



**MERAM
TIP FAKÜLTESİ**

T.C.

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ DERİ VE
ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PSÖRİASİS TEDAVİSİNDE BİYOLOJİK AJANLARIN RUTİN LABORATUVAR
PARAMETRELERİNE OLAN ETKİLERİ**

DR. MELİKE KIRAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2024



**MERAM
TIP FAKÜLTESİ**

T.C.

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ DERİ VE
ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PSÖRİASİS TEDAVİSİNDE BİYOLOJİK AJANLARIN RUTİN LABORATUVAR
PARAMETRELERİNE OLAN ETKİLERİ**

DR. MELİKE KIRAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. İLKAY ÖZER

KONYA 2024

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimimde büyük emeği olan ve tez çalışmam süresince her zaman bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli danışman hocam Doç. Dr. İlkay ÖZER'e; asistanlığım süresince yardımlarını esirgemeyen eğitimimde büyük emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Recep DURSUN'a, Prof. Dr. Arzu ATASEVEN'e, Prof. Dr. Munise DAYE'ye, Doç. Dr. Selami Aykut TEMİZ'e

Uzmanlık eğitimim boyunca huzurlu ve mutlu bir ortamda çalışmamızı sağlayan değerli asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize teşekkür ederim.

Asistanlık sürecinde birlikte çalışmaktan keyif aldığım, bu süreçte yaşadığımız tüm üzüntüleri, mutlulukları birlikte paylaştığımız sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Begüm IŞIK'a, Dr. Sibel YILDIZ'a Dr. Shohrat ARAZOV'a ve Dr. Şeyma KAYA BULUT'a teşekkür ederim.

Üniversitenin ilk gününden bugünlere tüm samimiyeti ve sıcaklığı ile yanımda olan, tıp fakültesine ve hayata dair tüm zorlukları birlikte aştığımız canım arkadaşım Dr. Merve ÖZMEN'e

Bugünlere gelmemde ve tüm başarılarımın arkasında en büyük emeği veren haklarını asla ödeyemeyeceğim en değerli varlıklarım olan anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Tez yazım sürecimde ve hayatımın tümünde desteğini benden esirgemeyen her koşulda yanımda olan, tüm sevinç ve üzüntülerimin ortağı sevgili eşim Burak KIRAN'a teşekkür ederim.

Haziran 2024

Melike KIRAN

ÖZET

Psöriasis tedavisinde biyolojik ajanların rutin laboratuvar parametrelerine olan etkileri

Dr. Melike KIRAN

Uzmanlık Tezi

Konya 2024

Amaç:

Kronik sistemik bir hastalık olan psöriasisin şiddetini ve hastalık aktivasyonu değerlendirmek için çoğunlukla psöriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) kullanılmaktadır. PAŞİ'nin zaman alıcı olması ve subjektif kriterler içermesi nedeni ile klinik pratikte kullanımı sınırlıdır. Literatürde hızlı ve kolay bakılabilen çeşitli laboratuvar parametreleri ve parametre oranları psöriasisli hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek saptanmıştır ve hastalık aktivitesi, hastalık komorbiditeleri ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda psöriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanların bu parametrelere olan etkilerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmaya Ocak 2016 ile Ocak 2024 arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği'nde psöriasis vulgaris nedeni ile biyolojik ajan (Adalimumab, Ustekinumab, Sekukinumab, İksekizumab, Guselkumab, Risankizumab) tedavisi kullanan 511 hasta dahil edildi. Hastaların laboratuvar parametreleri retrospektif olarak incelendi. Biyolojik tedavi alan hastaların başlangıç ve tedavi sonrası 3 ve 6. aylarda sedim (ESR), C-reaktif protein (CRP), nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (TLO), nötrofilxtr trombosit/lenfosit (SII=sistemik inflamasyon indeksi), monosit/lenfosit oranı (MLO), ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit kitle indeksi (TKİ= trombositxMPV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), trombosit dağılım genişliği (PDW) gibi laboratuvar parametreleri hesaplanarak kayıt edildi.

Bulgular:

Çalışmaya katılan 271'i erkek 240'ı kadın olmak üzere toplamda 511 hasta dahil edildi. Bunlardan 104'ü Adalimumab, 116'sı Ustekinumab, 100'ü Sekukinumab, 63'ü İksekizumab, 54'ü Guselkumab, 74'ü Riskankizumab kullanmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %44,3'ünün(225 hasta) ek hastalığı bulunmaktaydı. %36'sı hipertansiyon, %31,1'i diyabet, %13,3'ü hiperlipidemi, %13,3'ü psikiyatrik hastalıklar, %10'u kardiyovasküler hastalıklar (KVH), %6'sı hipotiroidi ve %28,8'i diğer ek hastalıklara sahipti. Biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda NLO, TLO, SII değerlerinde tedavi sonrası 3. ve 6. ayda başlangıç değerlerine kıyasla anlamlı azalma izlenmiştir ($p=0,01$). RDW 3. ayda başlangıca kıyasla anlamlı azalma göstermiştir ($p=0,01$). ESR ise tedavi sonrası 3. ay değerleri 6. aya kıyasla anlamlı düşük saptanmıştır ($p=0,04$). ESR ve CRP değerlerinde 3. ayda başlangıca göre azalma izlenmiş fakat anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$). MLO, PDW, TKİ ve MPV değerlerinde ise başlangıç ve tedavi sonrası 3 ve 6. aylarda anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Anti-TNF grubu biyolojik ajanlar interlökin (IL) inhibitörlerine kıyasla NLO, TLO ve SII değerlerinde anlamlı daha fazla azalmaya neden olmuştur ($p=0,01$; $p=0,00$; $p=0,00$).

Sonuç:

Psöriasis hastalarında hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde, tedavi yanıtını ve tedavi seçiminin düzenlenmesinde yardımcı olabilecek parametrelere ihtiyaç vardır. Yapılan çalışmalarda bu parametreler ile ilgili birçok yayın olmasına karşın biyolojik ajanların bu inflamasyon parametrelerine olan etkilerini karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamız bu açıdan kıymetlidir.

NLO, TLO, SII, RDW değerlerinde biyolojik ajanlar ile tedavi sonrası anlamlı azalma izlenmiştir. Bu parametrelerin tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılabilceği düşünülmektedir. NLO, TLO ve SII değerlerinde anti-TNF ile tedavi edilen grupta diğer biyolojik ajanlara kıyasla anlamlı daha fazla azalma saptanmıştır. Bu durum TNF- α inhibitörlerinin IL inhibitörlerine kıyasla sistemik inflamasyonu baskılamada daha iyi olabileceğini ve psöriasis hastalığında özellikle kardiyovasküler komorbiditeler varlığında daha çok tercih edilebileceğini göstermektedir. ESR ve CRP değerleri biyolojik tedavi sonrası sayısal azalma göstermiş fakat bu fark anlamlı saptanmamıştır. ESR ve CRP'nin tedaviye yanıtı değerlendirmek için uygun olmadığı düşünülmektedir. MLO, PDW, TKİ ve MPV değerlerinde biyolojik ajanlar ile tedavi sonrası anlamlı fark saptanmamıştır. Bu nedenle bu parametrelerin tedaviye yanıtı değerlendirmek için uygun olmadığı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Psöriasis, Sistemik inflamasyon indeksi, Nötrofil-lenfosit oranı, Trombosit-lenfosit oranı, Eritrosit dağılım genişliği

ABSTRACT

The Effects of Biological Agents Used in the Treatment of Psoriasis on Routine Laboratory Parameters

Dr. Melike KIRAN

Master Thesis Konya 2022

Objective:

The Psoriasis Area Severity Index (PASI) is primarily used to evaluate the severity and activation of psoriasis, a chronic systemic disease. However, PASI's time-consuming nature and subjective criteria limit its use in clinical practice. Various laboratory parameters and parameter ratios that are quick and easy to assess have been found to be higher in psoriasis patients compared to healthy controls and are associated with disease activity and comorbidities. This study aims to compare the effects of biological agents used in psoriasis treatment on these parameters.

Materials and Methods:

The study included 511 patients who received biological agents (Adalimumab, Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab, Guselkumab, Risankizumab) for psoriasis vulgaris at Necmettin Erbakan University Medical Faculty Dermatology Clinic between January 2016 and January 2024. The patients' laboratory parameters were retrospectively analyzed. The parameters recorded at baseline and 3 and 6 months post-treatment included erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), systemic inflammation index (SII = neutrophil \times platelet / lymphocyte), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), mean platelet volume (MPV), platelet mass index (PMI = platelet \times MPV), red cell distribution width (RDW), and platelet distribution width (PDW).

Results:

The study included a total of 511 patients, 271 males and 240 females. Among them, 104 were treated with Adalimumab, 116 with Ustekinumab, 100 with Secukinumab, 63 with Ixekizumab, 54 with Guselkumab, and 74 with Risankizumab. Comorbidities were present in 44.3% (225 patients), with 36% having hypertension, 31.1% diabetes, 13.3% hyperlipidemia, 13.3% psychiatric disorders, 10% cardiovascular diseases, 6% hypothyroidism, and 28.8% other comorbidities. Regardless of the biological agent used, there was a significant decrease in NLR, PLR, and SII values at 3 and 6 months post-treatment compared to baseline ($p=0.01$). RDW showed a significant decrease at 3 months compared to baseline ($p=0.01$). ESR values at 3 months post-treatment were significantly lower than at 6 months ($p=0.04$). Although ESR and CRP values decreased at 3 months post-treatment compared to baseline, the changes were not statistically significant ($p>0.05$). There were no significant differences in MLR, PDW, PMI, and MPV values at baseline and at 3 and 6 months post-treatment ($p>0.05$). Anti-TNF biological agents caused significantly greater reductions in NLR, PLR, and SII values compared to IL inhibitors ($p=0.01$; $p=0.00$; $p=0.00$).

Conclusion:

In the assessment of disease severity in psoriasis patients, parameters that can assist in evaluating treatment response and in adjusting treatment choices are needed. Despite the existence of numerous studies on these parameters, there are limited studies comparing the effects of biological agents on these inflammation parameters. Our study is valuable in this respect.

A significant decrease in NLR, PLR, SII, and RDW values was observed after treatment with biological agents. It is thought that these parameters can be used to evaluate the response to treatment. A significantly greater reduction in NLR, PLR, and SII values was found in the group treated with anti-TNF compared to other biological agents. This suggests that TNF- α inhibitors may be better at suppressing systemic inflammation compared to IL inhibitors and might be preferred more, especially in the presence of cardiovascular comorbidities in psoriasis patients. ESR and CRP values showed a numerical decrease after biological treatment, but this difference was not found to be significant. It is thought that ESR and CRP are not suitable for evaluating the response to treatment. No significant difference was found

in MLR, PDW, TKI, and MPV values after treatment with biological agents. Therefore, it is considered that these parameters are not suitable for evaluating the response to treatment.

Keywords: Psoriasis, Systemic inflammation index, Neutrophil-lymphocyte ratio, Platelet-lymphocyte ratio, Red cell distribution width

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VIII
İÇİNDEKİLER	XI
TABLolar DİZİNİ	XIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIV
KISALTMALAR ve SİMGELER	XV
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.PSÖRİASİSİN TANIMI ve TARİHÇESİ	3
2.2.EPİDEMİYOLOJİ	3
2.3.ETYOLOJİ.....	4
2.3.1.Genetik Faktörler	4
2.3.2. Çevresel Faktörler	5
2.4.PATOGENEZ.....	8
2.4.1. Psöriasis Patogenezinde Dendritik Hücreler	9
2.4.2. Psöriasis Patogenezinde Keratinositler	10
2.4.3. Psöriasis Patogenezinde Nötrofil ve Makrofajlar	11
2.4.4. Psöriasis Patogenezinde AMP (Antimikrobiyal Peptid)	11
2.4.5. Psöriasis Patogenezinde T hücreleri	12
2.4.6. Psöriasis Patogenezinde Sitokinler	13
2.5. KLİNİK	17
2.5.1. Psöriasis vulgaris.....	18
2.5.2. Guttat psöriasis.....	18
2.5.3. Eritrodermik psöriasis	19
2.5.4. Palmoplantar psöriasis	19
2.5.5. Psöriyatrik artrit (PsA).....	19
2.5.6. İnvers psöriasis.....	20
2.5.7. Jeneralize püstüler psöriasis (von Zumbusch tip)	20
2.5.8. İmpetigo herpetiformis	20
2.5.9. Lokalize püstüler psöriasis:	20
2.6.KOMORBİDİTELER	21

2.7. <i>TANI</i>	23
2.8. <i>HİSTOPATOLOJİ</i>	24
2.9. <i>HASTALIĞIN ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ</i>	24
2.10. <i>TEDAVİ</i>	26
2.10.1. Topikal Tedavi	26
2.10.2. Foto(kemo)terapi Seçenekleri	29
2.10.3. Sistemik Tedavi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇ	85
7. KAYNAKLAR	87

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Psöriasis Klinik Tipleri	18
Tablo 2. Psöriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) ölçüm tablosu:	25
Tablo 3. Demografik Özelliklerin Dağılımına İlişkin Bulgular	44
Tablo 4. Ek Hastalıkların Dağılımı	45
Tablo 5. PAŞİ'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Tedavi Grupları Arasında Karşılaştırılması	45
Tablo 6. PAŞİ'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Ajanlar Arasında Karşılaştırılması ...	47
Tablo 7. Biyolojik Tedavi Gruplarında Zaman İçerisinde İnflamasyon Parametrelerinin Değişimi	48
Tablo 8. Biyolojik Tedavi Gruplarında Zaman İçerisinde Rutin Labaratuvar Parametrelerinin Değişimi	49
Tablo 9. ESR'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Tedavi Grupları Arasında Karşılaştırılması	50
Tablo 10. ESR'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Ajanlar Arasında Karşılaştırılması .	51
Tablo 11. CRP'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Tedavi Grupları Arasında Karşılaştırılması	52
Tablo 12. CRP'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Ajanlar Arasında Karşılaştırılması .	53
Tablo 13. NLO'nun Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Tedavi Grupları Arasında Karşılaştırılması	55
Tablo 14. NLO'nun Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Ajanlar Arasında Karşılaştırılması	56
Tablo 15. TLO'nun Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Tedavi Grupları Arasında Karşılaştırılması	57
Tablo 16. TLO'nun Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Ajanlar Arasında Karşılaştırılması	58
Tablo 17. SII'nın Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Tedavi Grupları Arasında Karşılaştırılması	60
Tablo 18. SII'nın Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Ajanlar Arasında Karşılaştırılması....	61
Tablo 19. RDW'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Tedavi Grupları Arasında Karşılaştırılması	62
Tablo 20. RDW'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Ajanlar Arasında Karşılaştırılması	63
Tablo 21. MLO'nun Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Tedavi Grupları Arasında Karşılaştırılması	64
Tablo 22. MLO'nun Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Ajanlar Arasında Karşılaştırılması	66
Tablo 23. MPV'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Tedavi Grupları Arasında Karşılaştırılması	67
Tablo 24. MPV'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Ajanlar Arasında Karşılaştırılması	68
Tablo 25. PDW'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Tedavi Grupları Arasında Karşılaştırılması	69
Tablo 26. PDW'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Ajanlar Arasında Karşılaştırılması	71
Tablo 27. TKİ'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Tedavi Grupları Arasında Karşılaştırılması	72
Tablo 28. TKİ'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Ajanlar Arasında Karşılaştırılması ..	73

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Psöriasis patogeneğinde yer alan sitokinler ve ilişkili komorbiditeler	
Şekil 2. PAŞİ'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırılması ..	46
Şekil 3. PAŞİ'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik ajanlar arasında karşılaştırılması ..	47
Şekil 4. ESR'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırılması ..	50
Şekil 5. ESR'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik ajanlar arasında karşılaştırılması ...	51
Şekil 6. CRP'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırılması ..	52
Şekil 7. CRP'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik ajanlar arasında karşılaştırılması ...	54
Şekil 8. NLO'nun zaman içerisinde değişiminin biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırılması ..	55
Şekil 9. NLO'nun zaman içerisinde değişiminin biyolojik ajanlar arasında karşılaştırılması .	56
Şekil 10. TLO'nun zaman içerisinde değişiminin biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırılması ..	57
Şekil 11. TLO'nun zaman içerisinde değişiminin biyolojik ajanlar arasında karşılaştırılması	59
Şekil 12. SII'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırılması ..	60
Şekil 13. SII değerlerinin biyolojik ajanlar arasında karşılaştırılması ..	62
Şekil 14. RDW'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırılması ..	63
Şekil 15. RDW'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik ajanlar arasında karşılaştırılması	64
Şekil 16. MLO'nun zaman içerisinde değişiminin biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırılması ..	65
Şekil 17. MLO'nun zaman içerisinde değişiminin biyolojik ajanlar arasında karşılaştırılması ..	66
Şekil 18. MPV'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırılması ..	67
Şekil 19. MPV'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik ajanlar arasında karşılaştırılması	69
Şekil 20. PDW'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırılması ..	70
Şekil 21. PDW'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik ajanlar arasında karşılaştırılması	71
Şekil 22. TKİ'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırılması ..	72
Şekil 23. TKİ'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik ajanlar arasında karşılaştırılması ..	74

KISALTMALAR ve SİMGELER

α	Alfa
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AIDS:	Edinilmiş immün yetmezlik sendromu
AMP:	Antimikrobiyal peptit
APC:	Antijen sunan hücre
β :	Beta
BDCA:	Kan dentritik hücre antijeni
BMI:	Vücut kitle indeksi
BSA:	Vücut yüzey alanı
CRP:	Dar bant UVB
CXCL:	Kemokin ligand
DYKİ:	Dermatolojik yaşam kalitesi indeksi
ESR:	Eritrosit sedimentasyon hızı
GWAS:	Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları
γ :	Gamma
HGD:	Hastanın global değerlendirmesi
HLA:	Human Lökosit Antijen
ICAM:	Hücreler arası yapışma molekülü
IFN:	İnterferon
IL:	İnterlökin
IL-23R:	İnterlökin 23 reseptörü
İBH:	İnflamatuar bağırsak hastalığı
iNOS:	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
JAK:	Janus kinaz
KVH:	Kardiyovasküler hastalıklar
LL-37:	Katelisidin
mDC:	Miyeloid dentritik hücrelerin
MHC:	Majör doku uyumluluk kompleksi
MI:	Miyokard infarktüs
MLO:	Monosit lenfosit oranı
MPV:	Ortalama trombosit hacmi

NAFLD:	Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı
NK:	Doğal öldürücü
NLO:	Nötrofil lenfosit oranı
NO:	Nitrik oksit
NOS:	Nitrik oksit sentaz
PAF:	Trombosit aktive edici faktör
PAŞİ:	Psöriasis Alan Şiddet İndeksi
pDC:	Plazmasitoid dentritik hücreler
PDW:	Trombosit dağılım genişliği
PGA:	Hekimin global değerlendirmesi
PsA:	Psöriatik artrit
PSORS:	Psöriasis yatkınlık geni
PUVA:	Psoralen ultraviyole A
RA:	Romatoid artrit
RDW:	Eritrosit dağılım genişliği
SII:	Sistemik inflamasyon indeksi
STAT:	Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü
TGF:	Transforme edici büyüme faktörü
Th:	T helper
TKİ:	Trombosit kitle indeksi
TLO:	Trombosit lenfosit oranı
TLR:	Toll-like reseptör
TNF:	Tümör nekroz faktör
TNFR	Tümör nekroz faktör reseptör
Treg:	Düzenleyici T hücreleri
VEGF:	Vasküler endotelial büyüme faktörü

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriasis toplumda %1,5-2 oranında izlenen, tipik olarak gövdede, saçlı deride ve ekstremitelerde keskin sınırlı, eritemli, sedefi skuamli plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörler rol alır. Psöriasisin 6p21 kromozomunda psöriasis yatkınlık geni (PSORS) 1 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bölgede lokalize olan Human Lökosit Antijen (HLA)-CW 602 allelinin homozigot taşıyıcılarında 23 kat heterozigot taşıyıcılarında ise 9 kat artmış psöriasis riski bulunmaktadır. Travma, ilaçlar, enfeksiyonlar, mevsimsel değişiklikler, hormonal düzensizlik, alkol tüketimi ve psikolojik stres, hastalığın tetiklenmesine neden olduğu bilinen çevresel faktörlerdir. Tetikleyici faktörler; dentritik hücreler, T helper (Th)-1, Th-17, Th-22 lenfositler gibi çeşitli hücrelerin aktifleşmesine neden olur ve bunun sonucunda tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interferon (IFN)- γ , interlökin (IL)-17, IL-22, IL-23 ve IL-1 β gibi birçok proinflamatuvar sitokin salınımı gerçekleşir. Bu sitokinler psöriasis plaklarının oluşumuna ve keratinosit proliferasyonuna neden olurlar. Proinflamatuvar sitokinler yalnızca plakta değil kanda da yüksek seviyededirler. İnflamasyonun deride sınırlı kalmaması ile psöriasis günümüzde iyi bilinen sistemik hastalıklar arasında yer almaktadır. Kanda yüksek oranda bulunan sitokinler ile oluşan sistemik inflamasyonun kardiyovasküler hastalık (KVH), psöriatik artrit (PsA), obezite, metabolik sendrom, hipertansiyon, diyabet, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) gibi komorbidite riskinde artışa neden olduğu düşünülmektedir.

Orta ve şiddetli psöriasisde kullanılan ve etyopatogenezdeki sitokinleri hedef alan TNF- α inhibitörleri (Etanercept, Adalimumab, Certolizumab pegol, İnfliximab), IL-12/23 inhibitörü (Ustekinumab), IL-17 inhibitörleri (İksekizumab, Sekukinumab, Bimekizumab, Brodalumab) ve IL-23 inhibitörleri (Risankizumab, Guselkumab, Tildrakizumab) gibi biyolojik ajanların geliştirilmesi ile hastalıksız sağkalım süreleri uzamış ve sistemik inflamasyon azaltılmıştır. Sistemik inflamasyonu baskılayan bir tedavi ile semptomların giderilmesi ve hastanın yaşam kalitesinin artırılması yanında kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom gibi eşlik edebilecek komorbidite riski de azaltılmaktadır.

Hastalığın şiddetini belirlemek için çoğunlukla eritem, endurasyon, deskuamasyon ve vücut tutulum alanlarının değerlendirildiği bir yöntem olan PAŞİ kullanılmaktadır. Fakat zaman alıcı olması ve subjektif kriterler içermesi bu yöntemin klinisyenler tarafından kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır. Bunun yanında PAŞİ hesaplanmasında psöriasisin yalnızca

deride oluşturduğu lezyonlar göz önüne alınmakta ve sistemik inflamasyon sonucunda riski artan komorbiditeler dikkate alınmamaktadır. Bu nedenle hastalık Şiddetini ve aktivitesini belirlemek için yeni parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda PAŞI dışında sistemik inflamasyon Şiddetini ve hastalık aktivitesini belirlemek için hızlı ve kolay bakılabilen laboratuvar parametreleri ve parametre oranlarının kullanabileceğini gösteren çalışmalar artmaktadır.

Yapılan alıŐmalarda ESR, CRP gibi belirteçlerin yanında NLO, TLO, SII, MLO, MPV, TKI, RDW, PDW gibi laboratuvar parametreleri ve parametre oranları istatistiksel olarak incelenmiŐ ve sağlıklı kontrol gruplarına göre psöriasisli hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur. Bunun yanında bu parametreler psöriasis hastalığının komorbiditeleri ile de ilişkili bulunmuştur. Literatüre bakıldığında biyolojik tedavilerin bu parametrelere olan etkilerini karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda psöriasis tanısı ile biyolojik ajan kullanan hastalarda tedavi öncesinde tedavinin 3. ve 6. aylarındaki inflamasyon belirteci olabilecek laboratuvar parametrelerinin zaman içerisindeki değişimleri incelenerek biyolojik ajanların bu parametrelere olan etkilerini karşılaştırmak amalanmıŐtur.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.PSÖRIASİSİN TANIMI ve TARİHÇESİ

Psöriasis çoğunlukla deri ve eklemleri tutabilen tipik olarak gövdede, saçlı deride ve ekstremitelerde keskin sınırlı, eritemli, sedefi skuamlı plaklarla karakterize kronik seyirli sistemik bir hastalıktır (1). Bilinen en eski hastalıklardan biri olan psöriasis ile ilgili ilk tanımlar Hipokrat (M.Ö 416-377) ve Celsus (M.Ö.25-M.S.45) tarafından yapılmıştır. Hipokrat psöriasis benzeri hastalıklar için Yunancada kaşıntılı ve kepekli anlamına gelen 'psora' terimini kullanmıştır. Celsus ise hastalığı impetigo grubu hastalıklar adı altında sınıflamıştır. Galen (M.S. 133- 200) ise psöriasis için seboreik dermatit olduğu düşünülen bir hastalık olarak tanımlamıştır. Robert Willan (1757-1812) psöriasisi ilk kez günümüzdeki özellikleri ile tanımlamış fakat lepradan tam olarak ayıramamıştır. 19. Yüzyıl başlarında Ferdinand Von Hebra (1816-1880) ise hastalığı lepradan ayırarak ilk kez psöriasis ismi ile adlandırmıştır (2-4). 19. Yüzyıl sonlarında Heinrich Köbner (1838-1904) Köbner fenomenini, Henrich Auspitz (1835-1886) Auspitz fenomenini, Alexander Woronoff ise Woronoff halkasını tanımlamıştır (5). 1964 yılında romatoid artritten farklı bir antite olarak psoriatik artrit (PsA) tanımlanmıştır (6). Psöriasis günümüzde iyi bilinen sistemik hastalıklar arasında yer almaktadır ve etyopatogenezinin daha iyi anlaşılması ile 2000'li yılların başlangıcından itibaren psöriasis tedavisinde biyolojik ajanlar kullanılmaktadır (7).

2.2.EPIDEMİYOLOJİ

Tüm dünyada yaygın olarak görülen psöriasisin prevalansı yaklaşık %0,09 ile %5,1 arasında değişmektedir (8). Prevalansı dünya çapında oldukça değişkendir. En yüksek sedef hastalığı prevalansı %8,5 ile Norveç'ten bildirilmiş olup en düşük oranlar %0,5'ten az ile Asya'da rapor edilmiştir (9). Ekvatordan uzak ülkelerde psöriasis prevalansı genellikle daha yüksek saptanmıştır (10). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD'de) her yıl yaklaşık 150 bin yeni olgu eklenmekte ve popülasyonun % 2'sini etkilemektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise prevalans %1,3 olarak saptanmıştır. Bu farklılık çalışmaların yapıldığı bölgelerdeki coğrafik, genetik ve çevresel farklılıklardan kaynaklanmaktadır (11).

Her yaşta görülebilmeye rağmen çoğunlukla 15-30 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır (12). Hastalığın çocuklara göre yetişkinlerde daha yaygın olduğu görülmektedir (13).

Ülkemizde yaşları 2 ile 18 arasında değişen çocuklarda yapılan bir çalışmada ortalama başlangıç yaşı erkeklerde 11,8 kızlarda 9,96 olarak saptanmıştır (14). Yaş ve cinsiyete göre prevalans üzerine yapılan sistematik çalışmada erkeklerde kadınlara göre hafif bir yükseklik vardır fakat anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada hastalığın görülme sıklığı bimodal dağılım göstermekte, yaklaşık 30-39 ve 60-69 yaşlarında iki pik yapmaktadır (15). Psöriasis ileri yaşlarda da başlayabilmektedir ve literatürde 108 yaşında başlayan psöriasis olgusu mevcuttur (16). Henseler ve Christophers 40 yaşından önce başlayan Tip 1 ve 40 yaşından sonra başlayan Tip 2 olmak üzere iki klinik psöriasis tablosu bildirmişlerdir. Vakaların %75'inden fazlasını Tip 1 oluşturmaktadır (17). Erken başlangıçlı psöriasis hastalarının akrabaları geç başlangıçlı psöriasis hastalarına göre daha fazla etkilenmeye ve hastalığı daha şiddetli geçirmeye eğilimlidir (18).

2.3.ETYOLOJİ

Psöriasis, kalıtsal genetik yatkınlık ve çevresel risk faktörleri ile konjenital ve kazanılmış immün sistemin etkileşiminden kaynaklandığı, immün aracılı bir hastalıktır (19).

2.3.1.Genetik Faktörler

Farklı popülasyonlarda ailelerde ve ikizlerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar ile psöriasis oluşumunda %70 oranında genetik faktörlerin etkisi olduğu bilinmektedir. Etkilenen ikizi olan dizigot ikizlerde sedef hastalığına yakalanma riski 4 kat, monozigot ikizlerde ise bu oran 8 kat olarak saptanmıştır (20). Psöriasis ilişkili genleri içerdiği düşünülen genetik alanlar PSORS olarak adlandırılmıştır. Yapılan çalışmalarda en az 12 farklı lokus (PSORS1'den PSORS12' ye kadar) psöriasis ile ilişkilendirilmiştir. Kromozom 6'nın kısa kolundaki majör doku uyumluluk kompleksi 1'deki (MHC 1) lokuslardan PSORS1'in hastalığa yatkınlığın ana belirleyicisi olduğu bilinmektedir. Fakat hastalığın kalıtımının yalnızca %35-50 sini açıklayabilmektedir. PSORS1 aslında 6p21.3 kromozomal pozisyonunda yer alan insan lökosit antijeni (HLA)-Cw6'dır (19, 21). Tip I veya erken başlangıçlı psoriasis HLA-Cw6, -B13 ve -B57 ile Tip II veya geç başlangıçlı psoriasis ise HLA-Cw2 ve -B27 ile ilişkilidir. Tip I psöriasis daha yüksek ailesel yatkınlık ve daha şiddetli bir klinik seyir ile karakterizedir (22). Püstüler psöriasisli hastaların yaklaşık %25'inde IL36RN hastalığı alelleri bulunurken diğer püstüler psöriasis genindeki (AP1S3)

mutasyonlar, hastaların %10'unda bulunmaktadır. Her iki gen de IL- 36 kontrolsüz üretilmesine neden olmaktadır (23). HLA-B*27 pozitif psöriatik artrit ile ilişkilidir. HLA-B*38 , HLA-B*08 ve HLA-B*39 psöriatik artrit ile ilişkili HLA-B alelleri arasında yer almaktadır (24).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), büyük popülasyonlarda sağlıklı kontroller ve psöriatik bireyler arasındaki farklılıkları genom boyunca iki grup arasında farklılık gösteren genetik varyasyonların tespit edilmesini sağlar. Bu çalışmalar sonucunda MHC dışında birçok lokus psoriasis ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar: antijen sunumu, Th1 sinyal yolu, Th17 sinyal yolu, doğuştan bağışıklık, cilt bariyeri yolaklarına ait genlerdir (19). Bu yolakların keşfi ile birlikte psoriasis patogenezi daha iyi anlaşılmış ve bu yolaklara spesifik biyolojik ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. IL12B gen ürününü bloke eden bir molekül olan Ustekinumab klinikte 2009 yılından bu yana kullanılmaktadır. IL12B, IL23A ve IL23R gibi genlerde ilişkili lokusların tanımlanmasıyla IL-23/Th17 ekseninin psoriasis patogenezinde önemi anlaşılmıştır ve bunun sonucunda günümüzde psöriasis tedavisinde etkin bir şekilde kullanılan IL-23A ve IL-17 inhibitörleri geliştirilmiştir (23).

2.3.2. Çevresel Faktörler

Epidemiyolojik çalışmalar çevresel risk faktörlerinin DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve kodlamayan RNA'yı içeren epigenetik değişiklikler yoluyla psöriasis hastalığının oluşmasında ve şiddetlenmesinde etkili olduğunu göstermektedir (25, 26). Norveçli genç ikizlerde yapılan bir çalışmada hastalığa yatkınlıktaki çeşitliliğin yaklaşık %66'sını genetik etkilerden ve geri kalan %34'ün de bir çift içindeki ikizlerde çevresel farklılıklardan kaynaklanmakta olduğu saptanmıştır (27).

2.3.2.1. Fiziksel Travma

Heinrich Koebner (1838-1904), travma sonrasında sağlıklı deride meydana gelen yeni psöriatik lezyonların gelişimini bildirmiş ve bu durumu Koebner fenomeni (izomorfik yanıt) olarak isimlendirmiştir. Daha sonra yapılan deneysel çalışmalarda deriye çeşitli şekillerde (iğneleme, punch vb) yapılan travma ile yaklaşık %25-30 hastada yeni psöriasis papül ve plakların oluşumu görülmüştür. Koebner fenomeni liken planus, vitiligo, viral siğiller ve

molluskum contagiosum gibi hastalıklarda da görülebilmese rağmen en iyi psöriasis ile ilişkilendirilmiştir (28).

2.3.2.2. Sigara ve Alkol

Sigara 7.000'den fazla kimyasal madde içermektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, akciğer hastalıkları ve çeşitli kanserler gibi birçok hastalık için önemli bir risk faktörüdür. Psöriasis, sigara ile ilişkilendirilen birçok inflamatuvar hastalıktan biridir. 25 vaka kontrol çalışması ve dört kohort çalışmasını inceleyen kapsamlı bir meta-analizde sigara içenler arasında sedef hastalığının olasılık oranı 1,78 olarak saptanmıştır (29). Sigara yalnız hastalığın oluşmasında değil prognozunda da etkili olmaktadır. Sigara içen psöriasisli hastalarda sigara içmeyenlere göre daha şiddetli cilt tutulumu olduğu ve iyileşme dönemlerinin daha az oranda izlendiği görülmüştür (30). Temiz ve ark. ise sigara içen psöriasisli hastalarda anlamlı derecede daha yüksek tırnak tutulumunun olduğunu saptamışlardır (31). Genel popülasyona göre psöriasis hastaları daha fazla alkol tüketmektedir. Alkolün, lenfosit ve keratinosit proliferasyonunu arttırması ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimi gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla psöriasis hastalığını etkilediği düşünülmektedir (32).

2.3.2.3. Diyet ve obezite

Psöriasisli hastalar çoğunlukla hastalığın iyileşmesi için diyet değişikliğinin gerekli olup olmadığını merak ederler. B12, D vitamini, selenyum ve omega-3 yağ asitleri gibi alınan takviyeler psöriasis'e fayda sağlayabilmektedir (33). Psöriasis ve obezite iki proinflamatuvar durum olup aralarındaki ilişki çift taraflıdır. 17.636 katılımcıyı içeren 7 prospektif çalışmanın kapsamlı bir meta-analizde, daha yüksek vücut kitle indeksi (BMI), bel çevresi ve bel-kalça oranının psöriasis riskini arttırdığı gösterilmiştir (34). 2,1 milyon katılımcıyla 13 retrospektif ve 3 prospektif vaka kontrol çalışmasının kapsamlı bir meta-analizi ise, psöriasisi olan hastalarda obezite prevalansı daha yüksek saptanmıştır (35). Özellikle şiddetli psöriasis hastalarında, hafif psöriasis hastalığı olanlara göre obezite oluşma riski daha yüksektir. BMI' deki 1 birimlik artış hem çocuklarda hem de yetişkinlerde psöriasis riskinde %9'luk bir artışla ilişkilidir. Bununla birlikte, BMI tek başına adipoziteyi ölçmek için yeterli olmamaktadır. Çünkü yapılan çalışmalarda normal BMI' ne sahip bireylerin psöriasis riskini

arttıracak şekilde vücut yağına sahip olabildiği gösterilmiştir. Diyet fiziksel egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile var olan psöriasis şiddeti azalmakta ve obez bireylerde yeni psöriasis oluşumu önlenmektedir (36).

Adipoz dokunun özellikle de visseral yağ dokusunun proinflamatuvar sitokinler ve adipositokinler üreterek endokrin bir organ gibi davrandığı bilinmektedir. Bu durum düşük dereceli bir inflamasyona neden olmaktadır. Adipoz dokudan psöriasis gelişimine katkı sağlayabilecek TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinler salgılanır (37, 38). Son yıllarda yapılan çalışmalar psöriasis ve obezitenin ortak bir kronik inflamasyon seyrine sahip olabileceğini düşündürmektedir. Obezite, IL-6 ile Th17 hücrelerini uyarır ve psöriasis gelişiminde önemli bir rol oynayan IL-17A'nın salgılanmasını arttırmaktadır (39).

2.3.2.4. İlaçlar

Psöriasisin hastalık şiddetini arttırabilen veya ilk kez oluşumunu tetikleyebilen ilaçların sayısı giderek artmaktadır. Fakat bütün ilaçlar ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Lityum, beta -blokerler, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, antimalaryal ajanlar ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri psöriasisle ilişkili olduğu bilinen ilaçlardır (40). Bu ilaç grubundan antimalaryal ilaçlar diğer ilaçların aksine yeni bir psöriasis oluşumuna yol açmaz yalnızca hastalığın şiddetini arttırmaktadır. Ayrıca kortikosteroidlerin kesilmesinin püstüler sedef hastalığını aktive ettiği rapor edilmiştir (41). Psöriasis tedavisinde kullanılan TNF- α blokörleri de psöriasis oluşumuna neden olmaktadır. Türkiye'de anti-TNF- α ile tedavi edilen 514 hastayı içeren bir çalışmada anti-TNF- α kaynaklı psoriasis insidansı %1,16 olarak saptanmıştır (42).

2.3.2.5. Enfeksiyonlar

Psöriasis oluşumu ve hastalığın şiddetlenmesinde bakteriler (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*), virüsler (papillomavirüsler, retrovirüsler, endojen retrovirüsler) ve mantarlar (*Malassezia*, *Candida albicans*) dahil olmak üzere çeşitli mikroorganizmalar rol almaktadır (40). Bu mikroorganizmalar arasından psöriasisle ilişkisi iyi bilinen *Streptococcus pyogenes*, hem akut hastalığı hem de kronik hastalığı tetiklemektedir. Guttat psöriyazis ile ilişkisi oldukça iyi tanımlanmıştır (43). *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu ise psöriasisli hastaların yaklaşık %60'ında görülürken, normal sağlıklı deride bu oran %5

ila %30 arasındadır (40). *Candida albicans* psöriasisli hastaların bağırsaklarında normal sağlıklı bireylere göre daha sık bulunmaktadır ve daha ciddi hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda tavşanların derisine uygulanan ısıyla inaktive edilmiş *Malassezia ovalis* süspansiyonunun, tavşanlarda psöriasis benzer lezyonlara yol açtığı izlenmiştir. Ayrıca deri lezyonlarından *Malassezia'nın* izole edildiği hastalarda, *Malassezia'nın* tanımlanmadığı hastalara göre psöriasis şiddetinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir (44). HIV ile enfekte ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastalarında cilt lezyonları diğer hastalara göre daha şiddetlidir (45).

2.3.2.6. Psikiyatrik Faktörler

Psikolojik stres birçok dermatolojik hastalıkla ilişkili olduğu gibi psöriasisle de güçlü bir ilişkisi vardır. Lezyonların görünür olması ve genellikle 30 yaş öncesi genç yaşlarda başlaması psöriasisli hastalarda toplum tarafından damgalamaya neden olur. Bunun sonucunda bireylerde sosyal izolasyon, özgüvende azalma gibi durumlar ortaya çıkar. Psöriasis hastalarının %70'den fazlasında başlangıçtan önceki son 12 ayda stresli olay yaşama öyküsü mevcuttur (46). Psikolojik stresin artması psöriasisin hem oluşumunda hem de şiddetinin artmasında rol oynar. Bunun yanında hastalığın kendisi de psikolojik stresi arttırmaktadır. Bu nedenle psöriasis psikodermatolojik hastalıklar sınıflandırmasında hem grup 1'e (psikiyatrik alanın, dermatolojik hastalığın patolojisine karıştığı durumlar) hem de grup 3'e (dermatolojik hastalığın psikolojik olayı tetiklediği durumlar) dahil edilmiştir (47). Psöriasisli bireylerin olaylarla başa çıkma becerileri de zayıf görünmektedir ve psöriasisli hastalarda depresyon, anksiyete ve intihar riski daha yüksektir (48). Psikolojik stresin psöriasis patogenezine katkısı net değildir. Bununla birlikte hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin, sempatik-adrenal-medüller eksenin, periferik sinir sistemi ve immün aracılı yolların rol aldığı düşünülmektedir. Ayrıca psikolojik stresin, CRP, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi psöriasis oluşumunda ve şiddetinin artmasında rol alan inflamatuvar belirteçlerin artmasına neden olduğu bilinmektedir (49).

2.4.PATOGENEZ

Psöriasisin geçmişte temel olarak keratinosit hiperplazisi, dermal kan damarlarının proliferasyonu ve dermiste lökosit infiltrasyonundan ibaret olduğu düşünülüyordu.

Günümüzde ise patogenezinde T hücrelerinin öneminin anlaşılması ile psöriasis en tipik immün aracılı hastalıklar arasında yerini almaktadır. T hücreleri dışında dendritik hücreler, endotelial hücreler, nötrofiller, monositik hücreler, keratinositler gibi diğer hücrelerin, çeşitli sitokinler ve kemokinlerin hastalığın patogenezinde farklı aşamalarda rol aldığı bilinmektedir (50). Psöriasisin tek bir T hücresi alt kümesinin neden olduğu bir hastalık değil, birden fazla T hücre alt kümesinin karmaşık etkileşiminden kaynaklı olduğu bilinmektedir. Düzenleyici T hücrelerinin (Treg'ler) baskılayıcı aktivitesinin azalması Th1 ve Th17 hücreleri de dahil olmak üzere diğer efektör hücrelerin kontrolsüz aktivasyonuna yol açabilir (51).

Psöriasis hastalığında immünolojik olayların kısa bir özeti şu şekildedir: DNA kompleksleri, hasarlı keratinositler tarafından salınan antimikrobiyal peptit (AMP) katelisinidin (LL-37) gibi antijenik uyarılar ile plazmasitoid dendritik hücreler (pDC'ler) ve doğuştan bağışıklık hücreleri (keratinositler, makrofajlar ve doğal öldürücü (NK) T hücreleri) aktiflenir. Aktifleşen pDC'lerden salınan IFN- α ve doğuştan bağışıklık hücrelerinin salgıladığı çeşitli proinflamatuvar sitokinler (INF- γ , TNF- α , IL-1- β ve IL-6) miyeloid dendritik hücrelerin (mDC'ler) aktivasyonu sağlar ve bunların bölgesel lenf nodlarına göçünü artırır. Aktifleşen mDC'ler TNF- α , IL-12 ve IL-23 üretir; bunlar, saf T lenfositlerin olgun Th1, Th17 ve Th22 farklılaşmasına ve proliferasyonuna neden olur. Th1 lenfositleri, IFN- γ ve TNF- α 'yı salgılamak, Th17 lenfositleri, IL-17A ve IL-22'yi salgılar. IL-22 ve IL-17A keratinositlerin proliferasyonuna neden olurlar. Keratinositler ve diğer bağışıklık hücreleri inflamasyonu devam ettirecek çeşitli kemokinler ve sitokinler salgırlar. İnflamatuvar sitokinler hücre içi yolları kullanarak etki ederler (52, 53).

2.4.1. Psöriasis Patogenezinde Dendritik Hücreler

Doğuştan immünite ile kazanılmış immünite arasında köprü görevi gören dendritik hücreler, T hücrelerine antijen sunarak T hücrelerinin aktifleşmesini sağlarlar. Aynı zamanda çeşitli sitokin ve kemokinleri salgılayarak inflamasyonda önemli rol alırlar. Plazmasitoid dendritik hücreler, kemik iliğinden köken alırlar ve patolojik koşullarda deriye göç ederler. Psöriatik deride normal deriye kıyasla daha çok sayıda pDC bulunmaktadır. Travma ve enfeksiyonlar gibi tetikleyici faktörler sonrasında keratinositlerden salınan AMP LL-37 ve self DNA bir kompleks oluşturarak ve toll-like-9 reseptör (TLR-9) aracılığı ile pDC'leri uyarır (54). Uyarılan pDC'ler psöriasis başlangıcında önemli rolü olan sitokin IFN- α 'yı

salgılar. IFN- α özellikle mDC'lerin ve T lenfositlerin aktivasyonunu sağlar. Derideki IFN- α 'nın ana kaynağı olarak pDC'lerin hastalık patogenezinde katkıda bulunduğu doğrulanmıştır. IFN- α yanında TNF- α , IL-6 ve IL-1 β dahil diğer sitokinler de pDC'ler tarafından salgılanır (52).

Miyeloid dendritik hücrelerin tanınması için en iyi yüzey antijeni, miyeloid işaretleyici CD11c'dir. Sağlıklı deriye göre psöriatik deride CD11+ hücrelerin yaklaşık 30 kat arttığı ve etkili antipsöriatik tedavi ile normaleştiği saptanmıştır. Kan dendritik hücre antijeni (BDCA) ekspresyonuna bağlı olarak mDC'ler iki alt tipe ayrılırlar. Bunlar olgun antijen sunan hücreler (APC'ler) olarak antijenin T lenfositlere lokal sunumunu gerçekleştiren BDCA-1-pozitif (CD1c+) veya "yerleşik" dentritik hücreler ve BDCA-1-negatif (CD1c-) veya "inflamatuar" dentritik hücre (iDC) olarak adlandırılan hücrelerdir. Yerleşik dentritik hücreler IL-6, TNF- α , IFN- α ve ayrıca LL-37-RNA kompleksleri dahil olmak üzere çok çeşitli sitokinler tarafından aktive edilirler. Aktive edilmiş mDC'ler, psöriasis patogenezinde oldukça önemli olan IL-12 ve IL-23 dahil bir dizi sitokin salgılar. Bu sitokinler sırası ile Th1 ve Th17 farklılaşmasını ve proliferasyonunu sağlarlar. İnflamatuar dentritik hücrelerin sayısı psöriasisli deride normal deriye kıyasla önemli oranda artar. Bu hücreler, TNF- α ve indüklenebilir nitrik oksit sentazın (iNOS) yanı sıra IL-6, IL-12, IL-20 ve IL-23 üretirler. Psöriatik inflamasyonun başlatılmasında ve sürdürülmesinde önemli bir rol alırlar (52, 55, 56).

Langerhans hücrelerinin bölgesel lenf nodlarına antijen sunduğu bilinmektedir. Fakat henüz psöriasis patogenezindeki rolleri kesin olarak bilinmemektedir. Lezyonlu ve lezyonsuz psöriatik ve sağlıklı derinin epidermisinde sayı ve morfoloji bakımından bir farklılık gözlenmezken, psöriatik derideki Langerhans hücreleri hareketliliği veya migrasyonu sağlıklı deriye kıyasla azalmış olarak saptanmaktadır. Bunun sonucunda lezyonlu epidermis içinde tutulmalarıyla immün yanıt bozukluğuna katkıda buldukları düşünülmektedir (57).

2.4.2. Psöriasis Patogenezinde Keratinositler

Keratinositler epidermisi oluşturan ana hücrelerdir. Bazal tabakada sürekli bir döngü içerisinde spinoz ve granüler tabakadaki keratinositlere farklılaşırlar. Son olarak çekirdeklerini kaybederek korneum tabakasını oluştururlar. Psöriatik lezyonlarda ise keratinositlerin proliferasyonu artar. Hücrelerin farklılaşması tamamlanamaz ve çekirdekli

keratinositler korneum tabakasında bulunur. Bu durum parakeratoz olarak bilinmektedir (58). Keratinositler psöriasis patogenezinde immün yanıtın başlatılmasında ve düzenlenmesinde önemli bir rol alırlar. Çevresel faktörler (travma, enfeksiyon, ilaç vb.) ile uyarılan keratinositler çeşitli sitokinleri ve DNA ve RNA'ya bağlanarak bir kompleks oluşturan LL37 gibi AMP'leri serbest bırakırlar. LL37 ve nükleik asit kompleksi pDC'lerin aktifleşmesini ve bunun sonucunda IFN- α /y salgılanmasını sağlar. Aynı zamanda mDC'leri aktive eder ve olgun dentritik hücrelere dönüştürür (59). Olgun mDC'ler ise, ise antijenleri sunarlar ve T hücrelerinin Th1 ve Th17, Th22 gibi efektör T hücrelerine farklılaşmasını ve proliferasyonunu sağlarlar.

Keratinositler ve efektör T hücreleri arasında pozitif geribildirim vardır. Efektör T hücreleri, IL-23, IL-17, IL-22 ve IFN- γ gibi sitokinler ile keratinositlerin çoğalmasını ve anormal farklılaşmasını sağlarken; diğer yandan, uyarılmış keratinositler de çeşitli sitokinleri kemokinleri ve AMP'leri salgılayarak inflamasyonun devam etmesini sağlarlar. Ayrıca keratinositler psöriasis patogenezinde anjiogenezde önemli bir rol oynayan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salgırlar. Keratinositlerin IL-25 ve IL-33 gibi otokrin bir şekilde kendi kendilerine etki eden bazı sitokinleri salgıladıkları da bilinmektedir (60).

2.4.3. Psöriasis Patogenezinde Nötrofil ve Makrofajlar

Çoğunlukla erken psöriatik lezyonlarda, epidermiste, Kogoj ve Munro abseleri olarak tanımlanan, nötrofil birikintileri izlenmektedir. Doğal immün sistemin önemli hücreleri olan nötrofiller, kemokin ligand (CXCL)1, CXCL2, IL-8, IL-18 gibi kemoatraktanlar aracılığıyla epidermise geçer. Aktiflenmiş nötrofiller hastalığıdaki anahtar sitokinlerden biri olan IL-17'yi üretirler. Nötrofiller ayrıca proteazları, AMP'leri üreterek proinflamatuvar sürece katkı sağlarlar (61). Doğal immün sistemin bir diğer hücresel elemanı olan makrofajların, psöriasis plaklarında arttığı gösterilmiştir. TNF- α ve VEGF'yi bolca üreten hücreler olmaları nedeniyle inflamasyon ve anjiyogeneze katkılarının olabileceği düşünülmektedir (62).

2.4.4. Psöriasis Patogenezinde AMP (Antimikrobiyal Peptid)

AMP'ler virüs, mantar ve bakteriler gibi mikroorganizmaları yok ederek konağın savunmasında rol alan 12-50 aminoasitten oluşan peptidlerdir. Antimikrobiyal özellikleri yanında çeşitli mekanizmalar ile konağın inflamatuvar yanıtını da etkilemektedirler.

Psöriasisde yaralanma ve sitokin uyarımına yanıt olarak keratinositler, makrofajlar ve nötrofiller tarafından S100 proteinleri, katelisinler ve beta-defensinler gibi bazı AMP'ler eksprese edilip salgılanırlar (63). S100 proteinleri düşük moleküler ağırlıklı bir grup proteindir. Psöriasis hastalarında yüksek düzeyde bulunan S100A7'nin (psoriasin) nötrofiller ve T hücreleri için güçlü ve seçici bir kemotaktik inflamatuvar protein olduğu saptanmıştır. (64) Defensinler α , β ve γ olmak üzere üç kategoriye ayrılan mikrobisidal peptitlerdir. Özellikle beta olmak üzere defensin kategorilerinin çeşitli alt tipleri psöriasis hastalarında yüksek oranda saptanmıştır (63). Katelisinler insan antimikrobiyal peptid proteininden (hCAP18'den) üretilirler. 37 aminoasitli LL-37 de bunlardan biridir. Hem RNA hem de DNA ile kompleks oluşturarak sırasıyla TLR 7 ve TLR 9 aracılığı ile pDC'leri aktive eder. LL-37-RNA kompleksleri ise, TLR 8 aracılığıyla mDC'leri aktive eder. Ek olarak, LL-37 keratinositlere etki ederek psöriasis başlangıcıyla ilgili olan tip I IFN üretilmesini sağlar (65).

2.4.5. Psöriasis Patogenezinde T hücreleri

Psöriatik plak bölgesindeki olgunlaşmamış dentritik hücreler henüz bilinmeyen bir antijeni tanırlar ve lenf nodlarında T hücrelerine sunar. Uyarılan T lenfositleri dolaşım sistemine geçer. T hücrelerindeki lenfosit antijeni ile endotelial hücreler üzerindeki E-selektin etkileşimi sonucunda lezyonel derideki dermal venüllere bağlanır ve burada birikir. Psöriasis plaklarında CD4-pozitif T hücreleri çoğunlukta olmak üzere CD8-pozitif T hücreleri de bulunur. CD4-pozitif T hücreleri esas olarak dermise toplanırken, CD8 T hücreleri çoğunlukla epidermiste bulunur. Bununla birlikte, yerleşik intraepidermal T hücreleri de psöriasis hastalığında epidermal değişikliklerin başlatılmasında ve düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (50, 66).

CD4-pozitif Th1 hücreleri psöriasis patogenezinde etkin rol almaktadır. Aktive edilmiş mDC'ler tarafından üretilen IL-12, Th1 hücrelerinin farklılaşmasını sağlar. Th1 IFN- γ , TNF- α , IL-2 ve IL-12 gibi sitokinleri açığa çıkarır. Psöriasis plaklarında ve serumda da önemli ölçüde yüksek Th1 sitokin seviyeleri gösterilmiştir. Dolaşımdaki TNF- α , IFN- γ , IL-12 ve IL-18 düzeylerinin psöriasis ciddiyeti ile önemli ölçüde ilişkili olduğu görülmektedir (51, 66).

Th17 hücrelerinin gelişimi psöriatik deride IL-1, IL-6, transforme edici büyüme faktörü (TGF)-beta ve iDC'ler ve makrofajlar tarafından üretilen IL-23 aracılığı ile sağlanır. Bunlar arasından en önemli uyaran dentritik hücreler tarafından üretilen IL-23'tür. Th17 hücreleri,

IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-6 ve TNF- α gibi çeşitli sitokinler üretir. TNF- α ve IL-17, keratinositleri etkiler, epidermal hiperplaziyi artırır, nötrofiller gibi inflamatuvar hücreleri toplar ve AMP üretimini indükler (67).

Treg'ler otoimmüniteyi baskılayarak inflamasyonun neden olduğu doku hasarını önleyen bir hücre grubudur. CD4, CD25, Foxp3 ve CD127 gibi belirli yüzey işaretleyicileri ile tanınırlar. İnhibitör sitokinlerin salınması, apoptozun indüklenmesi ve IL-2 sekresyon inhibisyonu gibi yollarla otoimmüniteyi baskırlar. Psöriasis patogeneğinde bozulmuş Treg aktivitesi sonucunda efektör T hücrelerinin kontrolsüz aktivasyonu gerçekleşmektedir (68).

NK hücreler viral enfekte ve kanserli hücreleri doğrudan öldürebilen hücre grubudur. IFN- γ , TNF- α ve IL-22 gibi sitokinleri salgılanması ile psöriasis patogeneğine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. NKT hücreleri ise T hücreleri ve NK hücrelerinin özelliklerini taşıyan bir hücre grubudur. NKT hücrelerinin psöriasis patogeneğindeki rolü net olmamakla birlikte büyük miktarlarda IFN-y üreterek psöriasis patogeneğine katkı sağladığı düşünülmektedir (69).

2.4.6. Psöriasis Patogeneğinde Sitokinler

2.4.6.1. TNF- α

TNF- α otoimmün hastalıkların gelişiminde merkezi bir sitokindir (70). Keratinositler, makrofajlar, dentritik hücreler, NKT hücreleri, Th1 ve Th17 lenfositleri tarafından üretilir. Bu durum psöriasisin hem başlangıç hem de kronik aşamasında rolü olduğunu göstermektedir (71). Psöriasis hastalarının lezyonlu derisinde hem lezyonsuz deriye hem de sağlıklı deri ile karşılaştırıldığında daha yüksek TNF düzeyleri izlenmiştir. Ayrıca serumda da yükselen TNF düzeyleri ile PAŞİ skorları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ve antipsöriatik tedavi ile TNF seviyelerinde azalma izlenmiştir (72). Psöriasis hastalığının biyolojik tedavisinde ilk kullanılmaya başlanan anti-TNF- α ilaçları, DC'ler ve T lenfositlerin etkileşimini bozarak IL-23 sentezini engellerler; bu nedenle klinik etkileri çoğunlukla IL-23/Th17 ekseninin baskılanmasıyla ilişkilidir (73). TNF- α 'nın temel etkisi, dentritik hücreler tarafından IL-23 üretimini uyarmaktır. TNF- α tek başına keratinositlerde önemli tepkilere neden olmaz. IL-17 de dahil olmak üzere birçok sitokin ile sinerjistik etkileşimlerde bulunarak proinflamasyona katkı sağlamaktadır (74). Ayrıca IL-17A ekspresyonunu da

arttırmaktadır (70). TNF- α ve IL-17A'nın birlikte sinerjistik etki ile uyardığı bağışıklık düzenleyici moleküllerden biri olan S100A8 yalnızca insan keratinositlerinde değil sinovyal dokuda da uyarılır. Bu durum IL17 ve TNF sinerjisinin romatoid artrit (RA) ve muhtemel diğer hastalıklarda da mevcut olduğunu göstermektedir (71). TNF- α DC'lerin T hücrelerini aktive etme yeteneğini düzenler. CRP, IL-6, gibi çeşitli sitokinlerin ve CCL20 gibi kemokinlerin ekspresyonunu artırır. TNF- α hücreler arası yapışma molekülü-1'in (ICAM-1) artırarak T hücreleri ve monositler gibi inflamatuvar hücrelerin deriye sızmasını ve toplanmasını sağlar (75). Ayrıca IL-17, CXCL1, CXCL2, CXCL5, IL-8, P-selektin ve E-selektin'i indükleyerek nötrofillerin ve lenfositlerin toplanmasının yanında Kaspaz-1'e aracılığıyla epidermal Langerhans hücrelerinin göçünü de indükler (71). Son yıllarda psöriasis patogenezi IL-19, IL-20, IL-22 ve IL-24 gibi yeni sitokinlerin rol oynadığı düşünülmektedir. TNF- α 'nın bu sitokinlerin uyarılmasını sağladığı ileri sürülmüştür. Özellikle IL-24'ün psöriasis başlangıç evresi için gerekli olduğu ve bunun TNF/ TNF Reseptör1(TNFR1) sinyallemesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (71).

2.4.6.2. IL-23

IL-23 IL-12 ile birlikte IL-12 ailesine aittir. IL-23p19 (IL12A) ve IL-12/23p40 (IL12B) olmak üzere iki alt birimden oluşur. IL-23 bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı koruyucu bir sitokindir fakat kontrolsüz salınımı otoimmüniteyi tetiklemektedir. T hücreleri, dentritik hücreler ve makrofajlar tarafından üretilir (76). IL-23, IL-23 reseptör kompleksi (IL-23R) eksprese eden hafıza T hücreleri, NK hücreleri, nötrofiller, mast hücreleri, doğal lenfoid hücreleri ve makrofajlar gibi geniş bir bağışıklık hücreler topluluğu üzerinde etkilidir (74). IL-23 gen ekspresyonu, sağlıklı deriye kıyasla psöriatik lezyonlarda artmıştır (76). Psöriatik plaklardaki IL-23 ekspresyon seviyeleri dar bant UVB (dbUVB) tedavisi ve biyolojik tedavilerden sonra azalır ayrıca tedavi yanıtı ile ters orantılıdır. Fare modellerinde yapılan çalışmalarda da IL-23'ün intradermal enjeksiyonu ile psöriasis benzeri lezyonların oluştuğu ve IL-23 antagonisti antikor tedavisi ile psöriasis hastalığı gelişiminin inhibe edildiği izlenmiştir (74). Hayvan modellerinde psöriasis hastalığının oluşumunda IL-23, IL-12'ye göre daha baskın bir role sahiptir ve daha şiddetli lezyonlara neden olmaktadır. IL-23 reseptörü sinyaline janus kinaz (JAK) aracılık eder. JAK'lar, çeşitli sitokin reseptörlerinin hücre içi alanına bağlanan ve sinyalleri ileten protein kinazlardır. IL-23 reseptörleri saf T hücrelerinde eksprese edilir. IL-23 esas olarak lenf nodlarında Th17/Tc17 hücre oluşumunu

indükler. IL-23, IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi diğer sitokinlerle birlikte bunların Th17/Tc17 hücrelerine farklılaşmasını sağlar (77). IL-23, Th17 hücrelerinin patojenitesini güçlendirebilirken, Th17 hücrelerinin saf CD4+ T hücrelerinden farklılaşması için gerekli değildir. Buna karşılık TGF- β , IL-21 ve IL-6 Th17 farklılaşması için vazgeçilmezdir (78). IL-23 psöriasis patogenezinde yukarı yönde düzenleyici bir sitokindir ve özellikle Th17 kaynaklı IL-17A, IL-17F ve TNF gibi efektör sitokinlerin üretiminde kritik öneme sahiptir (77). IL-23, Th hücrelerinden IL-22 salınımını indüklemek için DC'leri uyarır (78). Ayrıca IL-23, IL-23 reseptörünün daha fazla ekspresyonunu uyarır, böylece kendi kendini güçlendiren pozitif geri bildirim yaratmaktadır (74). IL23/17 ekseninin psöriasis patogenezinde merkezi bir rolde olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında IL-23, makrofaj TNF üretimini uyarır ve epidermal hiperplaziye de neden olmaktadır. IL-23'e bağlı epidermal hiperplazi için IL-17-A gerekli değilken, TNF kısmen gerekli olduğu izlenmiştir. IL-23, TNF tarafından düzenlenen bir şekilde keratinositler üzerinde doğrudan etki göstererek epidermal hiperplaziye anormal keratinosit proliferasyonuna neden olan IL-19 ve IL-24'ü uyarır. T hücreleri, monositler ve NK hücreleri IL-23 etkisi ile IL-19, IL-24 ü üretmek için IL23R eksprese ettikleri düşünülmektedir (79).

2.4.6.3. IL-17

IL-17, pro-inflamatuar sitokinler, kemokinler ve AMP lerin salınmasını uyararak *Candida* ve *Staphylococcus aureus* türleri dahil çeşitli patojenlere karşı konak savunmasında önemli bir rol oynar (70). IL-17'nin altı izoformu (IL-17A, IL-17B, IL17C, IL-17D, IL-17E ve IL-17F) arasında IL-17A psöriasis patogenezinde en önemli sitokindir. IL-17A'nın ana kaynağı Th17 hücreleridir. Bununla birlikte IL-17 üreten CD8+ T hücreleri (Tc17), NKT hücreleri, yerleşik hafıza T hücreleri (TRM) de IL-17A kaynağıdır. Mast hücreleri ve nötrofiller gibi doğal bağışıklık hücrelerinin de IL-17A ürettikleri bilinmektedir. CD8 pozitif TRM, iyileşmiş psöriasis plaklarının bulunduğu epidermiste bile mevcuttur ve TRM'den salınan IL-17 lezyonun tekrarlamasına katkıda bulunur (78) IL-1 β , IL-23 ile birlikte, IL-17A üretimini indükler. IL-17A, deride esas olarak keratinositler üzerinde etki eder ve keratinositlerin anormal proliferasyonunu sağlar (77). Ayrıca fillagrin gibi keratinosit farklılaşmasında yer alan moleküllerin ekspresyonunu azaltarak cilt bariyerinin bozulmasına katkıda bulunur (80). IL-17A'nın muhtemelen hedef RNA stabilizasyonu yoluyla TNF- α , IL-1 ve IL10 gibi sitokinlerle sinerji oluşturduğu ve bunların etkilerini güçlendirdiği

bilinmektedir (80). IL-17A, TNF- α ile sinerjistik etki ile çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin (IL-1 β , TNF- α , IL-1 ve IL-6) indüksiyonunu sağlar (77). IL-17A ve TNF- α ayrıca Th17 hücreleri ve gama delta ($\gamma\delta$) T hücreleri gibi IL-17 üreten hücrelerin toplanmasında önemli rol oynayan kemokin CCL20'nin salınmasını da indükler (77). Bunun yanında nötrofillerde apoptozun aktivasyonu, nötrofillerin toplanması ve inhibisyonu, psöriatik deride anjiyogenezin artırılması gibi işlevleri de vardır (81, 82). IL-17A keratinositlerin anormal proliferasyonuna neden olduğu düşünülen IL-36 ve IL-19 üretimini indükler (77). IL-36'nın fare modeli ile yapılan bir çalışmada IL-23 üretimini kontrol ettiği ileri sürülmüştür (83). Serum IL-17 seviyeleri, özellikle şiddetli psöriatik vakalarda, cilt lezyonlarının şiddeti arttıkça artar IL-17A seviyeleri, IL-17F seviyelerine kıyasla psöriasisin ciddiyeti ile daha yakından ilişkilidir (78). IL-17A keratinositler dışında endotel hücreleri, fibroblastlar, kondrositler ve sinovyal hücreler dahil olmak üzere diğer birçok hücreyi de etkilemektedir. Bu nedenle psöriatik artrit ve kardiyovasküler hastalık/ateroskleroz gibi psöriasisle ilişkili komorbiditeler açısından büyük öneme sahiptir. Sonuç olarak, IL-17A inhibisyonu muhtemelen koroner arterlerin kalsifiye olmayan aterosklerozunu iyileştirebileceği düşünülmektedir (78, 80).

2.4.6.4. IFN- α

Tip I IFN'ler (IFN- α ve IFN- β dahil) antiviral konak savunmasında anahtar sitokinlerdir. Hayvan deneylerinde IFN- α/β sinyalinin psöriatik deri lezyonlarına neden olması, psöriasis ilişkisiz durumlarda (viral enfeksiyon veya tümörler) rekombinant IFN- α tedavisi ile psöriasis şiddetlenmesi gibi durumlar IFN- α 'nın psöriasis patogenezinde rolü olduğunu göstermektedir. IFN- α büyük ölçüde pDC'lerden üretilmektedir. pDC'ler psöriasis erken deri lezyonlarında bulunup kronik deri lezyonlarında daha az oranda bulunduğundan tip I IFN'lerin, psöriasis başlangıç aşamasında önemli rol aldığı düşünülmektedir. IFN- α özellikle mDC'lerin matürasyonunu uyarır. Bunun yanında Th1 ve T17 hücre farklılaşmasını indükleyerek IFN- γ , IL-17 üretimini sağlar (84).

2.4.6.5. IFN- γ

Tip II IFN olan IFN- γ IL-12/Th1 ekseninde yer alan bir sitokindir. IFN- γ Th1 ve NK hücreler tarafından üretilir. Dendritik hücrelerden IL-1 ve IL-23'ün salınmasını uyarır, bu da

T17 ve Th22 hücre farklılaşmasını ve aktivasyonunu sağlar. Psöriatik hastaların derisine IFN- γ 'nin enjeksiyonundan sonra psöriatik lezyon oluştuğu görülmektedir. IFN- γ 'nın sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT)1 yolunu aktive ederek psöriatik derideki birçok genin ekspresyonunun aktive ettiği gösterilmiştir (85). Bununla birlikte, IFN- γ 'nın baskılanması psöriais hastalığını önemli ölçüde iyileştirmediği gösterilmiştir (86). Bununla birlikte kemokinlerin (örn. CXCL10, CXCL11) ve keratinositlerden adezyon moleküllerinin salınımını uyararak lenfositlerin inflamatuvar plaklara göçünü kolaylaştırır (75).

2.4.6.6. IL-22

IL-22, IL-10 sitokin ailesinin bir üyesidir. Psöriatik plaklarda ve hastaların serumunda arttığı ve anti-psöriatik tedavi ile azaldığı bilinmektedir (87). IL-23 uyarısı ile Th22 ve Th17 hücreleri tarafından üretilir. Keratinositler üzerinde hiperproliferasyon, farklılaşma, migrasyon ve pro-inflamatuvar sitokin ve AMP üretimi gibi birçok etkiye aracılık eder (88). IL-22'nin invivo blokajı IL-23'ün indüklediği epidermal hiperplazinin azalmasına neden olur. Psöriasis benzeri deri lezyonlu bir fare modelinde IL-23 aracılı epidermal hiperplazinin, IL-22'ye bağımlı olduğu gösterilmiştir (89). Bu veriler, IL-23/T17 yolu ile IL-22/Th22 arasındaki potansiyel karışmanın altını çizmektedir. Ancak IL-23/T17 yolunun aksine, IL-22'nin hastalık patogenezindeki rolünü destekleyen genetik veri eksikliği vardır. Ayrıca, IL-22'ye karşı hedeflenen bir insan monoklonal antikorunun (fezakinumab) denemeleri, ön analizlerin yeterli etkinliğe ulaşamadığını göstermesi nedeniyle durdurulmuştur (90). Hem genetik hem de klinik çalışmalar, IL-22'nin psöriasis patogenezini açısından beklenildiği kadar kritik rolü olmayabileceğini düşündürmektedir.

2.5. KLİNİK

Psöriasis deride eritemli, skuamlı plaklarla karakterize bir hastalıktır. Psöriatik lezyonlar vücutta çoğunlukla diz, dirsek, lumbosakral bölge, saçlı deri ve genital bölgede bulunsa da vücudun herhangi bir yerinde görülebilir. Lezyonların boyutları toplu iğne başından tüm vücudu kaplayacak kadar kadar farklı boyutlarda görülebilmektedir. Psöriasis hastalığının klinik tablosu tek tip değildir, birçok farklı formda ortaya çıkabilir ve deri dışı belirtileri de içerebilir. Sınıflandırmalar hastalığın başlangıcına veya klinik seyrine göre önerilmiştir. Psöriasis hastalığı olan bireylerde aynı anda farklı klinik tipler birlikte olabilir

(91). Psoriasis, püstüllerin varlığına veya yokluğuna göre iki ana gruba ayrılır. psoriasis vulgaris, eritrodermik psoriasis, invers psoriasis, guttat psoriasis, palmoplantar ve psoriatik artrit püstüler olmayan grupta bulunurken, püstüler olan grupta ise jeneralize ve lokalize püstüler psoriasis bulunmaktadır (92).

Tablo 1. Psoriasis Klinik Tipleri

Püstüler psoriasis	Non-püstüler psoriasis
Jeneralize püstüler psoriasis	Psoriasis vulgaris
İmpetigo herpetiformis	Eritrodermik psoriasis
Lokalize püstüler psoriasis	Palmoplantar psoriasis
- Palmoplantar püstüler psoriasis	Psoriatik artrit (PsA)
- Hallopeau'nun Akrodermatit kontinuası	İnvers psoriasis
	Guttat psoriasis

2.5.1. Psoriasis vulgaris

Psoriasis vakaların %90'ı oluşturan, en yaygın görülen tiptir. Keskin sınırlı sedefi skuamlı eritemli plaklarla karakterizedir. Psoriatik lezyonlar vücutta çoğunlukla simetrik olarak diz, dirsek, saçlı deri ve sakral bölgede lokalize olurlar (92). Çocuklarda yüz, genital ve anal bölge tutulumu daha sık görülür (93). Psoriasis hastalarında kaşıntı, yanma batma, hassasiyet, ağrı ve kanama gibi belirtiler özellikle kadınlarda olmak üzere sık görülmektedir. Saçlı deri tutulumunda benzer şekilde eritemli skuamlı plaklar mevcut olup, genellikle saçlarda herhangi bir değişikliğe yol açmaz. Saçlı deri tutulumu arttığında kulak arkalarında, ense ve yüzün periferinde, psoriyatik plaklar gözlenebilir. Plaklar saçlı deri sınırını genellikle 2 cm'den daha fazla geçmez. Skuamlar bazen saçlı deride pitiriyazis amiantasea olarak bilinen asbest benzeri bir görünüme yol açar (94).

2.5.2. Guttat psoriasis

Özellikle ailede psoriasis öyküsü olan genç erişkin ve çocuklarda ani olarak ortaya çıkmaktadır. Daha çok gövde ve proksimal ekstremitelerde yer alan hafif skuamlı eritemli papüller ile seyrederek. Lezyonların çapı çoğunlukla 1cm'den küçüktür. Bu nedenle damla anlamına gelen 'guttat' olarak isimlendirilmiştir. Guttat psoriasis olan olgularda genellikle yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyon (streptokokal farenjit gibi) öyküsü bulunur. Genellikle 3-4 ay içinde geriler (95, 96).

2.5.3. Eritrodermik psöriais

Psöriaisin bu tipinde psöriais plakları karakteristik özelliklerini kaybederler. Bunların yerine vücudun %80 inden daha fazlasında eritemli lezyonlar görülür. Ayrıca skuam, eksudasyon ve ekfoliyasyon da izlenir. Psoriasisli hastaların yaklaşık %1-3'ünde görülür (97). Deride eritem dışında ateş, üşüme-titreme, dehidratasyon, halsizlik, taşikardi, dermatopatik lenfadenopati gibi sistemik belirtiler eşlik edebilir. Artmış deri perfüzyonu sonucunda hipotermi veya hipertermi görülebilir. Eritrodermik psoriasisli hastalarda sepsis riski artmıştır. Lökositoz, eozinofili, serum CRP ve ESR artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme olabilir. Serum ürik asit düzeyinde artış, kan kalsiyum düzeyinde azalma görülebilir (98-100).

2.5.4. Palmoplantar psöriais

Palmoplantar psöriais tüm psöriais vakalarının yaklaşık %3-4'ünü oluşturmaktadır. El ve ayak tabanlarında simetrik kalın skuamli bazen eritemli plaklar şeklinde izlenir. Kalın skuamli nedenli ile keratoderma görünümü izlenebilir. Vücudun herhangi bir bölgesindeki psöriais ek olarak veya tek başına bulunabilir. Sadece el ve ayak tabanında lokalize olmasına rağmen günlük rutin aktiviteleri oldukça etkiler ve hastaların yaşam kalitesini azaltır (101).

2.5.5. Psöriyatrik artrit (PsA)

Psöriais hastalığı olan kişilerin %5-30'unda PsA gelişir, ancak bu sayının prevalansı olduğundan daha azı yansıttığını düşünenler de vardır. %10-15'inde artrit cilt semptomlarından önce ortaya çıkar. PsA görülme riski daha şiddetli psöriais hastalarında daha yüksektir. Tırnak tutulumu ile yakın ilişkisi vardır ve PsA olan hastaların %80'inde tırnak tutulumu görülür. Kadın cinsiyet, başlangıç yaşının daha genç olması, aile öyküsü, etkilenen birçok eklem ve röntgende PsA'nın erken belirtileri şiddetli PsA için risk faktörleridir (102, 103). Erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir eklem hasarını ve fonksiyon kaybını önleyebilmektedir. PsA'nın klinik bulgulara göre beş ana tipi mevcuttur. Bunlar: Mono ve asimmetrik oligoartrit, distal interfalangeal eklemlerin artrit(en yaygın tip), Romatoid artrit benzeri artrit, artrit mutilans(en az görülen tip), spondilit ve sakroileit (104).

2.5.6. İnvors psöriasis

Psöriatik plaklar inguinal, axillar, meme altı gibi deri kıvrımlarında lokalizedir. Flexural bölgede sürtünme ve nem nedeniyle skuam görülmez. Obez bireylerde daha sık görülür. Genellikle klasik tedavilere daha dirençlidir (105).

2.5.7. Jeneralize püstüler psöriasis (von Zumbusch tip)

Püstüler psöriasisin nadir görülen ciddi seyirli bir tipidir. Genellikle 40-50'li yaşlarındaki bireyleri etkiler. Var olan psoriasisten bağımsız olarak ortaya çıkabileceği gibi; psöriasis hastalarında steroid tedavisinin aniden kesilmesi, hipokalsemi, çeşitli ilaçların kullanımı, enfeksiyonlar, tahriş edici topikal tedaviler ile tetiklenebilmektedir. Yüksek ateş, halsizlik ve poliartralji gibi genel semptomlar eşlik eder. Sepsis ve böbrek, karaciğer, solunum ve kalp yetmezliği gibi komplikasyonlar nedeni ile ölümcül seyredebileceği için hızlı bir şekilde tedavi edilmelidir (106).

2.5.8. İmpetigo herpetiformis

Gebelik sırasında ortaya çıkan veya gebelikle tetiklenen jeneralize püstüler psoriasisin son derece nadir bir çeşididir. Lökositöz ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı yaygındır. Fetüs ve anne ölüm riski nedeniyle, impetigo herpetiformisli kadınlar için hızlı bir şekilde tedavinin başlatılması gerekir (107).

2.5.9. Lokalize püstüler psöriasis:

Öncelikle elleri ve ayakları tutan lokalize püstüler sedef hastalığı, iki ana klinik tablo olarak izlenir.

- Hallopeau'nun akrodermatitis continua'sı:

Lokalize püstüler psoriasisin nadir bir formudur Distal el veya ayak parmaklarını, tırnak kıvrımlarını ve tırnak yataklarını tutan, steril püstüllerle birlikte kronik, tekrarlayan, inflamatuvar bir döküntü olarak ortaya çıkar. Lokalize püstüler psoriasisin nadir bir formudur (108).

- Palmoplantar püstüler psöriasis (Barber tip):

Palmoplantar bölgede, özellikle eritematöz tenar ve hipotenar bölgelerde lokalize 2-4 mm boyutunda püstüller şeklinde görülür. Sigara içmeyle güçlü bir şekilde ilişkilidir (109).

2.6.KOMORBİDİTELER

Psöriasis kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Psöriasis patogenezinde bulunan TNF- α , IFN- γ , IL-17, IL-22, IL-23 ve IL-1 β gibi birçok proinflamatuvar sitokin psöriasis plaklarında olduğu gibi kanda da yüksek seviyelerde bulunmakta ve kronik inflamasyona neden olmaktadır. Kronik inflamasyonun psöriasis hastalığında psA, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar, böbrek hastalığı, gastrointestinal hastalıklar, enfeksiyon, malignite ve duygudurum bozuklukları gibi komorbidite riskinde artışa neden olduğu düşünülmektedir (110).

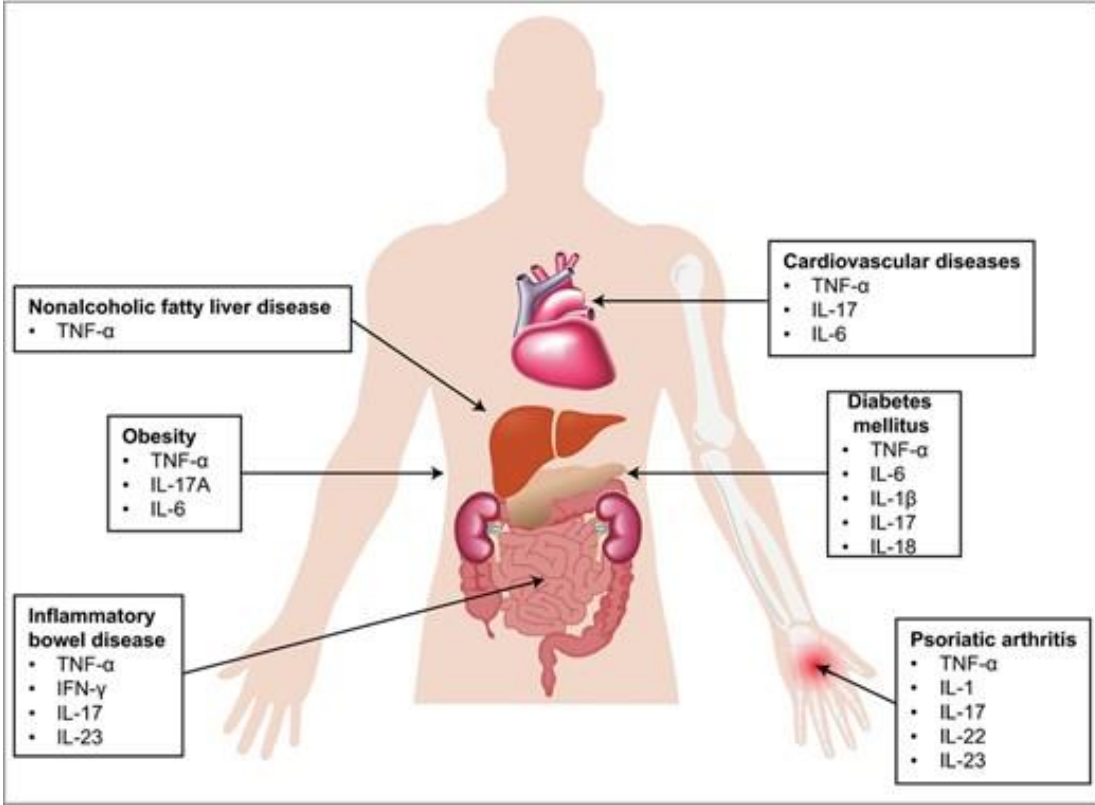
Psöriatik artrit psöriasisli hastaların %5-30'unda izlenebilen kronik inflamatuvar bir artritir. Yaklaşık %10 hastada deri bulguları izlenmeden önce de ortaya çıkabilmektedir. PsA ilerleyici ve geri dönüşümsüz eklem deformitelerine neden olabileceği için erken tanı oldukça önemlidir. (111)

Kardiyovasküler risk faktörleri psöriasis hastalarında oldukça yaygın görülmektedir ve bundan dolayı kardiyovasküler hastalıklar daha sık görülmesi beklenir. Bunun dışında psöriasis sigara, diyabet, hipertansiyon, vücut kitle indeksi ve dislipidemi gibi risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış miyokard infarktüs (MI) riski ile ilişkilendirilmiştir (112). Koroner arter hastalığının patogenezinde lokal ve sistemik inflamasyonun büyük rol oynadığı bilinmektedir. Psöriasis patogenezinde önemli bir sitokin olan TNF- α ve IL-1'in insanlarda vasküler endotel disfonksiyonuna yol açtığı izlenmiştir. Ayrıca TNF- α 'nın endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz (NOS) mRNA'sını doğrudan arttırdığı gösterilmiştir. Nitrik oksit (NO) endotel hücrelerinde serbest radikal üretimine neden olmaktadır. Endotel hücreleri uzun süre inflamasyona maruz kaldığında apoptoz hızlanır, trombüs gelişir. Yüksek TNF- α seviyelerine sahip psöriasisli hastalarda koroner arter hastalığı, pulmoner emboli ve serebrovasküler olayların sıklığı artmaktadır (111). Hipertansiyonu olan hastalar arasında yapılan çalışmalarda psöriasis hastalığı olanların olmayanlara göre daha şiddetli ve dirençli hipertansiyon olasılığının arttığı saptanmıştır (113). Aynı zamanda psöriasisin artmış hipertansiyon riski ile ilişkili olduğu izlenmiştir (114).

Diyabet riski psöriasis hastalarında geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak artmıştır (115). Ayrıca psöriasis olmayan diyabetik hastalara göre psöriasis olan diyabet hastalarında mikro ve makrovasküler komplikasyonların oranı artmıştır (116). Psöriasis

riski daha yüksek vücut kitle indeksi artmaktadır bundan dolayı obezitenin psöriasis için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (117). Metabolik sendrom santral obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipideminin birlikteliğidir. Yapılan çalışmalar, metabolik sendromun ve bireysel bileşenlerinin hem yetişkin hem de pediatrik popülasyonda psöriasis olmayan hastalara göre daha yaygın olduğunu bulmuştur (118, 119). Psöriasis ve metabolik sendrom için ortak sitokin yolları tanımlanmıştır. Fakat hem metabolik sendromlu hem de psöriasisli hastalarda hangisinin öncelik ederek diğerini tetiklediği bilinmemektedir (111).

Psöriasisin kronik hepatit, NAFLD ve alkolik karaciğer hastalığı dahil olmak üzere daha yüksek "hafif" karaciğer hastalığı prevalansı ile ilişkili olduğunu saptanmıştır (120). Psöriasis İBH ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda Crohn hastalığının Ülseratif kolitten daha güçlü ilişkili olduğu gözlenmiştir (121). Şiddetli psöriasisin yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, diyabet, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, hiperlipidemi ve nefrotoksik ilaçlar gibi geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek hastalığı için bir risk faktörü olabileceği izlenmiştir (122). Psöriasisle bağlı malignite riski belirsizliğini korumaktadır. Psöriasis hastalığı olan hastalar arasında malignite riskini değerlendiren 11 gözlemsel çalışmanın meta-analizi, melanom dışı cilt kanserleri hariç genel kanser riskinin arttığını göstermiştir (123). Şiddetli psöriasis tedavisi gören hastaların, psöriasis olmayan hastalara göre maligniteden ölme riski %41 daha fazladır (124). Psöriasis özellikle solunum yolu enfeksiyonları başta olmak üzere ciddi enfeksiyon riskinin artmasıyla ilişkili olabilir. Şiddetli psöriasisi olan hastaların, olmayan hastalara göre enfeksiyondan ölüm riski %65 daha fazladır. Psöriasis için hedefe yönelik biyolojik tedavileri ile ilişkili enfeksiyon riskinin ölçülmesine çok dikkat edilmiştir (124). Bununla birlikte, psöriasisin yalnızca kendisine bağlı enfeksiyon riski tam olarak anlaşılamamıştır. Psöriasis ve enfeksiyon arasındaki en iyi bilinen ilişki, streptokok farenjiti ile guttat psöriasis hastalığı arasındadır (125). Duygu durum bozuklukları psöriasis hastalarında sık görülmektedir. Yaşam kalitesi üzerinde büyük bir etkiye neden olduğundan anksiyete, depresyon ve intihar riskinin artması ile ilişkili bulunmuştur (126).



Şekil 1. Psöriasis patogenezinde yer alan sitokinler ve ilişkili komorbiditeler (127)

2.7.TANI

Psöriasis tanısı için çoğunlukla klinik bulgular yeterli olmaktadır. Hastaların özellikle psöriasis klasik tutulum bölgeleri olan diz, dirsek, genital bölge, saçlı deri, tırnak ve palmoplantar gibi vücut bölgelerini içeren ayrıntılı tüm vücut muayenesi yapılmalıdır. Karakteristik keskin sınırlı, eritemli, beyaz sedefi renkte skuamli plaklar izlenmektedir. Farklı klinik tiplerde klasik lezyonlarla birlikte veya tek başına klinik tipe özgü lezyonlar görülebilmektedir. Net olmayan zorlu vakalarda ise genellikle deri biyopsisi alınarak histopatolojik inceleme yapılmakta ve özgün histopatolojik bulgular tanıya yardımcı olmaktadır (128).

Bunun dışında psöriasis lezyonlarında izlenen Koebner fenomeni, Mum lekesi fenomeni, Auspitz fenomeni, Son zar fenomeni gibi bazı özel fenomenler hastalığın tanısını koymak için veya hastalığın seyrinde yardımcı olabilir (129).

2.8. HİSTOPATOLOJİ

Psöriasisde erken evrelerde papiller dermiste tortüöz genişlemiş damarlar ve ödem izlenmektedir. Hafif perivasküler lenfositik infiltrasyon da eşlik edebilir. Damarlar içerisinde bulunan nötrofil ve lenfositler epidermise ulaşırlar. Daha sonra epidermiste hızlanmış hücresel döngü nedeni ile granüler hücre tabakası kaybıyla birlikte sağlam çekirdekli keratinositlerin görüldüğü parakeratoz tümsekleri oluşur. Parakeratoz tümsekleri arasında nötrofiller bulunur. Bu nötrofil kümeleri Munro mikroabseleri olarak adlandırılır. Spinöz tabakada kalan nötrofil kümeleri ise Kogojun spongiform püstüllerini oluşturur (130). İleri evrelerde ise stratum spinözumun kalınlaşması ile düzenli akantoz izlenir. Akantoz nedeni ile reteler ve papillalar uzamıştır. Uzayan papillaların üzerinde kalan epidermisin incilmesi suprapapiller incelme olarak tariflenir. Mitotik aktivite oldukça belirgindir. Dermiste inflamatuvar infiltrat erken lezyonlara göre daha fazladır. Bu dermal infiltrat T lenfositleri, nötrofiller, makrofajlar ve Langerhans hücrelerinden oluşur (131).

Psöriasis histopatolojisi klinik tiplerine göre birtakım farklılıklar göstermektedir. Püstüler psöriasisde subkorneal nötrofil birikimi çok yoğundur, Munro mikroabseleri klasik formdaki gibi değil makroabseler şeklinde görülür. Palmoplantar püstüler psöriasisde ise klasik psöriasisden farklı olarak spongiyoz daha belirgindir. İnvers psöriasisde skuamlanma çok az olduğu için histopatolojide epidermal hiperplazi azdır, spongiyoz klasik psöriasis göre daha belirgindir. Eritrodermik psöriasisde parakeratoz vardır, hiperkeratoz azdır veya yoktur. Eritrodermik psöriasisin tanısı yalnızca patolojik inceleme konulması zordur ancak dermal papillalarda genişlemiş, kıvrıntılı damar artışı, düzenli akantoz gibi psöriasis ait bulgular ipucu olabilmektedir (132).

2.9. HASTALIĞIN ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Psöriasis ciddiyeti hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmaktadır. Klinik pratikte en sık kullanılan skora sistemi PAŞİ'dir. Psöriasis şiddeti için 0'dan 72'ye kadar tek bir skorla sonuçlanır. Vücutta baş, üst ekstremité, alt ekstremité ve gövdedeki lezyonların tutulum alanı ve eritem, deskuamasyon ve indürasyon açısından klinisyenin derecelendirilmesi ile belirlenir. Eritem, deskuamasyon ve indürasyon için verilecek değerler semptom yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, belirgin ise 3, şiddetli ise 4 olarak belirlenir. Lezyonların tutulum alanı %10'un altında ise 1, %10-29 ise 2, %30-49 ise 3, %50-69 ise 4, %70-89 ise 5, %90-100 ise 6 olarak belirlenir. Tutulum alanı ile eritem, endürasyon ve

deskuamasyon puanları çarpılır. Elde edilen skor bölgenin kat sayısı ile çarpılır. Son olarak tüm anatomik bölgeler için puanlar toplanarak PAŞİ skoru elde edilir (133).

Tablo 2. Psöriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) ölçüm tablosu:

	Baş/Boyun (0,1) *				Üst Ekstremiteler (0,2) *			
Eritem	1	2	3	4	1	2	3	4
Deskuamasyon	1	2	3	4	1	2	3	4
Endürasyon	1	2	3	4	1	2	3	4
	Gövde (0,3) *				Alt Ekstremiteler (0,4) *			
Eritem	1	2	3	4	1	2	3	4
Deskuamasyon	1	2	3	4	1	2	3	4
Endürasyon	1	2	3	4	1	2	3	4
Alan	%0	<%10	%10-29	%30-49	%50-69	%70-89	%90-100	
Alan puanı		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	

Her bir anatomik bölge için (eritem puanı + deskuamasyon puanı + endürasyon puanı)x alan puanı x bölge katsayısı hesaplanır ve tüm alanların skorları toplanarak PAŞİ skoru elde edilir.
***Alan katsayısı**

PAŞİ altın standart değerlendirme aracı olarak yaygın bir şekilde kullanılmasına rağmen birtakım sınırlamaları vardır. Elleri, tırnakları, ayakları, yüzü ve cinsel organları etkileyen semptomlar, hastalığın yaşam kalitesi üzerine olan etkisi veya eşlik eden hastalıklar hesaba katılamaz. PAŞİ doğrusal değildir bu nedenle hastalığın şiddeti hakkında daha az bilgi verir. Örneğin etkilenen yüzey alanında %9 dan %10'a gibi çok az bir artış olduğunda diğer parametreler sabit kaldığında PAŞİ iki katına çıkmış olur. PAŞİ parametrelerinin hesaplanması zaman alıcı olmaktadır. Bunun yanında dört parametre de görsel olarak değerlendirilmekte ve deneyimli dermatologlar tarafından hesaplanırsa bile kişiler arasında farklılıklar olabilmektedir. Bu sınırlamalar PAŞİ'nin tek başına psöriasis şiddet değerlendirmesinde yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir (134, 135).

Hastalığın şiddetini değerlendirmek için vücut yüzey alanı (BSA) da kullanılabilir. Erişkinlerde; bacakların her biri %18, gövde %36, baş/boyun ve her bir kol %9, genital bölge ise BSA'nın %1'ini oluşturur. Hastanın kendi avuç içi vücut yüzeyinin %1'ini oluşturmaktadır. BSA'nın %10'dan geniş olduğu tutulumlar orta-şiddetli hastalık göstergesi olarak kabul edilir (136).

Hızlı ve kolay bakılabilen bir diğer yöntem ise hekimin global değerlendirmesidir (PGA). Bu yöntemde hastalık aktivitesi hiç lezyon yok (0), neredeyse hiç lezyon yok (1), hafif (2),

orta (3), şiddetli (4), çok şiddetli (5) olarak değerlendirilir. Bunun benzeri, hastanın kendi hastalık şiddetini değerlendirmek için uyguladığı ve hastalık şiddetini, 0 (hiç lezyon yok), 4 (çok şiddetli) arasında değerlendirdiği, hastanın global değerlendirmesidir (HGD) (137).

Bunların yanında psöriasis özü olmamakla birlikte, günlük pratikte sık kullanılan hasta bazlı ölçek, dermatolojik yaşam kalitesi indeksidir (DYKİ). On sorudan oluşur ve skoru 0-30 arasında değişir. Skorun 10'dan büyük olması yaşam kalitesinin ciddi boyutta etkilendiğine işaret eder. Kısa sürede ve kolay bir şekilde tamamlanabilen geçerliği gösterilmiş bir ölçek olmasına karşın, PAŞİ ile korelasyonu iyi olmayabilmektedir (138).

2.10. TEDAVİ

Psöriasis yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen kronik sistemik bir hastalıktır. Psöriasis tedavisi kutanöz tutulumların yanı sıra eşlik edebilecek sistemik komorbiditelere ve ek psikososyal sorunlara da yönelik olmalıdır. Tedavide asıl hedef var olan semptomların giderilmesi, relapsların önlenmesi ve hastanın yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Psöriasis tedavisinde kullanılan topikal, fototerapi ve sistemik birçok tedavi seçeneği bulunmaktadır. Uygun tedavi yöntemleri hastalığın klinik tipine, şiddetine ve hastalığa eşlik eden komorbiditelere göre seçilmektedir. Bunun yanında seçilecek tedavinin yan etki profili ve hastanın istekleri de dikkate alınmaktadır. Hafif şiddetli olgularda topikal tedaviler yeterli olurken orta ve ağır şiddetli olgularda sistemik tedaviler tercih edilmektedir (139).

2.10.1. Topikal Tedavi

Psöriasisli hastaların yaklaşık %80'inde lokalize, genellikle hafif-orta şiddette hastalık görülür. Vücut yüzey alanı < %10, PAŞİ < 10, DYKİ < %10 olması hafif tip olarak değerlendirilmekte ve bu hastalar için güncel kılavuzlarda ilk basamak topikal tedavidir. Kortikosteroidler, D vitamini analogları, A vitamini türevleri (tazaroten), kalsinörin inhibitörleri, antralin ve katran gibi çeşitli topikal tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Ayrıca nemlendiriciler, salisilik asit (%3-10) ve üre (%3-10) içeren topikal preparatlar da tedaviye yardımcı olmaktadır. Kullanılan araçlar arasında merhemler, kremler, losyonlar, jeller, spreyler ve köpükler yer almaktadır (140, 141).

2.10.1.1. Nemlendirici ve Emolyenler

Psöriasis olgularında kuru cilt yaygındır. Derinin kuru olması iritasyonu arttırmaktadır. Nemlendirici ve emolyenler kuru cildi nemlendirir, deskuamasyonu azaltır, kaşıntıyı azaltırlar ve diğer topikal ajanların penetrasyonunu arttıırırlar. Bunların yanında hiperproliferasyonu ve diferansiyasyonu normalleştirir, antienflamatuvar etki gösterirler. Krem, merhem ve losyonlar şeklinde bol miktarda ve sık kullanılmalıdır. Vazelin, parafin ve mineral yağlar bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır (142).

2.10.1.2. Üre

Üre transepidermal su kaybını azaltır ve keratinosit farklılaşmasını indükler. Kserozis ve hiperkeratozun belirgin olduğu durumlarda yardımcı olarak kullanılabilir (143).

2.10.1.3. Antralin

Antralin stabil plak psöriasis lezyonlarında etkilidir. Kısa temas antralin tedavisi olarak kullanılabilir. Etki mekanizması net olmamakla birlikte serbest radikallerin oluşumu ile keratinosit proliferasyonunu azaltır, T hücre aktivasyonunu önler ve hücre diferansiyasyonunu normalleştirir. En sık görülen yan etkisi doza bağlı cilt tahrişidir (144, 145).

2.10.1.4. Katran

Kömür katranı kronik plaklarda, palmoplantar ve saçlı derideki psöriasis lezyonlarında monoterapi veya sistemik ve diğer topikal ajanlarla kombine kullanılabilir. Yan etkiler arasında kötü koku, giysilerin lekelenmesi, kontakt dermatit, yanma batma ve kızarıklık mevcuttur. Bunun yanında kömür katranına maruz kalma bilinen bir kanserojendir. Yan etkiler ve alternatif topikal tedavilerin bulunması kullanımı kısıtlamaktadır (146, 147).

2.10.1.5. Salisilik asit

Psöriais topikal tedavisinde özellikle kalın pullu plaklarda uzun yılladır keratolitik olarak kullanılmaktadır. Topikal kortikosteroidler ve topikal kalsinörin inhibitörlerinin psoriatik plaklarda emilimlerini attırmak için kombinasyon şeklinde de kullanılabilir. Yan

etkiler arasında metabolik asidoz, kulak çınlaması, merkezi sinir sistemi semptomları ve akut sistemik intoksikasyon bulunur. Bu semptomlar özellikle çocuk hastalarda geniş yüzeylerde uygulamalar sonrasında ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle vücut yüzey alanının %20'nden fazlasına uygulanmamalıdır (148).

2.10.1.6. Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler hafif hastalıkta monoterapi olarak veya orta-şiddetli hastalıkta sistemik tedavilere yardımcı olarak kullanılmaktadır. Kortikosteroidler antiproliferatif, antienflamatuvar, vazokonstriktif ve immünosupresiftir. Lokal yan etkileri arasında atrofi, telenjektazi, stria, follikülit, akne, purpura yer alırken sistemik yan etkiler arasında ise hipertansiyon, cushing sendromu, osteoporoz, katarakt, glokom, diyabet, avasküler nekroz gibi durumlar yer almaktadır. Sistemik yan etkiler nadiren görülmekle birlikte özellikle çocuklarda geniş yüzeylerde kullanıldığında risk artmaktadır. Etki güçlerine göre 4 sınıfa ayrılırlar. Hafif (sınıf 4), orta güçlü (sınıf 3), güçlü (sınıf 2) ve çok güçlü (sınıf 1). Genel olarak çocuklarda ve intertrijinöz, yüz ve genital gibi kortikosteroid yan etkilerine duyarlı bölgelerde potansi daha az olanlar tercih edilmektedir (149).

2.10.1.7. Kalsinörin inhibitörleri

Başlangıçta atopik dermatit tedavisinde kullanılırken günümüzde topikal kortikosteroid yan etkilerine duyarlı olan yüz, boyun, flexural ve genital bölgeler gibi alanlarda psoriatik plaklar için endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır. Takrolimus ve pimekrolimus kullanımı ile bildirilen yanma batma hissi dışında uzun süreli kullanımlarında teorik olarak kanser riski mevcuttur. Bu nedenle uzun süre ve geniş yüzey alanlarında kullanılmamaktadır (150).

2.10.1.8. Topikal Retinoidler (Tazaroten, Beksaroten)

Psöriasis topikal tedavisinde sentetik olarak geliştirilmiş ilk retinoid tazarotendir. Genellikle topikal kortikosteroid ve kalsipotrien ile kombine kullanılmaktadır. Tırnak psöriasisi tedavisinde oklüzyon şeklinde etkili kullanılmaktadır. Keratinositlerin hücre zarı üzerindeki β ve γ retinoik asitlere seçici olarak bağlanır. En sık görülen yan etkisi lokal tahriştir. Eş zamanlı topikal kortikosteroidlerin kullanımı, kısa temas ve aralıklı kullanım ile yan etkiler azaltılır (151, 152). Beksaroten ise nükleer retinoid X reseptörüne seçici olarak

bağlanır. Psöriasis tedavisinde monoterapi veya dbUVB tedavisi ile kombinasyonu etkili bulunmuştur (153).

2.10.1.9. D Vitamini Analogları

Kronik plak psöriasisin tedavisinde topikal olarak kullanılmaktadır. Saçlı deri ve tırnak psöriasisinde de faydalıdır. Monoterapi şeklinde veya topikal kortikosteroidlerle kombine kullanılabilirler. Kalsipotrien, kalsitriol ve takalsitol olmak üzere 3 preparatı mevcuttur. En sık yan etkileri cilt tahrişi, eritem ve ödemdir. Uzun süreli kullanımda yan etkiler azalır (154, 155).

2.10.2. Foto(kemo)terapi Seçenekleri

Psöriasis tedavi seçenekleri arasında fototerapinin oldukça önemli bir yeri vardır. Uzun süredir kullanıldığı için güvenlik profili oldukça iyidir. Önemli yan etkilerinden foto yaşlanma ve fotokarsinogenez kümülatif toplam psoralen ultraviyole A (PUVA) dozu ile ilgili bulunurken, dbUVB ile yapılan çalışmalarda fotokarsinogenez ile ilişki gösterilmemiştir. Vücut yüzey alanının %10'undan fazla tutulum olan veya şiddetli palmoplantar psoriasis veya şiddetli saçlı deri psoriasis olan olgularda sistemik tedavilerden önce fototerapi kullanımı önerilmektedir. Fakat yeni biyolojik ajanların ortaya çıkışı, fotokarsinogenezden kaçınma isteği ve uygulama zorlukları nedeni ile psöriasis için kullanımı son yıllarda azalmıştır (156, 157).

2.10.2.1. Dar Bant UVB

UVB ışını keratinosit, melanosit, Langerhans hücrelerindeki endojen kromoforlar (keratin, melanin, kollajen, ürokanik asit, nükleer DNA gibi) tarafından absorbe edilmekte ve fotokimyasal reaksiyonlar gelişmektedir. Bu şekilde antiproliferatif, antiinflamatuvar, immünespresif, immünmodülatör etkileri ortaya çıkmaktadır. Fototerapi tedavi öncesinde hastaların bireysel UV duyarlılıkları, UV kabininde durup duramayacakları sorgulanmalı ve hastalara tedavi hakkında genel bilgilendirme yapılmalıdır (158, 159). Fototerapi psöriasis için haftada 2-3 kez uygulanması etkilidir. Topikal (kortikosteroid, kalsipotriol) veya sistemik (asitretin) tedavilerle kombine edilebilmektedir. En sık görülen yan etkiler eritem, kaşıntı, yanma-batma hissi, herpes simpleks reaktivasyonu, ve kserosisdir. Çocuklarda, gebe

ve emzirenlerde kullanılabilmesi önemli bir özelliğidir. Dikkat edilmesi gereken bir nokta 200 tedaviden fazla uygulama yapılan hastaların tüm hayatları boyunca, rutin deri kanseri muayenesi yapılmalıdır. Yaşam boyu UVB ile tedavi 350 seansı aşmamalıdır (158).

2.10.2.2. Psoralen Ultraviyole A (PUVA)

Psoralen gibi bir foto-duyarlandırıcı ile uzun dalga boylu (320-400 nm) UVA ışığının kombinasyonu olup dermatolojik birçok hastalığın ve psöriasisin tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemidir. PAŞI'nin yüksek olduğu veya dbUVB tedavisine yanıtın az olduğu durumlarda tercih edilebilmektedir. Sistemik kullanımın yanısıra topikal ya da banyo PUVA uygulamaları sistemik toksisitenin önlenmesi açısından kullanılabilir. Eritem, ödem, kserozis, çillenme, herpes virüs aktivasyonu akut yan etkiler arasındadır (160). Bunun yanında psoralene bağlı gastrointestinal bulgular görülürken karaciğer toksisitesi nadirdir. Kronik yan etkiler ise fotoyaşlanma, telenjektazi, lentigolarda artış, aktinik keratoz oluşum riskinde artıştır. Ayrıca uzun dönem ve yüksek doz PUVA tedavisi alan olgularda melanom dışı deri kanser riskinde artış görülmektedir. PUVA psöriasis için daha etkin bir tedavi olmasına rağmen gebe ve çocuklarda kullanılabilmesi sistemik ilaç alınmadan uygulanabilmesi ve karsinojenik etkilerin daha az olması nedeni ile dbUVB ilk basamak fototerapi seçeneği olarak kabul edilmektedir (161).

2.10.3. Sistemik Tedavi

Orta-şiddetli psöriasis hastalığında sistemik tedavi endikasyonu vardır. Bunun yanında hafif şiddetli psöriasisde topikal tedaviye veya fototerapiye yanıt alınamayan olgularda, genital, saçlı deri, tırnak, yüz tutulumu gibi durumlarda, psöriatrik artrit ve dermatolojik yaşam kalite indeksinin anlamlı oranda azaldığı durumlarda da sistemik tedavi gerekmektedir (162). Sistemik tedaviler konvansiyoneller ve biyolojik ajanlar olarak sınıflandırılmaktadır. Asitretin, metotreksat, siklosporin konvansiyonel tedaviler arasında yer alır. TNF- α inhibitörleri (Etanercept, Adalimumab, Certolizumab pegol, İnfliximab), IL-12/23 inhibitörü (Ustekinumab), IL-17 inhibitörleri (İxekizumab, Sekukinumab, Bimekizumab, Brodalumab) ve IL-23(Risankizumab, Guselkumab, Tildrakizumab) inhibitörleri biyolojik ajan sınıfında yer almaktadır.

2.10.3.1. Metotreksat

Metotreksat psöriasis tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Dihidrofolat redüktazı inhibe eden folik asit antagonistidir, nükleotid sentezini inhibe ederek DNA sentezini azaltır, hızlı çoğalan hücrelerin proliferasyonunu ve mitozu önler. Parenteral ve tablet formları bulunan metotreksat haftalık 7,5-25 mg dozlar halinde uygulanmaktadır. Metotreksata yanıt 4-8 haftada gözlenir ve PAŞİ 75 yanıtına ise 16. haftada %35-75 oranında ulaşılmaktadır (163). Metotreksat immün baskılayıcı bir ajan olduğundan tedavi öncesi ayrıntılı öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Tam kan sayımı, ESR, CRP, tam idrar tetkiki, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, hepatit paneli ve kadınlarda gebelik testi istenmelidir (164).

Yan etkiler sıklıkla doz bağımlıdır. En yaygın olanlar bulantı, halsizlik, saç dökülmesi daha az görülenler; transaminazlarda yükselme, kemik iliği baskılanması, pnömoni; seyrek olarak ortaya çıkan yan etkileri, nefrotoksisite, karaciğer fibrozu ve sirozdur. Yan etkileri önlemek için tedavi ile birlikte metotreksat alınan günler haricinde 1-5 mg/gün folik asit kullanılması önerilmektedir. Karaciğer fibrozundan korunmak için kümülatif doz 3,5-4 gr'a ulaşıldıktan sonra karaciğer biyopsisi yapılması veya ilacın kesilmesi/değiştirilmesi tavsiye edilmektedir. Teratojen etkilerinden dolayı gebe kadınlarda kullanılmamalıdır. Bunun yanında metotreksat kullanılması planlanan kadın ve erkeklerde kontrasepsiyon yapılmalı ve ilaç bırakılmasından sonra en az 3 ay kadar devam edilmelidir (165).

2.10.3.2. Asitretin

Asitretin, etretinatın aktif metaboliti olup sentetik aromatik bir retinoiddir. Asitretinin etki mekanizması net olmamakla birlikte keratinosit proliferasyonda azalma, antiinflamatuvar, immün modülatör ve anijiojenik gibi etkilerinin olduğu bilinmektedir. Genellikle 20-30 mg/gün olarak tedaviye başlanıp 75 miligrama kadar çıkılıp idamede 25-50 mg/gün olarak kullanılması önerilir. Fakat 40-45 mg/gün üzerindeki dozlar yan etkiler nedeni ile tolere edilememektedir. Yan etkiler doza bağımlıdır ve kseroz, keliit, saç dökülmesi, halsizlik, kas ağrıları, baş ağrısı, hiperlipidemi, karaciğer enzimlerinde artış, depresyon ve intihara eğilim bunlar arasındadır (166). Gebelikte kontrendikedir ve doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanımından 3 yıl sonrasına kadar kontrasepsiyon önerilmektedir. Asitretinin psöriasis vulgariste tek başına metotreksat, siklosporin ve biyolojik ajanlara kıyasla etkinliği daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle PUVA, dbUVB ve

topikal tedavilerle kombine şekilde kullanımı önerilmektedir (167). Asitretin eritrodermik ve püstüler psöriasisde tercih edilecek ilk seçeneklerdendir. İmmünsüpresif bir ajan olmadığından aktif enfeksiyon, malignite veya immünsüpresyon varlığında hastalarda kullanılabilmesi avantaj sağlamaktadır (166, 168).

2.10.3.3. Siklosporin

Siklosporin, orta-şiddetli plak psoriasisde hızlı etki gösteren ve oldukça etkili bir tedavi seçeneği olan kalsinörin inhibitörüdür. Siklosporin psöriasis patogenezinde aktif rol alan T-lenfositleri selektif olarak etkiler bunun sonucunda başta IL-2 olmak üzere birçok sitokin üretiminin bozulmasına neden olur. Plak psöriasis yanında püstüler, eritrodermik, tırnak psoriasis ve psoriyatik artrit de kullanılmaktadır. 2,5-3 mg/kg/gün dozunda kullanılmasını önerilen siklosporinin etkinliği doza bağlı olup doz arttıkça etkinlik artmaktadır. 5 mg/kg/günden daha yüksek dozlarda toksisite riski arttığı için önerilmemektedir (169). Yan etkiler doza bağımlıdır. En ciddi yan etkiler nefrotoksisite, hipertansiyon, malignansi ve enfeksiyon gelişimidir. Mukokutanöz yan etkiler arasında gingival hiperplazi, hipertrikoz yer alır. Siklosporin laboratuvar anormalliklerine (hipergilsemi, hipomagnezemi, hiperkalsemi), gastrointestinal ve nörolojik bozukluklara da neden olabilir. Bunların yanında daha önce PUVA tedavi öyküsü olan hastalarda nonmelanotik deri kanseri riskinde artış olabilmektedir. Yan etkileri nedeni ile siklosporinin uzun süreli kullanımından kaçınılmakta ve hızlı etkisi nedeni ile çoğunlukla başka bir ajana geçiş sürecinde kısa süreli kullanılmaktadır (170-172).

2.10.3.4. Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ajanlar konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen bu tedavileri tolere edilemediği veya istenilen düzeyde tedavi yanıtının alınmadığı orta-şiddetli psöriasis ve PsA hastalığında kullanılmaktadırlar (173). Psöriasis patogenezinde rol alan spesifik sitokinleri (TNF- α , IL-17, IL-23, IL-12/23) hedef alırlar. Konvansiyonel ajanlar gibi genel bir immün baskılamaya neden olmadıkları için hem güvenli hem de daha etkin bir şekilde psöriasis tedavisinde kullanılmaktadırlar (174). Biyolojik tedavi planlanan hastalara ilaç etkileri ve yan etkileri ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmeli hastalardan mutlaka bilgilendirilmiş onam alınmalıdır. Bunun yanında ayrıntılı fizik muayene yapılmalı ve hastalardan ayrıntılı ilaç, ek hastalık öyküsü alınmalıdır. Alınan anamnezde herhangi bir akut ve kronik enfeksiyon, tüberküloz, demiyelinizan hastalık veya malignite varlığı araştırılmalıdır (175).

Tedavi öncesinde ve tedavi sırasında belirli aralıklarla hemogram, ESR, CRP, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, B-hcG (kadınlarda), hepatit paneli, HIV gibi laboratuvar testleri istenmeli sonuçlar incelenmelidir. Tüm biyolojik tedavi kullanılması planlanan hastalara tüberküloz taraması için PPD testi yapılmalıdır. IL-17 inhibitörleri (Brodalumab, İxekizumab veya Sekukinumab) kullanımı planlanan İBH'ı olan hastalarda gastroenteroloji uzmanından görüş alınmalıdır. Biyoloji tedaviler sırasında canlı aşı yapılmaması konusunda hastalar bilgilendirilmelidir (176).

2.10.3.4.1 TNF- α İnhibitörleri

TNF- α keratinositler, makrofajlar ve T lenfositleri tarafından üretilir. IL-1, IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin üretimini uyarmakta ve birçok proinflamatuvar sitokinle sinerjistik etki yapmaktadır. Aynı zamanda endotel hücreler ve keratinositler üzerinde adezyon moleküllerinin oluşumunu artırarak psöriasis plaklarına lökosit infiltrasyonunu sağlamaktadır. Psöriatik ciltte ve PsA'li hastaların sinovyal sıvısında yüksek oranda TNF- α bulunmaktadır. TNF- α seviyeleri psöriasis ciddiyeti ile ilişkilidir. Anti-TNF ajanlar ile psöriasis ve PsA'li hastaların semptomların iyileştiği bilinmektedir (177). TNF- α yolağının inhibisyonu sonucunda psöriasis ve psöriatik artrit patofizyolojisinde inflamasyon kaskadı bozulmuş olur. TNF- α aynı zamanda NK/CD8 lenfosit aracılı hücre yıkımında görev aldığından TNF- α inhibitörü ajanların tedavide kullanılması planlanan hastalar enfeksiyon ve malignite gelişim riski açısından takip altında tutulmalıdır. TNF- α inhibitörleri ciddi ve aktif enfeksiyonu olan hastalarda kontrendikedir. Tedavi öncesinde tüberküloz reaktivasyonu için PPD testi ve hepatit B reaktivasyon riski açısından hepatit B taraması yapılmalıdır. Tedavi planlanan hastalar konjestif kalp yetmezliği ve demiyalinizan hastalıklar açısından ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalı ve bu hastalıkların öyküsü olan hastalara tedavi başlanmamalıdır (178).

Anti-TNF ajanları psöriasis dışında İBH ve inflamatuvar kas-iskelet sistemi hastalıklarında sık kullanılmaktadır. Anti-TNF ajanları kullanan hastalarda %1,5-5 oranında paradoksal psöriasis tetiklenebilmektedir. Olguların %52'si palmoplantar püstüloz, %49'u plak tipi ve %15'i guttat psöriasis şeklindedir. Potansiyel mekanizmanın IFN- α üretimimin artması olduğu düşünülmektedir. Tedavisinde psöriasis için kullanılan topikal veya sistemik ilaçlar kullanılabilir (179).

2.10.3.4.1.1 İnfliximab

İnfliximab, TNF- α moleküllerine bağlanan bir insan IgG1-alfa sabit bölgesinden oluşan (fare/insan) kimerik bir monoklonal antikordur. Yetişkinlerde psöriasis, PsA, romatoid artrit ve ankilozan spondilit tedavisi için onaylanmıştır. Hastanın kilosuna göre 5 mg/kg şeklinde hesaplanır iki saatlik intavenöz infüzyonla verilir. 0., 2., ve 6. haftalarda uygulanan indüksiyon tedavisini takiben, 8 haftada bir idame tedavi şeklindedir (180).

Hastaların yaklaşık %80'inde 10. haftada PAŞİ 75'e %57'sinde ise PAŞİ 90'a ulaşılmıştır ve bu yanıt oranı 24. haftada devam etmiştir. Klinik yanıtın hızlı olması İnfliksimab için önemli bir özelliktir fakat zaman içerisinde antikor gelişimine bağlı klinik etkiye azalma görülebilmektedir. Tedavinin 50.haftasında PAŞİ 75'e ulaşan hastaların oranı %61'e gerilerken PAŞİ 90'a ulaşanların %45'e gerilediği izlenmiştir (181). İnfliksimab'a bağlı en sık yan etkiler klinik çalışmalarda %20 oranında görülen infüzyon sonrası reaksiyonlardır. Bunlar ateş, ürtiker, kan basıncı değişiklikleri ve nadiren anafilaksidir. Yan etkileri önlemek için infüzyon öncesi antipiretik, antihistaminik ve sistemik steroid gibi profilaktik uygulamalar yapılmaktadır. Konjestif kalp yetmezliği, şiddetli hepatik reaksiyonlar, tüberküloz reaktivasyonu, lupus benzeri sendrom ve invazif fungal enfeksiyonlar görülebilecek daha ciddi yan etkiler arasındadır. Tüberküloz ve benzeri granulatöz enfeksiyon gelişme riski Etanersept'e kıyasla daha erken dönemde gelişebilmekte ve 2 kat daha yüksek oranda izlenmektedir. Yine TNF- α inhibitörlerinden daha sık hepatotoksiteye neden olmaktadır. Karaciğer enzim düzeyleri normalin 5 katından fazla ve sarılık belirtileri olan hastalarda İnfliksimab tedavisi kesilmelidir (182).

2.10.3.4.1.2. Sertolizumab Pegol

TNF- α 'yı doza bağlı bir şekilde inhibe eden bir polietilen glikole (PEG) konjuge edilmiş, yalnızca Fab içeren insansı antikordur. Orta-şiddetli psöriasis yanında, romatoid artrit, Crohn hastalığı, psoriatik artrit, ankilozan spondilit gibi hastalıklar için de onay almıştır (183). Ağırlığı 90 kg'ın üzerindeki hastalar için yükleme dozu olmadan her 2 haftada bir 400 mg subkutan enjeksiyon, 90 kg'ın altında olan hastalar için yükleme dozu 0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg ve ardından her 2 haftada bir 200 mg subkutan enjeksiyondur. Kullanan hastaların %81,6'sı 16. haftada PASI 75'e ulaşmıştır. Sertolizumab pegolün gebelik ve emzirmede kullanılabilmesi önemli bir özelliğidir (184). Klinik çalışmalarda güvenlik profili diğer TNF- α inhibitörleri ile benzerdir. Enjeksiyon yeri reaksiyonları, hafif veya orta şiddette

nazofarenjit, karaciğer enzim yüksekliği, diyare, baş ağrısı ve herpes virüs enfeksiyonları sık görülen yan etkiler arasındadır. Ciddi yan etkiler arasında pnömoni ve HIV enfeksiyonu yer almaktadır. Tüberküloz reaktivasyonu bildirilmemiştir (185).

2.10.3.4.1.3. Adalimumab

Adalimumab TNF- α 'yı spesifik olarak bloke eden rekombinant tamamen insan monoklonal bir antikordur. Yetişkin ve pediatrik psöriasis, psöriatik artrit, romatoid artrit, juvenil idiyopatik artrit, ankilozan spondilit, yetişkin ve pediatrik Crohn hastalığı, Ülseratif kolit, Hidradenitis suppurativa ve üveit gibi birçok hastalıkta kullanımını mevcuttur (186). Yetişkinlerde Adalimumab yükleme dozu, 0. haftada 80 mg ve 1. haftada 40 mg, ardından idame olarak 2 haftada bir 40 mg subkutan enjeksiyondur. Adalimumab ile tedavi edilen hastaların 16. haftada %71'i en az PASI 75'e ulaşmıştır. İnfliksimab'a benzer şekilde nötralizan antikör gelişebilmektedir ve bu durumu engellemek için metotreksat ile birlikte kullanılması önerilir (187). Adalimumab PsA hastalığında, tırnak, saçlı deri ve palmoplantar tutulumu olan hastalarda da etkili ve güvenli bir seçenektir (188).

Yan etkiler arasında ilk aylarda özellikle enjeksiyon yeri reaksiyonları görülebilir. Diğer sık görülen yan etkiler baş ağrısı, nazofarenjit, rinit, bronşit, bulantı, trigliserit artışı, dispepsi, üriner sistem enfeksiyonları ve yorgunluktur. Diğer TNF- α inhibitörlerinde olduğu gibi karaciğer enzim düzeylerinde artış görülebilir (189). Romatoid artrit için Adalimumab kullanan hastalarda fungal pnömoni, septik artrit gibi ciddi enfeksiyonların riskinde iki kat artış izlenmiştir. Melanom dışı deri kanserleri riskinde de artışa rastlanmıştır. Tüberküloz enfeksiyonu riskinde artışa rastlanmamıştır ve olguların çoğu tedavinin ilk 8 ayında latent tüberküloz reaktivasyonu şeklindedir (190).

2.10.3.4.1.4. Etanersept

IgG1'in Fc kısmı ile kaynaşmış bir rekombinant insan TNF- α reseptör füzyon proteindir. Aynı zamanda TNF- β 'ya da bağlanır. Orta ila şiddetli yetişkin ve pediatrik psöriasis, psöriatik artrit, romatoid artrit, juvenil romatoid artrit ve ankilozan spondilitin tedavisi için onay almıştır. Psöriastide doz şeması ilk 12 hafta boyunca haftada iki kez 50 mg, ardından haftada bir kez 50 mg subkutan enjeksiyondur. Tedavini ilk üç ayı boyunca, hastaların %49'u 12. haftada PASI 75'e ulaşmıştır. Bu etki henüz yeni biyolojik ajanların olmadığı zamanlarda yüksek bulursa da günümüzde yeni ajanlara kıyasla düşük olduğu

görülmektedir (191). En sık görülen yan etkiler enjeksiyon yeri reaksiyonları, üst solunum yolu semptomları ve baş ağrısıdır. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları hastaların % 14 ünde izlenmekte ve tedavinin ilk aylarında ortaya çıkmaktadır. Bu reaksiyonlar çoğunlukla hafiftir ve ilacın kesilmesini gerektirmez. Etanersept 20 yıldır güvenlik açısından şüphe oluşturmaması ile 4 yaşa kadar pediatrik hastalarda onay alan ilk biyolojik ajandır. Aynı zamanda geriatric hastalarda da iyi bir güvenlik profiline sahiptir ve diğer TNF- α inhibitörlerine kıyasla daha az tüberküloz riski vardır (191, 192).

2.10.3.4.2. IL-17 İnhibitörleri

Th17 hücrelerinin temel efektörü olan sitokin IL-17'nin psöriasis ve PsA patogeneğinde önemli rol aldığı bilinmektedir. Th17 ve IL-17 keşfi ile bu yolağı hedefleyen biyolojik ajanlar geliştirilmiştir (193). Bu grupta Sekukinumab, İksevizumab, Brodalimumab ve Bimevizumab bulunmaktadır.

2.10.3.4.2.1. Sekukinumab

Psöriasis tedavisinde seçici olarak IL 17A'yı inhibe eden bir insan monoklonal antikorudur. Önerilen doz şeması 1, 2, 3 ve 4. haftalarda 300 mg yükleme şeklinde başlanıp idame olarak ayda bir 300 mg subkutan enjeksiyon şeklinde devam edilmesidir. 300 mg Sekukinumab ile tedavi edilen hastalarda 12. haftada PAŞİ 75 değerine ulaşıldığı ve bu etkinin 52. haftada %80 hastada devam ettiği gösterilmiştir (194). Toplam 77 çalışmayı inceleyen kapsamlı bir meta analizde IL-17 inhibitörleri (Sekukinumab, İksevizumab ve Brodalimumab) ve IL-23 inhibitörleri (Guselkumab, Risankizumab) sırasıyla diğer IL-23 inhibitörü olan Tildrakizumab'tan, IL12/23 inhibitörü olan Ustekinumab'tan, tüm TNF- α inhibitörlerinden ve biyolojik olmayan konvansiyonel tedavilerden daha etkili olduğu görülmüştür (195). PsA'da Adalimumab ile karşılaştırmalı bir çalışma Sekukinumab ve Adalimumab'ın klinik yanıtlarının 52. haftada benzer olduğunu ortaya çıkarmıştır (196). Sekukinumab kullanan hastalarda en sık görülen yan etkiler arasında üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, baş ağrısı, ishal ve kutanöz kandida enfeksiyonları vardır. Bu yan etkiler çoğunlukla hafiftir ve tedavi kesmeyi gerektirmez. Nötropeni de yan etkiler arasındadır fakat çoğunlukla hafif ve geri dönüşümlü olarak izlenmiştir. Biyolojik ajan kullanan hastalarda gelişme riski artan latent tüberküloz aktivasyonu ise Sekukinumab kullanan 12.319 hastanın 5 yıllık takibini içeren bir çalışmada hiçbir tüberküloz aktivasyonu

bildirilmemiştir (197). IL-17 antagonistlerinin İBH'ı tetikleyebileceği veya şiddetlendirebileceğine dair uyarılar bulunduğundan bu konuda dikkat edilmesi önerilmektedir (198).

2.10.3.4.2.2. İksekizumab

İksekizumab, interlökin (IL)-17A'yı inhibe eden insanlaştırılmış bir immünoglobulin G4 monoklonal antikorudur. Sekukinumaba (diğer IL-17 inhibitörü) kıyasla IL-17'ye olan afinitesinin in vitro olarak 50-100 kat daha fazladır. İksekizumab için önerilen doz şeması 12 haftaya kadar her iki haftada bir 160 mg subkutan enjeksiyonluk yükleme dozun ardından idame tedavide ayda bir 80 mg subkutan enjeksiyondur. İksekizumab kullanan hastaların %80'inde lezyonların neredeyse tamamen gerilediği görülmüştür (199). İksekizumab'ın Adalimumab ile PsA'ya karşı klinik etkilerini karşılaştıran bire bir çalışmada bu iki ilaç 24. haftada benzer etkinlik göstermiştir (200).

Klinik araştırmalarda görülen en sık yan etki %16,8 oranında görülen enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır. Üst solunum yolu enfeksiyonu, bulantı, dermatofit enfeksiyonları da sık görülen yan etkiler arasındadır. İksekizumab kullanan hastalarda görülen enfeksiyonların (nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, kandida) çoğu hafif-orta şiddette olup tedavi kesilmesini gerektirmezler. Tüberküloz riski arttırdığına dair bir kanıt yoktur. İBH riskinin arttırdığı düşünülmektedir fakat İksekizumab kullanan hastalarda yeni başlangıçlı İBH insidansı 1000 hastada 1'den azdır (201). İksekizumab kullanan hastalarda yükleme döneminde hastaların %7,0 ve 2,1'inde evre 1 ve 2 nötropeni görülürken, bu oran plasebo kullananların %2,9 ve %0,3 ve Etanersept kullananların %9,0 ve 3,3'ünde gözlenmiştir. İksekizumab kullanan hastalarda gelişen nötropenini plaseboya göre enfeksiyon riskini arttırmamıştır (202). Hastaların %9-17'sinde antikor gelişimi bildirilmesine rağmen tedaviye yanıtta azalma izlenmemiştir (203). İksekizumab'ın önemli bir avantajı, diğer biyolojik tedavilerden daha hızlı etki göstermesidir. Bunun yanında diğer tüm biyolojik ajanlarda olduğu gibi enfeksiyon riski yüksek olan kişilerde dikkatli kullanılmalı, tedavi öncesinde tüberküloz taraması için PPD testi yapılmalı ve tedavi sırasında canlı aşılardan kaçınılmalıdır (204).

2.10.3.4.2.3. Brodalumab

Brodalumab, IL-17 reseptörü A'yı bloke eden ve IL-17A, IL-17F, IL-17A/F ve IL-17E'nin (ayrıca IL-25 olarak da bilinir) biyolojik aktivitelerini inhibe eden bir insan monoklonal antikorudur. IL-17 reseptörünün tamamını bloke eden tek biyolojiktir. Orta ila şiddetli plak sedef hastalığının tedavisinde endikedir. Önerilen doz şeması yükleme için 0, 1 ve 2. haftalarda 210 mg subkutan enjeksiyon, idamede ise her 2 haftada bir 210 mg subkutan enjeksiyondur. Brodalumab'ın etki başlangıcı çok hızlıdır ve etkinliği çok yüksektir. Faz III klinik çalışmalarda 12. Haftada hastaların %44'ünün PAŞİ 100'e ulaştığı izlenmiştir. 52 haftalık tedaviden sonra hastaların yalnızca %3'ünden azında Brodalumab'a karşı antikor gelişmiştir ve bunlar klinik etkinliği azaltmamıştır. En sık yan etkiler arasında diğer IL-17 inhibitörlerine benzer şekilde nazofarenjit, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu, artralji, mukokutanöz kandidiyazis, nötropeni (geçici) izlenmektedir. Tüberküloz riskinin arttığına dair bilimsel kanıt yoktur. Mantar enfeksiyonları ve yeni veya şiddetlenen inflamatuvar bağırsak hastalığı riskinde hafif bir artış olduğu düşünülmektedir. Yeni başlangıçlı İBH görülme sıklığı Brodalumab kullanan 4464 hastada 1'dir. Kandida enfeksiyonu riski brodalumab için %0,9 iken plasebo için %0,2'dir. Diğer IL-17 inhibitörlerinden farklı olarak Brodalumab için intihar riskinin artmasına dair uyarılar mevcuttur. Faz III klinik araştırmalar sırasında, 4464 denekte 3 tamamlanmış intihar meydana geldi. Bu denemeler sırasında hastaların, intihar düşüncesi/davranışı öyküsü veya uyuşturucu ve alkol öyküsü nedeniyle dışlanmadığı bilinmektedir (205, 206).

2.10.3.4.2.4. Bimekizumab

Bimekizumab, IL-17A ve IL-17F' nin ortak bir peptid bölgesine bağlanan yeni bir IgG monoklonal antikorudur. Bimekizumab kullanan hastaların 16. haftada hastaların %85'i PAŞİ 90'a ulaştıkları izlenmiştir. Aynı çalışmada Ustekinumab kullanan hastaların %49,7'si PAŞİ 90'a ulaşmıştır. Yapılan bir faz III çalışmada tek dozdan sonra Bimekizumab ile hastaların %75,9'u PAŞİ 75'e ulaşırken plasebo hastalarının %1,2'si bu orana ulaşmıştır. En sık görülen yan etkiler nazofarenjit, oral kandida ve üst solunum yolu enfeksiyonudur. Tüberküloz reaktivasyonu bildirilmemiştir (207, 208).

2.10.3.4.3. IL-23 İnhibitöleri:

IL-23 psöriasis patogeneğinde önemli bir sitokindir. Psöriasis plaklarında dentritik hücreler ve keratinositler tarafından üretilmektedir. Saf T hücrelerin Th17'ye farklılaşmasını ve IL-17 üretimini uyarmaktadır.(209) IL-23 inhibitörlerinin IL-17 inhibitörlerine İBH'ı kötüleştirmemeleri ve kandida enfeksiyonlarının gelişiminde rol oynamamaları gibi avantajlara sahip olmaları beklenmektedir Bu grupta Ustekinumab, Risankizumab, Guselkumab, Tildrakizumab bulunmaktadır (210).

2.10.3.4.3.1. Ustekinumab:

Ustekinumab, hem IL-12 hem de IL-23'ün p40 alt birimine yüksek özgüllük ve afiniteyle bağlanan bir insan monoklonal antikorudur. Önerilen doz şeması ağırlığı 100 kg'ın altında olan hastalar için, 0. ve 4. haftalarda 45 mg'lık bir yükleme dozunun ardından idamede her 12 haftada bir 45 mg'lık subkutan enjeksiyondur. Ağırlığı 100 kg'ın üzerinde olan hastalar için 0. ve 4. haftalarda 90 mg'lık bir yükleme dozunun ardından her 12 haftada bir 90 mg'lık idame dozu takip eder (211). Pediatrik hastalar için doz sıklığı aynı şekildedir. Hastanın ağırlığı 60 kg'ın altındaysa vücut ağırlığına göre 0,75 mg/kg'lık doz kullanılır. Hastanın ağırlığı 60 ile 100 kg arasında ise 45 mg uygulanır. Hastanın ağırlığı 100 kg'ın üzerindeyse doz 90 mg'dır. Mevcut biyolojik ajanlar arasında (Risankizumab ve Tildrakizumab gibi) idame tedavide yılda yalnızca 4 enjeksiyon ile en az enjeksiyona sahiptir. ABD'de 6 yaşa kadar pediatrik endikasyonu vardır. Ustekinumab 20 yıldan fazla zamandır yan etkilerde artış olmaması nedeni ile güçlü bir güvenlik profiline sahiptir. Tüberküloz riskini arttırdığına dair bir kanıt yoktur. Ustekinumab, psoriatik artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı için de FDA onaylıdır. Ustekinumab yeni biyolojik ajanlara göre daha az etkilidir. Ayrıca bazı hastalarda, üçüncü ayda hastalığın şiddetlenmesi görülebilir (212). IL-12 inhibisyonunun psöriasis hastalığında olumsuz bir etkiye neden olabileceği düşünülmektedir. IL-12'nin IL-17A üreten hücrelerin infiltrasyonunu inhibe ederek ve keratinositlerde koruyucu transkripsiyonel programı indükleyerek inflamasyonu sınırlayıcı özelliklerinin olduğu bilinmektedir. Ayrıca IL-12 Th1 hücreleri tarafından IL-10 üretimini arttırarak antiinflamatuvar etkiye neden olmaktadır (213). Ustekinumab'ın PsA tedavisi için FDA onaylı olmasına rağmen, eklem tahribatının veya kemik erozyonunun engellenmesi konusunda FDA tarafından onaylanmamıştır. Bununla birlikte, Kanada ve Avrupa'da Ustekinumab'ın psoriatik artrit tedavisinde eklem yıkımı ve kemik erozyonunun

inhibisyonu için onayı bulunmaktadır. Eklem tahribatının veya kemik erozyonunun inhibisyonu için FDA tarafından onaylanmamış olsa da, randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü, çift kör iki Faz III çalışmada (PSUMMIT-1 ve PSUMMIT), Ustekinumab 45 mg ve 90 mg'ın, aktif psoriatik artritli hastalarda eklem hasarını önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir (214).

2.10.3.4.3.2. Risankizumab

Risankizumab, IL-23'ün p19 alt birimini seçici olarak bloke eden insansı bir IgG1 monoklonal antikorudur. Yüklemede 0. ve 4. haftalarda 150 mg'lık (75 mg'lık iki enjektör) subkutan enjeksiyon şeklinde ardından idamede her 12 haftada bir 150 mg'lık bir idame dozu uygulanır. İdamede yılda yalnızca 4 set enjeksiyon yapılması önemli bir avantajdır fakat her dozda 2 enjeksiyon gerekliliği ise Risankizumab için dezavantajdır. Tek enjeksiyon uygulaması ise FDA tarafından incelenmektedir. Yetişkinlerde orta ila şiddetli plak sedef hastalığı için onayı mevcuttur. Risankizumab kullanan hastaların %75,3'ü 16. Haftada PAŞİ 90'a ulaştığı izlenmiştir. Yapılan iki faz III çalışmada (ULTIMMA-1 ve ULTIMMA-2) 16. haftada hastaların sırasıyla %36 ve %51'inde PAŞİ 100'e ulaştıkları saptanmıştır. IL-17 ajanı Sekukinumab kadar hızlı etkili olması yanında 52. haftada çok daha iyi bir etkinliğe sahiptir. Eski biyolojik ajanlar kadar uzun vadeli güvenlik profili olmasa da Risankizumab'ın 58 ayda güvenli olduğunu ve iyi tolere edildiğini gösteren güvenlik verileri mevcuttur. En sık görülen advers reaksiyonlar arasında üst solunum yolu enfeksiyonu, yorgunluk, baş ağrısı, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve mantar enfeksiyonları yer alır. Risankizumab ile tedavi edilen, tedavi edilmemiş latent tüberküloz enfeksiyonu olan 31 psöriasisli hasta, tüberküloz reaktivasyonu olmamıştır (215-217). Risankizumab'ın psöriatik artrit tedavisinde artrit semptomlarında kalıcı iyileşme sağladığı ve 100. haftada yanıtın devam ettiği yapılan bir faz III çalışmada gösterilmiştir (218).

2.10.3.4.3.3. Guselkumab:

Guselkumab, IL-23'ün p19 alt birimini inhibe eden tamamen insan IgG1 lambda monoklonal antikorudur. Yetişkinlerde orta-şiddetli psöriasis ve psöriatik artrit için endikedir. Önerilen doz şeması 0. ve 4. haftalarda 100 mg sc yükleme ve ardından 8 haftada bir 100 mg subkutan enjeksiyon idame şeklindedir (219). Guselkumab ile tedavi edilen hastalarda IL-17A düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır. (209) Etkinliği yüksek bir

ajandır. Guselkumab kullanan hastaların %90'ının 16. haftada PAŞİ 75'e ulaştıkları izlenmiştir. VOYAGE 1 çalışmasında ise PAŞİ 90'a 16. haftada hastaların %73'ünde bilimsel ulaşılmıştır (220). Randomize çift-kör, faz III kontrollü çalışmalarda (VOYAGE 1 ve VOYAGE 2) Guselkumab'ın Adalimumab'a karşı üstünlüğünü değerlendirilmiştir. Ayrıca, bir diğer çalışma (ECLIPSE) PAŞİ 90'a dayanarak uzun vadeli etkinlik açısından Guselkumab'ın Sekukinumab'a karşı üstünlüğünü değerlendirmiştir. Başka bir çalışma (NAVIGATE) ise Ustekinumab'a karşı Guselkumab'ın üstünlüğünü ortaya koymuştur (221). Etki başlangıcı İksekizumab'a göre daha yavaştır fakat 24. haftadaki etkililik son noktaları benzerdir. Guselkumabın güvenlik verileri son derece iyidir. En sık görülen yan etkisi nazofarenjittir. Tüberküloz ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları riskini arttırdığına dair kanıt yoktur. İlaç ambalajında tinea ve kandida enfeksiyonlarına yönelik FDA uyarısı yoktur (212).

2.10.3.4.3.4. Tildrakizumab:

Tildrakizumab, IL-23'ün p19 alt birimini seçici olarak bloke eden insansı bir IgG1 monoklonal antikorudur. Doz şeması yüklemde 0. ve 4. Haftalarda 100 mg sc, ardından idamede her 12 haftada bir 100 mg sc enjeksiyon şeklindedir. Yapılan bir faz III çalışmada (ReSURFACE-1) 12. haftada %64 hasta PAŞİ 75, %35 hasta PAŞİ 90 ve %14 hasta PAŞİ100 yanıtlarına ulaşmıştır. Bir diğer faz 3 çalışmada (ReSURFACE-2) benzer şekilde %61 hasta PAŞİ 75, %39 hasta PAŞİ 90 ve %12 hasta PAŞİ100 yanıtlarına ulaşmıştır (222). Etki başlangıcı diğer IL-23 ajanlarına göre daha yavaştır. Tildrakizumab uzun bir nüksetme süresine sahiptir. Tildrakizumab kullanan hastalarda PAŞİ 75 yanıt verenlerin yanıtlarının yarısını ortalama 7,4 ayda kaybettikleri izlenmiştir. Tildrakizumab güvenli bir profile sahiptir. Faz III denemelerinde diğer biyolojik ajanlara göre çok az sayıda yan etki (üst solunum yolu enfeksiyonları, enjeksiyon yerinde reaksiyon ve ishal gibi) gelişmiştir (223, 224).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Etik Kurul Kararı:

Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.04.2024 tarih ve 2024/4893 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Hastaların Toplanması:

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar kliniğinde 2016 Ocak ve 2024 Ocak ayları arasındaki psöriasis vulgaris nedeni ile biyolojik ajan (Adalimumab, Ustekinumab, Sekukinumab, İksekizumab, Guselkumab, Risankizumab) tedavisi alan hastalar dahil edildi. Belirtilen aralıkta psöriasis vulgaris tanımlı biyolojik ajan ile tedavi edilen toplam 564 hastanın tedavi öncesi, tedavi sonrası 3 ve 6. aylarda laboratuvar parametrelerine retrospektif olarak ulaşıldı. Bunların arasından 1 olgu malignite, 1 olgu gebelik, 8 olgu aktif enfeksiyon ve 43 olgunun laboratuvar verileri eksik olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamız 271'i erkek 240'ı kadın olmak üzere toplamda 511 hasta ile gerçekleştirildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak.
- Klinik ve histopatolojik olarak psöriasis vulgaris tanısı olması.
- 2016-2024 Ocak ayları arasında başvurmuş ve biyolojik ajan kullanmış olması.
- Dosya verilerinin yeterli olması.

Çalışma Dışlama Kriterleri:

- 18 yaşından küçük olma.
- Laboratuvar parametrelerini etkileyebilecek aktif bir enfeksiyon, malignite ve gebelik.
- Dosya verileri yetersiz olgular.

Çalışma Tasarımı ve Verilerin Toplanması:

Belirtilen tarihler arasında psöriasis tanısı ile biyolojik ajan kullanan hastalar hastane HBYS adlı veri tabanı aracılığı ile retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları kayıt edildi. Biyolojik ajan tedavisi alan hastaların tedavi öncesinde, tedavi sonrası 3 ve 6. aylarda laboratuvar değerlerinden nötrofil, lenfosit, monosit, platelet, MPV,

RDW, PDW, ESR, CRP kayıt edildi. Kayıt edilen laboratuvar değerlerinden SPSS programı ile nötrofil/lenfosit, monosit/lenfosit, trombosit/lenfosit, trombosit kitle indeksi(trombositxMPV), SII (nrofilxplatelet/lenfosit) değerleri hesaplanarak kayıt edildi. Ayrıca hastaların PAŞI 0, 3 ve 6. ay değerleri kayıt edildi.

İstatiksel Analiz

Tüm veriler bilgisayarda SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 22 programına kaydedilerek analiz edilmiştir. Bağımlı örneklemelerin karŐılaŐtırılmasında bağımlı örneklem için iki yönlü varyans analizi ve farkın kaynağı için Bonferroni oklu karŐılaŐtırma testi kullanılmıŐtır. Bağımlı sayısal deęiŐkenler arası iliŐkiye Cochran's Q ile bakılmıŐtır. Kategorik deęiŐkenler arası farka Ki kare testi ile bakılmıŐtır. İki den fazla bağımsız grup karŐılaŐtırmasında tek yönlü varyans analizi kullanılmıŐtır. Elde edilen değerlerin anlamlı olup olmadığının yorumlanmasında 0.05 anlamlılık düzeyi ölçüt olarak kullanılmıŐtır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 511 psöriasis vulgaris hastası dahil edildi. Hastaların 240'ı kadın 271'ini erkekti. Hastaların yaş ortalaması 45,9'du(min=18, max =19). Hastalardan 104'ü (%20,35) Adalimumab, 100'ü (%19,57) Sekukinumab, 116 (%22,70) Ustekinumab, 63 (%12,33) İksekizumab, 54'ü (%10,57) Guselkumab, 74'ü (%14) Risankizumab kullanmaktaydı. (Tablo 3.)

Tablo 3. Demografik Özelliklerin Dağılımına İlişkin Bulgular

Değişken	Grup	n=511	%
Cinsiyet	Erkek	271	53,03
	Kadın	240	46,97
Yaş ortalaması		45.9±13,9 (min=18-max=82)	
Biyolojik Ajan	Adalimumab	104	20,35
	Sekukinumab	100	19,57
	Ustekinumab	116	22,70
	İksekizumab	63	12,33
	Guselkumab	54	10,57
	Risankizumab	74	14,48

Çalışmaya dahil edilen hastaların %44,3'ünün(225 hasta) ek hastalığı bulunmaktaydı. %36'sı hipertansiyon, %31,1'i diyabet, %13,3'ü hiperlipidemi, %13,3'ü psikiyatrik hastalıklar, %10'u kardiyovasküler hastalıklar (KVH), %6'sı hipotiroidi ve %28,8'i diğer ek hastalıklara sahipti. (Tablo 4.)

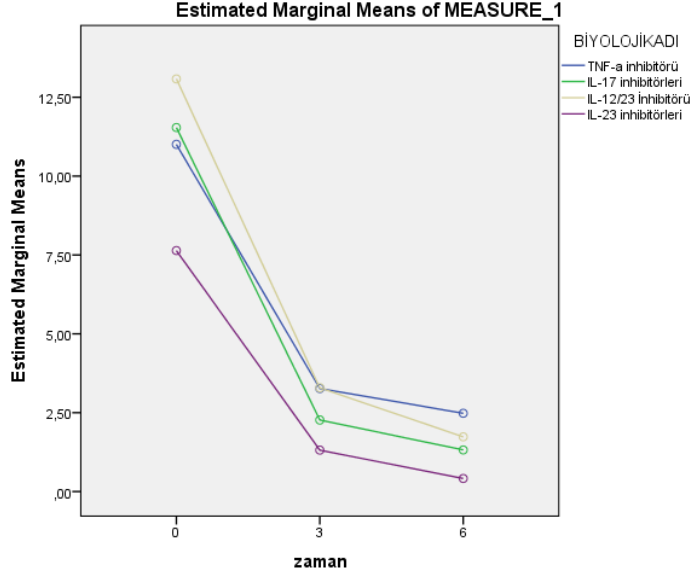
Tablo 4. Ek Hastalıkların Dağılımı

	N	%
Ek hastalık	225	44,3
KVH	23	10,2
Diyabet	70	31,1
Hipertansiyon	82	36,4
Hiperlipidemi	30	13,3
Psikiyatrik Hastalıklar	30	13,3
Hipotiroidi	14	6,2
Diğer Hastalıklar	65	28,8
Toplam	511	100,0

PAŞİ'nin 0. ay ve 6. ay değerleri IL-23 inhibitörleri ile tedavi edilen grupta IL-17, IL-23, IL-12/23 inhibitörleri ile tedavi edilen gruplara kıyasla daha düşük saptandı (p:0,00). PAŞİ'nin 3. ay değerleri IL-23 ve IL-17 ile tedavi edilen grupta IL-12/23 ve TNF- α inhibitörleri ile tedavi edilen gruplara kıyasla daha düşük saptandı (p:0,00). (Tablo 5).

Tablo 5. PAŞİ'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Tedavi Grupları Arasında Karşılaştırılması

	^a TNF-a inhibitörü	^b IL-17 inhibitörleri	^c IL-12/23 İnhibitörü	^d IL-23 inhibitörleri	Grup
¹ PASI 0. ay	11,22±5,85	11,54±6,81	12,89±6,51	7,80±5,68	F:14,76; p:0,00 Fark:d<a,b,c
² PASI3 3. ay	3,85±4,63	2,24±2,35	3,31±2,52	1,42±1,76	F:15,09; p:0,00 Fark:b,d<a,c
³ PASI 6. ay	2,47±3,54	1,59±2,99	1,68±1,90	0,52±1,26	F:10,12; p:0,00 Fark:d<a,b,c
Zaman	F:227,2; p:0,01 Fark:1>2,3 ve 2>3	F:309,6; p:0,01 Fark:1>2,3 ve 2>3	F:268,6; p:0,01 Fark:1>2,3 ve 2>3	F:148,6; p:0,01 Fark:1>2,3 ve 2>3	



Şekil 2. PAŞİ'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırılması

PAŞİ'nin tüm biyolojik ajanlarda ve biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda 0.ay değerlerinin hem 3. hem 6. ay değerlerinden anlamlı biçimde daha yüksek ve 3. ay değerlerinin de 6. ay değerlerinde anlamlı yüksek olduğu saptandı. (p:0,01).

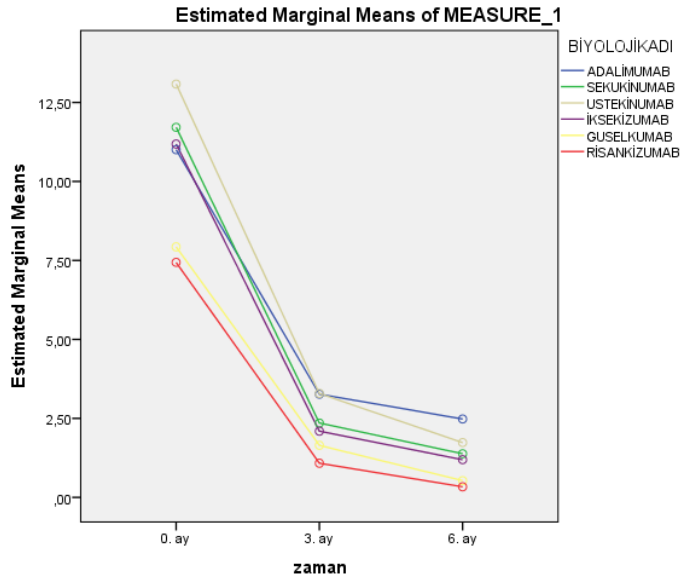
PAŞİ'nin 0. ay değerleri Guselkumab ve Risankizumab ile tedavi edilen gruplarda Adalimumab, Sekukinumab ve Ustekinumab ile tedavi edilen gruplara kıyasla düşük saptandı. PAŞİ'nin 0. ay değerleri Risankizumab ile tedavi edilen grupta İksekizumab ile tedavi edilen gruba kıyasla anlamlı düşük saptandı (p:0,00).

PAŞİ'nin 3. ay değerleri Sekukinumab, İksekizumab, Guselkumab ve Risankizumab ile tedavi edilen gruplarda Adalimumab ile tedavi edilen gruba kıyasla anlamlı düşük saptandı (p:0,00).

PAŞİ'nin 6. ay değerleri Guselkumab ve Risankizumab ile tedavi edilen gruplarda Adalimumab ile tedavi edilen gruba kıyasla düşük saptandı. PAŞİ'nin 6. ay değerleri Risankizumab ile tedavi edilen grupta Sekukinumab ve Ustekinumab ile tedavi edilen gruplara kıyasla anlamlı düşük saptandı (p:0,00). (Tablo 6).

Tablo 6.PAŞİ'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Ajanlar Arasında Karşılaştırılması

	^a PAŞİ 0. ay	^b PAŞİ 3. ay	^c PAŞİ 6. ay	
Biyolojik Ajan	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	Zaman farkı
¹ Adalimumab	11.22 ± 5.85	3.85 ± 4.63	2.47 ± 3.54	F:227,22; p:0,01 Fark: a>b,c ve b>c
² Sekukinumab	11.82 ± 6.93	2.28 ± 2.30	1.65 ± 2.48	F:205,95; p:0,01 Fark: a>b,c ve b>c
³ Ustekinumab	12.89 ± 6.51	3.31 ± 2.52	1.68 ± 1.90	F:268,86; p:0,01 Fark: a>b,c ve b>c
⁴ İksekizumab	11.10 ± 6.64	2.17 ± 2.47	1.47 ± 3.76	F:85,93; p:0,01 Fark: a>b,c ve b>c
⁵ Guselkumab	8.00 ± 5.99	1.90 ± 2.14	0.71 ± 1.75	F:47,83; p:0,01 Fark: a>b,c ve b>c
⁶ Risankizumab	7.66 ± 5.49	1.08 ± 1.36	0.37 ± 0.69	F:106,85; p:0,01 Fark: a>b,c ve b>c
Genel	10,90±6,36	2,50±2,55	1,45±2,32	F:747,54 p:0,01 Fark: a>b,c/b>c
Grup farkı	F:8,95 p:0,00 fark:5,6<1,2,3 ve 6<4	F:9,51 p:0,00 fark:2,4,5,6<1	F:6,18 p:0,00 frak:5,6<1 ve 6<2,3	



Şekil 3. PAŞİ'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik ajanlar arasında karşılaştırılması

Biyolojik tedavi gruplarında başlangıç NLO, TLO, RDW, CRP, ESR ve MLO değerlerinde farklılık saptanmamıştır. Biyolojik tedavi gruplarında inflamasyon parametrelerinin ve PAŞİ'nin 0, 3 ve 6. Aylarda ölçüm değerleri gösterilmiştir. (Tablo 7)

Tablo 7. Biyolojik Tedavi Gruplarında Zaman İçerisinde İnflamasyon Parametrelerinin Değişimi

	TNF- α inhibitörü	IL-17 inhibitörleri	IL-12/23 İnhibitörü	IL-23 inhibitörleri
	$\bar{X}\pm Ss$	$\bar{X}\pm Ss$	$\bar{X}\pm Ss$	$\bar{X}\pm Ss$
NLO				
0. ay	2,22 \pm 1,04	2,25 \pm 0,85	2,41 \pm 1,44	2,15 \pm 0,78
3. ay	1,63 \pm 0,75	2,06 \pm 0,87	2,18 \pm 0,77	2,01 \pm 0,73
6. ay	1,63 \pm 0,83	2,12 \pm 0,80	2,16 \pm 0,94	2,10 \pm 0,80
SII				
0. ay	631,69 \pm 436,92	651,23 \pm 321,40	664,54 \pm 455,18	637,96 \pm 288,68
3. ay	429,10 \pm 238,42	589,06 \pm 296,75	588,21 \pm 241,60	578,67 \pm 238,03
6. ay	427,27 \pm 277,47	612,75 \pm 282,08	573,78 \pm 286,89	601,55 \pm 286,60
TLO				
0. ay	130,32 \pm 63,73	125,76 \pm 42,25	124,18 \pm 50,30	127,85 \pm 43,02
3. ay	102,10 \pm 35,06	123,83 \pm 46,09	124,18 \pm 39,83	124,70 \pm 44,00
6. ay	100,37 \pm 39,24	127,34 \pm 41,06	120,39 \pm 45,21	128,50 \pm 47,84
RDW				
0. ay	13,89 \pm 1,34	13,67 \pm 1,36	13,75 \pm 1,43	13,48 \pm 1,41
3. ay	13,56 \pm 1,34	13,47 \pm 1,17	13,70 \pm 1,22	13,29 \pm 1,24
6. ay	13,63 \pm 1,39	13,51 \pm 1,25	13,68 \pm 1,28	13,39 \pm 1,28
PDW				
0. ay	13,75 \pm 2,93	13,17 \pm 2,35	14,24 \pm 2,80	12,23 \pm 1,86
3. ay	13,37 \pm 2,91	13,22 \pm 2,32	14,26 \pm 2,89	12,24 \pm 1,70
6. ay	13,88 \pm 3,08	13,50 \pm 2,32	13,99 \pm 2,73	12,10 \pm 1,71
ESR				
0. ay	14,99 \pm 13,09	13,78 \pm 12,80	11,63 \pm 10,18	11,44 \pm 6,80
3. ay	9,63 \pm 8,31	12,70 \pm 10,27	10,05 \pm 11,25	9,69 \pm 6,21
6. ay	8,75 \pm 6,96	12,53 \pm 10,46	9,80 \pm 8,37	11,73 \pm 7,46
CRP				
0. ay	4,97 \pm 6,22	5,81 \pm 9,21	5,63 \pm 15,11	4,14 \pm 5,43
3. ay	3,35 \pm 4,45	4,83 \pm 6,37	3,36 \pm 4,52	3,81 \pm 5,12
6. ay	3,27 \pm 4,32	4,78 \pm 9,09	4,06 \pm 6,09	4,25 \pm 5,22
MPV				
0. ay	9,54 \pm 1,37	10,16 \pm 0,96	9,61 \pm 1,39	10,30 \pm 0,79
3. ay	9,76 \pm 1,18	10,16 \pm 0,87	9,62 \pm 1,47	10,40 \pm 0,79
6. ay	9,68 \pm 1,34	10,12 \pm 0,96	9,70 \pm 1,32	10,35 \pm 0,80
MLO				
0. ay	0,27 \pm 0,13	0,26 \pm 0,09	0,27 \pm 0,11	0,26 \pm 0,08
3. ay	0,26 \pm 0,17	0,26 \pm 0,09	0,26 \pm 0,12	0,30 \pm 0,44
6. ay	0,24 \pm 0,12	0,25 \pm 0,08	0,25 \pm 0,09	0,28 \pm 0,11
TKİ				
0. ay	2629,02 \pm 735,91	2888,44 \pm 592,72	2611,96 \pm 750,77	3024,77 \pm 716,55
3. ay	2562,31 \pm 671,91	2862,69 \pm 674,52	2607,67 \pm 717,93	2991,80 \pm 728,11
6. ay	2514,88 \pm 715,59	2899,68 \pm 689,21	2577,81 \pm 663,61	2926,93 \pm 675,37
PAŞİ				
0. ay	11,22 \pm 5,85	11,54 \pm 6,81	12,89 \pm 6,51	7,80 \pm 5,68
3. ay	3,85 \pm 4,63	2,24 \pm 2,35	3,31 \pm 2,52	1,42 \pm 1,76
6. ay	2,47 \pm 3,54	1,59 \pm 2,99	1,68 \pm 1,90	0,52 \pm 1,26

Biyolojik tedavi gruplarında rutin laboratuvar parametrelerinin 0, 3 ve 6. Aylardaki değişimi gösterilmiştir. (Tablo 8.)

Tablo 8. Biyolojik Tedavi Gruplarında Zaman İçerisinde Rutin Labaratuvar Parametrelerinin Değişimi

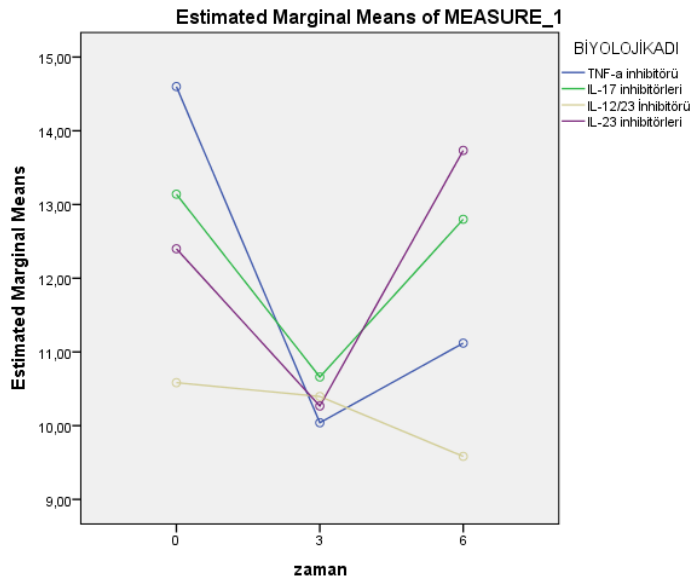
	TNF- α inhibitörü	IL-17 inhibitörleri	IL-12/23 İnhibitörü	IL-23 inhibitörleri
	$\bar{X}\pm Ss$	$\bar{X}\pm Ss$	$\bar{X}\pm Ss$	$\bar{X}\pm Ss$
WBC				
0. ay	7,97+42,00	8,45+2,23	8,44+2,43	8,35+2,16
3. ay	7,84+42,13	8,02+1,81	7,91+1,81	7,98+2,20
6. ay	7,82+1,95	8,04+2,10	7,98+1,98	7,99+2,00
Nötrofil				
0. ay	4,77+1,54	5,18+1,76	5,25+2,04	5,01+1,73
3. ay	4,19+1,65	4,71+1,49	4,79+1,46	4,73+1,51
6. ay	4,15+1,47	4,80+1,67	4,80+1,62	4,72+1,44
Lenfosit				
0. ay	2,35+0,68	2,41+0,65	2,36+0,67	2,45+0,66
3. ay	2,76+0,79	2,46+0,68	2,31+0,60	2,48+0,70
6. ay	2,81+0,91	2,40+0,67	2,39+0,73	2,94+0,60
Monosit				
0. ay	0,59+0,17	0,61+0,20	0,60+0,22	0,62+0,17
3. ay	0,65+0,21	0,60+0,17	0,58+0,30	0,68+0,86
6. ay	0,62+0,18	0,57+0,18	0,56+0,16	0,62+0,19
Hemogloblin				
0. ay	14,52+1,54	14,53+1,56	14,96+1,43	14,74+1,79
3. ay	14,81+1,67	14,65+1,52	15,03+1,83	14,80+1,77
6. ay	14,75+1,43	14,66+1,72	15,09+1,63	15,05+2,99
Hematokrit				
0. ay	43,11+4,12	43,64+4,13	44,45+3,92	44,36+4,43
3. ay	43,93+4,16	44,08+3,96	44,94+4,28	44,21+4,55
6. ay	43,67+3,62	44,23+4,25	45,18+4,57	44,49+4,28
Platelet				
0. ay	275,75+66,94	286,78+65,20	271,23+70,10	295,11+72,96
3. ay	262,52+64,88	283,85+70,15	270,24+59,81	288,68+70,70
6. ay	258,58+63,63	288,09+68,75	265,85+58,89	284,01+68,38
Glukoz				
0. ay	97,14+26,96	107,01+45,37	97,42+22,96	106,65+48,37
3. ay	101,39+27,23	99,94+23,38	96,02+23,96	106,08+45,95
6. ay	95,62+22,70	109,40+54,21	101,67+38,25	104,09+46,34
Üre				
0. ay	26,79+9,51	26,90+8,04	27,18+8,02	27,57+7,72
3. ay	27,02+7,72	26,82+8,04	26,42+7,78	27,16+7,19
6. ay	27,90+9,47	27,17+8,61	27,90+7,58	29,53+18,55
Kreatinin				
0. ay	0,77+0,14	0,85+0,66	0,80+0,14	0,81+0,15
3. ay	0,77+0,13	0,80+0,17	0,80+0,15	0,81+0,15
6. ay	0,77+0,13	0,81+0,16	0,81+0,16	1,05+2,52
SGOT				
0. ay	19,70+7,46	18,60+8,01	20,39+7,75	18,97+6,23
3. ay	21,92+10,21	18,09+7,39	20,73+9,81	20,58+20,58
6. ay	21,54+10,18	18,76+7,89	19,06+8,26	19,93+11,03
SGPT				
0. ay	24,76+15,81	22,43+14,81	25,46+16,08	21,95+13,99
3. ay	26,92+17,38	20,29+12,95	26,09+26,71	22,66+16,23
6. ay	26,74+17,40	21,77+14,87	22,53+16,37	23,07+16,54

ESR' nin 0, 3 ve 6. ay değerlerinin biyolojik tedavi gruplarında fark saptanmadı ($p>0,05$).

ESR' nin 0 ve 3. aylardaki değerleri biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırıldığında fark saptanmadı ($p>0,05$). ESR' nin 6. ay değerleri TNF- α inhibitörü ile tedavi edilen grupta IL-17 inhibitörleri ile tedavi edilen gruba kıyasla anlamlı daha düşük saptandı ($p<0,03$). (Tablo 9.)

Tablo 9. ESR' nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Tedavi Grupları Arasında Karşılaştırılması

	^a TNF- α inhibitörü	^b IL-17 inhibitörleri	^c IL-12/23 İnhibitörü	^d IL-23 inhibitörleri	Grup
¹ ESR 0. ay	14,99 \pm 13,09	13,78 \pm 12,80	11,63 \pm 10,18	11,44 \pm 6,80	F:2,12; p:0,10
² ESR 3. ay	9,63 \pm 8,31	12,70 \pm 10,27	10,05 \pm 11,25	9,69 \pm 6,21	F:2,21; p:0,09
³ ESR 6. ay	8,75 \pm 6,96	12,53 \pm 10,46	9,80 \pm 8,37	11,73 \pm 7,46	F:3,00; p:0,03 fark: a<b
Zaman	F:3,55; p:0,06	F:0,95; p:0,39	F:0,43; p:0,65	F:2,15; p:0,12	



Şekil 4. ESR' nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırılması

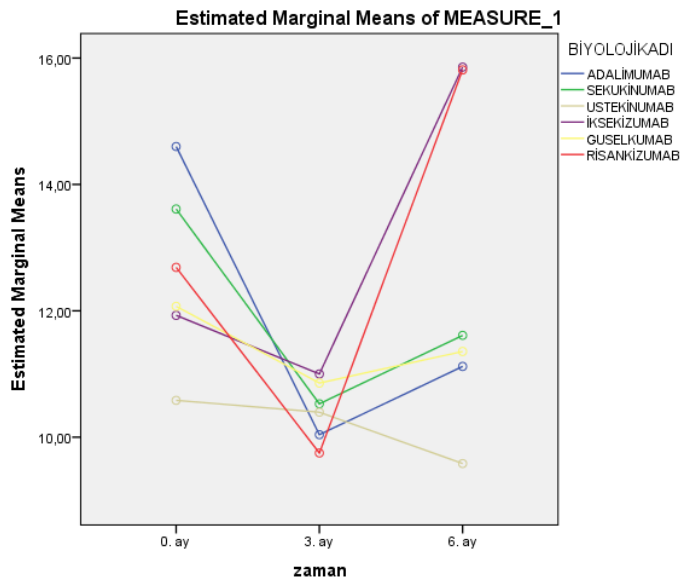
ESR' nin 3. ay değerleri ve 6. ay değerlerine kıyasla biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda anlamlı düşük saptandı. ($p=0,04$). 0. ay ile 6. ay ve 0. ay ile 3. ay ESR değerleri arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

ESR'nin 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri arasında biyolojik ajanlarda fark saptanmadı ($p>0,05$).

ESR'nin 0 ve 3. ay değerleri biyolojik ajanlar arasında karşılaştırıldığında fark saptanmadı ($p>0,05$). ESR'nin 6. ay değerleri Adalimumab ile tedavi edilen grupta, İksekizumab ile tedavi edilen gruba kıyasla anlamlı düşük saptandı ($p=0,03$). (Tablo 10.)

Tablo 10. ESR'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Ajanlar Arasında Karşılaştırılması

	^a ESR 0. ay	^b ESR 3.ay	^c ESR 6. ay	
Biyolojik Ajan	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	Zaman farkı
¹ Adalimumab	14.99 \pm 13.09	9.63 \pm 8.31	8.75 \pm 6.96	F:3,55; p:0,06
² Sekukinumab	13.96 \pm 13.18	12.69 \pm 11.79	11.42 \pm 8.33	F:0,77; p:0,47
³ Ustekinumab	11.63 \pm 10.18	10.05 \pm 11.25	9.80 \pm 8.37	F:0,43; p:0,65
⁴ İksekizumab	13.46 \pm 12.21	12.72 \pm 7.38	14.97 \pm 13.93	F:2,08; p:0,14
⁵ Guselkumab	12.33 \pm 6.38	9.29 \pm 5.62	11.04 \pm 4.62	F:0,26; p:0,77
⁶ Risankizumab	10.85 \pm 7.06	10.02 \pm 6.71	12.22 \pm 8.96	F:2,36; p:0,11
Genel	12,43 \pm 10,93	10,40 \pm 9,30	11,70 \pm 9,01	F:3,35; p:0,04 fark: b<c
Grup farkı	F:1,36 p:0,24	F:1,34 p:0,25	F:2,56 p:0,03 fark:1<4	



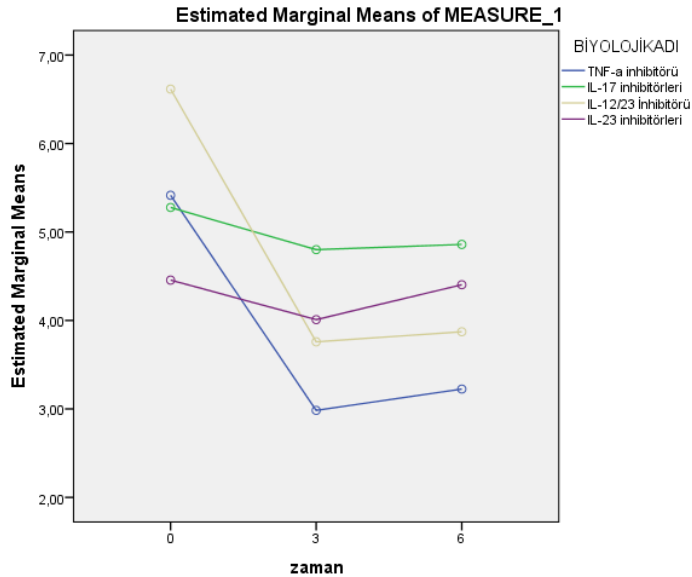
şekil 5. ESR'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik ajanlar arasında karşılaştırılması

CRP'nin 3 ve 6. ay değerleri başlangıç ölçüm değerlerine kıyasla TNF- α ile tedavi edilen grupta anlamlı düşük saptandı ($p=0,03$). 3. ay ile 6. ay CRP ölçüm değerleri arasında fark saptanmadı. CRP'nin 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri arasında diğer biyolojik tedavi gruplarında fark saptanmadı ($p>0,05$).

CRP'nin 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırıldığında fark saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 11.)

Tablo 11. CRP'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Tedavi Grupları Arasında Karşılaştırılması

	^a TNF- α inhibitörü	^b IL-17 inhibitörleri	^c IL-12/23 İnhibitörü	^d IL-23 inhibitörleri	Grup
¹ CRP 0.ay	4,97 \pm 6,22	5,81 \pm 9,21	5,63 \pm 15,11	4,14 \pm 5,43	F:0,73; p:0,54
² CRP 3. ay	3,35 \pm 4,45	4,83 \pm 6,37	3,36 \pm 4,52	3,81 \pm 5,12	F:1,85; p:0,14
³ CRP 6. ay	3,27 \pm 4,32	4,78 \pm 9,09	4,06 \pm 6,09	4,25 \pm 5,22	F:0,80; p:0,50
Zaman	F:4,93; p:0,03 Fark: 1>2,3	F:0,12; p:0,88	F:1,92; p:0,15	F:0,32; p:0,72	



Şekil 6. CRP'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırılması

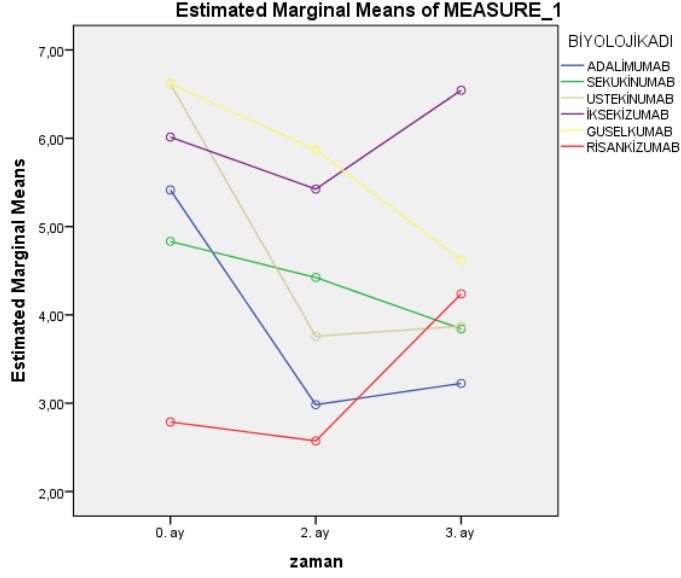
CRP' nin 0, 3 ve 6. ay değerleri arasında biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda fark saptanmadı (p>0,05).

CRP' nin 3 ve 6. ay değerlerinin başlangıç ölçüm değerlerine kıyasla Adalimumab ile tedavi edilen grupta anlamlı azaldığı saptandı (p=0,01). 3 ve 6. ay arasında fark saptanmadı. CRP'nin 0, 3 ve 6. aylarda değerleri arasında diğer biyolojik ajanlar ile tedavi edilen gruplarda fark saptanmadı (p>0,05).

CRP' nin 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri biyolojik ajanlar arasında karşılaştırıldığında fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 12.)

Tablo 12. CRP' nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Ajanlar Arasında Karşılaştırılması

	^a CRP 0. ay	^b CRP 3. ay	^c CRP 6. ay	
Biyolojik Ajan	$\bar{X}\pm Ss$	$\bar{X}\pm Ss$	$\bar{X}\pm Ss$	Zaman farkı
¹ Adalimumab	4.97 ± 6.22	3.35 ± 4.45	3.27 ± 4.32	4,93; p:0,01 Fark:a>b,c
² Sekukinumab	5.09 ± 5.55	4.29 ± 4.28	4.21 ± 3.72	1,04;p:0,36
³ Ustekinumab	5.63 ± 15.11	3.36 ± 4.52	4.06 ± 6.09	1,92;p:0,15
⁴ Iksekizumab	6.86 ± 12.75	5.64 ± 8.62	5.80 ± 14.42	0,09;p:0,91
⁵ Guselkumab	5.68 ± 7.25	5.01 ± 6.68	4.51 ± 5.22	2,08;p:0,14
⁶ Risankizumab	3.10 ± 3.42	2.90 ± 3.27	4.04 ± 5.26	3,23;p:0,06
Genel	5,45±11,52	4,01±5,60	4,20±7,45	F:2,21; p:0,11
Grup farkı	F:1,05 p:0,38	F:2,27 p:0,06	F:0,82 p:0,54	



Şekil 7. CRP'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik ajanlar arasında karşılaştırılması

NLO'nun başlangıç değerlerinde biyolojik ajan grupları arasında fark saptanmadı. ($p>0,05$).

NLO'nun 3 ve 6. ay değerlerinin başlangıç ölçüm değerlerine kıyasla TNF- α inhibitörleri ile tedavi edilen grupta anlamlı azaldığı saptandı ($p:0,01$). 3. ay ve 6. Ay NLO değerleri arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

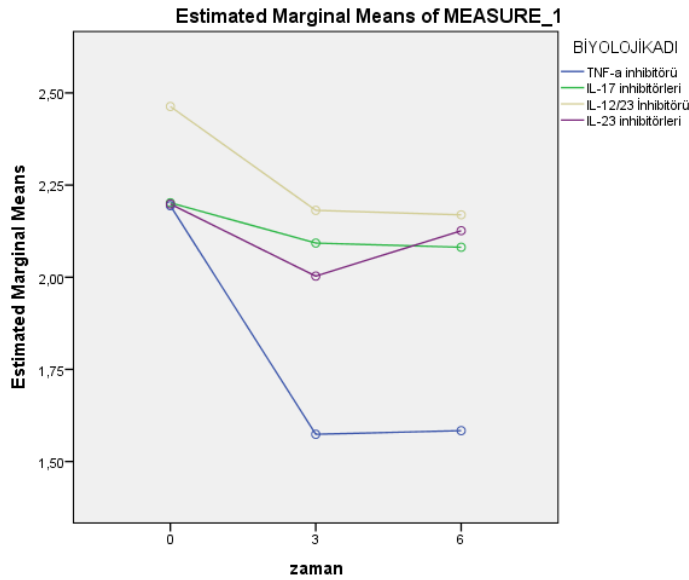
NLO'nun 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri arasında IL-17 inhibitörleri ve IL 12/23 İnhibitörü ile tedavi edilen gruplarda fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

NLO'nun 3. ay değerlerinin başlangıç ölçüm değerlerine kıyasla IL-23 inhibitörleri ile tedavi edilen grupta anlamlı azaldığı saptandı ($p:0,02$). Başlangıç değerleri ile 6. ay değerleri; 3. ay ile 6.ay değerleri arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

NLO'nun 3 ve 6. ay ölçüm değerlerinin TNF- α inhibitörü ile tedavi edilen grupta IL-17, IL-12-23 ve IL-23 inhibitörleri ile tedavi edilen gruplara göre daha fazla azaldığı saptandı ($p:0,01$). (Tablo 13.)

Tablo 13. NLO'nun Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Tedavi Grupları Arasında Karşılaştırılması

	^a TNF- α inhibitörü	^b IL-17 inhibitörleri	^c IL-12/23 İnhibitörü	^d IL-23 inhibitörleri	Grup
¹ NLO 0. ay	2,22±1,04	2,25±0,85	2,41±1,44	2,15±0,78	F:1,4; p:0,24
² NLO 3.ay	1,63±0,75	2,06±0,87	2,18±0,77	2,01±0,73	F:8,85; p:0,01 Fark: a<b,c,d
³ NLO 6.ay	1,63±0,83	2,12±0,80	2,16±0,94	2,10±0,80	F:9,07; p:0,01 Fark:a<b,c,d
Zaman	F:23,94; p:0,01 Fark:1>2,3	F:2,06; p:0,12	F:4,29; p:0,06	F:3,82; p:0,02 Fark:1>2	



Şekil 8. NLO'nun zaman içerisinde değişiminin biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırılması

NLO'nun başlangıç değerlerinde biyolojik ajanlar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

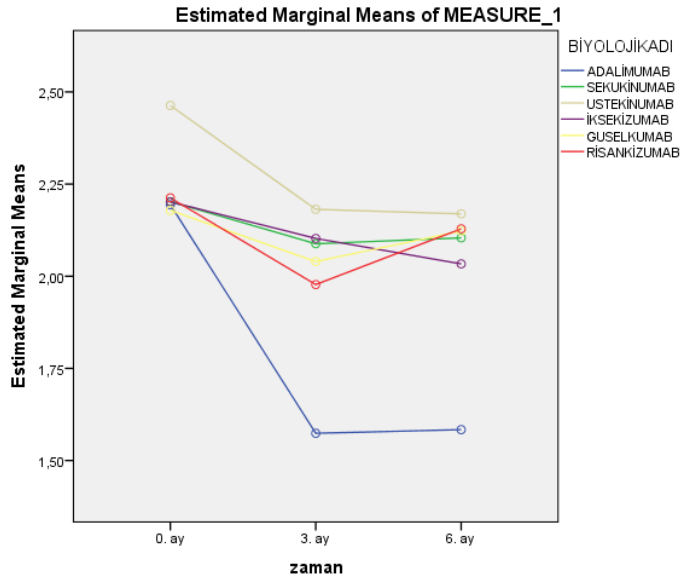
NLO'nun 3 ve 6. ay değerlerinde başlangıç değerlerine kıyasla biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda anlamlı düşük saptandı ($p=0,01$). 3 ve 6. Ay arasında fark saptanmadı. ($p>0,05$).

NLO'nun 3 ve 6. ay değerleri başlangıç değerlerine kıyasla Adalimumab ile tedavi edilen grupta anlamlı düşük saptandı ($p=0,01$). Diğer biyolojik ajan gruplarında 0, 3 ve 6. ay ölçüm değerlerinde fark saptanmadı. ($p>0,05$).

NLO'nun 3 ve 6. ay değerlerinin Adalimumab ile tedavi edilen grupta Sekukinumab, Ustekinumab, İksekizumab ve Guselkumab ile tedavi edilen gruplara kıyasla anlamlı daha fazla azaldığı saptandı (p=0,01). (Tablo 14.)

Tablo 14. NLO' nun Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Ajanlar Arasında Karşılaştırılması

	^a NLO 0. ay	^b NLO 3. ay	^c NLO 6. ay	
Biyolojik Ajan	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	Zaman farkı
¹ Adalimumab	2.22 ± 1.04	1.63 ± 0.75	1.63 ± 0.83	F:23,94; p:0,01 Fark: a>b,c
² Sekukinumab	2.17 ± 0.81	2.06 ± 0.88	2.12 ± 0.82	F:1,25; p:0,28
³ Ustekinumab	2.41 ± 1.44	2.18 ± 0.77	2.16 ± 0.94	F:4,29; p:0,06
⁴ İksekizumab	2.38 ± 0.91	2.06 ± 0.87	2.11 ± 0.76	F:0,97; p:0,38
⁵ Guselkumab	2.10 ± 0.65	2.11 ± 0.87	2.09 ± 0.88	F:0,89; p:0,41
⁶ Risankizumab	2.18 ± 0.87	1.94 ± 0.61	2.11 ± 0.74	F:2,97; p:0,06
Genel	2,26±1,06	1,99±0,80	2,01±0,86	F:16,62; p:0,01 Fark: a>b,c
Grup farkı	F:1,19 p:0,31	F:5,57 p:0,00 Fark: 1<2,3,4,5	F:5,42 p:0,00 Fark: 1<2,3,4,5	



Şekil 9. NLO'nun zaman içerisinde değişiminin biyolojik ajanlar arasında karşılaştırılması

TLO'nun başlangıç değerlerinde biyolojik tedavi grupları arasında fark saptanmadı. ($p>0,05$).

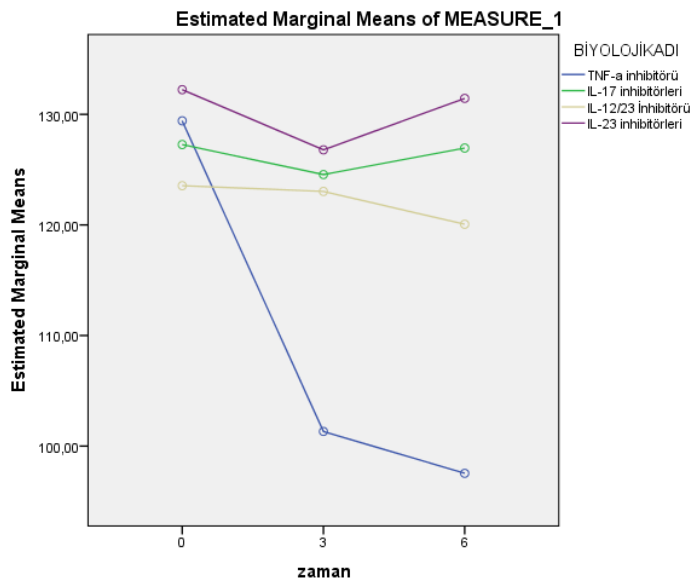
TLO'nun 3 ve 6. ay değerlerinin başlangıç değerlerine kıyasla TNF- α inhibitörleri ile tedavi edilen grupta anlamlı azaldığı saptandı. ($p=0,01$). 3. ay ve 6. ay TLO değerleri arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

TLO'nun 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri arasında IL-17, IL-23 ve IL-12/23 inhibitörleri ile tedavi edilen gruplarda fark saptanmadı ($p>0,05$).

TLO'nun hem 3. ay hem 6. ay ölçüm değerlerinin TNF- α inhibitörü ile tedavi edilen grupta IL-17, IL-12-23 ve IL-23 inhibitörleri ile tedavi edilen gruplara göre anlamlı daha fazla azaldığı saptandı ($p=0,00$). (Tablo 15.)

Tablo 15. TLO' nun Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Tedavi Grupları Arasında Karşılaştırılması

	^a TNF- α inhibitörü	^b IL-17 inhibitörleri	^c IL-12/23 İnhibitörü	^d IL-23 inhibitörleri	Grup
¹ TLO 0. ay	130,32±63,73	125,76±42,25	124,18±50,30	127,85±43,02	F:0,33; p:0,81
² TLO 3. ay	102,10±35,06	123,83±46,09	124,18±39,83	124,70±44,00	F:6,70; p:0,00 Fark: a<b,c,d
³ TLO 6. ay	100,37±39,24	127,34±41,06	120,39±45,21	128,50±47,84	F:9,24; p:0,00 Fark: a<b,c,d
Zaman	F:23,61; p:0,01 Fark:1>2,3	F:0,68; p:0,51	F:0,70; p:0,49	F:1,63; p:0,19	



Şekil 10. TLO'nun zaman içerisinde değişiminin biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırılması

TLO'nun başlangıç değerlerinde biyolojik ajanlar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

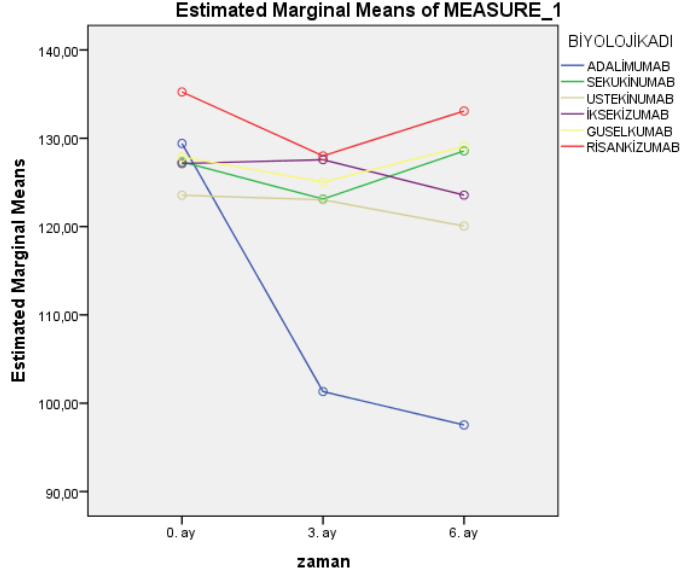
TLO'nun 3 ve 6. ay değerleri başlangıç değerlerine kıyasla biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda anlamlı düşük saptandı ($p=0,01$). TLO'nun 3 ve 6. ay değerleri arasında fark saptanmadı. ($p>0,05$).

TLO'nun 3 ve 6. ay değerleri başlangıç değerlerine kıyasla Adalimumab ile tedavi edilen grupta anlamlı düşük saptandı ($p=0,01$). Diğer biyolojik ajan gruplarında 0, 3 ve 6. ay değerlerinde fark saptanmadı ($p>0,05$).

TLO'nun 3 ve 6. ay değerlerinin Adalimumab ile tedavi edilen grupta Sekukinumab, Ustekinumab, İksevizumab ve Guselkumab ve Risankizumab ile tedavi edilen gruplara kıyasla anlamlı daha fazla azaldığı saptandı ($p=0,00$). (Tablo 16.)

Tablo 16. TLO'nun Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Ajanlar Arasında Karşılaştırılması

	^a TLO 0. ay	^b TLO 3. ay	^c TLO 6. ay	
Biyolojik Ajan	$\bar{X}\pm Ss$	$\bar{X}\pm Ss$	$\bar{X}\pm Ss$	Zaman farkı
¹ Adalimumab	130.32 ± 63.73	102.10 ± 35.06	100.37 ± 39.24	F:23,62; p:0,01 Fark: a>b,c
² Sekukinumab	125.65 ± 44.00	121.93 ± 45.64	129.90 ± 42.64	F:1,93; p:0,15
³ Ustekinumab	124.18 ± 50.30	124.18 ± 39.83	120.39 ± 45.21	F:0,70; p:0,50
⁴ İksevizumab	125.93 ± 39.68	127.18 ± 47.13	122.67 ± 37.97	F:0,40; p:0,68
⁵ Guselkumab	124.49 ± 33.91	125.00 ± 36.02	124.05 ± 41.59	F:0,33; p:0,72
⁶ Risankizumab	130.26 ± 48.59	124.49 ± 49.02	131.77 ± 52.03	F:1,52; p:0,22
Genel	127,98±49,92	120,00±43,76	120,35±44,25	F:9,26; p:0,01 Fark: a>b,c
Grup farkı	F:0,28 p:0,92	F:4,11 p:0,00 Fark:1<2,3,4,5,6	F:5,89 p:0,00 Fark:1<2,3,4,5,6	



Şekil 11. TLO'nun zaman içerisinde değişiminin biyolojik ajanlar arasında karşılaştırılması

SII'nın başlangıç ölçüm değerlerinde biyolojik tedavi grupları arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

SII'nın 3 ve 6. ay değerlerinin başlangıç değerlerine kıyasla TNF- α inhibitörleri ile tedavi edilen grupta anlamlı azaldığı saptandı ($p=0,01$). 3. ay ve 6. ay SII değerleri arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

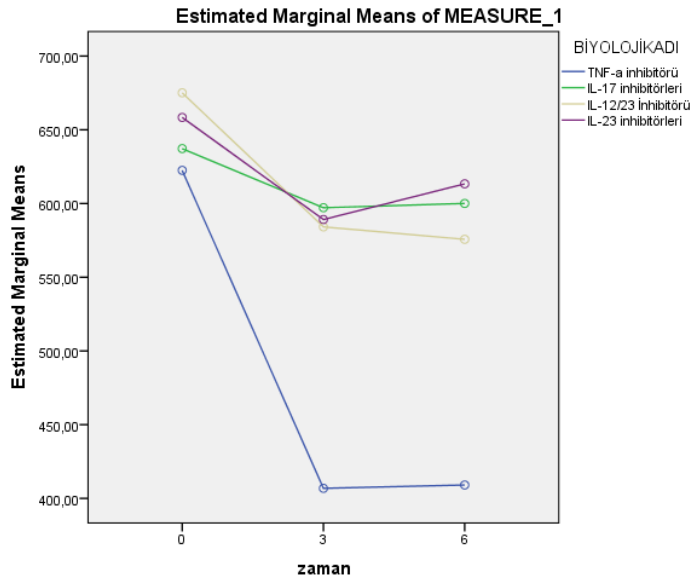
SII'nın 3. ay değerlerinin başlangıç değerlerine kıyasla IL-23 inhibitörleri ile tedavi edilen grupta anlamlı azaldığı saptandı. ($p=0,01$). 0. ay ile 6. ay SII değerleri ve 3. ay ile 6. ay SII değerleri arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

SII'nın 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri arasında IL-17 ve IL-12/23 inhibitörleri ile tedavi edilen grupta fark saptanmadı ($p>0,05$).

SII'nın hem 3. ay hem 6. ay ölçüm değerlerinin TNF- α inhibitörü ile tedavi edilen grupta IL-17, IL-12-23 ve IL-23 inhibitörleri ile tedavi edilen gruplara göre anlamlı daha fazla azaldığı saptandı ($p=0,00$). (Tablo 17.)

Tablo 17. SII' nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Tedavi Grupları Arasında Karşılaştırılması

	^a TNF- α inhibitörü	^b IL-17 inhibitörleri	^c IL-12/23 İnhibitörü	^d IL-23 inhibitörleri	Grup
¹ SII 0. ay	631,69±436,9 2	651,23±321,4 0	664,54±455,1 8	637,96±288,6 8	F:0,17; p:0,91
² SII 3. ay	429,10±238,4 2	589,06±296,7 5	588,21±241,6 0	578,67±238,0 3	F:8,91; p:0,00 Fark: a<b, c, d
³ SII 6.ay	427,27±277,4 7	612,75±282,0 8	573,78±286,8 9	601,55±286,6 0	F:9,48; p:0,00 Fark: a<b, c, d
Zama n	F:19,24; p:0,01 Fark:1>2,3	F:2,09; p:0,12	F:4,50; p:0,06	F:4,39; p:0,01 Fark:1>2	



Şekil 12. SII' nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırılması

SII' nin başlangıç değerlerinde biyolojik ajanlar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

SII' nin 3 ve 6. ay değerleri başlangıç değerlerine kıyasla biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda anlamlı düşük saptandı. ($p=0,01$). SII' nin 3 ve 6. ay değerleri arasında fark saptanmadı. ($p>0,05$).

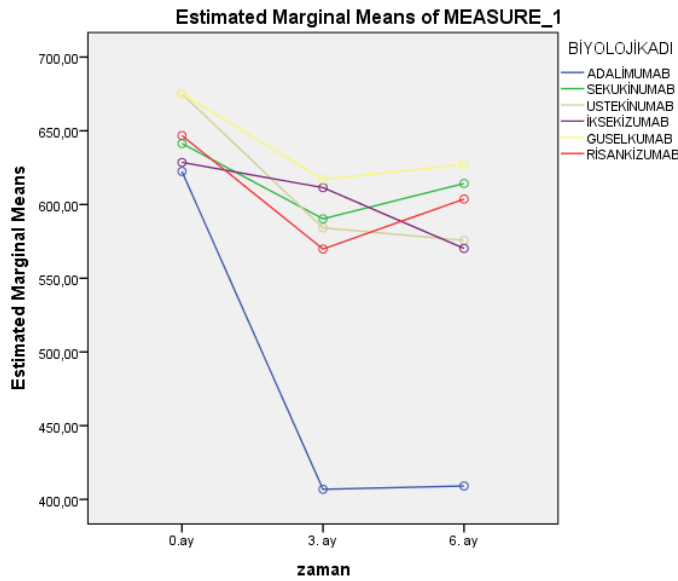
SII' nin 3 ve 6. ay değerleri başlangıç ölçüm değerlerine kıyasla Adalimumab ile tedavi edilen grupta anlamlı düşük saptandı ($p=0,01$). SII' nin 3. ay değerleri başlangıç ölçüm

değerlerine kıyasla Risankizumab ile tedavi edilen grupta anlamlı düşük saptandı (p=0,03). Diğer biyolojik ajan gruplarında 0, 3 ve 6. ay ölçüm değerlerinde fark saptanmadı (p>0,05).

SII'nın 3 ve 6. ay değerlerinin Adalimumab ile tedavi edilen grupta Sekukinumab, Ustekinumab, İksekizumab ve Guselkumab ve Risankizumab ile tedavi edilen gruplara kıyasla anlamlı daha fazla azaldığı saptandı (p=0,00). (Tablo 18.)

Tablo 18. SII'nın Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Ajanlar Arasında Karşılaştırılması

	^a SII 0. ay	^b SII 3. ay	^c SII 6. ay	
Biyolojik Ajan	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	Zaman farkı
¹ Adalimumab	631.69 ± 436.92	429.10 ± 238.42	427.27 ± 277.47	F:19,07; p:0,01 fark: a>b,c
² Sekukinumab	633.84 ± 323.86	584.02 ± 309.30	625.44 ± 288.56	F:2,01; p:0,13
³ Ustekinumab	664.54 ± 455.18	588.21 ± 241.60	573.78 ± 286.89	F:4,5; p:0,06
⁴ İksekizumab	678.56 ± 318.15	597.99 ± 275.85	589.61 ± 271.12	F:1,03; p:0,36
⁵ Guselkumab	638.87 ± 282.16	607.58 ± 243.59	604.62 ± 280.11	F:1,24; p:0,29
⁶ Risankizumab	637.30 ± 295.17	558.68 ± 233.82	599.29 ± 293.46	F:3,38; p:0,03 fark: a>b
Genel	648,76±382,10	553,34±267,45	558,46±285,76	17,83; p: 0,01 Fark: a>b,c
Grup farkı	F:0,21 p:0,96	F:5,55 p:0,00 Fark: 1<2,3,4,5,6	F:5,78 p:0,00 Fark: 1<2,3,4,5,6	



Şekil 13. SII değerlerinin biyolojik ajanlar arasında karşılaştırılması

RDW'nin başlangıç değerlerinde biyolojik tedavi grupları arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

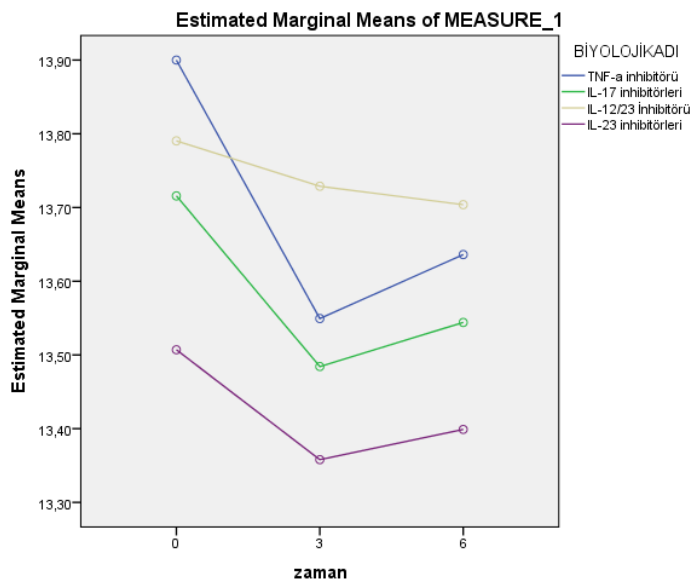
RDW'nin 3. ay değerleri başlangıç değerlerine kıyasla IL-17 inhibitörleri ile tedavi edilen gruplarda anlamlı azaldığı saptandı ($p<0,04$). 0. ay ile 6. ay ve 3. ay ile 6. ay RDW değerleri arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

RDW'nin 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri arasında TNF- α , IL-23 ve IL-12/23 inhibitörleri ile tedavi edilen gruplarda fark saptanmadı ($p>0,05$).

RDW'nin başlangıç, 3 ve 6. aylardaki değerlerinde biyolojik tedavi grupları arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 19.)

Tablo 19. RDW'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Tedavi Grupları Arasında Karşılaştırılması

	^a TNF- α inhibitörü	^b IL-17 inhibitörleri	^c IL-12/23 İnhibitörü	^d IL-23 inhibitörleri	Grup
¹ RDW 0. ay	13,89 \pm 1,34	13,67 \pm 1,36	13,75 \pm 1,43	13,48 \pm 1,41	F:1,75; p:0,16
² RDW 3. ay	13,56 \pm 1,34	13,47 \pm 1,17	13,70 \pm 1,22	13,29 \pm 1,24	F:2,13; p:0,10
³ RDW 6. ay	13,63 \pm 1,39	13,51 \pm 1,25	13,68 \pm 1,28	13,39 \pm 1,28	F:1,16; p:0,33
Zaman	F:3,11; p:0,06	F:2,96; p:0,04 Fark:1>2	F:0,28; p:0,75	F:1,03; p:0,35	



Şekil 14. RDW'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırılması

RDW'nin başlangıç değerlerinde biyolojik ajanlar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

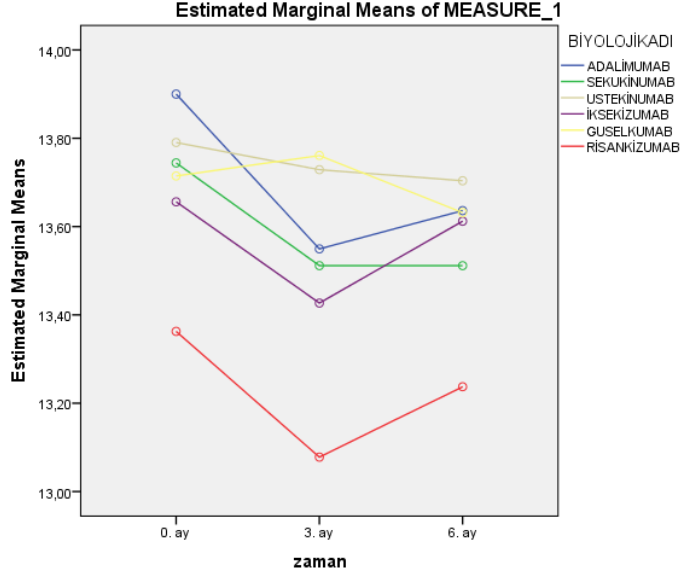
RDW'nin 3. ay değerleri başlangıç değerlerine kıyasla biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda düşük saptandı ($p=0,01$). 0. ay ile 6. ay ve 3. ay ile 6. ay RDW değerleri arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

RDW'nin 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri arasında tüm biyolojik ajanlarda fark saptanmadı ($p>0,05$).

RDW'nin başlangıç ve 6. ay değerlerinde biyolojik ajanlar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). RDW'nin 3.ay değerleri Risankizumab ile tedavi edilen grupta Ustekinumab ile tedavi edilen gruba kıyasla düşük saptandı ($p=0,02$). (Tablo 20.)

Tablo 20. RDW'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Ajanlar Arasında Karşılaştırılması

	^a RDW 0. ay	^b RDW 3. ay	^c RDW 6. ay	
Biyolojik Ajan	$\bar{X}\pm Ss$	$\bar{X}\pm Ss$	$\bar{X}\pm Ss$	Zaman farkı
¹ Adalimumab	13.89 ± 1.34	13.56 ± 1.34	13.63 ± 1.39	F:3,11; p:0,06
² Sekukinumab	13.69 ± 1.45	13.50 ± 1.31	13.45 ± 1.34	F:2,45; p:0,08
³ Ustekinumab	13.75 ± 1.43	13.70 ± 1.22	13.68 ± 1.28	F:0,29; p:0,75
⁴ Iksekizumab	13.64 ± 1.22	13.43 ± 0.86	13.63 ± 1.06	F:1,02; p:0,37
⁵ Guselkumab	13.78 ± 1.57	13.67 ± 1.40	13.67 ± 1.35	F:0,22;0,80
⁶ Risankizumab	13.27 ± 1.25	13.03 ± 1.05	13.18 ± 1.20	F:0,84; p:0,06
Genel	13,72±1,42	13,53±1,25	13,57±1,32	F:4,93; p:0,01 Fark: a>b
Grup farkı	F:1,90 p:0,09	F:2,82 p:0,02 Fark:6<3	F:1,58 p:0,16	



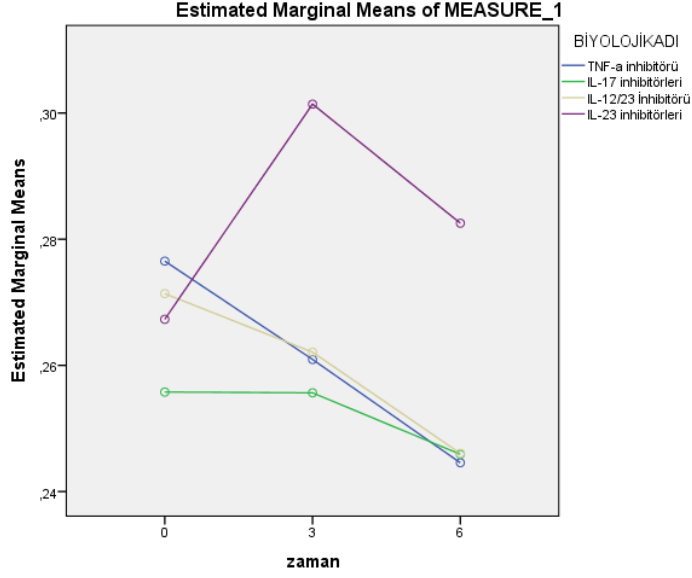
Şekil 15. RDW'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik ajanlar arasında karşılaştırılması

MLO'nun 0, 3 ve 6. Aylardaki değerleri arasında biyolojik tedavi gruplarında fark saptanmadı ($p>0,05$).

MLO'nun 0, 3 ve 6. aylardaki değişimi biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırıldığında fark saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 21.)

Tablo 21. MLO'nun Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Tedavi Grupları Arasında Karşılaştırılması

	^a TNF- α inhibitörü	^b IL-17 inhibitörleri	^c IL-12/23 İnhibitörü	^d IL-23 inhibitörleri	Grup
¹ MLO 0. ay	0,27 \pm 0,13	0,26 \pm 0,09	0,27 \pm 0,11	0,26 \pm 0,08	F:0,28; p:0,84
² MLO 3. ay	0,26 \pm 0,17	0,26 \pm 0,09	0,26 \pm 0,12	0,30 \pm 0,44	F:0,70; p:0,55
³ MLO 6. ay	0,24 \pm 0,12	0,25 \pm 0,08	0,25 \pm 0,09	0,28 \pm 0,11	F:2,88; p:0,06
Zaman	F:1,87; p:0,15	F:1,31; p:0,27	F:2,63; p:0,07	F:2,63; p:0,07	



Şekil 16. MLO'nun zaman içerisinde değişiminin biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırılması

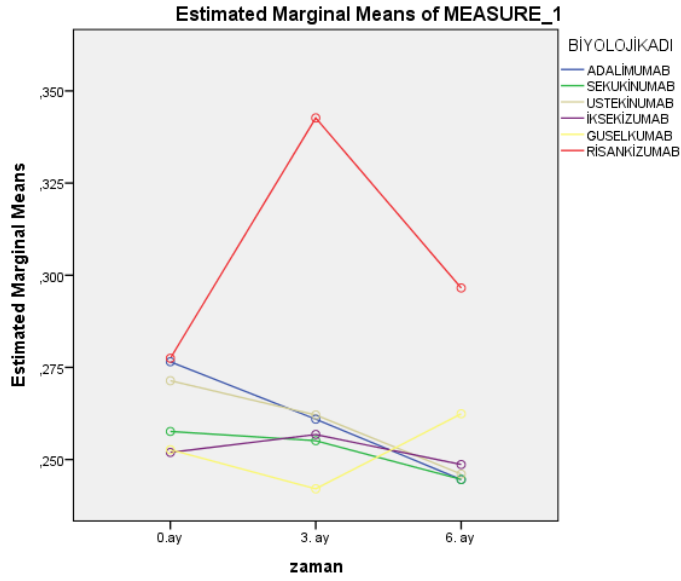
MLO'nun 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri arasında biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda fark saptanmadı ($p>0,05$).

MLO'nun 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri arasında tüm biyolojik ajanlarda fark saptanmadı ($p>0,05$).

MLO'nun başlangıç ve 3. ay değerleri biyolojik ajanlar arasında karşılaştırıldığında fark saptanmadı ($p>0,05$). MLO'nun 6.ay değerleri Adalimumab ile tedavi edilen grupta Risankizumab ile tedavi edilen gruba kıyasla düşük saptandı ($p=0,04$). (Tablo 22.)

Tablo 22. MLO'nun Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Ajanlar Arasında Karşılaştırılması

	^a MLO 0. ay	^b MLO 3. ay	^c MLO 6. ay	
Biyolojik Ajan	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	Zaman farkı
¹ Adalimumab	0.27 ± 0.13	0.26 ± 0.17	0.24 ± 0.12	F:1,87; p:0,16
² Sekukinumab	0.26 ± 0.09	0.25 ± 0.09	0.25 ± 0.09	F:1,14; p:0,32
³ Ustekinumab	0.27 ± 0.11	0.26 ± 0.12	0.25 ± 0.09	F:2,63; p:0,07
⁴ İksekizumab	0.26 ± 0.08	0.26 ± 0.10	0.25 ± 0.07	F:0,33; p:0,77
⁵ Guselkumab	0.25 ± 0.07	0.25 ± 0.11	0.26 ± 0.12	F:1,26; p:0,29
⁶ Risankizumab	0.27 ± 0.08	0.33 ± 0.56	0.29 ± 0.10	F:0,53; p:0,59
Genel	0,27±0,10	0,27±0,26	0,25±0,10	F:0,66;p:0,52
Grup farkı	F:0,32 p:0,90	F:1,00 p:0,42	F:2,35 p:0,04 fark:1<6	



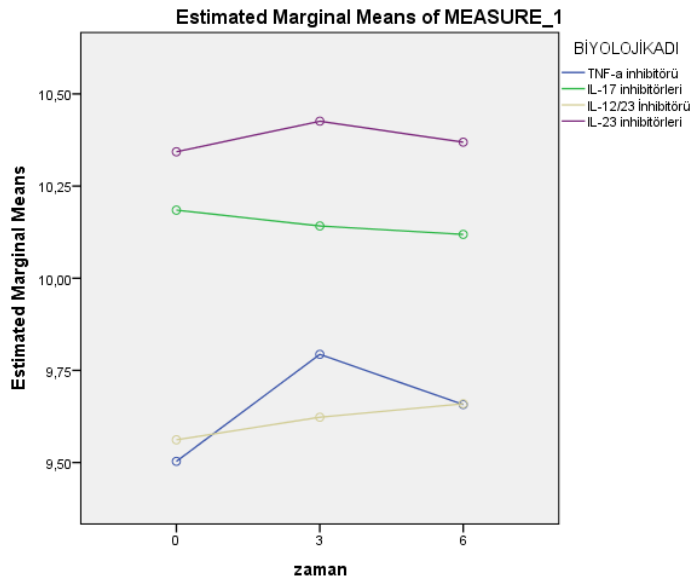
Şekil 17. MLO'nun zaman içerisinde değişiminin biyolojik ajanlar arasında karşılaştırılması

MPV'nin 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri arasında biyolojik tedavi gruplarında fark saptanmadı ($p > 0,05$).

MPV'nin 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri TNF- α ve IL-12/23 inhibitörleri ile tedavi edilen gruplarda IL-23 ve IL-17 inhibitörleri ile tedavi edilen gruplara kıyasla anlamlı daha düşük saptandı ($p = 0,00$). (Tablo 23.)

Tablo 23. MPV'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Tedavi Grupları Arasında Karşılaştırılması

	^a TNF- α inhibitörü	^b IL-17 inhibitörleri	^c IL-12/23 İnhibitörü	^d IL-23 inhibitörleri	Grup
¹ MPV 0. ay	9,54±1,37	10,16±0,96	9,61±1,39	10,30±0,79	F:14,05; p:0,00 Fark: a,c<b,d
² MPV 3. ay	9,76±1,18	10,16±0,87	9,62±1,47	10,40±0,79	F:11,86; p:0,00 Fark:a,c<b,d
³ MPV 6. ay	9,68±1,34	10,12±0,96	9,70±1,32	10,35±0,80	F:9,73; p:0,00 Fark:a,c<b,d
Zaman	F:2,05; p:0,13	F:0,95; p:0,38	F:0,43; p:0,66	F:1,93; p:0,14	



Şekil 18. MPV'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırılması

MPV'nin 0, 3 ve 6. ay değerleri arasında biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda fark saptanmadı ($p>0,05$).

MPV'nin 6. ay değerleri başlangıç değerlerine kıyasla Sekukinumab ile tedavi edilen grupta düşük saptandı ($p=0,01$). MPV'nin 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri arasında diğer biyolojik ajanlarda fark saptanmadı ($p>0,05$).

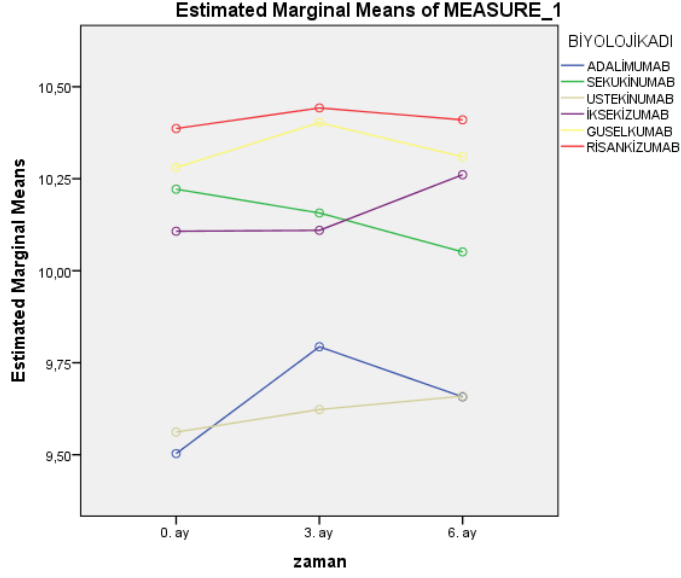
MPV'nin 0. ay değerleri Adalimumab ile tedavi edilen grupta, İksekizumab, Sekukinumab, Guselkumab ve Risankizumab ile tedavi edilen gruplara kıyasla düşük saptandı. MPV'nin 0. ay değerleri Ustekinumab ile tedavi edilen grupta Sekukinumab, Guselkumab ve Risankizumab ile tedavi edilen gruplara kıyasla düşük saptandı (p=0,00).

MPV'nin 3. ay değerleri Adalimumab ile tedavi edilen grupta Guselkumab ve Risankizumab ile tedavi edilen gruplara kıyasla düşük saptandı. MPV'nin 3. ay değerleri Ustekinumab ile tedavi edilen grupta Sekukinumab, Guselkumab ve Risankizumab ile tedavi edilen gruplara kıyasla düşük saptandı. MPV'nin 3. ay değerleri İksekizumab ile tedavi edilen grupta Guselkumab ile tedavi edilen gruba kıyasla düşük saptandı (p=0,00).

MPV'nin 6. ay değerleri Adalimumab ve Ustekinumab ile tedavi edilen gruplarda ile İksekizumab, Guselkumab ve Risankizumab tedavi edilen gruplara kıyasla düşük saptandı (p=0,00). (Tablo 24.)

Tablo 24. MPV'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Ajanlar Arasında Karşılaştırılması

	^a MPV 0. ay	^b MPV 3. ay	^c MPV 6. ay	
Biyolojik Ajan	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	Zaman farkı
¹ Adalimumab	9.54 ± 1.37	9.76 ± 1.18	9.68 ± 1.34	F:2,05; p:0,13
² Sekukinumab	10.20 ± 0.91	10.16 ± 0.87	10.04 ± 0.99	F:4,57; p:0,01 fark: a>c
³ Ustekinumab	9.61 ± 1.39	9.62 ± 1.47	9.70 ± 1.32	F:0,43; p:0,66
⁴ İksekizumab	10.10 ± 1.05	10.15 ± 0.89	10.27 ± 0.88	F:2,07; p:0,13
⁵ Guselkumab	10.25 ± 0.82	10.37 ± 0.77	10.30 ± 0.72	F:1,56; p:0,22
⁶ Risankizumab	10.34 ± 0.78	10.41 ± 0.81	10.39 ± 0.86	F:0,55; p:0,58
Genel	9,93±1,21	10,01±1,15	9,97±1,13	F:1,44; p:0,24
Grup farkı	F:8,52 p:0,00 Fark:1<2,4,5,6 ve 3<2,5,6	F:7,10 p:0,00 frak:1<5,6 ve 3<2,5,6 ve 4<5	F:6,14 p:0,00 fark:1,3<4,5,6	



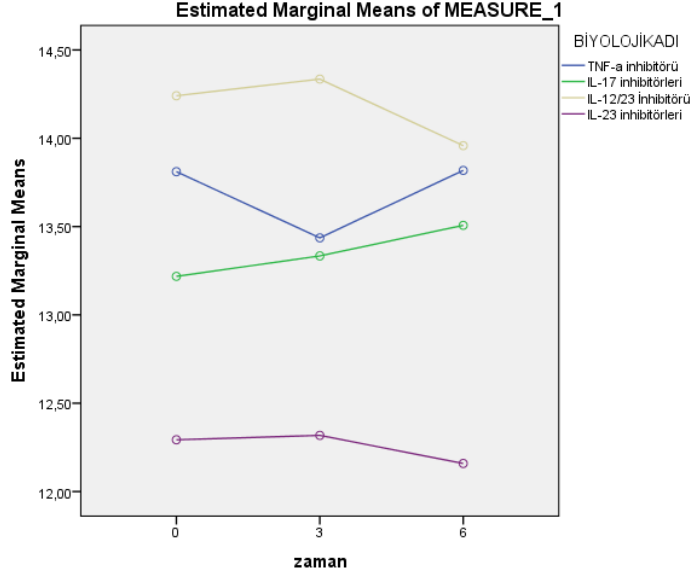
Şekil 19. MPV'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik ajanlar arasında karşılaştırılması

PDW'nin 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri arasında biyolojik tedavi gruplarında fark saptanmadı ($p>0,05$).

PDW'nin 0, 3 ve 6. aylarda değerleri IL-23 inhibitörleri ile tedavi edilen grupta TNF- α , IL-12/23 ve IL-17 inhibitörleri ile tedavi edilen gruplara kıyasla anlamlı düşük saptandı ($p=0,00$). Ayrıca PDW'nin 0 ve 3. aylardaki değerleri IL-17 inhibitörleri ile tedavi edilen grupta IL-12/23 ile tedavi edilen gruba kıyasla anlamlı düşük saptandı ($p<0,05$). (Tablo 25.)

Tablo 25. PDW' nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Tedavi Grupları Arasında Karşılaştırılması

	^a TNF- α inhibitörü	^b IL-17 inhibitörleri	^c IL-12/23 İnhibitörü	^d IL-23 inhibitörleri	Grup
¹ PDW 0.ay	13,75 \pm 2,93	13,17 \pm 2,35	14,24 \pm 2,80	12,23 \pm 1,86	F:14,49; p:0,00 Fark: d<a,b,c ve b<c
² PDW 3.ay	13,37 \pm 2,91	13,22 \pm 2,32	14,26 \pm 2,89	12,24 \pm 1,70	F:12,43; p:0,00 Fark: d<a,b,c ve b<c
³ PDW 6.ay	13,88 \pm 3,08	13,50 \pm 2,32	13,99 \pm 2,73	12,10 \pm 1,71	F:13,53; p:0,00 Fark: d<a,b,c
Zaman	F:0,76; p:0,47	F:1,01; p:0,36	F:1,16; p:0,32	F:1,12; p:0,32	



Şekil 20. PDW'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırılması

PDW'nin 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri arasında biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda fark saptanmadı ($p>0,05$).

PDW'nin 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri arasında biyolojik ajanlarda fark saptanmadı ($p>0,05$).

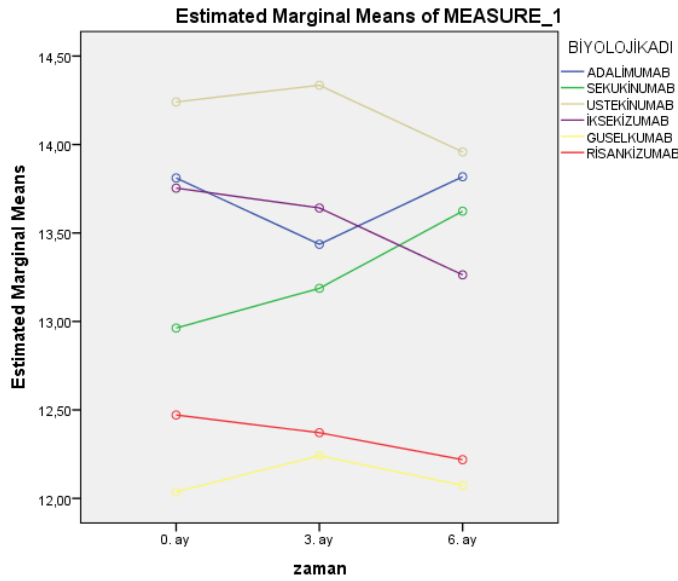
PDW'nin 0. ay değerleri Guselkumab ve Rİsankizumab ile tedavi edilen gruplarda Adalimumab ile tedavi edilen gruba kıyasla düşük saptandı. PDW'nin 0. ay değerleri Sekukinumab, Guselkumab ve Rİsankizumab ile tedavi edilen gruplarda Ustekinumab ile tedavi edilen gruba kıyasla düşük saptandı. PDW'nin 0. ay değerleri Guselkumab ile tedavi edilen grupta İksekizumab ile tedavi edilen gruba kıyasla düşük saptandı ($p=0,00$).

PDW'nin 3. ay değerleri Sekukinumab, Guselkumab ve Risankizumab ile tedavi edilen gruplarda Ustekinumab ile tedavi edilen gruba kıyasla düşük saptandı. PDW'nin 3. ay değerleri Guselkumab ve Risankizumab ile tedavi edilen gruplarda İksekizumab ile tedavi edilen gruba kıyasla düşük saptandı ($p=0,00$).

PDW'nin 6. ay değerleri Guselkumab ve Risankizumab ile tedavi edilen gruplarda Adalimumab ,Sekukinumab ve Ustekinumab ile tedavi edilen gruba kıyasla düşük saptandı ($p=0,00$). (Tablo 26.)

Tablo 26. PDW'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Ajanlar Arasında Karşılaştırılması

	^a PDW 0. ay	^b PDW 3. ay	^c PDW 6. ay	
Biyolojik Ajan	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	Zaman farkı
¹ Adalimumab	13.75 ± 2.93	13.37 ± 2.91	13.88 ± 3.08	F:0,76; p:0,47
² Sekukinumab	12.96 ± 2.23	13.09 ± 2.29	13.54 ± 2.26	F:3,76; p:0,06
³ Ustekinumab	14.24 ± 2.80	14.26 ± 2.89	13.99 ± 2.73	F:1,16; p:0,32
⁴ Iksekizumab	13.50 ± 2.51	13.46 ± 2.37	13.44 ± 2.43	F:1,02; p:0,37
⁵ Guselkumab	12.04 ± 1.82	12.15 ± 1.75	12.00 ± 1.62	F:0,68; p:0,52
⁶ Risankizumab	12.37 ± 1.89	12.30 ± 1.68	12.17 ± 1.78	F:1,62; p:0,20
Genel	13,37±2,59	13,36±2,56	13,36±2,57	F:0,10; p:0,90
Grup farkı	F:9,18 p:0,00 Fark:5,6<1 ve 2,5,6<3 ve 5<4	F:7,61 p:0,00 Fark:2,5,6<3 ve 5,6<4	F:8,12 p:0,00 Fark:5,6<1,2,3	



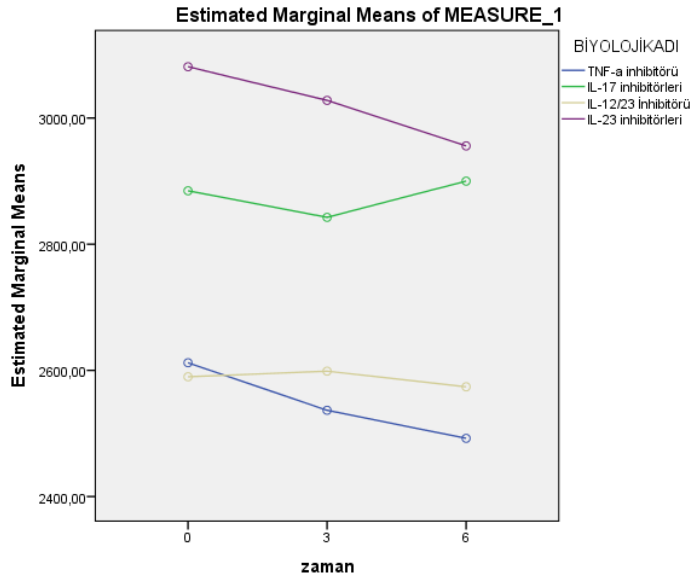
Şekil 21. PDW'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik ajanlar arasında karşılaştırılması

TKİ'nin 0 ve 3. ay değerleri 6. aydaki değerlerine kıyasla IL-23 inhibitörü ile tedavi edilen grupta düşük saptandı. (p=0,01) TKİ'nin 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri arasında diğer biyolojik tedavi gruplarında fark saptanmadı (p>0,05).

TKİ'nin 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri TNF- α ve IL-12/23 inhibitörleri ile tedavi edilen gruplarda IL-23 ve IL-17 inhibitörleri ile tedavi edilen gruplara kıyasla anlamlı daha düşük saptandı (p=0,00). (Tablo 27.)

Tablo 27. TKİ'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Tedavi Grupları Arasında Karşılaştırılması

	^a TNF- α inhibitörü	^b IL-17 inhibitörleri	^c IL-12/23 İnhibitörü	^d IL-23 inhibitörleri	Grup
¹ TKİ 0. ay	2629,02±735,9 1	2888,44±592,7 2	2611,96±750,7 7	3024,77±716,5 5	F:10,28; p:0,00 Fark: a,c<b,d
² TKİ 3.ay	2562,31±671,9 1	2862,69±674,5 2	2607,67±717,9 3	2991,80±728,1 1	F:9,25; p:0,00 Fark: a,c<b,d
³ TKİ 6.ay	2514,88±715,5 9	2899,68±689,2 1	2577,81±663,6 1	2926,93±675,3 7	F:10,84; p:0,00 Fark: a,c<b,d
Zama n	F:1,94; p:0,15	F:1,01; p:0,37	F:0,13; p:0,87	F:5,56; p:0,01 Fark:1,2>3	



Şekil 22. TKİ'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırılması

TKİ'nin 0,3 ve 6. ay değerleri arasında biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda fark saptanmadı. (p>0,05).

TKİ'nin 6. ay değerleri 3. ay değerlerine kıyasla Sekukinumab ile tedavi edilen grupta anlamlı yüksek saptandı. (p=0,04) TKİ'nin 6. ay ölçüm değerleri 0. ay değerlerine kıyasla

Risankizumab ile tedavi edilen grupta anlamlı düşük saptandı (p=0,01). Diğer biyolojik ajanlarda TKİ'nin 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri arasında fark saptanmadı (p>0,05).

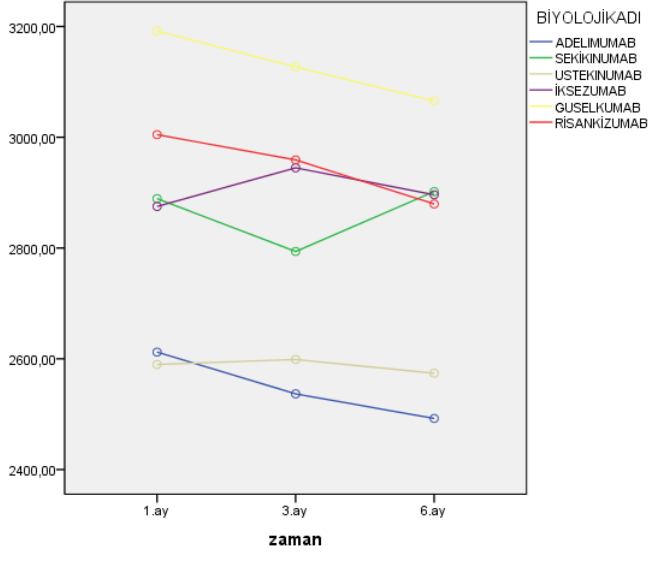
TKİ'nin 0. ay değerleri Adalimumab ile tedavi edilen grupta Guselkumab ve Risankizumab ile tedavi edilen gruplara kıyasla düşük saptandı. TKİ'nin 0. ay ölçüm değerleri Ustekinumab ile tedavi edilen grupta Guselkumab ile tedavi edilen gruba kıyasla anlamlı düşük saptandı (p=0,00).

TKİ'nin 3. ay değerleri Guselkumab ve Risankizumab ile tedavi edilen gruplarda Adalimumab ile tedavi edilen gruba kıyasla anlamlı düşük saptandı (p=0,00).

TKİ'nin 6. ay değerleri Sekukinumab, Guselkumab ve Risankizumab ile tedavi edilen gruplarda Adalimumab ile tedavi edilen gruba kıyasla anlamlı düşük saptandı (p=0,00). (Tablo 28.)

Tablo 28. TKİ'nin Zaman İçinde Değişimi ve Biyolojik Ajanlar Arasında Karşılaştırılması

	^a TKİ 0. ay	^b TKİ 3. ay	^c TKİ 6. ay	
Biyolojik Ajan	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	$\bar{X} \pm Ss$	Zaman farkı
¹ Adalimumab	2629.02 ± 735.91	2562.31 ± 671.91	2514.88 ± 715.59	F:1,94; p:0,15
² Sekukinumab	2902.52 ± 572.38	2806.96 ± 660.96	2929.90 ± 697.80	F:2,21; p:0,04 fark: c>b
³ Ustekinumab	2681.06 ± 703.20	2761.10 ± 736.98	2696.32 ± 682.93	F:0,13; p:0,87
⁴ Iksekizumab	2741.15 ± 749.68	2659.32 ± 710.72	2601.12 ± 668.28	F:1,18; p:0,31
⁵ Guselkumab	3080.02 ± 838.21	3045.26 ± 841.03	2988.81 ± 770.25	F:1,58; p:0,21
⁶ Risankizumab	2985.20 ± 618.00	2954.85 ± 642.66	2881.48 ± 598.56	F:4,65; p:0,01 fark: a>c
Genel	2803,53±732,74	2764,65±722,36	2749,66±715,17	F:2,80; p:0,06
Grup farkı	F:5,20 p:0,00 frak:1<5,6 ve 3<5	F:4,26 p:0,00 frak:5,6<1	F:5,75 p:0,00 fark:2,5,6<1	



Şekil 23. TKI'nin zaman içerisinde değişiminin biyolojik ajanlar arasında karşılaştırılması

5.TARTIŞMA

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan psöriasis vulgaris patogenezinde genetik ve çevresel tetikleyici faktörler dentritik hücreler, Th-1, Th-17, Th-22 lenfositler gibi çeşitli hücrelerin aktifleşmesine neden olur. Bunun sonucunda TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23 ve IL-1 β gibi birçok proinflamatuvar sitokin salınımı gerçekleşir. Deride artan proinflamatuvar sitokinler keratinosit proliferasyonuna neden olurlar. Proinflamatuvar sitokinler yalnızca plakta değil kanda da yüksek seviyededirler (110). Bu yüksekliğin KVH, PsA, obezite, hipertansiyon, diyabet, NAFLD ve İBH gibi komorbidite riskinde artışa neden olduğu düşünülmektedir (126, 225, 226).

Son yıllarda psöriasis vulgaris patogenezinde proinflamatuvar sitokinlerin rolleri daha iyi anlaşılmış olup, hedefe yönelik yeni biyolojik ajanlar konvansiyonel tedavilere dirençli orta ve şiddetli psöriasis tedavisinde sık kullanılmaktadır (227). Bunlar TNF- α inhibitörleri (Etanersept, Adalimumab, Sertolizumab pegol, İnfliksimab), IL-12/23 inhibitörü(Ustekinumab), IL-17 inhibitörleri (İksekizumab, Sekukinumab, Bimekizumab, Brodalumab) ve IL-23 (Risankizumab, Guselkumab, Tildrakizumab) inhibitörleridir (228). Psöriasis vulgaris tedavisinde pro-inflamatuvar sitokinlerin hedeflenmesinin, sadece kutanöz semptomları hafifletmesi ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirmesi değil, aynı zamanda sistemik inflamasyonu baskılayarak kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom gibi komorbidite riskini de azaltması beklenmektedir (229).

Psöriasis vulgaris hastalığında sistemik inflamasyon belirteci olarak ESR ve CRP inflamatuvar hasar ve kardiyovasküler riskin gösterilmesinde sık kullanılmaktadır (127). Son yıllarda yapılan çalışmalarda NLO, TLO, SII, MLO, MPV, TKİ, RDW, PDW gibi parametrelerin de sistemik inflamasyon belirteci olarak kullanılabilceği ve komorbidite riski ile ilişkili olduğu izlenmektedir (230-233). Çalışmamızda hızlı ve kolay bakılabilen hemogram parametrelerinin ve bu parametrelerden türetilen inflamasyon belirteçlerinin biyolojik ajan kullanımı ile tedavi öncesine kıyasla 3 ve 6. aylardaki değişimleri izlenmiştir. Biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda NLO, TLO, SII değerleri tedavi sonrası 3. ve 6. ayda başlangıç değerlerine kıyasla anlamlı azalma izlenmiştir. RDW 3. ayda başlangıca kıyasla anlamlı azalma göstermiştir. ESR değerleri ise tedavi sonrası 3. ay değerleri 6. aya kıyasla düşük saptanmıştır. ESR ve CRP değerlerinde 3. ayda azalma izlenmiş fakat anlamlı bulunmamıştır. MLO, PDW, TKİ ve MPV değerlerinde ise tedavi öncesi ve tedavi sonrasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

CRP, TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin uyarımı sonucunda hepatositlerden salınan bir akut faz proteindir. CRP psöriasis vulgariste pro-aterojenik etki göstererek inflamasyona katkıda bulunmaktadır ve aynı zamanda KVH riskinin bağımsız bir belirleyicisidir. (234, 235) Gökalp ve ark. psöriasisli hastalarda kontrollere kıyasla ESR ve CRP'nin daha yüksek olduğunu ve psöriasisin şiddetinin artışı ile CRP değerlerinin anlamlı arttığını saptamıştır (236). Yazıcı ve ark. benzer şekilde psöriasisli hastalarda kontrollere kıyasla ESR ve CRP'yi anlamlı daha yüksek saptamıştır (237).

TNF- α inhibitörlerinin, IL12/23 inhibitörünün (Ustekinumab), IL17 inhibitörlerinin (Sekukinumab) psöriasis dahil çeşitli inflamatuvar hastalıklarda (RA, Crohn, Anklizon Spondilit) hem ESR hem de CRP düzeylerini azalttığı bilinmektedir (127). Biyolojik ajan (Etanersept 2, İnfliksımab 1, Adalimumab 24, Ustekinumab 15) kullanan 42 psöriasisli hasta ile yapılan bir çalışmada tedavi sonrası ESR ve CRP değerlerinin başlangıç değerlerine göre anlamlı azaldığı izlenmiştir (238). Coimbra ve ark. psöriasis hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla CRP'nin daha yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin çeşitli psöriasis tedavileri (dbUVB, PUVA, topikal tedaviler) sonucunda azaldığını saptamışlardır. Ayrıca CRP ve PAŞİ arasında korelasyon da izlenmiştir (239). Şener ve ark. konvansiyonel tedavilerin biyolojik tedavilere kıyasla CRP düzeylerine anlamlı düşmeye neden olduklarını saptamışlardır. Aynı çalışmada biyolojik ajanlar (Adalimumab 6 hasta, Sekukinumab 6 hasta, Ustekinumab 6 hasta, İkssekizumab 8 hasta, Guselkumab 6 hasta, Risankizumab 3 hasta) arasında yalnızca Sekukinumab kullanan grupta CRP düzeylerinde anlamlı bir düşüş saptanmıştır (240). Çalışmalarda benzer şekilde biyolojik tedavi ve sistemik tedaviler sonrasında CRP düzeylerinin azaldığı izlenmiştir (241, 242). ESR, CRP değerlerinin psöriasis patogenezinde önemli bir sitokin olan IL-6 ve TNF- α ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (243). Ataseven ve ark. CRP düzeylerinin anti-TNF grubunda IL inhibitörlerine göre anlamlı daha fazla azaldığını saptamıştır (244).

Çalışmamızda ise biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda ESR düzeyleri 3. ayda başlangıca göre azalma göstermiş fakat anlamlı farklılık saptanmamıştır. ESR'nin 0 ve 3. aylardaki değişimi biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırıldığında fark saptanmazken, 6. ay ölçüm değerleri TNF- α inhibitörü ile tedavi edilen grupta IL-17 inhibitörleri ile tedavi edilen gruba kıyasla daha anlamlı düşük saptanmıştır. ESR'nin 6. Ay değerleri Adalimumab ile tedavi edilen grupta İkssekizumab ile tedavi edilen gruba kıyasla daha düşük saptanmıştır.

Çalışmamızda biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda CRP düzeyleri 3. ayda başlangıca göre azalma göstermiş fakat anlamlı farklılık saptanmamıştır. TNF- α ile tedavi edilen grupta 3 ve 6. ay CRP değerlerinin başlangıca kıyasla anlamlı azaldığı saptanırken

diğer biyolojik ajanlar ile tedavi edilen gruplarda anlamlı azalma saptanmamıştır. CRP'nin 0, 3 ve 6. aylardaki değişimi biyolojik tedavi grupları ve biyolojik ajanlar arasında karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır.

Psöriasis vulgaris patogeneğinde nötrofiller ve trombositler önemli rol oynamaktadır. Nötrofil ve nötrofil aktivasyon ürünleri psöriatik lezyonlarda olduğu gibi serumda da artmaktadır (245). Nötrofiller tarafından salınan reaktif oksijen radikalleri, proteazlar ve inflamatuvar sitokinlerin ve bunların arasında oluşan dengesizliğin psoriasisin şiddetinin artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (246). Kronik inflamatuvar hastalıklarda görülen nötrofil ve rölatif lenfopeninin inflamasyon yanıtının bir göstergesi olduğu raporlanmıştır (247).

Trombositler ise hemostazın sağlanmasındaki fonksiyonları yanında çeşitli hücreler (monositler, nötrofiller, dentritik hücreler) ile etkileşime girerek inflamatuvar hücrelerin lezyon alanına göçünü sağlar. Sonuçta lezyon alanında bol miktarda sitokin salınımı gerçekleşir ve inflamatuvar bir ortam oluşur. Trombositler eksprese ettikleri yüzey reseptörleri ve salgıladıkları sitokinler ile aterosklerotik plak oluşumuna veya endotel hasarına inflamasyonun diğer bileşenleri ile birlikte katkı sağlarlar (247). Özkur ve ark. trombosit sayısının psöriasisli hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek ve PAŞİ ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (248). Psöriasisli hastalarda trombosit faktör 4 ve plazma β -tromboglobulin gibi trombosit kemokinlerinin düzeylerinin arttığı, başarılı bir tedavi ile azaldığı ve bunların PAŞİ ile korele oldukları saptanmıştır (249).

NLO nötrofillerin; TLO ise trombositlerin lenfositlere bölünmesiyle elde edilir. Ateroskleroz, MI, diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom gibi psöriasisle de ilişkili oldukları bilinen kardiyovasküler hastalıklarda sistemik inflamatuvar durumunun bir göstergesi olarak NLO ve TLO kullanılabilmektedir (247, 250). Arunadevi D ve arkadaşları sağlıklı kontrollere kıyasla psöriatik hastalarda NLO'nun anlamlı derecede yüksek olduğunu ve hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (230). Ayrıca TNF- α ve çeşitli sitokinlerin (IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-17) NLO değerinde yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir (232). Ünal ve ark. yaptıkları çalışmada benzer şekilde psöriasis hastalarında nötrofil, trombosit, NLO ve TLO değerlerinin kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek; lenfosit sayısının ise anlamlı derecede daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada NLO ve TLO'nun PAŞİ skoru ile anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır (247). Kim ve ark. psöriasisli hastalarda NLO'nun kontrollere oranla arttığını TLO'nun ise yalnızca psöriatik artritli hasta grubunda anlamlı arttığını; PAŞİ ile NLO ve TLO arasında pozitif bir korelasyon bulunduğunu göstermişlerdir (251).

Kulaklı ve ark. 108 hasta ile yaptıkları çalışmada biyolojik ajanlar ile 12 haftalık tedavi sonrasında başlangıca göre NLO, TLO, SII ve CRP belirteçlerinde anlamlı bir düşüş izlenmiştir. Aynı çalışmada IL-17 inhibitörleri kullanan hastalarda NLO ve PAŞİ değerleri IL-23 inhibitörleri kullanan hastalara göre anlamlı daha fazla bir azalma göstermiştir (252). Şener ve ark. başlangıç NLO değerlerinin tedavi sonrası NLO değerleri ile kıyaslamışlar ve biyolojik alt gruplar arasında Adalimumab kullanan hastalarda diğerlerine göre daha fazla azalma saptamışlardır (240). Ayrıca başka bir çalışmada TNF- α inhibitörlerine yanıt verenlerin vermeyenlere kıyasla başlangıçta daha düşük NLO değerlerine sahip oldukları izlenmiştir (253). NLO ve TLO değerlerinin psöriasis patogenezinde önemli bir sitokin olan IL-6 ve TNF- α ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (243). Ataseven ve ark. biyolojik ajanların (Ustekinumab, Sekukinumab, Etanerset, İnfliksimab ve Adalimumab) NLO ve TLO değerlerinde tedavi sonrası anlamlı azalmaya neden olduklarını izlemişlerdir. Aynı çalışmada bu değerlerin anti-TNF grubunda IL inhibitörlerine göre istatistiksel anlamlı azaldığı saptanmıştır. IL inhibitörleri anti-TNF ajanlara kıyasla PAŞİ skorlarında anlamlı azalmaya neden olmuşlardır (244). Albayrak ve ark. da literatüre benzer şekilde anti-TNF ajanların NLO, TLO değerlerinde diğer ajanlara göre daha etkili olduğu izlenmiştir (254).

Çalışmamızda NLO ve TLO'nun 3 ve 6.ay değerlerinde başlangıç değerlerine kıyasla biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda anlamlı azalma saptanmıştır. NLO'nun 3. ay değerlerinde başlangıca kıyasla TNF- α ve IL-23 inhibitörü ile tedavi edilen grupta anlamlı azalma saptanmış olup IL-12/23 ve IL17 inhibitörleri ile tedavi edilen gruplarda izlenen azalma anlamlı saptanmamıştır. TLO'nun 3 ve 6. ay değerlerinde başlangıca kıyasla TNF- α inhibitörü ile tedavi edilen grupta anlamlı azalma saptanmış olup IL-23, IL-12/23 ve IL17 inhibitörleri ile tedavi edilen gruplarda izlenen azalma anlamlı saptanmamıştır.

Çalışmamızda NLO ve TLO başlangıç değerlerinde biyolojik tedavi grupları ve biyolojik ajanlar arasında fark saptanmamıştır. NLO ve TLO'nun 3 ve 6. ay ölçüm değerlerinin TNF- α inhibitörü ile tedavi edilen grupta IL-17, IL-12-23 ve IL-23 inhibitörleri ile tedavi edilen gruplara kıyasla anlamlı daha fazla azaldığı saptanmıştır. NLO değerlerinde 3 ve 6. aylarda Adalimumab ile tedavi edilen grupta Sekukinumab, Ustekinumab, İksekizumab, Guselkumab ile tedavi edilen gruplara kıyasla anlamlı daha fazla azalma izlenmiştir. TLO değerlerinde ise 3 ve 6. aylarda Adalimumab ile tedavi edilen grupta Sekukinumab, Ustekinumab, İksekizumab, Guselkumab, Risankizumab ile tedavi edilen gruplara kıyasla anlamlı daha fazla azalma izlenmiştir. Çalışmamızda PAŞİ değerlerinin tüm biyolojik tedavi gruplarında ve biyolojik ajanlarda 3 ve 6. ay değerleri başlangıca kıyasla anlamlı azalma göstermiştir.

Yeni bir inflamasyon bazlı biyobelirteç olan SII; nötrofilleri, trombositleri ve lenfositleri entegre eder ve nötrofilxtrombosit/lenfosit formülü ile hesaplanmaktadır. Başlangıçta onkolojik hastalıklarda inflamasyon ve prognoz göstergesi olarak kullanılmakta iken son yıllarda diğer alanlarda Behçet hastalığı da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda kullanılmaya başlanmıştır (255-259). Son zamanlarda psöriasis de inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Yorulmaz ve ark. SII, NLO, MLO ve TLO dahil inflamatuvar belirteçlerini psöriasis hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. SII özellikle orta-şiddetli psöriasis hastalığında PAŞİ ile pozitif korelasyon göstermiştir (260). Dinçer Rota ve ark. benzer şekilde psöriasisli hastalarda SII değerleri anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. PASI \geq 4.5 alt grubu ile tırnak ve genital tutulumu olan hastaların SII değerleri de anlamlı derecede yüksek izlenmişlerdir (231). Tamer ve ark. şiddetli psöriasisli ve hastalık süresi uzun olanlarda, tırnak bulgusu olanlarda, psoriatik artritli hastalarda ve daha önce biyolojik ajan tedavisi almış hastalarda SII değerini daha yüksek saptamışlardır. Ayrıca psöriasisli hastalarda TNF- α inhibitörleri (Adalimumab ve İnfliksımab), IL-17 inhibitörleri (İksekizumab ve Sekukinumab), IL-23 inhibitörleri (risankizumab ve ustekinumab) ile tedaviden sonra SII'nın önemli ölçüde azaldığını göstermişlerdir. SII'nın şiddetli psöriasis hastalarında yüksek olması ve tedavi sonrasında anlamlı azalma göstermesi nedeni ile bu belirtecin psöriasisin tedavi seçimi ve takibinde kullanılabileceği düşünülmektedir (261). Albayrak ve ark. biyolojik ajan ve konvansiyonel tedaviler (Metotreksat, Adalimumab, Asitretin, Ustekinumab, Etanersept, Sekukinumab, İkekizumab ve İnfliksımab) kullanan 209 olgu ile yaptığı çalışmada tedavi sonrası tüm hastalarda 3. ayda CRP, NLO, TLO ve SII değerlerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı azalma saptamıştır. SII'da diğer biyolojik ajanları kullanan hastalarda sayısal azalma gözlenirken, Adalimumab kullanan hastalarda anlamlı azalma izlenmiştir (254).

Çalışmamızda SII'nın 3 ve 6.ay değerlerinde başlangıç değerlerine kıyasla biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda anlamlı azalma saptanmıştır. SII'nın 3. ay değerlerinde başlangıca kıyasla TNF- α ve IL-23 inhibitörü ile tedavi edilen grupta anlamlı azalma saptanmış olup; IL-12/23 ve IL17 inhibitörleri ile tedavi edilen gruplarda izlenen azalma anlamlı saptanmamıştır. Çalışmamızda SII başlangıç değerlerinde biyolojik tedavi grupları ve biyolojik ajanlar arasında fark saptanmamıştır. SII'nın 3 ve 6. Ay ölçüm değerlerinin TNF- α inhibitörü ile tedavi edilen grupta IL-17, IL-12-23 ve IL-23 inhibitörleri ile tedavi edilen gruplara kıyasla anlamlı daha fazla azaldığı saptanmıştır. SII'nın 3 ve 6. aylardaki değerlerinde Adalimumab ile tedavi edilen grupta Sekukinumab, Ustekinumab,

İksekizumab, Guselkumab ve Risankizumab ile tedavi edilen gruplara kıyasla anlamlı daha fazla azalma izlenmiştir.

RDW bir katsayıdır ve kırmızı kan hücresi (RBC) hacmi/ MCV'nin standart sapması olarak hesaplanan eritrosit hacimleri arasındaki değişimi göstermektedir. RDW'nin kardiyovasküler hastalık riski ve prognozunu gösterdiği düşünülmektedir. RDW yüksekliğinin inflamatuvar belirteçlerle korelasyonu kardiyovasküler hastalıklar, Romatoid artrit ve Ankilozan Spondilit gibi diğer kronik inflamatuvar hastalıklarda gösterilmiştir (262-264). İnflamasyon sonucunda dolaşımda artan sitokinlerin eritropoezi modüle ederek eritrositlerin yarı ömrünü kısalttığı ve bunun sonucunda RDW'de artışa neden olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte demir metabolizmasının da inflamatuvar sitokinlerden etkilendiği bilinmektedir. CRP kardiyovasküler hastalık öngörücüsü olarak genel kabul görmektedir ve CRP'nin diğer inflamatuvar belirteçleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Doğan ve ark. herhangi bir majör KVH risk faktörüne sahip olmayan orta ve şiddetli psöriasis hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek CRP ve RDW seviyeleri izlenmiş olup CRP ve RDW arasında pozitif korelasyon izlenmiştir (265). Gisondi ve ark.'nın 366 psöriasisli hasta ve 366 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada RDW ve MCV psöriasisli hastalarda anlamlı yüksek saptanmıştır fakat PAŞİ, CRP veya PsA ile korelasyon izlenmemiştir (266). Kalaycı ve ark. psöriasisli hastalarda sağlıklı kontrol gruplarına göre RDW düzeylerini daha yüksek saptamıştır. Fakat tüm tedaviler sonrasında (kalsipotriol+klobetasol propiyonat, dbUVB, kombine dbUVB ve Asitretin, İnfliximab ve Adalimumab) RDW düzeylerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ayrıca PAŞİ ile RDW arasında korelasyon saptanmamıştır (267). Biyolojik ajanlar (Etanersept 2, İnflksimab 1, Adalimumab 24, Ustekinumab 15) ile tedavi edilen 42 psöriasisli hasta ile yapılan bir çalışmada başlangıç RDW değerlerinin tedavi sonrasına göre istatistiksel anlamlı azaldığı izlenmiştir (238).

Çalışmamızda RDW'nin 3.ay değerlerinde başlangıç değerlerine kıyasla biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda anlamlı azalma saptanmıştır. IL-17 inhibitörleri ile tedavi edilen gruplarda 3. ay RDW değerlerinin başlangıç değerlerine kıyasla anlamlı azaldığı saptanırken; TNF- α , IL-23 ve IL-12/23 ile tedavi edilen gruplarda 3. ayda izlenen sayısal azalma anlamlı saptanmamıştır. Biyolojik tedavi grupları arasında başlangıç, 3 ve 6. aylardaki RDW değerleri karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır. Biyolojik ajanlar arasında başlangıç ve 6. ay RDW değerleri karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır. Yalnızca 3. ayda Risankizumab ile tedavi edilen grupta Ustekinumab ile tedavi edilen gruba kıyasla RDW değerleri düşük saptanmıştır.

Psöriasis vulgaris patogeneğinde monositlerin rolü net değildir. Yapılan çalışmalarda psöriasisli hastaların serumunda monosit sayılarının arttığı ve bu artışın hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (268, 269). Monositler ateroskleroz ve anjiogenezde önemli rol almaktadır. Psöriasis ile kardiyovasküler hastalıkların ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu ilişkinin altında yatan neden yaygın bir inflamasyon sonucu monositlerin aktivasyonunun artması olabilir. Psöriasis hastalığında arttığı bilinen (TNF- α ve IL-17A) proinflamatuvar sitokinlerin endotel hücreleri uyarmasını takiben dolaşımdaki monositlerin endotel hücrelerine yapışkanlığı artmakta ve aterojenik plak oluşumu kolaylaşmaktadır (268, 270, 271). Dolaşımda monositlerin yüksek ve lenfositlerin düşük olması, kardiyovasküler hastalıkların bağımsız risk göstergesidir. Monositlerin lenfositlere bölünmesi ile elde edilen MLO koroner aterosklerozun bir belirteci olarak kullanılabilir (272). MLO Behçet ve kanser gibi hastalıklarda da inflamasyon ve prognoz belirteci olarak kullanılabilir (273, 274). Uslu ve Kor'un yaptıkları çalışmada, PsA hastalarında MLO değerlerini kontrol grubuna kıyasla istatistik anlamlı daha yüksek saptamışlardır (275). Coşansu ve ark. yaptıkları çalışmada psöriasis hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek lökosit, nötrofil, monosit sayısı ve MLO saptamışlardır. Bunun yanında MLO ile PAŞİ pozitif korelasyon göstermiştir (269). 108 hasta ile yapılan bir çalışmada biyolojik ajanlar ile 12 haftalık tedavi sonrasında başlangıca göre MLO değerinde anlamlı bir düşüş izlenmiştir. Biyolojik ajan grupları arasında ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (252). Bir diğer çalışmada psöriasis hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı daha yüksek saptanırken; biyolojik tedavi ve konvansiyonel tedaviler sonucunda MLO ve monosit sayılarında görülen azalma anlamlı saptanmamıştır (240).

Çalışmamızda biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda MLO'nun 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri arasında fark saptanmamıştır. Çalışmamızda tüm biyolojik tedavi gruplarında ve biyolojik ajanlarda MLO'nun 0, 3 ve 6. aylarda değerlerinde fark saptanmamıştır. MLO'nun 0 ve 3. aylardaki değişimi biyolojik tedavi grupları ve biyolojik ajanlar arasında karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır. Yalnızca Adalimumab ile tedavi edilen grupta 6. Ay MLO değerlerinin Risankizumab ile tedavi edilen gruba kıyasla düşük olduğu saptanmıştır.

MPV, trombositlerin çapının bir ölçüsüdür ve trombositlerin aktivasyon düzeyi ile ilişkilidir. MPV'nin artması trombositlerin çapının arttığının ve dolayısı ile trombositlerin daha reaktif olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda artmış trombosit aktivasyonu ve ateroskleroz arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca MPV'nin artışı akut MI, hiperlipidemi ve diyabet için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (276-278).

Psöriasisli hastalarda da akut MI, derin ven trombozu, metabolik sendrom ve diyabet riskinin arttığı bilinmektedir. Fakat altta yatan mekanizmalar net olarak bilinmemektedir (225, 279). Canpolat ve ark. psöriasis ve psöriatik artritli hastalarda sağlıklı kontrollere göre MPV değerinin daha yüksek olduğunu, aynı zamanda MPV ile PAŞİ arasında pozitif bir korelasyon olduğunu saptamışlardır (280). Benzer şekilde Kim ve ark. da psöriasisli hastalarda PAŞİ ile pozitif yönde korele olan yüksek MPV değerlerini izlemişlerdir (281). Bu çalışmaların aksine, yapılan iki çalışmada ise psöriasis ile MPV arasında anlamlı bir ilişki görememişlerdir (282, 283). Başka bir çalışmada Kılıç ve ark., hem psöriasis hastalarında hem de psöriatik artrit hastalarında anlamlı derecede yüksek MPV bulmuşlar fakat PASI ile korelasyon zayıf derecede pozitif olarak saptanmıştır (284). Ünal ve ark. psöriasis hastalarında kontrol grubuna kıyasla MPV düzeylerini anlamlı daha yüksek saptamışlar ve MPV'nin PAŞİ ve CRP ile ters yönde ilişkili olduğunu göstermişlerdir (247). An I. ve arkadaşlarının 75 hasta ile yaptıkları çalışmada biyolojik ajanlarla tedavi sonrasında MPV düzeylerinde de anlamlı bir azalma görülmüş fakat 4 farklı biyolojik ajan (Etanersept, İnfliksımab, Adalimumab) Ustekinumab) arasında bu değerlere anlamlı bir etkinlik farkı saptanmamıştır (234). TNF- α trombosit aktive edici faktör (PAF) salınmasını uyararak inflamatuvar yanıtı güçlendiren önemli bir sitokindir. TNF- α 'nın PAF üzerindeki etkisi ile trombosit aktivasyonu ve yüksek MPV düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (280).

Çalışmamızda biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda MPV'nin 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri arasında fark saptanmamıştır. Çalışmamızda biyolojik tedavi gruplarında 0, 3 ve 6. aylarda MPV değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Biyolojik ajanlarda ise yalnızca Sekukinumab ile tedavi edilen grupta başlangıç değerleri 6. aya kıyasla yüksek saptanmıştır.

PDW trombositlerin hacim heterojenliğini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Artan PDW trombosit hacminin homojen olmadığını göstermektedir. PDW nin MPV'ye kıyasla trombosit hacmindeki değişiklikleri ve trombosit aktivasyonunu daha iyi gösterdiği düşünülmektedir. Son yıllarda PDW'nin çeşitli hastalıkların prognozu ve şiddetinde biyobelirteç olarak kullanımı ile ilgili çalışmalar artmaktadır. MPV'ye benzer şekilde PDW'nin de diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski ile pozitif olarak ilişkili olduğu saptanmıştır (285). Bir çalışmada hafif psöriasisli hastalarda metabolik sendrom varlığında PDW düzeylerinin anlamlı arttığı gösterilmiştir (286). Pujani ve ark. 50 psöriasisli hasta ve 50 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada psöriasis ile sağlıklı kontroller arasında ve hafif ile orta şiddetli psöriasis hastaları arasında PDW ve MPV açısından istatistiksel olarak

anlamli bir fark izlenmislerdir. Tüm bu parametreler psöriasis hastalarında daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca PASI ile MPV arasında anlamli pozitif korelasyon bulunmuştur. MPV hastalık şiddeti ile en güçlü ilişkili olan belirteç olarak izlenmiştir (287). Kim ve ark. psöriasis hastalarında MPV ve PDW'yi sağlıklı kontrollere göre anlamli derecede yüksek saptamışlardır. Bu çalışmada MPV ile PAŞI arasında anlamli pozitif korelasyon görülmesine rağmen PDW ile anlamli korelasyon izlenmemiştir (281). 6724 hasta ve 33 çalışmanın dahil edildiği bir metanalizde psöriasisli hastalarda kontrollere kıyasla PLT, MPV lçmlerinin yüksek olduğu, ancak PDW'nin olmadığı saptanmıştır. Ayrıca bu metaanalizde psöriasisli hastalarda PLT, MPV ve PDW'nin PAŞI ile zayıf korelasyonu izlenmiştir (288). Bir diğer benzer çalışmada psöriatik hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek trombosit, MPV ve PDW düzeyleri bulunmuş ancak iki grup arasındaki fark anlamli bulunmamıştır (289).

Literatüre bakıldığı kadarı ile PDW değerlerinin biyolojik ajanlar ile tedavi sonrası değişimi ve biyolojik ajanların PDW'ye olan etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızda biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda PDW'nin 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri arasında fark saptanmamıştır. Biyolojik tedavi gruplarında ve biyolojik ajanlarda 0, 3 ve 6. aylarda PDW değerlerinde anlamli farklılık saptanmamıştır.

TKI trombosit sayısı ile MPV'nin çarpımı ile hesaplanan, trombositlerin plak oluşturma potansiyeli açasından yararlı bir parametredir. Bu şekilde trombosit sayısı ve MPV'nin entegre edilmesinin trombosit aktivasyonu ve ateroskleroza göstermede daha yararlı olacağı düşünülmektedir. Özellikle yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde gereksiz transfüzyonu azaltmak amacı ile kullanılmaktadır. nal ve ark.'nın 320 psöriasisli hasta ve 200 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada trombosit sayısı, MPV ve TKI'yi psöriasis hastalarında kontrollere kıyasla anlamli derecede yüksek saptanmıştır. Ayrıca MPV ile PAŞI ters korelasyon gösterirken TKI'nin PAŞI ile korelasyon göstermemiştir. Aynı çalışmada TKI, ESR ile pozitif korelasyon gösterirken hs-CRP ile korelasyon göstermemiştir. MPV ise hs-CRP ile ters orantılı ancak ESR ile ilişkili izlenmemiştir. Bu nedenle TKI'nin MPV'ye göre hastalık şiddetini belirlemede daha etkin olduğu düşünülmektedir (233). Benzer şekilde Gaballah ve ark. psöriasisli hastalar ile sağlıklı kontroller ve aterosklerotik hastalar ile aterosklerotik olmayanları karşılaştırmış TKI ve karotis intima-media kalınlığında anlamli artışlar saptamışlardır. TKI ile hasta yaşı, psöriasis süresi, karotis intima-media kalınlığı arasında anlamli pozitif korelasyon bulunurken, TKI ile psöriasis başlangıç yaşı arasında anlamli ters korelasyon izlenmiştir. Fakat PAŞI ile korelasyon saptamamışlardır. Sonuç olarak bu çalışmada TKI'nin ateroskleroza belirleyicisi olarak MPV ve trombosit sayısına kıyasla daha anlamli olduğu gösterilmiştir (290). Literatüre bakıldığı kadarı ile TKI

değerlerinin biyolojik ajanlar ile tedavi sonrası değişimi ve biyolojik ajanların TKİ'ye olan etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Çalışmamızda biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda TKİ'nin 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri arasında fark saptanmamıştır. Çalışmamızda IL-23 inhibitörleri ile tedavi edilen gruplarda 6. ay TKİ değerlerinin başlangıç ve 3. Ay değerlerine kıyasla anlamlı azaldığı saptanmıştır. Diğer tedavi gruplarında 0, 3 ve 6. aylarda TKİ değerlerinde farklılık saptanmamıştır. Risankizumab ile tedavi edilen grupta 6. ay TKİ değerleri başlangıç değerlerine göre yüksek saptanmıştır. Sekukinumab ile tedavi edilen grupta ise 6. ay TKİ değerleri 3. aya kıyasla yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları toplam hasta sayısının yüksek olmasına rağmen biyolojik ajan tedavisi alan alt grupların sayılarının eşit olmaması ve çalışmanın retrospektif olarak gerçekleştirilmiş olmasıdır. Çalışmamızda hemogram parametrelerini analiz ederken bu parametreleri etkileyebilecek olan ek ilaç, sigara ve alkol kullanımı veya hipertansiyon, diyabet, KVH gibi ek hastalıklara sahip hastaların dışlanmaması sonuçları etkilemiş olabilir.

6. SONUÇ

- ESR biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda tedavi sonrası 3. ayda başlangıca göre azalma göstermiş fakat bu azalma anlamlı bulunmamıştır. ESR'nin tedavi sonrası 3. ay değerleri 6. ya kıyasla anlamlı düşük saptanmıştır. Başlangıç değerleri ile 6. ay değerleri arasından farklılık saptanmamıştır. ESR'nin psöriasis hastalığında tedaviye yanıtı değerlendirmek için uygun olmadığı düşünülmektedir.
- ESR'nin 0 ve 3. ay değerleri biyolojik tedavi grupları ve biyolojik ajanlar arasında karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır. ESR'nin 6. ay değerleri anti-TNF ile tedavi edilen grupta IL-17 inhibitörlerine kıyasla düşük saptanmıştır. ESR'nin 6. ay değerleri Adalimumab ile tedavi edilen grupta İkssekizumab'a kıyasla düşük saptanmıştır.
- CRP'nin 0, 3 ve 6. aylardaki değerlerinde biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda anlamlı bir fark saptanmamıştır. CRP biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda 3. ayda izlenen azalma anlamlı saptanmamıştır. Bu nedenle CRP'nin psöriasis hastalığında tedaviye yanıtı değerlendirmek için uygun olmadığı düşünülmektedir.
- CRP'nin 3. ve 6. ay değerlerinde başlangıca kıyasla yalnızca Adalimumab ile tedavi edilen grupta anlamlı azalma saptanmıştır. Diğer tüm biyolojik ajanlarla tedavi sonrası 3. ayda başlangıca göre azalma göstermiş fakat bu azalma anlamlı bulunmamıştır. Biyolojik tedavi grupları ve biyolojik ajan grupları arasında CRP değerlerine etkinlik açısından farklılık saptanmamıştır.
- NLO, TLO ve SII parametreleri biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda tedavi sonrası 3 ve 6. ayda anlamlı azalma göstermiştir. Bu durum NLO, TLO, SII'nin tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılabileceğini göstermektedir.
- Anti-TNF grubu biyolojik ajanlardan olan Adalimumab diğer biyolojik ajanlara kıyasla NLO, TLO ve SII değerlerinde anlamlı daha iyi bir azalmaya neden olmuştur. Bu durum anti-TNF ajanların inflamasyonu daha iyi baskıladığını gösterebilmektedir.
- Anti-TNF ajanların kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbid hastalıklar ile ilişkili olduğu bilinen NLO, TLO, SII değerlerini IL inhibitörlerine kıyasla daha fazla azaltmaktadır. Bu nedenle kardiyovasküler hastalık eşlik eden psöriasis hastalarında anti-TNF ajanların tercih edilmesinin daha uygun olduğu düşünülmektedir.
- RDW değerleri biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda tedavi sonrası 3. ayda başlangıca kıyasla anlamlı azalma göstermiştir. Bu durum RDW'nin tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılabileceğini göstermektedir.

- RDW 0, 3 ve 6. ay değerleri biyolojik tedavi grupları arasında karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır. Biyolojik ajanlar arasında 0 ve 6. ay değerlerinde farklılık saptanmazken 3. ay RDW değerleri Risankizumab ile tedavi edilen grupta Ustekinumab'a kıyasla düşük saptanmıştır.
- MLO'nun 0, 3 ve 6. aylardaki değerlerinde biyolojik ajan fark etmeksizin tüm hastalarda anlamlı bir fark saptanmamıştır. MLO'nun 0, 3 ve 6. aylardaki değerleri biyolojik tedavi grupları ve biyolojik ajanlar arasında karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır. Bu nedenle MLO'nun psöriasis hastalığında tedaviye yanıtı değerlendirmek için uygun olmadığı düşünölmektedir.
- PDW, TKİ ve MPV değerlerinde biyolojik ajan fark etmeksizin tedavi sonrası anlamlı bir azalma saptanmamıştır. Çalışmamıza göre bu parametrelerin psöriasis hastalığında tedaviye yanıtı değerlendirmek için uygun olmadığı düşünölmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Canadian Family Physician*. 2017;63(4):278-85.
2. Holubar K. Psoriasis and parapsoriasis: since 200 and 100 years, respectively. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2003;17(2):126-7.
3. Gürer MA, Adışen E. Psoriasis, Introduction, General Information, Epidemiology. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*. 2008;42(6):15-7.
4. Güneş AT, ALTINER D. Psoriyazisin Tarihçesi ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005;1(13):1-4.
5. Stokar E, Goldenberg G, editors. *The history of psoriasis*. Psoriasis Forum; 2014: SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA.
6. Espinoza LR. The history of psoriatic arthritis (PsA): from Moll and Wright to pathway-specific therapy. *Current rheumatology reports*. 2018;20:1-7.
7. Reid C, Griffiths CE. Psoriasis and treatment: past, present and future aspects. *Acta dermato-venereologica*. 2020;100(3):69-79.
8. Michalek I, Loring B, John S. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(2):205-12.
9. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(3):512-6.
10. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133(2):377-85.
11. Kundakci N, Türsen Ü, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *International journal of dermatology*. 2002;41(4):220-4.
12. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clinics in dermatology*. 2007;25(6):535-46.
13. Enamandram M, Kimball AB. Psoriasis epidemiology: the interplay of genes and the environment. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133(2):287-9.
14. Seyhan M, Coşkun BK, Sağlam H, Özcan H, Karıncaoğlu Y. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. *Pediatrics International*. 2006;48(6):525-30.
15. Iskandar I, Parisi R, Griffiths C, Ashcroft D, Atlas GP. Systematic review examining changes over time and variation in the incidence and prevalence of psoriasis by age and gender. *British Journal of Dermatology*. 2021;184(2):243-58.
16. Buntin DM, Skinner RB, Rosenberg EW. Onset of psoriasis at age 108. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1983;9(2):276-7.
17. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1985;13(3):450-6.
18. Langley R, Krueger G, Griffiths C. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(suppl 2):ii18-ii23.
19. Mateu-Arrom L, Puig L. Genetic and Epigenetic Mechanisms of Psoriasis. *Genes*. 2023;14(8):1619.
20. Lønnberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik K, Pedersen O, Thomsen S. Heritability of psoriasis in a large twin sample. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(2):412-6.
21. Ogawa K, Okada Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020. *Journal of Dermatological Science*. 2020;99(1):2-8.
22. Gupta R, Debbaneh MG, Liao W. Genetic epidemiology of psoriasis. *Current dermatology reports*. 2014;3:61-78.

23. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(12):2526.
24. Babaie F, Omraninava M, Gorabi AM, Khosrojerdi A, Aslani S, Yazdchi A, et al. Etiopathogenesis of psoriasis from genetic perspective: an updated review. *Current Genomics*. 2022;23(3):163.
25. Quan C, Zhu K-J, Zhang C, Liu Z, Liu H, Zhu C-Y, et al. Combined effects of the BDNF rs6265 (Val66Met) polymorphism and environment risk factors on psoriasis vulgaris. *Molecular biology reports*. 2014;41:7015-22.
26. Zeng J, Luo S, Huang Y, Lu Q. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *The Journal of Dermatology*. 2017;44(8):863-72.
27. Grjibovski A, Olsen A, Magnus P, Harris J. Psoriasis in Norwegian twins: contribution of genetic and environmental effects. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2007;21(10):1337-43.
28. Ji Y-Z, Liu S-R. Koebner phenomenon leading to the formation of new psoriatic lesions: evidences and mechanisms. *Bioscience Reports*. 2019;39(12).
29. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. 2014;170(2):304-14.
30. Naldi L. Psoriasis and smoking: links and risks. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2016;6(null):65-71.
31. Temiz SA, Özer İ, Ataseven A, Dursun R, Uyar M. The effect of smoking on the psoriasis: Is it related to nail involvement? *Dermatologic Therapy*. 2020;33(6):e13960.
32. Svanström C, Lonne-Rahm S-B, Nordlind K. Psoriasis and alcohol. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2019:75-9.
33. Millsop JW, Bhatia BK, Debbaneh M, Koo J, Liao W. Diet and psoriasis, part III: role of nutritional supplements. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(3):561-9.
34. Aune D, Snekvik I, Schlesinger S, Norat T, Riboli E, Vatten LJ. Body mass index, abdominal fatness, weight gain and the risk of psoriasis: a systematic review and dose–response meta-analysis of prospective studies. *European journal of epidemiology*. 2018;33:1163-78.
35. Armstrong A, Harskamp C, Armstrong E. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrition & diabetes*. 2012;2(12):e54-e.
36. Paroutoglou K, Papadavid E, Christodoulatos GS, Dalamaga M. Deciphering the association between psoriasis and obesity: current evidence and treatment considerations. *Current obesity reports*. 2020;9:165-78.
37. Chiricozzi A, Raimondo A, Lembo S, Fausti F, Dini V, Costanzo A, et al. Crosstalk between skin inflammation and adipose tissue-derived products: pathogenic evidence linking psoriasis to increased adiposity. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016;12(12):1299-308.
38. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91.
39. Xu C, Ji J, Su T, Wang H-W, Su Z-L. The Association of Psoriasis and Obesity: Focusing on IL-17A-Related Immunological Mechanisms. *International Journal of Dermatology and Venereology*. 2021;04(02):116-21.
40. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clinics in Dermatology*. 2007;25(6):606-15.
41. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *International Journal of Dermatology*. 2010;49(12):1351-61.
42. Dalkilic E, Bulbul Baskan E, Alkis N, Gullulu M, Yavuz M, Dilek K, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy-induced psoriasis in Turkey: analysis of 514 patients. *Modern rheumatology*. 2012;22(5):738-42.
43. Norrlind R. The significance of infections in the origination of psoriasis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1972;1(1):135-44.

44. Zhou S, Yao Z. Roles of Infection in Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(13):6955.
45. Yen Y-F, Jen I-A, Chen M, Lan Y-C, Lee C-Y, Chuang P-H, et al. HIV infection increases the risk of incident psoriasis: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2017;75(5):493-9.
46. Torales J, Echeverría C, Barrios I, García O, O'Higgins M, Castaldelli-Maia JM, et al. Psychodermatological mechanisms of psoriasis. *Dermatologic Therapy*. 2020;33(6):e13827.
47. Koo J, Lebwohl A. Psychodermatology: the mind and skin connection. *American family physician*. 2001;64(11):1873-9.
48. Olivier C, ROBERT PD, Daihung D, URBÀ G, CATALIN MP, HYWEL W, et al. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Archives of dermatology*. 2010;146(8):891-5.
49. Yang H, Zheng J. Influence of stress on the development of psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2020;45(3):284-8.
50. Coimbra S, Figueiredo A, Castro E, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *International Journal of Dermatology*. 2012;51(4):389-98.
51. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *The Journal of Dermatology*. 2018;45(3):264-72.
52. Vičić M, Kaštelan M, Brajac I, Sotošek V, Massari LP. Current Concepts of Psoriasis Immunopathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(21):11574.
53. Branisteanu DE, Cojocaru C, Diaconu R, Porumb EA, Alexa AI, Nicolescu AC, et al. Update on the etiopathogenesis of psoriasis (Review). *Exp Ther Med*. 2022;23(3):201.
54. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang Y-H, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*. 2007;449(7162):564-9.
55. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annual review of immunology*. 2014;32:227-55.
56. Wang A, Bai Y. Dendritic cells: The driver of psoriasis. *The Journal of Dermatology*. 2020;47(2):104-13.
57. Kim TG, Kim DS, Kim HP, Lee MG. The pathophysiological role of dendritic cell subsets in psoriasis. *BMB reports*. 2014;47(2):60-8.
58. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*. 2007;370(9583):263-71.
59. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nature communications*. 2014;5(1):5621.
60. Wu M, Dai C, Zeng F. Cellular Mechanisms of Psoriasis Pathogenesis: A Systemic Review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2023;16(null):2503-15.
61. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *The Journal of Immunology*. 2011;187(1):490-500.
62. Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Zaba LC, Nograles KE, Pierson KC, Mitsui H, et al. A Subpopulation of CD163-Positive Macrophages Is Classically Activated in Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010;130(10):2412-22.
63. Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clinics in dermatology*. 2007;25(6):616-24.
64. Jinquan T, Vorum H, Larsen CG, Madsen P, Rasmussen HH, Gesser B, et al. Psoriasin: a novel chemotactic protein. *Journal of Investigative Dermatology*. 1996;107(1):5-10.
65. Takahashi T, Yamasaki K. Psoriasis and Antimicrobial Peptides. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(18):6791.
66. Prinz J. The role of T cells in psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2003;17(3):257-70.

67. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunological reviews*. 2008;223:87-113.
68. Kim J, Krueger JG. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatologic clinics*. 2015;33(1):13-23.
69. Dunphy S, Gardiner CM. NK cells and psoriasis. *BioMed Research International*. 2011;2011.
70. Baliwag J, Barnes DH, Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine*. 2015;73(2):342-50.
71. Grine L, Dejager L, Libert C, Vandembroucke RE. An inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL-17. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2015;26(1):25-33.
72. Michalak-Stoma A, Pietrzak A, Szepietowski JC, Zalewska-Janowska A, Paszkowski T, Chodorowska G. Cytokine network in psoriasis revisited. *European cytokine network*. 2011;22(4):160-8.
73. Furue K, Ito T, Tsuji G, Kadono T, Furue M. Psoriasis and the TNF/IL23/IL17 axis. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*. 2019;154(4):418-24.
74. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1).
75. Mahil SK, Capon F, Barker JN, editors. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Seminars in immunopathology*; 2016: Springer.
76. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, Barker J, Boehncke WH, et al. The role of IL-23 and the IL-23/TH17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(10):1616-26.
77. Yamanaka K, Yamamoto O, Honda T. Pathophysiology of psoriasis: A review. *The Journal of Dermatology*. 2021;48(6):722-31.
78. Honma M, Nozaki H. Molecular Pathogenesis of Psoriasis and Biomarkers Reflecting Disease Activity. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(15):3199.
79. Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, Diveu C, Wiekowski M, Abbondanzo S, et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2–dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *Journal of Experimental Medicine*. 2006;203(12):2577-87.
80. Brembilla NC, Senra L, Boehncke W-H. The IL-17 family of cytokines in psoriasis: IL-17A and beyond. *Frontiers in immunology*. 2018;9:387937.
81. Numasaki M, Fukushi J, Ono M, Narula SK, Zavodny PJ, Kudo T, et al. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood*. 2003;101(7):2620-7.
82. Dragon S, Saffar AS, Shan L, Gounni AS. IL-17 attenuates the anti-apoptotic effects of GM-CSF in human neutrophils. *Molecular immunology*. 2008;45(1):160-8.
83. Goldstein JD, Bassoy EY, Caruso A, Palomo J, Rodriguez E, Lemeille S, et al. IL-36 signaling in keratinocytes controls early IL-23 production in psoriasis-like dermatitis. *Life science alliance*. 2020;3(6).
84. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *Journal of Experimental Medicine*. 2005;202(1):135-43.
85. Johnson-Huang LM, Suárez-Fariñas M, Pierson KC, Fuentes-Duculan J, Cueto I, Lentini T, et al. A single intradermal injection of IFN- γ induces an inflammatory state in both non-lesional psoriatic and healthy skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132(4):1177-87.
86. Harden JL, Johnson-Huang LM, Chamian MF, Lee E, Pearce T, Leonardi CL, et al. Humanized anti-IFN- γ (HuZAF) in the treatment of psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(2):553-6. e3.
87. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor- α levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen–ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy. *British Journal of Dermatology*. 2010;163(6):1282-90.

88. Wolk K, Witte E, Wallace E, Döcke WD, Kunz S, Asadullah K, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *European journal of immunology*. 2006;36(5):1309-23.
89. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, et al. Interleukin-22, a TH17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature*. 2007;445(7128):648-51.
90. Antoniu SA. Discontinued drugs 2011: pulmonary, allergy, gastrointestinal and arthritis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2012;21(11):1607-18.
91. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clinics in Dermatology*. 2007;25(6):510-8.
92. Sarac G, Koca TT, Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. *Northern clinics of Istanbul*. 2016;3(1):79.
93. Ozkesici-Kurt B, Dönmez L, Nazlim B, Bozkurt S, Akman-Karakas A, Yilmaz E, et al. Defining the natural course of psoriasis: A single-center cohort study of 100 patients. *TURK DERMATOLOJİ DERGİSİ-TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY*. 2018;12(1).
94. Romiti R. Plaque-type psoriasis—chronic plaque, guttate, and erythrodermic phenotypes. *Psoriasis: CRC Press*; 2017. p. 45-54.
95. Naldi L, Colombo P, Placchesi EB, Piccitto R, Chatenoud L, La Vecchia C. Study Design and Preliminary Results from the Pilot Phase of the PraKtis Study: Self-Reported Diagnoses of Selected Skin Diseases in a Representative Sample of the Italian Population. *Dermatology*. 2004;208(1):38-42.
96. Martin BA, Chalmers RJG, Telfer NR. How Great Is the Risk of Further Psoriasis Following a Single Episode of Acute Guttate Psoriasis? *Archives of Dermatology*. 1996;132(6):717-8.
97. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, Brodsky M, Atanelov Z, Farahnik B, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2016:93-104.
98. Boyd AS, Menter A. Erythrodermic psoriasis: precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1989;21(5):985-91.
99. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo Jr BF, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;62(4):655-62.
100. Mistry N, Gupta A, Alavi A, Sibbald RG. A review of the diagnosis and management of erythroderma (generalized red skin). *Advances in Skin & Wound Care*. 2015;28(5):228-36.
101. Engin B, Aşkın Ö, Tüzün Y. Palmoplantar psoriasis. *Clinics in Dermatology*. 2017;35(1):19-27.
102. Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2009;160(5):1040-7.
103. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study. *Arthritis & rheumatology*. 2016;68(4):915-23.
104. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology: 2-volume set*. Elsevier; 2017.
105. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. *Dermatoloji 3rd ed İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*. 2008:745-64.
106. Choon SE, Lai NM, Mohammad NA, Nanu NM, Tey KE, Chew SF. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *International Journal of Dermatology*. 2014;53(6):676-84.
107. Trivedi MK, Vaughn AR, Murase JE. Pustular psoriasis of pregnancy: current perspectives. *International Journal of Women's Health*. 2018:109-15.
108. Sehgal VN, Verma P, Sharma S, Srivastava G, Aggarwal AK, Rasool F, et al. Acrodermatitis continua of Hallopeau: evolution of treatment options. *International Journal of Dermatology*. 2011;50(10):1195-211.

109. Sarıfakıoğlu E. Pustular diseases of the hand. *Yeni Tıp Dergisi*. 2010;27:138-41.
110. Korman N. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *British Journal of Dermatology*. 2020;182(4):840-8.
111. Atakan N, Dogan S. Psoriasis, a systemic disease? *TURK DERMATOLOJİ DERGİSİ-TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY*. 2012;6(3).
112. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *Jama*. 2006;296(14):1735-41.
113. Takeshita J, Wang S, Shin DB, Mehta NN, Kimmel SE, Margolis DJ, et al. Effect of psoriasis severity on hypertension control: a population-based study in the United Kingdom. *JAMA dermatology*. 2015;151(2):161-9.
114. Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Archives of dermatology*. 2009;145(4):379-82.
115. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA dermatology*. 2013;149(1):84-91.
116. Armstrong AW, Guérin A, Sundaram M, Wu EQ, Faust ES, Ionescu-Iltu R, et al. Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(6):968-77. e2.
117. Kumar S, Han J, Li T, Qureshi A. Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in US women. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013;27(10):1293-8.
118. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(4):654-62.
119. Gutmark-Little I, Shah KN. Obesity and the metabolic syndrome in pediatric psoriasis. *Clinics in Dermatology*. 2015;33(3):305-15.
120. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, Ogdie A, Margolis DJ, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA dermatology*. 2013;149(10):1173-9.
121. Cohen A, Dreiher J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009;23(5):561-5.
122. Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *bmj*. 2013;347.
123. Pouplard C, Brenaut E, Horreau C, Barnetteche T, Misery L, Richard MA, et al. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013;27:36-46.
124. Abuabara K, Azfar R, Shin D, Neimann A, Troxel A, Gelfand J. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the UK. *British Journal of Dermatology*. 2010;163(3):586-92.
125. Naldi L, Peli L, Parazzini F, Carrel CF, Dermatology PSGotIGfERi. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-control study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;44(3):433-8.
126. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(3):377-90.
127. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *The British journal of dermatology*. 2020;182(4):840-8.
128. Cohen SN, Baron SE, Archer CB, Dermatologists oboBAo, Practitioners RCoG. Guidance on the diagnosis and clinical management of psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2012;37(s1):13-8.
129. Önver N. Psoriasisli hastalarda yaşam kalitesi. 2010.

130. Elder DE, Elenitsas R, Rosenbach M, Murphy GF, Rubin AI, Xu X. *Lever's Histopathology of the skin*. Eleventh Edition ed. Kluwer W, editor 2014. 199-209. p.
131. De Rosa G, Mignogna C. THE HISTOPATHOLOGY OF PSORIASIS. *Reumatismo*. 2007;59(s1):46-8.
132. Ferrelli C, Pinna AL, Pilloni L, Tomasini CF, Rongioletti F. Histopathological aspects of psoriasis and its uncommon variants. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia: Organo Ufficiale, Societa Italiana di Dermatologia e Sifilografia*. 2017;153(2):173-84.
133. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with psoriasis area and severity index, psoriasis global assessment, and lattice system physician's global assessment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;51(4):563-9.
134. Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(3):369-75.
135. Ihtatho D, Fadzil MA, Affandi AM, Hussein S, editors. Area assessment of psoriasis lesion for PASI scoring. 2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society; 2007: IEEE.
136. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *British Journal of Dermatology*. 2005;152(5):861-7.
137. Bülbül Başkan E. Hastalık şiddetinin tanımlanması. *TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*. 56(Supp: 1):3-5.
138. Wervers K, Luime JJ, Tchetverikov I, Gerards AH, Kok MR, Appels CW, et al., editors. Measuring Psoriasis Specific Impact on Quality of Life: Performance of DLQI and Skindex-17 in Early Psoriatic Arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY*; 2017: WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
139. Reich K, Mrowietz U. Treatment goals in psoriasis. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2007;5(7):566-74.
140. Segaert S, Calzavara-Pinton P, de la Cueva P, Jalili A, Lons Danic D, Pink AE, et al. Long-term topical management of psoriasis: the road ahead. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022;33(1):111-20.
141. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths C, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of dermatological research*. 2011;303:1-10.
142. Torsekar R, Gautam MM. Topical therapies in psoriasis. *Indian dermatology online journal*. 2017;8(4):235.
143. Hagemann I, Proksch E. Topical treatment by urea reduces epidermal hyperproliferation and induces differentiation in psoriasis. *Acta dermato-venereologica*. 1996;76(5):353-6.
144. Mahrle G. Dithranol. *Clinics in dermatology*. 1997;15(5):723-37.
145. Fleischmann HE. Short-contact anthralin therapy for psoriasis. *Western Journal of Medicine*. 1987;147(4):461.
146. Zeichner JA. Use of topical coal tar foam for the treatment of psoriasis in difficult-to-treat areas. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2010;3(9):37.
147. Stern R, Zierler S, Parrish J. Skin carcinoma in patients with psoriasis treated with topical tar and artificial ultraviolet radiation. *The Lancet*. 1980;315(8171):732-5.
148. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *International journal of dermatology*. 1999;38(1):16-24.
149. Laws PM, Young HS. Topical treatment of psoriasis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2010;11(12):1999-2009.
150. Amiri D, Schwarz CW, Gether L, Lone S. Safety and Efficacy of Topical Calcineurin Inhibitors in the Treatment of Facial and Genital Psoriasis: A Systematic Review. *Acta Dermato-Venereologica*. 2023;103.

151. Weinstein GD, Koo JY, Krueger GG, Lebwohl MG, Lowe NJ, Menter MA, et al. Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0.05% and 0.1% applied once daily for 12 weeks. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;48(5):760-7.
152. Veraldi S, Caputo R, Pacifico A, Peris K, Soda R, Chimenti S. Short contact therapy with tazarotene in psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2006;212(3):235-7.
153. Magliocco MA, Pandya K, Dombrovskiy V, Christiansen L, Wong Y, Gottlieb AB. A randomized, double-blind, vehicle-controlled, bilateral comparison trial of bexarotene gel 1% versus vehicle gel in combination with narrowband UVB phototherapy for moderate to severe psoriasis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;54(1):115-8.
154. Binderup L, Bramm E. Effects of a novel vitamin D analogue MC 903 on cell proliferation and differentiation in vitro and on calcium metabolism in vivo. *Biochemical pharmacology*. 1988;37(5):889-95.
155. Van De Kerkhof P, Berth-Jones J, Griffiths C, Harrison P, Hönigsmann H, Marks R, et al. Long-term efficacy and safety of tacalcitol ointment in patients with chronic plaque psoriasis. *British journal of dermatology*. 2002;146(3):414-22.
156. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers in medical science*. 2018;33(1):173-80.
157. Lin TL, Wu CY, Chang YT, Juan CK, Chen CC, Yu SH, et al. Risk of skin cancer in psoriasis patients receiving long-term narrowband ultraviolet phototherapy: Results from a Taiwanese population-based cohort study. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2019;35(3):164-71.
158. Akyol M. Phototherapy. *Turkderm-Turkish Archives of Dermatology & Venereology*. 2022;56.
159. Mehta D, Lim HW. Ultraviolet B phototherapy for psoriasis: review of practical guidelines. *American journal of clinical dermatology*. 2016;17:125-33.
160. Singer S, Berneburg M. Phototherapy. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2018;16(9):1120-9.
161. Aydoğan K, Yazıcı S. PUVA kemoterapisi. In: Elçin G, Karadağ AS, Yılmaz E, editors. *Fotodermatoloji Kitabı Galenos Yayınevi*; 2015. p. 199-222.
162. Martin G, Young M, Aldredge L. Recommendations for initiating systemic therapy in patients with psoriasis. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2019;12(4):13.
163. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;61(3):451-85.
164. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith CH, Spuls PI, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris-update 2015-short version-EDF in cooperation with EADV and IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(12):2277-94.
165. Agustina M, Hidayati AN, Hasanatuludhhiyah N. Side Effects of Methotrexate for Psoriasis Therapy. *Berk Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*. 2020;32(2):98.
166. Özarmağan G. Sistemik Retinoidler. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*. 2016;50(1):22-5.
167. Sue Lee C, Koo J. A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2005;6(10):1725-34.
168. Karadağ AS, Topaloğlu Demir F. Sistemik Retinoidler. *Turkiye Klinikleri J Dermatol*. 2014;7(2):54-70.
169. Onsun N. Siklosporin. *Türkderm: Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi= Turkderm: Turkish Archives of Dermatology and Venereology*. 2016;50:28.
170. Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;63(6):925-46.

171. Yorulmaz A, Metin A. Cyclosporine. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special topics*. 2014;7(2):19-29.
172. Naldi L. Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporin, and biologics: facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2010;28(1):88-92.
173. Akyol M, Alper S, Atakan N, Bülbül Başkan E, Güner MA, Koç E, et al. Turkey Psoriasis Treatment Guide-2016. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*. 2016;50(0):1-.
174. Schön MP, Wilsmann-Theis D. Current developments and perspectives in psoriasis. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2023;21(4):363-72.
175. Koç E. PSORİASİSTE BİYOLOJİK AJAN KULLANIMI. *Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016*. 29.
176. Alper S, Koç E. Use of biological agents. *Turkderm-Turkish Archives of Dermatology & Venereology*. 2022;56.
177. Krueger G, Callis K. Potential of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Archives of Dermatology*. 2004;140(2):218-25.
178. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(5):826-50.
179. Bucalo A, Rega F, Zangrilli A, Silvestri V, Valentini V, Scafetta G, et al. Paradoxical Psoriasis Induced by Anti-TNF α Treatment: Evaluation of Disease-Specific Clinical and Genetic Markers. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21).
180. Gottlieb AB. Infliximab for psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;49(2, Supplement):112-7.
181. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne J-P, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *The Lancet*. 2005;366(9494):1367-74.
182. Başkan EB. Psoriasisste Biyolojik Ajanlar. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2008;42.
183. Chimenti MS, Saraceno R, Chiricozzi A, Giunta A, Chimenti S, Perricone R. Profile of certolizumab and its potential in the treatment of psoriatic arthritis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2013:339-48.
184. Van Der Heijde D, Deodhar A, FitzGerald O, Fleischmann R, Gladman D, Gottlieb AB, et al. 4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis. *RMD open*. 2018;4(1):e000582.
185. Campanati A, Benfaremo D, Luchetti MM, Ganzetti G, Gabrielli A, Offidani A. Certolizumab pegol for the treatment of psoriasis. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2017;17(3):387-94.
186. Traczewski P, Rudnicka L. Adalimumab in dermatology. *British journal of clinical pharmacology*. 2008;66(5):618-25.
187. Alwawi EA, Mehlis SL, Gordon KB. Treating psoriasis with adalimumab. *Therapeutics and clinical risk management*. 2008;4(2):345-51.
188. Wu JJ, Valdecantos W. Adalimumab in Chronic Plaque Psoriasis: A Clinical Guide. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*. 2017;16(8):779-90.
189. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(1):106-15.
190. Patel T, Gordon KB. Adalimumab: efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Dermatologic therapy*. 2004;17(5):427-31.
191. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(21):2014-22.
192. Gordon K, Korman N, Frankel E, Wang H, Jahreis A, Zitnik R, et al. Efficacy of etanercept in an integrated multistudy database of patients with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;54(3):S101-S11.

193. Kirkham BW, Kavanaugh A, Reich K. Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunology*. 2014;141(2):133-42.
194. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *The New England journal of medicine*. 2014;371(4):326-38.
195. Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, Yasmeen N, Wright E, Sohr A, et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS one*. 2019;14(8):e0220868.
196. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, Kavanaugh A, Ritchlin C, Nash P, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *The Lancet*. 2020;395(10235):1496-505.
197. Elewski BE, Baddley JW, Deodhar AA, Magrey M, Rich PA, Soriano ER, et al. Association of secukinumab treatment with tuberculosis reactivation in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. *JAMA dermatology*. 2021;157(1):43-51.
198. Atakan N. Secukinumab. *Turkderm-Turkish Archives of Dermatology & Venereology*. 2022;56.
199. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, Van De Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *The Lancet*. 2015;386(9993):541-51.
200. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Leage SL, Li L, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(1):123-31.
201. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):345-56.
202. Leonardi C, Maari C, Philipp S, Goldblum O, Zhang L, Burkhardt N, et al. Maintenance of skin clearance with ixekizumab treatment of psoriasis: Three-year results from the UNCOVER-3 study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(5):824-30.e2.
203. Blauvelt A, Langley RG, Leonardi CT, Gordon KB, Luger T, Ohtsuki M, et al. 388 Ixekizumab, a novel anti-IL-17A antibody, exhibits low immunogenicity during long-term treatment in patients with psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016;136.
204. Blauvelt A, Papp K, Griffiths C. Ixekizumab vs. Guselkumab: 24 week clinical responses and 4-week gene expression data. Oral presentation presented at the: Maui Derm. 2020.
205. Lebwohl M, Leonardi C, Wu JJ, Yamauchi P, Rawnsley N, Merchant M, et al. One-year pharmacovigilance update of brodalumab. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine*. 2020;4(1):S24-S.
206. Farahnik B, Beroukhim K, Abrouk M, Nakamura M, Zhu TH, Singh R, et al. Brodalumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatology and therapy*. 2016;6(2):111-24.
207. Gordon KB, Langley RG, Warren RB, Okubo Y, Rosmarin D, Lebwohl M, et al. Bimekizumab safety in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled data from up to 3 years of treatment in randomized phase III trials. *British Journal of Dermatology*. 2023;190(4):477-85.
208. Reich K, Papp K, Blauvelt A, Langley R, Armstrong A, Warren R, et al. Efficacy and Safety of Bimekizumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Results from BE VIVID, a 52-Week Phase 3, Randomized, Double-Blinded, Ustekinumab-and Placebo-Controlled Study. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine*. 2020;4(6):s82-s.
209. López-Sánchez C, Puig L. Guselkumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Immunotherapy*. 2020;12(6):355-71.

210. Machado A, Torres T. Guselkumab for the treatment of psoriasis. *BioDrugs*. 2018;32:119-28.
211. Gisondi P, Geat D, Pizzolato M, Girolomoni G. State of the art and pharmacological pipeline of biologics for chronic plaque psoriasis. *Current Opinion in Pharmacology*. 2019;46:90-9.
212. Brownstone ND, Hong J, Mosca M, Haderler E, Liao W, Bhutani T, et al. Biologic Treatments of Psoriasis: An Update for the Clinician. *Biologics: Targets and Therapy*. 2021;15(null):39-51.
213. CHANG HD, Radbruch A. The pro-and anti-inflammatory potential of interleukin-12. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1109(1):40-6.
214. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Li S, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(6):1000-6.
215. Gordon KB, Bachelez H, Blauvelt A, Strober B, Harbers S, Valdes J, et al. 16332 Pooled long-term safety analysis of risankizumab in patients with moderate to severe psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;83(6):AB176.
216. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. 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. *The Lancet*. 2018;392(10148):650-61.
217. Langley RG, Tying SK, Igarashi A, Philipp S, Zeng J, Kaufmann C, et al. 27454 Efficacy and safety of long-term risankizumab re-treatment following drug withdrawal: IMMhance trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021;85(3):AB144.
218. Östör A, Van den Bosch F, Papp K, Asnal C, Blanco R, Aelion J, et al. Efficacy and Safety of Risankizumab for Active Psoriatic Arthritis: 100-Week Results from the KEEPSAKE 2 Randomized Clinical Trial. *Rheumatology and Therapy*. 2024.
219. Megna M, Balato A, Raimondo A, Balato N. Guselkumab for the treatment of psoriasis. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2018;18(4):459-68.
220. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen Y-K, et al. 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. *Journal of the american academy of dermatology*. 2017;76(3):405-17.
221. Ruggiero A, Picone V, Martora F, Fabbrocini G, Megna M. Guselkumab, Risankizumab, and Tildrakizumab in the Management of Psoriasis: A Review of the Real-World Evidence. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2022;15(null):1649-58.
222. Honma M, Hayashi K. Psoriasis: Recent progress in molecular-targeted therapies. *The Journal of Dermatology*. 2021;48(6):761-77.
223. Papp K, Kimball A, Tying S, Sinclair R, Metha A, Cichanowitz N, et al., editors. Maintenance of treatment response in chronic plaque psoriasis patients continuing treatment or discontinuing treatment with tildrakizumab in a 64-week, randomized controlled, phase 3 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 2017: MOSBY-ELSEVIER 360 PARK AVENUE SOUTH, NEW YORK, NY 10010-1710 USA.
224. Thaçi D, Iversen L, Pau-Charles I, Rozzo S, Blauvelt A, Reich K, editors. Long-term efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who were responders at week 28: pooled analysis through 3 years (148 weeks) from reSURFACE 1 and reSURFACE 2 phase 3 trials. Oral presentation presented at the: 27th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress; 2018.
225. Gelfand JM, Yeung H. Metabolic syndrome in patients with psoriatic disease. *The Journal of Rheumatology Supplement*. 2012;89:24-8.

226. Hu SC-S, Lan C-CE. Psoriasis and cardiovascular comorbidities: focusing on severe vascular events, cardiovascular risk factors and implications for treatment. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(10):2211.
227. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(6):1475.
228. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. *Jama*. 2020;323(19):1945-60.
229. Mrowietz U, Elder JT, Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Archives of dermatological research*. 2007;298:309-19.
230. Arunadevi D, Raghavan V, Nott A. Comparative and Correlative Study of Hematologic Parameters and Selective Inflammatory Biomarkers in Psoriasis. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*. 2022;12(1):34-8.
231. Dinçer Rota D, Tanacan E. The utility of systemic-immune inflammation index for predicting the disease activation in patients with psoriasis. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(6):e14101.
232. Çerman AA, Karabay EA, Altunay IK. Psoriazisli Hastalarda Nötrofil Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacminin Değerlendirilmesi/Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume in patients with psoriasis. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*. 2016;50(2):137.
233. Unal M. Platelet mass index is increased in psoriasis. A possible link between psoriasis and atherosclerosis. *Archives of Medical Science-Atherosclerotic Diseases*. 2016;1(1):145-9.
234. An I, Ucmak D, Ozturk M. The effect of biological agent treatment on neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume, and C-reactive protein in psoriasis patients. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2020;37(2):202-6.
235. Montaudié H, Albert-Sabonnadière C, Acquacalda E, Fontas E, Danré A, Roux C, et al. Impact of systemic treatment of psoriasis on inflammatory parameters and markers of comorbidities and cardiovascular risk: results of a prospective longitudinal observational study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28(9):1186-91.
236. Gökalp H. Effect of psoriasis severity on inflammation parameters: Controlled study. *Turk J Dermatol*. 2018;52.
237. Yazici C, Köse K, Utaş S, Tanrikulu E, Taşlıdere N. A novel approach in psoriasis: first usage of known protein oxidation markers to prove oxidative stress. *Archives of dermatological research*. 2016;308:207-12.
238. Çevirgen Cemil B, Ataş H. *Dicle Tıp Dergisi*. 2016;43(4):477-6.
239. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010;24(7):789-96.
240. Şener G, Yuksel Eİ, Gökdeniz O, Karaman K, Canat HD. The relationship of hematological parameters and C-reactive protein (CRP) with disease presence, severity, and response to systemic therapy in patients with psoriasis. *Cureus*. 2023;15(8).
241. Boehncke S, Salgo R, Garbaraviciene J, Beschmann H, Hardt K, Diehl S, et al. Effective continuous systemic therapy of severe plaque-type psoriasis is accompanied by amelioration of biomarkers of cardiovascular risk: results of a prospective longitudinal observational study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011;25(10):1187-93.
242. Aktaş Karabay E, Aksu Çerman A, Demir D, Kivanç Altunay I. The effects of systemic psoriasis therapies on the C-reactive protein and the neutrophil-lymphocyte ratio. *Annals of Dermatology*. 2019;31(6):601-10.
243. CİNDÖĞLU Ç, GÜLER M, EREN MA, SABUNCU T. Hipertiroidi Hastalarında Tedavi Öncesi ve Sonrası Trombosit/Lenfosit ve Nötrofil/Lenfosit Oranlarının Değerlendirilmesi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2020;17(1):104-7.

244. Ataseven A, Temiz SA, Eren G, Özer İ, Dursun R. Comparison of anti-TNF and IL-inhibitors treatments in patients with psoriasis in terms of response to routine laboratory parameter dynamics. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022;33(2):1091-6.
245. Wang W-M, Jin H-Z. Role of Neutrophils in Psoriasis. *Journal of Immunology Research*. 2020;2020:3709749.
246. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2004;150(5):917-28.
247. Ünal M, Küçük A, Ünal GÜ, Balevi Ş, Tol H, Aykol C, et al. Psoriasisde ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı ve trombosit/lenfosit oranı. *Türkderm*. 2015;49:112-6.
248. Özkur E, Şeremet S, Afşar FŞ, Altunay İK, Çalikoğlu EE. Platelet count and mean platelet volume in psoriasis patients. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*. 2020;54(1):58.
249. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Ueda E, Masuda K, Kishimoto S. Elevated platelet activation in patients with atopic dermatitis and psoriasis: increased plasma levels of β -thromboglobulin and platelet factor 4. *Allergology International*. 2008;57(4):391-6.
250. Sen BB, Rifaioğlu EN, Ekiz O, Inan MU, Sen T, Sen N. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2014;33(3):223-7.
251. Kim DS, Shin D, Lee MS, Kim HJ, Kim DY, Kim SM, et al. Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *The Journal of dermatology*. 2016;43(3):305-10.
252. Kulaklı S, Oguz ID, Aksan B. Could Blood Cell-Based Inflammatory Markers Be Used to Monitor Response to Biologic Therapy in Psoriasis? *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*. 2023;57(4):536.
253. Andersen CSB, Kvist-Hansen A, Siewertsen M, Enevold C, Hansen PR, Kaur-Knudsen D, et al. Blood cell biomarkers of inflammation and cytokine levels as predictors of response to biologics in patients with psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(7):6111.
254. Albayrak H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, neutrophil-to-monocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and systemic Immune-inflammation index in psoriasis patients: response to treatment with biological drugs. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(17):5452.
255. Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, Wang L, Xu Q. Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2015;236(4):297-304.
256. Hu B, Yang X-R, Xu Y, Sun Y-F, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(23):6212-22.
257. Tanacan E, Dinçer D, Erdogan F, Gurler A. A cutoff value for the Systemic Immune-Inflammation Index in determining activity of Behçet disease. *Clinical and experimental dermatology*. 2021;46(2):286-91.
258. Lagunas-Alvarado M, Mijangos-Huesca FJ, Terán-González J, Lagunas-Alvarado MG, Martínez-Zavala N, Reyes-Franco I, et al. Systemic immune inflammatory index in sepsis. *Medicina interna de México*. 2017;33(3):303-9.
259. Tanacan A, Uyanik E, Unal C, Beksac MS. A cut-off value for systemic immune-inflammation index in the prediction of adverse neonatal outcomes in preterm premature rupture of the membranes. *Journal of obstetrics and gynaecology research*. 2020;46(8):1333-41.
260. Yorulmaz A, Hayran Y, Akpınar U, Yalcin B. Systemic immune-inflammation index (SII) predicts increased severity in psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Health Sci J*. 2020;46(4):352-7.
261. Tamer F, Edek YC, Aksakal AB. Effect of Treatment With Biologic Agents on the Novel Inflammatory Biomarkers Systemic Immune Inflammation Index and Systemic Inflammation Response Index for Psoriasis. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2024;14(1).
262. Danese E, Lippi G, Montagnana M. Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases. *Journal of thoracic disease*. 2015;7(10):E402.

263. Rodríguez-Carrio J, Alperi-López M, López P, Alonso-Castro S, Ballina-García FJ, Suárez A. Red cell distribution width is associated with cardiovascular risk and disease parameters in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2015;54(4):641-6.
264. Peng Y-F, Zhang Q, Cao L, Liu Y, Chen D, Sun Y-K, et al. Red blood cell distribution width: a potential maker estimating disease activity of ankylosing spondylitis. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2014;7(12):5289.
265. Dogan S, Atakan N. Red blood cell distribution width is a reliable marker of inflammation in plaque psoriasis. *Acta Dermatovenerologica Croatica*. 2017;25(1):26-.
266. Gisondi P, Geat D, Lippi G, Montagnana M, Girolomoni G. Increased red blood cell distribution width in patients with plaque psoriasis. *Journal of Medical Biochemistry*. 2021;40(2):199.
267. Kalaycı OM, Gülseren D, Akan T. The Assessment of Red Blood Cell Distribution Width, Platelet Parameters and Inflammatory Markers in Patients on Antipsoriasis Therapy. *Acta Medica*. 2019;50(2):39-46.
268. Golden JB, Groft SG, Squeri MV, Debanne SM, Ward NL, McCormick TS, et al. Chronic Psoriatic Skin Inflammation Leads to Increased Monocyte Adhesion and Aggregation. *The Journal of Immunology*. 2015;195(5):2006-18.
269. Coşansu NC, Sevimli Dikicier B, Yaldiz M, Solak B. Is there any association between the monocyte / lymphocyte ratio and the presence and severity of the disease in patients with psoriasis? A cross-sectional study. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2020;10(3):430-6.
270. Augustin M, Vietri J, Tian H, Gilloteau I. Incremental burden of cardiovascular comorbidity and psoriatic arthritis among adults with moderate-to-severe psoriasis in five European countries. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(8):1316-23.
271. Rogacev KS, Seiler S, Zawada AM, Reichart B, Herath E, Roth D, et al. CD14++ CD16+ monocytes and cardiovascular outcome in patients with chronic kidney disease. *European heart journal*. 2011;32(1):84-92.
272. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *Journal of the american college of cardiology*. 2005;45(10):1638-43.
273. Xiang J, Zhou L, Li X, Bao W, Chen T, Xi X, et al. Preoperative Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Peripheral Blood Predicts Stages, Metastasis, and Histological Grades in Patients with Ovarian Cancer. *Translational Oncology*. 2017;10(1):33-9.
274. Jiang Y, Zang M, Li S. Serum PLR and LMR in Behçet's disease: Can they show the disease activity? *Medicine*. 2017;96(21):e6981.
275. Uslu S, Kor İ. Psöriatik Artrit Hastalarında C-Reaktif Protein/Albümin Oranının Klinik Önemi. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2023;10(3):239-44.
276. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 1996;7(2):157-61.
277. Jagroop IA, Tsiara S, Mikhailidis DP. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*. 2003;14(5):335-6.
278. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(1):148-56.
279. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y, Zahger D, Shapiro J, Bonne DY, et al. Psoriasis and the metabolic syndrome. *ACTA DERMATOVENEREOLOGICA-STOCKHOLM-*. 2007;87(6):506.
280. Canpolat F, Akpınar H, Eskiöğlü F. Mean platelet volume in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clinical rheumatology*. 2010;29:325-8.
281. Kim DS, Lee J, Kim SH, Kim SM, Lee M-G. Mean platelet volume is elevated in patients with psoriasis vulgaris. *Yonsei medical journal*. 2015;56(3):712.

282. Saleh HMA, Attia EAS, Onsy AM, Saad AA, Abd Ellah MMM. Platelet activation: a link between psoriasis per se and subclinical atherosclerosis – a case–control study. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(1):68-75.
283. Işık S, Kılıç S, Öğretmen Z, Çakır DÜ, Türkön H, Cevizci S, et al. The correlation between the psoriasis area severity index and ischemia-modified albumin, mean platelet volume levels in patients with psoriasis. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2016;33(4):290-3.
284. Kılıç S, Reşorlu H, Işık S, Oymak S, Akbal A, Hiz MM, et al. Association between mean platelet volume and disease severity in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2017;34(2):126-30.
285. Li L, Yu J, Zhou Z. Platelet-associated parameters in patients with psoriasis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2021;100(50):e28234.
286. Korkmaz S. Mean platelet volume and platelet distribution width levels in patients with mild psoriasis vulgaris with metabolic syndrome. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2018;35(4):367-71.
287. Pujani M, Agarwal C, Chauhan V, Agarwal S, Passi S, Singh K, et al. Platelet parameters, neutrophil–lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio, red cell distribution width: can they serve as biomarkers in evaluation of severity of psoriasis? *Journal of Applied Hematology*. 2022;13(2):95-102.
288. Liu Z, Perry L, Morgan V. The association between platelet indices and presence and severity of psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental medicine*. 2023;23(2):333-46.
289. Sirin MC, Korkmaz S, Erturan I, Filiz B, Aridogan BC, Cetin ES, et al. Evaluation of monocyte to HDL cholesterol ratio and other inflammatory markers in patients with psoriasis. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2020;95:575-82.
290. Gaballah MA, Eldeglia SIE, Taman SEM, Salem HAM. Platelet mass index as early indicator of subclinical atherosclerosis in psoriasis: a case–control study. *Journal of the Egyptian Women’s Dermatologic Society*. 2022;19(2).