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

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PSÖRİAZİS HASTALARINDA IL-17 İNHİBİSYONUNUN KARDİYOVASKÜLER RİSK PARAMETRELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ : ATEROJENİK PLAZMA İNDEKSİ VE FRAMİNGHAM RİSK SKORU DEĞERLENDİRMESİ

Dr. Yağmur Sungur

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul /2026

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

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PSÖRİAZİS HASTALARINDA IL-17 İNHİBİSYONUNUN KARDİYOVASKÜLER RİSK PARAMETRELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ : ATEROJENİK PLAZMA İNDEKSİ VE FRAMİNGHAM RİSK SKORU DEĞERLENDİRMESİ

Dr. Yağmur Sungur

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Göknur Özaydın Yavuz

İstanbul /2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma ayrıcalığı bulduğum, bilimsel bakış açısı ve akademik rehberliği ile mesleki gelişimime önemli katkılar sağlayan; tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesi sürecinde kıymetli görüşleri ve desteği ile yol gösteren tez danışmanım sayın Prof. Dr. Göknur Özaydın Yavuz'a**,**

Eğitimim boyunca kıymetli bilgi ve tecrübelerinden faydalanarak çok şey öğrendiğim, tez sürecimde daima desteklerini hissettiğim, hayatımın en zor zamanlarında yanımda olan değerli hocam Doç. Dr. İbrahim Halil Yavuz'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden istifade etme ayrıcalığı bulduğum, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım, Prof. Dr. Zafer Türkoğlu, Prof. Dr. Derya Uçmak, Prof. Dr. Ezgi Aktaş, Dr. Öğr. Üyesi Harbiye Dilek Canat, Dr. Öğr. Üyesi Nazlı Caf, Uzm. Dr. Onur Gökalp, Uzm.Dr. Hediye Eker, Dr. Öğr. Üyesi Ozan Erdem'e

Uzmanlık eğitimim süresince her koşulda yanımda olan, zorlu süreçleri birlikte aşma fırsatı bulduğum ve desteklerini her zaman hissettiğim değerli mesai arkadaşlarım, Dr. İkram Kevser Atilla, Dr. Seyfettin Mahir Koçak, Dr. İrem Akalan Akpınar, Dr. İpek Özçelik' e,

Çalışma ortamımızı daha güzel hale getiren Tuğçe Gedik, Zeynep Portakal, Asya Yünkül, Zeynep Arslan ve kliniğimizde çalışan diğer mesai arkadaşlarıma,

Kızları olmaktan her daim gurur duyduğum, bugünlere gelmemi sağlayan, elimi hiç bırakmayan annem Nihal Sungur, babam Mustafa Sungur'a,

İyi günde kötü günde her zaman benim yanımda olan canım kardeşim Feyzanur Sungur'a, kuzenlerim başta olmak üzere geniş ailemin tüm fertlerine,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... İ
ÖZET V
ABSTRACT ..... Vİİİ
KISALTMALAR ..... Xİ
TABLO LİSTESİ ..... Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. PSÖRİAZİS 3
2.1.1. TANIM 3
2.1.2. TARİHÇE 3
2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ 4
2.1.4. ETİYOLOJİ 5
2.1.4.1. Genetik faktörler 5
2.1.4.2. Enfeksiyonlar 6
2.1.4.3. İlaçlar 7
2.1.4.5. Endokrin ve metabolik faktörler 7
2.1.4.6. Yaşam tarzına ilişkin faktörler 8
2.1.5. PATOGENEZ 9
2.1.6. KLİNİK ÖZELLİKLER 11
2.1.6.1. Psöriazis vulgaris (Kronik plak psöriazis) 11
2.1.6.2. Guttat psöriazis 12
2.1.6.3. Eritrodermik psöriazis 13
2.1.6.4. İnvers (İntertrijinöz) psöriazis 14
2.1.6.5. Psöriatik artrit 14
2.1.6.6. Püstüler psöriazis 15
2.1.6.7.1. Generalize püstüler psöriazis (Von Zumbusch) 15
2.1.6.7.2. İmpetigo herpetiformis 15
2.1.6.7.3. Palmoplantar püstüloz (PPP) 16
2.1.6.7.4. Hallopeau'nun akrodermatitis kontinuası 16
2.1.6.8. Tırnak psöriazisi 16
2.1.6.9. Saçlı deri ve oral mukoza tutulumu 16
2.1.7. HİSTOPATOLOJİ 17
2.1.8. AYIRICI TANI 18

2.1.9. EŞLİK EDEN KOMORBİD HASTALIKLAR 19
2.1.9.1. Obezite 19
2.1.9.2. Diyabetes mellitus 20
2.1.9.3. Hipertansiyon 21
2.1.9.4. Metabolik sendrom 21
2.1.9.5. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) 23
2.1.9.6. Maligniteler 23
2.1.9.7. İnflamatuar bağırsak hastalığı 24
2.1.9.8. Duygudurum bozuklukları 25
2.1.9.9. Obstrüktif uyku apne sendromu ve diğer otoimmün hastalıklar 25
2.1.10. PSÖRİAZİS ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 26
2.1.11.TEDAVİ 27
2.1.11.1. Topikal tedaviler 27
2.1.11.1.1. Topikal kortikosteroidler 28
2.1.11.1.2. D vitamini analogları 29
2.1.11.1.3. Kalsinörin inhibitörleri 30
2.1.11.1.4. Retinoidler (Tazaroten) 31
2.1.11.1.5. Antralin (Ditranol) 31
2.1.11.1.6. Salisilik asit 31
2.1.11.1.7. Katran 32
2.1.11.1.8. Emoliyentler ve nemlendiriciler 32
2.1.11.1.9. Yeni topikal ajanlar 32
2.1.11.3. Sistemik konvansiyonel tedaviler 33
2.1.11.3.1.Fototerapi 33
2.1.11.3.2. Metotreksat 34
2.1.11.3.3. Asitretin 35
2.1.11.3.4. Siklosporin 36
2.1.11.3.5. Apremilast 36
2.1.11.3.6. Fumarik asit esterleri 37
2.1.11.4. Biyolojik ajanlar 37
2.1.11.4.1. Etanersept 38
2.1.11.4.2. İnfliksimab 39
2.1.11.4.3. Adalimumab 39
2.1.11.4.4. Sertolizumab pegol 39
2.1.11.4.5. Ustekinumab 40

2.1.11.4.6. Sekukinumab 40
2.1.11.4.7. İksekizumab 41
2.1.11.4.8. Brodalumab 42
2.1.11.4.9. Bimekizumab 42
2.1.11.4.10. Guselkumab 43
2.1.11.4.11. Risankizumab 44
2.1.11.4.12. Tildrakizumab 44
2.1.11.4.13. Mirikizumab 45
2.2. PSÖRİYAZİS, KRONİK SİSTEMİK İNFLAMASYON VE ATEROSKLEROTİK YÜK 45
2.3. KARDİYOVASKÜLER RİSK DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ 48
2.3.1. FRAMİNGHAM RİSK SKORU 48
2.3.2. ATEROJENİK PLASMA İNDEKSİ 51
3. GEREÇ VE YÖNTEM 54
3.1. ETİK KURUL 54
3.2. ÇALIŞMA PLANI 54
3.2.1. HASTA SEÇİMİ 55
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 56
4. BULGULAR 58
5. TARTIŞMA 75
6. SONUÇ 87
7. KAYNAKLAR 89

ÖZET

Giriş ve Amaç: Psöriazis kronik, immün aracılı ve sistemik inflamasyon ile karakterize bir hastalık olup yalnızca deri bulguları ile sınırlı kalmayıp kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere çeşitli komorbiditelerle ilişkilidir. Psöriaziste kronik inflamasyonun endotelyal disfonksiyon, lipid metabolizması bozuklukları ve aterosklerotik süreçler üzerindeki etkisi giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Bu nedenle psöriazis hastalarında kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi hastalık yönetiminin önemli bir bileşeni haline gelmiştir. Kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan Framingham Risk Skoru (FRS), klasik risk faktörlerini temel almakla birlikte inflamasyonu doğrudan yansıtmaması nedeniyle kronik inflamatuar hastalıklarda bazı sınırlılıklara sahiptir. Buna karşılık aterojenik plazma indeksi (AIP) aterojenik lipoprotein profilini yansıtan ve kardiyovasküler risk değerlendirmesinde duyarlı bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. Psöriazis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar, özellikle IL-17 inhibitörleri, inflamatuar süreci baskılayarak hem dermatolojik iyileşme sağlamakta hem de kardiyometabolik parametreler üzerinde potansiyel etkiler oluşturabilmektedir. Bu çalışmada orta şiddetli plak tip psöriazis hastalarında IL-17 inhibitörü tedavisinin aterojenik plazma indeksi ve Framingham risk skoru üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif gerçek yaşam çalışmasına Ocak 2020 – Aralık 2025 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği polikliniğinde takip edilen ve histopatolojik olarak psöriazis tanısı doğrulanmış hastalar dahil edildi. Çalışmaya topikal ve sistemik konvansiyonel tedavilere yanıt alınamayan veya kısmi yanıt alınan, başlangıç Psoriasis Area and Severity Index (PASI) skoru ≥10 olan ve IL-17 inhibitörü tedavisi (sekukinumab ve iksekizumab) başlanan hastalar alındı. Daha önce herhangi bir biyolojik tedavi kullanmamış toplam 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar parametreleri hasta dosyalarından geriye dönük olarak elde edildi. Tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında trigliserid ve HDL kolesterol düzeyleri kullanılarak aterojenik plazma indeksi hesaplandı. Aynı zaman noktalarında Framingham risk skoru için gerekli parametreler kaydedilerek 10

yıllık kardiyovasküler risk yüzdesi hesaplandı. Tedavi yanıtı PASI skorları kullanılarak değerlendirildi ve hastalar PASI yanıt düzeylerine göre alt gruplara ayrıldı. İstatistiksel analizler SPSS programı kullanılarak yapıldı ve anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın yaş ortalaması 48,92±11,56 yıl olup hastaların %54'ü kadındı. Sekukinumab ve iksekizumab grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı. Tedavi sonrası klinik etkinlik açısından başlangıç medyan PASI skoru 24 (19–29) iken 6. ayda 4 (2–8) olarak saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$; $r=-0,87$). Lipid parametrelerinde anlamlı iyileşmeler gözlendi. Total kolesterol 209 mg/dl'den 190,5 mg/dl'ye, trigliserid 162,5 mg/dl'den 127,5 mg/dl'ye düşerken HDL kolesterol 44,5 mg/dl'den 50 mg/dl'ye yükseldi (tüm parametreler için $p<0,001$). Sistolik kan basıncı 120 mmHg'den 110 mmHg'ye geriledi ($p=0,016$). Kardiyovasküler risk değerlendirmesinde Framingham risk skoru medyan %5,8'den %4,2'ye düşerken ($p<0,001$; $r=-0,55$), AIP 0,22'den 0,05'e geriledi ($p<0,001$; $r=-0,82$). Tedavi yanıtı analizinde hastaların %32'si PASI90, %68'i PASI75 ve %94'ü PASI50 yanıtına ulaştı. PASI90 yanıtı elde eden hastalarda kardiyovasküler risk skorundaki azalma daha belirgin bulundu ($p=0,006$). Framingham kardiyovasküler risk sınıflaması incelendiğinde düşük risk grubundaki hasta oranı %72'den %78'e yükselirken, yüksek risk grubundaki oran %8'den %4'e geriledi. AIP sınıflamasında ise başlangıçta hastaların %50'si yüksek risk grubunda yer alırken tedavi sonrası bu oran %30'a düşmüş ve risk dağılımındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,007$). IL-17 inhibitörü alt grup analizlerinde her iki tedavinin PASI skorlarında güçlü ve benzer klinik etkinlik sağladığı görülürken kardiyometabolik parametrelerdeki değişimlerin çoğunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışma, IL-17 inhibitörü tedavisi alan psöriazis hastalarında dermatolojik iyileşmeye paralel olarak lipid profili, aterojenik plazma indeksi ve Framingham risk skorunda anlamlı iyileşmeler meydana geldiğini göstermektedir. Özellikle AIP'de gözlenen belirgin azalma, IL-17 inhibitörlerinin aterojenik lipoprotein profili üzerinde olumlu etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir. Klinik yanıtın derinliği ile kardiyovasküler risk skorundaki iyileşme arasındaki ilişki,

psöriaziste inflamasyon kontrolünün sistemik risk profili üzerinde de etkili olabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, psöriazis yönetiminde kardiyometabolik risk faktörlerinin değerlendirilmesinin önemini vurgulamakta ve biyolojik ajan seçiminde hastaya özgü risk profilinin dikkate alınmasının kişiselleştirilmiş biyolojik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Daha geniş örneklemli ve uzun süreli prospektif çalışmalarla bu ilişkinin doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Psöriazis, IL-17 inhibitörleri, aterojenik plazma indeksi, Framingham risk skoru, kardiyovasküler risk, PASI

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is a chronic immüne mediated inflammatory disease that extends beyond cutaneous involvement and is associated with several systemic comorbidities, particularly cardiovascular disease. Increasing evidence suggests that chronic systemic inflammation in psoriasis contributes to endothelial dysfunction, alterations in lipid metabolism, and the development of atherosclerosis. Therefore, evaluation of cardiovascular risk has become an important component of psoriasis management. The Framingham Risk Score (FRS) is widely used for cardiovascular risk assessment; however, because it is primarily based on traditional risk factors, it may have limitations in chronic inflammatory diseases where systemic inflammation plays a critical role. In contrast, the Atherogenic Index of Plasma (AIP) reflects the atherogenic lipoprotein profile and has emerged as a sensitive biomarker for cardiovascular risk assessment. Biological agents used in psoriasis treatment, particularly IL-17 inhibitors, suppress systemic inflammation and may exert beneficial effects not only on skin lesions but also on cardiometabolic parameters. The aim of this study was to evaluate the effects of IL-17 inhibitor therapy on the Atherogenic Index of Plasma and Framingham Risk Score in patients with moderate to severe plaque psoriasis.

Materials and Methods: This retrospective real-world study included patients who were followed at the Dermatology and Venereology outpatient clinic of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital between January 2020 and December 2025 and had histopathologically confirmed psoriasis. Patients who had inadequate or partial response to conventional treatments (topical and systemic therapies), had a baseline Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score ≥10, and were treated with IL-17 inhibitors (secukinumab or ixekizumab) were included in the study. A total of 50 patients who had not previously received any biological therapy were enrolled. Demographic characteristics, clinical data, and laboratory parameters were obtained retrospectively from patient records. The Atherogenic Index of Plasma (AIP) was calculated using triglyceride and HDL cholesterol levels measured before treatment and at month 6. At the same time points, parameters required for calculating the Framingham Risk Score were recorded to estimate the 10 year cardiovascular risk.

Treatment response was evaluated using PASI scores and patients were categorized according to PASI response levels. Statistical analyses were performed using SPSS software, and a p value <0.05 was considered statistically significant.

Results: The mean age of the 50 patients included in the study was 48.92 ± 11.56 years, and 54% of the patients were female. There was no statistically significant difference between the secukinumab and ixekizumab groups in terms of age and sex distribution. In terms of clinical efficacy, the median PASI score decreased from 24 (19–29) at baseline to 4 (2–8) at month 6, and this reduction was statistically significant ($p<0.001$; $r=-0.87$). Significant improvements were also observed in lipid parameters. Total cholesterol decreased from 209 mg/dL to 190.5 mg/dL, triglycerides decreased from 162.5 mg/dL to 127.5 mg/dL, while HDL cholesterol increased from 44.5 mg/dL to 50 mg/dL ($p<0.001$ for all parameters). Systolic blood pressure decreased from 120 mmHg to 110 mmHg ($p=0.016$). In the cardiovascular risk assessment, the median Framingham Risk Score decreased from 5.8% to 4.2% ($p<0.001$; $r=-0.55$), while the Atherogenic Index of Plasma (AIP) decreased from 0.22 to 0.05 ($p<0.001$; $r=-0.82$). In the treatment response analysis, 32% of the patients achieved PASI90, 68% achieved PASI75, and 94% achieved PASI50 response. The reduction in cardiovascular risk score was significantly greater in patients who achieved PASI90 response ($p=0.006$). According to the Framingham cardiovascular risk classification, the proportion of patients in the low-risk group increased from 72% to 78%, whereas the proportion in the high-risk group decreased from 8% to 4%. Similarly, in the AIP classification, 50% of the patients were in the high-risk group at baseline, which decreased to 30% after treatment, and this change in risk distribution was statistically significant ($p=0.007$). In the IL-17 inhibitor subgroup analyses, both treatments demonstrated strong and comparable clinical efficacy in terms of PASI improvement, and no statistically significant difference was observed between the groups in most cardiometabolic parameters.

Conclusion: This study demonstrates that IL-17 inhibitor therapy in patients with psoriasis is associated with significant improvements not only in dermatological disease activity but also in lipid profile, Atherogenic Index of Plasma, and Framingham Risk Score. The marked reduction in AIP suggests that IL-17 inhibition

may have beneficial effects on the atherogenic lipoprotein profile. The observed association between the depth of clinical response and improvement in cardiovascular risk scores further supports the potential systemic benefits of effective inflammation control in psoriasis. These findings highlight the importance of evaluating cardiometabolic risk factors in psoriasis management and suggest that consideration of individual cardiovascular risk profiles when selecting biological therapy may contribute to the development of **personalized biologic treatment strategies**. Further large-scale prospective studies are needed to confirm these findings.

Keywords: Psoriasis, IL-17 inhibitors, Atherogenic Index of Plasma, Framingham Risk Score, cardiovascular risk, PASI.

KISALTMALAR

ACE : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AIP : Aterojenik Plazma İndeksi
AKŞ : Açlık Kan Şekeri
ALT : Alanin Aminotransferaz
AST : Aspartat Aminotransferaz
BMI : Body Mass Index
CD : Cluster of Differentiation
CRP : C-Reaktif Protein
DBP : Diyastolik Kan Basıncı
DIF : Distal İnterfalangeal
DM : Diyabetes Mellitus
DNA : Deoksiribonükleik Asit
ERASPEN : European Rare and Severe Psoriasis Expert Network
ESR : Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FRS : Framingham Risk Skoru
GLP-1 : Glukagon Benzeri Peptid-1
GPP : Generalize Püstüler Psöriazis
GWAS : Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HIV : Human Immunodeficiency Virus
HLA : Human Leukocyte Antigen
IBH : İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
IFN : İnterferon
IgE : İmmünoglobulin E
IL : İnterlökin
IMID : İmmün Aracılı İnflamatuar Hastalıklar
JAK2 : Janus Kinaz 2
KAH : Koroner Arter Hastalığı
LCE : Late Cornified Envelope
LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein

LL37 : Katelisidin LL-37

MAPK : Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz

MHC : Majör Histokompatibilite Kompleksi

MetS : Metabolik Sendrom

NAPSI : Nail Psoriasis Severity Index

NASH : Non-Alkolik Steatohepatit

NAYKH : Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NF-κB : Nükleer Faktör kappa B

OUAS : Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

PASI : Psoriasis Area and Severity Index

PASI90 : Psoriasis Area and Severity Index %90 Yanıt

PPP : Palmoplantar Püstüloz

PSORS : Psoriasis Susceptibility

PsA : Psöriatik Artrit

RAAS : Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

RNA : Ribonükleik Asit

SBP : Sistolik Kan Basıncı

SGLT-2 : Sodyum-Glukoz Kotransporter-2

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

STAT3 : Signal Transducer and Activator of Transcription 3

TG : Trigliserid

Th : T Helper

TNF-α : Tümör Nekroz Faktör-alfa

TYK2 : Tirozin Kinaz 2

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Demografik Bilgilerin Gruplarda Karşılaştırılması 58
Tablo 2. Klinik Parametrelerin Cinsiyete Göre 0. Ay ve 6. Ay Karşılaştırması 59
Tablo 3. FRS Sınıflamasının 0. Ay ve 6. Ay Karşılaştırması 60
Tablo 4. AIP Sınıflamasının 0. Ay ve 6. Ay Karşılaştırması 60
Tablo 5. Klinik Parametrelerin 0. Ay ve 6. Ay Karşılaştırması 61
Tablo 6. Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin 0. Ay ve 6. Ay Karşılaştırması 63
Tablo 7. Klinik Parametrelerin IL17 inhibitörüne Göre 0. Ay ve 6. Ay Karşılaştırması..... 64
Tablo 8. Klinik Parametrelerin Δ (0→6 Ay Değişim) Değerlerinin İksekizumab ve Sekukinumab Grupları Arasında Karşılaştırması..... 67
Tablo 9. Klinik Parametrelerdeki Değişimlerin (Δ) Birbirleri ile Korelasyonu..... 69
Tablo 10. Psoriazis Hastalarında IL-17 İnhibitörü Tedavisinin FRS Üzerindeki Etkisini Gösteren Çoklu Regresyon Analizi 70
Tablo 11. Psoriazis Hastalarında IL-17 İnhibitörü Tedavisinin Aterojenik Plazma İndeksi (AIP) Üzerindeki Etkisini Gösteren Çoklu Regresyon Analizi..... 72
Tablo 12. PASI90 Bilgilerin Gruplarda Karşılaştırılması 73
Tablo 13. Klinik Parametrelerin Δ (0→6 Ay Değişim) Değerlerinin PASI90 Grupları Arasında Karşılaştırması 73
Tablo 14. PASI Yanıtlarının İncelenmesi 74

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriazis, keratinosit hiperproliferasyonu ve anormal epidermal diferansiyasyon ile karakterize, immün aracılı kronik inflamatuar bir deri hastalığıdır. Dünya genelinde yaygın görülen bu hastalığın prevalansı coğrafi bölgelere göre değişmekle birlikte genel popülasyonda yaklaşık %1–3 civarında bildirilmektedir. Klinik olarak en sık plak tipinde görülmekte olup keskin sınırlı eritemli ve skuamlı plaklarla karakterizedir ve sıklıkla saçlı deri, sakral bölge ile ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde yerleşmektedir (1).

Son yıllarda psöriazisin yalnızca deriyi etkileyen bir hastalık olmadığı, sistemik inflamasyon ile ilişkili çok sayıda komorbidite ile birliktelik gösterdiği ortaya konmuştur. Özellikle metabolik sendrom, obezite, diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıkların psöriazis hastalarında daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Büyük popülasyon temelli çalışmalar psöriazis hastalarında miyokard enfarktüsü ve diğer kardiyovasküler olayların riskinin artmış olabileceğini göstermiştir (2). Bu nedenle psöriazis günümüzde sistemik inflamatuar bir hastalık olarak kabul edilmekte ve hastaların kardiyovasküler açıdan değerlendirilmesi önem kazanmaktadır.

Psöriazis patogenezinde merkezi rol oynayan IL-23/Th17 immün aksı, hastalıkta ortaya çıkan inflamatuar sürecin temel belirleyicilerinden biridir. Bu yolakta yer alan IL-17 sitokini**,** keratinosit proliferasyonu ve inflamatuar hücre infiltrasyonunu artırmakta; ayrıca endotelyal disfonksiyon ve vasküler inflamasyon gibi ateroskleroz gelişiminde rol oynayan mekanizmalarla da ilişkilendirilmektedir (3). İnflamasyon ve ateroskleroz arasındaki ilişki uzun süredir bilinmekte olup aterosklerozun kronik inflamatuar bir süreç olduğu gösterilmiştir (4). Bu ortak patofizyolojik mekanizmalar, psöriazis ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin biyolojik temelini açıklamaktadır.

Psöriazis hastalarında kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi klinik açıdan önem taşımaktadır. Bu amaçla en yaygın kullanılan yöntemlerden biri Framingham Risk Skoru olup yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, kan basıncı ve lipid parametreleri gibi

klasik risk faktörlerine dayanarak bireylerde gelecekte gelişebilecek koroner kalp hastalığı riskini tahmin etmek amacıyla geliştirilmiştir (5). Bununla birlikte kronik inflamatuar hastalıklarda kardiyovasküler riskin yalnızca klasik risk faktörleri ile değerlendirilmesinin yetersiz kalabileceği düşünülmektedir.

Bu nedenle son yıllarda lipid parametrelerinden türetilen yeni biyobelirteçler kardiyovasküler risk değerlendirmesinde araştırılmaktadır. Bunlardan biri olan aterojenik plazma indeksi , trigliserid ile HDL kolesterol oranının logaritmik dönüşümü ile hesaplanan bir parametre olup ateroskleroz ile ilişkili lipid profillerini yansıttığı ve kardiyovasküler risk değerlendirmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir (6).

Psöriazis tedavisinde patogenezde rol oynayan sitokinlerin hedeflenmesi ile biyolojik tedaviler geliştirilmiştir. Özellikle IL-17 inhibitörleri orta ve ağır şiddetli psöriazis tedavisinde yüksek klinik etkinlik göstermektedir. Klinik çalışmalar ve metaanalizler, bu ajanların majör kardiyovasküler olaylar açısından genel olarak nötr bir güvenlik profiline sahip olduğunu göstermektedir (7). Bununla birlikte bu tedavilerin kardiyovasküler risk belirteçleri üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada, psöriazis tanısı ile IL-17 inhibitörü tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki kardiyovasküler riskin Framingham Risk Skoru ve aterojenik plazma indeksi kullanılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca tedaviye verilen klinik yanıt ile kardiyovasküler risk göstergeleri arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PSÖRİAZİS

2.1.1. Tanım

Psöriazis; genetik yatkınlık ile çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan kronik seyirli ve immün aracılı inflamatuar bir hastalıktır. Klinik olarak keskin sınırlı, eritemli zemin üzerinde yerleşen, gümüşi beyaz skuamlı papül ve plaklarla karakterizedir (8). Lezyonlar en sık saçlı deri ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde simetrik dağılım gösterirken intertriginöz alanlar da hastalık sürecine dâhil olabilmektedir (1, 9).

Hastalık alevlenme ve remisyon dönemleriyle seyretmekte olup yalnızca deri bulgularıyla sınırlı değildir. Psöriatik artrit ve metabolik sendrom başta olmak üzere çeşitli sistemik komorbiditelerle birliktelik gösterebilmektedir (8). Güncel yaklaşımlarda psöriazis, artmış aterosklerotik kardiyovasküler risk ile ilişkili sistemik inflamatuar bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (10).

2.1.2. Tarihçe

Psöriazis, tanımlanması ve sınıflandırılması yüzyıllar boyunca değişim göstermiş bir dermatozdur. Antik Yunan döneminde deri hastalıkları, bugünkü klinik ayrımlardan oldukça farklı bir biçimde, “psora”, “lepra” ve “liken” başlıkları altında toplanmıştır. Bu sınıflandırmada “psora” terimi kaşıntılı ve skuamlı dermatozları ifade etmekteydi. Hipokrat, inflamatuar ve pullanma ile seyreden deri hastalıklarını tanımlayan ilk hekimlerden biri olup bu tabloları geniş bir psora kavramı içinde değerlendirmiştir. Roma döneminde Celsus hastalığı impetigo grubu içerisinde ele alırken, Galen “psöriazis” terimini kullanmış; ancak onun tarif ettiği klinik tablonun günümüzde seboreik dermatit ile daha uyumlu olabileceği düşünülmektedir (11). Bu durum, psöriazisin uzun süre diğer skuamlı dermatozlarla karıştırıldığını göstermektedir.

Psöriazisin ayrı ve özgün bir klinik antite olarak kabul edilmesi 19. yüzyıla dayanmaktadır. Robert Willan, hastalığın lepra ile aynı olmadığını ortaya koymuş ve diz dirsek yerleşimli, keskin sınırlı, eritemli ve skuamlı plakları sistematik biçimde

tanımlamıştır. Ferdinand von Hebra ise 1841 yılında lepra terimini dışlayarak hastalığı bağımsız bir dermatolojik varlık olarak "psoriasis" adıyla sınıflandırmış ve modern nosolojideki yerini belirlemiştir (12).

Takip eden yıllarda hastalığın klinik ve histopatolojik özellikleri daha ayrıntılı biçimde ortaya konmuştur. Auspitz'in skuam kaldırıldığında ortaya çıkan noktasal kanamayı tanımlaması, Köbner'in travma sonrası lezyon gelişimini göstermesi, Munro'nun stratum korneum içindeki nötrofil koleksiyonlarını tarif etmesi ve Von Zumbusch'un püstüler formu tanımlaması, psöriazisin yalnızca morfolojik değil, aynı zamanda patofizyolojik özelliklerinin de anlaşılmasına katkı sağlamıştır (13, 14, 15).

Bu tarihsel gelişim süreci, psöriazisin başlangıçta diğer skuamlı dermatozlarla karıştırılan bir tablo iken zamanla klinik gözlem, fenomen tanımlamaları ve histopatolojik incelemeler sayesinde özgül ve sistematik bir hastalık olarak konumlandırıldığını göstermektedir.

2.1.3. Epidemiyoloji

Psöriazis, küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olup yaklaşık 60 milyondan fazla bireyi etkilediği bildirilmektedir (16). Genel kabul gören ortalama prevalans yaklaşık %2 olmakla birlikte, popülasyon temelli çalışmalar incelendiğinde bu oranın %0,09 ile %5,1 arasında değiştiği görülmektedir (10, 17). Erişkin popülasyonda bildirilen prevalans aralığı %0,51–%11,43 iken, çocukluk çağında bu oran %0–%1,37 düzeyindedir (17). Bu farklılıklar, hem yaşa bağlı immünolojik dinamikler hem de genetik ve çevresel etkileşimler ile açıklanmaktadır (1, 18).

Coğrafi dağılım değerlendirildiğinde psöriazisin homojen bir dağılım göstermediği dikkat çekmektedir. Avrupa ve Kuzey Amerikada daha yüksek prevalans oranları bildirilirken, Asya ve Afrika ülkelerinde daha düşük oranlar rapor edilmiştir (19). Asya ülkelerinde yaklaşık %0,1, Avrupa ülkelerinde ise yaklaşık %1,5 prevalans bildirilmiş olması, genetik altyapı ve enlem farklılıklarının hastalık yükü üzerindeki potansiyel etkisini düşündürmektedir. Ekvatordan uzaklaştıkça prevalansın artma eğilimi göstermesi bu görüşü desteklemektedir (20, 21, 22).

Cinsiyet dağılımı açısından hastalık erkek ve kadınlarda benzer sıklıkta izlenmektedir. Bununla birlikte, kadınlarda başlangıç yaşının nispeten daha erken olabildiği bildirilmiştir (23,24). Ortalama başlangıç yaşı üçüncü dekat civarında olup, hastalık karakteristik olarak iki pik göstermektedir: erken erişkin dönemi (16–22 yaş) ve geç orta yaş dönemi (50–60 yaş) (1, 18). Olguların yaklaşık %75'inde başlangıcın 40 yaşından önce olması, psöriazisin erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olmak üzere iki alt tipe ayrılmasına temel oluşturmuştur. Erken başlangıçlı formun HLA-Cw6 ile daha güçlü ilişki gösterdiği ve aile öyküsü ile bağlantılı olduğu bildirilmektedir (25). Aile öyküsü varlığı, hastalık gelişim riskini belirgin biçimde artırmaktadır. Genel popülasyonda risk %1–2 düzeyinde iken, ebeveynlerden birinde psöriazis bulunması durumunda risk yaklaşık %10'a, her iki ebeveynde bulunması halinde ise %50'ye kadar yükselmektedir (9). Bu oranlar, psöriazisin poligenik ve multifaktöriyel kalıtım modeline sahip olduğunu desteklemektedir.

Türkiye'de gerçekleştirilen sınırlı sayıdaki epidemiyolojik çalışmada prevalansın %0,5 ile %1,1 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu oranların bazı Batı ülkelerine kıyasla daha düşük olması, coğrafi konum ve çevresel faktörlerin hastalık dağılımı üzerindeki rolüne işaret etmektedir (26, 27). Ayrıca toplum temelli bir çalışmada olguların %73'ünün hafif-orta şiddette, %27'sinin ise ağır şiddette psöriazis olduğu belirtilmiştir (28). Bu dağılım, hastalığın büyük ölçüde kronik ancak değişken klinik şiddet spektrumu içinde seyrettiğini göstermektedir.

2.1.4. Etiyoloji

Psöriazisin etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, hastalığın genetik yatkınlık zemininde çevresel tetikleyicilerle ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Travma, enfeksiyonlar, bazı ilaçlar, sigara ve alkol kullanımı gibi eksojen faktörler ile psikolojik stres, gebelik ve metabolik değişiklikler gibi endojen faktörler hastalığın başlangıcını veya alevlenmesini tetikleyebilmektedir (10). Bu durum psöriazisin tek bir nedene bağlı değil, multifaktöriyel bir hastalık olduğunu göstermektedir.

2.1.4.1. Genetik faktörler: Psöriazis güçlü bir genetik bileşene sahip olup kalıtsallık oranının %60'ın üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (29). Ailevi

kümelenme gözlemleri ve ikiz çalışmaları genetik etkinin belirginliğini ortaya koymaktadır. Monozigot ikizlerde hastalık görülme sıklığının dizigot ikizlere göre anlamlı derecede yüksek olması (30), kalıtsal yatkınlığın önemini desteklemektedir. Bu veriler psöriazisin poligenik ve multifaktöriyel kalıtım modeline sahip olduğunu göstermektedir.

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), psöriazis ile ilişkili çok sayıda duyarlılık lokusu tanımlamıştır (19). Bu lokuslar arasında en güçlü genetik belirleyici olarak kromozom 6p21 bölgesinde, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) içerisinde yer alan PSORS1 kabul edilmektedir (31, 32). PSORS1'in hastalık kalıtımının %35–50'sinden sorumlu olduğu bildirilmiştir (30). PSORS1 lokusu içerisinde bulunan HLA-Cw6 aleli, özellikle erken başlangıçlı psöriazis ve guttat psöriazis ile güçlü ilişki göstermektedir (30). Bu molekül MHC sınıf I yapıları kodlamakta olup hücre içi peptidlerin CD8+ T hücrelerine sunumunda rol oynamaktadır (30). PSORS1 bölgesinde ayrıca CCHCR1 ve CDSN genlerinin de yer aldığı; bu genlerin sırasıyla keratinosit proliferasyonu ve korneosit adezyonunda görevli olduğu bildirilmiştir (33, 34).

PSORS1 dışında, PSORS2 ve PSORS4 gibi diğer duyarlılık lokusları da tanımlanmıştır (35). PSORS2 bölgesinde yer alan CARD14 genindeki varyasyonların NF-κB sinyal yolunun aktivasyonunu artırarak inflamatuar yanıtı güçlendirdiği gösterilmiştir (36, 37). PSORS4 lokusu ise epidermal terminal farklılaşmada rol oynayan geç kornifiye zarf (LCE) genlerini içermekte olup hem Avrupa hem de Asya popülasyonlarında hastalık duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir (38, 39).

2.1.4.2. Enfeksiyonlar: Psöriazis ile enfeksiyonlar arasındaki ilişki özellikle bakteriyel ajanlar üzerinden ayrıntılı biçimde incelenmiştir. Klinik pratiğe en belirgin yansıyan tablo, streptokokal üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben ortaya çıkan guttat psöriazistir. Guttat formdaki olguların önemli bir kısmında yakın dönem farenjit öyküsü ve bunu destekleyen laboratuvar bulguları saptanmıştır (40). Streptokok kaynaklı süperantijenlerin, antijen özgüllüğü gerekmeksizin T hücre proliferasyonunu artırarak inflamatuar yanıtı güçlendirebildiği gösterilmiştir (41). Staphylococcus aureus'a ait enterotoksinler ve toksik şok sendromu toksini-1'in de MHC sınıf II

molekülleri ile T hücre reseptörleri arasındaki etkileşimi modüle ederek sitokin üretimini artırabildiği bildirilmektedir. Bazı enterotoksin düzeyleri ile PASI şiddeti arasındaki korelasyon bu ilişkinin klinik yansımasına işaret etmektedir (42). Fungal etkenler arasında Malassezia türlerinin özellikle saçlı deri tutulumunda rol oynayabileceği; Candida albicans yüzey proteinlerinin ise süperantijen benzeri etki göstererek IL-17 ve IL-23 ekseninde sitokin yanıtını artırabileceği ifade edilmektedir. Viral enfeksiyonlar içinde HIV pozitifliğinde hastalık şiddetinin artabildiği, bunun CD4/CD8 oranındaki değişim ile bağlantılı olabileceği belirtilmiştir (40).

2.1.4.3. İlaçlar: Psöriazis ile ilişkili farmakolojik ajanlar heterojen bir grubu oluşturmaktadır. Klinik gözlemler, özellikle lityum, beta-blokörler, antimalaryaller, ACE inhibitörleri ve non-steroid antiinflamatuar ilaçlar ile hastalık aktivitesi arasında ilişki olduğunu göstermiştir (43). Bunun yanı sıra interferonlar ve immün sistemi modüle eden bazı ajanların da psöriatik yanıtı artırabildiği bildirilmiştir (44). Paradoksal psöriazis olguları ise özellikle anti-TNF-α tedavileri sırasında tanımlanmış olup, biyolojik ajanların sitokin dengesi üzerindeki etkilerinin klinik olarak beklenmedik inflamatuar yanıtlar oluşturabileceğini düşündürmektedir (45). Bu durum, sitokin ağındaki hassas dengenin farmakolojik müdahalelerle değiştirilebildiğini göstermektedir.

2.1.4.5. Endokrin ve metabolik faktörler : Hormonal değişikliklerin psöriazis üzerindeki etkisi özellikle gebelik ve kalsiyum dengesi bağlamında değerlendirilmiştir. Gebelikte artan östrojen ve progesteron düzeyleri, immün sistemi Th2 yönüne kaydırarak Th1/Th17 aracılı inflamasyonu baskılayabilir. Psöriazis patogenezinde merkezi rol oynayan IL-23/IL-17 ekseninin relatif olarak inhibe edilmesi, gebelik süresince birçok hastada klinik iyileşmeye yol açmaktadır. Ancak postpartum dönemde hormonal düzeylerin ani düşüşü ve immün yanıtın yeniden proinflamatuar profile kayması, hastalık alevlenmesi ile ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte hastaların bir kısmında gebelikte kötüleşme görülebilmesi, hormonal etkilerin bireysel immün genetik zeminle etkileşim içinde olduğunu düşündürmektedir (46, 47).

Hipokalsemi ile jeneralize püstüler psöriazis arasındaki ilişki ise dikkat çekicidir. Psöriazis patogenezinde epidermal proliferasyon ve immün aktivasyonun düzenlenmesinde kalsiyum ve D vitamini önemli rol oynamaktadır. Epidermiste kalsiyum gradyenti, keratinosit diferansiyasyonunun temel düzenleyicilerindendir. Hipokalsemi durumunda epidermal homeostazın bozulabileceği ve özellikle püstüler psöriyazis gibi ağır varyantlarda hastalık alevlenmesinin tetiklenebileceği bildirilmiştir. Nitekim Masson ve ark.'nın bildirdiği bir olguda, püstüler psöriazis alevlenmesinin hipokalsemi ile ilişkili olduğu ve kalsiyum replasmanı sonrası klinik düzelme sağlandığı gösterilmiştir (48). Öte yandan D vitamini, keratinosit proliferasyonunu baskılayan ve Th1/Th17 yanıtını modüle eden immün düzenleyici etkileri sayesinde psöriazis patogenezinde koruyucu rol oynayabilmektedir. Bu bulgular, mineral metabolizması ile inflamatuar yolaklar arasındaki etkileşimin psöriazis klinik aktivitesinde belirleyici olabileceğini düşündürmektedir (48,49) .

2.1.4.6. Yaşam tarzına ilişkin faktörler: Sigara kullanımının psöriazis şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (50). Sigaranın temel aktif bileşeni olan nikotin, immün hücreler üzerindeki nikotinik asetilkolin reseptörleri aracılığıyla dendritik hücre aktivasyonunu ve IL-23 üretimini artırabilmektedir. Artan IL-23 düzeyleri, Th17 hücre diferansiyasyonunu uyararak IL-17 üretimini artırabilir. IL-17 ise keratinosit proliferasyonu ve nötrofil kemotaksisini tetikleyerek psöriatik inflamasyonu şiddetlendirebilir. Bu mekanizma özellikle püstüler fenotipte daha belirgin klinik yansıma gösterebilir (51). Benzer şekilde alkol tüketimi de sistemik inflamasyonu artırarak IL-23/IL-17 eksenini güçlendirebilir. Bu veriler, çevresel maruziyetlerin IL-17 aracılı inflamatuar süreci modüle ederek hastalık aktivitesini etkileyebileceğini düşündürmektedir (52).

Psikososyal stres, immün sistem üzerindeki düzenleyici etkileri nedeniyle psöriazis alevlenmeleri ile ilişkilendirilmektedir. Psöriazisli bireylerde anksiyete ve depresyon oranlarının yüksek bulunması, hastalığın psikodermatolojik boyutunu ortaya koymaktadır (53).

Mekanik travmaya bağlı lezyon gelişimi ise Köbner fenomeni olarak tanımlanmakta olup, psöriazisli hastaların yaklaşık dörtte birinde gözlenebilmektedir.

Travmayı takiben günler ile haftalar arasında değişen sürede lezyon gelişimi görülebilmektedir (54).

Ultraviyole ışınları çoğu hastada terapötik etki göstermekle birlikte, nadir olgularda klinik kötüleşmeye neden olabilmektedir. Özellikle HLA-Cw6 pozitif bireylerde ve erken başlangıçlı hastalarda fotosensitif psöriazis tabloları tanımlanmıştır (55).Aşırı güneş maruziyetine bağlı yanık sonrası Köbnerizasyon gelişimi de bildirilen durumlardandır (56).

2.1.5. Patogenez

Psöriazis, genetik yatkınlık zemininde gelişen, doğal ve kazanılmış immün yanıtların etkileşimi sonucu ortaya çıkan kronik, immün aracılı inflamatuar bir hastalıktır (57). Hastalığın uzun süre yalnızca keratinosit hiperproliferasyonu ile açıklanmaya çalışıldığı bilinmekle birlikte, güncel veriler psöriatik plak oluşumunda immün hücrelerin ve sitokin ağının merkezi rol oynadığını göstermektedir (16). Günümüzde psöriazis; otoinflamatuar süreçler ile T hücre aracılı otoimmün mekanizmaların kesiştiği kompleks bir inflamatuar hastalık olarak değerlendirilmektedir (58).

Psöriazisin başlangıç fazında dendritik hücreler kritik rol oynamaktadır. Deri travması veya çevresel tetikleyiciler sonrası keratinositlerden salınan antimikrobiyal peptitler (LL37, β-defensinler, S100 proteinleri) psöriatik deride artmış düzeyde saptanmıştır (59). LL37'nin hasarlı hücre DNA ve RNA'sı ile kompleks oluşturduğu, bu komplekslerin plazmasitoid dendritik hücrelerde Toll-like reseptör 7, 8 ve 9 üzerinden aktivasyon sağladığı gösterilmiştir (60).

Plazmasitoid dendritik hücre aktivasyonu tip I interferon (IFN-α ve IFN-β) üretimine yol açmakta; bu da miyeloid dendritik hücrelerin maturasyonunu ve inflamatuar kapasitesini artırmaktadır (61). Aktive olmuş miyeloid dendritik hücreler TNF-α, IL-12 ve IL-23 salgılayarak adaptif immün yanıtı yönlendirmektedir (62).

Monosit kökenli hücreler ve makrofajlar da TNF-α, IL-12 ve IL-23 üretimine katkıda bulunarak inflamatuar süreci güçlendirmektedir (62). Psöriatik lezyonlarda nötrofiller epidermiste yoğun olarak izlenmekte; Munro mikroabseleri ve Kogoj'un

süngerimsi püstülleri bu hücre infiltrasyonunun histopatolojik yansımasıdır. Mast hücreleri papiller dermiste artmış olup TNF-α, IFN-γ ve VEGF üretimi ile inflamasyona katkı sağlamaktadır (63).

Keratinositler yalnızca hedef hücre değil, aynı zamanda aktif inflamatuar katılımcıdır. IL-1, IL-6, TNF-α ve çeşitli kemokinlerin (CXCL9, CXCL10 vb.) salınımı ile inflamatuar hücre göçünü sürdürmekte; aynı zamanda antimikrobiyal peptit üretimini artırmaktadır (64).

Psöriaziste T hücrelerinin merkezi rolü, siklosporinin T hücre proliferasyonunu inhibe ederek klinik iyileşme sağlaması ile ortaya konmuştur. Erken dönemde dermal ve epidermal bölgede CD4+ T hücre infiltrasyonu baskınken, ilerleyen fazlarda CD8+ T hücrelerin epidermotropizmi belirginleşmektedir (65).

Başlangıçta Th1 hücrelerinin (IFN-γ, TNF-α, IL-2) baskın olduğu gösterilmiş olsa da, daha sonraki çalışmalar IL-23/Th17 ekseninin patogenezde temel yol olduğunu ortaya koymuştur (66). IL-23, p19 ve p40 alt birimlerinden oluşan heterodimerik bir sitokin olup Th17 hücrelerinin farklılaşması ve devamlılığı için gereklidir (67).

Th17 hücreleri IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 ve IL-26 üretmektedir (66). IL-17 ve IL-22 keratinosit proliferasyonunu indüklemekte; TNF-α ve IFN-γ ile sinerjistik etki göstererek inflamatuar yanıtı derinleştirmektedir (68, 69). IL-23/IL-17 ekseninin hastalığın başlangıcı ve devamında belirleyici olduğu bildirilmiştir (3).

Th22 hücreleri tarafından üretilen IL-22 akantoz gelişimine katkı sağlarken; Treg hücre fonksiyonundaki bozulma immün tolerans kaybına yol açabilmektedir (65). CD8+ T hücreler ve Tc17 alt grupları da IL-17 üretimi yoluyla sürece katkıda bulunmaktadır (70).

IL-17A ve IL-17F aynı reseptör kompleksi üzerinden etki gösterir; IL-17A'nın daha potent olduğu bildirilmiştir (71). IL-17 reseptör aktivasyonu ACT1 adaptor proteini üzerinden NF-κB, MAPK ve diğer kinaz yolaklarını aktive ederek

proinflamatuar gen transkripsiyonunu artırmaktadır (72). IL-23 sinyal iletimi JAK2/TYK2 ve STAT3 yolakları aracılığıyla gerçekleşmektedir (73,74).

CARD14 mutasyonlarının NF-κB aktivasyonunu artırdığı ve psöriazis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (75, 36).

Psöriatik plaklarda neovaskülarizasyon belirgin bir histopatolojik özelliktir (76). VEGF düzeylerinin psöriatik lezyonlarda arttığı ve hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Endotel kaynaklı mediatörler damar dilatasyonu ve permeabilite artışına katkı sağlayarak inflamatuar hücre infiltrasyonunu kolaylaştırmaktadır (77).

2.1.6. Klinik Özellikler

Psöriazis; kronik seyirli, ataklar ve remisyon dönemleriyle ilerleyen, farklı morfolojik fenotiplerde ortaya çıkabilen immün aracılı inflamatuar bir dermatozdur. Klinik olarak plak tip, guttat tip, püstüler tip ve eritrodermik tip başlıca varyantlar olarak sınıflandırılmakta; ayrıca yerleşim özelliklerine göre palmoplantar, invers ve tırnak psöriazisi gibi alt gruplar tanımlanmaktadır (78).

2.1.6.1. Psöriazis vulgaris (Kronik plak psöriazis): Psöriazis vulgaris en sık görülen klinik formdur ve tüm olguların yaklaşık %80–90'ını oluşturmaktadır (79). Klinik olarak iyi sınırlı, simetrik dağılım gösteren, eritemli zemin üzerinde gümüşi beyaz skuamlarla kaplı plaklar ile karakterizedir (8). Beyaz deride somon rengi plaklar tipik görünüm oluştururken, koyu tenli bireylerde daha gri tonlarda izlenebilmektedir (80). Lezyonlar vücudun herhangi bir bölgesinde görülebilmekle birlikte en sık diz ve dirseklerin ekstansör yüzleri, saçlı deri, lumbosakral bölge ve intergluteal alanda yerleşmektedir (79). Aktif hastalıkta basınç ve travma bölgelerinde lezyon gelişimi gözlenebilir (80).

Psöriazis plaklarının klinik muayenesinde hastalığa özgü bazı karakteristik fenomenler tanımlanmıştır. Lezyon üzerindeki skuamların bistüri veya benzeri bir aletle nazikçe kazınması sonucunda, skuamların beyaz tabakalar halinde dökülmesi "mum lekesi fenomeni" olarak adlandırılır. Kazıma işlemi devam ettirildiğinde, epidermisin ince, parlak ve nemli görünümlü tabakası ortaya çıkar; bu

görünüm "son zar fenomeni" olarak tanımlanır. Bu zar kaldırıldığında dermal papillalarda yer alan genişlemiş kapillerlerin açığa çıkmasına bağlı olarak noktasal kanamalar görülür ve bu durum "Auspitz bulgusu" olarak bilinir. İyileşme sürecindeki psöriazis plaklarının çevresinde zaman zaman hipopigmente bir halo gelişebilir; bu görünüm "Woronoff halkası" olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca psöriaziste travmaya maruz kalan sağlıklı deride yeni lezyonların ortaya çıkması "Koebner fenomeni" olarak tanımlanan izomorfik yanıt ile açıklanır. (81)

Plak psöriazisin morfolojik alt tipleri arasında rupioid (konik hiperkeratotik), ostraseöz (istiridye kabuğu benzeri) ve elefantin tip (geniş, kalın skuamlı plaklar) tanımlanmıştır (81).

Hastalığın seyri kronik olmakla birlikte spontan remisyon dönemleri görülebilir; hastaların yaklaşık %15'inde beş yıllık remisyonlar bildirilmiştir (10).

2.1.6.2. Guttat psöriazis: Guttat psöriazis daha çok çocukluk ve genç erişkin yaş grubunda ortaya çıkan akut başlangıçlı bir formdur (16). Klinik olarak çapı genellikle 0,5–1,5 cm arasında değişen, damla şeklinde çok sayıda eritemli papül ile karakterizedir (81). Lezyonlar özellikle gövde ve ekstremitelerin proksimal bölgelerinde yoğunlaşır (82).

Olguların yaklaşık üçte ikisinde streptokokal farenjit veya tonsillit öyküsü bulunmakta; hastaların yaklaşık yarısında antistreptolizin O, anti-DNaz B veya streptozim titrelerinde yükselme saptanmaktadır (82). HLA-Cw6 ile güçlü ilişki gösterdiği bildirilmiş olup ayrıca HLA-B13 ve HLA-B17 ile bağlantısı tanımlanmıştır (83).

Guttat psöriazis çoğunlukla kendini sınırlayıcıdır; lezyonlar haftalar aylar içinde gerileyebilir. Bununla birlikte olguların %40'ında kronik plak psöriazise dönüşüm gözlenmiştir (82). Çocukluk çağında guttat form geçiren bireylerin yaklaşık üçte birinde ilerleyen yıllarda plak tip psöriazis geliştiği bildirilmiştir (84,85). Bu durum guttat ve plak tip psöriazisin genetik zeminde ortak mekanizmalara sahip olabileceğini düşündürmektedir (86).

2.1.6.3. Eritrodermik psöriazis: Eritrodermik psöriazis, psöriazisin nadir ancak klinik açıdan en ağır formlarından biridir ve tüm psöriazis olgularının yaklaşık %1–3'ünü oluşturduğu bildirilmektedir (87). Eritrodermi; yaygın eritem, eksfoliasyon ve deskuamasyon ile seyreden, vücut yüzey alanının çok büyük kısmını tutan inflamatuar bir tablo olarak tanımlanmaktadır (88). Çoğu hastada önceden plak tip psöriazis öyküsü bulunmakla birlikte, bazı olgularda eritrodermik tablo başlangıç formu olarak da ortaya çıkabilmektedir. Klinik olarak yaygın, parlak eritemli ve matlaşmış deri görünümü, sonrasında sarı-beyaz skuamlanma ve kalınlaşma izlenebilir. Saç dökülmesi, palmoplantar keratoderma ve belirgin tırnak tutulumu tabloya eşlik edebilir; özellikle el tırnaklarında kalınlaşma, kırılganlık, subungual hiperkeratoz, pitting, onikoliz ve splinter hemorajiler bildirilmektedir (87).

Kutanöz inflamasyonun yaygınlığına paralel olarak sistemik bulgular sıktır. Ateş, üşüme, titreme, çarpıntı, yorgunluk, dehidratasyon, lenfadenopati ve artralji görülebilir (89). Yaygın vazodilatasyon ve artmış kutanöz kan akımı sonucunda sıvı ve elektrolit kaybı gelişebilir; hipermetabolik durum nedeniyle protein kaybı ortaya çıkabilir. Termoregülasyon bozulabilir ve hipotermi ya da hipertermi görülebilir (89). Kardiyak yük artışı özellikle ileri yaş hastalarda yüksek debili kalp yetmezliği riskini artırabilir. Ayrıca bakteriyel süperenfeksiyon ve sepsis riski klinik mortalite açısından kritik öneme sahiptir (87).

Eritrodermik psöriazis gelişiminde tetikleyici faktörler önemlidir. Sistemik veya topikal kortikosteroidlerin ani kesilmesi en sık nedenler arasında yer almakta; retinoidler, metotreksat, siklosporin, TNF-α inhibitörleri, lityum, antimalaryaller ve interferon-α gibi ajanlar da tetikleyici olarak bildirilmiştir (90). Enfeksiyonlar, özellikle HIV, emosyonel stres, güneş yanığı ve travma da tabloyu başlatabilir veya alevlendirebilir (87).

İmmünolojik düzeyde, eritrodermik psöriaziste Th2 yanıt artışı, IL-4 ve IL-13 düzeylerinde yükselme ve IgE artışı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (91). Bu durum, klasik plak tip psöriaziste baskın olan Th1/Th17 yanıtından kısmi bir immün kaymaya işaret edebileceği şeklinde yorumlanmaktadır.

Klinik ağırlığı, sistemik komplikasyon riski ve potansiyel mortalite nedeniyle eritrodermik psöriazis acil değerlendirme ve sıklıkla hastane yatışı gerektiren bir durumdur (92).

2.1.6.4. İnvers (İntertrijinöz) psöriazis: İnvers psöriazis, klasik plak psöriazisin ekstensör yerleşiminden farklı olarak fleksural/intertrijinöz bölgelerin tutulumu ile karakterizedir. Deri katlantılarında sürtünme ve nem nedeniyle skuam sıklıkla belirgin değildir; lezyonlar genellikle parlak, keskin sınırlı, eritematöz plaklar şeklinde izlenir ve fissür eşlik edebilir. En sık tutulum alanları aksiller, inguinal, intergluteal ve meme altı bölgeleridir. Bu bölge tutulumlarında kandida/dermatofit enfeksiyonları ile karışabilmesi nedeniyle ayrıcı tanı önemlidir (10).

2.1.6.5. Psöriatik artrit: Psöriatik artrit (PsA), psöriazis ile ilişkili kronik inflamatuar, seronegatif bir artropati olup periferik eklemler, aksiyel iskelet ve entezis bölgelerini tutabilmektedir. Psöriazisli hastaların önemli bir kısmında yaşam boyu PsA gelişebileceği bildirilmiş; bazı serilerde bu oran %30'a kadar ulaşmaktadır (93). Hastalık genellikle 4. ve 5. dekadlarda ortaya çıkmakta; her iki cinsiyette benzer sıklıkta görülmekle birlikte bazı klinik alt tiplerde cinsiyet farklılıkları bildirilmektedir (94). Olguların yaklaşık %70'inde artrit cilt lezyonlarından sonra gelişirken, %15'inde eş zamanlı, %15'inde ise cilt bulgularından önce ortaya çıkabilmektedir.

Klinik olarak periferik artrit (özellikle distal interfalangeal eklem tutulumu), asimetrik oligoartrit, poliartiküler simetrik tutulum, spondilit ve artritis mutilans gibi farklı paternler görülebilir. Moll ve Wright sınıflamasında beş klinik alt tip tanımlanmıştır: romatoid artrit benzeri poliartiküler form, asimetrik oligoartriküler form, DIF baskın form, spondilit ve artritis mutilans. Daktilit ("sosis parmak") ve entezit PsA'nın karakteristik bulgularındandır ve özellikle daktilit varlığında eklem hasarının daha belirgin olabileceği bildirilmiştir (93).

Genetik olarak psöriazis ile HLA-Cw6 ilişkisi ön plandayken, PsA ile HLA-B*08, HLA-B*27, HLA-B*38 ve HLA-B*39 allelleri arasında ilişki bildirilmiştir (95). HLA-B27 özellikle aksiyel tutulum ve sakroileit ile ilişkilendirilmiştir. Birinci ve ikinci derece akrabalarda risk artışı genetik yatkınlığı desteklemektedir (95).

İmmünopatogenezde IL-23/IL-17 aksının aktivasyonu merkezi rol oynamakta; PsA'lı hastaların sinovyal sıvısında IL-22 yüksekliği bildirilmiştir (96,97). Sistemik inflamasyonun laboratuvar yansımaları arasında CRP ve eritrosit sedimentasyon hızında artış, fibrinojen yüksekliği, poliklonal hipergamaglobulinemi ve kronik hastalık anemisi yer alabilir. Hastalar çoğunlukla romatoid faktör negatif olmakla birlikte düşük oranda pozitiflik görülebilmektedir (98).

PsA yalnızca eklem hastalığı değildir; obezite, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi gösterilmiş olup bu durum sistemik inflamasyonun multisistem etkisini yansıtmaktadır. Hastalığın hızlı ilerleyerek geri dönüşsüz eklem hasarına yol açabilmesi nedeniyle erken tanı ve uygun tedavi uzun dönem prognoz açısından kritik öneme sahiptir (93).

2.1.6.6. Püstüler psöriazis: Püstüler psöriazis, eritemli zemin üzerinde çok sayıda steril püstül ile karakterize, nadir ve ağır seyirli olabilen bir formdur. Klinik olarak jeneralize ve lokalize formları bulunur.

2.1.6.7.1. Generalize püstüler psöriazis (Von Zumbusch): Generalize Püstüler Psöriazis (GPP); yaygın eritem/inflamasyon üzerinde steril püstüllerle seyreden, püstüllerin birleşerek "püstül gölleri" oluşturabildiği ve tedavisiz önemli morbidite/mortalite riski taşıyan bir tablodur. Ateş, titreme, halsizlik gibi sistemik semptomlara ek olarak sepsis, pnömoni, karaciğer hasarı ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar görülebilir; bu nedenle hastane yatışı ile izlem önerilmektedir. Laboratuvar olarak lökositoz, artmış ESR, hipokalsemi ve hipoalbuminemi gibi anormallikler eşlik edebilir (99). Tanısal yaklaşımda ERASPEN ve Japon Dermatoloji Birliği kriterleri ile epizodik seyir ve belirli klinik ölçütlerin vurgulandığı bildirilmiştir. Tetikleyiciler arasında enfeksiyonlar, çeşitli ilaçlar ve sistemik/topikal tedavilerin ani kesilmesi sayılmaktadır (100).

2.1.6.7.2. İmpetigo herpetiformis: İmpetigo herpetiformis gebelikle ilişkili püstüler psöriazis spektrumunda, çoğunlukla gebeliğin ikinci yarısı/üçüncü trimesterinde görülen, ağır seyredebilen nadir bir tablodur. Klinik olarak fleksural alanlardan başlayıp genelleşebilen eritemli zemin üzerinde kümelenen steril püstüllerle seyreder; inflamatuar marker yüksekliği ve hipokalsemi/hipoproteinemi

gibi laboratuvar bulguları eşlik edebilir. Maternal ağır komplikasyonlar ve fetal olumsuz sonuçlar açısından risk taşıdığı için zamanında tanı ve tedavi gereklidir (101,102).

2.1.6.7.3. Palmoplantar püstüloz (PPP): PPP; avuç içi/ayak tabanlarında eritemli skuamlı zeminde steril püstüller ile karakterize kronik tekrarlayıcı bir hastalıktır; püstüller gerileyerek kahverengi skuam görünümüne dönebilir ve hiperkeratotik plaklar ile fissürler eşlik edebilir (103). Sigara kullanımı ile ilişkisi vurgulanmış; akrosiringyum düzeyinde IL-17 up-regülasyonu ve tütün dumanının IL-17/IL-22 ekspresyonunu artırabileceği bildirilmiştir (104). Tonsillektominin bazı olgularda olumlu etkileri rapor edilmiştir (105). PPP'nin püstüler psöriazisin varyantı mı yoksa ayrı antite mi olduğu konusunda tartışmalar olduğu belirtilmiştir.

2.1.6.7.4. Hallopeau'nun akrodermatitis kontinuası: Hallopeau'nun akrodermatitis kontinuası, distal parmaklar ve tırnak aparatını tutabilen, kronik tekrarlayan steril püstüllerle seyreden nadir bir lokalize püstüler psöriazis formudur. Tırnak yatağı ve matriksin tutulumu ciddi onikodistrofiye ve hatta anonişiye yol açabilir; distal falanksta osteolizis gibi komplikasyonlar bildirilmektedir (106).

2.1.6.8. Tırnak psöriazisi: Tırnak tutulumu psöriazisli hastalarda değişken sıklıkta görülebilir ve bazı olgularda deri tutulumu olmaksızın yalnız tırnak bulguları ile prezente olabilir. Matriks tutulumu pitting, lökonişi, lunulada kırmızı lekelenme, tırnak plağında ufalanma, onikomadezis ve Beau çizgileri ile; tırnak yatağı tutulumu ise onikoliz, splinter hemorajiler, salmon lekeleri ve subungual hiperkeratoz ile ilişkilidir. Şiddetin izlenmesinde NAPSI'nin yaygın kullanıldığı bildirilmiştir. Tırnak psöriazisi ve PsA'nın plak psöriaziste prognostik önem taşıdığı vurgulanmıştır (107).

2.1.6.9. Saçlı deri ve oral mukoza tutulumu: Psöriazis olgularının yaklaşık %45–56'sında saçlı deri tutulumu saptanmaktadır. Bununla birlikte, hastaların yaklaşık %90'ının yaşamlarının herhangi bir döneminde saçlı deri lezyonları geliştirebileceği bildirilmektedir. Saçlı deri tutulumu kronik seyir ve tedavi zorlukları nedeniyle yaşam kalitesini belirgin etkileyebilir; eritemli zemin üzerinde gümüşi beyaz skuamlarla seyreder ve kaşıntı, ağrı, yanma görülebilir. Skuamların pityriasis

amiantacea görünümü alabileceği ve bunun en sık nedeninin psöriazis olduğu belirtilmiştir (10).

Oral mukoza tutulumu nadir bildirilmiş; çeşitli plak, makül ve eritemli görünümler tarif edilse de psöriazise özgül tek bir oral lezyon tanımlanamadığı vurgulanmıştır (108). Eritrodermik ve püstüler formlarda mukozal tutulumun daha sık görülebileceği; annulus migrans gibi lezyonların özellikle belirli püstüler spektrumlarla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (109).

2.1.7. Histopatoloji

Psöriazis, artmış keratinosit proliferasyonu ve hızlanmış epidermal hücre döngüsü ile karakterize kronik papüloskuamöz bir dermatozdur. Normal epidermal turnover süresi yaklaşık 13 gün iken psöriaziste bu sürenin 3–4 güne kadar kısaldığı bildirilmiştir; bu durum stratum bazale düzeyinde belirgin hiperproliferasyona yol açmaktadır. Psöriaziste histopatolojik değerlendirme yapılırken lezyonun evresi önem taşır ve biyopsinin aktif lezyon kenarından alınması önerilmektedir (110). Çünkü erken, gelişmekte olan ve ileri evre lezyonlarda mikroskopik görünüm farklılık gösterebilir.

Erken psöriazis lezyonlarında papiller dermiste ödem, papiller damar yapılarında genişleme ve uzama ile birlikte lümenlerde az miktarda nötrofil varlığı dikkati çeker. Buna eşlik eden perivasküler lenfositik infiltrasyon görülebilir. Bu dönemde epidermis çoğu zaman belirgin bir kalınlaşma göstermeyebilir ve histopatolojik tablo ekzematöz dermatitlerle karışabilir. Erken evrede minimal spongiozis izlenebilmesi, özellikle klinik korelasyon olmaksızın değerlendirme yapıldığında tanısal güçlük yaratabilir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde epidermiste düzenli akantoz ve rete uzantılarında düzenli elongasyon gelişir. Suprapapiller epidermiste incelme dikkat çekicidir. Granüler tabakada belirgin incelme veya kayıp (hipogranüloz) görülürken, hızlanmış hücresel turnover sonucu parakeratoz gelişir. Stratum korneum içerisinde çekirdekli hücrelerin bulunması parakeratoz olarak tanımlanır; bu alanlarda nötrofil birikimi sonucu Munro mikroabseleri oluşur. Stratum spinosum içerisinde nötrofillerin süngerimsi birikimi ise Kogoj'un spongiform püstülleri olarak adlandırılır. Bu püstül oluşumları belirginleştiğinde tablo püstüler

psöriazis spektrumu ile ilişkilendirilir. Dermiste inflamasyon erken evreye kıyasla daha belirgindir. İnfiltrat T lenfositlerden oluşmakta; epidermiste CD8+ T hücreleri baskınken dermiste CD4+ T hücre predominansı bildirilmiştir. Ayrıca CD11c pozitif makrofajların bazal membran altında yer aldığı gösterilmiştir. Papiller dermiste dilate ve konjesyone kapiller yapılar bulunur; bu vasküler genişleme klinikte görülen Auspitz bulgusunun histolojik karşılığını oluşturur. Geç lezyonlarda ortokeratoz gelişimi, granüler tabakanın yeniden belirginleşmesi ve inflamatuar hücre infiltrasyonunun azalması görülebilir. Bu dönemde histopatolojik görünüm daha silik hale gelebilir ve tedavi edilmiş lezyonlarda spesifik özellikler kaybolabilir. Parakeratoz, hiperkeratoz, akantoz ve perivasküler inflamatuar infiltrasyon birçok papüloskuamöz dermatozda görülebilen nonspesifik bulgulardır. Bu nedenle kesin tanı için güçlü bir klinikopatolojik korelasyon gereklidir. Özellikle erken evre psöriazis vulgaris, ekzematöz dermatitler ile; kronik lezyonlar ise atopik dermatit ve alerjik kontakt dermatit ile histopatolojik benzerlik gösterebilir. Klasik klinik görünüm (belirgin sınırlı, ekstensör yerleşimli, gümüşi beyaz skuamlı eritemli plaklar) ile uyumlu histopatolojik bulgular birlikte değerlendirildiğinde tanı genellikle nettir; ancak erken veya tedavi edilmiş lezyonlarda dikkatli yorum gerekmektedir (111).

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Psöriazis, saçlı deri, gövde, ekstremiteler, fleksural alanlar, genital bölge, palmoplantar yüzeyler, tırnaklar ve nadiren tüm vücut tutulumu şeklinde farklı klinik lokalizasyonlarda ortaya çıkabildiğinden ayırıcı tanı yerleşime ve morfolojik özelliklere göre yapılmalıdır. Saçlı deri tutulumunda en sık seboreik dermatit ile karışmakta; ayrıca tinea kapitis ve liken planopilaris ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Gövde yerleşimli plak veya papüloskuamöz lezyonlarda pityriazis rozea, makülopapüler ilaç erüpsiyonları, pityriazis rubra pilaris, sekonder sifiliz, tinea corporis, mikozis fungoides (kutanöz T hücreli lenfoma), pitriyazis likenoides kronika ve subakut kutanöz lupus eritematozus başlıca ayırıcı tanı nedenleridir. Ekstremite yerleşimli olgularda liken planus, atopik dermatit, numuler egzema, pityriazis likenoides kronika ve dermatomiyozit; ayrıca hipertrofik liken planus ve liken simpleks kronikus değerlendirilmelidir. Fleksural yerleşimde bakteriyel, mikotik veya kandidal intertrigo, seboreik dermatit, kontakt dermatit ve Hailey-Hailey hastalığı;

bebeklerde ise Langerhans hücreli histiyositoz akılda tutulmalıdır. Genital tutulumda erkeklerde Zoon balaniti, eroziv balanit, Queyrat eritroplazisi ve ekstramamarian Paget hastalığı; kadınlarda atopik veya kontakt dermatit, liken sklerozus, liken planus ve vulvar premalign lezyonlar ayırıcı tanıya girer; ayrıca skuamöz hücreli karsinoma in situ da göz önünde bulundurulmalıdır. Palmoplantar yerleşimde palmoplantar püstüloz, kronik egzema, tinea pedis, tinea manum, pitriyazis rubra pilaris, ailesel palmoplantar keratodermalar ve skabiyes düşünülmelidir; püstüler formlarda impetigo, süperfisyal kandidiyazis, reaktif artrit sendromu ve akut jeneralize ekzantematöz püstüloz gibi tablolarla ayırım yapılmalıdır. Tırnak tutulumunda travmatik onikoliz, onikomikoz, alopesi areata, liken planus, kronik dermatit ve pitriyazis rubra pilaris ayırıcı tanıda yer alır. Yaygın vücut tutulumu eritrodermik tablo şeklinde prezente olduğunda ise ilaç ilişkili eritroderma, dermatitler, kutanöz T hücreli lenfoma (Sezary sendromu), pitriyazis rubra pilaris ve diğer ilaç erüpsiyonları dışlanmalıdır (81, 112).

2.1.9. Eşlik Eden Komorbid Hastalıklar

Psöriazis uzun yıllar yalnızca deri ve eklem tutulumu ile sınırlı bir hastalık olarak değerlendirilmiş olsa da güncel veriler, çok sayıda sistemik komorbiditenin eşlik edebildiği multisistemik, immün aracılı kronik inflamatuar bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. Psöriazisin immün aracılı inflamatuar hastalıklar (IMID) spektrumu içinde yer aldığı ve inflamatuar sürecin deriyle sınırlı kalmayarak kardiyovasküler ve metabolik patolojilerle ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Bu komorbiditeler arasındaki ortak patofizyolojik zeminin sistemik inflamatuar yanıt olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle psöriazisli hastalarda kardiyometabolik risk faktörlerinin belirlenmesi ve tedavinin komorbiditelere göre bireyselleştirilmesi bütüncül yaklaşımın temelini oluşturur (113,114).

2.1.9.1. Obezite: Obezite, psöriazis ile çift yönlü ilişki gösteren en önemli metabolik komorbiditelerden biridir. Obezitenin düşük dereceli kronik inflamasyonu artırarak sitokin salınımını aktive edebildiği, insülin direnci ve adipokin dengesizliği üzerinden keratinosit proliferasyonunu ve inflamasyonu etkileyebildiği öne sürülmektedir. Yağ dokusu yalnızca enerji deposu değil, TNF-α, IL-6 ve adiponektin gibi çok sayıda biyolojik olarak aktif adipositokin salgılayan bir endokrin organ olarak

kabul edilmektedir. Artmış BMI ile birlikte TNF-α düzeylerinin yükseldiği, bunun insülin direncini artırdığı ve endotelyal disfonksiyona katkıda bulunduğu; IL-6'nın ise prokoagülan ve proinflamatuar etkiler göstererek aterosklerotik süreci destekleyebildiği bildirilmektedir. Psöriazisli bireylerde obezite prevalansının arttığı ve hastalık şiddeti yükseldikçe obezitenin daha sık görüldüğü gösterilmiştir (115). Ayrıca VKİ yüksekliğinin psöriazis gelişimi ile ilişkili olduğu ve çocuk hastalarda da risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (116). Obezitenin psöriatik artrit gelişimi ile ilişkili olabileceğine dair veriler de mevcuttur (117).

Adipokin profili açısından leptin düzeylerinin obez psöriazis hastalarında artmış olduğu ve hastalık şiddeti ile korelasyon gösterebildiği; adiponektin düzeylerinin ise özellikle metabolik sendrom eşlik eden olgularda azaldığı bildirilmiştir. Resistin gibi proinflamatuar adipokinlerin TNF-α ve IL-6 üretimini artırarak inflamatuar yanıtı güçlendirebildiği ifade edilmektedir (115). Klinik açıdan obezitenin sistemik tedaviye yanıtı olumsuz etkileyebildiği; yüksek VKİ'ye sahip hastalarda tedavi yanıt oranlarının daha düşük olabildiği gösterilmiştir. Ayrıca metotreksat ve biyolojik tedavilere verilen yanıtın obez hastalarda daha düşük olabileceği; kilo kaybının tedavi etkinliğini artırabileceği bildirilmiştir (118). Bu veriler, psöriazis ve obezitenin yalnızca eşlik eden iki durum olmadığını, ortak inflamatuar mekanizmalar üzerinden birbirini etkileyen klinik tablolar olduğunu düşündürmektedir.

2.1.9.2. Diyabetes mellitus: Psöriazisli hastalarda diyabetes mellitus prevalansının genel popülasyona kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (119). Epidemiyolojik veriler, psöriazis ile Tip 2 diyabetes mellitus arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu ve bu ilişkinin farklı popülasyonlarda da tutarlı şekilde gözlendiğini göstermektedir (120). Psöriazisli bireylerde bozulmuş glukoz toleransı ve artmış insülin direnci daha sık saptanmakta; hastalık şiddeti arttıkça diyabet gelişme riski de artış göstermektedir (121). Patofizyolojik açıdan değerlendirildiğinde, kronik sistemik inflamasyonun bu ilişkiye aracılık ettiği düşünülmektedir. TNF-α'nın insülin reseptör sinyal yolaklarını inhibe ederek tirozin fosforilasyonunu bozduğu ve böylece insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir (119). Benzer şekilde IL-6 ve resistin gibi proinflamatuar mediyatörlerin insülin direnci ve inflamatuar aktivite ile ilişkili olduğu

bildirilmiştir (121). TNF inhibitörlerinin insülin duyarlılığını artırabildiği gösterilmiş olmakla birlikte, insülin tedavisi ile birlikte kullanıldığında hipoglisemi riski açısından dikkatli olunmalıdır (122). Ayrıca tiazolidinedion grubu ajanların hem metabolik parametreler hem de psöriatik inflamasyon üzerine olumlu etkileri olabileceği bildirilmiştir (123). Bu veriler ışığında psöriazis hastalarının diyabet ve insülin direnci açısından düzenli olarak değerlendirilmesi ve uygun yaşam tarzı müdahaleleri ile metabolik riskin azaltılması önerilmektedir.

2.1.9.3. Hipertansiyon: Psöriazis ile hipertansiyon arasındaki ilişki birçok epidemiyolojik çalışmada ortaya konmuştur. Meta-analizler ve büyük ölçekli veri tabanı çalışmaları, psöriazisli hastalarda hipertansiyon prevalansının kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (120). Ayrıca hastalık şiddeti arttıkça hipertansiyon sıklığı ve şiddetinin de artış gösterdiği bildirilmiştir (124). Olası patofizyolojik mekanizmalar arasında endotel disfonksiyonu, artmış oksidatif stres, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde (RAAS) aktivasyon ve endotelin-1 düzeylerinde artış yer almaktadır. TNF-α'nın insülin sinyal yolaklarında hasara yol açarak adiponektin düzeylerini azaltabildiği ve endotelyal adezyon moleküllerini artırarak vasküler disfonksiyona katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Ayrıca bazı genetik polimorfizmlerin psöriazis ve hipertansiyon birlikteliğinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (120). Klinik açıdan, psöriazis hastalarında hipertansiyonun erken tanınması önemlidir. Özellikle sistemik tedavilerden siklosporinin hipertansiyon riskini artırabileceği bilinmektedir. Bu nedenle psöriazisli hastaların düzenli kan basıncı takibinden geçirilmesi ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından bütüncül değerlendirilmesi önerilmektedir (125, 126).

2.1.9.4. Metabolik sendrom: Metabolik sendrom (MetS), kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 diyabetes mellitus gelişimi açısından belirgin risk artışı ile ilişkili, santral obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direncini kapsayan metabolik bozukluklar bütünüdür. MetS varlığında Tip 2 DM gelişme riskinin belirgin şekilde arttığı, 5–10 yıl içinde kardiyovasküler olay riskinin yükseldiği ve miyokard enfarktüsü sonrası mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Patofizyolojik temelinde insülin direnci yer almakta olup, çevresel faktörler, genetik yatkınlık, sağlıksız beslenme ve sedanter yaşam tarzı sendromun gelişiminde önemli rol

oynamaktadır (127). Psöriazis ile metabolik sendrom arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Meta-analiz verileri, psöriazis hastalarında MetS sıklığının genel popülasyona göre daha yüksek olduğunu ve hastalık şiddeti arttıkça MetS riskinin dereceli olarak yükseldiğini ortaya koymaktadır. PASI skoru ile metabolik sendrom prevalansı arasında pozitif korelasyon bildirilmiş; hafif, orta ve şiddetli psöriaziste MetS riskinin kademeli artış gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca abdominal obezite, hipertansiyon ve açlık glukoz yüksekliğinin psöriazisli bireylerde daha sık görüldüğü ifade edilmiştir (116).

Bu birlikteliğin altında yatan mekanizmada ortak inflamatuar yolaklar önemli rol oynamaktadır. Psöriazis; Th1, Th17 ve Th22 hücre yanıtı ile karakterize olup TNF-α, IL-6, IL-1, IL-17, IL-22, IL-23 ve IFN-γ gibi proinflamatuar sitokinlerin artışı ile ilişkilidir. Bu mediyatörlerin sistemik dolaşıma geçerek insülin direnci, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve aterojenik dislipidemi gelişimine katkıda bulunabileceği bildirilmektedir. Abdominal visseral yağ dokusunun TNF-α, IL-6, leptin ve resistin gibi adipokinlerin önemli kaynağı olması, psöriazis ve metabolik sendrom arasındaki inflamatuar köprüyü güçlendirmektedir (128,129).

Tedavi yaklaşımında temel strateji yaşam tarzı değişiklikleridir. Hipokalorik diyet, düzenli fiziksel aktivite, sigaranın bırakılması ve alkol tüketiminin azaltılması önerilmektedir. Farmakolojik tedaviler arasında metformin ve glitazonlar insülin duyarlılığını artırarak kullanılmakta; GLP-1 agonistleri ve SGLT-2 inhibitörleri özellikle Tip 2 DM eşlik eden olgularda alternatif seçenekler sunmaktadır. Dislipidemi varlığında statinler ve fibratlar; hipertansiyon varlığında renin-anjiyotensin sistemi inhibitörleri tercih edilmektedir (130,131)

Psöriazisli hastalarda metabolik sendrom varlığı, hem kardiyovasküler morbiditeyi artırmakta hem de tedavi seçimini etkilemektedir. Özellikle siklosporin ve asitretin gibi konvansiyonel sistemik ajanların lipid ve glukoz metabolizması üzerine olumsuz etkileri olabileceği göz önünde bulundurulmalı; biyolojik ajanların ise metabolik parametreler üzerinde belirgin olumsuz etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle orta ve şiddetli psöriazis hastalarında metabolik risk faktörlerinin başlangıçta ve takipte sistematik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (128).

2.1.9.5. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH): Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), alkol tüketimi olmaksızın hepatik steatoz ve buna eşlik edebilen inflamasyon ile karakterize, çoğu zaman asemptomatik seyreden ancak ilerleyici fibrozis ve non alkolik steatohepatite (NASH) dönüşebilme potansiyeli taşıyan kronik inflamatuar bir karaciğer hastalığıdır. Psöriazis ile NAYKH birlikteliği ilk olarak biyopsi ile doğrulanmış olgular üzerinden tanımlanmış, izleyen yıllarda bu ilişkinin daha geniş popülasyonlarda da gösterildiği bildirilmiştir. Vaka-kontrol çalışmalarında psöriazisli hastalarda NAYKH prevalansının kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu ortaya konmuştur (132–134).

NAYKH eşlik eden psöriazis hastalarında metabolik sendrom sıklığının daha yüksek olduğu, PASI skorlarının daha belirgin seyrettiği ve hastalık süresinin daha uzun olduğu bildirilmiştir (135). Ayrıca ileri fibrozis oranının psöriazisli hastalarda daha yüksek olduğu; biyopsi yapılan olgularda NASH prevalansının anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir (136). Dikkat çekici olarak, NAYKH varlığının psöriatik artrit ile de ilişkili olabileceği belirtilmiştir (137). Geniş kohort analizleri, alkol kullanımı, sigara, ALT düzeyi ve metabolik sendrom varlığı gibi değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra dahi psöriazisin NAYKH gelişimi açısından bağımsız belirleyici olabileceğini göstermektedir. Benzer kronik inflamatuar hastalık olan romatoid artritte aynı risk artışının gözlenmemesi, psöriazise özgü immün mekanizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir (138).

Klinik uygulamada dermatoloji kılavuzları, psöriazis hastalarında metabolik komorbiditelerle birlikte NAYKH açısından da tarama yapılmasını önermektedir (139). Bu nedenle özellikle orta ve şiddetli psöriazis olgularında karaciğer enzimleri, metabolik parametreler ve gerektiğinde ileri görüntüleme yöntemleri ile düzenli değerlendirme yapılması önem taşımaktadır.

2.1.9.6. Maligniteler: Psöriazis hastalarında malignite riskinin genel popülasyona kıyasla artmış olabileceğine dair veriler, özellikle geniş kohort analizleri ve meta-analizlerle desteklenmiştir. Yüzü aşkın kohort çalışmasını içeren sistematik değerlendirmelerde psöriazisli hastalarda genel kanser prevalansının arttığı ve göreceli riskte istatistiksel olarak anlamlı yükselme olduğu bildirilmiştir. Bu artışın yalnızca

tek bir kanser tipi ile sınırlı olmadığı; keratinosit kökenli deri kanserleri, malign melanom, lenfomalar, akciğer, mesane ve çeşitli hematolojik maligniteleri kapsayabildiği belirtilmektedir (140). Patogenez açısından değerlendirildiğinde, kronik sistemik inflamasyon, immün sistem düzensizliği ve uzun süreli immün modülatör tedavilere maruziyet temel risk mekanizmaları arasında yer almaktadır. Özellikle orta ve şiddetli psöriazis olgularında kutanöz T hücreli lenfoma riskinin daha belirgin olduğu; lenfohematopoetik maligniteler ile psöriazis arasındaki ilişkinin diğer kanser tiplerine kıyasla daha güçlü olabileceği ifade edilmiştir. Bununla birlikte pankreas kanseri gibi bazı solid tümörlerin de artmış risk grubunda yer aldığı bildirilmiştir (141). Uzun süreli psöriazis varlığında kolon, mesane ve böbrek kanseri gibi solid organ malignitelerinde artış gözlenebildiği; bu risk artışının kısmen sigara ve alkol kullanımı gibi eşlik eden yaşam tarzı faktörleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (113). Akciğer kanseri ve melanom dışı deri kanserlerinde bildirilen artış da bu multifaktöriyel zemini desteklemektedir (142).

2.1.9.7. İnflamatuar bağırsak hastalığı: Psöriazis ile inflamatuar bağırsak hastalıkları (İBH) arasındaki ilişki, özellikle Crohn hastalığı üzerinden belirginleşmektedir. Geniş ölçekli prospektif çalışmalarda psöriazisli bireylerde Crohn hastalığı riskinin arttığı, buna karşılık ülseratif kolit için aynı derecede belirgin bir artışın gösterilemediği bildirilmiştir (143). İkiz çalışmalarında iki hastalığın birlikte görülme sıklığının yüksek olması, genetik ortak zemin olasılığını desteklemektedir (144). Genomik analizlerde psöriazis ile Crohn hastalığı arasında bazı HLA dışı duyarlılık lokuslarının ortak olabileceği gösterilmiş; özellikle JAK2, STAT3 ve diğer immün regülasyonla ilişkili bölgelerin bu birlikteliğe katkı sağlayabileceği belirtilmiştir (145). İmmünopatogenez açısından değerlendirildiğinde, her iki hastalıkta da bariyer fonksiyon bozukluğu, epitel turnover artışı ve Th17 ekseninin merkezi rolü dikkat çekmektedir. IFN-γ üreten hücreler, Treg hücre dinamikleri ve mukozal immün yanıt değişiklikleri ortak inflamatuar paternler arasında yer almaktadır. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasında, özellikle Faecalibacterium prausnitzii gibi antiinflamatuar özellik gösteren bakterilerin azalmasının hem psöriazis hem de İBH'da saptandığı bildirilmiştir (146). Bu durum, bağırsak deri ekseni kavramını desteklemektedir. Tedavi yaklaşımları incelendiğinde, bazı immünomodülatör ajanların iki hastalıkta da etkili olabildiği görülmektedir. TNF-α inhibitörleri ve IL-23

hedefli tedaviler hem psöriazis hem de İBH'da klinik remisyon sağlayabilmektedir. Buna karşılık IL-17 blokajı psöriaziste etkili olmakla birlikte Crohn hastalığında beklenen yanıtı göstermemiş; hatta bazı olgularda ülseratif koliti tetikleyebildiği bildirilmiştir (147). Bu durum, ortak inflamatuar yolaklara rağmen organ-spesifik immün farklılıkların bulunduğunu göstermektedir.

2.1.9.8. Duygudurum bozuklukları: Psöriazis yalnızca fiziksel bir hastalık olmayıp, psikososyal yükü yüksek kronik inflamatuar bir durumdur. Depresyon ve intihar eğiliminin psöriazisli bireylerde daha sık bildirildiği; özellikle şiddetli olgularda psikiyatrik değerlendirme gereksiniminin arttığı vurgulanmaktadır. Asitretin ve apremilast gibi bazı tedavilerin depresif duygu durum ile ilişkilendirilebilmesi nedeniyle bu ajanları kullanan hastalarda ruhsal durumun dikkatle izlenmesi önerilmektedir (139). Psöriazisli hastalarda yalnızca depresyon değil; anksiyete bozuklukları, bipolar bozukluk, şizofreni ve kişilik bozuklukları gibi çeşitli psikiyatrik tabloların da daha sık rapor edildiği bildirilmiştir. Pediatrik psöriazis olgularında depresyon riskinin belirgin şekilde artmış olması, erken yaş grubunda psikososyal etkilenimin daha dramatik olabileceğini düşündürmektedir. Hastalık şiddeti, görünür bölgelerde tutulum, genç yaşta başlangıç ve kadın cinsiyet psikiyatrik risk açısından öne çıkan faktörler arasında yer almaktadır. Ayrıca alkol kullanım bozukluklarının da psöriazisli bireylerde daha yaygın olduğu belirtilmiştir (140). Psikolojik etkinin her zaman PASI ile paralel seyretmemesi, psöriazisin biyopsikososyal bir hastalık olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Hastalığın kontrolü ile psikiyatrik iyilik hali arasında karşılıklı etkileşim bulunduğundan, tedavi planlanırken hastanın psikososyal durumu göz önünde bulundurulmalıdır (113).

2.1.9.9. Obstrüktif uyku apne sendromu ve diğer otoimmün hastalıklar: Psöriazis ile obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) arasında da ilişki bildirilmektedir. OUAS, üst hava yolunun tekrarlayan obstrüksiyonu ile karakterize olup genel popülasyonda %2–4 oranında görülmektedir. Psöriazisli bireylerde OUAS sıklığının daha yüksek olduğu; bunun artmış abdominal obezite ve sistemik inflamatuar yük ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. OUAS eşlik eden psöriazis hastalarında ortalama yaşın daha yüksek olduğu da bildirilmiştir (148). Bunlara ek olarak psöriazis, çölyak hastalığı, Graves hastalığı, Sjögren sendromu, vitiligo,

romatoid artrit, multipl skleroz gibi çeşitli otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilmektedir (149). Bu birliktelikler, psöriazisin sistemik immün disregülasyonun bir parçası olabileceğini desteklemektedir.

2.1.10. Psöriazis Şiddetinin Değerlendirilmesi

Psöriazis hastalığında şiddetin objektif, tekrarlanabilir ve klinik olarak anlamlı biçimde değerlendirilmesi; hem tedavi kararının verilmesi hem de tedavi yanıtının izlenmesi açısından temel gerekliliktir. Bu amaçla geliştirilen ölçüm araçlarının güvenilir, uygulanabilir ve standardize edilebilir olması beklenmektedir (150).

Psöriazis Alan ve Şiddet İndeksi (PASI), klinik pratikte ve araştırmalarda en yaygın kullanılan, altın standart kabul edilen ölçüm yöntemidir. PASI; hastalığın hem yaygınlığını hem de lezyon morfolojisini birlikte değerlendirir. Vücut dört anatomik bölgeye ayrılarak (baş, üst ekstremiteler, gövde ve alt ekstremiteler) her bölgedeki tutulum yüzdesi ve eritem, endürasyon ile deskuamasyon şiddeti ayrı ayrı puanlanır. Alan tutulum derecesi altı basamaklı bir ölçekle, morfolojik parametreler ise 0–4 arası derecelendirilerek hesaplamaya dahil edilir ve toplam skor 0–72 arasında değişir. PASI'nin en önemli sınırlılıkları; hesaplamanın zaman alıcı olması, hafif hastalıkta duyarlılığının düşük kalabilmesi ve esas olarak plak tip psöriazis için geliştirilmiş olmasıdır (151,152).

Vücut yüzey alanı (BSA) değerlendirmesi, hastalık yaygınlığını pratik biçimde tahmin etmeye yarayan bir diğer yöntemdir (150). "Dokuzlar kuralı" temel alınarak baş-boyun, gövde ve ekstremiteler belirli yüzdelik oranlara karşılık gelecek şekilde hesaplanır. Klinik pratikte hastanın el izi yaklaşık %1'lik yüzey alanına karşılık kabul edilerek daha basit tahmin yapılabilmektedir (151,153) Ancak BSA yalnızca yaygınlığı gösterir; lezyon şiddetini yansıtmaz.

Hekimin Global Değerlendirmesi (PGA/HGD), lezyonların genel morfolojik görünümüne dayanan daha basit bir derecelendirme sistemidir. Statik form mevcut klinik tabloyu, dinamik form ise başlangıca göre değişimi değerlendirir. Genellikle 0–5 veya 0–6 arası puanlama yapılır ve yaygınlık parametresini içermemesi en önemli kısıtlılığıdır (151,153).

PASI'nin klinik uygulamadaki sınırlılıklarını aşmak amacıyla çeşitli modifikasyonlar geliştirilmiştir. SAPASI, hastanın kendi değerlendirmesine dayanan PASI benzeri bir ölçektir ve PASI ile güçlü korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. PASS, daha hızlı uygulanabilmesi amacıyla geliştirilmiş; eritem, deskuamasyon ve indürasyonu BSA ile birlikte farklı ağırlıklandırarak hesaplayan bir yöntemdir. LS-PGA, yaygınlık ile morfolojik özellikleri entegre eden niceliksel bir yaklaşım sunar ve endürasyona daha fazla ağırlık verir. SPASI, PLASI ve PEASI ise özellikle hafif-orta şiddette hastalıkta değişimi daha duyarlı biçimde saptamayı hedefleyen PASI türevi sistemlerdir (151). Hastalığın yalnızca klinik şiddeti değil, yaşam kalitesi üzerindeki etkisi de değerlendirilmelidir. Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (DLQI/DYKİ), son bir hafta içerisindeki dermatolojik sorunların günlük yaşam üzerindeki etkisini ölçen 10 soruluk bir ölçektir. Her soru 0–3 arasında puanlanır ve toplam skor 0–30 arasında değişir; yüksek skorlar yaşam kalitesinde daha belirgin bozulmayı gösterir. DLQI, tedavi seçiminde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde klinik karar sürecine katkı sağlayan önemli bir parametredir (154).

Sonuç olarak, psöriazis şiddetinin değerlendirilmesinde tek bir ölçüm aracına bağlı kalmak yerine; klinik yaygınlık (BSA), morfolojik şiddet (PASI/PGA) ve yaşam kalitesi (DLQI) parametrelerinin birlikte ele alınması, hastalığın bütüncül yönetimi açısından daha rasyonel bir yaklaşım sunmaktadır.

2.1.11.Tedavi

2.1.11.1. Topikal tedaviler: Psöriazis hastalarının önemli bir kısmı hafif-orta şiddetli klinik tabloya sahip olup, bu grupta tedavinin temelini topikal ajanlar oluşturmaktadır. Özellikle hastalık sınırlı alanla kısıtlı olduğunda (%3–5 VYA), ana tedavi yaklaşımı topikal uygulamalardır. Bununla birlikte daha yaygın hastalıkta dahi sistemik veya fototerapiye ek olarak dirençli plakların kontrolünde destekleyici rol oynayabilmektedirler. Topikal tedavi seçenekleri arasında kortikosteroidler, D vitamini analogları, kalsinörin inhibitörleri ve keratolitik ajanlar yer almakta; krem, merhem, jel veya köpük gibi farklı farmasötik formlarda uygulanabilmektedir(155). Ancak klinik pratikte en sık ve en etkili ajanlar topikal kortikosteroidlerdir.

2.1.11.1.1. Topikal kortikosteroidler: Topikal kortikosteroidler, özellikle lokalize plak psöriaziste tedavinin temelini oluşturur. Antiinflamatuar, antiproliferatif, immünsüpresif ve vazokonstriktif etkileri sayesinde hızlı klinik yanıt sağlarlar. Etkileri hücre içi kortikosteroid reseptörlerine bağlanarak, başta proinflamatuar sitokinleri kodlayan genler olmak üzere çok sayıda genin transkripsiyonunun düzenlenmesi yoluyla ortaya çıkar (156). Vazokonstriktif potanslarına göre düşükten süper potent ajanlara kadar yedi sınıfta değerlendirilmektedirler. Uygun potent seçimi; hastalığın şiddeti, lezyon lokalizasyonu, hastanın yaşı ve tedaviye uyum beklentisi göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. İnce derili alanlar (yüz, intertriginöz bölgeler) ve çocuk hastalarda düşük potent ajanlar tercih edilirken; kalın, hiperkeratotik ve kronik plaklarda orta, yüksek veya süper potent ajanlar önerilmektedir (155).

Randomize kontrollü çalışmalarda, farklı potent gruplardaki topikal kortikosteroidlerin 2–4 haftalık kullanımda hafif ve şiddetli plak psöriaziste anlamlı klinik iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Yüksek ve süper potent ajanlarda etkinlik oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Ayrıca dirençli ve kalın plaklarda intralezyonel kortikosteroid uygulamalarının da etkili olduğu belirtilmiştir (157).

Bununla birlikte topikal kortikosteroidlerin kullanımını sınırlayan en önemli faktör yan etki profilidir. Lokal yan etkiler arasında deri atrofisi, telanjiektazi, stria, purpura, folikülit ve akneiform erüpsiyonlar yer almaktadır. Yüz ve kıvrım alanları gibi steroid duyarlı bölgelerde bu risk daha belirgindir. İlacın ani kesilmesi sonrasında rebound fenomeni görülebilir (156) Nadir olmakla birlikte, özellikle yüksek potent ajanların geniş yüzeylerde, uzun süreli veya oklüzyon altında kullanımı hipotalamo-hipofizer-adrenal aks baskılanmasına yol açabilir. Çok nadir sistemik komplikasyonlar arasında Cushing sendromu bildirilmiştir. Oküler bölgeye uzun süreli uygulamalarda glokom ve katarakt gelişimi rapor edilmiştir (156).

Yan etkileri azaltmak amacıyla klinik iyileşme sağlandıktan sonra daha düşük potent ajanlara geçiş, aralıklı kullanım stratejileri ve nonsteroid topikal ajanlarla kombinasyon önerilmektedir. Düşük kümülatif dozlarda kullanıldığında gebelikte güvenli kabul edilmektedir.

2.1.11.1.2. D vitamini analogları: Topikal D vitamini analogları, psöriaziste epidermal proliferasyonu baskılayan ve keratinosit farklılaşmasını düzenleyen etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılan ajanlardır. Etki mekanizmaları, keratinosit ve T lenfositlerde bulunan D vitamini reseptörlerine bağlanarak proinflamatuar süreçlerin modülasyonu ve epidermal hiperproliferasyonun azaltılması üzerinden gerçekleşir. Klinik pratikte en sık kullanılan ajanlar kalsipotriol (kalsipotrien) ve kalsitrioldür. Hafif-orta şiddetli kronik plak psöriaziste etkinlikleri gösterilmiş olup, topikal kortikosteroidlerden sonra en sık tercih edilen ajan grubunu oluşturmaktadırlar. Kortikosteroidlere kıyasla etki başlangıcı daha yavaş olmakla birlikte, orta potent steroidlerle karşılaştırılabilir düzeyde klinik yanıt sağlayabildikleri bildirilmektedir (158).

Topikal D vitamini analoglarının en sık görülen yan etkisi uygulama bölgesinde yanma ve irritasyondur; bu durum genellikle geçicidir ve tedavinin kesilmesini nadiren gerektirir. İntertriginöz bölgelerde kalsitriolün kalsipotriole göre daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir (159). Kortikosteroidlerle kombine kullanımda irritasyon sıklığının azaldığı ve aynı zamanda steroidin yan etkilerinin daha düşük doz ihtiyacı nedeniyle sınırlanabildiği düşünülmektedir (158).

D vitamini analoğu ile kortikosteroidin sabit kombinasyon preparatları, monoterapiye kıyasla epidermal hücre proliferasyonunun ve dermal T hücre aktivitesinin baskılanmasında daha üstün bulunmuştur. Özellikle kalsipotrien ve betametazon kombinasyonunun günlük tek doz kullanımında anlamlı klinik iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Uzun süreli kullanım verileri, düşük oranlarda kutanöz atrofi riski ile iyi tolere edildiğini göstermektedir (160).

Doz açısından, çocuklarda haftalık maksimum 50 g, erişkinlerde ise genellikle 100 g sınırının aşılmaması önerilmektedir. Fototerapi ile birlikte kullanımda, ilacın UV ile inaktive olabilmesi nedeniyle uygulamanın fototerapi sonrası yapılması önerilmektedir. Böbrek yetmezliği bulunmayan hastalarda güvenle kullanılabildiği bildirilmektedir (158).

Sonuç olarak topikal D vitamini analogları, özellikle kortikosteroidlerle kombine edildiğinde etkinlik ve güvenlilik dengesini optimize eden, uzun dönem

kullanımda atrofi riskinin düşük olması nedeniyle idame tedavisinde avantaj sağlayan ajanlardır.

2.1.11.1.3. Kalsinörin inhibitörleri: **Topikal** kalsinörin inhibitörleri, T hücre aktivasyonunu baskılayarak psöriazisin immünopatogenezine müdahale eden steroid dışı antiinflamatuar ajanlardır. Etkilerini kalsinörin enzimine bağlanarak nükleer faktörün (NFAT) defosforilasyonunu engellemek suretiyle gösterirler; bu durum başta IL-2 olmak üzere birçok T hücre kaynaklı sitokinin transkripsiyonunun azalmasına yol açar. IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, IFN-γ ve TNF-α gibi proinflamatuar mediatörlerin üretiminin baskılanması, inflamatuar yanıtın kontrol altına alınmasına katkı sağlar (161).

Takrolimus ve pimekrolimus, psöriazis için resmi onaylı endikasyona sahip olmamakla birlikte klinik pratikte özellikle yüz, genital ve intertriginöz bölgelerde sıklıkla tercih edilmektedir (156). Bu bölgelerde topikal kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımına bağlı gelişebilecek atrofi ve diğer kutanöz yan etkiler nedeniyle "steroid koruyucu" ajan olarak önemli bir alternatif sunarlar. Kollajen sentezini belirgin biçimde etkilememeleri ve deri atrofisi ile ilişkili olmamaları, bu avantajlarını destekleyen temel özelliklerdir. Takrolimusun, psoriatik deride azalmış p53 ekspresyonunu artırarak epidermal hiperproliferasyonu sınırlayabileceği de bildirilmiştir. Ayrıca sitotoksik T hücrelerinin ekzositozunu inhibe ettiği gösterilmiştir (161). Klinik çalışmalarda özellikle intertriginöz psöriaziste pimekrolimus kullanımını destekleyen veriler mevcuttur. Takrolimusun salisilik asit ile kombinasyonlarının da belirli sürelerle plak psöriaziste kullanılabildiği belirtilmiştir. En sık görülen yan etkiler uygulama bölgesinde geçici yanma, batma ve kaşıntıdır. 2005 yılında FDA, takrolimus ve pimekrolimusun kronik aralıklı kullanımına bağlı olası lenfoma riski konusunda uyarıda bulunmuş olmakla birlikte, topikal kullanım ile malignite artışı arasında doğrudan bir nedensellik gösteren güçlü kanıt bulunmamaktadır. Gebelikte güvenlilik verileri sınırlı olduğundan dikkatli kullanım önerilmektedir (156).

Sonuç olarak, topikal kalsinörin inhibitörleri özellikle steroid kullanımının sınırlı olması gereken hassas bölgelerde etkili ve güvenli bir alternatif oluşturmakta;

inflamatuar sürecin seçici baskılanması sayesinde uzun dönem yönetimde değerli bir seçenek olarak öne çıkmaktadır.

2.1.11.1.4. Retinoidler (Tazaroten): Topikal retinoidler arasında psöriaziste kullanılan temel ajan tazarotendir. A vitamini türevi olan bu molekül, esterazlar aracılığıyla aktif formu olan tazarotenik aside dönüşen bir ön ilaçtır. Etkisini retinoik asit reseptörlerine (özellikle RAR-γ) selektif bağlanma yoluyla gösterir; bu bağlanma sonucunda keratinosit proliferasyonu baskılanır ve farklılaşma düzenlenir (162,163).

Genellikle günde tek doz uygulanır ve jel ya da krem formülasyonları mevcuttur. Monoterapi olarak orta düzeyde etkiye sahip olmakla birlikte klinik pratikte sıklıkla diğer topikal ajanlarla kombinasyon halinde tercih edilir. Kalsipotriole kıyasla daha az etkili olduğu, ancak irritatif potansiyelinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (163).

En sık yan etki uygulama bölgesinde irritasyon olup, düşük konsantrasyonla başlama, gün aşırı uygulama veya kısa temas sonrası temizleme gibi stratejilerle azaltılabilir (164). Teratojenik potansiyeli nedeniyle gebelikte kullanılmamalı, doğurganlık çağındaki kadınlarda ise dikkatli planlanmalıdır (163). Güneş duyarlılığı artabileceği için fotoproteksiyon önerilmektedir (165).

2.1.11.1.5. Antralin (Ditranol): Antralin, uzun yıllardır psöriazis tedavisinde kullanılan klasik bir topikal ajandır. Mitokondriyal fonksiyon ve DNA sentezi üzerinde etkili olarak epidermal proliferasyonu baskıladığı düşünülmektedir. Monoterapi olarak etkinliği topikal kortikosteroidler ve D vitamini analoglarına kıyasla daha düşük olmakla birlikte, bazı olgularda kalıcı remisyon sağlayabilmesi nedeniyle dikkat çekicidir (166). UVB fototerapisi ile kombine edildiğinde tek başına UVB'ye göre daha güçlü klinik yanıt elde edilebildiği gösterilmiştir (167). Ancak belirgin irritasyon oluşturması ve giysilerde lekelenmeye yol açması kullanımını sınırlandırmaktadır; bu nedenle çoğunlukla kontrollü klinik ortamlarda uygulanması önerilmektedir (166).

2.1.11.1.6. Salisilik asit: Salisilik asit, psöriaziste uzun süredir kullanılan bir keratolitik ajandır. Keratinositler arası bağlantıyı zayıflatarak ve stratum korneum

pH'ını düşürerek skuamların ayrılmasını kolaylaştırır. Özellikle kalın plaklarda, saçlı deri ve palmoplantar bölgede yararlıdır. Tek başına kullanılabilmekle birlikte sıklıkla topikal kortikosteroidler veya diğer immünomodülatör ajanlarla kombine edilerek penetrasyonu artırmak amacıyla tercih edilir (168). Kombinasyon tedavilerinde monoterapiye kıyasla daha üstün yanıt elde edilebildiği bildirilmiştir. Geniş alanlara (%20'den fazla VYA) uygulanmamalı; böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve fototerapi öncesinde kullanılmamalıdır (156). Yutulmaması konusunda hastalar bilgilendirilmelidir (168).

2.1.11.1.7. Katran: Kömür katranı, psöriazis tedavisinde yüzyılı aşkın süredir kullanılan klasik bir ajandır. Epidermal proliferasyonu ve DNA sentezini baskılayıcı etkileri olduğu düşünülmektedir. Şampuan, merhem ve solüsyon formları mevcuttur ve özellikle saçlı deri tutulumunda tercih edilmektedir. UVB ile kombine edildiğinde (Goeckerman yöntemi) tek başına UVB tedavisine kıyasla daha güçlü yanıt elde edildiği gösterilmiştir. Ancak irritasyon, kötü koku, lekelenme ve potansiyel onkojenik risk tartışmaları nedeniyle rutin ayaktan kullanım sınırlıdır (167).

2.1.11.1.8. Emoliyentler ve nemlendiriciler: Emoliyentler ve nemlendiriciler, stratum korneum hidrasyonunu artırarak ve bariyer fonksiyonunu güçlendirerek skuamlanmayı azaltır. Hiperproliferasyon ve farklılaşma süreçlerinin düzenlenmesine dolaylı katkıda bulunabilirler. Bariyer bütünlüğünün korunması, Koebner fenomeninin tetiklenmesini azaltabilir.Genellikle krem veya merhem formları losyonlara göre daha oklüzif olduğu için tercih edilir. Monoterapi olarak yeterli değildirler; ancak aktif tedaviye eşlik eden destekleyici ajanlar olarak ve remisyon döneminde idame amacıyla önemli yer tutarlar (164, 169).

2.1.11.1.9. Yeni topikal ajanlar: Fosfodiesteraz-4 (PDE-4) inhibitörü olan roflumilast, psöriatik deride artmış PDE-4 aktivitesini baskılayarak TNF-α, IL-17 ve IL-23 gibi proinflamatuar mediatörlerin aşağı regülasyonuna katkı sağlar. Günde tek doz krem formu ile plak psöriaziste araştırılmaktadır (170). Tapinarof, aril hidrokarbon reseptörü (AhR) üzerinden etki gösteren yeni bir topikal ajandır; inflamasyonu azaltma, bariyer fonksiyonunu düzenleme ve oksidatif stresi azaltma potansiyeline sahiptir (171). Topikal JAK1/JAK2 inhibitörü ruksolitinib ise sitokin

sinyal iletimini baskılayarak hafif-orta psöriaziste klinik iyileşme sağlamış; faz çalışmalarında eritem, skuam ve plak kalınlığında azalma bildirilmiştir (172).

2.1.11.3. Sistemik konvansiyonel tedaviler

2.1.11.3.1.Fototerapi: Psöriazis tedavisinde fototerapi, ultraviyole ışığın terapötik etkilerinden yararlanılarak geliştirilmiş ve uzun yıllardır kullanılan bir yöntemdir. Başlangıçta 290–320 nm dalga boyundaki geniş bant UVB (GB-UVB) uygulanmış, daha sonra 311 nm civarında daha yüksek etkinlik sağlayan dar bant UVB (DB-UVB) geliştirilmiştir. Günümüzde DB-UVB, GB-UVB'ye kıyasla daha hızlı klinik temizlenme sağlaması ve daha uzun remisyon süresi sunması nedeniyle daha sık tercih edilmektedir. DB-UVB tedavisi genellikle haftada 2–3 kez uygulanmakta, başlangıç dozu minimal eritem dozuna (MED) veya Fitzpatrick deri tipine göre belirlenmektedir. MED, maruz kalınan bölgede 24 saat sonra gözlenen en düşük eritem oluşturan radyasyon dozu olarak tanımlanmaktadır (173).

Fotokemoterapi yöntemi olan PUVA tedavisinde ise fotosensitizan psoralen uygulanmasını takiben 320–400 nm dalga boyundaki UVA ışını verilmektedir. Psoralen DNA'ya bağlanarak UVA ile birlikte pirimidin dimerleri ve çapraz bağ oluşumuna yol açmakta, bu mekanizma üzerinden hücresel apoptoz indüklenmektedir (173). Palmoplantar püstüler psöriaziste PUVA'nın UVB'ye göre daha etkili olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte uzun dönem kanser riski ve sistemik yan etkiler nedeniyle güncel uygulamada DB-UVB genellikle ilk tercih olarak önerilmekte, PUVA daha dirençli olgularda gündeme gelmektedir (174). Fototerapinin etki mekanizması; keratinositler, dendritik hücreler ve Th1/Th17 lenfositlerde apoptoz indüksiyonu, epidermal proliferasyonun baskılanması ve proinflamatuar sitokinlerin azalması ile açıklanmaktadır (173). DB-UVB tedavisi sonrasında periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-17A, TNF-α ve IL-6 mRNA düzeylerinde azalma gösterilmiştir. Ayrıca tip 1 interferon reseptör yolaklarının baskılanması ve düzenleyici T hücre popülasyonunun artışı da bildirilen mekanizmalar arasındadır (174). Fototerapi; topikal ajanlar (kortikosteroidler, kalsipotriol, katran, antralin) ve bazı sistemik ajanlar (metotreksat, retinoidler, biyolojik tedaviler) ile kombine edilebilmektedir. Buna karşılık siklosporin ile birlikte kullanımın deri kanseri riskini

artırabileceği belirtilmiştir (173). Kısa dönem yan etkiler genellikle tedavi sırasında veya ilk 24 saat içinde gelişen eritem, ödem, kaşıntı ve nadiren bül oluşumudur (173, 174) . Uzun dönem yan etkiler arasında pigmentasyon değişiklikleri, fotoaging, katarakt ve özellikle PUVA ile ilişkili karsinogenez riski yer almaktadır (174).

2.1.11.3.2. Metotreksat: Metotreksat (MTX), 1972 yılında FDA onayı almış olup psöriazis ve psöriatik artrit tedavisinde 40–50 yılı aşkın süredir kullanılan temel sistemik ajanlardan biridir. Etkisini başlıca dihidrofolat redüktaz ve timidilat sentaz enzimlerini inhibe ederek DNA sentezini baskılaması yoluyla göstermektedir. Ayrıca 5-aminoimidazol-4-karboksiamid ribonükleotid transformilaz inhibisyonu üzerinden adenozin düzeyini artırarak antiinflamatuar etki oluşturduğu kabul edilmektedir (175,176). Güncel bilgiler, düşük doz MTX'in psöriazisteki temel etkisinin doğrudan keratinosit proliferasyonundan ziyade lenfosit proliferasyonunun baskılanması ve immün yanıtın modülasyonu üzerinden gerçekleştiğini göstermektedir (177).

Metotreksat genellikle haftalık 7,5–25 mg aralığında uygulanmakta olup önerilen maksimum doz 25 mg/haftadır. Tedavi haftalık tek doz ya da 12 saat aralıklarla bölünmüş doz şeklinde verilebilir (178). Subkutan formu, gastrointestinal yan etkileri azaltması ve biyoyararlanım avantajı nedeniyle tercih edilebilir. Bazı klinisyenler 5–10 mg test dozu uygulamayı ve 7 gün içinde hematolojik parametreleri kontrol etmeyi tercih etmektedir. Klinik yanıt genellikle 12–16 hafta içinde belirginleşir ve remisyon sağlandığında en düşük etkili dozla devam edilir. Gastrointestinal ve hematolojik yan etkileri azaltmak amacıyla folik asit desteği önerilmektedir (179). Folat genellikle metotreksat dozundan 12–48 saat sonra başlanır ve haftalık ya da günlük düşük doz rejimleri uygulanabilir (178).

Metotreksat, dar bant UVB ile kombine edildiğinde daha hızlı ve güçlü klinik yanıt sağlayabilmektedir. Anti-TNF ajanlarla birlikte kullanımda klinik yanıt oranlarının arttığı gösterilmiştir; örneğin etanersept ile kombinasyonda PASI75 oranı monoterapiye göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca retinoidler ve diğer biyolojik ajanlarla kombinasyonları da bildirilmiştir (175,178).

Metotreksatın en önemli yan etkileri arasında miyelosupresyon ve hepatotoksisite yer almaktadır. Diğer advers etkiler; bulantı, kusma, anoreksi, stomatit,

pulmoner toksisite, enfeksiyonlara yatkınlık ve nadiren toksik epidermal nekrolizdir (180). İmmünsüpresif etkisi nedeniyle latent tüberküloz ve viral hepatit reaktivasyonu riski göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle tedavi öncesinde ve sırasında düzenli laboratuvar izlemi gereklidir. Başlangıç değerlendirmesinde tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, hepatit B-C serolojisi, HIV testi, PPD veya IGRA ve gebelik testi önerilmektedir. Lökosit ve trombosit sayısında maksimum düşüş genellikle dozdan 7–10 gün sonra görülür. Klinik olarak anlamlı sitopenilerde folinik asit uygulanmalıdır (178).

Kümülatif doz arttıkça karaciğer fibrozisi riski artabilmektedir. Önceki kılavuzlarda 3,5–4 gram kümülatif doz sonrası biyopsi önerilmiş olmakla birlikte günümüzde PIIINP, elastografi, FibroTest ve FibroScan gibi noninvaziv yöntemler de kullanılmaktadır. Risk faktörleri (obezite, diyabet, alkol kullanımı) değerlendirilerek biyopsi kararı bireyselleştirilmelidir (178).

Kesin kontrendikasyonlar arasında gebelik, emzirme ve ciddi sitopeniler yer almaktadır. Gebelik planlayan kadın ve erkeklerde tedavi kesildikten sonra en az 3 ay kontrasepsiyon önerilmektedir. Ayrıca ağır enfeksiyon, siroz ve immün yetmezlik durumlarında kullanımı önerilmez (180).

2.1.11.3.3. Asitretin: Asitretin, etretinatın aktif metaboliti olan sistemik sentetik bir retinoiddir ve günümüzde psöriazis tedavisinde en sık kullanılan oral retinoid ajan olarak kabul edilmektedir. Retinoik asit reseptörlerine (RAR α, β, γ) bağlanarak keratinosit proliferasyonunu baskılar, epidermal farklılaşmayı düzenler ve proinflamatuar sitokin düzeylerini azaltır. İmmünsüpresif etkisinin bulunmaması, enfeksiyon riski yüksek hastalarda ve uzun dönem kullanım gerektiren olgularda avantaj sağlamaktadır (163, 181). Orta ve ağır şiddetli plak psöriazis, psöriatik eritrodermi, jeneralize püstüler psöriazis ve palmoplantar tutulumda kullanılabilmektedir. Özellikle püstüler ve eritrodermik formlarda retinoidler tercih edilen ajanlar arasındadır. Tedavi genellikle 10–25 mg/gün dozunda başlatılır ve klinik yanıt 3–6 ay içinde belirginleşebilir. Etkinin gecikmesi nedeniyle fototerapi veya biyolojik ajanlarla kombinasyon uygulanabilmektedir (181,182). Tedavi öncesinde tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile serum lipid düzeylerinin değerlendirilmesi gereklidir; kadın hastalarda gebelik testi zorunludur (183). İlacın en

önemli riski teratojenitedir ve gebelik ile emzirme döneminde kontrendikedir. Tedavi öncesinde, tedavi süresince ve tedavi sonrasında uzun süreli kontrasepsiyon gerekmektedir. Alkol alımı asitretinin yeniden etretinata dönüşümüne neden olabileceğinden kısıtlanmalıdır (184).

En sık görülen yan etkiler mukokutanöz kuruluk, keilit ve alopesi olup doza bağımlıdır. Serum trigliserid düzeylerinde artış ve hepatotoksisite görülebilir; transaminaz yükselmeleri çoğunlukla geri dönüşümlüdür. Nadiren pankreatit, psödotümör serebri, gece körlüğü ve iskelet sistemi değişiklikleri bildirilmiştir (184).

2.1.11.3.4. Siklosporin: Siklosporin, kalsinörin inhibitörü grubunda yer alan güçlü bir immünsüpresandır ve T hücre aktivasyonunu baskılayarak IL-2 ve interferon-γ üretimini azaltır. Orta ve ağır şiddetli plak psöriazis, psöriatik artrit, eritrodermik ve püstüler psöriazis formlarında hızlı klinik yanıt sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Genellikle 2–5 mg/kg/gün doz aralığında uygulanır ve erken dönemde belirgin düzelme sağlanabilir (185, 186). En önemli yan etkileri nefrotoksisite ve hipertansiyondur. Serum kreatinin düzeyinde başlangıca göre %30'dan fazla artış olması durumunda doz azaltımı veya tedavi kesilmesi önerilmektedir. Hipertrikoz, gingival hiperplazi, elektrolit bozuklukları ve enfeksiyon riskinde artış görülebilir. Uzun süreli kullanımda nonmelanom deri kanserleri ve lenfoproliferatif hastalık riskinde artış bildirilmiştir (180).Tedavi öncesinde kan basıncı ölçümü, böbrek fonksiyon testleri, lipid profili ve viral serolojilerin değerlendirilmesi gereklidir. Gebelik kategorisi C olup kullanım kar zarar dengesi gözetilerek planlanmalıdır (187).

2.1.11.3.5. Apremilast: Apremilast, fosfodiesteraz-4 (PDE4) enzimini hedef alan küçük moleküllü oral bir immünomodülatördür ve psöriazis ile psöriatik artrit tedavisinde 2014 yılından itibaren kullanılmaktadır. PDE4 inhibisyonu sonucunda hücre içi siklik AMP (cAMP) düzeyleri artmakta ve bu durum inflamatuar yanıtın düzenlenmesine katkı sağlamaktadır (188). Psöriazisli hastalarda hiperproliferatif keratinositlerde PDE4 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. cAMP artışı ile birlikte IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin düzeyi yükselirken; TNF-α, IL-23, IL-12 ve IFN-γ gibi proinflamatuvar mediyatörlerin üretimi azalmaktadır (189,190). Biyolojik ajanlardan farklı olarak tek bir sitokini hedeflemek yerine hücre içi sinyal yolaklarını

modüle ederek pro ve antiinflamatuvar mekanizmalar arasında denge sağlamaktadır. Orta-şiddetli plak psöriaziste, fototerapi veya sistemik tedavi gerektiren hastalarda onaylıdır. Klinik uygulamada genellikle günde iki kez 30 mg şeklinde kullanılmakta olup, gastrointestinal yan etkileri azaltmak amacıyla tedavi başlangıcında doz titrasyonu önerilmektedir (191). En sık bildirilen yan etkiler bulantı, diyare, baş ağrısı, kilo kaybı ve nazofarenjittir. Depresif semptomlar da bildirilebilmektedir. Rutin laboratuvar izlemi gerektirmemesi önemli bir avantajdır ve aktif enfeksiyon veya karaciğer hastalığı varlığında mutlak kontrendike değildir (192). Hafif-orta derecede böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur; ancak kreatinin klerensi <30 ml/dk olan hastalarda doz günde tek 30 mg'a düşürülmelidir. Karaciğer yetmezliğinde genellikle doz ayarlaması gerekmemektedir. Gebelik kategorisi C olarak sınıflandırılmıştır. CYP3A4 başta olmak üzere çeşitli sitokrom P450 enzimleri aracılığıyla metabolize edilir. Apremilast, klasik sistemik ajanlar (siklosporin, metotreksat, fototerapi) sonrası idame tedavisi olarak kullanılabilir ve ani tedavi kesintilerinde kısa yarı ömrü nedeniyle avantaj sağlayabilir. Ayrıca immünsüpresif ajanlarla kombinasyon halinde kullanılabilmesi de klinik pratikte esneklik sağlamaktadır (191).

2.1.11.3.6. Fumarik asit esterleri: Fumarik asit esterleri (FAE), sitrik asit döngüsünün ara metabolitlerinden türetilmiş bileşiklerdir ve psöriazis tedavisinde immünomodülatör özellikleri nedeniyle kullanılmaktadır. Dendritik hücre maturasyonunu baskıladıkları, T hücre apoptozisini artırdıkları ve lökosit ekstravazasyonunu azalttıkları gösterilmiştir. Antiinflamatuvar, immünmodülatör ve antioksidan etkilerinin bulunduğu ileri sürülmektedir. Fumaratların psöriazis tedavisinde kullanımı 1990'lı yıllarda randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmiş ve 1994 yılında Almanya'da onay almıştır. Günümüzde bazı Avrupa ülkelerinde orta ve ağır şiddetli psöriazis tedavisinde yaygın olarak tercih edilmektedir. En sık görülen yan etkiler flushing ve gastrointestinal semptomlardır; özellikle diyare nedeniyle doz genellikle kademeli olarak artırılmaktadır. Daha önce akut renal toksisite vakaları bildirilmiş olması nedeniyle güvenlik izlemi önem taşımaktadır (193,194).

2.1.11.4. Biyolojik ajanlar: Psöriazis, kronik, immün aracılı ve sistemik inflamasyonla seyreden bir hastalıktır. Son yıllarda hastalığın patogenezinde

özellikle TNF-α**,** IL-23/Th17 ekseni ve IL-17 yolaklarının merkezi rolünün aydınlatılması, tedavi yaklaşımında köklü bir dönüşüm sağlamıştır. Bu moleküler hedeflerin tanımlanmasıyla birlikte geliştirilen biyolojik ajanlar, orta-şiddetli ve şiddetli psöriazis olgularında yalnızca deri bulgularını baskılamakla kalmayıp, aynı zamanda sistemik inflamasyon yükünü azaltarak yaşam kalitesini anlamlı düzeyde artırmaktadır. Geleneksel sistemik tedavilere kıyasla daha spesifik etki mekanizmasına sahip olan bu ajanlar, hedefe yönelik immün modülasyon sağlayarak daha yüksek klinik yanıt oranları (özellikle PASI 90 ve PASI 100) elde edilmesine olanak tanımıştır. Günümüzde psöriazis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar; tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) inhibitörleri, IL-12/23 inhibitörleri, IL-17 inhibitörleri ve IL-23 inhibitörleri olmak üzere başlıca dört ana grupta incelenmektedir. Bu bölümde, söz konusu biyolojik tedavilerin etki mekanizmaları, klinik etkinlikleri ve güvenlilik profilleri ayrıntılı olarak ele alınacaktır. TNF-α inhibitörleri, psöriazis ve psöriatik artrit tedavisinde klinik kullanıma giren ilk biyolojik ajan grubudur. TNF-α'nın inflamatuvar kaskaddaki merkezi rolü nedeniyle bu sitokinin inhibisyonu; keratinosit proliferasyonu, endotelyal aktivasyon ve T hücre yanıtının baskılanmasını sağlar. Meta-analizlerde etkinlik sıralamasının genel olarak infliksimab, sertolizumab, adalimumab ve etanersept şeklinde olduğu bildirilmiştir (195).

2.1.11.4.1. Etanersept: İnsan TNF reseptör-2 (p75)'nin hücre dışı kısmının IgG1 Fc bölgesi ile füzyonundan oluşan rekombinant bir TNF antagonistidir. Çözünür TNF-α'yı ve ayrıca lenfotoksin-α'yı bağlayarak inflamatuvar yanıtı modüle eder (122). Plak psöriazis, psöriatik artrit ve çeşitli romatolojik hastalıklarda onaylıdır. Erişkinlerde genellikle ilk 12 hafta haftada iki kez 50 mg subkutan uygulanır; ardından haftada tek doz 50 mg ile idameye geçilir. Pediatrik psöriaziste 6 yaş üzeri hastalarda 0,8 mg/kg (maksimum 50 mg) doz uygulanabilir (196). Klinik çalışmalarda 12. hafta sonunda hastaların yaklaşık %49'unda PASI 75 yanıtı bildirilmiştir. Ortalama 6–7 hafta içinde hastaların yaklaşık dörtte birinde PASI 75 yanıtına ulaşılabildiği belirtilmiştir (197). Aralıklı tedavide de etkinliğin sürdüğü ve düşük doz metotreksat ile kombinasyonun yanıtı artırabildiği gösterilmiştir (198). Rebound oranı düşüktür ve MTX, asitretin veya UVB ile kombine kullanılabilir (122).

2.1.11.4.2. İnfliksimab: Hem çözünür hem de membrana bağlı TNF-α'ya yüksek afinite ile bağlanan kimerik IgG1 monoklonal antikordur. TNF-α'nın biyolojik aktivitesini nötralize ederek hızlı ve güçlü klinik yanıt sağlar (199). Orta-şiddetli plak psöriaziste indüksiyon tedavisi 0., 2. ve 6. haftalarda 5 mg/kg intravenöz infüzyon şeklindedir; ardından 8 haftada bir idame uygulanır. Faz III çalışmalarda 10. hafta sonunda PASI 75 yanıt oranlarının %75-80 düzeylerine ulaştığı bildirilmiştir. Ortalama 3–5 hafta içinde erken klinik yanıt görülebilir. En önemli dezavantajı düzensiz kullanımda antikor gelişimi nedeniyle etkinliğin azalabilmesidir. Akut infüzyon reaksiyonları sık görülebilir (199,200).

2.1.11.4.3. Adalimumab: TNF-α'ya yüksek özgüllükle bağlanan tamamen insan kaynaklı IgG1 monoklonal antikordur. TNF'nin p55 ve p75 reseptörleri ile etkileşimini engelleyerek inflamatuvar süreci baskılar. Klinik uygulamada 0. haftada 80 mg, 1 hafta sonra 40 mg yükleme dozu verilir; ardından iki haftada bir 40 mg idame uygulanır. Faz III çalışmalarda 16. hafta sonunda PASI 75 yanıt oranı yaklaşık %70 olarak bildirilmiştir. Ortalama 5 hafta içinde hastaların yaklaşık dörtte birinde PASI 75 yanıtı görülebilmektedir. En sık yan etki enjeksiyon yeri reaksiyonudur. Non-melanom dışı deri kanseri riskinde hafif artış bildirildiği için özellikle fototerapi öyküsü olan hastalarda dikkatli dermatolojik takip önerilmektedir (201).

2.1.11.4.4. Sertolizumab pegol: Polietilen glikol ile konjuge edilmiş ve Fc bölgesi bulunmayan humanize Fab fragmanıdır. Bu yapısal özellik nedeniyle plasental transferi minimaldir ve gebelikte göreceli olarak daha güvenli kabul edilmektedir. Orta-şiddetli psöriaziste 0., 2. ve 4. haftalarda 400 mg subkutan yükleme dozu; ardından iki haftada bir 200 mg idame şeklinde uygulanır. Klinik çalışmalarda 12. hafta sonunda PASI 75 yanıt oranlarının %80'in üzerinde olduğu bildirilmiştir. Yan etki profili diğer TNF inhibitörlerine benzer olup nazofarenjit, baş ağrısı ve enfeksiyonlar görülebilir (202,203).

TNF-α inhibitörleri genel olarak ciddi enfeksiyon riskinde anlamlı artış göstermemekle birlikte, bazı analizlerde ustekinumab ile kıyaslandığında enfeksiyon oranının daha yüksek olabileceği bildirilmiştir. Malignite riskinin genel popülasyona kıyasla belirgin artmadığı belirtilmekle birlikte, bazı çalışmalarda melanoma dışı deri kanseri insidansında artış bildirilmiştir; bu durum sıklıkla eşlik eden fototerapi öyküsü

ile ilişkilendirilmiştir. Kontrendikasyonlar arasında aktif tüberküloz, ileri konjestif kalp yetmezliği, aktif hepatit B enfeksiyonu ve demiyelinizan hastalıklar yer almaktadır. Latent tüberküloz varlığında uygun profilaksi altında tedavi sürdürülebilir (204,205).

2.1.11.4.5. Ustekinumab: Ustekinumab, psöriazis patogenezinde merkezi rol oynayan IL-12 ve IL-23 sitokinlerinin ortak p40 alt birimine yüksek özgüllükle bağlanan, IgG1 izotipinde tamamen insan monoklonal antikordur. P40 alt biriminin blokajı ile IL-12 ve IL-23'ün hücre yüzey reseptörleriyle etkileşimi engellenir; böylece Th1 ve Th17 hücre yanıtı baskılanarak inflamatuar süreç modüle edilir. Terapötik etkinliğinin esas olarak IL-23 yolunun inhibisyonu üzerinden gerçekleştiği kabul edilmektedir (79). Ustekinumab, psöriazis ve psöriatik artrit tedavisinde onaylıdır. Subkutan uygulanır ve kilo bazlı doz rejimine sahiptir. 100 kg ve altındaki hastalarda 45 mg, 100 kg üzerindeki hastalarda 90 mg doz önerilir. Uygulama şeması 0. ve 4. haftalarda indüksiyon, ardından 12 haftada bir idame şeklindedir. Maksimum klinik etkinliğin genellikle 24. haftaya doğru ortaya çıktığı bildirilmiştir (206,207). Faz III çalışmalarda 12. hafta sonunda PASI 75 yanıt oranlarının yaklaşık %66–75 düzeylerinde olduğu gösterilmiştir (200). Klinik gözlemlerde hastaların yaklaşık üçte ikisinde PASI 75 yanıtı elde edilirken, önemli bir kısmında 24–28. haftalar arasında PASI 90 yanıtına ulaşılabilmektedir (208). Gerçek yaşam verilerinde uzun dönem tedavi devamlılığının TNF-α inhibitörlerine kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (200). Güvenlik profili genel olarak olumludur. Plaseboya kıyasla ciddi enfeksiyon veya malignite riskinde belirgin artış gösterilmemiştir. En sık bildirilen yan etkiler üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit ve baş ağrısıdır (207). Ayrıca kreatin fosfokinaz yüksekliği ve lenfopeni gibi laboratuvar değişiklikleri nadiren bildirilmiştir (208). Yan etkiler çoğunlukla hafif seyretmekte ve tedavinin kesilmesini gerektirmemektedir.

2.1.11.4.6. Sekukinumab: Sekukinumab, IL-17A'yı seçici olarak hedefleyen rekombinant, tamamen insan monoklonal IgG1 antikordur ve IL-17A'nın reseptörle etkileşimini engelleyerek psöriaziste rol alan proinflamatuar sitokin/kemokin yanıtını baskılar. Orta-ağır şiddetli plak psöriazis başta olmak üzere psöriatik artrit ve ankilozan spondilit endikasyonlarında kullanılmaktadır (209). Tedavi öncesinde

enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla hepatit B/C, HIV ve latent tüberküloz açısından tarama yapılması; ayrıca inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü olan hastalarda olası alevlenme riski nedeniyle dikkatli olunması önerilir. Sekukinumabın en sık bildirilen yan etkileri nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı ve diyare olup; IL-17A'nın mukokutanöz bağışıklıkta rolü nedeniyle özellikle mukokutanöz kandidiyazis diğer biyolojiklere kıyasla daha sık görülebilir; ancak çoğu olguda hafif seyirli olduğu ve tedavi kesmeyi gerektirmediği bildirilmiştir (210). Standart doz rejimi, 0, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda haftalık 300 mg subkutan yükleme sonrası, 4 haftada bir 300 mg idame şeklindedir; bazı olgularda 150 mg dozun yeterli olabildiği belirtilmiştir. Faz III çalışmalar (ERASURE/FIXTURE) sekukinumabın 12. haftada PASI75 hedeflerine yüksek oranlarda ulaştırabildiğini göstermiş; FIXTURE'da etanersepte üstünlük bildirilmiştir. Ustekinumab ile karşılaştırıldığı CLEAR çalışmasında ise 16. haftada PASI90 yanıtı sekukinumab lehine daha yüksek bulunmuş ve etkinliğin 52. haftaya dek sürdüğü raporlanmıştır. Standart dozla optimal yanıt alınamayan olgularda doz sıklığını artırmanın yararı net değildir; bununla birlikte vücut ağırlığı yüksek hastalarda daha sık uygulama ile daha iyi yanıt olabileceğine dair randomize veriler mevcuttur (211–214)**.**

2.1.11.4.7. İksekizumab: IL-17A'yı yüksek afiniteyle nötralize eden tamamen insan IgG4-κ monoklonal antikordur; ayrıca IL-17A homodimerleri ile IL-17A/F heterodimerlerinin fonksiyonunu baskılayarak inflamatuar yanıtı azaltır. Orta-ağır şiddetli plak psöriazis ve psöriatik artrit tedavisinde onaylıdır. İndüksiyon rejimi 0. haftada 160 mg yükleme dozunu takiben 2 haftada bir 80 mg (12. haftaya kadar) şeklindedir; ardından idame dönemde 4 haftada bir 80 mg uygulanır. 16–20. haftalar civarında yeterli klinik yanıt alınamayan olgularda tedavi değişikliği gündeme gelebilir (215).Faz III UNCOVER-1/2/3 programında iksekizumabın 12. haftada PASI75 ve PASI90 yanıtları, plaseboya ve (UNCOVER-2/3'de) etanersepte kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Klinik pratikte hızlı ve güçlü deri temizlenmesi sağlayabilmesi nedeniyle tercih edilen seçenekler arasında yer alır (216). Güvenlik açısından en sık yan etkiler nazofarenjit, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, baş ağrısı, kaşıntı ve artralji olup; IL-17 blokajına bağlı olarak kandidal enfeksiyonlarda artış görülebilir; çoğunlukla ağır seyretmediği ve tedavi kesmeyi gerektirmediği bildirilmiştir. İksekizumab tedavisi sırasında yeni başlangıçlı veya

alevlenen Crohn/ülseratif kolit olguları raporlandığından, inflamatuar bağırsak hastalığı öyküsü olan hastalarda planlama aşamasında özellikle dikkat edilmelidir (217).

2.1.11.4.8. Brodalumab: IL-17 reseptör A (IL-17RA)'ya yüksek afinite ile bağlanan, tamamen insan kaynaklı monoklonal bir antikordur. IL-17A ve IL-17F başta olmak üzere IL-17 ailesi sitokinlerinin reseptör üzerinden sinyal iletimini engelleyerek psöriazis patogenezindeki inflamatuar yanıtı baskılar. Orta-ağır şiddetli plak psöriazis tedavisinde 2017 yılında onay almıştır. Önerilen doz rejimi 0., 1. ve 2. haftalarda 210 mg subkutan indüksiyon; ardından iki haftada bir 210 mg idame şeklindedir. Faz III AMAGINE çalışmaları brodalumabın yüksek etkinliğini ortaya koymuştur. AMAGINE-1 çalışmasında 12. haftada 210 mg doz ile PASI75/90/100 yanıt oranları sırasıyla %83/%70/%42 olarak bildirilmiştir; plasebo grubunda bu oranlar belirgin şekilde daha düşüktür. 52. haftada da yüksek düzeyde PASI90 ve PASI100 yanıtlarının sürdüğü gösterilmiştir. AMAGINE-2 ve AMAGINE-3 çalışmalarında iki haftada bir 210 mg brodalumab, ustekinumab ve plasebo ile karşılaştırılmış; 12. haftada PASI75 hedeflerine ulaşan hasta oranları brodalumab grubunda ustekinumaba kıyasla daha yüksek bulunmuştur. PASI100 ile tanımlanan tam deri klirens oranları da brodalumab lehine üstünlük göstermiştir. Yan etki profili genel olarak nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, artralji ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarını içermektedir. IL-17 blokajına bağlı olarak kandidal enfeksiyonlarda artış gözlenebilmektedir; ayrıca inflamatuar bağırsak hastalığı alevlenmeleri bildirilmiştir. Klinik geliştirme sürecinde intihar düşüncesi ve intihar vakalarına ilişkin bildirimler nedeniyle güvenlilik açısından dikkat çekmiş; bu durum 2015 yılında bazı sponsor firmaların çalışmaları durdurmasına yol açmıştır. Ancak nedensel ilişki kesin olarak doğrulanmamıştır ve konu halen dikkatle izlenmektedir (218,219).

2.1.11.4.9. Bimekizumab: IL-17A ve IL-17F sitokinlerini eş zamanlı olarak nötralize eden immünglobulin G1 (IgG1) sınıfında monoklonal bir antikordur. IL-17A'nın yanı sıra IL-17F'nin de inhibe edilmesi, psöriazis patogenezinde rol alan inflamatuar yanıtın daha kapsamlı baskılanmasına katkı sağlamaktadır. Önerilen doz şeması, ilk 16 hafta boyunca dört haftada bir 320 mg subkutan uygulama; ardından sekiz haftada bir 320 mg idame şeklindedir. On altıncı haftada yeterli klinik yanıt elde

edilemeyen hastalarda tedavinin kesilmesi değerlendirilebilir. Vücut ağırlığı yüksek olan hastalarda sekiz haftalık idame yerine dört haftalık uygulamaya devam edilmesinin etkinliği artırabileceği belirtilmiştir. Faz III BE READY çalışmasında dört haftada bir 320 mg bimekizumab ile plasebo karşılaştırılmış; 16. haftada bimekizumab grubunda hastaların %90'dan fazlasında PASI 90 yanıtı elde edilirken, plasebo grubunda bu oran oldukça düşük bulunmuştur (220). Bir diğer Faz III çalışma olan BE VIVID'de bimekizumab, ustekinumab ve plasebo ile karşılaştırılmış; bimekizumab grubunda PASI 90 hedeflerine ulaşan hasta oranının hem ustekinumab hem de plasebo grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu veriler, IL-17A ve IL-17F'nin çift blokajının orta-ağır şiddetli plak psöriaziste yüksek düzeyde ve hızlı klinik yanıt sağladığını göstermektedir (221).

2.1.11.4.10. Guselkumab: IL-23'ün p19 alt birimini seçici olarak hedefleyen tamamen insan IgG1λ monoklonal antikordur ve bu özelliği ile IL-12 yolunu etkilemeden Th17 aksının baskılanmasını sağlar. IL-23'ün özgül inhibisyonu, IL-12/23 ortak blokajına kıyasla daha hedefli bir immün modülasyon sunması açısından terapötik bir ilerleme olarak değerlendirilmektedir. Standart doz rejimi 0. ve 4. haftalarda 100 mg subkutan uygulama, ardından her 8 haftada bir 100 mg idame şeklindedir. Lineer farmakokinetik gösterdiği, maksimum plazma konsantrasyonuna yaklaşık 5 gün içinde ulaştığı ve stabil düzeylerin yaklaşık 20. haftada oluştuğu bildirilmiştir. Ortalama yarılanma ömrü 15–18 gün olup başlıca hücre içi katabolizma ile elimine edilmektedir; renal veya hepatik yetmezlikte klinik olarak anlamlı bir doz ayarlaması gereksinimi beklenmemektedir (222). Guselkumabın klinik etkinliği çok sayıda faz III çalışma ile ortaya konmuştur. VOYAGE-1 çalışmasında 16. haftada PASI 90 yanıt oranı guselkumab grubunda %73 iken adalimumab grubunda %50 ve plasebo grubunda %3 olarak bildirilmiştir (223). VOYAGE-2 çalışması da benzer şekilde guselkumabın hem plaseboya hem de adalimumaba üstünlüğünü göstermiştir (224) . NAVIGATE çalışmasında ustekinumaba yetersiz yanıt veren hastalarda guselkumaba geçişin anlamlı klinik iyileşme sağladığı gösterilmiştir (225). ECLIPSE çalışmasında ise guselkumab ile sekukinumab karşılaştırılmış; sekukinumabın daha hızlı başlangıç yanıtı sağladığı, ancak 48. haftada PASI 90 oranının guselkumab grubunda %84, sekukinumab grubunda %70 olduğu bildirilmiştir (226). Bu bulgu, uzun dönem etkinlik açısından IL-23 selektif blokajının sürdürülebilir yanıt avantajı

sağlayabileceğini düşündürmektedir. En sık bildirilen advers olaylar nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonları olup genel güvenlilik profili diğer biyolojik ajanlarla benzer bulunmuştur (227).

2.1.11.4.11. Risankizumab: IL-23'ün p19 alt ünitesine yüksek afinite ile bağlanan hümanize IgG1 monoklonal antikordur ve IL-23 bağımlı hücresel sinyal iletimini inhibe ederek Th17 yolunu baskılar. İn vitro çalışmalarda IL-23 blokajı açısından yüksek potensi gösterilmiş olup, selektif p19 inhibisyonu sayesinde IL-12 yolunu etkilemeden inflamatuvar yanıtı düzenlediği belirtilmiştir. Önerilen doz rejimi 0. ve 4. haftalarda 150 mg subkutan uygulama ve ardından her 12 haftada bir 150 mg idame şeklindedir. Subkutan biyoyararlanımı yaklaşık %90 olup maksimum plazma düzeyine 3–14 gün içinde ulaşmakta, stabil konsantrasyonlara yaklaşık 16. haftada erişilmektedir. Terminal yarılanma ömrü ortalama 28 gündür ve ilaç başlıca hücre içi katabolizma ile elimine edilmektedir. Sitokrom P450 sistemi ile anlamlı bir etkileşim bildirilmemiştir (228). Risankizumabın etkinliği UltIMMa-1 ve UltIMMa-2 çalışmalarında ustekinumab ve plaseboya karşı üstün bulunmuştur. UltIMMa-1'de 16. haftada PASI 90 yanıt oranı risankizumab grubunda %75, ustekinumab grubunda %42 ve plasebo grubunda %5 olarak bildirilmiştir (229). IMMvent çalışmasında adalimumab ile karşılaştırıldığında 16. haftada PASI 90 oranı risankizumab için %72, adalimumab için %47 olarak bulunmuştur (230). IMMhance çalışmasında da benzer şekilde risankizumabın plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (231). IMMerge çalışmasında risankizumab ile sekukinumab karşılaştırılmış; erken dönemde sekukinumabın daha hızlı yanıt sağladığı, ancak 52. haftada risankizumabın daha yüksek PASI 90 oranlarına ulaştığı bildirilmiştir. Bu sonuç, uzun dönem etkinlik ve doz aralığı avantajı bakımından risankizumabın klinik konumlandırmasını güçlendirmektedir (232). En sık bildirilen advers olaylar üst solunum yolu enfeksiyonları ve baş ağrısıdır. Ciddi enfeksiyon ve majör kardiyovasküler olay oranları düşük bulunmuş olmakla birlikte tedavi öncesi tüberküloz taraması önerilmektedir (231).

2.1.11.4.12. Tildrakizumab: IL-23 sitokininin p19 alt birimine seçici olarak bağlanan hümanize IgG1 kappa monoklonal antikordur ve IL-23'ün reseptörü ile etkileşimini bloke ederek Th17 aracılı inflamatuvar yanıtı baskılar. Selektif p19

inhibisyonu sayesinde IL-12 yolunu etkilemeden hedefe yönelik bir immün modülasyon sağlar. Önerilen doz rejimi 0. ve 4. haftalarda 100 mg subkutan uygulama ve ardından her 12 haftada bir 100 mg idame şeklindedir. Tildrakizumabın etkinliği başlıca reSURFACE-1 ve reSURFACE-2 faz III çalışmaları ile gösterilmiştir. reSURFACE-1 çalışmasında 12. haftada PASI 75 yanıt oranı 200 mg grubunda %62, 100 mg grubunda %64 ve plasebo grubunda %6 olarak bildirilmiştir; PASI 90 oranları ise sırasıyla %35, %35 ve %3 olarak hesaplanmıştır. reSURFACE-2 çalışmasında etanersept karşılaştırma kolu eklenmiş olup 12. haftada PASI 75 oranları 200 mg tildrakizumab için %66, 100 mg için %61, etanersept için %48 ve plasebo için %6 olarak bulunmuştur. PASI 90 oranları ise sırasıyla %37, %39, %21 ve %1 olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlar, tildrakizumabın plaseboya ve etanersepte üstünlüğünü göstermektedir (233). En sık bildirilen advers olaylar üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit ve baş ağrısıdır. Klinik çalışmalarda gruplar arasında ciddi advers olay açısından belirgin fark gösterilmemiştir. Bununla birlikte hipertansiyon, kardiyovasküler olaylar ve malign melanom gibi nadir olaylar bazı vakalarda bildirilmiştir (234). Genel olarak tildrakizumab, uzun doz aralığı ve güvenlilik profili nedeniyle özellikle tedavi uyumunun ön planda olduğu hasta gruplarında tercih edilebilecek bir IL-23 inhibitörü olarak konumlandırılmaktadır.

2.1.11.4.13. Mirikizumab: IL-23'ün p19 alt ünitesine bağlanan hümanize IgG4 monoklonal antikordur ve IL-23 aracılı inflamatuvar sinyallemeyi inhibe eder. Klinik çalışmalarda psöriatik lezyonlarda anlamlı iyileşme sağladığı ve umut verici etkinlik sonuçları ortaya koyduğu bildirilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında ciddi advers olay oranının düşük olduğu; mirikizumab grubunda %1,3, plasebo grubunda %1,9 oranında ciddi advers olay bildirildiği ifade edilmiştir (235). Henüz uzun dönem gerçek yaşam verileri sınırlı olmakla birlikte mevcut bulgular, mirikizumabın IL-23 inhibitörleri arasında yeni ve potansiyel olarak etkili bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.

2.2. PSÖRİYAZİS, KRONİK SİSTEMİK İNFLAMASYON VE ATEROSKLEROTİK YÜK

Güncel epidemiyolojik veriler, sistematik derlemeler ve meta-analizlerin büyük bir kısmı, psöriazis ile kardiyovasküler hastalıklar (KVH) arasında istatistiksel

olarak anlamlı ve süreklilik gösteren bir ilişki bulunduğunu ortaya koymaktadır. Psöriaziste artmış proinflamatuvar sitokin salınımının yalnızca kutanöz inflamasyonla sınırlı kalmayıp sistemik düzeyde aterosklerotik süreci başlatıcı veya hızlandırıcı bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Nitekim otopsi çalışmalarında psöriazisli bireylerde koroner ateroskleroz ve miyokardiyal fibrozis bulgularının saptandığı; ayrıca yalnızca lezyonlu alanlarda değil, klinik olarak sağlam görünen deri damarlarında da vasküler hasar izlenebildiği bildirilmiştir (44).

Psöriazis ile vasküler patolojiler arasındaki ilişki ilk olarak 1970'li yıllarda sınırlı sayıda hasta içeren çalışmalarla gündeme gelmiş; izleyen yıllarda daha geniş örneklemlerle desteklenmiştir. Özellikle 2006 yılında İngiltere'de gerçekleştirilen prospektif bir çalışmada, şiddetli psöriazisi bulunan genç erişkinlerde miyokard enfarktüsü (MI) riskinin yaklaşık üç kat artmış olduğu; genel popülasyonla karşılaştırıldığında ise psöriazisin MI riskinde yaklaşık %50 oranında bir artışla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (2). Çalışmalar arasında metodolojik farklılıklar nedeniyle sonuçlarda belirli ölçüde heterojenlik bulunsa da, meta-analiz verileri psöriazisin KVH riskinde yaklaşık %50 düzeyinde bir artışla ilişkili olduğunu; şiddetli psöriazis varlığında ve eşlik eden KVH durumunda mortalite riskinin de yaklaşık %40 oranında artabileceğini düşündürmektedir (236).

Kronik sistemik inflamasyon, hepatik lipid metabolizmasını çok yönlü mekanizmalar aracılığıyla yeniden şekillendirmekte ve aterojenik dislipidemi fenotipinin gelişimine zemin hazırlamaktadır. Psöriazis gibi IL-17, TNF-α ve IL-6 ekseninin baskın olduğu inflamatuar durumlarda bu sitokinler yalnızca immün yanıtı sürdürmekle kalmayıp metabolik yolakları da doğrudan etkilemektedir (237). Kronik inflamasyon sırasında TNF-α ve diğer proinflamatuar mediyatörler hepatositlerde insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) fosforilasyonunu bozarak insülin sinyal iletimini değiştirmekte ve hepatik insülin direncine yol açmaktadır. Bu durum kompansatuar hiperinsülinemiye neden olmakta; hiperinsülinemik ortam sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) aracılığıyla lipogenez gen ekspresyonunu artırarak yağ asidi ve trigliserid sentezini yükseltmektedir (238). Sonuçta hepatik trigliserid üretimi artmakta ve bu trigliseridler çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)

partikülleri içinde paketlenerek dolaşıma verilmektedir; VLDL'nin trigliseridden zengin yapısı nedeniyle plazma trigliserid düzeyleri yükselmektedir (239).

IL-17'nin de hepatik lipid metabolizması üzerinde dolaylı ancak anlamlı etkileri olduğu gösterilmiş; inflamatuvar sitokin ağı üzerinden lipogenez ve lipoprotein üretim yolaklarını modüle ederek aterojenik lipid profilinin oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir (237). Bu sitokin ortamında yalnızca trigliserid üretimi artmamakta, aynı zamanda lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma ve trigliserid klirensinde yavaşlama da görülebilmektedir; bu durum hipertrigliseridemiyi daha da belirginleştirmektedir (239). Buna paralel olarak inflamasyon yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) yapısı ve fonksiyonunu da bozmakta; IL-6 aracılı akut faz yanıtı sırasında serum amyloid A (SAA) HDL partiküllerine entegre olarak apolipoprotein A-I kompozisyonunu değiştirmekte ve HDL'nin antioksidan kapasitesini azaltmaktadır (240). Bu değişim HDL'nin LDL oksidasyonunu baskılayıcı etkisini zayıflatmakta ve bazı durumlarda HDL'nin proinflamatuvar özellik kazanmasına yol açmaktadır (237). Artmış VLDL üretimi ve HDL fonksiyon bozukluğu, kolesteryl ester transfer proteini (CETP) aracılığıyla LDL partiküllerinin trigliseridden zenginleşmesine neden olmakta; hepatik lipaz etkisiyle bu partiküller daha küçük ve yoğun fraksiyonlara dönüşmektedir (241). Small dense LDL partikülleri endotelyal bariyeri daha kolay geçebilmekte ve oksidatif modifikasyona daha yatkın olmaktadır; okside LDL'nin makrofajlar tarafından scavenger reseptörler aracılığıyla internalizasyonu köpük hücre oluşumuna ve aterosklerotik plağın erken evresine zemin hazırlamaktadır (242).

Sonuç olarak psöriaziste kronik inflamasyon; insülin sinyal bozukluğu, hiperinsülinemi, artmış lipogenez, yükselmiş VLDL sekresyonu, HDL fonksiyon kaybı ve small dense LDL oluşumu üzerinden lipoprotein kompozisyonunu niteliksel olarak değiştirmekte ve artmış aterosklerotik yük ile sonuçlanmaktadır (57). Psöriaziste artmış kardiyovasküler risk yalnızca kantitatif lipid artışı ile değil, inflamasyon aracılı lipoprotein yeniden şekillenmesi ile de ilişkili olabilir.

2.3. KARDİYOVASKÜLER RİSK DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya genelinde morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır. Bu nedenle, henüz klinik olay gelişmeden önce bireysel riskin belirlenmesi ve uygun korunma stratejilerinin planlanması büyük önem taşımaktadır. Kardiyovasküler risk değerlendirme yöntemleri, bireyin belirli bir zaman dilimi içerisinde kardiyovasküler olay geliştirme olasılığını nicel olarak tahmin etmeyi amaçlayan modellerdir. Bu modeller, klasik risk faktörlerinin birlikte değerlendirilmesine dayanır ve klinik karar süreçlerinde yol gösterici olarak kullanılmaktadır.

2.3.1. Framingham Risk Skoru

Framingham Risk Skoru (FRS), kardiyovasküler risk öngörüsünde en uzun süreli ve en yaygın kullanılan prediktif modellerden biridir. Modelin temeli, 1948 yılında başlatılan Framingham Heart Study kohortuna dayanmaktadır (243). Bu prospektif toplum temelli çalışma, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı ve diyabet gibi klasik risk faktörlerinin koroner kalp hastalığı gelişimi ile ilişkisini ortaya koyarak modern kardiyovasküler epidemiyolojinin temelini oluşturmuştur. 1998 yılında Wilson ve ark., Framingham verilerini kullanarak 30–74 yaş aralığındaki bireylerde 10 yıllık koroner kalp hastalığı riskini hesaplamaya yönelik bir model geliştirmiş; yaş, cinsiyet, total kolesterol, HDL kolesterol, sistolik kan basıncı, antihipertansif tedavi varlığı ve sigara kullanımını içeren klinik olarak uygulanabilir bir risk skorlama sistemi tanımlamıştır (244). Daha sonra 2008 yılında D'Agostino ve ark., modeli genişleterek yalnızca koroner olayları değil, inme, periferik arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi majör kardiyovasküler olayları da kapsayan "Genel Kardiyovasküler Risk Profili"ni yayımlamıştır (5).

FRS'nin içeriği incelendiğinde, metabolik sendrom (MetS) bileşenlerinin önemli bir kısmını dolaylı olarak kapsadığı görülmektedir. Nitekim Framingham araştırmacıları tarafından 3323 hastanın yaklaşık 8 yıl boyunca diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından izlendiği analizlerde, FRS'ye NCEP ATP III metabolik sendrom kriterlerinin eklenmesinin risk öngörüsüne anlamlı bir katkı sağlamadığı gösterilmiştir. Bu bulgu, Framingham modelinin geleneksel metabolik

risk faktörlerini zaten büyük ölçüde içerdiğini ve MetS bileşenlerinin eklenmesinin bağımsız prediktif değeri sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte model inflamatuar belirteçleri içermemekte olup, sistemik inflamasyonun ön planda olduğu hastalıklarda risk tahmininin eksik kalabileceği yönünde tartışmalar devam etmektedir (245). Başlangıçta ağırlıklı olarak koroner kalp hastalığı sonlanımlarını hedefleyen Framingham Risk Skoru, zaman içerisinde daha geniş bir kardiyovasküler olay yelpazesini kapsayacak şekilde geliştirilmiştir. D'Agostino ve arkadaşları tarafından tanımlanan "genel kardiyovasküler hastalık" risk algoritması; koroner kalp hastalığı, serebrovasküler olaylar, periferik arter hastalığı ve kalp yetersizliğini içeren birleşik bir sonlanım üzerinden bireyin 10 yıllık mutlak kardiyovasküler riskini hesaplamayı amaçlamaktadır (5).

Modelde yaş, total kolesterol, HDL kolesterol, sistolik kan basıncı, antihipertansif tedavi varlığı, sigara kullanımı ve diyabet gibi klinikte kolaylıkla elde edilebilen klasik risk faktörleri kullanılmıştır.Bu yaklaşımın önemli bir yönü, birinci basamak sağlık hizmetlerinde uygulanabilirliğinin yüksek olmasıdır. D'Agostino ve arkadaşları, laboratuvar ölçümü gerektirmeyen ve yalnızca klinik parametrelere dayanan alternatif bir risk hesaplama modelinin de benzer ayırt edicilik gücü sağlayabildiğini göstermiştir. Böylece kardiyovasküler risk değerlendirmesinin ileri merkezlere bağımlı olmaksızın temel sağlık hizmeti sunulan ortamlarda da uygulanabileceği ortaya konmuştur. Ayrıca riskin "kalp yaşı" kavramı ile ifade edilmesi, bireysel riskin hastaya daha anlaşılır biçimde aktarılmasına katkı sağlamıştır (5).

Klinik uygulamada ve uluslararası rehberlerde Framingham 10 yıllık kardiyovasküler risk yüzdesi genellikle aşağıdaki şekilde sınıflandırılmaktadır:

Düşük risk: <%10

Orta risk: %10–19

Yüksek risk: ≥%20

Bu sınıflama, kardiyovasküler olay için 10 yıllık mutlak risk olasılığına dayanmaktadır ve primer korunma stratejilerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır.

Kanada Kardiyovasküler Derneği ve birinci basamak klinik kılavuzlarında da aynı eşik değerler benimsenmiştir (246)

Psöriazis, yalnızca deri ile sınırlı bir hastalık olmayıp sistemik inflamasyon ile ilişkili kronik bir immün aracılı hastalıktır. Son yirmi yılda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, özellikle orta ve ağır şiddette psöriazisi olan hastalarda miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay ve kardiyovasküler mortalite riskinin arttığını göstermiştir. Bu nedenle psöriazis hastalarında kardiyovasküler riskin objektif ve standart bir yöntemle değerlendirilmesi klinik açıdan önem taşımaktadır. Bu bağlamda Framingham Risk Skoru, psöriazis popülasyonunda kardiyovasküler riskin nicel olarak belirlenmesinde en sık kullanılan tahmin modellerinden biridir. Literatürde birçok çalışmada Framingham 10 yıllık kardiyovasküler risk algoritması kullanılarak psöriazis hastalarının risk profilleri değerlendirilmiş ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalar, psöriazis hastalarında geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin daha sık görüldüğünü ve Framingham risk kategorilerinin özellikle ileri yaş ve erkek cinsiyette daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (247).

Bunun yanı sıra, psöriazis hastalarında hastalık aktivitesinin kardiyovasküler olay riski ile ilişkisini değerlendiren prospektif çalışmalarda Framingham 10 yıllık risk skoru, temel kardiyovasküler risk düzeyini kontrol etmek amacıyla referans ölçüt olarak kullanılmıştır (248). Bu yaklaşım, hastalık aktivitesinin kardiyovasküler olaylar üzerindeki bağımsız katkısının, geleneksel risk faktörlerinden ayrıştırılarak analiz edilmesine olanak sağlamıştır. Dolayısıyla Framingham Risk Skoru, psöriazis popülasyonunda hem kesitsel hem de prospektif araştırmalarda metodolojik bir standart haline gelmiştir. Ayrıca psöriyatik artriti olan bireylerde kardiyak biyobelirteçler ve subklinik ateroskleroz arasındaki ilişkiyi inceleyen longitudinal kohort çalışmalarında da Framingham Risk Skoru temel risk belirleyicisi olarak kullanılmış ve inflamatuar hastalığın kardiyovasküler yükü geleneksel risk profili çerçevesinde değerlendirilmiştir (249). Bu durum, Framingham algoritmasının inflamatuar hastalık popülasyonlarında karşılaştırılabilir ve uygulanabilir bir referans risk ölçütü olarak kabul edildiğini göstermektedir.

Bu veriler ışığında Framingham Risk Skoru, psöriazis hastalarında kardiyovasküler riskin standartlaştırılmış ve literatürle uyumlu biçimde değerlendirilmesini sağlayan, yaygın kullanılan ve metodolojik olarak kabul görmüş bir araçtır. Bu nedenle çalışmamızda kardiyovasküler risk değerlendirmesi amacıyla Framingham 10 yıllık kardiyovasküler risk algoritmasının kullanılması uygun görülmüştür.

2.3.2. Aterojenik Plasma İndeksi

Aterojenik Plazma İndeksi, plazma trigliserid (TG) düzeyinin yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) düzeyine oranının logaritmik dönüşümü olarak tanımlanan [$\log_{10}$(TG/HDL-C)] kantitatif bir lipid parametresidir (6). Bu indeks ilk kez Dobiasova ve Frohlich tarafından 2001 yılında, lipoprotein partikül boyutu ile ilişkili aterojenik fenotipi dolaylı olarak yansıtmak amacıyla tanımlanmıştır (250).

AIP'nin geliştirilmesinin temel gerekçesi, klasik lipid parametrelerinin (özellikle LDL-kolesterol düzeyinin) lipoprotein partikül heterojenitesini ve partikül boyut farklılıklarını yeterince yansıtmamasıdır. Dobiasova ve Frohlich'in çalışmasında TG/HDL oranı ile LDL partikül çapı arasında anlamlı ters korelasyon gösterilmiş; TG/HDL oranı arttıkça LDL partiküllerinin daha küçük ve yoğun hâle geldiği ortaya konmuştur (250). Daha sonra TG/HDL oranının logaritmik dönüşümü ile elde edilen AIP değerinin LDL partikül boyutu ile daha güçlü ve lineer ters ilişki gösterdiği bildirilmiş; böylece AIP'nin small dense LDL fenotipini yansıtan entegre bir indeks olduğu vurgulanmıştır (6). SdLDL partiküllerinin artmış oksidasyon eğilimi ve endotelyal penetrasyon kapasitesi nedeniyle klasik LDL'den daha aterojenik olduğu bilinmektedir; ancak sdLDL ölçümü ultrasesifüj, gradient jel elektroforezi veya nükleer manyetik rezonans gibi ileri ve maliyetli yöntemler gerektirmektedir. Bu durum, klinik pratikte sdLDL'nin rutin kullanımını sınırlamaktadır.

Patofizyolojik olarak, trigliserid yüksekliği ile karakterize dislipidemik ortamda artmış VLDL üretimi, kolesteryl ester transfer proteini (CETP) aracılığıyla LDL'nin trigliseridden zenginleşmesine yol açmakta; hepatik lipaz etkisiyle bu partiküller daha küçük ve yoğun LDL fraksiyonlarına dönüşmektedir (241). Küçük yoğun LDL partikülleri endotelyal bariyeri daha kolay geçebilmekte ve subendotelyal

matrikste daha uzun süre retansiyona uğramaktadır; subendotelyal LDL tutulumu aterosklerozun başlatıcı basamağı olarak kabul edilmektedir . Ayrıca small dense LDL partikülleri oksidatif modifikasyona daha yatkın olup, okside LDL oluşumu aterosklerotik inflamatuvar yanıtın merkezinde yer almaktadır (251). Okside LDL, makrofajlardaki scavenger reseptörler aracılığıyla kontrolsüz şekilde internalize edilerek köpük hücre oluşumuna yol açmakta; bu süreç aterosklerotik plağın en erken morfolojik evresi olan yağlı çizgi gelişiminin temelini oluşturmaktadır (252).

2006 yılında yayımlanan derlemede Dobiasova, yüksek AIP değerlerinin artmış VLDL üretimi, HDL katabolizmasının hızlanması ve LDL partikül yeniden şekillenmesi ile karakterize aterojenik dislipidemi fenotipini temsil ettiğini; bu nedenle AIP'nin metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk ile yakından ilişkili olduğunu belirtmiştir (253). Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde AIP, yalnızca iki lipid parametresinin oranı değil; lipoprotein partikül kompozisyonu, oksidatif duyarlılık ve aterojenik yükü dolaylı olarak yansıtan patofizyolojik temelli bir indeks olarak kabul edilmektedir.

Aterojenik Plazma İndeksi, başlangıçta lipoprotein partikül boyutunu yansıtan biyokimyasal bir parametre olarak tanımlanmış olmakla birlikte, daha sonraki çalışmalar AIP'nin kardiyovasküler olay riski ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu göstermiştir (6). Dobiasova, AIP değerlerini düşük (<0.11), orta (0.11–0.21) ve yüksek (>0.21) risk kategorileri şeklinde sınıflandırmış ve yüksek AIP düzeylerinin artmış aterojenik fenotip ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (57).

Aterojenik plazma indeksi son yıllarda psöriazis hastalarında kardiyometabolik riskin değerlendirilmesinde giderek daha sık kullanılan lipid temelli bir göstergedir. Psöriazisin kronik sistemik inflamasyon ile ilişkili olması ve lipid metabolizmasında bozulmaya yol açabilmesi nedeniyle AIP'nin bu hasta grubunda araştırıldığı çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Nitekim Aksoy ve ark. tarafından gerçekleştirilen vaka kontrol çalışmasında psöriazis hastalarında trigliserid düzeylerinin yüksek ve HDL kolesterol düzeylerinin düşük olduğu, buna bağlı olarak AIP değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (254). Benzer şekilde Sunitha ve ark. tarafından yürütülen çalışmada psöriazis hastalarında aterojenik lipid

indekslerinin yükseldiği ve bu indekslerin hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (255). Daha geniş popülasyon verilerinin incelendiği NHANES tabanlı analizlerde de AIP düzeyleri ile psöriazis varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmış ve AIP'nin psöriazis ile ilişkili metabolik ve inflamatuvar süreçleri yansıtabilecek potansiyel bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (256). Psöriatik artrit hastalarında yapılan çalışmalarda ise AIP'nin artmış kardiyovasküler risk skorları ile ilişkili olduğu ve özellikle inflamatuar aktivitesi yüksek hastalarda daha yüksek AIP değerleri gözlendiği rapor edilmiştir (257). Bu bulgular, eklem tutulumu olan psöriazis spektrumunda sistemik aterojenik riskin daha belirgin olabileceğini düşündürmektedir. Hidradenitis suppurativa (HS) üzerine yapılan vaka kontrol çalışmasında, HS hastalarında HDL kolesterol düzeylerinin düşük, AIP değerlerinin ise sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve AIP'nin hastalık şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (258). Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde AIP'nin psöriazis hastalarında aterojenik lipid profilini ve kardiyometabolik risk yükünü değerlendirmede kullanılabilecek pratik ve duyarlı bir indeks olduğu görülmektedir.

Bu çerçevede, kardiyovasküler riskin hem makroskopik (klinik risk skoru temelli) hem de mikrometabolik (lipoprotein kompozisyonu temelli) düzeyde analiz edilmesi, inflamasyon metabolizma ekseninin daha bütüncül anlaşılmasına olanak sağlayabilir. Bu nedenle çalışmamızda, IL-17 inhibitör tedavisi alan psöriazis hastalarında kardiyovasküler risk Framingham Risk Skoru ile, inflamasyon ilişkili aterojenik dislipidemi fenotipi ise Aterojenik Plazma İndeksi üzerinden değerlendirilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL

Çalışmamız T.C Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komitesi'nin 21.10. 2025 tarihli E-96317027-514.10-291689162 sayılı, KAEK/15.10.2025.384 numaralı kararı ile etik kurul onayı alındı (EK-2). Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirisi ve İyi Klinik Uygulamaları'na uyumlu şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.2. ÇALIŞMA PLANI

IL-17 inhibitörü tedavisi başlanan, orta-ağır plak tip psöriazis tanılı 50 hastanın klinik ve laboratuvar verileri hastanemiz dosyalarından retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya yalnızca IL-17 inhibitörü monoterapisi alan ve tedavi öncesi (0. ay) ile tedavinin 6. ayına ait eksiksiz klinik ve biyokimyasal verileri bulunan hastalar dahil edildi.

Kardiyovasküler risk değerlendirmesi iki tamamlayıcı parametre üzerinden gerçekleştirildi: Framingham Risk Skoru ve Aterojenik Plazma İndeksi .

FRS, bireylerin 10 yıllık majör kardiyovasküler olay riskini öngören, çok değişkenli ve doğrulanmış bir risk modelidir. Hesaplamada yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, antihipertansif tedavi kullanımı, total kolesterol, HDL kolesterol, sigara kullanımı ve diyabetes mellitus varlığı parametreleri kullanıldı. Elde edilen 10 yıllık risk yüzdesi doğrultusunda hastalar <%10 düşük risk, %10–19 orta risk ve ≥%20 yüksek risk olarak kategorize edildi. FRS, sistemik inflamasyonu doğrudan içermeyen ancak klasik kardiyovasküler risk faktörlerini bütüncül şekilde değerlendiren bir skor olması nedeniyle tercih edildi.

AIP, aterojenik dislipidemi ve küçük yoğun LDL partikül dağılımını yansıtan dolaylı bir belirteç olarak hesaplandı. AIP değeri, log10 (trigliserid/HDL kolesterol) formülü kullanılarak elde edildi. Trigliserid ve HDL kolesterol değerleri mg/dL cinsinden ölçülmüş olup AIP hesaplamasında uluslararası literatürde önerildiği şekilde mmol/L eşdeğerlerine dönüştürülerek log10 (TG/HDL-C) formülü kullanılmıştır.AIP

değerleri <0,11 düşük risk, 0,11–0,21 orta risk ve >0,21 yüksek risk olarak sınıflandırıldı. AIP'nin, inflamasyonla ilişkili lipoprotein kompozisyon değişikliklerini daha hassas yansıtabilmesi nedeniyle FRS'ye tamamlayıcı bir parametre olarak analize dahil edilmesi planlandı.

Hastalık aktivitesi Psoriasis Area and Severity Index (PASI) skoru ile değerlendirildi. PASI skorları tedavi öncesi ve 6. ayda kaydedildi. PASI değişimi (ΔPASI) ile FRS ve AIP'deki değişim (ΔFRS, ΔAIP) arasındaki ilişki analiz edilerek inflamasyon kontrolü ile kardiyometabolik risk profili arasındaki potansiyel etkileşim araştırıldı.

Tüm biyokimyasal parametreler hastanenin merkez laboratuvarında standart enzimatik yöntemlerle çalışıldı. Lipid parametreleri için referans aralıkları; total kolesterol <200 mg/dL, HDL kolesterol erkeklerde >40 mg/dL, kadınlarda >50 mg/dL ve trigliserid <150 mg/dL olarak kabul edildi. Kan basıncı ölçümleri standart klinik prosedüre uygun şekilde kaydedildi.

Birincil sonlanım noktası, tedavi öncesi ve 6. ay FRS ile AIP değerlerindeki değişimdi. İkincil sonlanım noktaları PASI değişimi ve kardiyovasküler risk skorlarındaki değişim arasındaki ilişki olarak belirlendi.

3.2.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya polikliniğinde Ocak 2020– Aralık 2025 tarihleri arasında T.C Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar kliniğinde takip edilen histopatolojik olarak psoriazis tanısı almış, ancak konvansiyonel tedavilereyanıt alınamamış veya kısmi yanıt alınmış, PASI 10 ve üzerinde olan, IL- 17 (sekukinumab, iksekizumab) kullanan, daha önce başka biyolojik tedavi almamış 50 hasta dahil edildi.

Araştırmanın örneklem büyüklüğünü belirlemek için G*Power 3.1.9 paket programı kullanılmıştır. Güç analizinde etki büyüklüğünü hesaplamak için referans çalışmalar (259) dikkate alınarak eşleştirilmiş ölçümler üzerinden etki büyüklüğü 0,602 hesaplanmıştır. Buna göre %95 güven (1-α), %95 test gücü (1-β) ve d=0,50 etki büyüklüğü ile en az 40 Psoriazis hastası ile çalışmanın yapılmasının uygun olduğu

görülmektedir. Ancak istatistiksel gücü artırmak, olası veri kayıplarını minimize etmek ve sonuçların genellenebilirliğini güçlendirmek amacıyla örneklem büyüklüğü 50 Psoriazis hastası olarak planlanmıştır. Bu retrospektif gözlemsel çalışmanın tasarımı ve raporlanması, gözlemsel çalışmaların raporlanmasına yönelik önerilen STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) kılavuzu dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir (260).

Dahil Etme Kriterleri:

- 30–74 yaş arası erişkin psoriazis hastaları
- IL-17 inhibitörü tedavisi almış ve en az 6 aylık takip verisi bulunanlar
- Tedavi öncesi ve tedavi süresince (0, 6. ay) sistolik kan basıncı, total kolesterol, sigara kullanımı, antihipertansif kullanımı, diyabet varlığı bilgisi mevcut olanlar
- Tam kan sayımı ve biyokimya verileri arşivde eksiksiz bulunanlar

Dışlama Kriterleri:

- 30 yaş altı veya 74 yaş üstü olanlar
- 6 aydan kısa süre IL-17 inhibitörü tedavisi almış ve tedaviden fayda görmüş olanlar
- Eksik laboratuvar veya klinik verisi olanlar
- Ek sistemik immünsupresif tedavi alanlar
- Akut enfeksiyon, malignite, ileri karaciğer veya böbrek yetmezliği öyküsü bulunanlar
- Gebelik veya emzirme döneminde olanlar
- Eşlik eden ağır sistemik hastalıklar nedeniyle kardiyovasküler riskin bağımsız olarak belirgin değişebileceği durumlar (ör. aktif malignite, son dönem böbrek yetmezliği, ileri kalp yetmezliği)

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Program in SocialSciences) 27 programı ile kullanıldı.

Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan ve min-maxolarak hesaplandı. Kategorik verilerin arasındaki ilişki testi için Pearson Ki-Kare ve Fisher'sExact test ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro-Wilktesti ile test edildi.

Normal dağılım gösteren veriler için bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi ve Kruskall Wallis h test kullanıldı. Aynı grubun tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarında Wilcoxon Signed Rank testi uygulanmış, klinik ve biyokimyasal parametrelerdeki değişimlerin klinik önemini göstermek amacıyla etki büyüklüğü (r katsayısı) raporlanmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman's rhokorelasyon katsayısı ile değerlendirilmiştir. Kardiyometabolik parametreler üzerindeki belirleyicileri ortaya koymak amacıyla çoklu lineer regresyon analizleri yapılmış, modellerin güvenilirliği bootstrap yöntemi ile doğrulanmıştır.

Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 50 Psoriazis hastası dahil edilmiştir.

Tablo 1. Demografik Bilgilerin Gruplarda Karşılaştırılması

		IL17 inhibitörü		**p**
	Toplam (n=50)	**İksekizumab (n=28)**	**Sekukinumab (n=22)**	
Yaş (yıl)				,274**
Ort±Sd	48,92±11,56	47,32±10,56	50,95±12,67	
min-max	31-75	31-69	32-75	
Cinsiyet, n(%)				,522*
Kadın	27(54,0)	14(50,0)	13(59,1)	
Erkek	23(46,0)	14(50,0)	9(40,9)	

*; Ki-kare testi p değeri, **; Independent sample t test

Çalışmada yer alan hastaların yaşlarının 31-75 arasında değiştiği ve ortalamasının 48,92±11,56 olduğu görülmektedir. Hastaların %54'ü kadındır.

İksekizumab alan hastaların yaş ortalamasının 47,32±10,56; sekukinumab alan hastaların 50,95±12,67 olduğu görülmektedir. Aldığı IL17 inhibitörüne göre hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,274).

İksekizumab alan hastaların %50'sinin kadın ve sekukinumab alan hastaların %59'unun kadın olduğu görülmektedir. Aldığı IL17 inhibitörüne göre hastaların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,522).

Tablo 2. Klinik Parametrelerin Cinsiyete Göre 0. Ay ve 6. Ay Karşılaştırması

	Zaman	Cinsiyet		p^u	r
		Kadın	Erkek		
		Medyan(IQR)	Medyan(IQR)		
FRS (%)	0.ay	3,9(2-7,3)	7,9(3,9-13,2)	,006	0,39
	6.ay	3,9(1,7-5,3)	5,6(3,3-13,2)	,005	0,40
	p^w/r	,013/0,48	,002/0,64		
AIP	0.ay	0,16(0,02-0,31)	0,30(0,14-0,54)	,017	0,34
	6.ay	0,02(-0,19-0,16)	0,10(-0,05-0,31)	,046	0,28
	p^w/r	,001/0,82	,001/0,81		

w; Wilcoxon signed rank test, r;etki büyüklüğü; u:Mann Whitney u test

FRS (%) değeri başlangıçta kadın hastalarda 3,9(2-7,3) iken 6. ayda 3,9(1,7-5,3) olarak bulunmuş ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,013, r=0,48). Erkek hastalarda ise 7,9(3,9-13,2) iken 6. ayda 5,6(3,3-13,2) olarak bulunmuş ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,002, r=0,64). Gruplar arası karşılaştırmada başlangıç (p=0,006; r=0,39) ve 6. ayda (p=0,005; r=0,40) fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Başlangıçta erkeklerin medyan FRS değerleri kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Kadın hastaların başlangıç AIP değeri 0,16(0,02-0,31) iken 6. ayda 0,02(-0,19-0,16) olarak bulunmuş ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001, r=-0,82). Erkek hastalarda ise başlangıç değeri 0,30(0,14-0,54) iken 6. ayda 0,10(-0,05-0,31) olarak saptanmış, bu düşüş de anlamlıdır (p=0,001, r=-0,81). Gruplar arası karşılaştırmada başlangıç (p=0,017; r=0,34) ve 6. ayda (p=0,046; r=0,28) fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Başlangıçta erkeklerin medyan AIP değerleri kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 3. FRS Sınıflamasının 0. Ay ve 6. Ay Karşılaştırması

FRS	0.Ay	6.Ay	p
	n(%)	n(%)	
Düşük risk (<%10)	36(72,0)	39(78,0)	,096
Orta risk (%10-19)	10(20,0)	9(18,0)	
Yüksek risk (>%21)	4(8,0)	2(4,0)	

p; Mc Nemar

FRS değerleri açısından başlangıçta hastaların %72'si düşük risk grubunda iken bu oran 6. Ayda %78'e yükselmiştir. Orta risk grubundaki oran %20'den %18'e, yüksek risk grubundaki oran ise %8'den %4'e düşmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olsa da (p=0,096), düşük risk grubundaki artış ve yüksek risk grubundaki azalma klinik açıdan dikkate değerdir. Bu bulgular, IL-17 inhibitörü tedavisinin psoriazis hastalarında kardiyovasküler risk dağılımını olumlu yönde değiştirdiğini, özellikle yüksek riskli hasta oranını azaltarak daha fazla hastayı düşük risk grubuna taşıdığını göstermektedir.

Tablo 4. AIP Sınıflamasının 0. Ay ve 6. Ay Karşılaştırması

AIP	0.Ay	6.Ay	p
	n(%)	n(%)	
Düşük risk (<0,11)	16(32,0)	30(60,0)	,001
Orta risk (0,11-0,21)	9(18,0)	5(10,0)	
Yüksek risk (>0,21)	25(50,0)	15(30,0)	

p; Mc Nemar

AIP değerleri açısından başlangıçta hastaların %50'sinin yüksek risk grubunda yer alırken, 6. Ayda bu oran %30'a düşmüştür. Buna karşılık düşük risk grubunda başlangıçta %32 iken 6. Ayda %60'ı düşük risk grubuna geçmiştir. Orta risk grubundaki oran da %18'den %10'a düşmüştür. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001). Bulgular, IL-17 inhibitörü tedavisinin psoriazis hastalarında aterojenik risk dağılımını olumlu yönde değiştirdiğini, yüksek riskli hasta oranını azaltarak daha fazla hastayı düşük ve orta risk gruplarına taşıdığını göstermektedir. Bu

sonuç, tedavinin kardiyovasküler risk azaltıcı potansiyelini güçlü biçimde desteklemektedir.

Tablo 5. Klinik Parametrelerin 0. Ay ve 6. Ay Karşılaştırması

	0.Ay Medyan(IQR)	**6.Ay** Medyan(IQR)	**p**	**r**
PASI	24(19-29)	4(2-8)	<,001	-0,87
Total Kolesterol (mg/dl)	209(186-228)	190,5(170-220)	<,001	-0,51
HDL Kolesterol (mg/dl)	44,5(38-51)	50(44-58)	<,001	-0,76
Trigliserid (mg/dl)	162,5(134-250)	127,5(108-176)	<,001	-0,74
Sistolik KB (mmHg)	120(110-120)	110(100-120)	,016	-0,34
FRS (%)	5,8(2,8-11,2)	4,2(2,4-9,4)	<,001	-0,55
AIP	0,22(0,07-0,37)	0,05(-0,07-0,25)	<,001	-0,82

p; Wilcoxon signed rank test, r;etki büyüklüğü

Başlangıçta medyan PASI skoru 24 (19–29) iken, 6. ayda bu değer 4 (2–8) olarak bulunmuştur. PASI skoru açısından tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0,001). Etki büyüklüğü oldukça yüksek (r=-0,87) düzeydedir. Bu bulgu, IL-17 inhibitörlerinin psoriazis hastalarında klinik etkinliğini güçlü şekilde ortaya koymaktadır.

Total Kolesterol değerinin 0. ayda medyan değeri 209 mg/dl (186–228), 6. ayda ise 190,5 mg/dl (170–220) olarak bulunmuştur. Total Kolesterol değeri açısından tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0,001). Etki büyüklüğü orta düzeydedir (r=-0,51). Bu sonuç, tedavi sürecinde total kolesterol düzeylerinde klinik açıdan önemli bir düşüş olduğunu göstermektedir.

HDL Kolesterol değerinin 0. ayda medyan HDL 44,5 mg/dl (38–51) iken, 6. ayda 50 mg/dl (44–58) olarak artış bulunmuştur. HDL Kolesterol değeri açısından tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0,001). Etki büyüklüğü büyük (r=-0,76) düzeydedir. HDL'deki bu artış, aterojenik riskin azalmasına ve kardiyovasküler koruyucu etkinin güçlenmesine işaret etmektedir.

Trigliserid değerinin 0.ayda medyan sistolik KB 162,5 mmHg (134–250) iken, 6. ayda 127,5 mmHg (108–176) olarak belirgin şekilde azalmıştır. Trigliserid değeri açısından tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,001$). Etki büyüklüğü büyük ($r=-0,74$) düzeydedir. Bu sonuç, tedavi sürecinde trigliserid düzeylerinde belirgin bir azalma olduğunu ve kardiyometabolik riskin önemli ölçüde iyileştiğini göstermektedir.

Sistolik Kan Basıncı değerinin 0. ayda medyan değer 120 mg/dl (110-120) iken, 6. ayda 110 mg/dl (100–120) olarak bulunmuştur. Sistolik Kan Basıncı değeri açısından tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0,016$). Etki büyüklüğü orta düzeydedir ($r=-0,34$). Kan basıncındaki bu düşüş, tedavinin kardiyovasküler sistem üzerinde olumlu bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Framingham risk skoru 0. ayda medyan FRS %5,8 (2,8–11,2) iken, 6. ayda %4,2 (2,4–9,4) olarak bulunmuştur. FRS değeri açısından tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,001$). Etki büyüklüğü orta-büyük düzeydedir($r=-0,55$). Bu sonuç, IL-17 inhibitörlerinin kardiyovasküler risk üzerinde koruyucu bir etki sağladığını desteklemektedir.

AIP 0. ayda medyan değeri 0,22(0,07-0,37) iken, 6.ayda 0,05(-0,07-0,25) olarak bulunmuştur. AIP değeri açısından tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,001$). Etki büyüklüğü büyük düzeydedir ($r=-0,82$). Bu bulgu, IL-17 inhibitörlerinin yalnızca klinik parametrelerde değil, aynı zamanda aterojenik risk göstergesi olan AIP üzerinde de belirgin iyileşme sağladığını ortaya koymaktadır.

Tablodaki tüm parametreler incelendiğinde, IL-17 inhibitörü tedavisinin yalnızca dermatolojik iyileşme (PASI) sağlamadığı, aynı zamanda lipid profili, kan basıncı ve kardiyovasküler risk skorlarında da anlamlı ve klinik açıdan önemli iyileşmeler yarattığı görülmektedir. Bu bulgular, psoriazis hastalarında IL-17 inhibisyonunun sistemik inflamasyonu azaltarak kardiyovasküler risk faktörlerini olumlu yönde etkileyebileceğini güçlü şekilde desteklemektedir.

Tablo 6. Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin 0. Ay ve 6. Ay Karşılaştırması

	0.Ay n(%)	**6.Ay** n(%)	**p**
HT Tedavisi	1(2,0)	1(2,0)	1,000
Sigara	9(18,0)	8(16,0)	1,000
Diyabet	5(10,0)	5(10,0)	1,000

p; Mc Nemar

Çalışmada yer alan hastaların başlangıçta %2'si hipertansiyon tedavisi alırken, 6.ay sonunda %2'si hipertansiyon tedavisi almaktadır. Hipertansiyon tedavisi alınması açısından tedavi önce ve sonrasında fark yoktur(p=1,000). Çalışmanın başında hastaların %18'i sigara kullanırken, 6.ay sonunda %16'sı siagar kullanmaktadır. Sigara kullanımı açısından tedavi öncesi ve sonrasında fark yoktur(p=1,000). Çalışmanın başında hastaların %10'u diyabet iken, 6.ay sonunda %10'u diyabetlidir. Diyabet olması açısından tedavi öncesi ve sonrasında fark yoktur(p=1,000).

Tablo 7. Klinik Parametrelerin IL17 inhibitörüne Göre 0. Ay ve 6. Ay Karşılaştırması

	Zaman	IL17 inhibitörü		p^u	r
		İksekizumab	Sekukinumab		
		Medyan(IQR)	Medyan(IQR)		
PASI	0.ay	22,5(18,5-25,5)	27,5(24-31)	,010	0,36
	6.ay	4(2-5)	4(2-9)	,775	0,04
	p^w/r	,001/-0,87	,001/-0,88		
Total Kolesterol (mg/dl)	0.ay	202,5(180,5-223)	215,5(207-235)	,241	0,17
	6.ay	186,5(167,5-216)	202,5(170-220)	,446	0,11
	p^w/r	,001/-0,61	,063/-0,40		
HDL Kolesterol (mg/dl)	0.ay	42,5(36-48)	47,5(40-57)	,052	0,28
	6.ay	46,5(39,5-54,5)	55,0(48-59)	,028	0,31
	p^w/r	,001/-0,76	,001/-,76		
Trigliserid (mg/dl)	0.ay	175(145-299)	157,5(125-182)	,143	-0,21
	6.ay	128,5(108-196)	127,5(100-158)	,564	-0,08
	p^w/r	,001/-0,76	,001/-0,69		
Sistolik KB (mmHg)	0.ay	120(110-120)	115(100-120)	,270	-0,16
	6.ay	110(100-120)	115(100-120)	,385	0,12
	p^w/r	,009/-0,50	,792/-0,06		
FRS (%)	0.ay	6,5(2,4-12,2)	4,9(3,3-8,6)	,945	-0,01
	6.ay	3,9(2,4-9,4)	4,5(3,3-7,9)	,646	0,07
	p^w/r	,002/-0,59	,021/-0,49		
AIP	0.ay	0,28(0,11-0,55)	0,15(0,05-0,28)	,087	-0,24
	6.ay	0,05(-0,06-0,25)	0,03(-0,19-0,16)	,269	-0,16
	p^w/r	,001/0,82	,001/0,82		

w; Wilcoxon signed rank test, r;etki büyüklüğü; u:Mann Whitney u test

İksekizumab grubunda başlangıç PASI değeri 22,5 (18,5–25,5) iken 6. ayda 4 (2–5) olarak bulunmuş ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001, r=-0,87). Sekukinumab grubunda ise başlangıç değeri 27,5 (24–31) iken 6. ayda 4 (2–9) olarak saptanmış, bu düşüş de anlamlıdır (p=0,001, r=-0,88). Gruplar arası karşılaştırmada başlangıçta PASI değerleri sekukinumab grubunda daha yüksek bulunmuş (p=0,010, r=0,36), ancak 6. ayda gruplar arasında fark kalmamıştır (p=0,775). Bu bulgular, her iki tedavinin PASI skorlarında güçlü ve benzer etkinlik sağladığını göstermektedir.

Total Kolesterol değeri başlangıçta iksekizumab grubunda 202,5 (180,5–223) iken 6. ayda 186,5 (167,5–216) olarak bulunmuş ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001, r=-0,61). Sekukinumab grubunda ise başlangıçta 215,5 (207–235) iken 6. ayda 202,5 (170–220) olarak bulunmuş ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,063, r=-0,40). Gruplar arası karşılaştırmada hem başlangıç (p=0,241) hem de 6. ayda (p=0,446) anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuç, kolesterol düşüşünün iksekizumab grubunda daha belirgin olduğunu göstermektedir.

HDL Kolesterol değeri başlangıçta iksekizumab grubunda HDL 42,5 (36–48) iken 6. ayda 46,5 (39,5–54,5) olarak bulunmuş ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001, r=-0,76). Sekukinumab grubunda ise 47,5 (40–57) iken 6. ayda 55 (48–59) olarak bulunmuş ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001, r=-0,76). Gruplar arası karşılaştırmada başlangıçta fark olmadığı (p=0,052), 6. ayda ise sekukinumab grubunda HDL değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,028, r=0,31). Bu bulgu, HDL artışının her iki tedavide de güçlü olduğunu, ancak Sekukinumab grubunda daha yüksek değerlere ulaşıldığını göstermektedir.

Trigliserid değeri başlangıçta iksekizumab grubunda 175 (145–299) iken 6. ayda128,5 (108–196) olarak bulunmuş ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001, r=-0,76). Sekukinumab grubunda ise 157,5 (125–182) iken 6. ayda 127,5 (100–158) olarak bulunmuş ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001, r=-0,69) Gruplar arası karşılaştırmada hem başlangıç (p=0,0143) hem de 6. ayda (p=0,564) anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuç, her iki tedavinin trigliserid düzeylerini benzer şekilde düşürdüğünü, iksekizumab etkisinin biraz daha güçlü olduğunu göstermektedir.

Sistolik Kan Basıncı değeri başlangıçta iksekizumab grubunda 120 (110–120) iken 6.ayda 110 (100–120) olarak bulunmuş ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,009, r=-0,50). Sekukinumab grubunda ise 115 (100–120) iken 6. ayda 115 (100–120) olarak bulunmuş ve değişim olmamıştır (p=0,792, r=-0,06). Gruplar arası karşılaştırmada hem başlangıç (p=0,270) hem de 6. Ayda (p=0,385) fark bulunmamıştır. Bu bulgu, kan basıncı açısından yalnızca iksekizumab grubunda anlamlı iyileşme olduğunu göstermektedir.

FRS (%) değeri başlangıçta iksekizumab grubunda 6,5 (2,4–12,2) iken 6. ayda 3,9 (2,4–9,4) olarak bulunmuş ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,002, r=-0,33). Sekukinumab grubunda ise 4,9 (3,3–8,6) iken 6. ayda 4,5 (3,3–7,9) olarak bulunmuş ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,021, r=-0,49). Gruplar arası karşılaştırmada başlangıç (p=0,945) ve 6. ayda (p=0,646) fark bulunmamıştır. Bu bulgu, her iki tedavinin kardiyovasküler risk skorunu azalttığını, iksekizumab grubunda etkinin biraz daha güçlü olduğunu göstermektedir.

İksekizumab grubunda başlangıç AIP değeri 0,28(0,11-0,55) iken 6. ayda 0,15(0,05-0,28) olarak bulunmuş ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001, r=-0,82). Sekukinumab grubunda ise başlangıç değeri 0,05(-0,06-0,25) iken 6. ayda 0,03(-0,19-0,16) olarak saptanmış, bu düşüş de anlamlıdır (p=0,001, r=-0,82). Gruplar arası karşılaştırmada hem başlangıç (p=0,087) hem de 6. ayda (p=0,269) anlamlı fark bulunmamıştır. IL-17 inhibitörleriyle tedavi edilen psoriatik hastalarda AIP'nin anlamlı şekilde azalması, bu tedavilerin yalnızca dermatolojik iyileşme değil, aynı zamanda kardiyovasküler riskin azaltılması açısından da potansiyel fayda sağladığını ortaya koymaktadır.

Her iki tedavi PASI skorlarında güçlü ve benzer etkinlik göstermiştir. Kardiyometabolik parametrelerde iksekizumab grubunda kolesterol, trigliserid, sistolik KB ve FRS açısından daha belirgin iyileşmeler görülürken, sekukinumab grubunda HDL artışı daha yüksek değerlere ulaşmıştır. Bu tablo, IL-17 inhibitörlerinin dermatolojik etkinliğinin yanı sıra kardiyometabolik risk faktörleri üzerinde de farklı düzeylerde olumlu etkiler yarattığını ortaya koymaktadır.

Tablo 8. Klinik Parametrelerin Δ (0→6 Ay Değişim) Değerlerinin İksekizumab ve Sekukinumab Grupları Arasında Karşılaştırması

	Toplam	IL17 inhibitörü		p	r
		İksekizumab	Sekukinumab		
	Medyan(IQR)	Medyan(IQR)	Medyan(IQR)		
ΔPASI	19,5(-24;-13)	-17(-23;-12,5)	-21,5(-26;-16)	,069	0,26
ΔTotal Kolesterol (mg/dl)	-10(-24;1)	-8,5(-24,5;-0,5)	-13(-22;2)	,525	0,09
ΔHDL Kolesterol (mg/dl)	3(1;8)	3(0,5;8,5)	2,5(1;7)	,961	0,01
ΔTrigliserid (mg/dl)	-25(-69;-1)	-36,5(-100;-9,5)	-21(-60;0)	,207	0,18
ΔSistolik KB (mmHg)	0(-10;0)	0(-10;0)	0	,078	0,25
ΔFRS (%)	-45(-2;0)	-1,1(-3,2;0)	0(-2;0)	,204	0,18
ΔAIP	-0,12(-0,28;-0,05)	-0,12(-0,29;-0,05)	-0,11(-0,25;-0,04)	,553	0,08

P:Mann Whitney u test, r;etki büyüklüğü

Δ PASI İksekizumab grubunda değişim -17(-23;-12,5), Sekukinumab grubunda -21,5(-26;-16) olarak bulunmuştur. Her iki grupta PASI skorlarında anlamlı azalma gözlenmiş, ancak gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,069). Bu bulgu, her iki tedavinin klinik etkinliğinin benzer düzeyde olduğunu göstermektedir.

Δ Total Kolesterol İksekizumab grubunda değişim -8,5(-24,5;-0,5), Sekukinumabgrubunda -13(-22;2) olarak bulunmuştur. Kolesterol düzeylerinde her iki grupta da düşüş saptanmış, ancak gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,525). Bu sonuç, her iki tedavinin serum kolesterol düzeyleri üzerinde benzer etki gösterdiğini düşündürmektedir.

Δ HDL İksekizumab grubunda artış 3(0,5;8,5), Sekukinumab grubunda 2,5(1;7) olarak hesaplanmıştır. HDL düzeylerinde her iki grupta da artış gözlenmiş, ancak gruplar arasında anlamlı fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,961). Bu bulgu, her iki tedavinin kardiyoprotektif HDL düzeylerini artırdığını ortaya koymaktadır.

Δ Trigliserid İksekizumab grubunda medyan değişim -36,5(-100;-9,5), Sekukinumabgrubunda -21(-60;0) olarak bulunmuştur. İksekizumab grubunda düşüş daha belirgin olmakla birlikte gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,207). Bu sonuç, her iki tedavinin trigliserid düzeylerini azalttığını, İksekizumab'ın etkisinin daha güçlü olabileceğini göstermektedir.

Δ Sistolik KB her iki grupta da değişim 0'dır. İksekizumab grubunda bazı hastalarda -10 mmHg'ye kadar düşüş gözlenmiş, ancak gruplar arası fark anlamlı bulunmamıştır (p=0,078). Bu bulgu, kan basıncı üzerinde sınırlı bir etki olduğunu göstermektedir.

Δ FRS İksekizumab grubunda değişim -1,1(-3,2;0), Sekukinumab grubunda ise 0(-2;0)olarak bulunmuştur. Kardiyovasküler risk skorunda azalma İksekizumab grubunda daha belirgin olmakla birlikte gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,204).

Δ AIP İksekizumab grubunda değişim -0,12(-0,29;-0,05), Sekukinumab grubunda -0,11(-0,25;-0,04)olarak bulunmuştur. Her iki grupta AIP skorlarında anlamlı azalma gözlenmiş, ancak gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,553). Bu bulgu, her iki tedavinin klinik etkinliğinin benzer düzeyde olduğunu göstermektedir.

Δ değerleri incelendiğinde, her iki tedavi PASI skorlarında güçlü ve benzer etkinlik göstermiştir. Serum lipid profili açısından kolesterol ve HDL değişimleri gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Trigliserid ve FRS düşüşü İksekizumab grubunda daha belirgin olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sistolik kan basıncı açısından ise yalnızca İksekizumab grubunda düşüş eğilimi gözlenmiştir. Bu bulgular, IL-17 inhibitörlerinin dermatolojik etkinlikte benzer düzeyde olduğunu, kardiyometabolik parametrelerde ise İksekizumab'ın daha güçlü bir etki eğilimi gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Tablo 9. Klinik Parametrelerdeki Değişimlerin (Δ) Birbirleri ile Korelasyonu

	ΔPASI	ΔTotal Kolesterol	ΔHDL	ΔTrigliserid	ΔSistolik KB	ΔFRS
ΔPASI	1,000					
ΔTotal Kolesterol (mg/dl)	,063	1,000				
ΔHDL Kolesterol (mg/dl)	-,035	,112	1,000			
ΔTrigliserid (mg/dl)	-,112	,218	-,102	1,000		
ΔSistolik KB (mmHg)	,045	,148	,280*	,097	1,000	
ΔFRS (%)	,332*	,642*	-,102	,250	,386*	1,000
ΔAIP	,102	,134	-,511*	,794*	-,069	,292*

*p<0,05

PASI değişimi ile diğer biyokimyasal parametreler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgu, klinik iyileşmenin kardiyo metabolik parametrelerdeki değişimlerden bağımsız seyrettiğini göstermektedir. PASI değişimi ile FRS değişimi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (r=0,332, p<0,05). Bu bulgu, klinik iyileşmenin (psoriatik lezyonlarda azalma) kardiyovasküler risk skorundaki iyileşme ile paralel seyrettiğini göstermektedir.

Total kolesterol değişimi ile FRS değişimi arasında güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur (r=0,642, p<0,05). Bu sonuç, kolesterol düzeylerindeki düşüşün kardiyovasküler risk skorundaki iyileşmeye doğrudan yansıdığını göstermektedir.

HDL değişimi ile sistolik kan basıncı değişimi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (r=0,280, p<0,05). Ayrıca HDL değişimi ile AIP değişimi arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur (r=-0,490, p<0,05). Bu bulgular, HDL artışının hem kan basıncı kontrolü hem de aterojenik indeksin azalması ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Trigliserid değişimi ile AIP değişimi arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır (r=0,788, p<0,05). Bu sonuç, trigliserid düzeylerindeki düşüşün AIP'nin azalmasına doğrudan katkı sağladığını göstermektedir.

Sistolik kan basıncı değişimi ile FRS değişimi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (r=0,386, p<0,05). Bu bulgu, kan basıncı kontrolünün kardiyovasküler risk skorundaki iyileşmeye katkı sağladığını göstermektedir.

FRS değişimi, PASI (r=0,332, p<0,05), total kolesterol (r=0,642, p<0,05) ve sistolik KB (r=0,386, p<0,05) değişimleri ile anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Bu sonuç, kardiyovasküler risk skorundaki iyileşmenin hem klinik hem de metabolik parametrelerdeki düzelmelerle paralel olduğunu ortaya koymaktadır.

AIP değişimi, HDL değişimi ile negatif (r=-0,511, p<0,05) ve trigliserid değişimi ile pozitif (r=0,794, p<0,05), FRS değişim ile pozitif (r=0,292; p<0,05) korelasyon göstermiştir. Bu bulgu, AIP'nin özellikle lipid profili parametreleriyle güçlü şekilde ilişkili olduğunu ve aterojenik riskin bu parametreler üzerinden şekillendiğini göstermektedir.

Korelasyon analizi, kardiyovasküler risk skorundaki iyileşmenin özellikle total kolesterol düşüşü ve sistolik kan basıncı kontrolü ile güçlü ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca AIP'nin azalması, HDL artışı ve trigliserid düşüşü ile doğrudan bağlantılıdır.

Tablo 10. Psoriazis Hastalarında IL-17 İnhibitörü Tedavisinin FRS Üzerindeki Etkisini Gösteren Çoklu Regresyon Analizi

Değişken	B	SE	95% CI	β	p
IL-17 Tedavisi (İksekizumab)	-0,713	,667	-2,160/0,473	-0,103	,389
ΔTotal Kolesterol (mg/dl)	0,071	,029	0,026/0,126	0,562	,001
ΔHDL Kolesterol (mg/dl)	-0,104	,055	-0,214/-0,001	-0,229	,049
ΔSistolik KB (mmHg)	0,117	,046	0,028/0,202	0,338	,006
ΔTrigliserid (mg/dl)	-0,008	,009	-0,025/0,008	-0,149	,223
F=7,381, p<0,001; R^2=0.471					

Bootstrap yöntemi kullanılarak çoklu lineer regresyon analizi yapılmıştır.

Çoklu regresyon analizinde FRS değişiminin yaklaşık %47'si açıklanabilmiştir (R^2=0,471). Bu değer, modelin orta-yüksek düzeyde bir açıklayıcılığa sahip olduğunu ve seçilen parametrelerin kardiyovasküler risk skorundaki değişimi anlamlı ölçüde yansıttığını göstermektedir.

Total kolesterol değişimi, regresyonda en güçlü pozitif belirleyici olarak öne çıkmıştır (β=0.562, p<0.001). Bu sonuç, kolesterol düzeylerindeki düşüşün FRS'deki iyileşmeye doğrudan ve güçlü katkı sağladığını göstermektedir.

HDL kolesterol değişimi regresyonda anlamlı negatif katkı göstermiştir (β=-0.229, p=0.049). Bu bulgu, HDL artışının kardiyovasküler risk skorundaki iyileşmeye katkı sağladığını ve aterojenik riskin azalmasıyla uyumlu olduğunu ortaya koymaktadır.

Sistolik kan basıncı değişimi regresyonda anlamlı pozitif katkı sağlamıştır (β=0.338, p=0.006). Bu bulgu, kan basıncı kontrolünün kardiyovasküler risk skoruna doğrudan yansıdığını ve hipertansiyon yönetiminin FRS'deki iyileşmede önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Tedavi değişkeni regresyonda negatif yönde katkı sağlamış, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir (β=-0.103, p=0.389). Bu bulgu, IL-17 inhibitörlerinin FRS üzerindeki doğrudan etkisinin zayıf olduğunu, esas etkinin lipid profili ve kan basıncı gibi parametreler üzerinden dolaylı olarak gerçekleştiğini göstermektedir.

Trigliserid değişimi regresyonda anlamlı bulunmamıştır (β=-0.149, p=0.223). Bu parametrenin FRS üzerindeki bağımsız katkısı sınırlı görünmektedir.

Genel olarak psoriazis hastalarında IL-17 inhibitörü tedavisinin Framingham risk skoru üzerindeki etkisinin esas olarak total kolesterol düşüşü (β=0.562), HDL artışı (β=-0.229) ve sistolik kan basıncı kontrolü (β=0.338) üzerinden gerçekleştiğini ortaya koymuştur. Tedavi değişkeni negatif yönde katkı sağlasa da, bu katkı istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu bulgu, tedavinin kardiyovasküler risk skorundaki iyileşmeye doğrudan değil, biyokimyasal parametrelerdeki düzelmeler aracılığıyla katkı sağladığını göstermektedir.

Tablo 11. Psoriazis Hastalarında IL-17 İnhibitörü Tedavisinin Aterojenik Plazma İndeksi (AIP) Üzerindeki Etkisini Gösteren Çoklu Regresyon Analizi

Değişken	B	SE	95% CI	β	p
IL-17 Tedavisi (İksekizumab)	0,014	,015	-0,013/0,044	0,046	,380
ΔTotal Kolesterol (mg/dl)	-0,002	,000	-0,001/0	-0,003	,949
ΔHDL Kolesterol (mg/dl)	-0,010	,001	-0,012/-0,007	-0,471	,001
ΔTrigliserid (mg/dl)	0,002	,000	0,002/0,003	0,802	,001
F=88,183, p<0,001; R^2=0.887					

Bootstrap yöntemi kullanılarak çoklu lineer regresyon analizi yapılmıştır.

AIP değişiminin yaklaşık %89'u açıklamaktadır (R^2=0.887). Bu değer, modelin orta-yüksek düzeyde açıklayıcılığa sahip olduğunu ve seçilen parametrelerin aterojenik riskteki değişimi anlamlı ölçüde yansıttığını göstermektedir.

Trigliserid değişimi, AIP üzerinde en güçlü pozitif belirleyici olarak öne çıkmıştır (β=0.802, p=0.001). Bu bulgu, trigliserid düzeylerindeki düşüşün AIP'deki iyileşmeye doğrudan ve güçlü katkı sağladığını göstermektedir.

HDL kolesterol değişimi regresyonda anlamlı negatif katkı göstermiştir (β=-0.471, p=0.001). Bu bulgu, HDL artışının aterojenik riskin azalmasına güçlü şekilde katkı sağladığını ortaya koymaktadır. HDL'nin koruyucu etkisi, klinik literatürdeki kardiyovasküler risk azaltıcı rolüyle uyumludur.

Total kolesterol değişimi AIP üzerinde negatif yönde katkı sağlamış, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir (β=-0.003, p=0.949).

Tedavi değişkeni regresyonda pozitif yönde katkı sağlamış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (β=0.046, p=0.380).

Çoklu regresyon analizine göre psoriazis hastalarında IL-17 inhibitörü tedavisinin AIP üzerindeki etkisi esas olarak trigliserid düşüşü (β=0.802), HDL artışı (β=-0.471) ve total kolesterol düşüşü (β=-0.003) üzerinden gerçekleşmektedir. Tedavi değişkeni pozitif yönde katkı sağlasa da, bu katkı istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu bulgu, tedavinin aterojenik riskteki iyileşmeye doğrudan değil, lipid profili parametrelerindeki düzelmeler aracılığıyla katkı sağladığını göstermektedir.

Tablo 12. PASI90 Bilgilerin Gruplarda Karşılaştırılması

	Toplam (n=50)	IL17 inhibitörü İksekizumab (n=28)	IL17 inhibitörü Sekukinumab (n=22)	p
PASI, n(%)				,231**
PASI-90-	34(68,0)	21(75,0)	13(59,1)	
PASI-90+	16(32,0)	7(25,0)	9(40,9)	

*; Ki-kare testi p değeri

Hastaların %32'si PASI90 yanıtına ulaştığı görülmektedir. İksekizumab grubunda hastaların %25'i PASI-90 yanıtına ulaşırken, Sekukinumab grubunda bu oran %40,9'dur. Her iki tedavi grubunda da PASI-90 yanıtı elde eden hasta oranları benzer düzeydedir ve istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir (p=0,231).

Tablo 13. Klinik Parametrelerin Δ (0→6 Ay Değişim) Değerlerinin PASI90 Grupları Arasında Karşılaştırması

	PASI90		p	r
	PASI90- Medyan(IQR)	PASI90+ Medyan(IQR)		
ΔFRS (%)	0(-1,2/0)	-1,9(-4,5/-0,45)	,006	0,39
ΔAIP	-0,10(-0,24/-0,05)	-0,15(-0,35/0,08)	,121	0,20

P:Mann Whitney u test, r;etki büyüklüğü

Δ FRS değişimi açısından, PASI90- olan hastaların medyan değeri 0(-1,2/0), PASI90+ grubunda ise -1,9(-4,5/-0,45) olarak bulunmuştur. Kardiyovasküler risk skorunda azalma PASI90+ grubunda daha belirgin olmakla birlikte gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,006; r=0,39). Bu bulgu, klinik yanıt elde eden hastalarda kardiyovasküler risk skorunun belirgin şekilde azaldığını ve orta düzeyde etki büyüklüğü ile desteklendiğini göstermektedir.

Δ AIP değişimi açısından, PASI90- olan hastaların medyan değeri -0,10(-0,24/-0,05), PASI90+ grubunda ise -0,15(-0,35/0,08) olarak bulunmuştur. Her iki grupta AIP skorlarında anlamlı azalma gözlenmiş, ancak gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,121).

Tablo 14. PASI Yanıtlarının İncelenmesi

	Hayır	**Evet**
PASI-90	34(68,0)	16(32,0)
PASI-75	16(32,0)	34(68,0)
PASI-50	3(6,0)	47(94,0)

Hastaların %32'si PASI90 yanıtına ulaşırken, %68'i PASI75 ve %94'ü PASI50 yanıtına ulaştığı görülmektedir.

Klinik olarak yüksek tedavi yanıtı (PASI90) elde edilen hastalarda Framingham risk skorundaki azalma, yanıt elde edilemeyen hastalara kıyasla anlamlı derecede daha belirgindir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda orta-şiddetli plak tip psoriazis tanılı ve IL-17 inhibitörü tedavisi alan 50 hastada tedavi öncesi ve 6. ay klinik ve kardiyometabolik parametrelerdeki değişimler değerlendirilmiştir. Altı aylık tedavi sonunda PASI skorlarında belirgin ve güçlü bir düşüş saptanmış olup bu bulgu IL-17 inhibitörlerinin yüksek klinik etkinliğini doğrulamaktadır. Bununla birlikte lipid profili ve kardiyovasküler risk parametrelerinde de anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir. Total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı azalma, HDL kolesterol düzeylerinde ise anlamlı artış izlenmiştir. Sistolik kan basıncı ve Framingham risk skoru değerlerinde de anlamlı düşüş saptanmış, ayrıca aterojenik plazma indeksi tedavi sonrası belirgin şekilde azalmıştır. İksekizumab ve sekukinumab grupları karşılaştırıldığında her iki tedavinin PASI skorları ve kardiyometabolik parametreler üzerinde benzer düzeyde etkili olduğu görülmüş, ancak bazı lipid parametrelerinde iksekizumab grubunda daha belirgin iyileşme eğilimi saptanmıştır. Korelasyon analizlerinde Framingham risk skorundaki iyileşmenin özellikle total kolesterol düşüşü ve sistolik kan basıncı değişimi ile ilişkili olduğu, AIP değişiminin ise trigliserid düşüşü ve HDL artışı ile güçlü şekilde ilişkili olduğu görülmüştür. Çoklu regresyon analizleri de bu bulguları destekleyerek Framingham risk skorundaki değişimin başlıca belirleyicilerinin total kolesterol, HDL kolesterol ve sistolik kan basıncı değişimleri olduğunu; AIP'deki iyileşmenin ise temel olarak trigliserid düşüşü ve HDL artışı ile açıklanabildiğini göstermiştir. Bu bulgular, IL-17 inhibitörü tedavisinin psoriazis hastalarında yalnızca dermatolojik iyileşme sağlamakla kalmayıp lipid profili ve kardiyovasküler risk göstergeleri üzerinde de olumlu değişikliklerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Biyolojik ajanların klinik pratiğe girmesiyle birlikte psöriazis tedavisinde paradigma değişimi yaşanmış, hastalık kontrolü ve yaşam kalitesi açısından belirgin ilerlemeler kaydedilmiştir. TNF-α inhibitörlerinin uzun süre temel biyolojik seçenek olarak kullanılmasının ardından, IL-17 yolunu hedefleyen ajanlar yüksek etkinlik oranları ve hızlı yanıt profilleri ile tedavi algoritmalarında ön sıralara yerleşmiştir. Faz III randomize kontrollü çalışmalarda IL-17 inhibitörlerinin etkinlik ve kısa dönem güvenlik verileri güçlü şekilde ortaya konmuş olmakla birlikte, bu ajanların

kardiyometabolik risk profili üzerindeki etkilerine ilişkin gerçek yaşam verileri halen sınırlıdır.

Psöriazisin kronik sistemik inflamasyon aracılığıyla aterosklerotik süreci tetiklediğine dair güçlü epidemiyolojik ve görüntüleme temelli kanıtlar bulunmaktadır. Gelfand ve arkadaşlarının geniş popülasyon temelli kohort analizinde, özellikle ağır psöriazisli bireylerde miyokard enfarktüsü riskinin anlamlı derecede arttığı ve bu ilişkinin geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (2). Benzer şekilde Danimarka ulusal kohort verilerinde, psöriazis şiddeti ile kardiyovasküler mortalite arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (261). Görüntüleme çalışmaları bu epidemiyolojik bulguları biyolojik düzeyde desteklemektedir. Mehta ve arkadaşlarının 18F-FDG PET/BT çalışmalarında psöriazis hastalarında aort duvarında artmış metabolik aktivite gösterilmiş; vasküler inflamasyon düzeyinin hastalık şiddeti ve sistemik inflamasyon belirteçleri ile korele olduğu bildirilmiştir (237). Takip eden çalışmalarda artmış vasküler inflamasyonun nonkalsifiye koroner plak yükü ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve inflamasyon ile yapısal ateroskleroz arasındaki bağlantı ortaya konmuştur (262). Subklinik ateroskleroz göstergeleri açısından yapılan çalışmalarda da psöriazis hastalarında karotis intima media kalınlığının arttığı ve bu artışın hastalık süresi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (263). Meta analiz düzeyindeki veriler ise psöriazisin miyokard enfarktüsü ve inme riskinde anlamlı artış ile ilişkili olduğunu doğrulamaktadır (264). Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, psöriaziste kronik inflamasyonun yalnızca biyokimyasal bir durum olmadığı; vasküler inflamasyon, subklinik plak gelişimi ve artmış majör kardiyovasküler olay riski ile sonuçlanan çok katmanlı bir aterojenik süreci tetiklediği anlaşılmaktadır.

Bu çok katmanlı kanıt zinciri, psöriaziste kronik inflamasyonun yalnızca klinik olay riskini artıran bir eşlikçi durum olmadığını; damar duvarında metabolik aktivite artışı, subklinik plak gelişimi ve artmış majör kardiyovasküler olay riski ile sonuçlanan aktif bir aterojenik süreci tetiklediğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, bu inflamasyon ilişkili aterosklerotik yükün biyokimyasal düzeyde nasıl yansıtılabileceği ve kantitatif olarak nasıl değerlendirilebileceği halen tartışmalıdır. Klasik lipid parametreleri (LDL-kolesterol, total kolesterol) çoğu zaman bu niteliksel lipoprotein

yeniden şekillenmesini yeterince yansıtamamaktadır. Oysa inflamasyonun tetiklediği hepatik lipogenez artışı, VLDL sekresyonu yükselmesi, HDL fonksiyon bozukluğu ve small dense LDL oluşumu gibi değişiklikler, lipoprotein partikül kompozisyonunda daha incelikli bir yeniden yapılanmaya işaret etmektedir.

Psöriazisin sistemik inflamatuvar bir hastalık olması ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili bulunması, yalnızca deri lezyonlarının kontrolünün değil, eşlik eden metabolik ve vasküler riskin de değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Bununla birlikte, biyolojik tedavilerin büyük çoğunluğunda değerlendirme parametreleri genellikle klinik etkinlik (PASI yanıtları) ve majör advers olaylara odaklanmakta; subklinik kardiyovasküler riskteki değişimler ise çoğu zaman ikincil planda kalmaktadır. Oysa inflamasyonun baskılanmasının lipid kompozisyonu, lipoprotein dağılımı ve uzun dönem kardiyovasküler risk projeksiyonları üzerindeki etkileri daha bütüncül analiz edilmelidir.

Bu çalışmada, literatürdeki etkinlik odaklı yaklaşımdan farklı olarak, IL-17 inhibitörü tedavisinin kardiyovasküler risk göstergeleri üzerindeki etkisi Framingham Risk Skoru ve Aterojenik Plazma İndeksi birlikte kullanılarak değerlendirilmiştir. FRS klasik kardiyovasküler risk faktörlerini içeren, 10 yıllık olay riskini öngören valide bir model sunarken; AIP inflamasyonla ilişkili aterojenik dislipidemiyi ve küçük yoğun LDL partikül varlığını dolaylı olarak yansıtan daha hassas bir lipid belirtecidir. Bu iki skorun birlikte analiz edilmesi, hem makrovasküler risk projeksiyonunu hem de aterojenik lipid fenotipini eş zamanlı değerlendirme olanağı sağlamaktadır.

Ayrıca çalışmamızda PASI değişimi ile kardiyovasküler risk skorlarındaki değişimin birlikte incelenmesi, inflamasyon kontrolü ile kardiyometabolik risk arasındaki potansiyel ilişkinin araştırılmasına olanak tanımıştır. Böylece yalnızca klinik deri yanıtı değil, sistemik risk profilindeki olası yönelim de değerlendirilmiştir.

Psöriazis hastalarında kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde Framingham Risk Skoru sıkça kullanılmıştır. Bir retrospektif, toplum temelli kohort çalışmasında 30–79 yaş aralığındaki 1197 psöriazis hastasına ilişkin 10 yıllık FRS hesaplanmış ve gözlenen kardiyovasküler olay riskiyle karşılaştırılmıştır; bu çalışmada FRS'nin tahmin ettiği risk ile gözlenen olay oranı arasında anlamlı fark

bulunmamış, skorun psöriazisli bireylerde uygulanabilir olduğu öne sürülmüştür (265). Öte yandan, kontrol grubu ile karşılaştırmalı bir kesitsel çalışmada psöriazisli hastaların FRS ile hesaplanan 5 ve 10 yıllık kardiyovasküler risk skorlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilmiştir (266). Bu bulgular, FRS'nin psöriazis popülasyonunda yaygın olarak değerlendirildiğini gösterirken aynı zamanda inflamasyon gibi non klasik risk faktörlerini kapsamaması nedeniyle sınırlı kalabileceğine işaret etmektedir.

Literatürde psöriazis hastalarında kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde FRS çeşitli kesitsel ve kohort çalışmalarında kullanılmış; ancak bu çalışmaların büyük çoğunluğu FRS'yi hastalığın varlığı veya şiddeti ile ilişkili olarak tek zamanlı değerlendirmiştir. Biyolojik tedavi sürecinde FRS'nin dinamik değişimini inceleyen ve özellikle tedavi yanıtı (örneğin PASI-75 veya PASI-90) ile ilişkilendiren çalışma sayısı son derece sınırlıdır. Mevcut literatürde IL-17 inhibitörü tedavisi altında FRS değişiminin tedavi yanıtı ile birlikte prospektif veya sistematik biçimde analiz edildiğine dair yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamız, inflamatuar kontrol ile kardiyovasküler risk tahmini arasındaki ilişkinin Framingham Risk Skoru üzerinden değerlendirilmesi bakımından literatürdeki önemli bir boşluğu doldurmayı amaçlamaktadır.

Prospektif ve gözlemsel çalışmalar, TG/HDL oranı ve türevi olan AIP'nin klasik lipid parametrelerinden bağımsız olarak kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Onat ve arkadaşları, TG/HDL oranının metabolik sendrom, insülin direnci ve koroner olay gelişimi ile güçlü şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (267). Benzer şekilde AIP'nin koroner arter hastalığı varlığı ve şiddeti ile anlamlı korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (268,269).

Psöriazis hastalarında aterojenik plazma indeksinin değerlendirilmesine yönelik çalışmalar sınırlı olmakla birlikte mevcut veriler bu indeksin kardiyometabolik riskin değerlendirilmesinde yararlı olabileceğini göstermektedir. Psöriazis gibi kronik inflamatuar hastalıklarda trigliserid düzeylerinin artması ve HDL kolesterol düzeylerinin azalması ile karakterize aterojenik dislipidemi sık görülmektedir ve bu durum AIP değerlerinde artışa yol açabilmektedir. Nitekim Aksoy ve ark. tarafından

gerçekleştirilen vaka kontrol çalışmasında psöriazis hastalarında AIP değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve bunun proaterojenik lipid profilini yansıtabileceği gösterilmiştir (254). Benzer şekilde Tecer ve ark. tarafından yapılan çalışmada psöriazis hastalarında AIP ve diğer aterojenik lipid indekslerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmış ve bu durumun subklinik ateroskleroz ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (270). Ayrıca psöriazis hastalarında lipid profili ve kardiyometabolik risk parametrelerini inceleyen çeşitli çalışmalar trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğünün bu hasta grubunda sık görüldüğünü göstermiştir ve bu lipid paterni AIP artışı ile uyumludur (271). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, AIP'nin psöriazis hastalarında aterojenik lipid profilini ve kardiyometabolik risk yükünü yansıtabilen potansiyel bir belirteç olabileceği düşünülmektedir.

IL-17 ekseni, psöriazis patogenezinde merkezi bir rol oynamakla birlikte, ateroskleroz biyolojisinde yalnızca tek yönlü proinflamatuar bir mediyatör olarak değerlendirilmemektedir. Deneysel çalışmalarda IL-17A'nın endotelyal hücrelerde adezyon moleküllerini (VCAM-1, ICAM-1) ve proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu artırarak monosit infiltrasyonunu kolaylaştırdığı ve erken aterosklerotik lezyon gelişimine katkı sunduğu gösterilmiştir (272). Bununla birlikte, IL-17A eksikliğinin ApoE−/− modellerde plak kompozisyonunu etkileyerek fibroz kap kalınlığını azaltabildiği ve daha instabil plak fenotipi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada IL-17A yokluğunun kollajen içeriğinde azalma ve plak stabilitesinde bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiş; IL-17'nin düz kas hücre aktivasyonu ve ekstrasellüler matriks üretimi üzerinden plak stabilizasyonuna katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (273). Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, IL-17'nin aterosklerozun erken evresinde proinflamatuar, geç evresinde ise plak stabilizasyonuna katkı sunabilecek bağlama duyarlı bir rol oynayabileceği anlaşılmaktadır. Dolayısıyla IL-17 blokajının kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkisinin doğrusal olmadığı ve inflamasyon plak kompozisyonu etkileşimi çerçevesinde değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Preklinik düzeyde bildirilen bu çift yönlü mekanizmaların klinik karşılığının ne olduğu sorusu, son yıllarda IL-17 inhibitörleri ile yürütülen randomize kontrollü

çalışmalar ve güvenlik analizleri ile araştırılmıştır. Sekukinumab ile gerçekleştirilen vasküler inflamasyon odaklı randomize çalışmada (VIP-S), orta-ağır psöriyazis hastalarında 18F-FDG PET/BT ile ölçülen aort duvarı inflamasyonunda 52 haftalık takipte anlamlı bir azalma saptanmamış ve sonuçlar büyük ölçüde nötr olarak rapor edilmiştir (274). Buna karşılık endotel fonksiyonunu akım aracılı dilatasyon (FMD) yöntemiyle değerlendiren CARIMA çalışmasında sekukinumab tedavisi sonrası endotel fonksiyonunda iyileşme sinyali bildirilmiştir (275). Bu çalışmalar kardiyovasküler olayları değil surrogate sonlanımları değerlendirmiştir.

Majör advers kardiyovasküler olaylar (MACE) açısından değerlendirildiğinde, sekukinumab ve iksekizumab içeren randomize kontrollü çalışmaların meta-analizlerinde doğrulanmış MACE insidansında anlamlı bir artış gösterilmemiştir (276). Benzer şekilde iksekizumab için geniş entegre güvenlik analizlerinde uzun dönem maruziyet boyunca MACE insidansının düşük olduğu ve maruziyet süresi ile artmadığı rapor edilmiştir (277). Brodalumab için yapılan entegre veri analizlerinde de MACE artışına dair belirgin bir sinyal saptanmamıştır (278). Bununla birlikte, bu çalışmaların büyük çoğunluğu kardiyovasküler olayları birincil sonlanım olarak değerlendirmek üzere tasarlanmamış olup olay sayıları sınırlıdır. Dolayısıyla mevcut insan verileri IL-17 inhibitörlerinin kardiyovasküler riskte belirgin bir artışa yol açtığını desteklememekle birlikte, net bir kardiyoprotektif etkiyi de kesin olarak ortaya koymamaktadır.

Literatürde biyolojik ajanların laboratuvar parametreleri üzerindeki etkilerini değerlendiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların büyük kısmında CRP, transaminazlar, böbrek fonksiyon testleri ve tam kan sayımı parametreleri gibi güvenlilik odaklı biyokimyasal göstergeler analiz edilmiş; çoğunlukla klinik olarak anlamlı bir kötüleşme izlenmediği ve inflamasyon baskılanmasına paralel olarak CRP düzeylerinde azalma görüldüğü bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaların önemli bir bölümü parametreleri tekil değişkenler olarak ele almakta ve kardiyometabolik riskin bütüncül yansımasını ortaya koyabilecek kompozit indeksleri içermemektedir.

Oysa psöriazis ile ilişkili kardiyovasküler risk artışı yalnızca izole laboratuvar değişiklikleri ile açıklanabilecek bir durum değildir. Kronik inflamasyon; lipid

partikül kompozisyonunda değişim, küçük yoğun LDL artışı, HDL fonksiyon bozukluğu ve trigliserid metabolizmasında düzensizlik gibi daha karmaşık biyolojik süreçler üzerinden aterosklerotik riski modüle etmektedir. Bu nedenle yalnızca total kolesterol ya da trigliserid düzeylerindeki değişimleri değerlendirmek, aterojenik lipid fenotipindeki dinamik dönüşümü tam olarak yansıtmayabilir.

Piros ve ark. tarafından gerçekleştirilen prospektif, self kontrollü çalışmada, 35 şiddetli plak tip psöriazis hastası (22 sekukinumab, 13 iksekizumab) altı ay boyunca izlenmiş; tedavi öncesi ve 6. ayda klinik skorlar (PASI, DLQI), inflamatuvar belirteçler (CRP, ESR) ve metabolik parametreler (açlık glukozu, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, AST, ALT, GGT) değerlendirilmiştir. Çalışmada PASI ve CRP düzeylerinde anlamlı azalma, LDL-kolesterolde düşüş ve HDL kolesterolde artış saptanmış; ancak trigliserid düzeylerinde ve ayrıntılı biyoempedans analizi ile ölçülen vücut kompozisyon parametrelerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (259).

Benzer şekilde Wang ve Huang tarafından yürütülen retrospektif kohort çalışmasında, 99 orta-şiddetli psöriazis hastası sekukinumab tedavisi altında 24 hafta izlenmiş; başlangıç, 12. hafta ve 24. haftada PASI skoru, vücut ağırlığı, BKİ, açlık glukozu, lipid profili (total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid) ve yüksek duyarlılıklı CRP (hs-CRP) düzeyleri kaydedilmiştir. Ayrıca bu çalışmada aterojenik plazma indeksi hesaplanmış ve özellikle PASI-90 yanıtı elde edilemeyen hastalarda 24. haftada trigliserid ve AIP düzeylerinde anlamlı artış bildirilmiştir (267).

Bu iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde, IL-17 inhibitör tedavisinin inflamatuar belirteçleri iyileştirebildiği; ancak lipid parametreleri üzerindeki etkinin homojen olmadığı ve hastalık yanıtına göre değişkenlik gösterebildiği anlaşılmaktadır.

Mevcut literatür, IL-17 inhibitörlerinin majör kardiyovasküler olay riskini artırdığına dair tutarlı ve güçlü bir insan verisi ortaya koymamaktadır. Bununla birlikte, bu çalışmaların büyük kısmı kardiyovasküler olayları birincil sonlanım olarak değerlendirmemiş olup, olay sayıları sınırlıdır ve çoğunlukla güvenlik analizlerine dayanmaktadır. Ayrıca IL-17'nin ateroskleroz biyolojisindeki bağlama duyarlı ve potansiyel olarak çift yönlü rolü, inflamasyonun baskılanmasının vasküler biyoloji

üzerindeki etkilerinin doğrusal olmayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle IL-17 inhibitörlerinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisinin yalnızca klinik olay verileri üzerinden değil; inflamasyon ilişkili lipoprotein yeniden şekillenmesini ve aterojenik fenotipi yansıtan biyokimyasal parametreler ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

IL-17 inhibitörlerinin kardiyovasküler açıdan doğrudan zararlı veya koruyucu olduğuna dair kesin yargılara varmak mevcut literatür ışığında mümkün değildir; ancak bu ajanların sistemik inflamasyonu modüle eden etkileri göz önünde bulundurulduğunda, kardiyometabolik risk göstergeleri üzerinden çok boyutlu değerlendirilmesi gerekmektedir. Çalışmamız bu bağlamda, gerçek yaşam verileri üzerinden FRS ve AIP'yi birlikte analiz ederek literatürdeki önemli bir boşluğu doldurmayı amaçlamaktadır. Literatürde AIP ile FRS bu bağlamda birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda 6. ay sonunda PASI90 yanıt oranı toplam kohortta %32 olarak saptanmış; bu oran iksekizumab grubunda %25, sekukinumab grubunda ise %40,9 bulunmuştur. Bu oranlar, literatürde bildirilen PASI90 yanıtlarından daha düşüktür. Gerçek yaşam verilerinde sekukinumab için 24. haftada PASI90 oranı geniş Kore kohortunda %62,4 olarak bildirilmiş; aynı çalışmada biyolojik-naif hastalarda bu oranın %65,8'e ulaştığı gösterilmiştir (279). İksekizumab için çok merkezli gerçek yaşam çalışmasında, 24 haftayı tamamlayan 110 hastada PASI90 oranı %72 olarak raporlanmıştır; ayrıca biyolojik-naif ve anti-IL-17-naif olgularda yanıtın daha yüksek olduğu belirtilmiştir (280). Daha geniş kanıt tabanında da benzer bir eğilim mevcuttur; 2023 tarihli Cochrane ağ meta-analizinde PASI90 açısından iksekizumabın sekukinumabdan daha yüksek etkinlik gösteren ajanlar arasında yer aldığı, anti-IL-17 sınıfının ise genel olarak en yüksek kısa dönem etkinlik profiline sahip olduğu bildirilmiştir (281). Buna karşın, bizim kohortumuzun tamamının biyolojik naif olmasına rağmen PASI90 oranlarının daha düşük bulunması, gerçek yaşam pratiğinde hasta seçimi, başlangıç hastalık şiddeti, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, değerlendirme zamanındaki heterojenlik ve sıkı faz-3 çalışma koşullarının günlük pratiğe tam olarak yansımaması gibi etkenlerle ilişkili olabilir. Özellikle sekukinumab grubunda başlangıç PASI değerinin daha yüksek olması da bu grupta 6. ayda PASI90

eşiğine ulaşmayı zorlaştırmış olabilir. Bununla birlikte, iki tedavi kolunda da PASI skorlarında belirgin azalma saptanmış olması, mutlak PASI90 oranları literatürden düşük olsa da IL-17 inhibitörlerinin klinik etkinliğinin korunduğunu düşündürmektedir.

Psöriazis ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, bu hasta grubunda geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin ve aterosklerotik yükün artmış olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, kardiyometabolik riskin cinsiyetlere göre dağılımı literatürde heterojen sonuçlar ortaya koymaktadır. Bazı popülasyon temelli çalışmalarda psöriazisin kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisinin kadın hastalarda daha belirgin olabileceği bildirilmiştir. Örneğin Garshick ve ark. tarafından yapılan geniş veri tabanı analizinde psöriazis ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve çoklu kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkinin kadın hastalarda daha güçlü olduğu gösterilmiştir (282). Benzer şekilde Sondermann ve ark. tarafından gerçekleştirilen popülasyon temelli çalışmada psöriazisin metabolik ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisinin özellikle kadın hastalarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir (283). Buna karşılık bazı büyük registry ve görüntüleme çalışmalarında erkek psöriazis hastalarında daha yüksek koroner arter hastalığı yükü ve subklinik ateroskleroz varlığı rapor edilmiştir. PSOLAR veritabanı analizinde orta-şiddetli psöriazis hastalarında erkeklerin kadınlara kıyasla daha yüksek kardiyovasküler hastalık prevalansına sahip olduğu gösterilmiş (284); koroner plak yükünü inceleyen görüntüleme çalışmalarında da erkek cinsiyetin daha yüksek subklinik koroner ateroskleroz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (285). Bu durum kısmen erkeklerde genel popülasyonda da daha yüksek kardiyovasküler olay insidansının görülmesi, sigara kullanımı ve aterojenik lipid profili gibi geleneksel risk faktörlerinin daha sık bulunması ile açıklanabilir. Ayrıca Framingham Risk Skoru hesaplama modelinde erkek cinsiyetin bağımsız bir risk belirleyicisi olarak yer alması da erkek hastalarda daha yüksek bazal risk skorlarının saptanmasına katkıda bulunabilir. Bununla birlikte psöriazis literatüründe kardiyovasküler risk değerlendirmesinde genellikle tek bir risk göstergesinin kullanıldığı görülmekte olup, Framingham Risk Skoru ile aterojenik plazma indeksinin birlikte değerlendirildiği çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bu nedenle çalışmamızda hem FRS hem de AIP'nin birlikte analiz edilmesi, psöriazisli hastalarda kardiyovasküler risk profilinin daha kapsamlı

değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Nitekim çalışmamızda erkek hastalarda hem Framingham Risk Skoru hem de aterojenik plazma indeksi açısından bazal değerlerin kadın hastalara göre daha yüksek bulunması, psöriazisli erkek hastalarda kardiyometabolik risk yükünün daha belirgin olabileceğini düşündürmekte ve literatürde erkeklerde daha yüksek klasik kardiyovasküler risk profili bildiren çalışmalarla uyum göstermektedir.

Çalışmamızda hem Framingham Risk Skoru hem de aterojenik plazma indeksi değerlerinde tedavi sonrasında anlamlı azalma saptanmış olmakla birlikte, etki büyüklüğü incelendiğinde AIP'deki düşüşün daha belirgin olduğu görülmüştür. Bu durum, söz konusu iki risk göstergesinin kardiyovasküler riskin farklı yönlerini yansıtması ile ilişkili olabilir. FRS; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı ve lipid parametrelerini içeren ve esas olarak 10 yıllık kardiyovasküler olay olasılığını tahmin etmek amacıyla geliştirilmiş bir risk skorudur. Bu nedenle kısa süreli takiplerde, özellikle yaş ve cinsiyet gibi değişmeyen bileşenlerin etkisi nedeniyle risk skorunda belirgin değişikliklerin ortaya çıkması sınırlı olabilir. Buna karşılık AIP, trigliserid ve HDL kolesterol oranına dayanan lipid temelli bir indeks olup aterojenik dislipidemi ve küçük yoğun LDL partikülleri ile yakından ilişkilidir ve metabolik süreçlere bağlı erken lipid değişikliklerini daha duyarlı şekilde yansıtabilmektedir. Psöriazis gibi kronik inflamatuar hastalıklarda sistemik inflamasyonun endotelyal disfonksiyon, aterojenik lipid değişiklikleri ve vasküler inflamasyon yoluyla kardiyovasküler patogeneze katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu nedenle bazı araştırmacılar klasik kardiyovasküler risk skorlarının psöriazisli hastalarda kardiyometabolik riski olduğundan düşük tahmin edebileceğini ileri sürmektedir. Nitekim görüntüleme temelli çalışmalarda, klasik risk skorlarına göre düşük veya orta risk kategorisinde yer alan psöriazis hastalarında dahi artmış koroner plak yükü ve vasküler inflamasyon saptanabildiği bildirilmiştir. Bu durum psöriaziste "rezidüel kardiyovasküler risk" kavramını gündeme getirmiştir; yani geleneksel risk faktörleri kontrol altında olsa bile inflamasyonla ilişkili aterojenik süreçler devam edebilmektedir. Bu bağlamda trigliserid ve HDL oranına dayanan aterojenik plazma indeksi gibi lipid temelli göstergelerin, inflamasyonla ilişkili erken aterojenik değişiklikleri yansıtabilmeleri nedeniyle kardiyovasküler risk değerlendirmesinde tamamlayıcı bir araç olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda da başlangıçta

hastaların büyük çoğunluğunun Framingham Risk Skoru açısından düşük risk grubunda yer almasına karşın AIP değerlerinin yüksek risk aralığında bulunması ve tedavi sonrasında AIP'de daha belirgin bir iyileşme gözlenmesi, IL-17 inhibitörü tedavisinin lipid profili ve aterojenik süreçler üzerindeki erken etkilerini yansıtıyor olabilir. Bu bulgular, psöriazisli hastalarda kardiyovasküler risk değerlendirmesinde klasik risk skorlarının lipid temelli indekslerle birlikte kullanılmasının daha kapsamlı bir yaklaşım sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda yapılan ek analizlerde kardiyometabolik risk göstergelerindeki değişimin kullanılan biyolojik ajana bağlı olmadığı, tedavi ile sağlanan inflamasyon kontrolünün derecesi ile ilişkili olabileceği görülmüştür. Nitekim ajanlar arasında anlamlı bir fark saptanmamasına karşın PASI90 yanıtı elde edilemeyen hastalarda risk skorlarındaki azalmanın daha sınırlı olması, hastalık aktivitesinin yeterince baskılanamadığı durumlarda metabolik ve vasküler süreçlerin devam edebileceğini göstermektedir. Literatürde de benzer sonuçlar bildirilmiştir. Wang ve Huang tarafından yürütülen sekukinumab kullanan 99 psöriazis hastasında 12 ve 24. haftalarda klinik yanıt ile metabolik parametreler arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve PASI90 yanıtı elde edilemeyen hastalarda 24.haftada aterojenik plazma indexi ve trigliserid düzeylerinin daha yüksek seyrettiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada yüksek bazal hs-CRP düzeyleri ve PASI90 yanıtının elde edilememesi tedavi sonrası hipertrigliseridemi için bağımsız prediktörler olarak bulunmuştur (267). Bu bulgular psöriaziste inflamasyonun yalnızca kutanöz bulgular ile sınırlı olmayıp lipid metabolizması ve kardiyometabolik süreçler ile de yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla çalışmamızda gözlenen sonuçlar, kardiyometabolik riskteki iyileşmenin belirli bir biyolojik ajanın etkisinden ziyade tedavi ile sağlanan inflamasyon kontrolünün derecesi ile ilişkili olabileceğini ve özellikle derin klinik yanıtın (PASI90 ve üzeri) sistemik metabolik faydalar açısından da önem taşıyabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın önemli güçlü yönlerinden biri, kohortun tamamının biyolojik tedavi açısından naif hastalardan oluşmasıdır. Bu durum, daha önce biyolojik ajanlara yanıt alınamaması veya tedavi değişikliği gibi faktörlerin oluşturabileceği karıştırıcı etkileri ortadan kaldırarak elde edilen sonuçların yorumlanmasını kolaylaştırmaktadır.

Böylece IL-17 inhibitörlerinin klinik ve kardiyometabolik parametreler üzerindeki etkileri daha homojen bir hasta grubunda değerlendirilmiş ve çalışmanın iç geçerliliği artırılmıştır. Bununla birlikte bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmanın retrospektif tasarıma sahip olması nedensel ilişki kurulmasını sınırlandırmaktadır. Ayrıca çalışma tek merkezde ve görece sınırlı sayıda hasta ile gerçekleştirilmiştir. Bununla birlikte takip süresinin 6 ay ile sınırlı olması biyolojik tedavilerin kardiyometabolik etkilerinin uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesini kısıtlamaktadır. Hastaların yaşam tarzı faktörleri, diyet alışkanlıkları ve fiziksel aktivite düzeyi gibi lipid metabolizmasını etkileyebilecek değişkenlerin ayrıntılı olarak analiz edilememesi de çalışmanın diğer bir sınırlılığıdır.

6. SONUÇ

Bu retrospektif gerçek yaşam çalışması, orta-şiddetli plak tip psöriazis nedeniyle IL-17 inhibitörü tedavisi alan hastalarda, yalnızca deri bulgularındaki düzelmenin değil, kardiyometabolik risk göstergelerindeki değişimin de dikkate alınması gerektiğini ortaya koymuştur. Çalışmamızda tedavi öncesi ve 6. ay verilerinin karşılaştırılması sonucunda, özellikle aterojenik plazma indeksi gibi lipoprotein dengesini yansıtan daha duyarlı parametrelerde iyileşme eğilimi saptanmış; buna karşın klasik 10 yıllık risk hesaplayıcılarından biri olan Framingham Risk Skorunda kısa izlem süresi içinde daha sınırlı değişiklik gözlenmiştir. Bu bulgu, psöriaziste sistemik inflamasyonun baskılanmasıyla erken dönemde metabolik ve aterojenik yükte düzelme gelişebileceğini, buna karşılık geleneksel kardiyovasküler risk modellerinin kısa vadeli biyolojik tedavi etkilerini yakalamada daha az duyarlı kalabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın en dikkat çekici sonucu, kardiyometabolik iyileşmenin yalnızca kullanılan ajanın adıyla değil, tedaviye alınan klinik yanıtın derinliğiyle daha yakından ilişkili görünmesidir. PASI90 yanıtına ulaşan hastalarda risk göstergelerindeki düzelmenin daha belirgin olması, psöriaziste etkin inflamasyon kontrolünün yalnızca dermatolojik başarı ölçütü olarak değerlendirilmemesi gerektiğini; aynı zamanda sistemik komorbidite yükü üzerinde de olumlu yansımaları olabileceğini desteklemektedir. Buna karşılık PASI90 yanıtına ulaşamayan hastalarda aynı ölçüde iyileşme izlenmemesi, rezidüel inflamatuar aktivitenin kardiyometabolik risk üzerindeki etkisinin devam edebileceğine işaret etmektedir. Bu yönüyle çalışmamız, "deri temizliği"nin psöriazis yönetiminde estetik ya da semptomatik bir hedef olmanın ötesinde, sistemik sonuçlarla ilişkili klinik bir hedef olarak ele alınması gerektiğini düşündürmektedir.

Sekukinumab ve iksekizumab alt grupları arasında anlamlı bir üstünlük saptanmamış olması ise, kısa dönem kardiyometabolik etkilerin büyük ölçüde IL-17 aksının baskılanmasına ve elde edilen genel hastalık kontrolüne bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, ajanlar arası biyolojik farklılıkların tamamen önemsiz olduğunu göstermemekle birlikte, gerçek yaşam pratiğinde erken dönem risk

değişiminin daha çok tedavi yanıtı başarısı üzerinden okunmasının daha anlamlı olabileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızın bir diğer güçlü yönü, psöriaziste kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde AIP ile FRS birlikte ele almasıdır. Framingham skoru yaş, cinsiyet, sigara, kan basıncı ve klasik lipid parametrelerine dayanan yerleşik bir model sunarken; AIP, özellikle trigliserid/HDL eksenindeki aterojenik dengeyi yansıtarak inflamatuar metabolik değişikliklere daha erken yanıt verebilen tamamlayıcı bir biyobelirteç niteliği taşımaktadır. Bu nedenle çalışmamız, psöriazis gibi kronik inflamatuar hastalıklarda kardiyovasküler riskin yalnızca klasik skorlamalarla değil, aterojenik yükü daha hassas yansıtan parametrelerle birlikte değerlendirilmesinin daha bütüncül bir yaklaşım sağlayabileceğini göstermektedir.

Bununla birlikte sonuçlarımız, biyolojik tedavilerin kısa dönemde kardiyovasküler olayları azalttığını doğrudan kanıtladığı şeklinde yorumlanmamalıdır. Çalışmamız; retrospektif tasarımı, görece sınırlı örneklem büyüklüğü, tek merkezli yapısı ve 6 aylık izlem süresi nedeniyle daha çok hipotez üreten niteliktedir. Ancak elde edilen veriler, IL-17 inhibitörü tedavisi altında sağlanan güçlü klinik yanıtın kardiyometabolik risk profiline olumlu yansıyabileceğini düşündürmesi bakımından önem taşımaktadır.

Sonuç olarak bu çalışma, orta-şiddetli plak tip psöriaziste IL-17 inhibitörü tedavisinin yalnızca deri lezyonlarını kontrol altına alan bir yaklaşım olmadığını; aynı zamanda kardiyometabolik risk göstergeleri üzerinde de iyileştirici etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir. Özellikle PASI90 yanıtı ile daha elverişli risk profili arasındaki ilişki, psöriazis tedavisinde hedefin yalnızca parsiyel düzelme değil, mümkün olan en yüksek inflamasyon kontrolü olması gerektiğini desteklemektedir. Gelecekte daha geniş örneklemli, prospektif, çok merkezli ve daha uzun izlem süreli çalışmalarla bu ilişkinin doğrulanması; ayrıca deri yanıtı, inflamasyon biyobelirteçleri ve kardiyovasküler sonlanımlar arasındaki nedensel bağın daha net ortaya konması, psöriaziste kişiselleştirilmiş ve komorbidite odaklı tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM, Identification and Management of Psoriasis and Associated ComorbidiTy (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J Invest Dermatol. Şubat 2013;133(2):377-85. doi:10.1038/jid.2012.339 PubMed PMID: 23014338.

2. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA. 11 Ekim 2006;296(14):1735-41. doi:10.1001/jama.296.14.1735 PubMed PMID: 17032986.

3. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of Psoriasis. Annu Rev Immunol. 21 Mart 2014;32(Volume 32, 2014):227-55. doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120225

4. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 21 Nisan 2005;352(16):1685-95. doi:10.1056/NEJMra043430 PubMed PMID: 15843671.

5. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, vd. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 12 Şubat 2008;117(6):743-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579 PubMed PMID: 18212285.

6. Dobiásová M. Atherogenic index of plasma [log(triglycerides/HDL-cholesterol)]: theoretical and practical implications. Clin Chem. Temmuz 2004;50(7):1113-5. doi:10.1373/clinchem.2004.033175 PubMed PMID: 15229146.

7. Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol. Nisan 2017;176(4):890-901. doi:10.1111/bjd.14964 PubMed PMID: 27518205; PubMed Central PMCID: PMC5412670.

8. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. Clin Med Lond Engl. Mayıs 2021;21(3):170-3. doi:10.7861/clinmed.2021-0257 PubMed PMID: 34001566; PubMed Central PMCID: PMC8140694.

9. Gürer M, Esra A. Psoriasis, Introduction, General Information, Epidemiology. Turkderm. 01 Aralık 2008;42.

10. Bolognia Dermatology 4th Edition.

11. Cowden A, Van Voorhees AS. Introduction: History of psoriasis and psoriasis therapy. Içinde: Weinberg JM, editör. Treatment of Psoriasis [Internet]. Basel: Birkhäuser; 2008 [a.yer 12 Ağustos 2025]. s. 1-9. Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/978-3-7643-7724-3_1 doi:10.1007/978-3-7643-7724-3_1

12. The History of Psoriasis. ResearchGate. doi:10.1177/247553031420a00407

13. Shareef S, Shareef F, Tongdee E, Florez-White M. Acantholysis or the Auspitz sign? A revelation of the life of Carl Heinrich Auspitz. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2017;83(4):512. doi:10.4103/ijdvl.IJDVL_785_16 PubMed PMID: 28513485.

14. Zhong LS, Wei ZP, Liu YQ. Sensitivity and specificity of Munro microabscess detected by reflectance confocal microscopy in the diagnosis of psoriasis vulgaris. J Dermatol. Mart 2012;39(3):282-3. doi:10.1111/j.1346-8138.2011.01366.x PubMed PMID: 21973117.

15. Varma S, Finlay AY. The Woronoff ring in psoriasis. Br J Dermatol. Ocak 2003;148(1):170. doi:10.1046/j.1365-2133.2003.04999.x PubMed PMID: 12534616.

16. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet Lond Engl. 21 Temmuz 2007;370(9583):263-71. doi:10.1016/S0140-6736(07)61128-3 PubMed PMID: 17658397.

17. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. Şubat 2017;31(2):205-12. doi:10.1111/jdv.13854 PubMed PMID: 27573025.

18. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. Lancet Lond Engl. 03 Nisan 2021;397(10281):1301-15. doi:10.1016/S0140-6736(20)32549-6 PubMed PMID: 33812489.

19. Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO. Psoriasis. Annu Rev Pathol. 2012;7:385-422. doi:10.1146/annurev-pathol-011811-132448 PubMed PMID: 22054142.

20. Cantarutti A, Donà D, Visentin F, Borgia E, Scamarcia A, Cantarutti L, vd. Epidemiology of Frequently Occurring Skin Diseases in Italian Children from 2006 to 2012: A Retrospective, Population-Based Study. Pediatr Dermatol. 2015;32(5):668-78. doi:10.1111/pde.12568 PubMed PMID: 25879514.

21. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. J Am Acad Dermatol. Haziran 2010;62(6):979-87. doi:10.1016/j.jaad.2009.07.029 PubMed PMID: 19962785; PubMed Central PMCID: PMC3818908.

22. Vena GA, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S, vd. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. Eur J Dermatol EJD. 2010;20(5):593-8. doi:10.1684/ejd.2010.1017 PubMed PMID: 20605768.

23. Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. Dermatologica. 1974;148(1):1-18. doi:10.1159/000251595 PubMed PMID: 4831963.

24. Fry L. Psoriasis. Br J Dermatol. Ekim 1988;119(4):445-61. doi:10.1111/j.1365-2133.1988.tb03248.x PubMed PMID: 3056491.

25. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol. Eylül 1985;13(3):450-6. doi:10.1016/s0190-9622(85)70188-0 PubMed PMID: 4056119.

26. Yaylı S, Topbaş M, Aksu Arıca D, Tuğcigil S, Çapkın E, Bahadır S. The prevalence of psoriasis in Trabzon. TURKDERM. 01 Aralık 2016;50(4):141-4. doi:10.4274/turkderm.75735

27. Serdaroğlu S, Parlak AH, Engin B, Bahçetepe N, Keskin S, Antonova M, vd. The Prevalence of Psoriasis and Vitiligo in a Rural Area in Turkey. J Turk Acad Dermatol. doi:10.6003/jtad.1261a2

28. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley RG, vd. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. J Am Acad Dermatol. Mayıs 2014;70(5):871-881.e1-30. doi:10.1016/j.jaad.2013.12.018 PubMed PMID: 24576585.

29. Elder JT, Nair RP, Guo SW, Henseler T, Christophers E, Voorhees JJ. The genetics of psoriasis. Arch Dermatol. Şubat 1994;130(2):216-24. PubMed PMID: 8304761.

30. Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. Mol Immunol. Nisan 2015;64(2):313-23. doi:10.1016/j.molimm.2014.12.014 PubMed PMID: 25594889.

31. Sagoo GS, Tazi-Ahnini R, Barker JWN, Elder JT, Nair RP, Samuelsson L, vd. Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosomes 6p21 and 4q28-q31 in Caucasian and Chinese Hans population. J Invest Dermatol. Haziran 2004;122(6):1401-5. doi:10.1111/j.0022-202X.2004.22607.x PubMed PMID: 15175030.

32. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RD, Frodsham A, vd. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. Hum Mol Genet. Mayıs 1997;6(5):813-20. doi:10.1093/hmg/6.5.813 PubMed PMID: 9158158.

33. Tiala I, Wakkinen J, Suomela S, Puolakkainen P, Tammi R, Forsberg S, vd. The PSORS1 locus gene CCHCR1 affects keratinocyte proliferation in transgenic mice. Hum Mol Genet. 01 Nisan 2008;17(7):1043-51. doi:10.1093/hmg/ddm377 PubMed PMID: 18174193.

34. Allen M, Ishida-Yamamoto A, McGrath J, Davison S, Iizuka H, Simon M, vd. Corneodesmosin expression in psoriasis vulgaris differs from normal skin and other inflammatory skin disorders. Lab Investig J Tech Methods Pathol. Temmuz 2001;81(7):969-76. doi:10.1038/labinvest.3780309 PubMed PMID: 11454986.

35. Alshobaili HA, Shahzad M, Al-Marshood A, Khalil A, Settin A, Barrimah I. Genetic background of psoriasis. Int J Health Sci. Ocak 2010;4(1):23-9. PubMed PMID: 21475522; PubMed Central PMCID: PMC3068801.

36. Jordan CT, Cao L, Roberson EDO, Duan S, Helms CA, Nair RP, vd. Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF-kappaB, in psoriasis. Am J Hum Genet. 04 Mayıs 2012;90(5):796-808. doi:10.1016/j.ajhg.2012.03.013 PubMed PMID: 22521419; PubMed Central PMCID: PMC3376540.

37. Berki DM, Liu L, Choon SE, David Burden A, Griffiths CEM, Navarini AA, vd. Activating CARD14 Mutations Are Associated with Generalized Pustular Psoriasis but Rarely Account for Familial Recurrence in Psoriasis Vulgaris. J Invest Dermatol. Aralık 2015;135(12):2964-70. doi:10.1038/jid.2015.288 PubMed PMID: 26203641.

38. de Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PLJM, Robarge J, Liao W, Dannhauser EN, vd. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. Nat Genet. Şubat 2009;41(2):211-5. doi:10.1038/ng.313 PubMed PMID: 19169253; PubMed Central PMCID: PMC3128734.

39. Zhang XJ, Huang W, Yang S, Sun LD, Zhang FY, Zhu QX, vd. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. Nat Genet. Şubat 2009;41(2):205-10. doi:10.1038/ng.310 PubMed PMID: 19169255.

40. Zhou S, Yao Z. Roles of Infection in Psoriasis. Int J Mol Sci. 23 Haziran 2022;23(13):6955. doi:10.3390/ijms23136955 PubMed PMID: 35805960; PubMed Central PMCID: PMC9266590.

41. Skov L, Baadsgaard O. Bacterial superantigens and inflammatory skin diseases. Clin Exp Dermatol. Ocak 2000;25(1):57-61. doi:10.1046/j.1365-2230.2000.00575.x PubMed PMID: 10671976.

42. Tomi NS, Kränke B, Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects. J Am Acad Dermatol. Temmuz 2005;53(1):67-72. doi:10.1016/j.jaad.2005.02.034 PubMed PMID: 15965423.

43. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. Clin Dermatol. 2007;25(6):606-15. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.08.015 PubMed PMID: 18021899.

44. Weber B, Merola JF, Husni ME, Di Carli M, Berger JS, Garshick MS. Psoriasis and Cardiovascular Disease: Novel Mechanisms and Evolving Therapeutics. Curr Atheroscler Rep. 01 Eylül 2021;23(11):67. doi:10.1007/s11883-021-00963-y PubMed PMID: 34468875; PubMed Central PMCID: PMC9744099.

45. Nidegger A, Mylonas A, Conrad C. [Paradoxical psoriasis induced by anti-TNF - a clinical challenge]. Rev Med Suisse. 27 Mart 2019;15(644):668-71. PubMed PMID: 30916904.

46. Vena GA, Cassano N, Bellia G, Colombo D. Psoriasis in pregnancy: challenges and solutions. Psoriasis Auckl NZ. 18 Mayıs 2015;5:83-95. doi:10.2147/PTT.S82975 PubMed PMID: 29387585; PubMed Central PMCID: PMC5683115.

47. Boyd AS, Morris LF, Phillips CM, Menter MA. Psoriasis and pregnancy: hormone and immune system interaction. Int J Dermatol. Mart 1996;35(3):169-72. doi:10.1111/j.1365-4362.1996.tb01632.x PubMed PMID: 8655230.

48. Masson L, Saillard C, Ping Man SL, Baggio R, Kammerer-Jacquet SF, Adamski H, vd. A pustular psoriasis flare treated with calcium supplementation. JAAD Case Rep. Haziran 2021;12:40-5. doi:10.1016/j.jdcr.2021.03.024 PubMed PMID: 34026993; PubMed Central PMCID: PMC8122144.

49. Formisano E, Proietti E, Borgarelli C, Pisciotta L. Psoriasis and Vitamin D: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 30 Temmuz 2023;15(15):3387. doi:10.3390/nu15153387 PubMed PMID: 37571324; PubMed Central PMCID: PMC10421389.

50. Barrea L, Nappi F, Di Somma C, Savanelli MC, Falco A, Balato A, vd. Environmental Risk Factors in Psoriasis: The Point of View of the Nutritionist. Int J Environ Res Public Health. 22 Temmuz 2016;13(5):743. doi:10.3390/ijerph13070743 PubMed PMID: 27455297; PubMed Central PMCID: PMC4962284.

51. Cox NH, Ray S. Neutrophil leukocyte morphology, cigarette smoking, and palmoplantar pustulosis. Int J Dermatol. Eylül 1987;26(7):445-7. doi:10.1111/j.1365-4362.1987.tb00588.x PubMed PMID: 2958422.

52. Roszkiewicz M, Dopytalska K, Szymańska E, Jakimiuk A, Walecka I. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis. Ann Agric Environ Med AAEM. 11 Eylül 2020;27(3):335-42. doi:10.26444/aaem/112107 PubMed PMID: 32955211.

53. Kouris A, Platsidaki E, Kouskoukis C, Christodoulou C. Psychological parameters of psoriasis. Psychiatr Psychiatr. 2017;28(1):54-9. doi:10.22365/jpsych.2017.281.54 PubMed PMID: 28541239.

54. Boyd AS, Neldner KH. The isomorphic response of Koebner. Int J Dermatol. 1990;29(6):401-10. doi:10.1111/j.1365-4362.1990.tb03821.x PubMed PMID: 2204607.

55. Ros AM, Wennersten G. Photosensitive psoriasis--clinical findings and phototest results. Photodermatol. Aralık 1986;3(6):317-26. PubMed PMID: 3588351.

56. Rosen RM. Annular pustular psoriasis induced by UV radiation from tanning salon use. J Am Acad Dermatol. Ağustos 1991;25(2 Pt 1):336-7. doi:10.1016/s0190-9622(08)80478-1 PubMed PMID: 1918477.

57. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. Lancet Lond Engl. 05 Eylül 2015;386(9997):983-94. doi:10.1016/S0140-6736(14)61909-7 PubMed PMID: 26025581.

58. Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. Curr Opin Immunol. Aralık 2017;49:1-8. doi:10.1016/j.coi.2017.07.007 PubMed PMID: 28738209; PubMed Central PMCID: PMC5705427.

59. Morizane S, Gallo RL. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. J Dermatol. Mart 2012;39(3):225-30. doi:10.1111/j.1346-8138.2011.01483.x PubMed PMID: 22352846; PubMed Central PMCID: PMC3527011.

60. Morizane S, Yamasaki K, Mühleisen B, Kotol PF, Murakami M, Aoyama Y, vd. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. J Invest Dermatol. Ocak 2012;132(1):135-43. doi:10.1038/jid.2011.259 PubMed PMID: 21850017; PubMed Central PMCID: PMC3220926.

61. Gregorio J, Meller S, Conrad C, Di Nardo A, Homey B, Lauerma A, vd. Plasmacytoid dendritic cells sense skin injury and promote wound healing through type I interferons. J Exp Med. 20 Aralık 2010;207(13):2921-30. doi:10.1084/jem.20101102 PubMed PMID: 21115688; PubMed Central PMCID: PMC3005239.

62. Hänsel A, Günther C, Ingwersen J, Starke J, Schmitz M, Bachmann M, vd. Human slan (6-sulfo LacNAc) dendritic cells are inflammatory dermal dendritic cells in psoriasis and drive strong TH17/TH1 T-cell responses. J Allergy Clin Immunol. Mart 2011;127(3):787-794.e1-9. doi:10.1016/j.jaci.2010.12.009 PubMed PMID: 21377044.

63. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, vd. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. J Immunol. 01 Temmuz 2011;187(1):490-500. doi:10.4049/jimmunol.1100123 PubMed PMID: 21606249; PubMed Central PMCID: PMC3119764.

64. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current Developments in the Immunology of Psoriasis. Yale J Biol Med. Mart 2020;93(1):97-110. PubMed PMID: 32226340; PubMed Central PMCID: PMC7087066.

65. Hu P, Wang M, Gao H, Zheng A, Li J, Mu D, vd. The Role of Helper T Cells in Psoriasis. Front Immunol. 2021;12:788940. doi:10.3389/fimmu.2021.788940 PubMed PMID: 34975883; PubMed Central PMCID: PMC8714744.

66. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. J Invest Dermatol. Haziran 2009;129(6):1339-50. doi:10.1038/jid.2009.59 PubMed PMID: 19322214.

67. Rizzo HL, Kagami S, Phillips KG, Kurtz SE, Jacques SL, Blauvelt A. IL-23-mediated psoriasis-like epidermal hyperplasia is dependent on IL-17A. J Immunol. 01 Şubat 2011;186(3):1495-502. doi:10.4049/jimmunol.1001001 PubMed PMID: 21172868.

68. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. Clin Rev Allergy Immunol. 2018;55(3):379-90. doi:10.1007/s12016-018-8702-3 PubMed PMID: 30109481; PubMed Central PMCID: PMC6244934.

69. Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz SE, Blauvelt A. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. Curr Rheumatol Rep. Aralık 2007;9(6):461-7. doi:10.1007/s11926-007-0075-1 PubMed PMID: 18177599; PubMed Central PMCID: PMC2893221.

70. Liang Y, Pan HF, Ye DQ. IL-17A-producing CD8(+)T cells as therapeutic targets in autoimmunity. Expert Opin Ther Targets. Mayıs 2015;19(5):651-61. doi:10.1517/14728222.2014.997710 PubMed PMID: 25611933.

71. Matsuzaki G, Umemura M. Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: role of hematopoietic cell-derived and non-hematopoietic cell-derived interleukin-17s. Microbiol Immunol. Ocak 2018;62(1):1-13. doi:10.1111/1348-0421.12560 PubMed PMID: 29205464.

72. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. Nat Rev Immunol. Ağustos 2009;9(8):556-67. doi:10.1038/nri2586 PubMed PMID: 19575028; PubMed Central PMCID: PMC2821718.

73. Di Meglio P, Di Cesare A, Laggner U, Chu CC, Napolitano L, Villanova F, vd. The IL23R R381Q gene variant protects against immune-mediated diseases by impairing IL-23-induced Th17 effector response in humans. PloS One. 22 Şubat 2011;6(2):e17160. doi:10.1371/journal.pone.0017160 PubMed PMID: 21364948; PubMed Central PMCID: PMC3043090.

74. Andrés RM, Hald A, Johansen C, Kragballe K, Iversen L. Studies of Jak/STAT3 expression and signalling in psoriasis identifies STAT3-Ser727 phosphorylation as a modulator of transcriptional activity. Exp Dermatol. Mayıs 2013;22(5):323-8. doi:10.1111/exd.12128 PubMed PMID: 23614738.

75. Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, vd. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. Nat Genet. Şubat 2009;41(2):199-204. doi:10.1038/ng.311 PubMed PMID: 19169254; PubMed Central PMCID: PMC2745122.

76. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. Int J Mol Sci. 23 Mart 2019;20(6):1475. doi:10.3390/ijms20061475 PubMed PMID: 30909615; PubMed Central PMCID: PMC6471628.

77. Young H, Young HS, Summers AM, Read IR, Fairhurst DA, Plant DJ, vd. Interaction between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis. J Invest Dermatol. Şubat 2006;126(2):453-9. doi:10.1038/sj.jid.5700096

78. Griffiths CEM, Augustin M, Naldi L, Romiti R, Guevara-Sangines E, Howe T, vd. Patient-dermatologist agreement in psoriasis severity, symptoms and satisfaction: results from a real-world multinational survey. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. Eylül 2018;32(9):1523-9. doi:10.1111/jdv.14937 PubMed PMID: 29524271.

79. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. JAMA. 19 Mayıs 2020;323(19):1945-60. doi:10.1001/jama.2020.4006 PubMed PMID: 32427307.

80. Rakkhit T, Panko JM, Christensen TE, Wong B, Nelson T, Papenfuss J, vd. Plaque thickness and morphology in psoriasis vulgaris associated with therapeutic response. Br J Dermatol. Mayıs 2009;160(5):1083-9. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09030.x PubMed PMID: 19222464.

81. Fitzpatrick_s Dermatology 9th Edition.

82. Rachakonda TD, Dhillon JS, Florek AG, Armstrong AW. Effect of tonsillectomy on psoriasis: a systematic review. J Am Acad Dermatol. Şubat 2015;72(2):261-75. doi:10.1016/j.jaad.2014.10.013 PubMed PMID: 25455609.

83. Saleh D, Tanner LS. Guttate Psoriasis. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 01 Mart 2026]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482498/ PubMed PMID: 29494104.

84. Ko HC, Jwa SW, Song M, Kim MB, Kwon KS. Clinical course of guttate psoriasis: long-term follow-up study. J Dermatol. Ekim 2010;37(10):894-9. doi:10.1111/j.1346-8138.2010.00871.x PubMed PMID: 20860740.

85. Martin BA, Chalmers RJ, Telfer NR. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? Arch Dermatol. Haziran 1996;132(6):717-8. doi:10.1001/archderm.1996.03890300147032 PubMed PMID: 8651734.

86. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, Hagforsen E, Michaëlsson G, Evans J, vd. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. J Invest Dermatol. Nisan 2003;120(4):627-32. doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12094.x PubMed PMID: 12648227.

87. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, Brodsky M, Atanelov Z, Farahnik B, vd. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. Psoriasis. 2016;6:93-104. doi:10.2147/PTT.S101232 PubMed PMID: 28856115; PubMed Central PMCID: PMC5572467.

88. Sigurdsson V, Toonstra J, Hezemans-Boer M, van Vloten WA. Erythroderma. A clinical and follow-up study of 102 patients, with special emphasis on survival. J Am Acad Dermatol. Temmuz 1996;35(1):53-7. doi:10.1016/s0190-9622(96)90496-x PubMed PMID: 8682964.

89. Mistry N, Gupta A, Alavi A, Sibbald RG. A review of the diagnosis and management of erythroderma (generalized red skin). Adv Skin Wound Care. Mayıs 2015;28(5):228-36; quiz 237-8. doi:10.1097/01.ASW.0000463573.40637.73 PubMed PMID: 25882661.

90. Potestio L, Camela E, Cacciapuoti S, Fornaro L, Ruggiero A, Martora F, vd. Biologics for the Management of Erythrodermic Psoriasis: An Updated Review. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2023;16:2045-59. doi:10.2147/CCID.S407813 PubMed PMID: 37560255; PubMed Central PMCID: PMC10408653.

91. Lo Y, Tsai TF. Updates on the Treatment of Erythrodermic Psoriasis. Psoriasis. 2021;11:59-73. doi:10.2147/PTT.S288345 PubMed PMID: 34136373; PubMed Central PMCID: PMC8200157.

92. Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases. Arch Dermatol. Eylül 1991;127(9):1339-45. PubMed PMID: 1892402.

93. Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic arthritis. F1000Research. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1665. doi:10.12688/f1000research.19144.1 PubMed PMID: 31583079; PubMed Central PMCID: PMC6758836.

94. Gottlieb A, Merola JF. Psoriatic arthritis for dermatologists. J Dermatol Treat. Kasım 2020;31(7):662-79. doi:10.1080/09546634.2019.1605142 PubMed PMID: 31014154.

95. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, Kirby B, Kane D, Greenberg DA, vd. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. Arthritis Rheum. Nisan 2012;64(4):1134-44. doi:10.1002/art.33415 PubMed PMID: 22006066.

96. Ikeuchi H, Kuroiwa T, Hiramatsu N, Kaneko Y, Hiromura K, Ueki K, vd. Expression of interleukin-22 in rheumatoid arthritis: potential role as a proinflammatory cytokine. Arthritis Rheum. Nisan 2005;52(4):1037-46. doi:10.1002/art.20965 PubMed PMID: 15818686.

97. Boutet MA, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. Int J Mol Sci. 09 Şubat 2018;19(2):530. doi:10.3390/ijms19020530 PubMed PMID: 29425183; PubMed Central PMCID: PMC5855752.

98. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, vd. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol. Mayıs 2008;58(5):826-50. doi:10.1016/j.jaad.2008.02.039 PubMed PMID: 18423260.

99. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. Clin Dermatol. 2007;25(6):510-8. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.08.003 PubMed PMID: 18021886.

100. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, vd. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. Kasım 2017;31(11):1792-9. doi:10.1111/jdv.14386 PubMed PMID: 28585342.

101. Chhabra G, Chanana C, Verma P, Saxena A. Impetigo herpetiformis responsive to secukinumab. Dermatol Ther. Eylül 2019;32(5):e13040. doi:10.1111/dth.13040 PubMed PMID: 31361940.

102. Wan Y, Zhang L, Xie B, Wu J, Zhao M, Guo J, vd. Impetigo herpetiformis in the second trimester: a case report and review of the literature. J Int Med Res. Aralık 2023;51(12):3000605231217950. doi:10.1177/03000605231217950 PubMed PMID: 38102997; PubMed Central PMCID: PMC10725655.

103. Heidemeyer K, May Lee M, Cazzaniga S, Yawalkar N, Naldi L. Palmoplantar Pustulosis: A Systematic Review of Risk Factors and Therapies. Psoriasis. 2023;13:33-58. doi:10.2147/PTT.S400402 PubMed PMID: 37772169; PubMed Central PMCID: PMC10522454.

104. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann Rheum Dis. Mart 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii18-23; discussion ii24-25. doi:10.1136/ard.2004.033217 PubMed PMID: 15708928; PubMed Central PMCID: PMC1766861.

105. Takahara M. Clinical outcome of tonsillectomy for palmoplantar pustulosis and etiological relationship between palmoplantar pustulosis and tonsils. Adv Otorhinolaryngol. 2011;72:86-8. doi:10.1159/000324618 PubMed PMID: 21865698.

106. Bordignon M, Zattra E, Albertin C, Belloni-Fortina A. Successful treatment of a 9-year-old boy affected by acrodermatitis continua of Hallopeau with targeted ultraviolet B narrow-band phototherapy. Photodermatol Photoimmunol Photomed. Şubat 2010;26(1):41-3. doi:10.1111/j.1600-0781.2009.00468.x PubMed PMID: 20070838.

107. Battista T, Scalvenzi M, Martora F, Potestio L, Megna M. Nail Psoriasis: An Updated Review of Currently Available Systemic Treatments. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2023;16:1899-932. doi:10.2147/CCID.S417679 PubMed PMID: 37519941; PubMed Central PMCID: PMC10378542.

108. Costa AA, Cota LOM, Mendes VS, Oliveira AMSD, Cyrino RM, Costa FO. Impact of oral lesions on the quality of life of psoriatic individuals: A case-control study. Oral Dis. Ekim 2021;27(7):1813-21. doi:10.1111/odi.13695 PubMed PMID: 33107194.

109. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Oral Psoriasis: An Overlooked Enigma. Dermatology. 2016;232(3):319-25. doi:10.1159/000444850 PubMed PMID: 27035486.

110. Weedon D, Strutton J. The psoriasiform reaction pattern. In David Weedon Skin Pathology 2th ed.

111. De Rosa G, Mignogna C. The histopathology of psoriasis. Reumatismo. 2007;59 Suppl 1:46-8. doi:10.4081/reumatismo.2007.1s.46 PubMed PMID: 17828343.

112. Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G. Topographic Differential Diagnosis of Chronic Plaque Psoriasis: Challenges and Tricks. J Clin Med. 08 Kasım 2020;9(11):3594. doi:10.3390/jcm9113594 PubMed PMID: 33171581; PubMed Central PMCID: PMC7695211.

113. Oliveira M de FSP de, Rocha B de O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. An Bras Dermatol. 2015;90(1):9-20. doi:10.1590/abd1806-4841.20153038 PubMed PMID: 25672294; PubMed Central PMCID: PMC4323693.

114. Wu CY, Hu HY, Li CP, Chou YJ, Chang YT. Comorbidity profiles of psoriasis in Taiwan: A latent class analysis. PloS One. 2018;13(2):e0192537. doi:10.1371/journal.pone.0192537 PubMed PMID: 29408915; PubMed Central PMCID: PMC5800685.

115. Sterry W, Strober BE, Menter A, International Psoriasis Council. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. Br J Dermatol. Ekim 2007;157(4):649-55. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08068.x PubMed PMID: 17627791.

116. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, vd. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. J Invest Dermatol. Mart 2012;132(3 Pt 1):556-62. doi:10.1038/jid.2011.365 PubMed PMID: 22113483; PubMed Central PMCID: PMC3278499.

117. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, vd. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. Ann Rheum Dis. Ağustos 2012;71(8):1273-7. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201299 PubMed PMID: 22586165; PubMed Central PMCID: PMC3645859.

118. Naldi L, Addis A, Chimenti S, Giannetti A, Picardo M, Tomino C, vd. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. Evidence from the Psocare project. Dermatology. 2008;217(4):365-73. doi:10.1159/000156599 PubMed PMID: 18810241.

119. Guenther L, Gulliver W. Psoriasis comorbidities. J Cutan Med Surg. 2009;13 Suppl 2:S77-87. doi:10.2310/7750.2009.00024 PubMed PMID: 19799830.

120. Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in patients with psoriasis. Am J Med. Aralık 2009;122(12):1150.e1-9. doi:10.1016/j.amjmed.2009.06.021 PubMed PMID: 19958894.

121. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Margolis DJ, Gelfand JM. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. Arch Dermatol. Eylül 2012;148(9):995-1000. doi:10.1001/archdermatol.2012.1401 PubMed PMID: 22710320; PubMed Central PMCID: PMC3677207.

122. Prinz JC, Puig L, Girolomoni G. Treatment of psoriasis with etanercept: the typical patient profile. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. Temmuz 2016;30(7):1092-9. doi:10.1111/jdv.13662 PubMed PMID: 27073046.

123. Malhotra A, Shafiq N, Rajagopalan S, Dogra S, Malhotra S. Thiazolidinediones for plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis. Evid Based Med. Aralık 2012;17(6):171-6. doi:10.1136/ebmed-2011-100388 PubMed PMID: 22522793.

124. Armstrong AW, Lin SW, Chambers CJ, Sockolov ME, Chin DL. Psoriasis and hypertension severity: results from a case-control study. PloS One. 29 Mart 2011;6(3):e18227. doi:10.1371/journal.pone.0018227 PubMed PMID: 21479272; PubMed Central PMCID: PMC3066207.

125. Ni C, Chiu MW. Psoriasis and comorbidities: links and risks. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2014;7:119-32. doi:10.2147/CCID.S44843 PubMed PMID: 24790463; PubMed Central PMCID: PMC4000177.

126. Duan X, Liu J, Mu Y, Liu T, Chen Y, Yu R, vd. A systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and hypertension with adjustment for covariates. Medicine (Baltimore). Şubat 2020;99(9):e19303. doi:10.1097/MD.0000000000019303 PubMed PMID: 32118749; PubMed Central PMCID: PMC7478828.

127. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. Int J Sports Med. Mart 2021;42(3):199-214. doi:10.1055/a-1263-0898 PubMed PMID: 33075830.

128. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. Clin Dermatol. 2018;36(1):21-8. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.09.005 PubMed PMID: 29241748.

129. Luan L, Han S, Wang H, Liu X. Down-regulation of the Th1, Th17, and Th22 pathways due to anti-TNF-α treatment in psoriasis. Int Immunopharmacol. Aralık 2015;29(2):278-84. doi:10.1016/j.intimp.2015.11.005 PubMed PMID: 26585971.

130. O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. J Am Coll Cardiol. 22 Ocak 2008;51(3):249-55. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.016 PubMed PMID: 18206731.

131. Grundy SM. Metabolic syndrome update. Trends Cardiovasc Med. Mayıs 2016;26(4):364-73. doi:10.1016/j.tcm.2015.10.004 PubMed PMID: 26654259.

132. Heitmann J, Frings VG, Geier A, Goebeler M, Kerstan A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis - is there a shared proinflammatory network? J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG. Nisan 2021;19(4):517-28. doi:10.1111/ddg.14425 PubMed PMID: 33768700.

133. Madanagobalane S, Anandan S. The increased prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in psoriatic patients: a study from South India. Australas J Dermatol. Ağustos 2012;53(3):190-7. doi:10.1111/j.1440-0960.2012.00905.x PubMed PMID: 22672067.

134. 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. Ekim 2015;40(7):722-7. doi:10.1111/ced.12672 PubMed PMID: 25958919.

135. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. J Hepatol. Ekim 2009;51(4):758-64. doi:10.1016/j.jhep.2009.04.020 PubMed PMID: 19560226.

136. 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. Ekim 2009;51(4):778-86. doi:10.1016/j.jhep.2009.06.008 PubMed PMID: 19664838.

137. Roberts KK, Cochet AE, Lamb PB, Brown PJ, Battafarano DF, Brunt EM, vd. The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. Aliment Pharmacol Ther. Şubat 2015;41(3):293-300. doi:10.1111/apt.13042 PubMed PMID: 25521607.

138. Ogdie A, Grewal SK, Noe MH, Shin DB, Takeshita J, Chiesa Fuxench ZC, vd. Risk of Incident Liver Disease in Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. J Invest Dermatol. Nisan 2018;138(4):760-7. doi:10.1016/j.jid.2017.10.024 PubMed PMID: 29104161; PubMed Central PMCID: PMC6287638.

139. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, vd. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. J Am Acad Dermatol. Mart 2017;76(3):393-403. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.065 PubMed PMID: 28212760; PubMed Central PMCID: PMC5839668.

140. Bu J, Ding R, Zhou L, Chen X, Shen E. Epidemiology of Psoriasis and Comorbid Diseases: A Narrative Review. Front Immunol. 2022;13:880201. doi:10.3389/fimmu.2022.880201 PubMed PMID: 35757712; PubMed Central PMCID: PMC9226890.

141. Rademaker M, Rubel DM, Agnew K, Andrews M, Armour KS, Baker C, vd. Psoriasis and cancer. An Australian/New Zealand narrative. Australas J Dermatol. Şubat 2019;60(1):12-8. doi:10.1111/ajd.12889 PubMed PMID: 29992535.

142. 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. Kasım 2009;129(11):2604-12. doi:10.1038/jid.2009.113 PubMed PMID: 19440219.

143. Li WQ, Han JL, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. Ann Rheum Dis. Temmuz 2013;72(7):1200-5. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202143 PubMed PMID: 22941766; PubMed Central PMCID: PMC3547138.

144. Lønnberg AS, Skov L, Duffy DL, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, vd. Genetic Factors Explain Variation in the Age at Onset of Psoriasis: A Population-based Twin Study. Acta Derm Venereol. Ocak 2016;96(1):35-8. doi:10.2340/00015555-2171 PubMed PMID: 26073043.

145. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, Cortes A, Bethune J, Han B, vd. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. Nat Genet. Mayıs 2016;48(5):510-8. doi:10.1038/ng.3528 PubMed PMID: 26974007; PubMed Central PMCID: PMC4848113.

146. Vlachos C, Gaitanis G, Katsanos KH, Christodoulou DK, Tsianos E, Bassukas ID. Psoriasis and inflammatory bowel disease: links and risks. Psoriasis. 2016;6:73-92. doi:10.2147/PTT.S85194 PubMed PMID: 29387596; PubMed Central PMCID: PMC5683131.

147. Cottone M, Sapienza C, Macaluso FS, Cannizzaro M. Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. Dig Dis. 2019;37(6):451-7. doi:10.1159/000500116 PubMed PMID: 31079092.

148. Karaca S, Fidan F, Erkan F, Nural S, Pinarcı T, Gunay E, vd. Might psoriasis be a risk factor for obstructive sleep apnea syndrome? Sleep Breath Schlaf Atm. Mart 2013;17(1):275-80. doi:10.1007/s11325-012-0686-2 PubMed PMID: 22418840.

149. Wu JJ, Nguyen TU, Poon KYT, Herrinton LJ. The association of psoriasis with autoimmune diseases. J Am Acad Dermatol. Kasım 2012;67(5):924-30. doi:10.1016/j.jaad.2012.04.039 PubMed PMID: 22664308.

150. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. J Am Acad Dermatol. Ekim 2004;51(4):563-9. doi:10.1016/j.jaad.2004.04.012 PubMed PMID: 15389191.

151. Spuls PI, Lecluse LLA, Poulsen MLNF, Bos JD, Stern RS, Nijsten T. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis?: quantitative evaluation in a systematic review. J Invest Dermatol. Nisan 2010;130(4):933-43. doi:10.1038/jid.2009.391 PubMed PMID: 20043014.

152. Otero ME, van Geel MJ, Hendriks JCM, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB, de Jong EMGJ. A pilot study on the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) for small areas: Presentation and implications of the Low PASI score. J Dermatol Treat. 2015;26(4):314-7. doi:10.3109/09546634.2014.972316 PubMed PMID: 25275934.

153. Bożek A, Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ. Ağustos 2017;26(5):851-6. doi:10.17219/acem/69804 PubMed PMID: 29068583.

154. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. Mayıs 1994;19(3):210-6. doi:10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x PubMed PMID: 8033378.

155. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, vd. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. J Am Acad Dermatol. Nisan 2009;60(4):643-59. doi:10.1016/j.jaad.2008.12.032 PubMed PMID: 19217694.

156. Elmets CA, Korman NJ, Prater EF, Wong EB, Rupani RN, Kivelevitch D, vd. Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. J Am Acad Dermatol. Şubat 2021;84(2):432-70. doi:10.1016/j.jaad.2020.07.087 PubMed PMID: 32738429.

157. Handa S. Newer trends in the management of psoriasis at difficult to treat locations: scalp, palmoplantar disease and nails. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2010;76(6):634-44. doi:10.4103/0378-6323.72455 PubMed PMID: 21079306.

158. Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. BMJ. 08 Nisan 2000;320(7240):963-7. doi:10.1136/bmj.320.7240.963 PubMed PMID: 10753146; PubMed Central PMCID: PMC27334.

159. Mason A, Mason J, Cork M, Hancock H, Dooley G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis: an abridged Cochrane systematic review. J Am Acad Dermatol. Kasım 2013;69(5):799-807. doi:10.1016/j.jaad.2013.06.027 PubMed PMID: 24124809.

160. Shepherd J, Taheri A, Feldman SR. Once-daily topical treatment for psoriasis: calcipotriene + betamethasone two-compound topical formulation. Clin Cosmet Investig Dermatol. 19 Aralık 2013;7:19-22. doi:10.2147/CCID.S56673 PubMed PMID: 24379688; PubMed Central PMCID: PMC3872114.

161. Malecic N, Young H. Tacrolimus for the management of psoriasis: clinical utility and place in therapy. Psoriasis. 2016;6:153-63. doi:10.2147/PTT.S101233 PubMed PMID: 29387602; PubMed Central PMCID: PMC5683124.

162. Weinstein GD, Krueger GG, Lowe NJ, Duvic M, Friedman DJ, Jegasothy BV, vd. Tazarotene gel, a new retinoid, for topical therapy of psoriasis: vehicle-controlled study of safety, efficacy, and duration of therapeutic effect. J Am Acad Dermatol. Temmuz 1997;37(1):85-92. doi:10.1016/s0190-9622(97)70216-0 PubMed PMID: 9216528.

163. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. Lancet. 21 Temmuz 2007;370(9583):272-84. doi:10.1016/S0140-6736(07)61129-5 PubMed PMID: 17658398.

164. Ramanunny AK, Wadhwa S, Singh SK, Sharma DS, Khursheed R, Awasthi A. Treatment Strategies Against Psoriasis: Principle, Perspectives and Practices. Curr Drug Deliv. 2020;17(1):52-73. doi:10.2174/1567201816666191120120551 PubMed PMID: 31752655.

165. Weinstein GD. Safety, efficacy and duration of therapeutic effect of tazarotene used in the treatment of plaque psoriasis. Br J Dermatol. Ekim 1996;135 Suppl 49:32-6. doi:10.1111/j.1365-2133.1996.tb15664.x PubMed PMID: 9035703.

166. McGill A, Frank A, Emmett N, Turnbull DM, Birch-Machin MA, Reynolds NJ. The anti-psoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. Haziran 2005;19(8):1012-4. doi:10.1096/fj.04-2664fje PubMed PMID: 15802490.

167. Parrish JA, Morison WL, Gonzalez E, Krop TM, White HA, Rosario R. Therapy of psoriasis by tar photosensitization. J Invest Dermatol. Şubat 1978;70(2):111-2. doi:10.1111/1523-1747.ep12541245 PubMed PMID: 621412.

168. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. Int J Dermatol. Ocak 1999;38(1):16-24. doi:10.1046/j.1365-4362.1999.00500.x PubMed PMID: 10065604.

169. Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. Clin Dermatol. 2008;26(4):380-6. doi:10.1016/j.clindermatol.2008.01.015 PubMed PMID: 18691519.

170. Lebwohl MG, Papp KA, Stein Gold L, Gooderham MJ, Kircik LH, Draelos ZD, vd. Trial of Roflumilast Cream for Chronic Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 16 Temmuz 2020;383(3):229-39. doi:10.1056/NEJMoa2000073 PubMed PMID: 32668113.

171. Nogueira S, Rodrigues MA, Vender R, Torres T. Tapinarof for the treatment of psoriasis. Dermatol Ther. Aralık 2022;35(12):e15931. doi:10.1111/dth.15931 PubMed PMID: 36226669; PubMed Central PMCID: PMC10078538.

172. Słuczanowska-Głąbowska S, Ziegler-Krawczyk A, Szumilas K, Pawlik A. Role of Janus Kinase Inhibitors in Therapy of Psoriasis. J Clin Med. 22 Eylül 2021;10(19):4307. doi:10.3390/jcm10194307 PubMed PMID: 34640327; PubMed Central PMCID: PMC8509829.

173. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. J Am Acad Dermatol. Ekim 2001;45(4):487-98; quiz 499-502. doi:10.1067/mjd.2001.117046 PubMed PMID: 11568737.

174. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. Lasers Med Sci. Ocak 2018;33(1):173-80. doi:10.1007/s10103-017-2360-1 PubMed PMID: 29067616; PubMed Central PMCID: PMC5756569.

175. Jani M, Barton A, Warren RB, Griffiths CEM, Chinoy H. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. Rheumatology. Şubat 2014;53(2):213-22. doi:10.1093/rheumatology/ket260 PubMed PMID: 23946436; PubMed Central PMCID: PMC3894670.

176. Matthews DA, Alden RA, Bolin JT, Freer ST, Hamlin R, Xuong N, vd. Dihydrofolate reductase: x-ray structure of the binary complex with methotrexate. Science. 29 Temmuz 1977;197(4302):452-5. doi:10.1126/science.17920 PubMed PMID: 17920.

177. Saporito FC, Menter MA. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. J Am Acad Dermatol. Şubat 2004;50(2):301-9. doi:10.1016/s0190-9622(03)00803-x PubMed PMID: 14726893.

178. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. J Am Acad Dermatol. Mayıs 2009;60(5):824-37. doi:10.1016/j.jaad.2008.11.906 PubMed PMID: 19389524.

179. Menting SP, Dekker PM, Limpens J, Hooft L, Spuls PI. Methotrexate Dosing Regimen for Plaque-type Psoriasis: A Systematic Review of the Use of Test-dose, Start-dose, Dosing Scheme, Dose Adjustments, Maximum Dose and Folic Acid Supplementation. Acta Derm Venereol. Ocak 2016;96(1):23-8. doi:10.2340/00015555-2081 PubMed PMID: 25721372.

180. Stiff KM, Glines KR, Porter CL, Cline A, Feldman SR. Current pharmacological treatment guidelines for psoriasis and psoriatic arthritis. Expert Rev Clin Pharmacol. Aralık 2018;11(12):1209-18. doi:10.1080/17512433.2018.1548277 PubMed PMID: 30449211.

181. Dogra S, Jain A, Kanwar AJ. Efficacy and safety of acitretin in three fixed doses of 25, 35 and 50 mg in adult patients with severe plaque type psoriasis: a randomized, double blind, parallel group, dose ranging study. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. Mart 2013;27(3):e305-311. doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04644.x PubMed PMID: 22816881.

182. Lowe NJ, Prystowsky JH, Bourget T, Edelstein J, Nychay S, Armstrong R. Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. Comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone. J Am Acad Dermatol. Nisan 1991;24(4):591-4. doi:10.1016/0190-9622(91)70089-k PubMed PMID: 1827799.

183. Gupta AK, Goldfarb MT, Ellis CN, Voorhees JJ. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. J Am Acad Dermatol. Haziran 1989;20(6):1088-93. doi:10.1016/s0190-9622(89)70138-9 PubMed PMID: 2526824.

184. Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. J Am Acad Dermatol. Eylül 1999;41(3 Pt 2):S7-12. doi:10.1016/s0190-9622(99)70359-2 PubMed PMID: 10459140.

185. Griffiths CE, Voorhees JJ. Cyclosporine A in the treatment of psoriasis: a clinical and mechanistic perspective. J Invest Dermatol. Kasım 1990;95(5 Suppl):53S-55S. doi:10.1111/1523-1747.ep12505786 PubMed PMID: 16788634.

186. Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, Abeywickrama KH, Dubertret L. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. Mart 1994;130(3):366-75. doi:10.1111/j.1365-2133.1994.tb02935.x PubMed PMID: 8148280.

187. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, Brown MD, Siegel MT, Hartley AH, vd. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. N Engl J Med. 31 Ocak 1991;324(5):277-84. doi:10.1056/NEJM199101313240501 PubMed PMID: 1986287.

188. Tsentemeidou A, Sotiriou E, Sideris N, Bakirtzi K, Papadimitriou I, Lallas A, vd. Apremilast in Psoriasis Patients With Serious Comorbidities: a Case Series and Systematic Review of Literature. Dermatol Pract Concept. Kasım 2022;12(4):e2022179. doi:10.5826/dpc.1204a179 PubMed PMID: 36534526; PubMed Central PMCID: PMC9681161.

189. Schafer PH, Parton A, Capone L, Cedzik D, Brady H, Evans JF, vd. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. Cell Signal. Eylül 2014;26(9):2016-29. doi:10.1016/j.cellsig.2014.05.014 PubMed PMID: 24882690.

190. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RGB, vd. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). J Am Acad Dermatol. Temmuz 2015;73(1):37-49. doi:10.1016/j.jaad.2015.03.049 PubMed PMID: 26089047.

191. Chimenti MS, Gramiccia T, Saraceno R, Bianchi L, Garofalo V, Buonomo O, vd. Apremilast for the treatment of psoriasis. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(13):2083-94. doi:10.1517/14656566.2015.1076794 PubMed PMID: 26243735.

192. Gao JC, Wu AG, Contento MN, Maher JM, Cline A. Apremilast in the Treatment of Plaque Psoriasis: Differential Use in Psoriasis. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2022;15:395-402. doi:10.2147/CCID.S266036 PubMed PMID: 35300435; PubMed Central PMCID: PMC8921676.

193. Balak DM. Fumaric acid esters in the management of psoriasis. Psoriasis. 2015;5:9-23. doi:10.2147/PTT.S51490 PubMed PMID: 29387578; PubMed Central PMCID: PMC5683116.

194. Mrowietz U, Szepietowski JC, Loewe R, van de Kerkhof P, Lamarca R, Ocker WG, vd. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm® - and placebo-controlled trial (BRIDGE). Br J Dermatol. Mart 2017;176(3):615-23. doi:10.1111/bjd.14947 PubMed PMID: 27515097.

195. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, vd. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. JAMA Dermatol. 01 Mart 2020;156(3):258-69. doi:10.1001/jamadermatol.2019.4029 PubMed PMID: 32022825; PubMed Central PMCID: PMC7042876.

196. Campanati A, Molinelli E, Brisigotti V, Offidani A. Biologic Therapy in Psoriasis (Part I): Efficacy and Safety of Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors. Curr Pharm Biotechnol. 2017;18(12):945-63. doi:10.2174/1389201019666180209121804 PubMed PMID: 29424306.

197. Papp KA, Tyring S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CEM, Nakanishi AM, vd. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. Br J Dermatol. Haziran 2005;152(6):1304-12. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06688.x PubMed PMID: 15948997.

198. Zachariae C, Mørk NJ, Reunala T, Lorentzen H, Falk E, Karvonen SL, vd. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. Acta Derm Venereol. 2008;88(5):495-501. doi:10.2340/00015555-0511 PubMed PMID: 18779890.

199. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, vd. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. Lancet. 15 Ekim 2005;366(9494):1367-74. doi:10.1016/S0140-6736(05)67566-6 PubMed PMID: 16226614.

200. Rønholt K, Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. Int J Mol Sci. 01 Kasım 2017;18(11):2297. doi:10.3390/ijms18112297 PubMed PMID: 29104241; PubMed Central PMCID: PMC5713267.

201. Menter A, Tyring SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, vd. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol. Ocak 2008;58(1):106-15. doi:10.1016/j.jaad.2007.09.010 PubMed PMID: 17936411.

202. Lee A, Scott LJ. Certolizumab Pegol: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther. Nisan 2020;34(2):235-44. doi:10.1007/s40259-020-00416-z PubMed PMID: 32207094.

203. Campanati A, Benfaremo D, Luchetti MM, Ganzetti G, Gabrielli A, Offidani A. Certolizumab pegol for the treatment of psoriasis. Expert Opin Biol Ther. Mart 2017;17(3):387-94. doi:10.1080/14712598.2017.1283401 PubMed PMID: 28165828.

204. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, vd. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. Kasım 2011;70(11):1895-904. doi:10.1136/ard.2010.149419 PubMed PMID: 21885875.

205. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, vd. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). JAMA Dermatol. Eylül 2015;151(9):961-9. doi:10.1001/jamadermatol.2015.0718 PubMed PMID: 25970800.

206. Krulig E, Gordon KB. Ustekinumab: an evidence-based review of its effectiveness in the treatment of psoriasis. Core Evid. 2010;5:11-22. doi:10.2147/ce.s5994 PubMed PMID: 20694136; PubMed Central PMCID: PMC2915500.

207. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, vd. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet. 17 Mayıs 2008;371(9625):1665-74. doi:10.1016/S0140-6736(08)60725-4 PubMed PMID: 18486739.

208. Kumar N, Narang K, Cressey BD, Gottlieb AB. Long-term safety of ustekinumab for psoriasis. Expert Opin Drug Saf. Eylül 2013;12(5):757-65. doi:10.1517/14740338.2013.808330 PubMed PMID: 23745965.

209. Berg SH, Balogh EA, Ghamrawi RI, Feldman SR. A review of secukinumab in psoriasis treatment. Immunotherapy. Şubat 2021;13(3):201-16. doi:10.2217/imt-2020-0195 PubMed PMID: 33203276.

210. Blauvelt A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. Expert Opin Drug Saf. Ekim 2016;15(10):1413-20. doi:10.1080/14740338.2016.1221923 PubMed PMID: 27545070.

211. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Tyring S, Vanaclocha F, Kingo K, vd. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. J Am Acad Dermatol. Ocak 2017;76(1):60-69.e9. doi:10.1016/j.jaad.2016.08.008 PubMed PMID: 27663079.

212. Reszke R, Szepietowski JC. Secukinumab in the treatment of psoriasis: an update. Immunotherapy. Mart 2017;9(3):229-38. doi:10.2217/imt-2016-0128 PubMed PMID: 28162025.

213. Rothstein B, Gottlieb A. Secukinumab for treating plaque psoriasis. Expert Opin Biol Ther. 2016;16(1):119-28. doi:10.1517/14712598.2016.1121986 PubMed PMID: 26577956.

214. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, vd. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. N Engl J Med. 24 Temmuz 2014;371(4):326-38. doi:10.1056/NEJMoa1314258

215. Sekhon S, Jeon C, Nakamura M, Yan D, Afifi L, Bhutani T, vd. Clinical utility of ixekizumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. Psoriasis. 2017;7:65-72. doi:10.2147/PTT.S129792 PubMed PMID: 29387609; PubMed Central PMCID: PMC5774608.

216. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, vd. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. Lancet. 08 Ağustos 2015;386(9993):541-51. doi:10.1016/S0140-6736(15)60125-8 PubMed PMID: 26072109.

217. Craig S, Warren RB. Ixekizumab for the treatment of psoriasis: up-to-date. Expert Opin Biol Ther. Haziran 2020;20(6):549-57. doi:10.1080/14712598.2020.1729736 PubMed PMID: 32050819.

218. Foulkes AC, Warren RB. Brodalumab in psoriasis: evidence to date and clinical potential. Drugs Context. 2019;8:212570. doi:10.7573/dic.212570 PubMed PMID: 31024633; PubMed Central PMCID: PMC6474429.

219. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, vd. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. N Engl J Med. Ekim 2015;373(14):1318-28. doi:10.1056/NEJMoa1503824 PubMed PMID: 26422722.

220. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, Pinter A, Reich K, Vender R, vd. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. Lancet. 06 Şubat 2021;397(10273):475-86. doi:10.1016/S0140-6736(21)00126-4 PubMed PMID: 33549192.

221. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Langley RG, Armstrong A, Warren RB, vd. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. Lancet. 06 Şubat 2021;397(10273):487-98. doi:10.1016/S0140-6736(21)00125-2 PubMed PMID: 33549193.

222. Al-Salama ZT, Scott LJ. Guselkumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Am J Clin Dermatol. Aralık 2018;19(6):907-18. doi:10.1007/s40257-018-0406-1 PubMed PMID: 30467781.

223. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, vd. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. J Am Acad Dermatol. Mart 2017;76(3):405-17. doi:10.1016/j.jaad.2016.11.041 PubMed PMID: 28057360.

224. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, vd. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. J Am Acad Dermatol. Mart 2017;76(3):418-31. doi:10.1016/j.jaad.2016.11.042 PubMed PMID: 28057361.

225. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, vd. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. Br J Dermatol. Ocak 2018;178(1):114-23. doi:10.1111/bjd.15750 PubMed PMID: 28635018.

226. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, vd. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 07 Eylül 2019;394(10201):831-9. doi:10.1016/S0140-6736(19)31773-8 PubMed PMID: 31402114.

227. Megna M, Balato A, Raimondo A, Balato N. Guselkumab for the treatment of psoriasis. Expert Opin Biol Ther. Nisan 2018;18(4):459-68. doi:10.1080/14712598.2018.1445223 PubMed PMID: 29482382.

228. Blair HA. Risankizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Drugs. Ağustos 2020;80(12):1235-45. doi:10.1007/s40265-020-01357-1 PubMed PMID: 32632826; PubMed Central PMCID: PMC7475056.

229. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, vd. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. Lancet. 25 Ağustos 2018;392(10148):650-61. doi:10.1016/S0140-6736(18)31713-6 PubMed PMID: 30097359.

230. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG, vd. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. Lancet. 17 Ağustos 2019;394(10198):576-86. doi:10.1016/S0140-6736(19)30952-3 PubMed PMID: 31280967.

231. Gu C, Yang J. Risankizumab for the treatment of psoriasis. Expert Rev Clin Pharmacol. Eylül 2019;12(9):851-7. doi:10.1080/17512433.2019.1657829 PubMed PMID: 31460804.

232. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, vd. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. Br J Dermatol. Ocak 2021;184(1):50-9. doi:10.1111/bjd.19341 PubMed PMID: 32594522; PubMed Central PMCID: PMC7983954.

233. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tyring SK, Sinclair R, Thaçi D, vd. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. Lancet. 15 Temmuz 2017;390(10091):276-88. doi:10.1016/S0140-6736(17)31279-5 PubMed PMID: 28596043.

234. Sinclair R, Thirthar Palanivelu V. Tildrakizumab for the treatment of psoriasis. Expert Rev Clin Immunol. Ocak 2019;15(1):5-12. doi:10.1080/1744666X.2019.1544493 PubMed PMID: 30394141.

235. Lee HJ, Kim M. Challenges and Future Trends in the Treatment of Psoriasis. Int J Mol Sci. 28 Ağustos 2023;24(17):13313. doi:10.3390/ijms241713313 PubMed PMID: 37686119; PubMed Central PMCID: PMC10487560.

236. Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GBE. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. J Am Acad Dermatol. Aralık 2013;69(6):1014-24. doi:10.1016/j.jaad.2013.06.053 PubMed PMID: 24238156.

237. Nn M, Y Y, R P, P K, Db S, Ab T, vd. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. Am J Med. Ağustos 2011;124(8). doi:10.1016/j.amjmed.2011.03.028 PubMed PMID: 21787906.

238. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature. 14 Aralık 2006;444(7121):860-7. doi:10.1038/nature05485 PubMed PMID: 17167474.

239. Feingold KR, Grunfeld C. The acute phase response inhibits reverse cholesterol transport. J Lipid Res. Nisan 2010;51(4):682-4. doi:10.1194/jlr.E005454 PubMed PMID: 20071695; PubMed Central PMCID: PMC2842157.

240. Navab M, Berliner JA, Subbanagounder G, Hama S, Lusis AJ, Castellani LW, vd. HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. Arterioscler Thromb Vasc Biol. Nisan 2001;21(4):481-8. doi:10.1161/01.atv.21.4.481 PubMed PMID: 11304461.

241. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. J Lipid Res. Eylül 2002;43(9):1363-79. doi:10.1194/jlr.r200004-jlr200 PubMed PMID: 12235168.

242. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med. 14 Ocak 1999;340(2):115-26. doi:10.1056/NEJM199901143400207 PubMed PMID: 9887164.

243. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. Am J Public Health Nations Health. Mart 1951;41(3):279-81. doi:10.2105/ajph.41.3.279 PubMed PMID: 14819398; PubMed Central PMCID: PMC1525365.

244. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 12 Mayıs 1998;97(18):1837-47. doi:10.1161/01.cir.97.18.1837 PubMed PMID: 9603539.

245. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, vd. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung,

and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 25 Ekim 2005;112(17):2735-52. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404 PubMed PMID: 16157765.

246. McPherson R, Frohlich J, Fodor G, Genest J. Canadian Cardiovascular Society position statement – Recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. Can J Cardiol. Eylül 2006;22(11):913-27. doi:10.1016/s0828-282x(06)70310-5 PubMed PMID: 16971976; PubMed Central PMCID: PMC2570238.

247. Koku Aksu AE, Saraçoğlu ZN, Metintaş S, Sabuncu İ, Çetin Y. Age and gender differences in Framingham risk score and metabolic syndrome in psoriasis patients: A cross-sectional study in the Turkish population. Anatol J Cardiol. Ocak 2017;17(1):66-72. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2016.6679 PubMed PMID: 27271475; PubMed Central PMCID: PMC5324866.

248. Svedbom A, Ståhle M. The psoriasis area and severity index is an independent risk factor for cardiovascular events: A prospective register study. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. Eylül 2023;37(9):1841-7. doi:10.1111/jdv.19168 PubMed PMID: 37147891.

249. Colaco K, Lee KA, Akhtari S, Winer R, Welsh P, Sattar N, vd. Association of Cardiac Biomarkers With Cardiovascular Outcomes in Patients With Psoriatic Arthritis and Psoriasis: A Longitudinal Cohort Study. Arthritis Rheumatol. Temmuz 2022;74(7):1184-92. doi:10.1002/art.42079 PubMed PMID: 35261189; PubMed Central PMCID: PMC9545279.

250. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate inapob-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). Clin Biochem. 01 Ekim 2001;34(7):583-8. doi:10.1016/S0009-9120(01)00263-6

251. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. J Biol Chem. 22 Ağustos 1997;272(34):20963-6. doi:10.1074/jbc.272.34.20963 PubMed PMID: 9261091.

252. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. Cell. 29 Nisan 2011;145(3):341-55. doi:10.1016/j.cell.2011.04.005 PubMed PMID: 21529710; PubMed Central PMCID: PMC3111065.

253. Dobiásová M. [AIP--atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice]. Vnitr Lek. Ocak 2006;52(1):64-71. PubMed PMID: 16526201.

254. Aksoy H, Aksoy Sarac G, Dinçer Rota D, Acar O, Nayır T. Do patients with psoriasis are at higher risk for atherogenity? A case-control study. J Cosmet Dermatol. Ağustos 2022;21(8):3598-602. doi:10.1111/jocd.14969 PubMed PMID: 35384256.

255. Sunitha S, Rajappa M, Thappa DM, Chandrashekar L, Munisamy M, Revathy G, vd. Comprehensive lipid tetrad index, atherogenic index and lipid peroxidation: Surrogate markers for increased cardiovascular risk in psoriasis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 01 Eylül 2015;81:464. doi:10.4103/0378-6323.163734 PubMed PMID: 26323680.

256. Tuo Y, He J, Guo T. Associations between the atherogenic index of plasma and psoriasis among US adults: A cross-sectional study based on NHANES 2009 to 2014. Medicine (Baltimore). 13 Aralık 2024;103(50):e40955. doi:10.1097/MD.0000000000040955 PubMed PMID: 39686463; PubMed Central PMCID: PMC11651505.

257. Eder L, Wu Y, Chandran V, Cook R, Gladman DD. Incidence and predictors for cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. Eylül 2016;75(9):1680-6. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207980 PubMed PMID: 26493817.

258. Hernández JL, Baldeón C, López-Sundh AE, Ocejo-Vinyals JG, Blanco R, González-López MA. Atherogenic index of plasma is associated with the severity of Hidradenitis Suppurativa: a case-control study. Lipids Health Dis. 29 Ağustos 2020;19(1):200. doi:10.1186/s12944-020-01377-6 PubMed PMID: 32861241; PubMed Central PMCID: PMC7456502.

259. Piros ÉA, Szabó Á, Rencz F, Brodszky V, Wikonkál N, Miheller P, vd. Anti-Interleukin-17 Therapy of Severe Psoriatic Patients Results in an Improvement of Serum Lipid and Inflammatory Parameters' Levels, but Has No Effect on Body Composition Parameters. Life. 09 Haziran 2021;11(6):535. doi:10.3390/life11060535 PubMed PMID: 34207504; PubMed Central PMCID: PMC8228146.

260. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, vd. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. J Clin Epidemiol. Nisan 2008;61(4):344-9. doi:10.1016/j.jclinepi.2007.11.008 PubMed PMID: 18313558.

261. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Lindhardsen J, Kristensen SL, Iversen L, vd. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. J Intern Med. Şubat 2013;273(2):197-204. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02593.x PubMed PMID: 22963528.

262. Joshi AA, Lerman JB, Dey AK, Sajja AP, Belur AD, Elnabawi YA, vd. Association Between Aortic Vascular Inflammation and Coronary Artery Plaque Characteristics in Psoriasis. JAMA Cardiol. 01 Ekim 2018;3(10):949-56. doi:10.1001/jamacardio.2018.2769 PubMed PMID: 30208407; PubMed Central PMCID: PMC6233814.

263. Yousefi M, Shakeri P, Tahvildari A, Omran HS, Sharifi S, Shafiee MA. Exploring the association between psoriasis and subclinical atherosclerosis defined by carotid intima-media thickness (CIMT) in patients with psoriasis vulgaris: a systematic review and meta-analysis. Ir J Med Sci. Nisan 2025;194(2):475-89. doi:10.1007/s11845-025-03875-x PubMed PMID: 39954202.

264. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Am Acad Dermatol. Nisan 2013;68(4):654-62. doi:10.1016/j.jaad.2012.08.015 PubMed PMID: 23360868.

265. Myasoedova E, Akkara Veetil BM, Matteson EL, Kremers HM, McEvoy MT, Crowson CS. Cardiovascular Risk in Psoriasis: A Population-Based Analysis with Assessment of the Framingham Risk Score. Scientifica. 2013;2013:371569. doi:10.1155/2013/371569 PubMed PMID: 24278773; PubMed Central PMCID: PMC3820308.

266. Gisondi P, Farina S, Giordano MV, Girolomoni G. Usefulness of the Framingham Risk Score in Patients With Chronic Psoriasis. Am J Cardiol. 15 Aralık 2010;106(12):1754-7. doi:10.1016/j.amjcard.2010.08.016

267. Wang HN, Huang YH. Changes in metabolic parameters in psoriatic patients treated with secukinumab. Ther Adv Chronic Dis. 2020;11:2040622320944777. doi:10.1177/2040622320944777 PubMed PMID: 32821362; PubMed Central PMCID: PMC7412909.

268. Wu TT, Gao Y, Zheng YY, Ma YT, Xie X. Atherogenic index of plasma (AIP): a novel predictive indicator for the coronary artery disease in postmenopausal women. Lipids Health Dis. 22 Ağustos 2018;17(1):197. doi:10.1186/s12944-018-0828-z PubMed PMID: 30134981; PubMed Central PMCID: PMC6106932.

269. Niroumand S, Khajedaluee M, Khadem-Rezaiyan M, Abrishami M, Juya M, Khodaee G, vd. Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease. Med J Islam Repub Iran. 25 Temmuz 2015;29:240. PubMed PMID: 26793631; PubMed Central PMCID: PMC4715400.

270. Tecer D, Sunar I, Ozdemirel AE, Tural R, Kucuksahin O, Sepici Dincel A, vd. Usefullnes of atherogenic indices and Ca-LDL level to predict subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis? Adv Rheumatol. 14 Kasım 2019;59(1):49. doi:10.1186/s42358-019-0096-2

271. Zhang ZYO, Jian ZY, Tang Y, Li W. The relationship between blood lipid and risk of psoriasis: univariable and multivariable Mendelian randomization analysis. Front Immunol. 22 Haziran 2023;14:1174998. doi:10.3389/fimmu.2023.1174998 PubMed PMID: 37426655; PubMed Central PMCID: PMC10323678.

272. Simon T, Taleb S, Danchin N, Laurans L, Rousseau B, Cattan S, vd. Circulating levels of interleukin-17 and cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J. Şubat 2013;34(8):570-7. doi:10.1093/eurheartj/ehs263 PubMed PMID: 22956509.

273. Danzaki K, Matsui Y, Ikesue M, Ohta D, Ito K, Kanayama M, vd. Interleukin-17A deficiency accelerates unstable atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E-deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. Şubat 2012;32(2):273-80. doi:10.1161/ATVBAHA.111.229997 PubMed PMID: 22116098.

274. Gelfand JM, Shin DB, Duffin KC, Armstrong AW, Blauvelt A, Tyring SK, vd. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Secukinumab on Aortic Vascular Inflammation in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (VIP-S). J Invest Dermatol. Eylül 2020;140(9):1784-1793.e2. doi:10.1016/j.jid.2020.01.025 PubMed PMID: 32088207; PubMed Central PMCID: PMC7434644.

275. von Stebut E, Reich K, Thaçi D, Koenig W, Pinter A, Körber A, vd. Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. J Invest Dermatol. Mayıs 2019;139(5):1054-62. doi:10.1016/j.jid.2018.10.042 PubMed PMID: 30508547.

276. Zhang Y, Yang Z, Gong J, Shi D. Effects of secukinumab and ixekizumab on major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Front Med. 2024;11:1353893. doi:10.3389/fmed.2024.1353893 PubMed PMID: 38510451; PubMed Central PMCID: PMC10951107.

277. Lebwohl M, Deodhar A, Schwartzman S, Salvarani C, Feely McDonald M, Bello N, vd. Long-Term Safety of Ixekizumab Treatment in Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis, or Axial Spondyloarthritis: a Post Hoc Analysis of Cerebro-Cardiovascular Events. Dermatol Ther. Ocak 2025;15(1):161-88. doi:10.1007/s13555-024-01323-9 PubMed PMID: 39843709; PubMed Central PMCID: PMC11785857.

278. Reich K, Thaçi D, Stingl G, Andersen JS, Hiort LC, Lexner MO, vd. Safety of Brodalumab in Plaque Psoriasis: Integrated Pooled Data from Five Clinical Trials. Acta Derm Venereol. 28 Mart 2022;102:adv00683. doi:10.2340/actadv.v102.1993 PubMed PMID: 35191512; PubMed Central PMCID: PMC9574679.

279. Bs K, Dh K, Bs S, Es L, Sj J, Ch B, vd. Real-world safety and effectiveness of secukinumab in adult patients with moderate to severe plaque psoriasis: results from postmarketing surveillance in Korea. Ther Adv Chronic Dis. 26 Şubat 2024;15. doi:10.1177/20406223241230180 PubMed PMID: 38415046.

280. A C, M B, G C, A C, G D, C DS, vd. Ixekizumab Effectiveness and Safety in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Multicenter, Retrospective Observational Study. Am J Clin Dermatol. Haziran 2020;21(3). doi:10.1007/s40257-019-00490-2 PubMed PMID: 31786732.

281. Sbidian E, Chaimani A, Guelimi R, Garcia-Doval I, Hua C, Hughes C, vd. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 12 Temmuz 2023;7(7):CD011535. doi:10.1002/14651858.CD011535.pub6 PubMed PMID: 37436070; PubMed Central PMCID: PMC10337265.

282. Garshick MS, Vaidean G, Nikain CA, Chen Y, Smilowitz NR, Berger JS. Sex differences in the prevalence of vascular disease and risk factors in young hospitalized patients with psoriasis. Int J Womens Dermatol. Eylül 2019;5(4):251-5. doi:10.1016/j.ijwd.2019.05.003 PubMed PMID: 31700981; PubMed Central PMCID: PMC6831767.

283. Sondermann W, Djeudeu Deudjui DA, Körber A, Slomiany U, Brinker TJ, Erbel R, vd. Psoriasis, cardiovascular risk factors and metabolic disorders: sex-specific findings of a population-based study. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. Nisan 2020;34(4):779-86. doi:10.1111/jdv.16029 PubMed PMID: 31797464.

284. Goldburg S, Chen R, Langholff W, Lafferty KP, Gooderham M, de Jong EM, vd. Sex Differences in Moderate to Severe Psoriasis: Analysis of the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry. J Psoriasis Psoriatic Arthritis. Temmuz 2022;7(3):132-9. doi:10.1177/24755303221099848 PubMed PMID: 39296535; PubMed Central PMCID: PMC11361528.

285. Teklu M, Zhou W, Kapoor P, Patel N, Playford MP, Sorokin AV, vd. Sex Differences in Subclinical Coronary Atherosclerosis in Psoriasis by Coronary Computed Tomography Angiography. JACC Cardiovasc Imaging. Ekim 2021;14(10):2044-6. doi:10.1016/j.jcmg.2021.04.012 PubMed PMID: 34147437.