz kaldığı veya bu tedavilerin kullanılamadığı psoriasis hastalarında endikasyonu bulunmaktadır.

Pediatrik yaş grubunda da, 4 yaştan itibaren şiddetli kronik plak tip psoriasis için kullanım onayı almıştır (61). Yine diğer anti-TNF ajanlar gibi; psoriatik artrit, Crohn, ankilozan spondilit ve romatoid artrit tedavilerinde de kullanılmaktadır.

Adalimumabın psoriasisteki kullanımı; ilk uygulamada 80 mg ve bir hafta sonraki uygulamada 40 mg olarak indüksiyon dozu yapıldıktan sonra, 40 mg'lık idame dozlarının ikişer hafta aralıklarla subkutan enjeksiyonla uygulanması şeklindedir. Eğer hastalar obez, aşırı kilolu ise sabit doz uygulaması yapılır (61). Adalimumab ile yeterli yanıt elde edilemediğinde veya zamanla etkinin azaldığı durumlarda haftalık 40 mg dozuna geçilebilir; haftalık doza rağmen 4 ayda istenen yanıt sağlanamazsa başka bir biyolojik tedaviye geçilir. Ayrıca düşük doz MTX ile kombine kullanımı da; etkinliğin azalmasına neden olabilen anti-adalimumab antikor gelişimini önleyebilmektedir (64).

Adalimumabın en sık görülen yan etkisi, enjeksiyon yeri reaksiyonuna bağlı gelişen eritem ve ağrıdır; çoğunlukla iki aylık süreçte kendiliğinden geçer ve tedavinin kesilmesini gerektirmez. Bunun dışında; morbiliform döküntü, yorgunluk, miyalji, üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, sinüzit gibi advers etkiler de sık görülür (67).

4. Sertolizumab pegol

2018 yılında psoriasis için kullanım onayı alan sertolizumab; TNF-alfa' karşı geliştirilmiş bir insan monoklonal antikorunun Fab kısmının pegilize formudur, antikorun Fc parçasını içermez. Adalimumab gibi, hem transmembran hem de çözünür TNF-alfa'ya sıkıca bağlanarak güçlü şekilde inhibe eder. Pegilize olması; plazmadaki yarı ömrünün uzamasını ve yaklaşık 14 gün kadar dolaşımda kalmasını sağlar. Ayrıca sertolizumab neonatal Fc reseptörüne bağlanmadığı için, plasental geçişi gözardı edilebilecek seviyededir; bu yüzden özellikle gebelik planı olan ve gebelik veya emzirme dönemindeki psoriasisli hastalarda öncelikli bir biyolojik tedavi seçeneğidir.

Sertolizumabın önerilen kullanımı; 400 mg'lık dozun, iki haftada bir kez, 200 mg'lık iki enjeksiyon şeklinde subkutan uygulanmasıdır. Ancak hasta 90 kg'nin altındaysa; 0., 2., 4. Haftalarda 400 mg uygulandıktan sonra, devam dozları 200 mg şeklide de uygulanabilir. Tedavinin 12.-16. haftalarında PAŞİ75-90 cevabı elde edilen hastalarda; herhangi bir kontrendikasyon gelişmediği veya ilacın etkinliği azalmadığı sürece sertolizumaba devam edilebilir. Üst solunum yolu enfeksiyonları ve nazofarenjit en çok görülen advers etkileridir (64).

5. Golimumab

Golimumab; hem çözünür hem de transmembran TNF-alfa'yı bloke eden, bir rekombinant insan monoklonal antikorudur. Romatoid artrit, PsA, ankilozan spondilit, juvenil idiopatik artrit ve ülseratif kolit için endikasyonu bulunmaktadır.

b) İnterlökin-12/23 inhibitörleri

1. Ustekinumab

Ustekinumab; hem IL-12'nin hem de IL-23'ün yapısında ortak bulunan p40 alt birimine yüksek affiniteyle bağlanarak, iki sitokini de güçlü şekilde inhibe eden, rekombinant hümanize IgG1 yapısında bir monoklonal antikordur. 2013 yılında psoriasis ve PsA için ülkemizde kullanım onayı alan ustekinumab, inflamatuar bağırsak hastalıkları, multipl skleroz gibi hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır.

Ustekinumab dozu; vücut ağırlığı 100 kg üzeri ve altı hastalar için farklılık gösterir. 100 kg üzeri hastalarda 90 mg, 100 kg altı hastalarda ise 45 mg dozunda; önce 0. ve 4. haftalarda, sonra da 12 haftada bir olacak şekilde subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Eğer 28. haftaya kadar PAŞİ75'e ulaşılamazsa tedavi değişikliğine gidilmelidir (61). 12 haftada 1 kez yapılan subkutan uygulama, hastaların uyumunu ve tedavide kalımını arttırdığı için; özellikle uzun dönemli idame tedavi için avantajlı bir seçenektir. Ayrıca kalp yetmezliği, lupus eritematozus, demiyelinizan hastalık varlığında ilk tercih; inflamatuar bağırsak hastalığı varlığında ise 2. tercih olacak şekilde eşlik eden komorbiditelerle de kullanılabilen etkin bir tedavi seçeneğidir (64).

En sık karşılaşılan yan etkileri; nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, artraljidir.

2. Briakinumab

Briakinumab; ustekinumab gibi hem IL-12'nin hem de IL-23'ün yapısında bulunan p40 proteinine bağlanarak etkisini gösteren, rekombinant teknolojiyle üretilmiş ancak tamamen insan kaynaklı IgG1 yapısında bir monoklonal antikordur. Henüz ülkemizde kullanımı mevcut değildir.

b) İnterlökin - 23 inhibitörleri

1) Guselkumab

Guselkumab; IL-23'ün yapısındaki p19 subunitine bağlanarak IL-23'ün hücre yüzeyindeki reseptörüyle etkileşimini inhibe eden, tamamı insan kaynaklı IgG1 tipi bir monoklonal antikordur. 2017 yılında psoriasis tedavisi için kullanım onayı almıştır.

Guselkumab'ın psoriasis tedavisi için önerilen kullanımı; önce 0. ve 4. haftada 100 mg dozun, sonrasında ise sekizer haftalık aralarla yine 100 mg dozun subkutan enjeksiyonu şeklindedir.

En sık görülen yan etkileri; nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları ve baş ağrısıdır. Ek olarak dermatofitik enfeksiyonlar, gastroenteritler ve herpetik enfeksiyonlar da bildirilmiştir (64).

2) Risankizumab

Risankizumab; IL-23'ün yapısındaki p19 subunitine bağlanarak IL-23'ün reseptörüne bağlanmasını bloke eden, hümanize IgG1 tipi bir monoklonal antikordur. 2019 yılında psoriasis tedavisi için kullanım onayı almıştır.

Risankizumab'ın psoriasis tedavisi için önerilen kullanımı; önce 0. ve 4. haftada 150 mg dozun, sonrasında ise 12 haftalık aralıklarla 150 mg dozun subkutan enjeksiyonu şeklindedir.

En sık bildirilen yan etkileri, viral üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır (64).

3) Tildrakizumab

Tildrakizumab; IL-23'ün p19 alt birimini selektif olarak inhibe eden, hümanize IgG1 yapsında bir monoklonal antikordur. 2018 yılında psoriasis tedavisi için kullanım onayı almıştır.

Tildrakizumab'ın psoriasis tedavisi için önerilen kullanımı; önce 0. ve 4. haftada 100 mg dozun, sonrasında ise 12 haftalık aralıklarla 100 mg dozun subkutan enjeksiyonu şeklindedir.

Nazofarenjit, baş ağrısı, üst solunum yolları enfeksiyonları, öksürük, bronşit, gastroenterit sık bildirilen yan etkileridir (64).

4) Mirikizumab

Mirikizumab; diğer IL-23 inhibitörleri gibi IL-23'ün p19 alt birimine bağlanarak IL-23'ü inhibe eden, hümanize IgG1 yapsında bir monoklonal antikordur. Halen faz 3 çalışmaları devam etmektedir.

d) İnterlökin - 17 inhibitörleri

1) Sekukinumab

Sekukinumab; IL-17A'yı selektif olarak bloke eden, rekombinant bir insan IgG1 tipi monoklonal antikorudur. IL-17A'ya güçlü bir şekilde bağlanarak, aralarında keratinositlerinde bulunduğu bazı hücrelerin eksprese ettiği IL-17 reseptörlerine, IL-17'nin bağlanmasını engeller.

Sekukinumab, 2015 yılında psoriasis için endikasyon onayı almıştır. PsA ve ankilozan spondilit tedavisinde de kullanımı mevcuttur. Ancak hastanın kendisinde veya birinci derece akrabalarında inflamatuar bağırsak hastalığı varsa, anti-IL-17 kullanımının hastalığı şiddetlendirebileceği yönünde görüşler mevcuttur; bu hastalarda dikkatli kullanılmaları önerilmektedir.

Sekukinumab'ın psoriasis için önerilen kullanımı; 0., 1., 2., 3. ve 4. haftadaki 300 mg'lık indüksiyon dozundan sonra, idame dozu olan 300 mg'ın ayda bir kez uygulanması şeklindedir. Tüm bu 300 mg'lık dozlar, 2 x 150 mg şeklinde subkutan yolla uygulanır. Tedavi etkinliği 12.-16. haftada değerlendirilir; eğer PAŞİ75-90'a ulaşılmışsa, aylık uygulanan idame dozlara ilacın kesilmesini gerektiren herhangi bir durum oluşmadığı sürece devam edilebilir. Ek olarak; immünojenisitenin klinik olarak belirgin bir etkinlik kaybına yol açmayacak kadar düşük seviyede olması, sekukinumabın önemli bir avantajıdır.

Rinore, herpes labialis, nazofarenjit, mukokutanöz kandidiyazis, diare sekukinumabın sık karşılaşılan advers etkileridir. Ürtiker, tinea pedis, nötropeni, eksternal otit, konjonktivit de görülebilmektedir. Bu advers etkiler; genellikle ilacın kesilmesini gerektirmeyen, kolayca tedavi edilebilen durumlardır. Ayrıca; latent tüberküloz reaktivasyonu yönünden güvenlik profilinin yüksek olması da bir diğer avantajıdır. Sekukinumabın hamilelikte kullanımına dair yeteri kadar veri bulunmamaktadır (64).

2) İksekizumab

İksekizumab; IL-17A'ya karşı geliştirilmiş, IL-17A'nın reseptörüne bağlanmasını inhibe ederek etkisini gösteren, hümanize IgG4 izotipinde bir monoklonal antikorudur. 2016 yılında psoriasis ve PsA için kullanım onayı almıştır; ankilozan spondilit ve nonradyografik spondiloartrit için de endikasyonu mevcuttur.

İksekizumab subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Başlangıçtaki 160 mg'lık ilk dozdan sonra 2., 4., 6., 8., 10. ve 12. haftalarda 80 mg doz uygulanır; sonrasında da ayda bir kez 80 mg olarak idame dozlara devam edilir. 12. haftada tedavi etkinliği değerlendirilir. Eğer tedaviye direnç varsa idame dozları, 2 haftada 1 kez 80 mg olarak uygulanabilir. Ayrıca etkinlikte azalma ortaya çıkarsa; doz artırılabilir ya da MTX veya fototerapi ile kombinasyonu yapılabilir.

Çoğunlukla iyi tolere edilen iksekizumabın; uzun süreli kullanımında beklenmeyen bir advers reaksiyon bildirilmemiştir. Enjeksiyon yeri reaksiyonları (%20), konjuktivit, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları, mukokutanöz kandidiyazis, tinea en sık karşılaşılan yan etkileridir. Seyrek olarak; hepatotoksisite, nötropeni, inflamatuar bağırsak hastalığı gelişimi de görülebilir. Ayrıca az bir oranda da olsa, iksekizumaba karşı nötralizan antikor gelişimi görülebilmektedir. Hamilelikte kullanımına dair herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (64).

3) Brodalumab

Brodalumab; IL-17RA reseptörüne karşı geliştirilen, tümüyle insan kaynaklı IgG2 izotipinde bir monoklonal antikordur. IL-17'nın reseptörüne güçlü affiniteyle bağlanıp; IL-17A, IL-17F ve IL-17E'nin inhibisyonunu sağlar. 2017 yılında psoriasis tedavisi için kullanım onayı almıştır; ancak ülkemizde kullanımı henüz mevcut değildir.

Brodalumabın önerilen kullanımı; önce 0., 1. ve 2. haftalardaki 210 mg'lık başlangıç dozunun, sonrasında ise ikişer haftalık aralarla 210 mg'lık idame dozlarının subkutan yolla verilmesi şeklindedir. 12 -16 haftalar arasında tedavi etkinliği değerlendirilir; 16 haftadan sonra hala yeterli cevap yoksa tedavi sonlandırılır.

Öteki anti- IL-17 ajanlarda da olduğu gibi; nazofarenjit, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonları, artralji, mukokutanöz kandidiyazis, nötropeni sık karşılaşılan yan etkileridir. Yine diğer IL-17 inhibitörleriyle benzer şekilde inflamatuar bağırsak

hastalıklarını şiddetlendirebilir. Ek olarak brodalumabın depresyonu, suisid düşüncesini ve davranışını artırma riski olduğu düşünülmektedir; bu yüzden psikiyatrik öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (64).

2) Diğer yeni ajanlar

1) Apremilast

Apremilast; konvansiyonel sistemik tedavilere ve fototerapilere yanıtsız veya bu tedavilerin kullanılamadığı orta ve şiddetli kronik plak tip psoriasis hastalarında, oral olarak kullanılan bir fosfodiesteraz 4 inhibitörüdür. 2014 yılında psoriasis tedavisi için kullanım onayı almıştır, henüz ülkemizde kullanımı mevcut değildir.

Apremilastın psoriasis tedavisindeki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber; siklik adenozin monofosfatın (cAMP) yıkımını önleyerek, proinflamatuar sitokinlerin üretimini azaltırken, anti-inflamatuar moleküllerin üretimini artırdığı düşünülmektedir.

Apremilastın psoriasis tedavisindeki başarı oranı CsA, ustekinumab ve anti-TNF ajanlara göre düşüktür. Apremilastın tolerasyonu çoğunlukla iyidir. Diare, bulantı ve başağrısı en çok görülen yan etkileridir; çoğunlukla ilk 2 haftada ortaya çıkarlar ve zamanla kendiliğinden geçerler (64).

2) Tofasitinib

Tofasitinib; JAK-STAT yolağının potent inhibitörüdür; özellikle JAK-3 ve daha az oranda da JAK-1 inhibisyonu yapar. Oral yolla kullanılan biyolojik ajandır; topikal formunun henüz faz çalışmaları tamamlanmamıştır. Yapılan çalışmalarda; romatoid artrit, psoriasis, PsA, ankilozan spondilit, kuru göz, inflamatuar barsak hastalıkları tedavisinde apremilast kullanımıyla başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak psoriasis tedavisi için henüz faz III aşamasındadır.

2.9. KOMORBİDİTELER

Psoriasis geçmişte yalnızca deriye sınırlı bir hastalık olarak bilinirken; günümüzde pek çok farklı komorbiditenin eşlik ettiği kronik inflamatuar sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. İmmünopatogenezinde sistemik kronik inflamasyonun rol oynaması, şiddetli vakalarda sistemik inflamatuar belirteçlerin yüksek seviyede izlenmesi ve sıklıkla başka inflamatuar hastalıklarla beraberlik göstermesi; immün sistem aracılı sistemik inflamatuar bir hastalık olduğu görüşünü desteklemektedir. Psoriasisli hastalarda; hem maruz kaldıkları bu kronik inflamasyonun yol açtığı çeşitli vasküler ve metabolik bozukluklar ilişkili komorbiditelerin; hem de tedavi ve yaşam tarzı ilişkili de olabilen pek çok farklı komorbiditenin görülme sıklığı artmıştır. Psoriasiste morbidite ve mortaliteyi artıran bu komorbiditelerin gelişiminin önlenmesi ve kontrol altında tutulması için, hastaların takip ve tedavilerinin multidisipliner bir yaklaşımla sürdürülmesi gereklidir. Tablo 7'de psoriasise eşlik edebilen komorbiditeler sınıflandırılmıştır (8):

Tablo 7: Psoriasis komorbiditeleri

Klasik	Psoriatik artrit Psikiyatrik rahatsızlıklar ve psikososyal etkiler Üveit İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları
Tedavi ilişkili	Hepatotoksisite Nefrotoksisite Dislipidemi Hipertansiyon Non-melanom deri kanserleri
Yaşam tarzı ilişkili	Alkol, sigara kullanımı Anksiyete
Kronik sistemik inflamasyonla ilişkili	Ateroskleroz Kardiyovasküler hastalıklar Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı Metabolik sendrom ve komponentleri Obstrüktif uyku apne sendromu Kronik obstruktif akciğer hastalığı Erektil disfonksiyon Çölyak hastalığı Osteoporoz Parkinsonizm Lenfoma/solid organ kanserleri

2.9.1. Psoriatik artrit

Psoriasisli hastalarda %7-42 oranında görülen PsA, psoriasisde en çok görülen komorbiditedir (8). Hastaların yaklaşık %75'inde kutanöz tutulumdan sonra, %10-15'inde kutanöz tutulumla beraber, %10-15'inde ise kutanöz tutulumdan önce görülür (1). Ek olarak, PsA'lı hastaların %90'ına tırnak bozukluğu da eşlik etmektedir.

Psoriatik artrite bağlı kalıcı eklem hasarı gelişimini önleyebilmek için erken tedaviye başlanılmalıdır. Bununla birlikte, pek çok psoriasis hastasında tanı almamış PsA bulunduğu unutulmamalıdır ve erken tedaviye başlanılabilmesi için tüm psoriasisli hastaların artrit yönünden değerlendirilmeleri gereklidir (8).

2.9.2. Psikiyatrik rahatsızlıklar ve psikososyal etkiler

Psoriasisli hastalarda; stres, anksiyete, depresyon, cinsel işlev bozuklukları, suisid düşüncesi veya girişimi gibi psikiyatrik bozuklukların sıklığı genel popülasyona göre artmıştır. Psoriasis patogenezindeki TNF-alfa, IFN-gama gibi pro-inflamatuar sitokinlerin nöromodülatör etki göstererek, depresif durumları tetiklediği düşünülmektedir (8). Ayrıca psoriasisli bireylerdeki hastalık algısında bozulma, özgüven ve özdeğer eksikliği, öfke, utanma, suçluluk hissi ve bunlara bağlı sosyal izolasyon, mesleki başarıda azalma gibi psikososyal problemler de hastaları ruhsal açıdan oldukça olumsuz etkilemekte ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaktadır.

2.9.3. Alkol ve sigara kullanımı

Alkol ve sigara tüketim oranı psoriasisli bireylerde artmıştır; hastaların hastalığın neden olduğu psikososyal travmayla başa çıkmakta zorlanmalarının buna zemin hazırladığı düşünülmektedir. Fakat alkol ve sigara kullanımı hastalığı olumsuz yönde etkilemektedir; hem psoriasis riskini ve şiddetini artırdıkları, hem de tedavi başarısını azalttıkları gösterilmiştir (8).

Alkolün psoriasis üzerindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak; immün sistem üzerinde meydana getirdiği değişikliklere bağlı pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı, enfeksiyonlara yatkınlık, keratinosit proliferasyonu ve differasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca fazla miktarda alkol tüketimi; anksiyete, depresyon, hepatosteatoz, siroz gibi hastaları olumsuz yönde etkileyen

komorbiditelerin gelişim riskini artırarak da psoriasisin tetiklenmesine ve tedavi yanıtında azalmaya neden olmaktadır (68).

Sigara kullanımı ile psoriasis arasında güçlü bir bağlantı söz konusudur; hem aktif hem de eski sigara içiciliğinde, psoriasisin gelişim ve alevlenme riski artmaktadır. Ek olarak; sigara kullanım süresi ve miktarının da önemli olduğu, doza bağlı bir etki gösterdiği düşünülmektedir. Pasif içicilik ise, özellikle pediatrik psoriasisle ilişkilendirilmiştir. Sigara; polimorfonükleer ve dendritik hücrelerde fonksiyonel değişikliklere neden olarak, Th1 lenfositlerden inflamatuar sitokinlerin üretimini indükleyerek ve kemokinlerin salınımını artırarak psoriasis patogenezinde önemli rol oynar (8). Ayrıca sigara kullanımı; psoriasisli hastalar için önemli morbidite ve mortalite nedeni olan HT, KVH, PVH, SVH, malignite gibi ciddi komorbiditelerin gelişme riskini artırmaktadır (68). Bunların dışında sigara kullanımının; psoriasisli bireylerde genel popülasyona göre daha yüksek saptanan kronik obstrüktif akciğer hastalığının gelişiminde, psoriasisteki kronik inflamasyonla beraber etkili olduğu düşünülmektedir.

2.9.4. İmmünolojik hastalıklar

Psoriasis, immün disregülasyona bağlı gelişen kronik otoinflamatuar bir rahatsızlıktır; Immune Mediated Inflamatory Disease (IMID) olarak bilinen, immün aracılı kronik inflamatuar bir hastalık grubunun en sık görülenidir. Ancak bu grupta bulunan diğer hastalıklar da, psoriasis patogenezinde yer alan önemli sitokinlerle tetiklenebildikleri için; sıklıkla psoriasisle birliktelik gösterirler. Bu nedenle psoriasisli bireylerde; romatoid artrit, inflamatuar bağırsak hastalıkları, alopesi areata, üveit, çölyak hastalığı, vitiligo, sistemik skleroz, multipl skleroz gibi otoimmün rahatsızlıkların görülme riski artmıştır (8,69).

Psoriasis popülasyonunda; ülseratif kolit, Crohn ve çölyak hastalığı sıklığının arttığı gösterilmiştir. Bu durum; aynı gen lokusunda (6p21) bulunan Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve psoriasis için yatkınlık genleri ile Crohn, ülseratif kolit ve psoriasisle bağlantılı olan IL-12B, IL-23 reseptör genleri ve Th17 hücreleri ilişkilendirilmektedir (8). Ayrıca; inflamatuar bağırsak hastalığı olan psoriasislilerdeki komorbidite gelişim riskinin, yalnızca psoriasisi bulunan bireylerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (70). Bunlara ek olarak; orta-şiddetli psoriasis tedavisinde tercih edilen TNF-alfa

inhibitörleri, MTX gibi ilaçlar, inflamatuar bağırsak hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır; ancak Anti-TNF-alfa'lar paradoksal olarak psoriasis gelişimini de tetikleyebilmektedirler (29).

2.9.5 Malignensiler

Psoriasisin maligniteye yatkınlık oluşturup oluşturmadığı hususunda pek çok çalışma yapılmış olup, henüz tam bir görüş birliğine varılamamıştır. Ancak yine de; psoriasisli hastalarda kanser gelişme riskinin yüksek olduğu, hastalık süresi ve şiddetinin de bu riski artırdığı düşünülmektedir. Psoriasis patogenezindeki kronik sistemik inflamasyon, alkol ve sigara kullanımı, fototerapi, immünomodülatuar ve immünsüpresif tedaviler ve ilişkili durumların; psoriasisli bireylerde kanser gelişimine zemin hazırladıkları kabul edilmektedir. Bilhassa bu hastalarda; melanom dışı deri kanserleri, lenfohematopoetik maligniteler (özellikle lenfomalar) ile mesane, böbrek, pankreas, kolorektal kanser gibi solid organ malignitelerinin sıklığının arttığı görülmüştür (8,71).

2.9.6. Obezite

Dünya sağlık örgütüne göre, bireylerin vücut kitle indeksi (VKİ); 20-25 arasında ise normal, 25-30 arasında ise kilolu, 30-35 arasında ise tip 1 obez ya da şişman, 35-40 arasında ise tip II veya ileri obez, 40'ın üstünde ise de morbid obez olarak kabul edilirler. Psoriasisli bireylerde obezite insidansı ve prevalansının genel popülasyondan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, obezite ile psoriasis arasında iki yönlü bir bağlantı mevcuttur. Psoriasisin hastaların psikolojik sağlığı üzerinde oluşturduğu olumsuz etkinin; kötü beslenme alışkanlıklarına, dolayısıyla da metabolik bozukluklara sebep olarak obeziteye zemin hazırladığı düşünülmektedir. Öte yandan obezite de; kilo ve yağ dokusundaki artışla ilişkili olarak, kronik pro-inflamatuar bir süreci tetiklediği için psoriasis riskini artırmaktadır. Adipositlerden salgılanan leptin, IL-6, TNF-alfa, plasminojen aktivasyon inhibitörü, resistin ve benzeri sitokinlerin psoriasisi tetiklediği düşünülmektedir (8,72). Psoriasis şiddetiyle, obezite görülme riskinin doğru orantılı olduğu, şiddetli hastalıkta obezite riskinin de arttığı saptanmıştır. Bununla birlikte obezitenin de hastalığı ve tedaviyi olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Kilo kaybı ve obezite cerrahisi sonrasında; PAŞİ

skorlarında azalma ve DYKİ'de artma olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır, fakat şiddetlenmenin görüldüğü bazı yayınlar da mevcuttur. Ayrıca obezite; özellikle CsA, infliksimab, ustekinumab gibi dozun hasta kilosuna göre belirlendiği ilaçların kullanımında önem arz etmektedir (8).

2.9.7. Metabolik sendrom

Metabolik sendrom abdominal obezite, insülin rezistansı, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü, hipertrigliseridemi ve HT bileşenlerinden oluşan; önemli metabolik ve klinik bozuklukların birlikte görüldüğü bir tablodur. Özellikle KVH, SVH ve tip 2 diabetes mellitus (DM) için önemli risk faktörü olan MS ve komponentleri; hem psoriasisli bireylerde, sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık görülmektedir. Bundan ötürü psoriasisin; tip 2 DM, KVH gibi ciddi morbidite ve mortalite nedeni olan hastalıklar için bir risk belirteci olabileceği düşünülmektedir (73). MS ve psoriasis arasındaki bu durum; psoriasise yatkınlık gen lokusları (PSORS2, PSORS3 ve PSORS4) ile KVH, ailesel hiperlipidemi, tip 2 DM ve MS'ye yatkınlık oluşturan gen lokusları arasındaki bağlantıyla ilişkilendirilmektedir. Bununla beraber, obezite ve psoriasisteki kronik inflamatuar süreç; endotelyal fonksiyonunu ve glukoz, lipid metabolizmasını etkileyerek de MS gelişimine katkıda bulunmaktadır. Psoriasiste MS görülme sıklığı %14-40 arasında değişmektedir; 50 yaş üzerinde ve hastalığın şiddeti arttıkça oran yükselir (8,72). MS tanısında en çok tercih edilen kriterler, ''Ulusal Yetişkin Kolesterol Eğitim ve Tedavi Paneli'' (National Cholesterol Education Program–ATP III, NCEP-ATP III) kriterleridir (Tablo 8) ; bu kriterlerden en az üçü karşılanıyorsa, MS tanısı konulmaktadır (74).

Tablo 8: NCEP-ATP III Metabolik sendrom tanı kriterleri (74)

Risk faktörü	Değerler
Abdominal obezite **Kadın** **Erkek**	 **> 88 cm** **> 102 cm**
Açlık kan şekeri yüksekliği	**>110 mg/dl (6,1 mol/l)**
Hipertansiyon	**Sistolik>130 mmHg veya** **Diastolik>85 mm Hg**

HDL düşüklüğü **Kadın** **Erkek**	 **<50 mg/dl (1,29 mmol/l)** **<40 mg/dl (1,04 mmol/l)**
Trigliserid yüksekliği	**≥ 150 mg/dl (1,69 mmol/l)**

2.9.8. Diabetes mellitus

Psoriasisli bireylerde tip 2 DM sıklığında artış saptanmıştır ve psoriasis şiddetiyle pozitif korelasyon göstermektedir. Bununla birlikte; DM'ye bağlı makro ve mikrovasküler komplikasyonların gelişiminin psorasis hastalarında daha fazla olduğu da tespit edilmiştir. Ayrıca; psoriasisteki yüksek TNF düzeylerine bağlı olarak, diyabetik psoriasis hastalarının insülin ihtiyacı artmaktadır. TNF-alfa blokörleri de insülin direncini azalttıkları için; insülin kullanan diyabetik psoriasislilerde, anti-TNF tedavi tercih edildiğinde hipoglisemi gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır (8).

2.9.9. Hipertansiyon

Psoriasisli hastalarda HT sıklığı, genel popülasyona göre yüksektir ve hastalık şiddetiyle doğru orantılı bir şekilde artış göstermektedir. Buna ek olarak; HT olan psoriasis hastalarında, tansiyonu kontrol altında tutabilmek için daha yoğun gereklidir. Psoriasis ve HT arasındaki ilişkide; adipositlerden üretilen anjiyotensin-2, renin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim, endotelin-1, oksidatif stres artışı, psoriasisdeki kronik sistemik inflamasyon rol oynamaktadır. Ayrıca beta blokörler; hücre içi kalsiyum düzeyini azaltıp, polimorfonükleer lökositlerin ve keratinositlerin çoğalmalarını indükleyerek psoriasisin şiddetlenmesine neden olurlar (8,72). CsA'nın HT yan etkisi nedeniyle de, tedavide kullanıldığında tansiyon takibi unutulmamalıdır.

2.9.10. Dislipidemi

Dislipidemi, kan lipid seviyelerindeki bozulmaları ifade eder; TG, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yüksekliği veya HDL düşüklüğü görülebilmektedir. Dislipideminin; psoriasis popülasyonunda normal popülasyona göre daha fazla görüldüğü ve hastalık şiddeti arttıkça görülme sıklığının arttığı saptanmıştır (8).

Hem dislipideminin hem de psoriasisin patogenezinde, inflamatuar mekanizmalar rol oynamaktadır. Psoriasis patogenezinde yer alan pro-inflamatuar

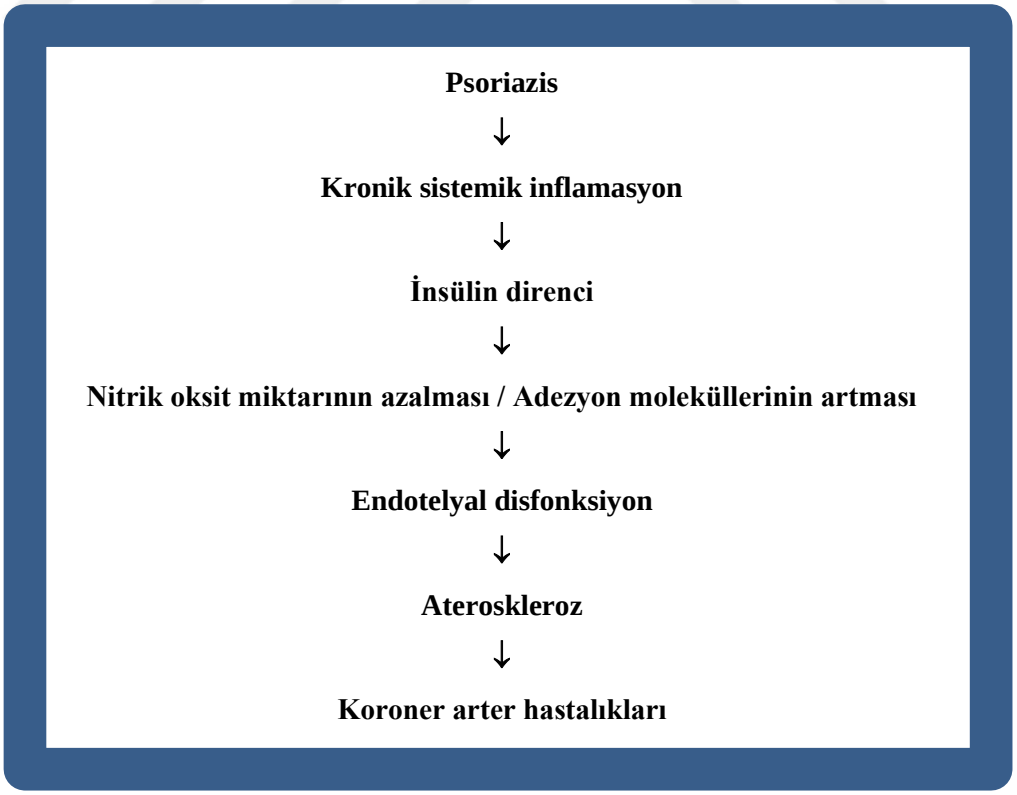
sitokinlerden TNF-alfa, IL-1 ve IL-6; lipolizi uyarırlar, lipoprotein içeriklerini değiştirirler ve karaciğerden de novo yağ sentezini indüklerler. Psoriasisli bireylerde yapılan bir çalışmada; lipoprotein a, apolipoprotein B, LDL, VLDL, total kolesterol ve TG seviyelerinde artma, HDL seviyelerinde ise azalma olduğu görülmüştür. Bunlara ek olarak; hem total antioksidan kapasitesinin hem de antioksidan vitaminler olan vitamin E ve A seviyelerinin azaldığı, reaktif oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyon ürünlerinin ise arttığı tespit edilmiştir (75). Ayrıca psoriatik lezyonlarda biriktiği saptanan oksidize-LDL'nin de; inflamasyonu tetikleyip endotelyal disfonksiyona neden olarak, aterogenezin erken döneminde rol oynadığı düşünülmektedir (76).

Dislipidemisi olan ve özellikle sistemik tedavi altındaki psoriasisli hastalarda düzenli lipid profili takibi yapılmalıdır. Psoriasis tedavisinde kullanılan bazı sistemik ilaçlar kan lipid düzeylerini etkilemektedir, dislipidemi tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar da psoriasisi şiddetlendirebilmektedir. TNF-alfa blokörleri; CRP gibi inflamatuar belirteçlerin düzeylerini ve lipoperoksidasyon ürünlerini azaltırken, HDL ve benzeri antioksidanların kapasitelerini artırmaktadır (77). CsA, plazma TG düzeylerini yükseltmektedir. Retinoidler ise total kolesterol, LDL, VLDL ve TG düzeylerini artırırken, HDL düzeylerini azaltır. Dislipidemik ilaçlardan fibratlar psoriasisi şiddetlendirebilirken; statinler şiddetlenme veya iyileşme yönünde etki gösterebilirler (8).

2.9.11. Ateroskleroz

KVH, SVH ve PVH'yı da içeren aterosklerotik hastalıklar; mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. Psoriasis cinsiyet, yaş ve benzeri risk faktörlerinden bağımsız olarak; aterosklerotik hastalıkların gelişim riskini artırır. Özellikle şiddetli psoriasisde ve genç hastalarda risk daha fazla artmaktadır (8). Bu nedenle psoriasis hastalarında hem serebrovasküler hem de kardiyovasküler mortalite oranı, genel popülasyona göre yüksektir. Bununla ilişkili olarak, şiddetli hastalarda beklenen yaşam süresi de daha kısadır (78). Kronik sistemik inflamasyon, tedavide kullanılan ilaçlar, psoriasise eşlik eden alkol-sigara kullanımı, MS, DM, HT, hiperlipidemi ve obezite; psoriasiste ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan faktörlerdir (9).

Ateroskleroz; büyük ve orta çaplı arterlerin fokal, inflamatuar ve fibrotik bir hastalığıdır. Etyopatogenezinde psoriasisle benzer şekilde; immün mekanizmaların metabolik ve çevresel risk faktörleri ile etkileşimi sonucunda oluşan kronik inflamasyon yer almaktadır. Kronik inflamasyonun; aterosklerozun başlangıcından progresyonuna kadar, hastalığın her basamağı için etkisi büyüktür (79). Psoriasis ile ateroskleroz arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklanamamıştır ancak; psoriasis ve ateroskleroz patogenezinde rol oynayan immün mekanizmaların benzer olması ile ilişkilendirilmektedir. Tetikleyici faktörlerle uyarılan başta Th1 ve Th17 olmak üzere, T hücrelerin aktivasyonu ile salınan inflamatuar medyatörler; damarlarda endotel disfonksiyonuna, deride de keratinosit aktivasyonuna neden olurlar (80). Bu bilgilerin ışığında; psoriasiste ateroskleroz gelişimini açıklamak için ortaya konan ve genel kabul gören en önemli teori psoriatik marş fenomenidir (Şekil 5). Psoriasisteki kronik sistemik inflamasyon; insülin rezistansına yol açarak, nitrik oksit miktarında azalmaya ve adezyon moleküllerinde artmaya neden olur. Bunların sonucunda endotelde oksidatif stres artar ve ateroskleroz gelişimindeki en önemli basamak olan endotel disfoksiyonu gelişir (81).



Şekil 4: Psoriatik marş fenomeni

Psoriasisde; PVH ve SVH da dahil tüm aterosklerotik hastalıkların görülme riski artmıştır; fakat psoriasis ve ateroskleroz arasındaki ilişkiye yönelik yapılan araştırmalarda daha çok KVH üzerine yoğunlaşılmıştır. Literatürde; psoriasisli hastalarda koroner arter hastalıkları, miyokard infarktüsü (MI), kardiyak aritmi gibi aterosklerotik kalp hastalıklarının sıklığının arttığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur. İngiltere'de gerçekleştirilen, 130 binden fazla şiddetli yetişkin psoriasis hastasının ve 500 binden fazla kontrol grubunun incelendiği geniş ölçekli retrospektif bir çalışmada; psoriasis MI için bağımsız bir risk faktörü şeklinde tanımlanmıştır. MI riskinin, genç ve şiddetli psoriasislilerde daha yüksek olduğu görülmüştür (82). Psoriasis ile KVH arasındaki ilişkinin araştırıldığı gözlemsel çalışmaların sistematik bir derleme ve meta-analizinde de; psoriasisin majör advers kardiyovasküler olaylar (MACEs) olarak tanımlanan MI, inme ve ani kardiyak ölüm için bağımsız bir risk faktörü olabileceği ortaya konulmuştur (83). Ayrıca psoriasis, hem ulusal psoriasis kuruluşları hem de Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından KVH'nın görülme riskini artıran hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir; hastaların bu açıdan da değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (84). KVH'nın psoriasiste sıklığının artma sebebi henüz tam olarak açıklanabilmiş değildir ancak; KVH'nın gelişiminde temel rolü olan aterosklerozun oluşumunda da etkili olan farklı mekanizmaların, beraberce KVH'ya zemin hazırladıkları düşünülmektedir. Özellikle psoriasisli hastalarda görülme sıklığı artan MS ve her bir komponenti, psikojenik stres, sedanter yaşam tarzı, alkol-sigara kullanımı, hiperhomosisteinemi psoriasisle benzer patogeneze sahip olan ateroskleroz; psoriasiste KVH'nın gelişim riskini artıran faktörlerdir (8).

Psoriasisli bireylerde, kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmede kullanılan belirlenmiş bir tanı yöntemi henüz mevcut değildir. Bununla birlikte, koroner anjiografi, stres elektrokardiyografi, miyokard perfüzyon sintigrafi gibi yöntemler ile ancak klinik bulgu veren ileri, dönem KVH değerlendirilebilmektedir (85). Ancak genel popülasyonda olduğu gibi psoriasiste de, özellikle MACEs ve benzeri ciddi KVH'ların önlenebilmesi açısından; klinik olarak KVH'nın bulguları ortaya çıkmadan önce, erken dönemde ateroskleroz gelişiminin tespiti oldukça önem arz etmektedir. Aterosklerotik hastalığın erken evrelerinde; vasküler sistemde ateroskleroz ilişkili subklinik değişiklikler görülmektedir. Bunlardan biri olan karotid arterin intima media kalınlığındaki artış, erken/subklinik aterosklerozun göstergesidir.

Literatürdeki pek çok çalışmada; aterosklerotik hastalıkların gelişimi için güçlü bir prediktör olan KİMK'nın, KVH riskinin değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir belirteç olduğu bildirilmiştir (86). Literatürdeki psoriasisin KİMK üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmalarda; psoriasisli hastalarda diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak KİMK arttığı gösterilmiştir (8,85–87). Bu doğrultuda; psoriasisin subklinik ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (88). Buna ek olarak; psoriasis şiddeti ve süresinin KİMK üzerine etkileri çalışmalara göre farklılık göstermekle beraber, şiddetli ve/veya uzun süreli hastalıkta KİMK'nın artış göstereceği düşünülmektedir (85,88). PsA'nın eşlik ettiği psoriasisli hastalarda KİMK'nın ve KVH görülme riskinin, eklem tutulumu olmayan psoriasisli hastalara göre daha çok arttığını göstermektedir (89,90). Bu nedenle KİMK'nın USG ile ölçümü; genel popülasyonda olduğu gibi psoriasis ve benzeri inflamatuar hastalıklarda, aterosklerotik vasküler komplikasyonların erken tanı ve takibinde kullanılabilecek oldukça değerli bir yöntem olarak kabul edilmektedir (86). Ayrıca; inflamasyonun önemli bir göstergesi olan CRP'nin de aterosklerotik süreçte arttığı bilinmekte olup, KVH gelişim riskini öngörmede kullanılabilecek bir belirteç olduğu kabul edilmektedir (91). Ek olarak; CRP düzeyinin, psoriasis hastalarındaki kronik inflamasyon nedeniyle sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ve hastalık şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiği pek çok çalışmada gösterilmiştir (92). Bu veriler de; psoriasisin KVH'nın gelişimindeki inflamatuar sürece katkıda bulunduğunu destekler niteliktedir. Bunların dışında literatürde; Amerikan Kalp Derneği tarafından bazı kardiyovasküler risk faktörlerine göre, bireyin 10 yıl içindeki MACEs geçirme riskini hesaplamak için geliştirilmiş olan Framingham risk skorunun psoriasisli hastalarda değerlendirildiği az sayıda çalışma da mevcuttur (90). Psoriasiste Framingham risk skorunun yüksek olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte; Eder ve arkadaşları, psoriasis hastalarındaki yaygın subklinik aterosklerozu belirlemede Framingham risk skorunun yetersiz kaldığını bildirmişlerdir (90,93).

Psoriasisteki sistemik tedavilerin, psoriasisli hastalardaki KVH riskine etkilerine ilişkin veriler sınırlıdır. MTX tedavisi alan psoriasis hastalarının incelendiği bir retrospektif kohort çalışmasında; MTX'in anti-inflamatuar etkisi sayesinde psoriasisteki vasküler hastalık riskini azalttığı gösterilmiştir (94).

TNF-alfa blokörlerinin psoriasisli hastalardaki KVH üzerine etkilerini inceleyen az sayıda çalışma olmakla birlikte; psoriasisteki KVH riskini azaltabildiklerini gösteren sonuçlar elde edilmiştir. 8000'den fazla psoriasisli hastanın dahil edildiği bir retrospektif çalışmada; TNF-alfa inhibitörü kullanan hastaların MI riskinde, topikal/sistemik ajan (Asitretin, CsA, MTX dahil) veya fototerapi alan hastalara göre ciddi bir azalma olduğu gösterilmiştir. En fazla kardiyoprotektif etkinin de MTX+TNF-alfa blokörleri kombinasyonuyla elde edildiği tespit edilmiştir (95). Başka bir çalışmada; etanersept tedavisi alan psoriasis hastalarında, KVH için prediktif inflamatuar bir belirteç olan CRP düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir (96).

2.9.12. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

Psoriasisin başlıca sistemik komorbiditelerinden biri olan NAYKH; genel popülasyonda en sık görülen karaciğer (KC) hastalığıdır ve geri dönüşümsüz KC hasarına ilerleme riski vardır (97). NAYKH; aşırı bir alkol kullanımı olmadan, hepatositlerde makroveziküler yağ birikimi ile karakterizedir. Şiddetine göre hastalığın spektrumu; görece benign ve geri dönüşümlü basit yağ infiltrasyonundan, daha şiddetli non-alkolik steatohepatit formuna ve geri dönüşümsüz karaciğer hasarının olduğu siroza kadar değişmektedir, nadiren ileri evrede hepatoselüler karsinom gelişimi de görülebilir (12,13). NAYKH, altta yatan etiyolojik nedenlere göre primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılmıştır; en sık görülen primer NAYKH'dir. Primer NAYKH; MS ve komponentleri olan insülin direnci, hiperlipidemi, HT, visseral yağlanma ilişkili olan KC yağlanmasıdır. Sekonder NAYKH ise MS ve ilişkili hastalıklara bağlı değildir; bazı cerrahi/tıbbi durumlara ya da ilaçlara bağlı gelişir ve erişkin yaşta nadir görülür. Alkol dışı ikincil sebepler dışlandıktan sonra, radyolojik veya histopatolojik incelemede karakteristik bulguların varlığıyla NAYKH tanısı konulabilmektedir (13,97). USG, NAYKH tanısı için radyolojik olarak en çok tercih edilen yöntemdir; hepatik steatozu göstermede sensitivitesi %60-94, spesifitesi %66-95 olarak saptanmıştır. USG'de KC yağlanması hafifse evre 1, orta ise evre 2, şiddetli ise evre 3 şeklinde derecelendirilir (Tablo 9)(98). Manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi inceleme de hepatosteatozu

göstermek için kullanılabilecek diğer radyolojik yöntemlerdir. Histopatolojik inceleme ise, KC biyopsisi gerektirdiğinden fazla tercih edilmemektedir; daha çok steatohepatit tanısını doğrulamak gerektiğinde kullanılır (12).

Tablo 9: NAYKH'nın USG ile evrelenmesi (98)

Grade 0 (yağlanma yok)	**Normal ekojenite**
Grade 1 (hafif derecede yağlanma)	**Hepatik ekojenitede minimal diffüz artış, intrahepatik damar sınırlarının ve diyafragmanın net bir şekilde görülmesi**
Grade 2 (orta derecede yağlanma)	**Hepatik ekojenitede orta dereceli diffüz artış, intrahepatik damar sınırlarının ve diyafragma görünümünün netliğini kaybetmesi**
Grade 3 (ileri derecede yağlanma)	**Hepatik ekojenitede belirgin derecede diffüz artış, karaciğer posterior segmentinin, intrahepatik damarların ve diyafragmanın görülememesi**

Son dönemlerde yapılan araştırmalarla birlikte etyopatogenezi hakkında daha fazla bilgi edinilen NAYKH'nın; patogenezindeki metabolik ve immünolojik yolaklarda meydana gelen bozulmalar sebebiyle, hem karaciğeri hem de diğer organ sistemlerini etkileyebilen multisistemik bir rahatsızlık olduğu düşünülmektedir (13). NAYKH patogenezi için genel kabul gören teoriye göre; insülin rezistansı NAYKH gelişiminde temel rol oynamaktadır. İnsülin direnci; hem periferal lipolizi uyarır, hem de hepatik yağ alımını ve TG sentezini artırarak KC'de TG birikimine neden olur. NAYKH patogenezi için öne sürülen bir diğer teori de çift vuruş teorisidir. Bu teoriye göre de benzer şekilde; ilk vuruş olan steatoz oluşumunda temel rol oynayan, sıklıkla obezitede ve tip 2 DM'de de bulunan insülin direncidir. İnsülin direncine bağlı gelişen hiperinsülinemi; yine hem periferik yağ yıkımını hem de KC'de lipid depolanmasını artırmaktadır. İkinci vuruşta ise; hipoksi, antioksidan eksikliği, mitokondriyal disfonksiyon, intestinal bakteriler gibi sebeplerle artan oksidatif stres ile proinflamatuar sitokinler ve adipokinlerin indüklediği inflamatuar süreçler rol oynamaktadır. Sonuçta KC hasarı gelişir ve basit yağlanmadan (hepatosteatoz) steatohepatite ilerleme görülür (97,99).

NAYKH sıklıkla asemptomatik seyretmekle beraber, bazı hastalarda sağ üst kadran ağrısı, halsizlik görülebilir. NAYKH tanısına ilk götüren bulgular; hastaların yaklaşık %75'inde bulunan hepatomegali veya laboratuvar incelemelerinde

karşılaşılan transaminaz düzeylerindeki yüksekliklerdir. Transaminaz yüksekliklerinin ilaçlar, virüsler, otoimmün hastalıklar dışındaki en sık ve en önemli nedeni NAYKH'dır. NAYKH'de alanin amino transferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinde 2-4 kat artış görülebilmekle beraber; özellikle ALT/AST oranının 1'in üzerinde olması karakteristiktir. Diğer KCFT'lerden gama glutamil transferaz (GGT) ve alkalen fosfataz (ALP) yükseklikleri de görülebilir.

NAYKH'nin tedavisinde; kilo kaybı, insülin duyarlılığını düzeltme, varsa DM tedavisi, kan şekerinin regülasyonu, hipertrigliseridemi kontrolü gibi özellikle patogenezde temel rol oynayan insülin direncini ve hiperinsülinemiyi azaltmaya yönelik yaklaşımlar izlenmektedir. Ek olarak NAYKH'li bireylere de diğer KC hastalıklarında olduğu gibi; hepatotoksik maddelerden ve alkolden uzak durmaları, hepatit aşılarını yaptırmaları önerilmektedir (11).

Psoriasis ile NAYKH arasındaki ilişkiyi açıklamak için pek çok araştırma yapılmış ve ortak risk faktörleri tanımlanmıştır (Şekil 5)(99). Son zamanlardaki verilere göre, psoriasisli bireylerin yaklaşık %50'sinde NAYKH olduğu belirtilmektedir (13). Psoriasisli hastalardaki NAYKH sıklığının araştırıldığı çalışmalarda; NAYKH sıklığının hastalık şiddetiyle ilişkisinin olduğu, özellikle de şiddetli psoriasiste daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (100). Brezilya'da gerçekleştirilen psoriasisli hastaların incelendiği başka bir çalışmada; PAŞİ skoru arttıkça, NAYKH sıklığının da arttığı bildirilmiştir (101). Ayrıca; psoriasisin obeziteden bağımsız olarak NAYKH riskini artırdığını ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. (8,12). Buna ek olarak; psoriasis hastalarındaki NAYKH birlikteliğinin önemli oranda MS, dislipidemi, tip 2 DM ve PsA varlığıyla korelasyon gösterdiği saptanmıştır (8,12,100). Özellikle MS'nin; NAYKH ve psoriasis birlikteliği olan hastalarda, yalnızca psoriasisi olanlara göre daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (100). Ülkemizde gerçekleştirilen bir çalışmada da; psoriasisteki artmış NAYKH sıklığı, psoriasisli hastalardaki yüksek MS prevalansıyla ilişkilendirilmiştir (102). NAYKH'si olan psoriasisli bireylerin incelendiği başka bir çalışmada ise; hastaların %47'sinde MS, %17'sinde HT, %16'sında da KCFT bozukluğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada ek olarak, NAYKH'si olan psoriasislilerin; PAŞİ skoru, VKİ, bel çevresi, açlık lipid ve açlık kan şekeri seviyelerinde anlamlı düzeyde artış saptanmıştır (103). Literatürde; NAYKH'nin psoriasis hastalarındaki yüksek KCFT değerlerinin sık ve önemli bir

nedeni olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (13). Ayrıca psoriasis ve KC arasındaki ilişki; KCFT yüksekliğine neden olabilen asitretin, MTX gibi hepatotoksik ilaçların tedavide kullanımı açısından da oldukça önem arz eder. Sistemik tedavi düşünülen psoriasis hastalarında; eşlik eden MS veya komponetleri varsa ve KCFT iki kattan fazla yüksekse, özellikle hepatotoksik ajan başlanmadan önce, NAYKH açısından ilgili uzman görüşü alınması önerilmektedir (8). Özellikle MTX'in yüksek dozda ve uzun süre kullanımında, KC toksisitesine bağlı steatohepatite ve KC fibrozuna ilerleme görülebileceği bildirilmiştir (12).

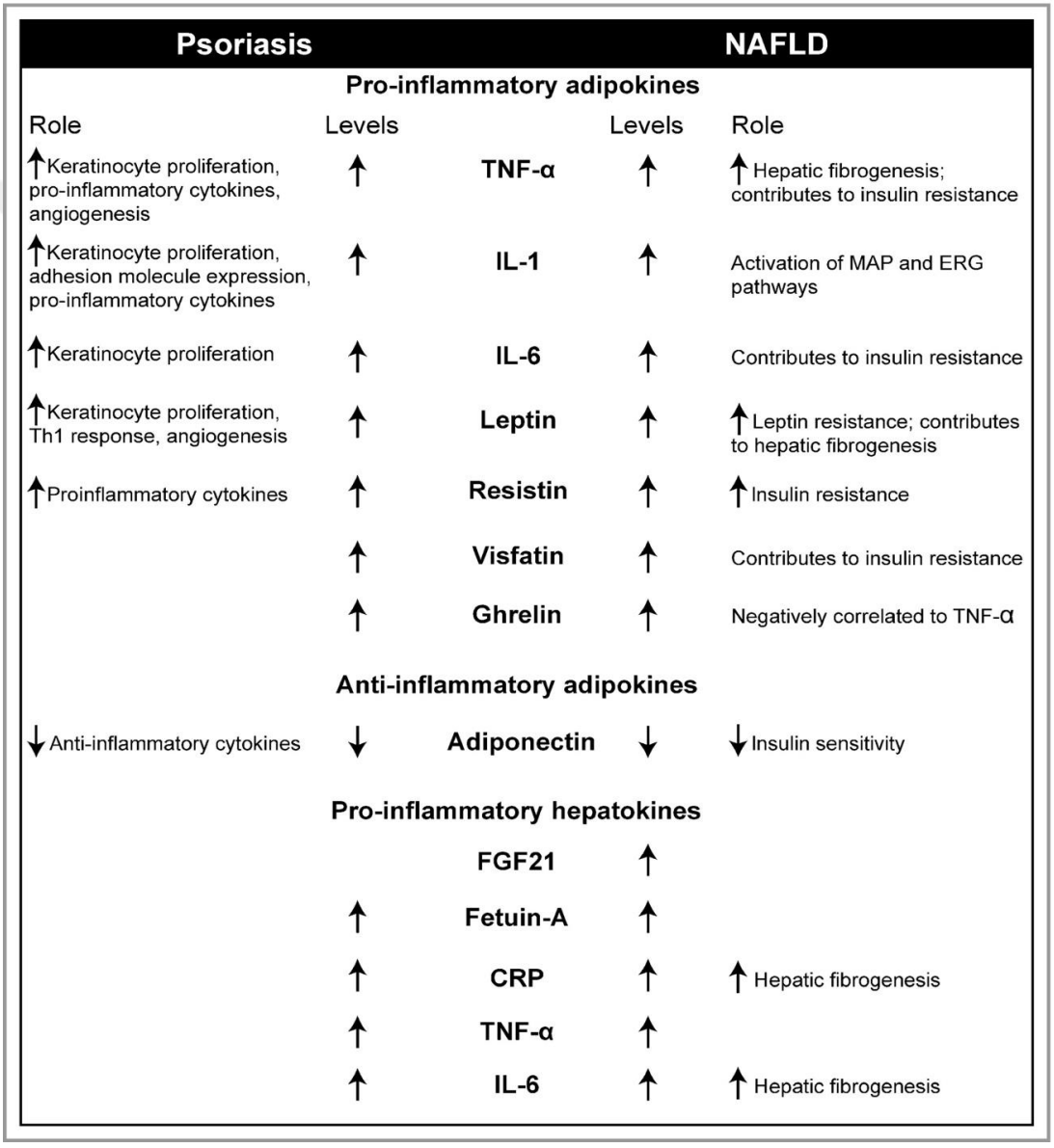
Tablo 10: NAYKH ile psoriasis arasındaki önemli bağlantılar ve ortak risk faktörleri (99)

Psoriasis	NAYKH
• NAYKH prevalansı, psoriasis hastalarında genel popülasyondan anlamlı derecede yüksektir • NAYKH sıklığı, orta-şiddetli psoriasiste daha yüksektir • Psoriasis varlığı, daha şiddetli NAYKH görülme ihtimalini artırır • Psoriasis varlığı, KC fibrozu gelişimi için önemli bir prediktördür	• NAYKH varlığı, daha şiddetli psoriasis görülme ihtimalini artırır • NAYKH, psoriasis şiddetinin önemli bir prediktörüdür
Ortak risk faktörleri • Kronik inflamasyon • Proinflamatuar sitokinler • İnsülin direnci • Obezite • Beslenme • Genler • Dislipidemi/hiperlipidemi	

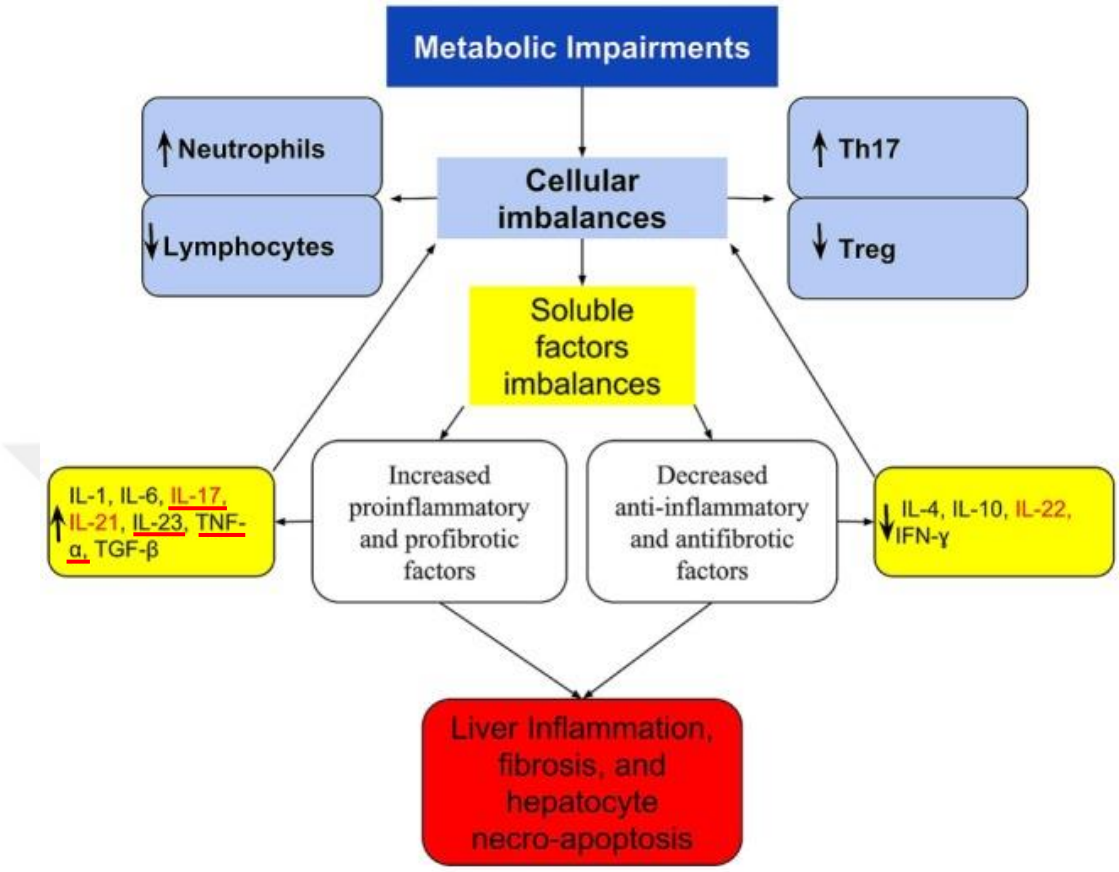
Psoriasis ve NAYKH birlikteliğinde, ortak immünolojik ve inflamatuar mekanizmaların rol oynadığı kabul edilmektedir (12,13,97). Düşük dereceli kronik inflamasyon; psoriasis ve NAYKH için temel ortak etiyolojik faktör olarak tanımlanmıştır. Bunun yanında; obezite, MS ve insülin direnci gibi komorbiditeler, hem psoriasiste hem de NAYKH'de oldukça yaygın görülmektedir. Bu komorbiditelerle ilişkili inflamatuar adipositokinlerin salınımı da, düşük dereceli kronik inflamasyonu ilerleterek; hem NAYKH'nın hem de psoriasisin kötüleşmesine neden olan kısır bir döngüye yol açmaktadır (Şekil 5)(99). Özellikle, VKİ ve bel çevresindeki artışla karakterize inflame yağ dokunun; psoriasis ve NAYKH'nın patogenezinde önemli bir yeri vardır. Proinflamatuar sitokinler ile adipokinlerin ve esterleşmemiş yağ asitlerinin salınımını başlatarak; özellikle hepatosit kaynaklı TNF-alfa, CRP, IL-6 gibi sitokinlerden ve fibrinojen, transforme edici büyüme faktörü-beta, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 gibi moleküllerden zengin bir tabloya sebep olduğu ileri sürülmektedir. Yağlı KC dokusu ile psoriasisli deri arasındaki kısır döngüye neden olan sitokinlerin de IL-6, IL-17 ve TNF-alfa olduğu düşünülmektedir (104). Bununla birlikte; bu sitokinlerin insülin rezistansına sebep oldukları, böylece MS ve bileşenlerinden DM'ye de yatkınlık oluşturdukları gösterilmiştir. Literatürde; TNF-alfa seviyelerinin adipozite derecesiyle ilişkili olduğu, VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiğine dair veriler de mevcuttur (97). Dolayısıyla, psoriasis hastalarının takibinde; NAYKH ile psoriasisin, hem birbirleriyle hem de MS ve komponentleriyle arasındaki tüm bu bağlantılar göz önünde bulundurulmalıdır. Psoriasiste NAYKH için özel bir tedavi modalitesi bulunmamakla birlikte; MS'ye ve özellikle insülin direnci, obezite gibi bileşenlerine yönelik önlem ve tedavilerin uygulanması, NAYKH'nın ilerlemesine katkıda bulunabilecek MTX ve benzeri hepatotoksik ilaçların kullanımına dikkat edilmesi her iki hastalığın da kontrolü açısından önem arz etmektedir (13).

NAYKH'nın patogenezinde; psoriasisle benzer şekilde, IL-23/Th17 yolu ile pro ve anti-enflamatuar sinyaller arasındaki bozulmanın rol oynadığı düşünülmektedir (Şekil 6). Hayvan modellerinde, Th17/Treg düzeylerinde dengesizlik olduğu tespit edilmiştir. Yine hayvan ve insan modellerinde, NAYKH patogezinde proinflamatuar bir baskınlık olduğu; Th17 hücrelerinin ve IL-17, IL-23 ve IL-6 gibi ilişkili sitokinlerin düzeylerinin arttığı, Treg hücrelerinin ise azaldığı belirtilmiştir. Bunu destekler

şekilde; steatohepatitten etkilenmiş insan KC hücresi örneklerinde, Th17 hücrelerinde ve ilişkili gen ekspresyonlarında artış izlenmiştir. Literatürde, Th17 hücreleri ve farklılaşması üzerine inhibitör etki gösteren monoklonal antikorlar ve başka diğer ajanlarla yapılan bazı çalışmalarda da; Th17 hücrelerinde ve proinflamatuar moleküllerde azalmaya ek olarak, hem hepatik inflamasyon ve steatozda hem de KC hasarında azalma saptanmıştır (105).



Şekil 5: NAYKH ve psoriasisteki adipokin ve hepatokinlerin rolleri ve düzeyleri. ERG: ergosterol, FGF: fibroblast growth factor, MAP: mitogen-activated protein. - Prussick ve arkadaşlarından (99).



Şekil 6: Metabolik bozukluklarla tetiklenen, immün hücrelerin ve sitokinlerin oranlarındaki dengesizlikler ile IL-17 aksının aktivasyonu ve NAYKH'nın ilerlemesi arasındaki ilişki. Metabolik bozukluklar; periferik kanda ve/veya KC'de, Th17/Treg oranının artışı ve nötrofillerin hakimiyeti ile hücresel düzeyde immün dengesizliklere neden olur. Bu dengesizlikler, Th17/IL-17 ekseni hiperaktivasyonuyla da ilişkili olarak pro-enflamatuar ve profibrotik moleküllerden baskın bir ortam oluşturur. KC'deki bu dengesizliklerin sonucunda ise; nötrofil infiltrasyonu, Th17 ile ilişkili sitokinlerin (IL-17, IL-21 ve IL-23) hepatik ekspresyonunun artışı, steatohepatit ve fibrozis gelişimi görülmektedir. - Paquissi ve arkadaşlarından (106).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL

Tez konusu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu tarafından onaylanmıştır (EK 3).

Çalışma; T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 18.01.2021 tarihli HNEAH-KAEK-2020/255 karar numarası ile onay almıştır (EK 5). Çalışma, lokal etik kurallara uygun bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Çalışmaya; Ocak 2021 ve Ocak 2022 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'ne başvuran ve biyolojik ajan tedavisi verilen 46 orta-şiddetli psoriasis hastasının dahil edilmesi planlandı. Hastalar; anti-TNF-alfa, anti-IL-12/23 ve anti-IL-17 tedavi alanlar şeklinde 3 gruba ayrıldı. Anti-TNF-alfa grubundan adalimumab ve sertolizumab pegol, anti-IL-12/23 grubundan ustekinumab, anti-IL-17 grubundan da sekukinumab ve iksekizumab; çalışmada kullanılacak biyolojik ilaçlar olarak belirlendi. Hastalar randomizasyon yapılmadan; önceki tedavileri, geliş sırası, ilaç uygulaması için sağlık personeli gerekliliği ve benzeri faktörler göz önünde bulundurularak her hasta için en uygun biyolojik ilaç tedavisi başlanıp; gruplara dahil edildi. 8 hasta ilaç yan etkileri ve/veya pandemi gibi nedenlerle tedaviye devam etmek istememesi, 2 hasta tedaviye yanıtsızlık nedeniyle ilaç değişikliğine gidilmesi, 2 hasta tedavi sırasında farklı nedenlerle yapılan tetkiklerinde insidental şüpheli lezyon görülmesinden ötürü; gerekli kriterleri karşılayamadıkları için çalışma dışı bırakıldı. Kriterleri karşılayan 34 hasta ise çalışmaya dahil edildi; bunların 9'u anti-TNF-alfa grubunda, 18'i anti-IL-17 grubunda, 7'si de anti-IL-12/23 grubunda yer aldı.

- Araştırmaya dahil olma kriterleri:
  - 18-75 yaş arası
  - PAŞİ ≥ 5
  - Biyolojik ilaç tedavi endike olan psoriasis hastaları
  - Yeni biyolojik ajan başlanacak psoriasis hastaları
- Araştırmaya dahil olmama kriterleri:
  - Başlangıç USG incelemesinde karotis intima media kalınlığının ölçüldüğü bifurkasyonda ve/veya bifurkasyonun 10mm proksimaline kadar aterom plağı görülen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.
  - Uzun süreli düzenli alkol kullanımı olan kronik alkolik hastalarda, yalnızca karotis intima media kalınlıklarının incelenmesi; hepatosteatoz yönünden değerlendirme yapılmaması planlandı.

3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE VERİ TABANININ HAZIRLANMASI

Çalışma; tek merkezli, prospektif, gözlemsel bir kohort araştırmasıdır. Çalışmanın tasarımı; STROBE Raporlama Kılavuzu'na uygun bir şekilde yapılmıştır (107).

Ocak 2021 ile Ocak 2022 tarihleri arasında, tedavilerinde biyolojik ilaç kullanılan psoriasis hastalarının; tedavi başlangıcındaki ve 6. ayındaki KİMK'ları ve hepatosteatoz dereceleri USG inceleme ile değerlendirilerek, biyolojik ajanların bu parametreler üzerindeki etkileri araştırıldı. Ayrıca bu hastalarda KİMK ve hepatosteatoz ilişkili biyokimyasal laboratuvar parametrelerinden CRP, KCFT ve lipid profili düzeyleri tedavi başlangıcında ve 6. ayda ölçülerek; biyolojik tedavilerin bu parametreler üzerindeki etkileri de incelendi.

3.3.1. Bireysel özelliklerin belirlenmesi

Yaş (yıl), cinsiyet (kadın/erkek), hastalık başlangıç yaşı (yıl), hastalık süresi (yıl), gebelik/emzirme (var/yok), sigara kullanımı (var/yok), alkol kullanımı (var/yok) değerlendirildi. Eşlik eden hastalıklar ve psoriasis için önceden aldıkları tedaviler sorgulandı. Boy (cm), kilo (kg) ve bel çevresi (cm) ölçümü yapıldı.

VKİ hesaplandı. Hastaların bel çevresi, kişi ayakta iken, en alt kosta ile prosessus spina ilaca anterior superior arasındaki belin en ince yerinden ölçüldü. VKİ ise; kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle (kg/cm^2) hesaplandı.

3.3.2. Psoriasis şiddetinin hesaplanması

Psoriasisli hastaların lezyonlarının yaygınlığı ve şiddeti PAŞİ skorlamasistemine göre değerlendirildi. PAŞİ skorlama sistemine göre vücut; baş, üst ekstremiteler, gövde ve alt ekstremiteler olmak üzere 4 ana bölgeye ayrıldı. Bu bölgelerin, sırasıyla, toplam vücut yüzeyinin %10, %20, %30 ve %40 'ını oluşturduğu kabul edildi. Dört bölgenin her biri için ayrı ayrı olmak üzere, psoriasisten etkilenen alan, tutulan yüzey alanının yüzdesine göre 0 ile 6 (%10' un altında ise 1, %10- 29 ise 2, %30- 49 ise 3, %50- 69 ise 4, %70- 89 ise 5, %90- 100 ise 6) arasında sayı değeri verilerek hesaplandı. Her bölge için eritem, indürasyon ve deskuamasyon varlığı 0 - 4 arasında (bulgu yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, belirgin ise 3, çok belirgin ise 4) puanlandırıldı. Sonuç olarak, her bölgenin eritem, indürasyon ve deskuamasyon varlığından elde edilen puanlar toplandı, lezyonların vücudun yüzde kaçını kapladığı saptandı, son olarak da bulunan değerler çarpılarak PAŞİ skoru hesaplandı (1,4).

3.3.3. Hasta gruplarına verilen ilaçların dozajı ve uygulama şekli

9 kişilik bir hasta grubuna anti-TNF-alfa tedavi seçeneklerinden adalimumab ve sertolizumab pegol, 7 kişilik bir hasta grubuna anti-IL-12/23 tedavi seçeneklerinden ustekinumab, 18 kişilik bir hasta grubuna da anti-IL-17 tedavi seçeneklerinden sekukinumab ve iksekizumab verildi.

Adalimumabın ilk uygulamadaki 80 mg'lık ve bir hafta sonraki uygulamadaki 40 mg'lık indüksiyon dozundan sonra; 40 mg'lık idame dozları ikişer hafta aralıklarla subkutan enjeksiyon yoluyla uygulandı.

Sertolizumab; 400 mg'lık dozun, iki haftada bir kez, 200 mg'lık iki ayrı enjeksiyonla subkutan yoldan verilmesi şeklinde uygulandı.

Ustekinumab için, vücut ağırlığı 100 kg üzeri ve altı hastalarda farklı uygulama dozları endikedir. Bu nedenle; 100 kg üzeri hastalarda 90 mg, 100 kg altı hastalarda ise 45 mg dozunda önce. 0. ve 4. haftalarda, sonra da

12 haftada bir olacak şekilde subkutan enjeksiyon yoluyla uygulandı.

Sekukinumab; 0., 1., 2., 3. ve 4. haftalardaki 300 mg'lık indüksiyon dozunun ve sonraki 300 mg'lık idame dozlarının ayda bir kez subkutan yolla verilmesi şeklinde uygulandı.

İksekizumabın başlangıçtaki 160 mg'lık ilk dozu ve 2., 4., 6., 8., 10. ve 12. haftalardaki 80 mg'lık dozları yapıldıktan sonra; 80 mg'lık idame dozları ayda bir kez subkutan enjeksiyon yoluyla uygulandı (64).

3.3.4. USG inceleme ile karotid arter intima media kalınlığının ölçümü ve hepatosteatozun derecelendirilmesi

Hastalara tedavi başlangıcında ve tedavinin 6. ayında; hastanemizin Radyoloji USG laboratuvarında, Radyoloji bölümümüz hekimlerinden Uzm. Dr. Ceyda Civan Kuş ve Dr. Mehmethan Çelik tarafından USG tetkiki yapıldı.

KİMK ölçümü; yüksek çözünürlüklü renkli doppler ultrasonografi (E-Saote MyLabseven eHD CrystaLine – Genova, Italy) ile 8-12 MHz lineer prob kullanılarak, supin pozisyonda, longitudinal aksa paralel ve damar duvarına dik olarak yapıldı. Ana karotid arterin üç farklı yerinden yapılan kalınlık ölçümlerinin ortalamaları kaydedildi.

Hepatik steatoz değerlendirilmesi ise; ultrasonografi ile (E-Saote MyLabseven eHD CrystaLine – Genova, Italy) ile 2.5-5 MHz konveks prob kullanılarak, supin pozisyonda gerçekleştirildi. KC parankiminin farklı segmentleri aksiyel kesitlerde değerlendirilerek, parankim ekojenitesinin yoğunluğuna göre hepatosteatoz derecelendirilmesi yapıldı.

3.3.5. Biyokimyasal parametrelerin ölçümü

Hastalardan tedavi başlangıcında ve tedavinin 6. ayında alınan 5 ml venöz kanda, hastanemiz Biyokimya laboratuvarındaki Roche - Cobas C 501 model (Roche Diagnostics Turkey A. Ş. - Metrocity İş Merkezi Şişli, İstanbul) cihaz kullanılarak; ALT, AST, GGT, ALP, CRP, LDL, HDL, TG, Total kolesterol değerleri ölçüldü.

3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmadan elde edilen tanımlayıcı veriler; ortanca, ortalama ve standart sapma ve frekans değerleri ile tablolarda sunulmuştur. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile birlikte histogram grafikleri kullanılarak incelenmiştir. Veri analizinde; iki gruplu değişkenlerde normal dağılıma uygunluk durumunda bağımsız gruplarda t-testi, uygunluk olmaması durumunda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İkiden fazla grubun bulunduğu bağımsız değişkenlerde normal dağılıma uygunluk saptanmaması nedeniyle Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Bağımlı gruplarda normal dağılıma uygunluk durumunda bağımlı gruplarda t-testi, uygunluk olmaması durumunda Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır. Kategorik veriler; bağımsız gruplarda Fisher'in kesin testi, bağımlı gruplarda McNemar testi ile analiz edilmiştir. Korelasyon incelemesinde Spearman'ın sıra korelasyon analizi kullanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Veri analizi IBM SPSS Statistics for Windows, version 23 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) programı kullanılarak yapılmıştır.

3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi, tez danışmanı ve tez yazım sürecinde katkı sağlayan ve ileride bilimsel makale olarak yazılırken isminin yer alacağı kişiler arasında, karar vermelerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek tarzda bir ilişki (maddi-manevi) bulunmamaktadır.

4. BULGULAR

Çalışmaya; Ocak 2021 ve Ocak 2022 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'nde biyolojik tedavi verilen ve çalışma kriterlerini karşılayan 34 orta-şiddetli psoriasis hastası dahil edildi. 7 hasta anti-IL-12/23, 9 hasta anti-TNF-alfa, 18 hasta ise anti-IL-17 tedavi grubunda yer aldı.

4.1. BİREYSEL ÖZELLİKLER VE PAŞİ SKORLARI

Çalışmaya dahil edilen 34 hastanın; 12'si (%35,3) kadın, 22'si (%64,7) erkekti. Anti-IL-12/23 grubunda 2 (%28,6) kadın ve 5 (%71,4) erkek, anti-TNF-alfa grubunda 4 (%44,4) kadın ve 5 (%55,6) erkek, anti-IL-17 grubunda ise 6 (%33,3) kadın ve 12 (%66,7) erkek bulunmaktaydı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Hastaların ortalama yaşları 39,8 ± 11,2 idi. Anti-IL-12/23 grubundaki ortalama yaşları 42,0 ± 13,4, anti-TNF-alfa grubundaki ortalama yaşları 36,1 ± 7,7, anti-IL-17 grubundaki ortalama yaşları ise 40,8 ± 11,8 idi ve gruplar arasında yaş dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Hastaların ortalama VKİ'leri 27,4 ± 5,3 iken, ortalama bel çevresi kalınlıkları 98,6 ± 14,5 idi. Hasta grupları arasında, VKİ'ler ve bel çevresi kalınlıkları açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Ortalama VKİ'lerinin anti-IL-12/23 grubunda 26,8 ± 5,5 kg/cm², anti-TNF-alfa grubunda 27,5 ± 5,3 kg/cm², anti-IL-17 grubunda ise 27,6 ± 5,4 kg/cm² olduğu; ortalama bel çevresi kalınlıklarının da anti-IL-12/23 grubunda 95,2 ± 13,4 cm, anti-TNF-alfa grubunda 100,1 ± 13,3 cm, anti-IL-17 grubunda ise 99,2 ± 13,0 olduğu görüldü.

Toplam 20 (%58,8) hastada düzenli sigara kullanımı vardı; bunların 3'ü (%42,9) anti-IL-12/23 grubunda, 7'si (77,8) anti-TNF-alfa grubunda,10'u (%55,6) ise anti-IL-17 grubundaydı.Gruplar arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Ayrıca, hiçbir hastada düzenli alkol kullanımı yoktu.

Hastalarda ortalama psoriasis başlangıç yaşı 25,9 ± 9,9 iken; ortalama hastalık süresi 14,1 ± 8,4 idi. Gruplara göre ortalama başlangıç yaşı; anti-IL-12/23 grubunda 24,7 ± 8,3 yaş, anti-TNF-alfa grubunda 24,8 ± 6,5 yaş, anti-IL-17 grubunda ise

27,0 ± 11,9 yaş idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05). Gruplardaki ortalama hastalık süresi de; anti-IL-12/23 grubunda 17,4 ± 11,8 yıl, anti-TNF-alfa grubunda 12,4 ± 5,9 yıl, anti-IL-17 grubunda ise 13,6 ± 8,0 yıl idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Tüm hastaların ortalama PAŞİ değerleri 12,5 ± 7,7 iken; anti-IL-12/23 grubunda ortalama 11,7 ± 7,4, anti-TNF-alfa grubunda ortalama 9,6 ± 5,0, anti-IL-17 grubunda ortalama 14,2 ± 8,6 idi. Gruplar arasında psoriasis klinik şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Gebelik döneminde olan hiç hasta yoktu. 2 (%5,9) hasta ise emzirme dönemindeydi ve bu hastalarda sertolizumab pegol kullanıldı. Emzirme döneminde olan ve anti-TNF-alfa tedavi verilen bu hastalar, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadı (p>0,05).

Psoriasis dışında ek hastalığı bulunan 10 (%29,4) hasta vardı. Eşlik eden hastalıklar; DM, PsA, psikiyatrik rahatsızlıklar, HBV taşıyıcılığı, astım, HT, KOAH idi. Anti-IL-12/23 grubunda 1 (%14,3), anti-TNF-alfa grubunda 1 (%11,1) ve anti-IL-17 grubunda 8 (%44,4) hastada ek hastalık mevcuttu. Eşlik eden hastalıklar açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05).

Önceki tedaviler sorgulandığında; 30 hastanın MTX, 11 hastanın fototerapi, 8 hastanın asitretin, 4 hastanın CsA, 6 hastanın anti-TNF-alfa, 1 hastanın da anti-IL-17 tedavisi aldıkları görüldü.

Bireysel özellikler ve PAŞİ değerleri; Tablo 11'de tüm hastalar için, Tablo 12'de de gruplara göre verilmiştir. Ayrıca Tablo 12'de, tüm bu parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir.

Tablo 11: Bireysel özellikler ve PAŞİ skorları (Tüm hastalar)

		n	%
Cinsiyet	Kadın	12	35,3
	Erkek	22	64,7
Yaş (yıl)		39,8 ± 11,2*	
Vücut Kitle İndeksi (kg/m^2)		27,4 ± 5,3*	
Bel Çevresi (cm)		98,6 ± 14,5*	
Eşlik Eden Hastalık	Yok	24	70,6
	Var	10	29,4
Sigara Kullanımı	Yok	14	41,2

	Var	20	58,8
Alkol kullanımı	Yok	34	100,0
	Var	0	0,0
Hastalık Başlangıç Yaşı			25,9 ± 9,9*
Hastalık Süresi (yıl)			14,1 ± 8,4*
Başlangıç PAŞİ			12,5 ± 7,7*
Gebelik	Yok	34	100,0
	Var	0	0,0
Emzirme	Yok	32	94,1
	Var	2	5,9
* Ortalama ± Standart Sapma			

Tablo 12: Hastaların bireysel özellikleri ve PAŞİ skorları (İlaç Grupları)

		BİYOLOJİK İLAÇ						p Değeri
		Anti-IL-12/23		Anti-TNF-alfa		Anti-IL-17		
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	2	28,6	4	44,4	6	33,3	0,798[a]
	Erkek	5	71,4	5	55,6	12	66,7	
Yaş (yıl)		42,0 ± 13,4*		36,1 ± 7,7*		40,8 ± 11,8*		0,414[b]
Vücut Kitle İndeksi (kg/m^2)		26,8 ± 5,5*		27,5 ± 5,3*		27,6 ± 5,4*		0,963[b]
Bel Çevresi (cm)		95,2 ± 13,4*		100,1 ± 13,3*		99,2 ± 13,0*		0,817[b]
Eşlik Eden Hastalık	Yok	6	85,7	8	88,9	10	55,6	0,216[a]
	Var	1	14,3	1	11,1	8	44,4	
Sigara Kullanımı	Yok	4	57,1	2	22,2	8	44,4	0,373[a]
	Var	3	42,9	7	77,8	10	55,6	
Alkol kullanımı	Yok	7	100,0	9	100,0	18	100,0	-
	Var	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Hastalık Başlangıç Yaşı		24,7 ± 8,3*		24,8 ± 6,5*		27,0 ± 11,9*		0,983[b]
Hastalık Süresi (yıl)		17,4 ± 11,8*		12,4 ± 5,9*		13,6 ± 8,0*		0,744[b]
Başlangıç PAŞİ		11,7 ± 7,4*		9,6 ± 5,0*		14,2 ± 8,6*		0,335[b]
Gebelik	Yok	7	100,0	9	100,0	18	100,0	0,102[a]
	Var	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Emzirme	Yok	7	100,0	7	77,8	18	100,0	
	Var	0	0,0	2	22,2	0	0,0	
Toplam		7	20,6	9	26,5	18	52,9	

*Ortalama ± Standart Sapma
[a] Fisher'in kesin testi kullanılmıştır.
[b] Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

4.2. LABORATUVAR PARAMETRELERİ

Tedavi başlangıcında yapılan laboratuvar tetkiklerinin tüm hastalar için ortalama değerleri; ALT 27 ± 17,1, AST 22,0 ± 10,5, ALP 80,6 ± 23,1, GGT 28,5 ± 22,1, CRP ± 6,43, LDL 112,8 ± 36,5, HDL 45,0 ± 8,6, TG 139,4 ± 79,4, total kolesterol 185,4 ± 39,9 olarak hesaplandı (Tablo 13).

Tablo 13: Tüm hastalar için başlangıç laboratuvar parametreleri

	Ortalama	Standart Sapma
ALT	27,3	17,1
AST	22,0	10,5
ALP	80,6	23,1
GGT	28,5	22,1
CRP	6,07	6,43
LDL	112,8	36,5
HDL	45,0	8,6
TG	139,4	79,4
Total Kolesterol	185,4	39,9

Tedavinin 6. ayında yapılan laboratuvar tetkiklerinin tüm hastalar için ortalama değerleri ise; ALT 24,4 ± 19,2, AST 25,8 ± 23,9, ALP 83,4 ± 23,3, GGT 28,8 ± 20,3, CRP 4,9 ± 4,7, LDL 110,2 ± 33,8, HDL 46,1 ± 7,4, TG 150,7 ± 82,8, total kolesterol 186,5 ± 42,5 olarak hesaplandı (Tablo 14).

Tablo 14: Tüm hastalar için 6. ay laboratuvar parametreleri

	Ortalama	Standart Sapma
ALT	24,4	19,2
AST	25,8	23,9
ALP	83,4	23,3
GGT	28,8	20,3
CRP	4,9	4,7
LDL	110,2	33,8
HDL	46,1	7,4
TG	150,7	82,8
Total Kolesterol	186,5	42,5

Tüm hastaların tedavinin başlangıcındaki ve 6. aydaki laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında; ALT haricindeki diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı (Tablo 15). ALT değerlerinde ise 6.ayda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (p=0,44).

Tablo 15: Tüm hastalar için 0-6 Ay laboratuvar parametreleri değişimleri

	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	p Değeri
ALT Değişimi	-2,5500	-2,9206	13,3260	0,044[a]
AST Değişimi	-,1000	3,7647	23,5281	0,467[a]
ALP Değişimi	2,0000	2,7647	13,6161	0,274[a]
GGT Değişimi	,0000	,3529	10,8177	0,787[a]
CRP Değişimi	-,3850	-1,1444	4,4364	0,120[a]
LDL Değişimi	1,0000	1,0882	5,5288	0,531[b]
HDL Değişimi	-,5000	-2,6471	22,4592	0,259[a]
TG Değişimi	2,1500	11,3235	48,8498	0,150[a]
Total Kolesterol Değişimi	5,5000	1,0588	23,3769	0,708[a]

[a] Wilcoxon testi kullanılmıştır.
[b] Bağımlı gruplarda t testi kullanılmıştır.

Laboratuvar parametrelerinin ilaç grupları için başlangıç ortalama değerleri Tablo 16'da, 6. ay ortalama değerleri de Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 16: İlaç grupları için başlangıç laboratuvar parametreleri

	BİYOLOJİK İLAÇ					
	Anti-IL-12/23		Anti-TNF-alfa		Anti-IL-17	
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma
ALT	21,1	6,2	30,1	23,3	28,2	16,6
AST	18,0	5,6	22,6	10,0	23,2	12,1
ALP	70,9	18,2	82,0	28,6	83,8	21,9
GGT	34,4	35,6	29,2	26,8	25,8	11,8
CRP	5,16	5,16	6,74	8,20	6,08	6,22
LDL	115,7	38,6	108,0	26,0	114,1	41,5
HDL	43,3	6,8	46,2	8,9	45,1	9,4
TG	120,4	60,2	145,8	75,3	143,7	90,0
Total Kolesterol	183,0	43,6	183,3	38,4	187,4	41,4

Tablo 17: İlaç grupları için 6. ay laboratuvar parametreleri

	BİYOLOJİK İLAÇ					
	Anti-IL-12/23		Anti-TNF-alfa		Anti-IL-17	
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma
ALT	17,3	3,8	31,1	34,7	23,7	9,8
AST	37,1	50,4	22,2	12,2	23,1	8,6
ALP	71,7	13,2	84,6	23,9	87,4	25,4
GGT	27	22,5	34,2	30,7	26,8	12,6
CRP	5,5	5,9	4,9	4,4	4,7	4,7
LDL	117,7	20,3	108,1	43,8	108,3	33,8
HDL	45,3	7,1	46,7	9	46,2	7,05
TG	145,5	102,3	146,6	101,4	154,9	68,8
Total Kolesterol	177,6	61,4	184,1	59,3	185,5	37,4

Anti-IL-12/23 grubundaki tedavi başlangıcı ile 6. aydaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 18'de gösterilmiştir. Anti-IL-12/23 grubundaki hastaların başlangıç değerleri ile 6.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 18: Anti-IL-12/23 grubunun laboratuvar parametrelerinin 0-6 ay Değişimi

	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	p değeri
ALT Değişimi	-2,2000	-3,8000	5,1640	0,063[a]
AST Değişimi	2,1000	19,0143	49,9661	0,499[a]
ALP Değişimi	2,0000	0,8571	9,4592	0,344[a]
GGT Değişimi	0,0000	-7,4286	14,6271	0,345[a]
CRP Değişimi	0,0400	0,3029	1,2697	0,735[a]
LDL Değişimi	1,0000	2,0000	22,2935	0,866[a]
HDL Değişimi	3,0000	2,0000	5,8595	0,461[a]
TG Değişimi	11,8000	25,1143	45,9746	0,237[a]
Total Kolesterol Değişimi	11,0000	9,0000	18,9649	0,310[a]

[a] Wilcoxon testi kullanılmıştır.

Anti-TNF-alfa grubundaki tedavi başlangıcı ile 6. aydaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması ise Tablo 19'de gösterilmiştir. Anti-TNF-alfa grubundaki hastaların başlangıç değerleri ile 6.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 19: Anti-TNF-alfa grubunun laboratuvar parametrelerinin 0-6 ay değişimi

	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	p Değeri
ALT Değişimi	0,9000	0,9222	14,7733	0,678[a]
AST Değişimi	-1,2000	-0,4222	4,9282	0,549[a]
ALP Değişimi	0,0000	2,5556	15,7489	0,735[a]
GGT Değişimi	3,0000	5,0000	8,0932	0,108[a]
CRP Değişimi	-0,6000	-1,8511	7,5963	0,594[a]
LDL Değişimi	4,0000	0,1111	22,5413	0,905[a]
HDL Değişimi	1,0000	0,4444	5,7687	0,767[a]
TG Değişimi	-1,8000	0,8222	47,2323	0,953[a]
Total Kolesterol Değişimi	1,0000	0,7778	30,6259	0,674[a]

[a] Wilcoxon testi kullanılmıştır.

Anti-IL-17 grubundaki tedavi başlangıcı ile 6. aydaki laboratuvar parametreleri düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 20'de gösterilmiştir. Anti-IL-17 grubundaki hastaların başlangıç değerleri ile 6.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p>0,05).

Tablo 20: Anti-IL-17 grubunun laboratuvar parametrelerinin 0-6 ay değişimi

	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	p Değeri
ALT Değişimi	-4,0000	-4,5000	14,8937	0,145[a]
AST Değişimi	0,8000	-0,0722	7,8335	0,500[a]
ALP Değişimi	2,0000	3,6111	14,4676	0,378[a]
GGT Değişimi	-0,5000	1,0556	9,1618	0,955[a]
CRP Değişimi	-0,3950	-1,3539	3,0509	0,055[a]
LDL Değişimi	-2,5000	-5,8333	23,2588	0,356[a]
HDL Değişimi	0,5000	1,0556	5,5675	0,407[a]
TG Değişimi	6,4000	11,2111	51,9586	0,193[a]
Total Kolesterol Değişimi	2,5000	-1,8889	21,3841	0,868[a]

[a] Wilcoxon testi kullanılmıstır.

Laboratuvar parametrelerinin değişim düzeyleri ilaç grupları arasında karşılaştırıldığında da, herhangi bir parametrede istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olup (p>0,05); Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21: İlaç gruplarının laboratuvar parametrelerindeki 0-6 ay değişim düzeylerinin karşılaştırılması

	BİYOLOJİK İLAÇ						p Değeri
	ANTİ-IL-12/23		ANTİ-TNF-ALFA		ANTİ-IL-17		
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
ALT Değişimi	-3,8000	5,1640	0,9222	14,7733	-4,5000	14,8937	0,609[a]
AST Değişimi	19,0143	49,9661	-0,4222	4,9282	-0,0722	7,8335	0,623[a]
ALP Değişimi	0,8571	9,4592	2,5556	15,7489	3,6111	14,4676	0,952[a]
GGT Değişimi	-7,4286	14,6271	5,0000	8,0932	1,0556	9,1618	0,235[a]
CRP Değişimi	0,3029	1,2697	-1,8511	7,5963	-1,3539	3,0509	0,439[a]
LDL Değişimi	2,0000	22,2935	0,1111	22,5413	-5,8333	23,2588	0,785[a]
HDL Değişimi	2,0000	5,8595	0,4444	5,7687	1,0556	5,5675	0,875[a]
TG Değişimi	25,1143	45,9746	0,8222	47,2323	11,2111	51,9586	0,767[a]
Total Kolesterol Değişimi	9,0000	18,9649	0,7778	30,6259	-1,8889	21,3841	0,562[a]

[a] Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

4.3. KAROTİD ARTER İNTİMA KALINLIKLARI

Tedavi başlangıcında yapılan USG incelemede ölçülen KİMK'larının tüm hastalar için ortalama değerleri Tablo 22'de verilmiştir. Tüm hastaların sağ KİMK'larının ortalaması 0,84 ± 0,33 mm iken, sol KİMK'larının ortalaması 0,83 ± 0,28 mm idi.

Tablo 22: Tüm hastalar için ortalama başlangıç KİMK

	Ortalama	Standart Sapma
SAĞ KİMK (mm)	**0,84**	0,33
SOL KİMK (mm)	**0,83**	0,28

Tedavinin 6. ayında yapılan USG incelemede ölçülen KİMK'larının tüm hastalar için ortalama değerleri Tablo 23'te verilmiştir. Tüm hastaların sağ KİMK'larının ortalaması 0,81 ± 0,35 mm iken, sol KİMK'larının ortalaması 0,79 ± 0,29 mm idi.

Tablo 23: Tüm hastalar için ortalama 6. ay KİMK

	Ortalama	Standart Sapma
SAĞ KİMK (mm)	**0,81**	0,35
SOL KİMK (mm)	**0,79**	0,29

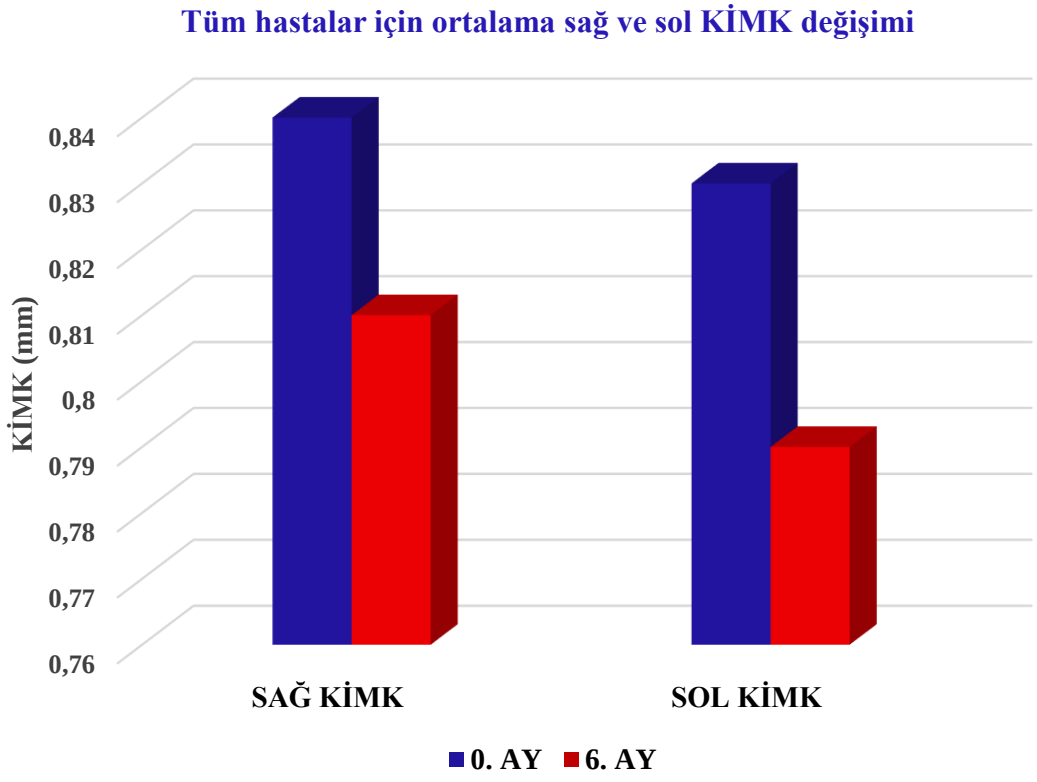
Tüm hastaların tedavi başlangıcındaki ile 6. aydaki sağ - sol KİMK'ları karşılaştırıldığında; tedavinin 6.ayındaki hem sağ hem de sol KİMK'larında, tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu saptandı ($p<0,05$).

Tüm hastalar için; sağ KİMK'larında ortalama 0,0359 ± 0,1732 mm azalma (p=0,003), sol KİMK'larında ise ortalama 0,0312 ± 0,1243 mm azalma (p=0,008) olduğu görüldü. Tüm hastaların 6. aydaki sağ ve sol KİMK'larının, tedavi başlangıcına göre ortalama değişimleri Tablo 24'te ve Şekil 7'de gösterilmiştir.

Tablo 24: Tüm hastaların 0-6 ay sağ ve sol KİMK'larının ortalama değişimleri

	SAĞ KİMK DEĞİŞİMİ			p Değeri
	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	
Tüm Hastalar (n=34)	-0,0500	-0,0359	0,1732	0,003[a]
	SOL KİMK DEĞİŞİMİ			p Değeri
	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	
Tüm Hastalar (n=34)	-0,0400	-0,0312	0,1243	0,008[a]

[a] Wilcoxon testi kullanılmıştır.



Şekil 7: Tüm hastaların 0-6 ay ortalama sağ ve sol KİMK'larının değişimleri

Tedavi başlangıcında yapılan USG incelemede ölçülen KİMK'larının ilaç grupları için ortalama değerleri Tablo 25'te verilmiştir. Anti-IL-12/23 grubu için; sağ KİMK'larının ortalaması 1,09 ± 0,53 mm, sol KİMK'larının ortalaması 1,05 ± 0,40 mm idi. Anti-TNF-alfa grubu için; sağ KİMK'larının ortalaması 0,64 ± 0,13 mm, sol KİMK'larının ortalaması 0,61 ± 0,11 mm idi. Anti-IL-17 grubu için ise; sağ KİMK'larının ortalaması 0,85 ± 0,25 mm, sol KİMK'larının ortalaması 0,85 ± 0,21 mm idi.

Tablo 25: İlaç grupları için ortalama başlangıç KİMK'ları

	BİYOLOJİK İLAÇ					
	Anti-IL-12/23		Anti-TNF-alfa		Anti-IL-17	
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma
SAĞ KİMK (mm)	**1,09**	0,53	**0,64**	0,13	**0,85**	0,25
SOL KİMK (mm)	**1,05**	0,40	**0,61**	0,11	**0,85**	0,21

Tedavinin 6.ayında yapılan USG incelemede ölçülen KİMK'larının ilaç grupları için ortalama değerleri Tablo 26'da verilmiştir. Anti-IL-12/23 grubu için; sağ KİMK'larının ortalaması 0,96 ± 0,48 mm, sol KİMK'larının ortalaması 0,94 ± 0,42 mm idi. Anti-TNF-alfa grubu için; sağ KİMK'larının ortalaması 0,63 ± 0,15 mm, sol KİMK'larının ortalaması 0,64 ± 0,14 mm idi. Anti-IL-17 grubu için ise; sağ KİMK'larının ortalaması 0,84 ± 0,34 mm, sol KİMK'larının ortalaması 0,82 ± 0,26 mm idi.

Tablo 26: İlaç grupları için ortalama 6. ay KİMK'ları

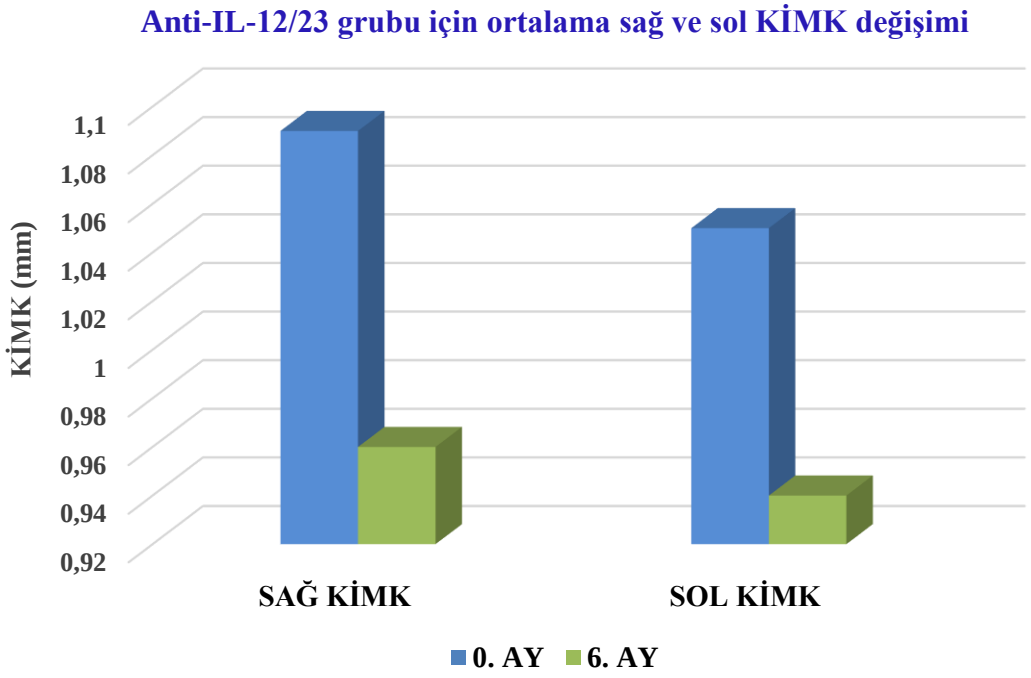
	BİYOLOJİK İLAÇ					
	Anti-IL-12/23		Anti-TNF-alfa		Anti-IL-17	
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma
SAĞ KİMK (mm)	**0,96**	0,48	**0,63**	0,15	**0,84**	0,34
SOL KİMK (mm)	**0,94**	0,42	**0,64**	0,14	**0,82**	0,26

Anti-IL-12/23 grubundaki hastaların tedavi başlangıcındaki ile 6. aydaki sağ-sol KİMK'ları karşılaştırıldığında; sağ KİMK'larında ortalama 0,1329 ± 0,1275 mm azalma (p=0,043), sol KİMK'larında ise ortalama 0,1114 ± 0,1483 mm azalma (p=0,043) olduğu görüldü ve değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p<0,05). Anti-IL-12/23 grubundaki hastaların 6.aydaki sağ ve sol KİMK'larının, tedavi başlangıcına göre ortalama değişimleri Tablo 27'de ve Şekil 8'de gösterilmiştir.

Tablo 27. Anti-IL-12/23 grubunun 0-6 ay sağ ve sol KİMK'larının ortalama değişimleri

	SAĞ KİMK DEĞİŞİMİ			p Değeri
	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	
Anti-IL-12/23 (n=7)	-0,1000	**-0,1329**	0,1275	**0,043[a]**
	SOL KİMK DEĞİŞİMİ			p Değeri
	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	
Anti-IL-12/23 (n=7)	-0,0800	**-0,1114**	0,1483	**0,043[a]**

[a] Wilcoxon testi kullanılmıştır.



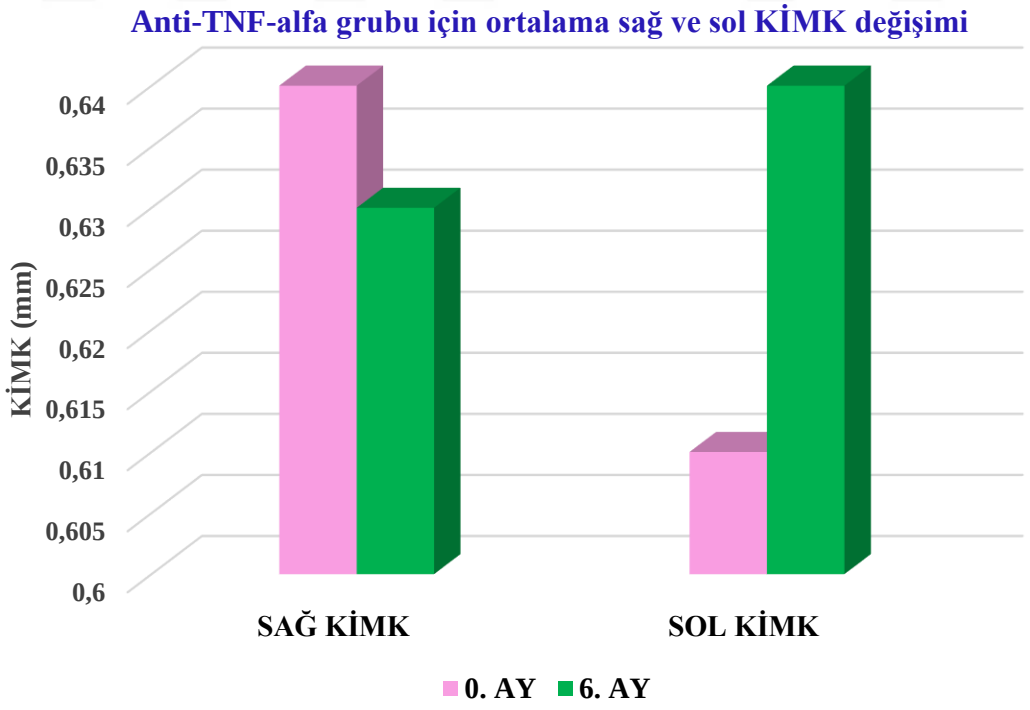
Şekil 8: Anti-IL-12/23 grubundaki hastaların 0-6 ay ortalama sağ ve sol KİMK'larının değişimleri

Anti-TNF-alfa grubundaki hastaların tedavi başlangıcındaki ile 6. aydaki sağ-sol KİMK'ları karşılaştırıldığında; sağ KİMK'larında ortalama 0,0067 ± 0,0579 mm azalma (p=0,779), sol KİMK'larında ise ortalama 0,0300 ± 0,1285 mm artma (p=0,676) görüldü ancak bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0,05). Anti-IL-12/23 grubundaki hastaların 6.aydaki sağ-sol KİMK'larının, tedavi başlangıcına göre ortalama değişimleri Tablo 28'de ve Şekil 9'da gösterilmiştir.

Tablo 28. Anti-TNF-alfa grubunun 0-6 ay sağ ve sol KİMK'larının ortalama değişimleri

	SAĞ KİMK DEĞİŞİMİ			p Değeri
	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	
Anti-Tnf-alfa (n=9)	-0,0300	**-0,0067**	0,0579	**0,779[a]**
	SOL KİMK DEĞİŞİMİ			p Değeri
	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	
Anti-Tnf-alfa (n=9)	-0,0100	**0,0300**	0,1285	**0,676[a]**

[a] Wilcoxon testi kullanılmıştır.



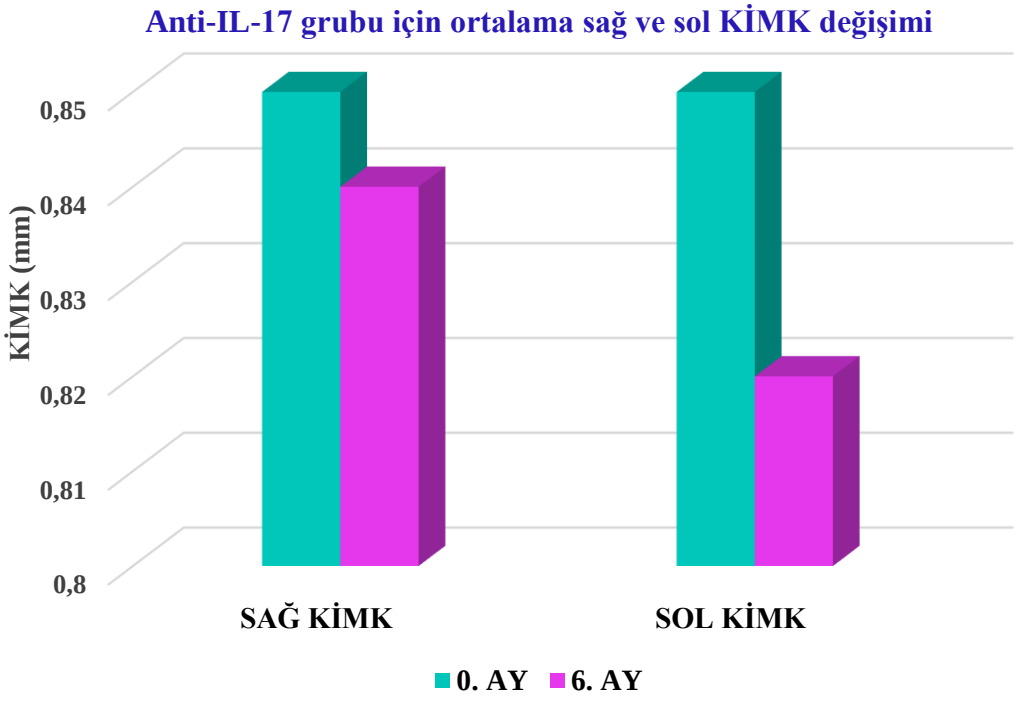
Şekil 9: Anti-TNF-alfa grubundaki hastaların 0-6 ay ortalama sağ ve sol KİMK'larının değişimleri

Anti-IL-17 grubundaki hastaların tedavi başlangıcındaki ile 6. aydaki sağ-sol KİMK'ları karşılaştırıldığında; sağ KİMK'larında ortalama 0,0128 ± 0,2146 mm azalma (p=0,031), sol KİMK'larında ise ortalama 0,0306 ± 0,0991 mm azalma (p=0,038) olduğu görüldü ve değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p<0,05). Anti-IL-17 grubundaki hastaların 6.aydaki sağ ve sol KİMK'larının, tedavi başlangıcına göre ortalama değişimleri Tablo 29'da ve Şekil 10'da verilmiştir.

Tablo 29. Anti-IL-17 grubunun 0-6 ay sağ ve sol KİMK'larının ortalama değişimleri

	SAĞ KİMK DEĞİŞİMİ			p Değeri
	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	
Anti-IL-17 (n=18)	-0,0600	**-0,0128**	0,2146	**0,031[a]**
	SOL KİMK DEĞİŞİMİ			p Değeri
	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	
Anti-IL-17 (n=18)	-0,0450	**-0,0306**	0,0991	**0,038[a]**

[a] Wilcoxon testi kullanılmıştır.



Şekil 10: Anti-IL-17 grubundaki hastaların 0-6 ay ortalama sağ ve sol KİMK'larının değişimleri

Çalışmaya katılan tüm hastalar ile ilaç gruplarındaki hastaların 0-6 ay sağ-sol KİMK'larının ortalama değişimleri Tablo 30 ve Şekil 11'de birlikte gösterilmiştir. Hem 7 kişilik anti-IL-12/23 grubunun, hem 18 kişilik anti-IL-17 grubunun, hem de çalışmaya katılan toplam 34 hastanın; tedavinin 6. ayında sağ ve sol KİMK'larının istatistiksel olarak azaldığı saptandı ($p<0,05$). 9 kişilik anti-TNF-alfa grubunda ise 6. ay sağ ve sol KİMK'larında anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0,05$).

Ek olarak; tüm hastaların sağ ve sol KİMK'larındaki azalmanın anlamlılık düzeyinin (sağ: p=0,003 / sol p=0,008), anti-IL-12/23 (sağ: p=0,043 / sol p=0,043) ile anti-IL-17 (sağ: p=0,031 / sol p=0,038) gruplarındaki azalmanın anlamlılık düzeyine göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu durumun; hasta sayısı ile ilişkili olabileceği, hasta sayısı arttıkça istatistiksel anlamlılık düzeyinin de artabileceği düşünüldü.

Tablo 30. Tüm hastaların ve ilaç gruplarının 0-6 Ay KİMK değişimleri

		SAĞ KİMK DEĞİŞİMİ			p Değeri
		Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	
Biyolojik İlaç	Anti-IL-12/23 (n=7)	-0,1000	**-0,1329**	0,1275	**0,043[a]**
	Anti-TNF-alfa (n=9)	-0,0300	**-0,0067**	0,0579	**0,779[a]**
	Anti-IL17 (n=18)	-0,0600	**-0,0128**	0,2146	**0,031[a]**
Tüm Hastalar (n=34)		-0,0500	**-0,0359**	0,1732	**0,003[a]**
		SOL KİMK DEĞİŞİMİ			p Değeri
		Ortanca	Ortalama	Standart Sapma	
Biyolojik İlaç	Anti-IL-12/23 (n=7)	-0,0800	**-0,1114**	0,1483	**0,043[a]**
	Anti-TNF-alfa (n=9)	-0,0100	**0,0300**	0,1285	**0,676[a]**
	Anti-IL17 (n=18)	-0,0450	**-0,0306**	0,0991	**0,038[a]**
Tüm Hastalar (n=34)		-0,0400	**-0,0312**	0,1243	**0,008[a]**

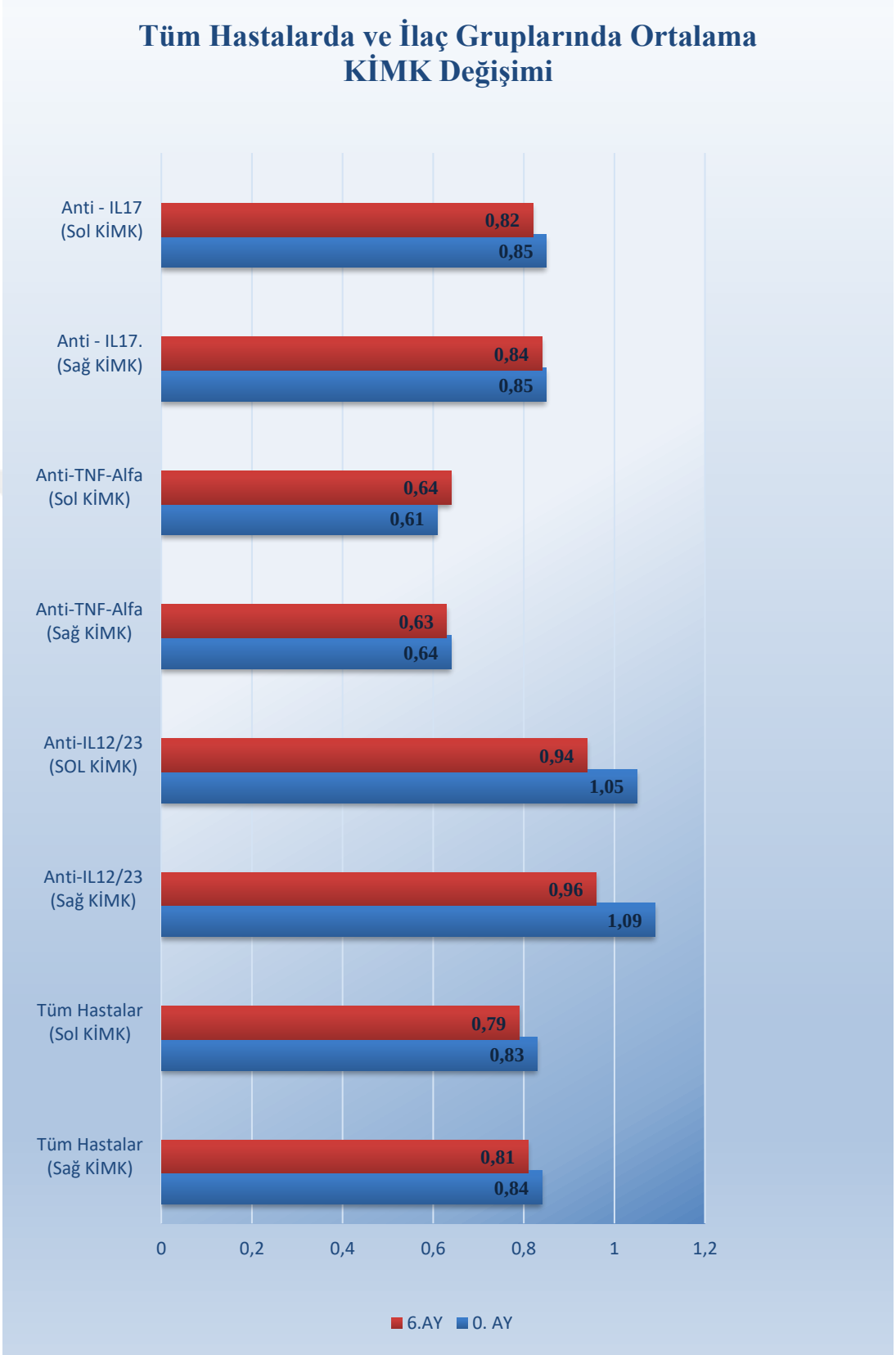
[a] Wilcoxon testi kullanılmıştır.

İlaç gruplarının 0-6 ay sağ ve sol KİMK'larının değişim düzeyleri karşılaştırıldığında ise, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 31. İlaç grupları arasında 0-6 ay KİMK'larının değişim düzeylerinin karşılaştırılması

	Biyolojik İlaç						p Değeri
	Anti-IL-12/23		Anti-TNF-alfa		Anti-IL-17		
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Sağ KİMK Değişimi	**-0,1329**	0,1275	**-0,0067**	0,0579	**-0,0128**	0,2146	**0,055[a]**
Sol KİMK Değişimi	**-0,1114**	0,1483	**0,0300**	0,1285	**-0,0306**	0,0991	**0,129[a]**

[a] Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.



Şekil 11: Tüm hastalar ile ilaç gruplarındaki hastaların 0-6 ay sağ-sol ortalama KİMK'larının değişimleri

4.4. HEPATOSTEATOZ DERECELERİ

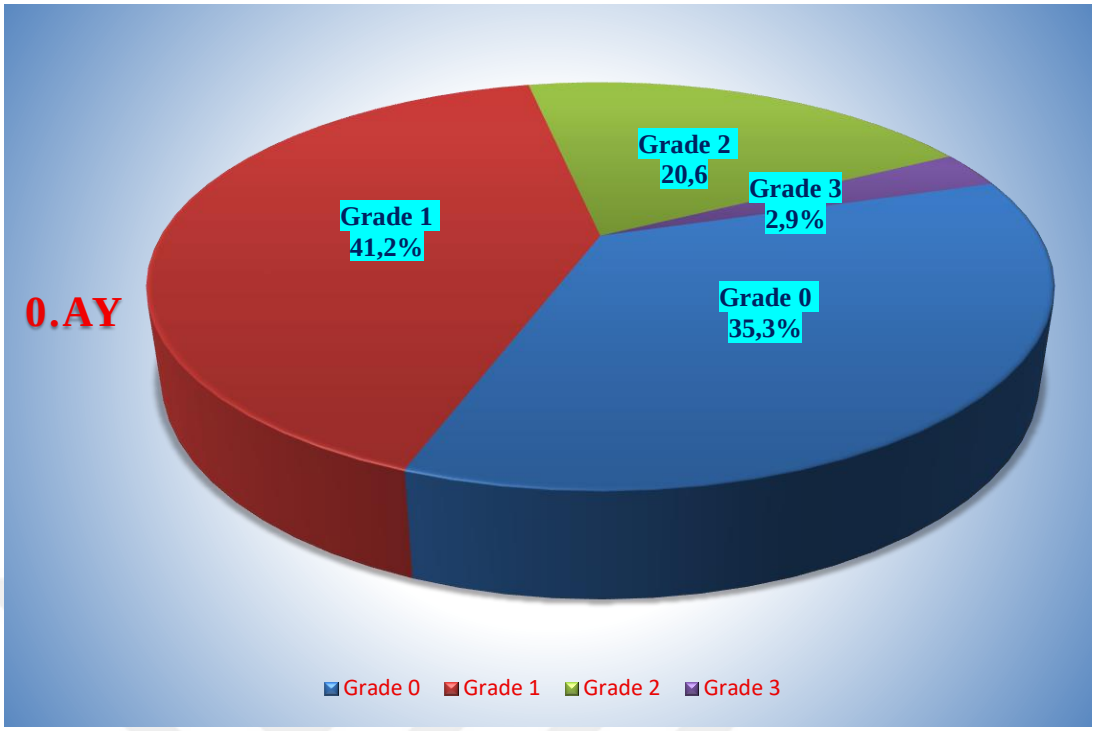
Tedavi başlangıcında ve 6. ayda yapılan USG inceleme ile değerlendirilen hepatosteatoz derecelerinin değişimi, tüm hastalar için Tablo 31'de gösterilmiştir. Tedavi başlangıcında, toplam 34 hastanın 12'sinde (%35,3) hepatosteatoz yok (Grade 0) iken; 14'ünde (%41,2) Grade 1, 7'sinde (%20,6) Grade 2, 1'inde de (%2,9) Grade 3 hepatosteatoz bulunmaktaydı (Şekil 12). 6.ayda ise 19 hastada (%55,9) hepatosteatoz yoktu, 11 hastada (%32,4) Grade 1 ve 4 hastada (%11,8) Grade 2 hepatosteatoz mevcuttu; hiçbir hastada da Grade 3 hepatosteatoz görülmedi (Şekil 13).

Tablo 32. Tüm hastaların 0-6 ay hepatosteatoz derecesi değişimi

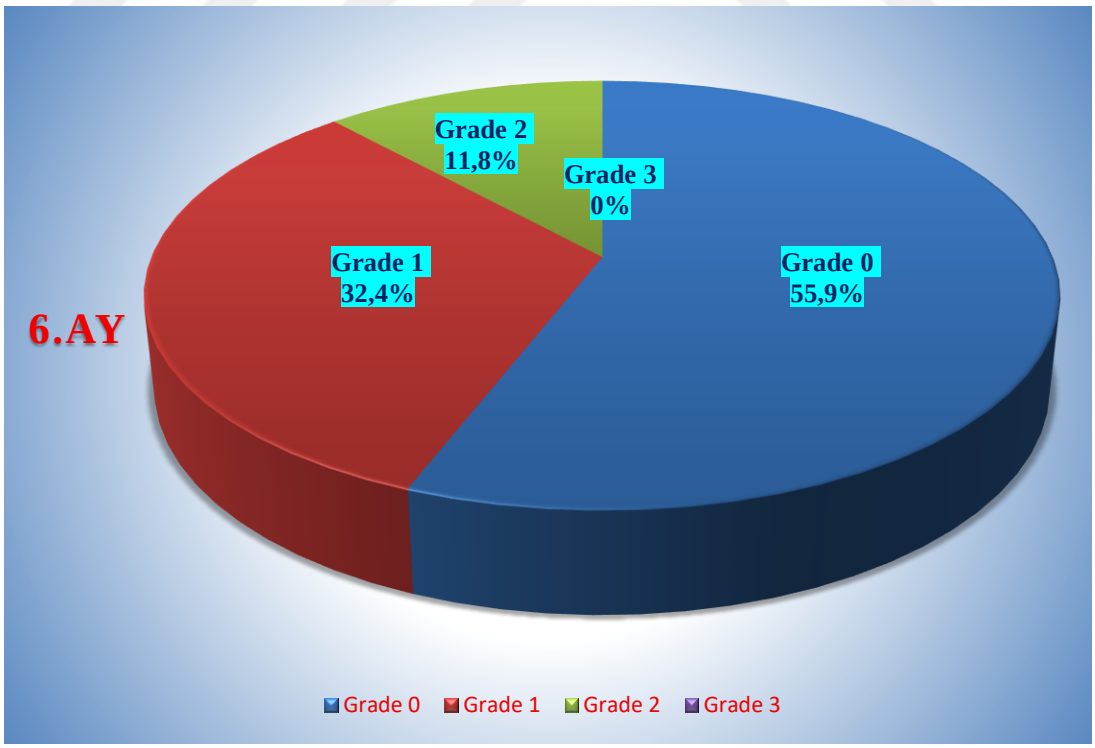
			Hepatosteatoz (6. Ay)			Toplam	p Değeri
			Grade 0	Grade 1	Grade 2-3		
Hepatosteatoz (0. Ay)	Grade 0	n	12	0	0	12	0,004[a]
		%	35,3	0,0	0,0	35,3	
	Grade 1	n	7	7	0	14	
		%	20,6	20,6	0,0	41,2	
	Grade 2-3	n	0	4	4	8	
		%	0,0	11,8	11,8	23,5	
Toplam		n	19	11	4	34	
		%	55,9	32,4	11,8	100,0	

[a] McNemar testi kullanılmıştır.
Çalışmanın başlangıcında Grade 3 hepatosteatozu olan 1 hasta varken, 6. ayda hiç yoktu. Bu nedenle p değeri hesaplanamadı, Grade 2 ve 3 hepatosteatozu olanlar aynı gruba dahil edilerek analiz edildi.

Tüm hastaların; tedavi başlangıcı ile 6. ayındaki hepatosteatoz dereceleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmıştır (p=0,004).



Şekil 12: Tüm hastaların başlangıç hepatosteatoz derecelerine göre dağılımları



Şekil 13: Tüm hastaların 6.aydaki hepatosteatoz derecelerine göre dağılımları

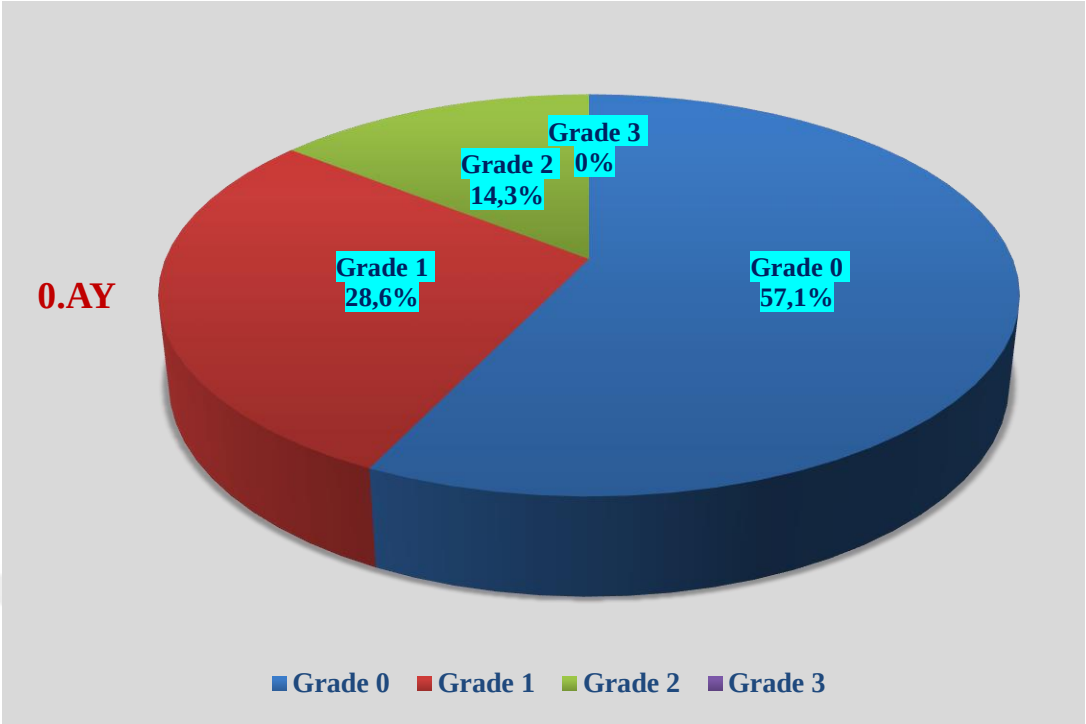
Tedavi başlangıcında ve 6. ayda yapılan USG inceleme ile değerlendirilen hepatosteatoz derecelerinin değişimi, anti-IL-12/23 grubundaki hastalar için Tablo 32'de gösterilmiştir. Tedavi başlangıcında, toplam 7 hastanın 4'ünde (%57,1) hepatosteatoz yoktu (Grade 0); 2'sinde (%28,6) Grade 1, 1'inde (%14,3) Grade 2 hepatosteatoz vardı (Şekil 14). 6.ayda ise 5 hastada (%71,4) hepatosteatoz yoktu; 1 hastada (%14,3) Grade 1, 1 hastada (%14,3) Grade 2 hepatosteatoz vardı (Şekil 15). Tedavi başlangıcında ve 6.ayda hiçbir hastada Grade 3 hepatosteatoz saptanmadı.

Tablo 33. Anti-IL-12/23 grubunda 0-6 ay hepatosteatoz düzeyi değişimi

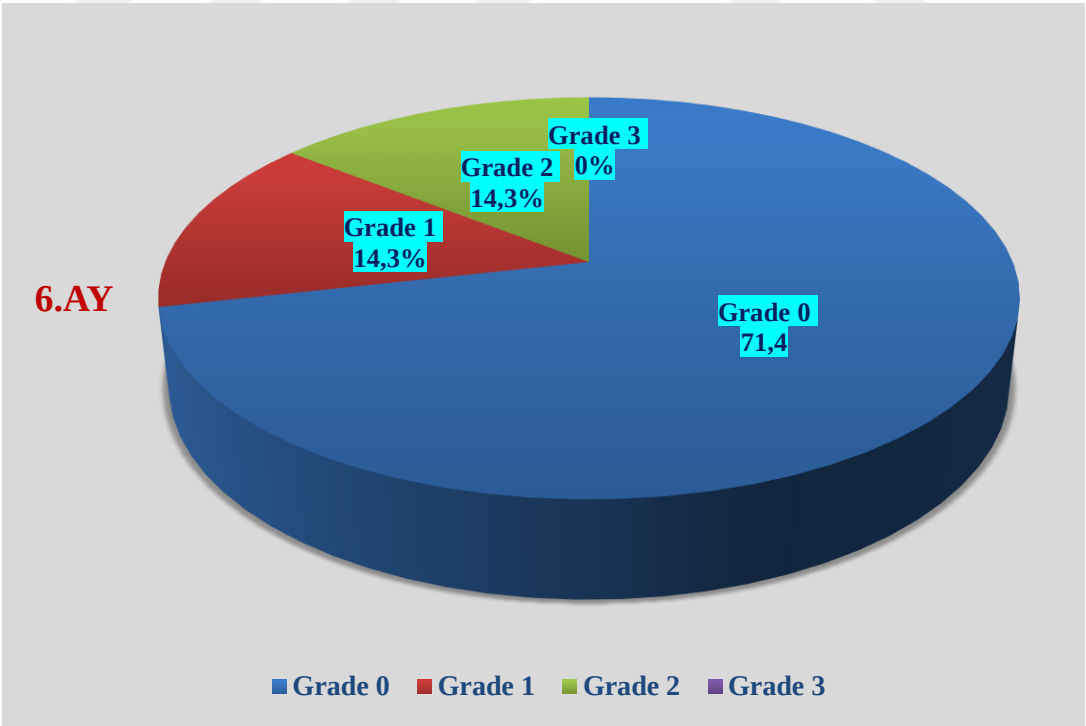
			Hepatosteatoz (6. Ay)			Toplam	p Değeri
			Grade 0	Grade 1	Grade 2		
Hepatosteatoz (0. Ay)	Grade 0	n	4	0	0	**4**	**0,317[a]**
		%	57,1	0,0	0,0	57,1	
	Grade 1	n	1	1	0	**2**	
		%	14,3	14,3	0,0	28,6	
	Grade 2	n	0	0	1	**1**	
		%	0,0	0,0	14,3	14,3	
Toplam		n	**5**	**1**	**1**	7	
		%	71,4	14,3	14,3	100,0	

[a] McNemar testi kullanılmıştır.
Anti-IL-12/23 grubundaki hastaların hiçbirinde tedavi başlangıcında ve 6. ayda Grade 3 hepatosteatozu olan hasta olmadığından tabloda gösterilmedi.

Anti-IL-12/23 grubunda; tedavi başlangıcı ile 6. ayındaki hepatosteatoz dereceleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 14: Anti-IL-12/23 grubundaki hastaların başlangıç hepatosteatoz derecelerine göre dağılımları



Şekil 15: Anti-IL-12/23 grubundaki hastaların 6. aydaki hepatosteatoz derecelerine göre dağılımları

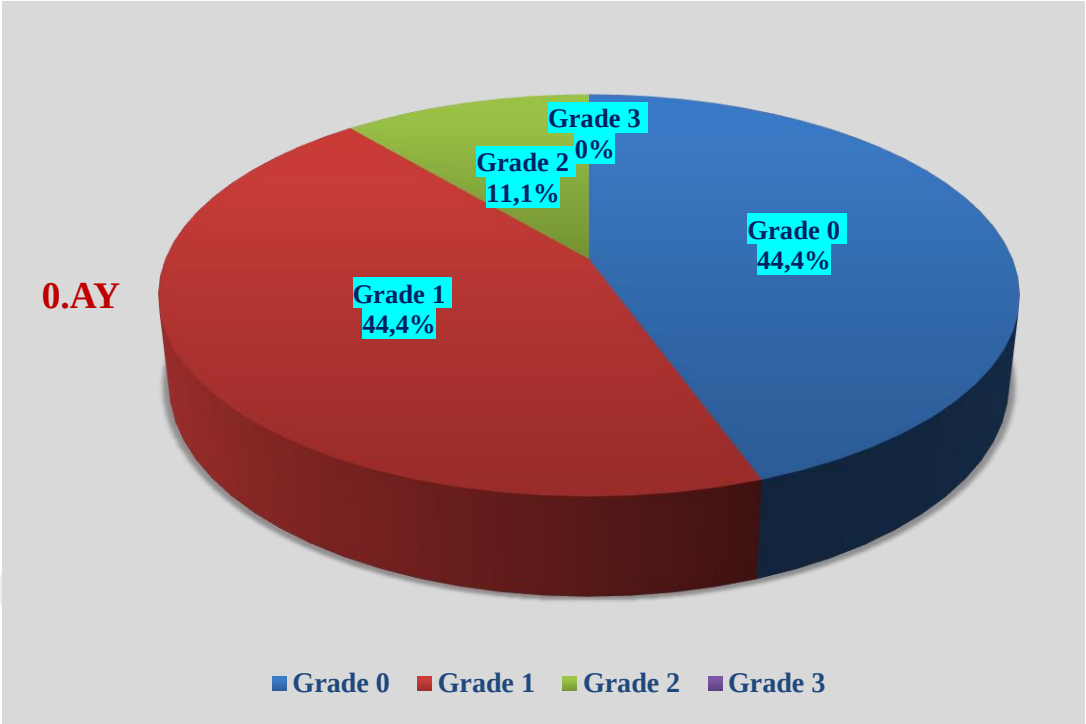
Tedavi başlangıcında ve 6. ayda yapılan USG inceleme ile değerlendirilen hepatosteatoz derecelerinin değişimi, anti-TNF-alfa grubundaki hastalar için Tablo 33'de gösterilmiştir. Tedavi başlangıcında, toplam 9 hastanın 4'ünde (%44,4) hepatosteatoz yoktu (Grade 0); 4'ünde (%44,4) Grade 1, 1'inde (%11,1) Grade 2 hepatosteatoz vardı (Şekil 16). 6. ayda ise 5 hastada (%55,6) hepatosteatoz yoktu; 3 hastada (%33,3) Grade 1, 1 hastada (%11,1) Grade 2 hepatosteatoz vardı (Şekil 17). Tedavi başlangıcında ve 6.ayda hiçbir hastada Grade 3 hepatosteatoz saptanmadı.

Tablo 34. Anti-TNF-alfa grubunda 0-6 ay hepatosteatoz düzeyi değişimi

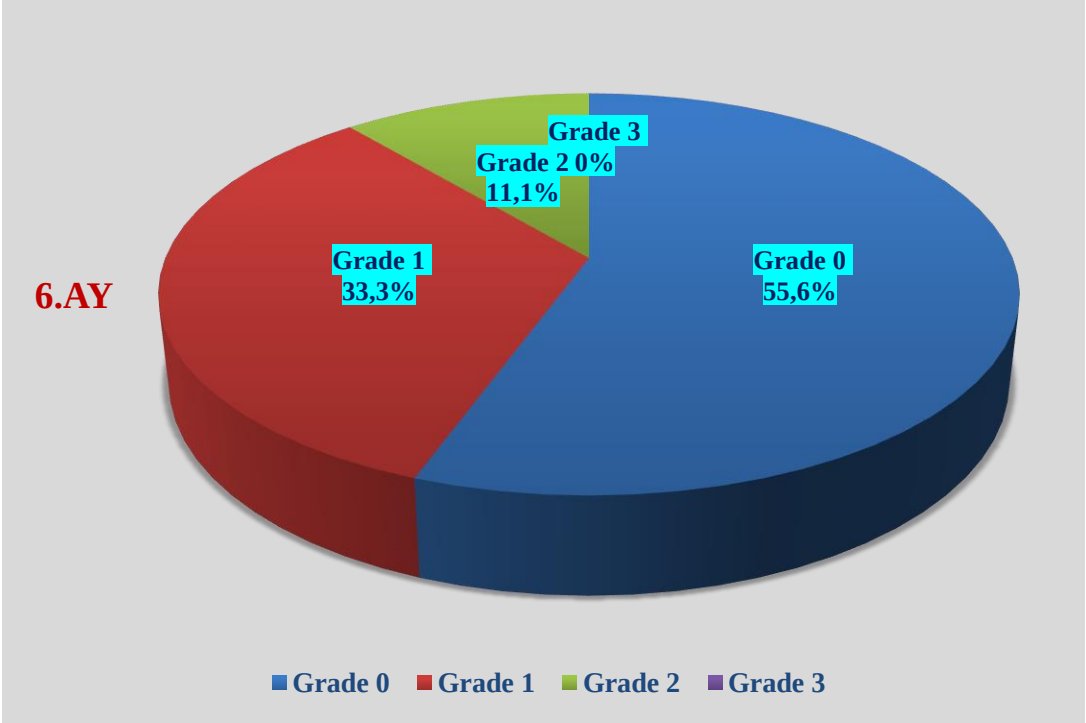
			Hepatosteatoz (6. Ay)			Toplam	p Değeri
			Grade 0	Grade 1	Grade 2		
Hepatosteatoz (0. Ay)	Grade 0	n	**4**	0	0	**4**	**0,316[a]**
		%	44,4	0,0	0,0	44,4	
	Grade 1	n	**1**	**3**	0	**4**	
		%	11,1	33,3	0,0	44,4	
	Grade 2	n	0	0	**1**	**1**	
		%	0,0	0,0	11,1	11,1	
Toplam		n	**5**	**3**	**1**	**9**	
			55,6	33,3	11,1	100,0	

[a] McNemar testi kullanılmıştır.
Anti-TNF-alfa grubundaki hastaların hiçbirinde tedavi başlangıcında ve 6. ayda Grade 3 hepatosteatozu olan hasta olmadığından tabloda gösterilmedi.

Anti-TNF-alfa grubunda grubunda; tedavi başlangıcı ile 6. ayındaki hepatosteatoz dereceleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır (p>0,05).



Şekil 16: Anti-TNF-alfa grubundaki hastaların başlangıç hepatosteatoz derecelerine göre dağılımları



Şekil 17: Anti-TNF-alfa grubundaki hastaların 6. aydaki hepatosteatoz derecelerine göre dağılımları

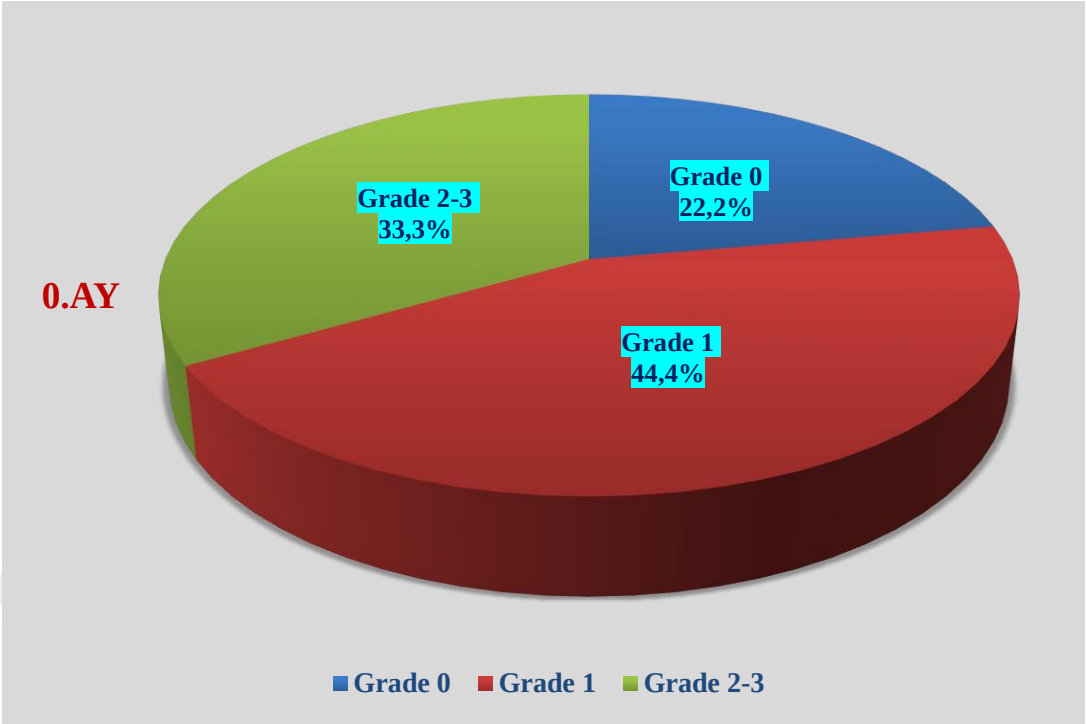
Tedavi başlangıcında ve 6. ayda yapılan USG inceleme ile değerlendirilen hepatosteatoz derecelerinin değişimi, anti-IL-17 grubundaki hastalar için Tablo 34'te gösterilmiştir. Tedavi başlangıcında, toplam 18 hastanın 4'ünde (%22,2) hepatosteatoz yoktu (Grade 0); 8'inde (%44,4) Grade 1, 5'inde (%27,8) Grade 2 hepatosteatoz vardı (Şekil 18). 6.ayda ise 9 hastada (%50) hepatosteatoz yoktu; 7 hastada (%38,9) Grade 1, 2 hastada (%11,1) Grade 2 hepatosteatoz vardı (Şekil 19). Bu grupta tedavi başlangıcında Grade 3 hepatosteatozu olan 1 hasta bulunmaktayken, 6. ayda Grade 3 hepatosteatozu olan hiç hasta yoktu; p değeri hesaplanamadığı için Grade 2 hepatosteatozu olanların grubuna dahil edilerek analiz edildi.

Tablo 35. Anti-IL-17 grubunda 0-6 ay hepatosteatoz düzeyi değişimi

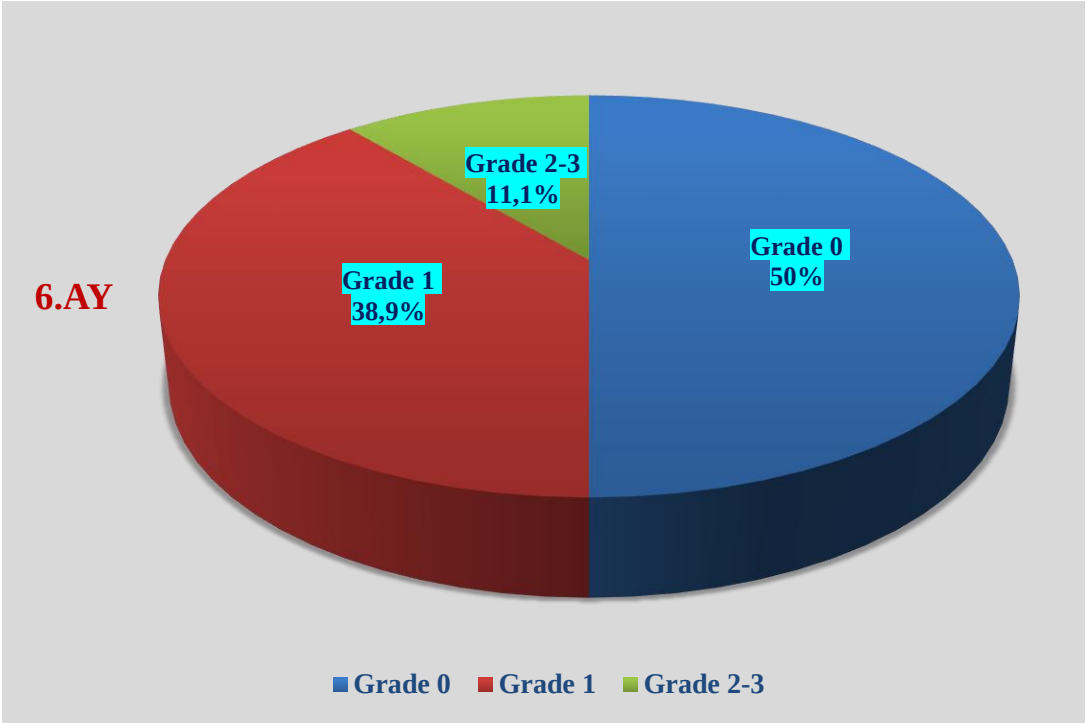
			Hepatosteatoz (6. Ay)			Toplam	p Değeri
			Grade 0	Grade 1	Grade 2-3		
Hepatosteatoz (0. Ay)	Grade 0	n	**4**	0	0	**4**	**0,011[a]**
		%	44,4	0,0	0,0	**22,2**	
	Grade 1	n	**5**	**3**	0	**8**	
		%	27,8	16,7	0,0	44,4	
	Grade 2-3	n	0	**4**	**2**	**6**	
		%	0,0	22,2	11,1	33,3	
Toplam		n	**9**	**7**	**2**	**18**	
		%	**50,0**	38,9	11,1	100,0	

[a] McNemar testi kullanılmıştır.
Çalışmanın başlangıcında bu grupta Grade 3 olan 1 hasta var iken 6. ayda Grade 3 olan hasta bulunmadığı için p değeri hesaplanamadı. Bu yüzden Grade 2 ve 3 aynı gruba dahil edilerek analiz edildi.

Anti-IL-17 grubunda; tedavi başlangıcı ile 6. ayındaki hepatosteatoz dereceleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmıştır (p=0,011).



Şekil 18: Anti-IL-17 grubundaki hastaların başlangıç hepatosteatoz derecelerine göre dağılımları



Şekil 19: Anti-IL-17 grubundaki hastaların 6. aydaki hepatosteatoz derecelerine göre dağılımları

Hepatosteatoz derecelerindeki değişim ilaç grupları arasında karşılaştırıldığında ise; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,038). Hepatosteatoz derecelerinde; anti-IL-12/23 ve anti-TNF-alfa grubundaki hastalara göre, anti-IL-17 grubundaki hastalarda belirgin bir azalma görüldü.

Tablo 36: Hepatosteatoz derecelerindeki değişimin ilaç grupları arasında karşılaştırılması

		HEPATOSTEATOZ DERECESİ				p Değeri
		Azalma		Değişim yok		
		n	%	n	%	
BİYOLOJİK İLAÇ	ANTİ-IL-12/23	1	14,3	6	85,7	0,038[a]
	ANTİ-TNF-ALFA	1	11,1	8	88,9	
	ANTİ-IL-17	10	55,6	8	44,4	

[a] Fisher'in kesin testi kullanılmıştır.

Hepatosteatoz derecesinde artış saptanan hasta olmadığı için tabloya eklenmedi.

4.5. PARAMETRELER ARASINDAKİ KORELASYONLAR

Hastaların incelenen tüm parametrelerinin 0-6 ay değişimleri ile bireysel özellikleri ve PAŞİ skorları arasındaki korelasyonlar Tablo 35'te gösterilmiştir. Sigara kullanımı ile ALT değişimi, bel çevresi ile TG değişimi, VKİ ile TG değişimi arasında pozitif korelasyon; VKİ ile LDL değişimi arasında, bel çevresi ile LDL değişimi arasında, hastalık süresi ile GGT değişimi arasında ise negatif korelasyon saptandı. Ancak, örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle; değişkenler arasında tespit edilen bu korelasyonların, tesadüfi olabileceği düşünüldü.

Tablo 37: Tüm hastaların bireysel özellikleri ve PAŞİ skorları ile tüm parametrelerin 0-6 ay değişimleri arasındaki korelasyonlar

		Sağ KİMK D	Sol KİMK D	ALT D	AST D	ALP D	GGT D	CRP D	LDL D	HDL D	TG D	TK D	HSD D
C	r	-0,013	-0,031	-0,160	0,000	-0,038	-0,075	0,263	-0,044	-0,063	0,075	-0,069	-0,288
	p	0,944	0,860	0,366	1,000	0,832	0,672	0,132	0,805	0,724	0,672	0,698	0,099
YAŞ	r	-0,126	0,037	-0,037	-0,077	0,047	-0,150	0,001	-0,259	0,114	0,286	-0,104	0,069
	p	0,478	0,834	0,836	0,664	0,793	0,396	0,995	0,139	0,521	0,101	0,557	0,698
VKİ	r	0,040	0,026	-0,144	0,015	-0,097	-0,078	0,198	-0,428	-0,029	0,416	-0,244	0,141
	p	0,823	0,882	0,416	0,934	0,586	0,660	0,261	0,012	0,871	0,014	0,164	0,426
BÇ	r	0,052	0,058	-0,237	-0,105	-0,154	-0,181	0,095	-0,419	-0,055	0,388	-0,278	0,072
	p	0,772	0,745	0,176	0,554	0,385	0,306	0,594	0,014	0,758	0,023	0,112	0,685
HBY	r	0,162	0,226	0,110	0,042	0,164	0,178	0,108	-0,209	-0,008	0,184	-0,084	0,207
	p	0,359	0,198	0,536	0,813	0,355	0,315	0,541	0,236	0,963	0,296	0,637	0,240
HSü	r	-0,192	-0,122	-0,157	-0,145	-0,227	-0,404	-0,156	0,028	0,083	0,180	0,075	-0,082
	p	0,277	0,493	0,376	0,412	0,196	0,018	0,378	0,875	0,642	0,308	0,672	0,646
PAŞİ	r	-0,114	-0,033	-0,167	-0,025	-0,004	-0,017	-0,078	-0,048	0,186	-0,092	-0,003	-0,075
	p	0,520	0,852	0,346	0,890	0,982	0,925	0,662	0,788	0,291	0,604	0,988	0,672
EH	r	0,214	0,059	0,072	-0,125	0,304	0,076	-0,013	0,056	0,013	0,053	0,056	-0,199
	p	0,224	0,739	0,684	0,481	0,081	0,670	0,941	0,753	0,941	0,768	0,753	0,260
Sigara	r	0,192	0,070	0,512	0,299	0,171	0,388	0,158	0,037	-0,180	0,122	-0,128	0,132
	p	0,277	0,693	0,002	0,086	0,333	0,024	0,371	0,837	0,309	0,492	0,471	0,455
G/E	r	0,153	0,166	-0,217	-0,242	-0,192	0,013	-0,229	-0,013	0,185	-0,153	0,108	0,185
	p	0,388	0,348	0,219	0,168	0,277	0,943	0,192	0,943	0,295	0,388	0,542	0,296

Spearman'ın sıra korelasyon analizi kullanılmıştır

r: Spearman'ın korelasyon katsayısı, p: p değeri, D: Değişim, TK: Total kolesterol HSD: Hepatosteatoz derecesi, C: Cinsiyet, BÇ: Bel çevresi, HSü: Hastalık süresi, HBY: Hastalık başlangıç yaşı, EH: Eşlik eden hastalık, G/E: Gebelik/Emizrme

Hastaların incelenen tüm parametrelerindeki değişimlerin birbirleri arasındaki korelasyonları Tablo 36'da gösterilmiştir. Tüm hastaların sağ ve sol KİMK'larının değişimleri arasında, yüksek düzeyde, pozitif yönde bir ilişki saptandı ($p<0,05$). Ayrıca; ALT ile AST ve GGT değişimleri arasında, ALP ile de GGT değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$). Hepatosteatoz derecesi değişiminin ise; GGT değişimi ile anlamlı pozitif korelasyonu saptandı. Total kolesterol değişimi ile LDL değişimi arasında da anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$). ALP ve CRP değişimleri arasında pozitif, LDL ve hepatosteatoz derecesi değişimleri arasında da negatif korelasyon saptandı; ancak örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle; değişkenler arasında tespit edilen bu korelasyonların, tesadüfi olabileceği düşünüldü.

Tablo 38: Tüm hastaların laboratuvar ve USG parametrelerinin 0-6 ay değişimleri arasındaki korelasyonlar

		SAĞ KİMK D	SOL KİMK D	ALT D	AST D	ALP D	GGT D	CRP D	HDL D	LDL D	TG D	TK D	HSD D
SAĞ KİMK D	Korelasyon Katsayısı	-	0,811	0,034	-0,338	0,093	0,263	-0,016	0,078	0,257	-0,272	0,168	-0,028
	p Değeri		0,000	0,848	0,051	0,602	0,133	0,927	0,660	0,142	0,120	0,343	0,874
SOL KİMK D	Korelasyon Katsayısı	0,811	-	-0,103	-0,434	0,120	0,165	-0,093	-0,118	0,107	-0,277	0,006	0,195
	p Değeri	0,000		0,561	0,010	0,498	0,350	0,601	0,508	0,547	0,113	0,973	0,269
ALT D	Korelasyon Katsayısı	0,034	-0,103	-	0,568	0,288	0,548	0,102	0,117	0,089	0,028	0,148	0,132
	p Değeri	0,848	0,561		0,000	0,099	0,001	0,565	0,508	0,618	0,875	0,402	0,458
AST D	Korelasyon Katsayısı	-0,338	-0,434	0,568	-	0,117	0,221	0,151	0,275	-0,336	0,107	-0,193	0,201
	p Değeri	0,051	0,010	0,000		0,509	0,209	0,395	0,116	0,052	0,546	0,273	0,255
ALP D	Korelasyon Katsayısı	0,093	0,120	0,288	0,117	-	0,368	0,341	-0,218	-0,023	0,009	-0,032	0,296
	p Değeri	0,602	0,498	0,099	0,509		0,032	0,049	0,216	0,896	0,962	0,855	0,089
GGT D	Korelasyon Katsayısı	0,263	0,165	0,548	0,221	0,368	-	0,086	0,076	0,041	-0,334	-0,010	0,355
	p Değeri	0,133	0,350	0,001	0,209	0,032		0,627	0,670	0,818	0,054	0,957	0,039
CRP D	Korelasyon Katsayısı	-0,016	-0,093	0,102	0,151	0,341	0,086	-	-0,271	0,045	-0,086	-0,037	-0,082
	p Değeri	0,927	0,601	0,565	0,395	0,049	0,627		0,121	0,799	0,629	0,833	0,647
HDL D	Korelasyon Katsayısı	0,078	-0,118	0,117	0,275	-0,218	0,076	-0,271	-	0,045	-0,232	0,187	0,022
	p Değeri	0,660	0,508	0,508	0,116	0,216	0,670	0,121		0,802	0,186	0,290	0,902
LDL D	Korelasyon Katsayısı	0,257	0,107	0,089	-0,336	-0,023	0,041	0,045	0,045	-	-0,169	0,924	-0,405
	p Değeri	0,142	0,547	0,618	0,052	0,896	0,818	0,799	0,802		0,339	0,000	0,018
TG D	Korelasyon Katsayısı	-0,272	-0,277	0,028	0,107	0,009	-0,334	-0,086	-0,232	-0,169	-	0,089	0,088
	p Değeri	0,120	0,113	0,875	0,546	0,962	0,054	0,629	0,186	0,339		0,617	0,621
TK D	Korelasyon Katsayısı	0,168	0,006	0,148	-0,193	-0,032	-0,010	-0,037	0,187	0,924	0,089	-	-0,314
	p Değeri	0,343	0,973	0,402	0,273	0,855	0,957	0,833	0,290	0,000	0,617		0,071
HSD D	Korelasyon Katsayısı	-0,028	0,195	0,132	0,201	0,296	0,355	-0,082	0,022	-0,405	0,088	-0,314	-
	p Değeri	0,874	0,269	0,458	0,255	0,089	0,039	0,647	0,902	0,018	0,621	0,071	

Spearman'ın sıra korelasyon analizi kullanılmıştır
r: Spearman'ın korelasyon katsayısı, p: p değeri D: Değişim, TK: Total kolesterol, HSD: Hepatosteatoz derecesi

Anti-IL-12/23 grubundaki hastaların, incelenen tüm parametrelerinin 0-6 ay değişimleri ile bireysel özellikleri ve PAŞİ skorları arasındaki korelasyonlar Tablo 37'de gösterilmiştir. Hasta yaşı ve hastalık süresi ile GGT değişimi arasında negatif korelasyon, sigara kullanımı ile CRP arasında ise pozitif korelasyon saptandı. Örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle; değişkenler arasında tespit edilen bu korelasyonlar, daha çok tesadüfi olarak değerlendirildi.

Tablo 39: Anti-IL-12/23 grubundaki hastaların bireysel özellikleri ve PAŞİ skorları ile tüm parametrelerin 0-6 ay değişimleri arasındaki korelasyonlar

		Sağ KİMK D	Sol KİMK D	ALT D	AST D	ALP D	GGT D	CRP D	LDL D	HDL D	TG D	TK D	HSD D
C	r	0,479	0,638	0,000	-0,316	0,160	0,239	-0,158	-0,158	0,316	-0,632	0,000	-0,258
	p	0,277	0,123	1,000	0,490	0,733	0,605	0,735	0,735	0,490	0,127	1,000	0,576
YAŞ	r	0,009	0,218	-0,306	0,360	-0,164	-0,982	0,252	0,396	-0,649	0,414	-0,559	0,515
	p	0,985	0,638	0,504	0,427	0,726	0,000	0,585	0,379	0,115	0,355	0,192	0,237
VKİ	r	-0,126	-0,432	0,250	0,714	-0,577	-0,667	0,464	0,679	-0,571	0,536	-0,321	0,204
	p	0,788	0,333	0,589	0,071	0,175	0,102	0,294	0,094	0,180	0,215	0,482	0,661
BÇ	r	0,108	-0,198	0,321	0,714	-0,577	-0,703	0,571	0,714	-0,536	0,393	-0,357	0,204
	p	0,818	0,670	0,482	0,071	0,175	0,078	0,180	0,071	0,215	0,383	0,432	0,661
HBY	r	0,198	-0,072	0,429	0,679	-0,523	-0,613	0,643	0,607	-0,464	0,286	-0,321	0,204
	p	0,670	0,878	0,337	0,094	0,229	0,144	0,119	0,148	0,294	0,535	0,482	0,661
HSü	r	-0,306	0,234	-0,750	0,071	0,360	-0,829	0,000	-0,143	-0,679	0,536	-0,643	0,612
	p	0,504	0,613	0,052	0,879	0,427	0,021	1,000	0,760	0,094	0,215	0,119	0,144
PAŞİ	r	0,306	0,270	-0,643	-0,643	0,198	0,054	-0,571	0,143	0,464	-0,214	0,393	0,000
	p	0,504	0,558	0,119	0,119	0,670	0,908	0,180	0,760	0,294	0,645	0,383	1,000
EH	r	0,515	0,206	-0,408	-0,612	0,618	0,412	0,000	-0,204	0,612	0,000	0,612	0,167
	p	0,237	0,658	0,363	0,144	0,139	0,358	1,000	0,661	0,144	1,000	0,144	0,721
Sigara	r	0,073	-0,073	0,433	0,577	0,000	-0,291	0,866	0,000	-0,433	0,433	-0,289	0,354
	p	0,877	0,877	0,332	0,175	1,000	0,526	0,012	1,000	0,332	0,332	0,530	0,437

Spearman'ın sıra korelasyon analizi kullanılmıştır

r: Spearman'ın korelasyon katsayısı r: Korelasyon katsayısı, p: p değeri, D: Değişim, TK: Total kolesterol C: Cinsiyet, HSD: Hepatosteatoz derecesi, BÇ: Bel çevresi, HSü: Hastalık süresi, HBY: Hastalık başlangıç yaşı, EH: Eşlik eden hastalık

Anti-TNF-alfa grubundaki hastaların, incelenen tüm parametrelerinin 0-6 ay değişimleri ile bireysel özellikleri ve PAŞİ skorları arasındaki korelasyonlar Tablo 38'de gösterilmiştir. Cinsiyet ve sigara kullanımı ile ALT değişimi arasında pozitif, VKİ ile GGT arasında pozitif korelasyon saptandı. Örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle; değişkenler arasında tespit edilen bu korelasyonlar, daha çok tesadüfi olarak değerlendirildi.

Tablo 40: Anti-TNF-alfa grubundaki hastaların bireysel özellikleri ve PAŞİ skorları ile tüm parametrelerin 0-6 ay değişimleri arasındaki korelasyonlar

		Sağ KİMK D	Sol KİMK D	ALT D	AST D	ALP D	GGT D	CRP D	LDL D	HDL D	TG D	TK D	HSD D
C	r	-0,260	-0,265	0,739	0,478	-0,087	0,348	0,173	0,000	-0,176	0,520	0,087	-0,316
	p	0,500	0,490	0,023	0,193	0,824	0,359	0,656	1,000	,650	,152	,825	,407
YAŞ	r	-0,083	0,034	0,368	-0,234	-0,059	0,226	0,133	0,083	0,136	0,383	0,150	-0,411
	p	0,831	0,931	0,330	0,544	0,881	0,559	0,732	0,831	0,728	0,308	0,700	0,272
VKİ	r	0,267	0,366	0,519	0,318	-0,067	0,803	0,250	-0,167	-0,509	0,017	-0,317	0,548
	p	0,488	0,333	0,152	0,404	0,864	0,009	0,516	0,668	0,162	0,966	0,406	0,127
BÇ	r	0,000	0,196	0,402	0,301	-0,126	0,661	0,083	0,000	-0,458	0,100	-0,217	0,548
	p	1,000	0,614	0,284	0,431	0,748	0,053	0,831	1,000	0,215	0,798	0,576	0,127
HBY	r	0,244	0,489	0,498	-0,245	0,152	0,658	0,496	-0,454	-0,248	-0,176	-0,387	0,069
	p	0,527	0,181	0,173	0,526	0,696	0,054	0,175	0,220	0,520	0,650	0,304	0,860
HSü	r	-0,017	-0,223	-0,523	-0,253	-0,658	-0,228	-0,588	0,580	0,179	0,134	0,336	-0,069
	p	0,966	0,564	0,148	0,511	0,054	0,555	0,096	0,102	0,644	0,730	0,376	0,860
PAŞİ	r	-0,100	0,128	0,126	-0,226	0,092	0,477	0,033	0,350	-0,356	0,083	0,000	0,548
	p	0,798	0,743	0,748	0,559	0,814	0,194	0,932	0,356	0,347	0,831	1,000	0,127
EH	r	-0,274	-0,560	0,275	0,275	0,138	-0,550	0,137	-0,137	0,557	0,411	0,548	-1,000
	p	0,476	0,117	0,474	0,474	0,724	0,125	0,725	0,725	0,119	0,272	0,127	0.000
Sigara	r	0,414	0,423	0,728	0,312	0,104	0,520	0,518	-0,518	0,211	0,311	0,104	-0,189
	p	0,268	0,257	0,026	0,414	0,790	0,152	0,154	0,154	0,587	0,416	0,791	0,626
G/E	r	0,000	0,106	-0,624	-0,416	-0,260	-0,260	-0,311	0,104	0,421	-0,207	0,311	0,189

Spearman'ın sıra korelasyon analizi kullanılmıştır.
r: Korelasyon katsayısı, p: p değeri, D: Değişim, TK: Total kolesterol HSD: Hepatosteatoz derecesi, C: Cinsiyet, BÇ: Bel çevresi, HSü: Hastalık süresi, HBY: Hastalık başlangıç yaşı, KH: Eşlik eden hastalık, G/E: Gebelik/Emizrme

Anti-IL-17 grubundaki hastaların, incelenen tüm parametrelerinin 0-6 ay değişimleri ile bireysel özellikleri ve PAŞİ skorları arasındaki korelasyonlar Tablo 39'da gösterilmiştir. Cinsiyet ve VKİ ile ALT değişimi arasında negatif, VKİ ile TG değişimi arasında pozitif korelasyon; bel çevresi ile TG değişimi arasında pozitif, bel çevresi ile ALT ve AST değişimleri arasında negatif korelasyon görüldü. Örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle; değişkenler arasında tespit edilen bu korelasyonlar, daha çok tesadüfi olarak değerlendirildi.

Tablo 41: Anti-IL-17 grubundaki hastaların bireysel özellikleri ve PAŞİ skorları ile tüm parametrelerin 0-6 ay değişimleri arasındaki korelasyonlar

		Sağ KİMK D	Sol KİMK D	ALT D	AST D	ALP D	GGT D	CRP D	LDL D	HDL D	TG D	TK D	HSD D
C	r	0,045	-0,102	-0,522	-0,136	-0,137	-0,353	0,363	-0,080	-0,136	0,023	-0,193	-0,316
	p	0,858	0,686	0,026	0,590	0,589	0,151	,138	0,753	0,590	0,929	0,442	0,201
YAŞ	r	-0,009	0,184	-0,141	-0,257	0,058	0,059	-0,044	-0,136	-0,269	0,291	-0,124	0,162
	p	0,971	0,464	0,578	0,303	0,819	0,816	0,861	0,590	0,281	0,241	0,624	0,521
VKİ	r	0,106	0,214	-0,591	-0,439	-0,069	-0,285	0,009	-0,312	-0,426	0,513	-0,300	0,054
	p	0,674	0,394	0,010	0,068	0,784	0,252	0,971	0,208	0,078	0,029	0,227	0,832
BÇ	r	0,120	0,186	-0,608	-0,509	-0,125	-0,436	-0,022	-0,348	-0,358	0,494	-0,236	-0,043
	p	0,636	0,459	0,007	0,031	0,620	0,071	0,932	0,157	0,145	0,037	0,345	0,865
HBY	r	0,188	0,369	-0,071	-,0071	0,379	0,288	-0,047	-0,114	-0,294	0,210	-0,144	0,378
	p	0,456	0,131	0,779	0,779	0,120	0,247	0,855	0,652	0,237	0,403	0,568	0,122
HSü	r	-0,101	-0,126	0,113	-0,215	-0,362	-0,192	-0,079	-0,048	0,268	-0,028	0,239	-0,379
	p	0,691	0,619	0,655	0,392	0,140	0,445	0,756	0,849	0,283	0,912	0,340	0,121
PAŞİ	r	-0,143	-0,005	-0,025	0,159	-0,148	-0,092	-0,021	0,177	-0,123	-0,111	-0,061	-0,022
	p	0,572	0,984	0,922	0,528	0,557	0,717	0,935	0,482	0,627	0,662	0,808	0,932
EH	r	0,270	0,184	0,237	-0,108	0,346	0,238	0,000	0,119	-0,151	-0,108	-0,162	0,100
	p	0,279	0,466	0,344	0,670	0,160	0,342	1,000	0,638	0,550	0,670	0,521	0,693
Sigara	r	0,000	-0,140	0,388	0,237	0,281	0,411	-0,151	0,357	-0,259	-0,108	-0,237	0,125
	p	1,000	0,578	0,112	0,344	0,259	0,090	0,550	0,146	0,300	0,670	0,343	0,621

Spearman'ın sıra korelasyon analizi kullanılmıştır.

r: Spearman'ın korelasyon katsayısı, p: p değeri, D: Değişim, TK: Total kolesterol HSD: Hepatosteatoz derecesi, C: Cinsiyet, BÇ: Bel çevresi, HSü: Hastalık süresi, HBY: Hastalık başlangıç yaşı, KH: Eşlik eden hastalık

5. TARTIŞMA

Dünyada yaklaşık %2 oranında görülen ve 125 milyondan fazla insanı etkileyen psoriasis, önceleri deriye sınırlı bir rahatsızlık olarak bilinirken; artık pek çok komorbiditenin de eşlik ettiği, immün sistem aracılı kronik sistemik inflamatuar bir hastalık olarak kabul edilmektedir (2). Psoriasis patogenezinde; aktive olan Th1 ve Th17 lenfositlerin ve bunlar aracılığıyla salınan TNF-alfa, IL-17, IL-12, IL-23 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin, kronik sistemik inflamatuar süreçte etkin rol oynadığı bilinmektedir (6,9,44).

Psoriasisli hastaların maruz kaldığı kronik sistemik inflamasyonun, psoriasisin sistemik vasküler ve metabolik komorbiditelerinin gelişiminde de önemli rol oynadığı düşünülmektedir (8,9,48,72). Bu nedenle; psoriasise eşlik eden hastalıkların incelendiği araştırmalarda, özellikle düşük düzeydeki kronik inflamasyon üzerinde durulmaktadır. Psoriasisin patogenezi ile psoriasise eşlik eden vasküler ve metabolik komorbiditelerin gelişiminde temel rol oynayan insülin direnci, endotel disfonksiyonu ve aterosklerozun patogenezinde; benzer lokal-sistemik immünolojik, inflamatuar yolakların ve sitokinlerin yer aldığı belirtilmektedir (80,88,97,99). Bu ortak inflamatuar patogenetik mekanizmalar nedeniyle psoriasisli hastalarda; derideki keratinositlerin hiperproliferasyonunun ve anormal diferansiyasyonunun yanı sıra özellikle endotel disfonksiyonu ve insülin direnci ile ilişkili ateroskleroz, KVH, HT, tip 2 DM, MS, NAYKH gibi hastalıklar da sık görülmektedir (44,47,88).

Psoriasisin kronik sistemik subklinik inflamasyonla ilişkili vasküler ve metabolik komorbiditeleri; orta ve şiddetli psoriasisli hastalarda, sistemik inflamatuar etkinin artışı nedeniyle daha fazla görülmektedir (8). Bu nedenle özellikle orta ve şiddetli psoriasis hastalarında; hem kutanöz lezyonların kontrol altına alınabilmesi hem de sistemik inflamasyonla ilişkili komorbiditelerin gelişiminin önlenebilmesi için erken dönemde sistemik tedaviye başlanılması önerilmektedir (15). Son zamanlarda tedavide sıklıkla tercih edilen biyolojik ajanlar; psoriasisteki patolojik immün cevabı konvansiyonel tedavilere göre çok daha selektif bir şekilde baskılayan, hedefe yönelik tedavilerdir. Hem patogenezde etkin rol oynayan T hücrelerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu hem de TNF-alfa, IL-12, IL-17,

ve IL-23 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını ve etkilerini inhibe ederek etki gösterirler. Bununla birlikte; biyolojik tedavilerin bu sistemik anti-inflamatuar etkileri sayesinde, psoriasisin sistemik kronik inflamasyonla ilişkili vasküler ve metabolik komplikasyonlarının gelişiminin önlenmesinde de etkili olabilecekleri düşünülmektedir (9,15,61,67). Biz de bu çalışmamızda; biyolojik tedavilerin, psoriasisin vasküler komorbiditelerinden olan ateroskleroz ile metabolik komorbiditelerinden olan NAYKH üzerindeki etkilerini araştırdık.

Psoriasis, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak; PVH, SVH, KVH gibi mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden olan aterosklerotik hastalıkların gelişim riskini artırmaktadır (8). Psoriasis ve ateroskleroz immünopatogenezinde rol oynayan benzer mekanizmalarla ilişkili olarak; psoriasisli hastalardaki artmış sistemik inflamatuar cevabın, aterosklerotik plak oluşumuna ve progresyonuna zemin hazırladığı belirtilmektedir (90). Bu doğrultuda; özellikle aterosklerotik KVH'lar ile psoriasis arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma yapılmış, psoriasis MACEs için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (83).

Psoriasisli bireylerde, KVH'ların klinik bulguları ortaya çıkmadan önce de kardiyovasküler sistemde subklinik aterosklerotik değişimler olmaktadır (85). KİMK, subklinik aterosklerozun önemli bir belirtecidir; psoriasisli hastalarda, KİMK'nın arttığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur (85,87,88,108). Psoriasisteki kronik sistemik inflamasyonun; endotelyal disfonksiyonun yanı sıra KİMK artışıyla da ilişkili olduğu belirtilmektedir (87,108). Yiu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; KİMK'nın psoriasisli hasta grubunda kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gösterilmiş ve psoriasis subklinik ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak vurgulanmıştır (88). KVH başlangıcını subklinik dönemde tespit edebilen ve karotid arter USG görüntüleme ile kolayca ölçülebilen KİMK'nın; psoriasisli hastalardaki KVH riskinin değerlendirilmesinde oldukça faydalı bir belirteç olduğu düşünülmektedir (86,87).

Literatürdeki çalışmalarda; psoriasiste NAYKH görülme sıklığının da arttığı, psoriasisli hastaların yaklaşık %50'sinde NAYKH olduğu belirtilmektedir (13). Psoriasis ile NAYKH arasındaki bağlantı da; iki hastalığın patogenezinde yer alan benzer immünolojik ve inflamatuar mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir (13,97,99). Ek olarak, her iki hastalık için ortak risk faktörleri tanımlanmıştır.

Düşük seviyeli kronik inflamasyonun temel ortak etiyolojik faktör olduğu; ayrıca obezite, MS, tip 2 DM, dislipidemi ve insülin direnci gibi metabolik komorbiditelerin her iki hastalıkta da oldukça sık görüldüğü bildirilmiştir (99). Ayrıca bu komorbiditelerin varlığında, psoriasis ve NAYKH birlikteliğinin daha sık görüldüğü; ancak kronik inflamasyon ile ilişkili olarak, psoriasisin bu komorbiditelerden bağımsız da NAYKH sıklığını artırdığı belirtilmiştir (8,12,100). Tüm bu komorbiditeler, NAYKH ve psoriasis ile ilişkili pro-inflamatuar sitokinler ve adipokinler; hem psoriasisin hem de NAYKH'nın kötüleşmesine neden olan kısır bir döngüye sebep olmaktadır. Bu nedenle psoriasisli hastaların takibinde; psoriasis ve NAYKH'nın, bu komorbiditelerle ve birbirleriyle olan bağlantıları göz önünde bulundurulması önerilmektedir (99). Özellikle psoriasisteki kronik sistemik inflamasyonla ilişkili olarak ortaya çıkan insülin direncinin, NAYKH'nın patogenezinde temel rol oynadığı vurgulanmaktadır (99,100). Psoriasiste NAYKH için özel bir tedavi yoktur ancak; komorbiditelere yönelik önlem ve tedavilerin uygulanması, NAYKH'nın ilerlemesine katkıda bulunabilecek MTX ve benzeri hepatotoksik ilaçların kullanımına dikkat edilmesi önerilmektedir (13). USG inceleme ile, KC'de karakteristik bulguların varlığı görülerek kolayca NAYKH tanısı konulabilmekte; şiddeti ve hepatosteatoz derecesi belirlenebilmektedir (11,13).

Literatürde; psoriasisli hastalarda KİMK'nın arttığını gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktaydı (7,85,87,89,108). Fakat psoriasis tedavisinde kullanılan sistemik anti-inflamatuar ilaçların, özellikle de biyolojik tedavilerin; psoriasisli hastaların KİMK'ları üzerine etkilerini araştıran oldukça az sayıda çalışma mevcuttu (15,109–113). Benzer şekilde literatürde; psoriasislilerde NAYKH sıklığının arttığını gösteren çok az sayıda çalışma mevcutken, biyolojik tedavilerin NAYKH üzerindeki etkisini inceleyen birkaç çalışma dışında veri yoktu (114,115). Biz de bu çalışmamızda, psoriasisli hastaların KİMK'larının ve hepatosteatoz derecelerinin 6 aylık biyolojik ajan tedavisi sonundaki değişimlerini inceleyerek; biyolojik tedavilerin psoriasisin önemli komorbiditelerinden olan aterosklerotik hastalıklar ve NAYKH üzerine etkilerini değerlendirdik.

Çalışmamıza dahil edilen 34 orta-şiddetli psoriasis hastamızın; ustekinumab kullanan 7'si anti-IL-12/23 grubuna, adalimumab ve sertolizumab pegol kullanan 9'u anti-TNF-alfa grubuna, sekukinumab ve iksekizumab kullanan 18'i ise anti-IL-17 grubuna dahil edilerek incelendi. Cinsiyet, yaş, VKİ, bel çevresi, hastalık başlangıç yaşı ve süresi, gebelik/emzirme durumu, alkol-sigara kullanımı, eşlik eden hastalıklar ve önceden alınan tedaviler sorgulanarak, hastaların bireysel özellikleri değerlendirildi; başlangıç PAŞİ skorları hesaplandı. Tüm bu parametreler açısından ilaç grupları birbirleriyle kıyaslandığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$), grupların homojen olduğu görüldü.

Hastaların hem tedavi başlangıcındaki hem de 6. ayındaki ALT, AST, ALP, GGT, CRP, HDL, LDL, TG ve total kolesterol değerleri ölçülerek; 6 aylık biyolojik ajan kullanımının bu parametreler üzerine etkisi incelendi. Tüm hastaların laboratuvar parametrelerinin, 6. ay değerleriyle başlangıç değerleri karşılaştırıldığında; ALT değerlerinde anlamlı düzeyde bir azalma saptanırken ($p=0,044$), diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı ($p>0,05$). Laboratuvar parametreleri ilaç gruplarına göre değerlendirildiğinde ise; hiçbir grupta tedavinin 6.ayında başlangıca göre anlamlı bir değişim saptanmadı ($p>0,05$) ve grupların laboratuvar parametrelerindeki değişimleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Tüm hastaların 6. aydaki ALT değerlerindeki azalmanın; biyolojik tedavinin hemen öncesinde özellikle MTX ve asitretin gibi hepatotoksik ilaçların kullanımı sebebiyle yüksek ölçülen başlangıç ALT değerlerinin, hepatotoksisite riski görece daha az olan biyolojik tedavilerin kullanımı sonrası daha düşük değerlerde ölçülmesiyle ilişkili olduğunu düşündük (61). Gruplardaki ALT değerlerinde anlamlı bir azalma olmamasını ise örneklem büyüklüklerinin küçük olması ile ilişkilendirdik.

Tedavi başlangıcında yapılan USG incelemede, tüm hastaların; sağ KİMK'larının ortalaması $0,84 \pm 0,33$ mm, sol KİMK'larının ortalaması $0,83 \pm 0,28$ mm idi. 6. ayda ise; sağ KİMK'larının ortalaması $0,81 \pm 0,35$ mm, sol KİMK'larının ortalaması $0,79 \pm 0,29$ mm idi. Tüm hastalarda tedavi öncesi ve 6. ay KİMK'larını karşılaştırdığımızda; sağ KİMK'larının ortalama $0,0359 \pm 0,1732$ mm azaldığını ($p=0,003$), sol KİMK'larının da ortalama $0,0312 \pm 0,1243$ mm ($p=0,008$) azaldığını tespit ettik.

Anti-IL-12/23 grubundaki hastaların, tedavi başlangıcındaki; sağ KİMK'larının ortalaması 1,09 ± 0,53 mm, sol KİMK'larının ortalaması 1,05 ± 0,40 mm idi. 6. ayda ise; sağ KİMK'larının ortalaması 0,96 ± 0,48 mm, sol KİMK'larının ortalaması 0,94 ± 0,42 mm idi. Anti-IL-12/23 grubundaki hastaların tedavi öncesi ve 6. ay KİMK'larını karşılaştırdığımızda; sağ KİMK'larının ortalama 0,1329 ± 0,1275 mm azaldığını (p=0,043), sol KİMK'larının da ortalama 0,1114 ± 0,1483 mm azaldığını (p=0,043) tespit ettik.

Anti-TNF-alfa grubundaki hastaların, tedavi başlangıcındaki; sağ KİMK'larının ortalaması 0,64 ± 0,13 mm, sol KİMK'larının ortalaması 0,61 ± 0,11 mm idi. 6. ayda ise; sağ KİMK'larının ortalaması 0,63 ± 0,15 mm, sol KİMK'larının ortalaması 0,64 ± 0,14 mm idi. Anti-TNF-alfa grubundaki hastaların tedavi öncesi ve 6. ay KİMK'larını karşılaştırdığımızda; sağ KİMK'ları ortalama 0,0067 ± 0,0579 mm (p=0,779) azalırken, sol KİMK'ları ise ortalama 0,0300 ± 0,1285 mm (p=0,676) artmıştı. Ancak yapılan istatistiksel analizlerde, KİMK'larında görülen bu değişimlerin anlamlı olmadığını (p>0,05) tespit ettik.

Anti-IL-17 grubundaki hastaların, tedavi başlangıccındaki ; sağ KİMK'larının ortalaması 0,85 ± 0,25 mm, sol KİMK'larının ortalaması 0,85 ± 0,21 mm idi. 6. ayda ise; sağ KİMK'larının ortalaması 0,84 ± 0,34 mm, sol KİMK'larının ortalaması 0,82 ± 0,26 mm idi. Anti-IL-17 grubundaki hastaların tedavi öncesi ve 6. ay KİMK'larını karşılaştırdığımızda; sağ KİMK'larının ortalama 0,0128 ± 0,2146 mm azaldığını (p=0,031), sol KİMK'larının da ortalama 0,0306 ± 0,0991 mm azaldığını (p=0,038) tespit ettik.

Sonuçta hem 7 kişilik anti-IL-12/23 grubunun, hem 18 kişilik anti-IL-17 grubunun, hem de çalışmaya katılan toplam 34 hastanın; tedavinin 6. ayında sağ ve sol KİMK'larının istatistiksel olarak azaldığı tespit ettik (p<0,05). Ancak 9 kişilik anti-TNF-alfa grubunda 6. ay sağ ve sol KİMK'larında anlamlı bir değişiklik tespit edemedik (p>0,05). Gruplardaki sağ ve sol KİMK'larının değişimlerini karşılaştırdığımızda ise; istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gördük (p>0,05). Ayrıca; tüm hastaların sağ ve sol KİMK'larındaki azalmanın anlamlılık düzeyinin (sağ: p=0,003 / sol p=0,008), anti-IL-12/23 (sağ: p=0,043 / sol p=0,043) ile anti-IL-17 (sağ: p=0,031 / sol p=0,038) gruplarındaki

azalmanın anlamlılık düzeylerine göre daha yüksek olduğunu gözlemledik. Bu durumun hasta sayısı ile ilişkili olabileceğini, hasta sayısı arttıkça KİMK'lardaki değişimlerin istatistiksel anlamlılık düzeyinin de artabileceğini düşündük.

Literatürdeki veriler incelendiğinde; psoriasis hastalarının KİMK'larının, kontrol gruplarının KİMK'larından belirgin olarak daha fazla olduğu görülmektedir. Ancak; özellikle hastalık süresi ve PAŞİ gibi diğer psoriasis ilişkili faktörlerin KİMK'ya etkisi yayınlara göre farklılık göstermektedir (88,108,116–118). Troitzsch ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; sağlıklı kontrollere göre psoriasis hastalarında KİMK'nın anlamlı düzeyde arttığı tespit edilmiş, fakat PAŞİ ile KİMK arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (87). Benzer şekilde Yiu ve arkadaşları da; koroner kalsifikasyon skorunun ve KİMK'larının psoriasisli hasta grubunda belirgin yüksek olduğunu tespit etmişler ve psoriasisi, subklinik arteroskleroz gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlamışlardır (88). Eder ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, PsA'lı hastaların KİMK'nın sadece psoriasisi olan hastaların KİMK'sından daha fazla olduğu gösterilmiş olup; PAŞİ skoru ve sedimantasyon düzeyi yüksekliği ile uzun süreli PsA varlığının, maruz kalınan inflamatuar etkiyi artırarak hastaların KİMK'larının artışında rol oynadığı vurgulanmıştır (89). Mazlan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise; PsA hastalarındaki KİMK ile KVH riski arasındaki ilişki ortaya konulmuş, fakat tedavi protokolleri ve hastalık aktivitesiyle ile bağlantı tespit edilememiştir (117). El-Mongy ve arkadaşlarının psoriasisli hastaları inceledikleri bir çalışmada; yaş, hastalık süresi ve şiddeti ile hastaların KİMK'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandığı bildirilmiştir (118). Ancak Enany ve arkadaşlarının çalışmasında ise; KİMK ile hastalık süresi, yaş ve BKİ arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiş; KİMK'nın PAŞİ ile güçlü bir pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (116). Bulur ve arkadaşları tarafından ülkemizde yapılmış bir çalışmada da; PsA'sı veya herhangi bir KVH risk faktörü bulunmayan psoriasisli hastalarda, KİMK'nın sağlıklı kontrollerden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca; KİMK'nın yaş ve hastalık süresiyle ilişkili olduğunu vurgularlarken, PAŞİ ile aralarında anlamlı bir ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir (85). PAŞİ ile KİMK arasındaki ilişki, çalışmalara göre farklılık gösterdiği için; tek ölçümlük PAŞİ skorunun, psoriasisli hastalardaki

KVH riskini değerlendirmek için kullanılabilecek uygun bir parametre gibi görünmemektedir.

Literatürde, psoriasis tedavilerinin kardiyoprotektif etkilerini araştıran yayınların çok az bir kısmında; sistemik anti-psoriatik ilaçların özellikle de biyolojik ajanların, psoriasisli hastaların KİMK'ları üzerindeki etkileri incelenmiştir (109–112). Martinez-Lopez ve arkadaşlarının orta ve şiddetli psoriasis hastalarında gerçekleştirdiği bir çalışmada; sistemik konvansiyonel tedavilerden CsA, MTX ve asitretinin, biyolojik ajanlardan ise TNF-alfa inhibitörlerinin (etanercept, adalimumab, infliximab) ve ustekinumabın hastaların KİMK'larına etkileri incelenmiştir. 8 aylık tedavi sonunda; MTX ve ustekinumab kullanan hastaların KİMK'larının istatiksel olarak anlamlı bir düzeyde azaldığı, TNF-alfa inhibitörleri kullanan hastaların KİMK'larının ise azalma eğilimi gösterdiği saptanmıştır (109). Jokai ve arkadaşlarının 16 şiddetli psoriasis hastasını inceledikleri çalışmada ise; TNF-alfa blokörlerinin 6 aylık kullanımları sonrasında, hastaların KİMK'larının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (110). Marovt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 6 ay süreyle sekukinumab, iksekizumab ve ustekinumab kullanan 15 orta ve şiddetli psoriasis hastasının KİMK'larında, tedavi başlangıcına göre anlamlı bir değişiklik tespit edilememiştir ve (111). Piros ve arkadaşlarının çalışmasında ise; 6 ay süreyle sekukinumab ve iksekizumab tedavisi verilen 31 şiddetli psoriasis hastasının, KİMK'larının tedavi başlangıcına göre anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir (112). Bizim anti-TNF-alfa, anti-IL-12/23 ve anti-IL-17 tedavisi alan 34 orta ve şiddetli psoriasis hastasıyla gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda ise; 6 aylık biyolojik ajan kullanımı sonunda anti-TNF-alfa grubunun KİMK'larında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptamadık ($p>0,05$) ancak, anti-IL-12/23 ve anti-IL-17 grubundaki hastaların KİMK'larının anlamlı düzeyde azaldığını tespit ettik ($p<0,05$). İlaç gruplarının KİMK'larındaki değişimlerini karşılaştırdığımızda da; gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını gördük. Diğer iki grubun KİMK'larında azalma görülürken, anti-TNF-alfa grubunda ise anlamlı bir azalma olmamasının da; TNF-alfa inhibitörlerinin immünojenisite riskinin diğer grup ajanlara göre görece daha yüksek olmasıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz (64). Ayrıca; 6 aylık tedavi sonunda, tüm hastaların KİMK'larını değerlendirdiğimizde ise; tedavi başlangıcına göre, istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bir azalma tespit ettik ($p<0,01$).

Tüm hastaların KİMK'larındaki azalmanın anlamlılık düzeyinin, anti-IL-12/23 ve anti-IL-17 gruplarının KİMK'larındaki azalmanın anlamlılık düzeyine göre yüksek saptanmasının; hasta sayısıyla ilişkili olduğunu, incelenen hasta sayısı arttıkça anlamlılık düzeyinin artacağını ve sonuçların rastlantısal olma ihtimalinin azalacağını düşünmekteyiz. Ayrıca literatürdeki benzer çalışmaların hem birbirleriyle, hem de bizim çalışmamızla farklı sonuçlar göstermesinin de; hem hasta sayısı ile hem de eşlik edebilecek diğer KVH risk faktörleriyle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Her ne kadar bizim çalışmamızda hastalar tedavi başlangıcında yaş, hastalık süresi, eşlik eden hastalıklar, sigara kullanımı gibi diğer KVH risk faktörleri açısından değerlendirilmiş olup, bu özellikler açısından gruplar arasında fark saptanmasa da; özellikle aterosklerotik sürece katkıda bulunan DM, HT, obezite gibi eşlik eden hastalıkların biyolojik tedavi sürecindeki değişimlerini takip etmedik. Yalnızca; hem ateroskleroz için hem de NAYKH için ortak risk faktörü olan hiperlipidemi açısından; kan lipid profilindeki değişimler incelenmiş, tedavi sonunda başlangıca göre anlamlı bir değişim olmadığını ve KİMK'lardaki değişimle korelasyon göstermediğini tespit ettik. Bu doğrultuda, biyolojik ajanların KİMK üzerine etkileri hakkında daha şeffaf verilerin elde edilebilmesi için; büyük hasta gruplarının dahil edildiği, eşlik eden aterosklerotik risk faktörlerinin tedavi sürecindeki değişimlerinin değerlendirildiği, uzun süreli randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Bunların dışında, KİMK'lardaki değişimler ile korelasyon göstermeyen başlangıç PAŞİ değerini de; tek ölçümlük PAŞİ skorunun KVH riskini değerlendirmede kullanılabilecek uygun bir parametre olmamasını destekler şekilde, biyolojik tedavilerin KİMK üzerindeki etkileriyle ilişkilendiremedik.

Tedavi başlangıcında yapılan USG incelemede, toplam 34 hastanın 12'sinde (%35,3) hepatosteatoz yok (Grade 0) iken; 14'ünde (%41,2) Grade 1, 7'sinde (%20,6) Grade 2, 1'inde de (%2,9) Grade 3 hepatosteatoz vardı. 6.ayda ise. 19 hastada (%55,9) hepatosteatoz yoktu, 11 hastada (%32,4) Grade 1 ve 4 hastada (%11,8) Grade 2 hepatosteatoz mevcuttu; hiçbir hastada da Grade 3 hepatosteatoz görülmedi. Çalışmaya dahil edilen toplam 34 hastanın ; tedavi başlangıcı ile 6. ayındaki hepatosteatoz derecelerini karşılaştırıldığımızda, istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bir azalma olduğunu tespit ettik (p=0,004).

Anti-IL-12/23 grubunda tedavi başlangıcında, toplam 7 hastanın 4'ünde (%57,1) hepatosteatoz yoktu (Grade 0); 2'sinde (%28,6) Grade 1, 1'inde (%14,3) Grade 2 hepatosteatoz vardı. 6.ayda ise 5 hastada (%71,4) hepatosteatoz yoktu; 1 hastada (%14,3) Grade 1, 1 hastada (%14,3) Grade 2 hepatosteatoz vardı. Tedavi başlangıcında ve 6.ayda hiçbir hastada Grade 3 hepatosteatoz saptanmadı. Bu grubun 6 ay sonundaki hepatosteatoz derecelerini, başlangıçtaki hepatosteatoz dereceleriyle karşılaştırdığımızda; azalma eğiliminde olduğunu gördük, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptamadık. ($p>0,05$).

Anti-TNF-alfa grubunda tedavi başlangıcında, toplam 9 hastanın 4'ünde (%44,4) hepatosteatoz yoktu (Grade 0); 4'ünde (%44,4) Grade 1, 1'inde (%11,1) Grade 2 hepatosteatoz vardı. 6.ayda ise 5 hastada (%55,6) hepatosteatoz yoktu; 3 hastada (%33,3) Grade 1, 1 hastada (%11,1) Grade 2 hepatosteatoz vardı. Tedavi başlangıcında ve 6.ayda hiçbir hastada Grade 3 hepatosteatoz saptanmadı. Bu grubun 6 ay sonundaki hepatosteatoz derecelerini, başlangıçtaki hepatosteatoz dereceleriyle karşılaştırdığımızda; azalma eğiliminde olduğunu gördük, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptamadık. ($p>0,05$).

Anti-IL-17 grubunda tedavi başlangıcında, toplam 18 hastanın 4'ünde (%22,2) hepatosteatoz yoktu (Grade 0); 8'inde (%44,4) Grade 1, 5'inde (%27,8) Grade 2 hepatosteatoz vardı (Şekil 18). 6.ayda ise 9 hastada (%50) hepatosteatoz yoktu; 7 hastada (%38,9) Grade 1, 2 hastada (%11,1) Grade 2 hepatosteatoz vardı. Bu grupta tedavi başlangıcında Grade 3 hepatosteatozu olan 1 hasta bulunmaktayken, 6. ayda Grade 3 hepatosteatozu olan hiç hasta yoktu. Bu grubun hepatosteatoz derecelerindeki değişimi karşılaştırdığımızda, 6 ay sonunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit ettik ($p=0,011$).

Anti-IL-12/23 ve anti-TNF-alfa ajan kullanan hastaların hepatosteatoz derecelerinde azalma eğilimi görülmekle birlikte anlamlı bir azalma olmazken, anti-IL-17 ajan kullananların hepatosteatoz derecelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde azalma olması nedeniyle; grupları hepatosteatoz dereceleri değişimleri açısından karşılaştırdık ve hepatosteatoz değişimleri açısından ilaç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu tespit ettik ($p=0,38$). Bu nedenle biyolojik ajan gruplarının NAYKH üzerindeki etkilerinin birbirlerinden farklı olabileceği kanaatindeyiz. Ayrıca, tüm hastaların hepatosteatoz

derecelerindeki anlamlı azalmanın da özellikle anti-IL-17 grubundaki hastalardan kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Ancak yine de; hem tespit ettiğimiz bu azalmanın kullanılan biyolojik ajanlara mı yoksa gruplardaki hastaların NAYKH ilişkili risk faktörlerindeki iyileşmeye mi bağlı olduğunu, hem de biyolojik ajan gruplarının birbirlerine üstünlüğünün olup olmadığını açıklayabilecek yeterli veriyi bu çalışmada elde edemedik. Çünkü çalışmamızda; hastaların obezite, insülin direnci, DM, MS gibi NAYKH için önemli risk faktörlerinin 6 aylık tedavi süresindeki değişimlerini takip etmedik. Sadece hastaların başlangıçta VKİ ve bel çevresi değerlerini sorguladık ve korelasyon analizlerini gerçekleştirdik. Korelasyon analizlerinde; VKİ ve bel çevresi de dahil olmak üzere hastaların bireysel özellikleriyle, hepatosteatoz derecelerindeki değişimler arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Literatürü incelediğimizde; psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik tedavilerin, psoriasisli hastalardaki NAYKH üzerine olumlu etkilerinin olduğunu belirten sadece birkaç adet çalışma mevcuttu (105,119). Bu olumlu etkinin, biyolojik ajanların; psoriasis ve NAYKH patogenezinde ortak rol oynayan TNF-alfa, IL-23, IL-17 gibi sitokinleri ve Th1, Th17 lenfositleri inhibe etmeleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (99,100,105,119). Literatür verileriyle paralel olarak, bizim çalışmamızın sonuçları da; biyolojik ajanların psoriasisli hastalardaki NAYKH üzerine olumlu etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, hem biyolojik tedavilerin NAYKH üzerindeki etkisinin olumlu yönde olduğunu kanıtlayabilmek hem de biyolojik ajan gruplarını bu yönden birbirleriyle kıyaslayabilmek için; büyük hasta gruplarının dahil edildiği, eşlik eden NAYKH risk faktörlerinin de tedavi sürecindeki değişimlerinin değerlendirildiği, uzun süreli randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir. Çünkü; her ne kadar NAYKH patogenezinde kronik inflamasyonun yeri olsa da; insülin direnci, obezite, hiperlipidemi, MS gibi faktörler NAYKH patogenezinde temel rol oynamaktadır. Ayrıca; KİMK'larındaki değişimlerle benzer şekilde, hepatosteatoz derecelerindeki değişimlerle de, başlangıç PAŞİ değerleri arasında da herhangi bir korelasyon tespit edemedik. Bu nedenle tek ölçümlük PAŞİ skorunun; biyolojik tedavilerin KVH ve NAYKH riski üzerindeki etkilerini değerlendirebilecek uygun bir parametre olmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz verilere göre; psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanların psoriatik deri lezyonlarının tedavisinin yanında, psoriasisin sistemik kronik inflamasyonla ilişkili önemli komorbiditelerinden aterosklerotik hastalıklar ve NAYKH üzerine de olumlu etkilerinin olduğunu düşünmekteyiz. Fakat; hem toplamda hem de gruplardaki hasta sayısının azlığı, farklı nedenlerle yaşanan hasta kayıpları nedeniyle gruplardaki hasta sayısının dengesiz olması, hastaların aterosklerotik hastalıklar ve NAYKH için psoriasis dışındaki diğer risk faktörlerinin çalışma sürecindeki değişimlerinin takip edilmemesi, çalışma süresinin KİMK ve hepatosteatoz derecelerindeki değişimi ortaya koymak için kısa olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Ancak yine de, çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerin; psoriasisli hastaların uzun dönemde gelişebilecek sistemik inflamasyon nedenli komorbiditelerinin önlenmesi ve/veya kontrol altında tutulabilmesi açısından, literatüre oldukça önemli bir katkıda bulunacağını ve ileride gerçekleştirilebilecek geniş kapsamlı çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1) Literatürde; psoriasisteki kronik sistemik inflamasyonu baskılayarak etki gösteren biyolojik ajanların, subklinik aterosklerozun göstergesi olan KİMK ve NAYKH varlığının göstergesi olan hepatosteatoz üzerine etkilerini inceleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur.

2) Çalışmamız; biyolojik ajan gruplarının, psoriasisin kronik sistemik inflamasyonla ilişkili önemli komorbiditelerinden ateroskleroz ve NAYKH üzerine etkilerini beraberce inceleyip, karşılaştıran ilk çalışma olması nedeniyle değerlidir.

3) Çalışma kriterlerini karşılayan hastalar, kullandıkları biyolojik ajana göre anti-IL12/23, anti-TNF-alfa ve anti-IL17 grubuna dahil edilmiştir; ilaç gruplarındaki hastaların bireysel özellikleri ve PAŞİ skorları arasında fark saptanmaması da çalışmamızın bias olasılığını en az düzeye indirmiştir.

4) Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların KİMK'ları değerlendirildiğinde; tedavinin 6. ayında, başlangıca göre istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir ($p<0,01$).

5) Anti-IL12/23 ve anti-IL-17 ajan kullanan hasta gruplarının KİMK'ları değerlendirildiğinde; tedavinin 6. ayında, başlangıca göre anlamlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir. ($p<0,05$). Ancak anti-TNF-alfa ajan kullanan hastaların KİMK'larında; 6. ayda, başlangıca göre anlamlı bir değişme saptanmamıştır($p>0,05$). Bu durumun; TNF-alfa blokörlerinin immünojenisite riskinin diğer gruplara göre görece yüksek olmasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

6) İlaç gruplarının KİMK'larındaki değişimler birbirleriyle kıyaslandığında; anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

7) Tüm hastaların hepatosteatoz dereceleri değerlendirildiğinde; tedavinin 6. ayında, başlangıca göre istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir ($p<0,01$).

8) Anti-IL-17 grubundaki hastaların hepatosteatoz derecelerinde tedavinin 6.ayında, başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Ancak anti-TNF-alfa ve anti-IL-12/23 grubundaki hastaların hepatosteatoz derecelerinde; 6. ayda, başlangıca göre anlamlı bir değişme saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu durum; biyolojik ajanların NAYKH üzerindeki etkilerinin farklı olabileceğini düşündürmekle birlikte; NAYKH ilişkili diğer faktörlerle de ilişkili olabilir.

9) İlaç gruplarının hepatosteatoz derecelerindeki değişimler birbirleriyle kıyaslandığında; ilaç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,05$). Bu farkın özellikle anti-IL-17 grubundaki anlamlı azalmadan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

10) Ancak; hepatosteatoz derecelerinde tespit edilen azalmanın kullanılan biyolojik ajanlara mı yoksa gruplardaki hastaların NAYKH ilişkili risk faktörlerindeki iyileşmeye mi bağlı olduğunu ve biyolojik ajan gruplarının birbirlerine üstünlüğünün olup olmadığını açıklayabilecek yeterli veri, bu çalışmada elde edilememiştir. Çünkü çalışmamızda; hastaların obezite, insülin direnci, DM, MS gibi NAYKH için önemli risk faktörlerinin 6 aylık tedavi süresindeki değişimleri takip edilmemiştir.

11) Hem biyolojik tedavilerin NAYKH üzerindeki etkisinin olumlu yönde olduğunu kanıtlayabilmek hem de biyolojik ajan gruplarını bu yönden birbirleriyle kıyaslayabilmek için; büyük hasta gruplarının dahil edildiği, eşlik eden NAYKH risk faktörlerinin de tedavi sürecindeki değişimlerinin değerlendirildiği, uzun süreli randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir. Çünkü; her ne kadar NAYKH patogenezinde kronik

inflamasyonun yeri olsa da; insülin direnci, obezite, hiperlipidemi, MS gibi faktörler NAYKH patogenezinde temel rol oynamaktadır.

12) Hastaların CRP, KCFT ve kan lipid profilini içeren laboratuvar parametrelerinde; tedavinin 6. ayında başlangıca göre anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0,05$). İlaç grupları arasında da; laboratuvar parametrelerinin değişimleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

13) KİMK değişimleri, hepatosteatoz derecesi değişimleri ve laboratuvar parametreleri değişimleri arasında gerçekleştirilen korelasyon analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p>0,05$).

14) Tek ölçümlük PAŞİ skorunun; biyolojik tedavilerin KVH ve NAYKH riski üzerindeki etkilerini değerlendirebilecek uygun bir parametre olmadığını düşünmekteyiz.

15) Hem toplamda hem de gruplardaki hasta sayısının azlığı, farklı nedenlerle yaşanan hasta kayıpları nedeniyle gruplardaki hasta sayısının dengesiz olması, hastaların aterosklerotik hastalıklar ve NAYKH için psoriasis dışındaki diğer risk faktörlerinin çalışma sürecindeki değişimlerinin takip edilmemesi, çalışma süresinin KİMK ve hepatosteatoz derecelerindeki değişimi ortaya koymak için kısa olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

16) Daha ileri düzey araştırmalar gerekmekle birlikte, çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre, psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanların; sistemik kronik inflamasyonu baskıladıkları için KİMK'yı ve hepatosteatozu azaltıcı etkilerinin olabileceğini, dolayısıyla da özellikle uzun vadede psoriasisin kronik sistemik inflamasyon ilişkili komorbiditelerinden aterosklerotik hastalıklar ve NAYKH üzerine de olumlu etkilerinin olabileceğini düşünmekteyiz.

17) Çalışmamızdan elde edilen veriler doğrultusunda; psoriasisli hastaların uzun dönemde gelişebilecek sistemik inflamasyon nedenli komorbiditelerinin önlenmesi ve/veya kontrol altında tutulabilmesi açısından, literatüre oldukça önemli bir katkıda bulunacağını ve ileride gerçekleştirilebilecek geniş kapsamlı çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. İçinde: Dermatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012:115-134.
2. Gudjonsson JE, Elder JT. "'Psoriasis: epidemiology'". Clinics in Dermatology 2007;25(6):535-546.
3. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. İçinde: Dermatology. 2. bs Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2000:585-610.
4. Koç E, Özdemir M, ed. İçinde: *"'Psoriasis Güncel Yaklaşımlar'"*. 1. bs; 2012.
5. Gülekon A, Adışen E. Psoriasis ve Komorbiditeler. Türkderm 2008;42(2):23-25.
6. Brito-Luna MJ, Villanueva-Quintero DG, Sandoval-Talamantes AK, Fafutis-Morris M, Graciano-Machuca O, Sanchez-Hernandez PE, vd. Correlation of IL-12, IL-22, and IL-23 in patients with psoriasis and metabolic syndrome. Preliminary report. Cytokine 2016;85:130-136.
7. Votrubova J, Juzlova K, Dzambova M, Hercogova J, Gopfertova D. Cardiovascular Comorbidities in Patients with Psoriasis: Risk Profile Including Carotide Ultrasonography Assessed in Hospital-based Case Control Study. Acta Dermatovenerol Croat 2016;24(3):187-192.
8. Kalkan G. Psoriazisde komorbiditeler: Psoriazisin sistemik hastalık olarak kabul edilmesi ve güncel yaklaşım. Türkderm 2017;51:71-77.
9. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26(2):3-11.
10. Bakirci EM, Değirmenci H, Onk OA, Demirtaş L, Akbaş EM, Hamur H, vd. Metabolik sendromlu hastalarda subklinik aterosklerozu öngörmede güncel bir ekokardiyografik parametre: Aortik yayılım hızı. MN Kardiyoloji 2014;21(4):213-221.
11. Gören B, Fen T. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 2005;25(6):841-850.
12. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, Vecchio FM, vd. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. J Hepatol 2009;51(4):778-786.
13. Doğan S, Menteşoğlu D, Atakan N, Şimşek H. Orta-şiddetli psoriazisli hastalarda karaciğer hastalıkları birlikteliğini araştıran kesitsel bir çalışma. Türkderm 2019;53(1):15-18.
14. Acıöz E, Gökdemir G. Dermatolojide Yaşam Kalitesi. Türkderm 2003;37:16-23.
15. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, vd. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol 2019;80(4):1029-1072.
16. James WD, Elston D, Berger T. İçinde: Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology. 10. bs Elsevier Health Sciences; 2006:193-201.
17. Boehncke W-H, Schön MP. "Psoriasis". The Lancet 2015;386(9997):983-994.
18. Atakan N, Dogan S. Psoriazis Sistemik Bir Hastalık Mıdır? Turk J Dermatol 2012;6(3):123-126.

19. Gürer MA, Adışen E. Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. Türkderm 2008;42(2):15-17.
20. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. J Am Acad Dermatol 2010;62(6):979-987.
21. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. İçinde: Dermatoloji. 3. bs İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:745-755.
22. AlShobaili HA, Shahzad M, Al-Marshood A, Khalil A, Settin A, Barrimah I. Genetic Background of Psoriasis. International Journal of Health Sciences 2010;4(1):23-29.
23. Van Steensel MA, Steijlen PM. Genetics of psoriasis. Clin Dermatol 1997;15(5):669-675.
24. Xhaja A, Shkodrani E, Frangaj S, Kuneshka L, Vasili E. An epidemiological study on trigger factors and quality of life in psoriatic patients. Mater Sociomed 2014;26(3):168-171.
25. Zeng J, Luo S, Huang Y, Lu Q. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. J Dermatol 2017;44(8):863-872.
26. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. Clin Dermatol 2007;25(6):606-615.
27. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. N Engl J Med 1993;328(23):1670-1674.
28. Kim GK, Del Rosso JQ. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance. J Clin Aesthet Dermatol 2010;3(1):32-38.
29. Denadai R, Teixeira FV, Steinwurz F, Romiti R, Saad-Hossne R. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF-α therapy for inflammatory bowel disease: a systematic literature review based on 222 cases. J Crohns Colitis 2013;7(7):517-524.
30. Griffiths CEM, Barker JNWN. Psoriasis. Içinde: Rook's Textbook of Dermatology. John Wiley & Sons, Ltd; 2008:115-135.
31. Ros AM, Wennersten G. Photosensitive psoriasis--clinical findings and phototest results. Photodermatol 1986;3(6):317-326.
32. Danesh M, Murase JE. The immunologic effects of estrogen on psoriasis: A comprehensive review. Int J Womens Dermatol 2015;1(2):104-107.
33. Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao A, vd. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. Rev Endocr Metab Disord 2017;18(2):195-205.
34. Aydemir EH, Sukan MY. Psoriasiste psikosomatik faktörler, psikolojik durum ve psoriasisli hastaya yaklaşım. Türkderm - Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi 2008:26-31.
35. Moon H-S, Mizara A, McBride SR. Psoriasis and psycho-dermatology. Dermatol Ther (Heidelb) 2013;3(2):117-130.
36. Devrimci-Ozguven H, Kundakci TN, Kumbasar H, Boyvat A. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000;14(4):267-271.
37. Attwa E, Swelam E. Relationship between smoking-induced oxidative stress and the clinical severity of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25(7):782-787.

38. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol 2014;170(2):304-314.
39. Zhu K-J, Zhu C-Y, Fan Y-M. Alcohol consumption and psoriatic risk: a meta-analysis of case-control studies. J Dermatol 2012;39(9):770-773.
40. Cassano N, Vestita M, Apruzzi D, Vena GA. Alcohol, psoriasis, liver disease, and anti-psoriasis drugs. Int J Dermatol 2011;50(11):1323-1331.
41. Adamzik K, McAleer MA, Kirby B. Alcohol and psoriasis: sobering thoughts. Clin Exp Dermatol 2013;38(8):819-822.
42. Lara T. Severity of Psoriasis and Body Mass Index: The Cut off are Overweight Patients rather Than Obese Ones. J Clin Exp Dermatol Res 2013;03(05). doi:10.4172/2155-9554.1000165.
43. Ricketts JR, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Nutrition and psoriasis. Clin Dermatol 2010;28(6):615-626.
44. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. Int J Mol Sci 2019;20(6):1475.
45. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, vd. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-α production. Journal of Experimental Medicine 2005;202(1):135-143.
46. Morizane S, Gallo RL. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. J Dermatol 2012;39(3):225-230.
47. Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. Trends Immunol 2013;34(4):174-181.
48. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. Semin Immunopathol 2016;38(1):11-27.
49. Rogalski C, Meyer-Hoffert U, Proksch E, Wiedow O. Human Leukocyte Elastase Induces Keratinocyte Proliferation In Vitro and In Vivo. The Journal of investigative dermatology 2002;118:49-54.
50. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. J Clin Invest 2004;113(12):1664-1675.
51. Kim HO, Kang SY, Kim JC, Park CW, Chung BY. Pediatric Psoriasis: From New Insights into Pathogenesis to Updates on Treatment. Biomedicines 2021;9(8):940.
52. Saraç G, Koca TT, Bağlan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. Northern Clinics of İstanbul 2016;3(1):79-82.
53. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. Autoimmun Rev 2014;13(4-5):490-495.
54. Gür G. Psoriyazisde Klinik Spektrum. Türkiye Klinikleri Dermatoloji - *Özel Konular* 2012;5(3):21-26.
55. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, Brodsky M, Atanelov Z, Farahnik B, vd. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. Psoriasis (Auckl) 2016;6:93-104.
56. Bachelez H. Pustular psoriasis and related pustular skin diseases. Br J Dermatol 2018;178(3):614-618.
57. Weisenseel P, Wilsmann-Theis D, Kahl C, Reich K, Mössner R. [Pustular psoriasis]. Hautarzt

2016;67(6):445-453.
58. Tüzün Y, Başaran D. Akropüstülozlar. Dermatoz 2003;2(1).
59. Şahin N, Nas K. Psöriyatik Artritte Tanı ve Klinik Takip. Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics 2014;7(3):44-50.
60. Bülbül Başkan E. Hastalık şiddetinin tanımlanması. Türkderm - Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi 2016;50(0):4-6.
61. Akyol M, Alper S, Atakan N, Bülbül Başkan E, Gürer MA, Koç E, vd. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016. Türkderm - Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi 2016;50(1):1-1.
62. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu - 2012. 46(Supp:Ozel):1-36.
63. Amatore F, Villani A-P, Tauber M, Guillot B, Viguier M, Groupe de recherche sur le psoriasis de la Société française de dermatologie. [French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults]. Ann Dermatol Venereol 2019;146(6-7):429-439.
64. Adışen E, Akyol M, Alper S, Atakan N, Borlu M, Başkan EB, vd. TÜRKİYE PSORİASİS TEDAVİ KILAVUZU 2021. www.psoriasisdernegi.org 2021. Available at: https://psoriasisdernegi.org/DATA/Uploads/files/Turkiye_Psoriasis_Tedavi_Kilavuzu_2021.pdf. Erişim Ocak 25, 2022.
65. Onsun N. Psoriasis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. TURKDERM - Turkish Archives of Dermatology and Venereology 2008;42(0):31-41.
66. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. JAMA 2020;323(19):1945-1960.
67. Alper S, Atakan N, Gürer MA, Onsun N, Özarmağan G. Güncellenmiş Türkiye Psoriasis Biyolojik Ajan Kullanım Kılavuzu. Türkderm - Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi 2010;44(2):105-112.
68. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. Clin Exp Dermatol 2000;25(2):107-110.
69. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. Clin Dermatol 2007;25(6):529-534.
70. Binus AM, Han J, Qamar AA, Mody EA, Holt EW, Qureshi AA. Associated comorbidities in psoriasis and inflammatory bowel disease. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26(5):644-650.
71. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case-control analysis. J Invest Dermatol 2009;129(11):2604-2612.
72. Ni C, Chiu MW. Psoriasis and comorbidities: links and risks. Clin Cosmet Investig Dermatol 2014;7:119-132.
73. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Am Acad Dermatol 2013;68(4):654-662.
74. Çelik R, Derviş E, Balaban D, Can G. Psoriasisli Hastalarda Metabolik Sendrom Birlikteliği. Türkderm - Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi 2010;44(4):204-208.
75. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. Clin Chim Acta 2001;303(1-2):33-39.
76. Tekin NS, Tekin IO, Barut F, Sipahi EY. Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. Mediators Inflamm

2007;2007:78454.
77. Bacchetti T, Campanati A, Ferretti G, Simonetti O, Liberati G, Offidani AM. Oxidative stress and psoriasis: the effect of antitumour necrosis factor-α inhibitor treatment. Br J Dermatol 2013;168(5):984-989.
78. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, Ma F, Martinez L, Federman DG. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. Arch Dermatol 2009;145(6):700-703.
79. Tokgözoğlu L. [Atherosclerosis and the role of inflammation]. Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir 2009.
80. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. Am J Med 2004;116 Suppl 6A:9S-16S.
81. Boehncke W-H, Boehncke S, Tobin A-M, Kirby B. The "psoriatic march": a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. Exp Dermatol 2011;20(4):303-307.
82. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA 2006;296(14):1735-1741.
83. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Am Heart Assoc 2013;2(2):e000062.
84. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, vd. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2012;33(13):1635-1701.
85. Bulur I, Tokmak TT, Erdoğan HK, Şaş S, Çevikalp Ö. Psoriasis Vulgaris Hastalarında Subklinik Ateroskleroz Gelişiminin Karotid Arter Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi. 2013:9.
86. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation 2007;115(4):459-467.
87. Troitzsch P, Paulista Markus MR, Dörr M, Felix SB, Jünger M, Schminke U, vd. Psoriasis is associated with increased intima-media thickness--the Study of Health in Pomerania (SHIP). Atherosclerosis 2012;225(2):486-490.
88. Yiu K-H, Yeung C-K, Zhao C-T, Chan JC, Siu C-W, Tam S, vd. Prevalence and extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis. J Intern Med 2013;273(3):273-282.
89. Eder L, Jayakar J, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, Pereira D, Chandran V, vd. The burden of carotid artery plaques is higher in patients with psoriatic arthritis compared with those with psoriasis alone. Ann Rheum Dis 2013;72(5):715-720.
90. Eder L, Chandran V, Gladman DD. The Framingham Risk Score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. Ann Rheum Dis 2014;73(11):1990-1996.

91. Pm R, N R, L R, Je B, Nr C. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. The New England journal of medicine 2002;347(20). doi:10.1056/NEJMoa021993.
92. S B, V L, R A. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 2014;28(6). doi:10.1111/jdv.12257.
93. P G, S F, Mv G, G G. Usefulness of the framingham risk score in patients with chronic psoriasis. The American journal of cardiology 2010;106(12). doi:10.1016/j.amjcard.2010.08.016.
94. Prodanovich S, Prodanowich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, vd. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. J Am Acad Dermatol 2005;52(2):262-267.
95. Wu JJ, Poon K-YT. Association of gender, tumor necrosis factor inhibitor therapy, and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol 2013;69(4):650-651.
96. Strober B, Teller C, Yamauchi P, Miller JL, Hooper M, Yang Y-C, vd. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. Br J Dermatol 2008;159(2):322-330.
97. Ganzetti G, Campanati A, Offidani A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: So far, so near. World J Hepatol 2015;7(3):315-326.
98. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, vd. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002;123(3):745-750.
99. Prussick RB, Miele L. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a consequence of systemic inflammatory burden? Br J Dermatol 2018;179(1):16-29.
100. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. J Hepatol 2009;51(4):758-764.
101. Ramos AN, de Oliveira Rocha B, de Almeida Rêgo VRP, Follador I, de Oliveira MFSP. The linkage between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease: a literature review. Acta Dermatovenerol Croat 2014;22(2):132-136.
102. Dağ İ, Öğretmen Z, Çakir DÜ, Reşorlu M. Psoriasisli Hastalarda Serum Visfatin Düzeyleri Ve Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı Varlığının Metabolik Sendrom Ve Komponentleriyle İlişkisi The Relation of Serum Visfatin Level and Non-Alcoholic Liver Disease with Metabolic Syndrome and Its Components. Bozok Tıp Dergisi 2018;8(1):52-58.
103. 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;40(7):722-727.
104. 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;17(2):217.
105. Egeberg A, Gisondi P, Carrascosa J m., Warren R b., Mrowietz U. The role of the interleukin-23/Th17 pathway in cardiometabolic comorbidity associated with psoriasis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2020;34(8):1695-1706.
106. Paquissi FC. Immune Imbalances in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From General Biomarkers and Neutrophils to Interleukin-17 Axis Activation and New Therapeutic Targets. Front *Immunol* 2016;7:490.

107. Observational studies | Study Designs | The EQUATOR Network. Available at: https://www.equator-network.org/?post_type=eq_guidelines&eq_guidelines_study_design=observational-studies&eq_guidelines_clinical_specialty=0&eq_guidelines_report_section=0&s=+strobe+extension. Erişim Mart 27, 2022.
108. Balci DD, Balci A, Karazincir S, Ucar E, Iyigun U, Yalcin F, vd. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23(1):1-6.
109. Martinez-Lopez A, Blasco-Morente G, Perez-Lopez I, Tercedor-Sanchez J, Arias-Santiago S. Studying the effect of systemic and biological drugs on intima-media thickness in patients suffering from moderate and severe psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32(9):1492-1498.
110. Jókai H, Szakonyi J, Kontár O, Marschalkó M, Szalai K, Kárpáti S, vd. Impact of effective tumor necrosis factor-alfa inhibitor treatment on arterial intima-media thickness in psoriasis: results of a pilot study. J Am Acad Dermatol 2013;69(4):523-529.
111. Marovt M, Marko PB, Pirnat M, Ekart R. Effect of biologics targeting interleukin-23/-17 axis on subclinical atherosclerosis: results of a pilot study. Clin Exp Dermatol 2020;45(5):560-564.
112. Piros ÉA, Szabó Á, Rencz F, Brodszky V, Szalai K, Galajda N, vd. Impact of Interleukin-17 Inhibitor Therapy on Arterial Intima-media Thickness among Severe Psoriatic Patients. Life (Basel) 2021;11(9):919.
113. Lockshin B, Balagula Y, Merola JF. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis. Journal of the American Academy of Dermatology 2018;79(2):345-352.
114. Prussick R, Prussick L, Nussbaum D. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis. J Clin Aesthet Dermatol 2015;8(3):43-45.
115. Schramm C, Schneider A, Marx A, Lohse AW. Adalimumab Could Suppress the Activity of Non Alcoholic Steatohepatitis (NASH). Z Gastroenterol 2008;46(12):1369-1371.
116. Enany B, El Zohiery AK, Elhilaly R, Badr T. Carotid intima-media thickness and serum leptin in psoriasis. Herz 2012;37(5):527-533.
117. Mazlan SA, bin Mohamed Said MS, Hussein H, binti Shamsuddin K, Shah SA, Basri H. A study of intima media thickness and their cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis. Acta Medica (Hradec Kralove) 2009;52(3):107-116.
118. El-Mongy S, Fathy H, Abdelaziz A, Omran E, George S, Neseem N, vd. Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: a potential association. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24(6):661-666.
119. Vilarrasa E, Puig L. Psoriasis: Biologic treatment and liver disease. World Journal of Dermatology 2014;3(4):76-85.