



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PSORİASİS VULGARİSTE BİYOLOJİK AJAN ALAN HASTALARIN TEDAVİ
ÖNCESİ ve SONRASI KARACİĞER SONOELASTOGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. BÜŞRA DUMAN ÜNSAL

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2026



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PSORİASİS VULGARİSTE BİYOLOJİK AJAN ALAN HASTALARIN TEDAVİ
ÖNCESİ ve SONRASI KARACİĞER SONOELASTOGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. BÜŞRA DUMAN ÜNSAL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. SELAMİ AYKUT TEMİZ

KONYA 2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince içinde bulunmaktan onur duyduğum kliniğimizde, bilgi ve deneyimleriyle her zaman destek olan; tez sürecimde sabırla yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Selami Aykut TEMİZ'e;

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen; destekleriyle beni her zaman güçlendiren ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Recep DURSUN'a, Prof. Dr. Munise DAYE'ye ve Doç. Dr. İlkey ÖZER'e;

Tez çalışmama sağladığı katkı ve destekleri için Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Abdullah Enes ATAŞ'a;

Her biriyle çalışmaktan büyük keyif aldığım; birlikte emek verdiğimiz ve dostluklarını her zaman hatırlayacağım tüm asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm hemşirelerine, personeline ve sekreterlerine;

Sevgileriyle her zaman güç aldığım, fedakârlıkları ve sonsuz destekleriyle bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan anneme, babama ve abime;

Bu süreçte en yakından yanımda duran; sevgi, sabrı ve fedakârlıklarıyla yükümü paylaşan, en büyük destekçim olan değerli eşim Dr. Cemal Ünsal'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Şubat 2026

Büşra Duman Ünsal

ÖZET

**PSORİASİS VULGARİSTE BİYOLOJİK AJAN ALAN HASTALARIN TEDAVİ
ÖNCESİ ve SONRASI KARACİĞER SONOELASTOGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ
DR. BÜŞRA DUMAN ÜNSAL
UZMANLIK TEZİ
KONYA 2026**

Giriş ve Amaç

Psoriasis, primer olarak deri tutulumuyla seyreden; sistemik inflamasyon zemininde ise çoklu komorbiditelerle ilişkili olabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Orta-şiddetli/şiddetli olgularda kullanılan biyolojik ajanlar, hedef sitokin inhibisyonu sayesinde etkili bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Bu ajanların komorbidite alanlarına etkileri giderek artan ilgiyle araştırılırken, psoriasisli hastalarda karaciğer tutulumu ve fibrozis riski klinik açıdan önemli bir izlem alanı olarak öne çıkmaktadır. Buna rağmen biyolojik tedavi öncesi ve sonrası dönemde karaciğer sertliği değişimini non-invaziv bir yöntem olan sonoelastografi ile değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, biyolojik ajan kullanan psoriasis vulgaris hastalarında 0. ve 6. ayda yapılan 2D-Shear-wave (SWE) elastografi ölçümlerini karşılaştırarak karaciğer sertliği parametrelerindeki değişimi değerlendirmek ve bu değişimin klinik pratikte yaygın kullanılan biyokimyasal fibrozis skoru FIB-4 ile ilişkisini incelemektir. Elde edilecek bulguların, psoriasis hastalarında karaciğer ile ilişkili komorbiditelerin yönetimi, tedavi ve klinik karar süreçlerine katkı sağlaması beklenmektedir.

Gereç ve Yöntem

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği'nde Ekim 2024–Ekim 2025 tarihleri arasında biyolojik tedavi başlanan, en az 6 aylık tedavi sürecini tamamlamış ve tedavi başlangıcı ile 6. ayda karaciğer değerlendirmesi yapılmış 39 psoriasis vulgaris hastası tek merkezli retrospektif çalışmaya dahil edildi. Karaciğer sertliği değerlendirmesi, sonoelastografi ile 0. ay ve 6. ayda ölçülen shear-wave hızı (m/s) ve buna karşılık hesaplanan karaciğer sertlik değeri (kPa) üzerinden yapıldı; 0–6. ay arasındaki değişim istatistiksel olarak analiz edildi. Biyolojik ajanlar etki mekanizmasına göre IL-17 ve IL-23 inhibitörleri olarak gruplandırılarak sonoelastografi parametrelerindeki değişim karşılaştırıldı; bu değişim ile klinik değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon analizleri ve çoklu lineer regresyon modeli ile incelendi. Ek olarak, 0. ve 6. ayda non-invaziv fibrozis skorlama

yöntemi olan FIB-4 indeksi hesaplanarak elastografi parametreleri ile korelasyonu değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 43,2±14,4 yıl, VKİ ortalaması 27,9±4,4 kg/m² idi; olguların %46,2'si kadın, %53,8'i erkekti. En sık eşlik eden komorbidite metabolik sendrom olup, %43,6 (n=17) oranında saptandı. Tedavi sonrası PAŞİ değerlerinde belirgin düzelme izlendi (13,18±8,98 → 0,2±0,4; p<0,001). Tüm hastalarda elastografi ölçümlerinde shear-wave hızı (1,262±0,378 → 0,990±0,218 m/s; p<0,001) ve karaciğer sertlik değeri (5,498±4,043 → 3,221±1,449 kPa; p<0,001) anlamlı olarak geriledi. Hastalık süresi >10 yıl olan olgularda başlangıç SWV ve kPa değerleri daha yüksek izlendi (p=0,010) ve kPa değişimi bu grupta daha belirgin bulundu (p=0,023). Biyolojik ajanlar etki mekanizmasına göre değerlendirildiğinde, hem IL-17 grubunda (SWV/kPa: p=0,001/0,011) hem de IL-23 inhibitör grubunda (SWV/kPa: p=0,009/0,002) sonoelastografi ölçümlerinde anlamlı gerileme saptandı; ancak gruplar arasında ve grup içindeki farklı biyolojik ajanlar arasında değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Klinik değişkenlerden cinsiyet, metabolik sendrom varlığı, sigara kullanımı, ek hastalık varlığı, eklem/tırnak tutulumu ve izoniyazid kullanımı ile sonoelastografi parametrelerindeki değişim arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05). Karaciğer fibrozisinin non-invaziv değerlendirilmesinde sık kullanılan FIB-4 indeksinde ise tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmedi; ayrıca FIB-4 değişimi ile sonoelastografi parametrelerindeki (m/s ve kPa) değişim arasında anlamlı korelasyon gösterilemedi.

Sonuç

Çalışmamızda biyolojik ajan tedavisi sonrası 6. ayda karaciğer sonoelastografi ölçümlerinde anlamlı gerileme saptanması, biyolojik tedavilerin sistemik inflamatuvar yükü azaltma etkisiyle karaciğer sertliği üzerinde olumlu etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca hastalık süresi uzun olan olgularda başlangıç sonoelastografi değerlerinin daha yüksek izlenmesi ve kPa değişiminin daha belirgin olması, kronik hastalık süresine bağlı olarak sistemik inflamatuvar yükün zaman içinde birikmesiyle başlangıç hepatik yükün daha belirgin hale gelebileceğini ve biyolojik tedaviyle inflamasyon baskılanmasının bu alt grupta elastografi yanıtını daha görünür kılabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın non-invaziv fibrozis skorlama yöntemi olan FIB-4 indeksinde anlamlı değişiklik izlenmemesi ve FIB-4 değişimi ile elastografi parametrelerindeki değişimler arasında korelasyon saptanmaması ise karaciğer sertliğinin izlenmesinde sonoelastografinin daha duyarlı bir yöntem olabileceğini göstermektedir. Bu bulguların, karaciğer hastalığı açısından riskli psoriasisli hastalarda

linik karar verme sürecine ve tedavi/komorbidite yönetimine katkı sağlayabileceği; biyolojik tedavinin karaciğer sertliği üzerindeki olumlu etkilerinin uzun dönemde fibrozise ilerleme riskini azaltma potansiyeli taşıyabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Psoriasis vulgaris, Biyolojik ajanlar, IL-17 inhibitörleri, IL-23 inhibitörleri, Sonoelastografi, , Karaciğer sertliği, Fibrozis, FIB-4



ABSTRACT

EVALUATION OF LIVER SONOELASTOGRAPHY BEFORE AND AFTER TREATMENT IN PATIENTS WITH PSORIASIS VULGARIS RECEIVING BIOLOGIC AGENTS

Dr. Büşra Duman Ünsal

Master Thesis

Konya 2026

Introduction and Objective

Psoriasis is a chronic inflammatory disease primarily affecting the skin; on the background of systemic inflammation, it may also be associated with multiple comorbidities. In moderate-to-severe cases, biologic agents are an effective treatment option through targeted cytokine inhibition. While the effects of these agents on comorbidity domains are being investigated with increasing interest, liver involvement and fibrosis risk in patients with psoriasis have emerged as an important area for clinical follow-up. Nevertheless, studies evaluating changes in liver stiffness before and after biologic therapy using a non-invasive method such as sonoelastography are limited. The aim of this study was to evaluate changes in liver stiffness parameters by comparing 2D shear-wave elastography (SWE) measurements performed at baseline (month 0) and month 6 in patients with psoriasis vulgaris receiving biologic agents, and to examine the relationship of this change with the widely used biochemical fibrosis score, FIB-4, in clinical practice. The findings are expected to contribute to the management of liver-related comorbidities, treatment planning, and clinical decision-making in patients with psoriasis.

Materials and Methods

This single-center retrospective study included 39 patients with psoriasis vulgaris who were initiated on biologic therapy at the Dermatology Clinic of Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine between October 2024 and October 2025, completed at least 6 months of treatment, and underwent liver assessment at treatment initiation and at month 6. Liver stiffness assessment was performed by sonoelastography using shear-wave velocity (m/s) measured at month 0 and month 6 and the corresponding calculated liver stiffness value (kPa); the change between month 0 and month 6 was statistically analyzed. Biologic agents were grouped according to mechanism of action as IL-17 and IL-23 inhibitors, and changes in sonoelastography parameters were compared between groups; associations between these changes and clinical variables were examined using correlation analyses and a multivariable linear regression model. In addition, the non-invasive fibrosis score FIB-4 was calculated at month 0 and month 6, and its correlation with elastography parameters was evaluated.

Results

The mean age of the patients was 43.2 ± 14.4 years and the mean BMI was 27.9 ± 4.4 kg/m²; 46.2% were female and 53.8% were male. The most common comorbidity was metabolic

syndrome, detected in 43.6% (n=17). PASI scores improved markedly after treatment ($13.18 \pm 8.98 \rightarrow 0.2 \pm 0.4$; $p < 0.001$). In all patients, elastography measurements showed a significant decrease in shear-wave velocity ($1.262 \pm 0.378 \rightarrow 0.990 \pm 0.218$ m/s; $p < 0.001$) and liver stiffness ($5.498 \pm 4.043 \rightarrow 3.221 \pm 1.449$ kPa; $p < 0.001$). Patients with disease duration > 10 years had higher baseline SWV and kPa values ($p = 0.010$), and the kPa change was more pronounced in this group ($p = 0.023$). When biologic agents were evaluated by mechanism of action, significant decreases in sonoelastography measurements were observed in both the IL-17 group (SWV/kPa: $p = 0.001/0.011$) and the IL-23 inhibitor group (SWV/kPa: $p = 0.009/0.002$); however, no statistically significant differences were observed between groups or among different biologic agents within groups in terms of change. No significant associations were found between changes in sonoelastography parameters and clinical variables including sex, presence of metabolic syndrome, smoking status, comorbidity, joint/nail involvement, or isoniazid use ($p > 0.05$). The FIB-4 index, commonly used for non-invasive fibrosis assessment, showed no statistically significant change after treatment; additionally, no significant correlation was demonstrated between changes in FIB-4 and changes in sonoelastography parameters (m/s and kPa).

Conclusion

The significant decrease in liver sonoelastography measurements at month 6 after biologic therapy suggests that biologic treatments may have favorable effects on liver stiffness by reducing systemic inflammatory burden. Moreover, higher baseline sonoelastography values and a more pronounced kPa change in patients with longer disease duration indicate that chronic disease duration may lead to a greater accumulation of systemic inflammatory burden over time, resulting in a more prominent baseline hepatic burden, and that inflammation suppression with biologic therapy may render the elastography response more visible in this subgroup. In contrast, the lack of a significant change in the non-invasive fibrosis score FIB-4 and the absence of a correlation between changes in FIB-4 and elastography parameters suggest that sonoelastography may be a more sensitive method for monitoring liver stiffness. These findings may contribute to clinical decision-making and treatment/comorbidity management in psoriasis patients at risk for liver disease, and suggest that favorable effects of biologic therapy on liver stiffness may have the potential to reduce long-term progression to fibrosis.

Keywords: Psoriasis vulgaris, Biologic agents, IL-17 inhibitors, IL-23 inhibitors, Sonoelastography, Elastography, Liver stiffness, Fibrosis, FIB-4

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ.....	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Etiyopatogenez	4
2.3.1. Genetik Faktörler.....	4
2.3.2. Tetikleyici Etkenler	5
2.3.2.1. Travma.....	5
2.3.2.2. Enfeksiyonlar.....	5
2.3.2.3. İlaçlar	5
2.3.2.4. Alkol ve Sigara Kullanımı.....	6
2.3.2.5. Diyet ve obezite	6
2.3.2.6. Psikojenik Faktörler.....	6
2.4. İmmünopatogenez	7
2.4.1. Dentritik Hücreler.....	7
2.4.2. Keratinositler	8
2.4.3. Nötrofiller ve Makrofajlar	8
2.4.4. T- Lenfositler.....	9
2.4.5. Sitokinler	9
2.5. Klinik	10
2.5.1. Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Psoriasis).....	11
2.5.2. Guttat Psoriasis	11
2.5.3. Eritrodermik Psoriasis	12
2.5.4. Palmoplantar Psoriasis.....	12
2.5.5. Püstüler Psoriasis.....	13

2.5.5.1. Jeneralize Püstüler Psoriasis.....	13
2.5.5.2. Lokalize Püstüler Psoriasis.....	14
2.5.6. Özel Bölge Tutulumlar	15
2.5.6.1. Saçlı Deri Psoriasis.....	15
2.5.6.2. İnvers Psoriasis.....	15
2.5.6.3. Tırnak Psoriasis.....	15
2.5.6.4. Psoriatik Artrit (PsA).....	15
2.6. Histopatoloji	16
2.7. Tanı Ve Ayırıcı Tanı.....	16
2.8. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi.....	18
2.9. Tedavi	19
2.9.1. Topikal Tedavi.....	20
2.9.1.1. Topikal Kortikosteroidler	20
2.9.1.2. D Vitamini Analogları	21
2.9.1.3. Kalsinörin İnhibitörleri	21
2.9.1.4. Topikal Retinoidler.....	22
2.9.1.5. Keratolitikler.....	22
2.9.1.6. Antralin.....	22
2.9.1.7. Katran	22
2.9.1.8. Nemlendiriciler	23
2.9.2. Fototerapi.....	23
2.9.3. Sistemik Tedavi	23
2.9.3.1. Sistemik Konvansiyonel Tedaviler.....	24
2.9.3.1.1. Metotreksat	24
2.9.3.1.2. Asitretin	24
2.9.3.1.3. Siklosporin.....	25
2.9.3.2. Biyolojik Ajanlar ve Küçük Moleküller	25
2.9.3.2.1. TNF- α İnhibitörleri.....	27
2.9.3.2.2. IL-23 İnhibitörleri.....	30
2.9.3.2.3. IL-17 İnhibitörleri.....	31
2.9.3.2.4. Apremilast	34
2.9.3.3.5. Deucravacitinib.....	34
2.10. Komorbiditeler	34
2. Klasik Komorbiditeler	35

3. Tedavi İlişkili Potansiyel Riskler	35
4. Yaşam Tarzı İlişkili Durumlar.....	36
2.10.1. Psoriatik Artrit	36
2.10.2. Metabolik Sendrom	36
2.10.3. Psikiyatrik Bozukluklar ve Psikososyal Etkiler	37
2.10.4. Hipertansiyon	37
2.10.5. Diabetes Mellitus (DM).....	37
2.10.6. Obezite.....	38
2.10.7. Alkol ve Sigara Kullanımı.....	38
2.10.8. İmmünolojik Hastalıklar.....	38
2.10.9. Maligniteler	39
2.10.10. Dislipidemi	39
2.10.11. Ateroskleroz	39
2.10.12. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı.....	40
2.11. Sonoelastografi	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
3.1. Etik Kurul	43
3.2. Çalışma Grubunun Oluşturulması	43
3.3. Çalışma Yöntemi ve Veri Tabanının Hazırlanması.....	43
3.3.1. Bireysel Özelliklerin Belirlenmesi	44
3.3.2. Psoriasis Şiddetinin Hesaplanması	44
3.3.3. Hasta gruplarına verilen ilaçların dozajı ve uygulama şekli.....	45
3.3.4. Ultrasonografi ile Karaciğer Sonoelastografi Ölçümü ve Elastisite Değerlerinin Değerlendirilmesi	45
3.3.5. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü.....	46
3.4. Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Yöntem	47
4.BULGULAR	48
4.1. Demografik, Klinik Ve Bazal Metabolik Özellikler	48
4.2. Laboratuar Parametreleri	51
4.3. Karaciğer Sonoelastografi Bulguları	54
4.4. Parametreler Arasında Korelasyonlar.....	62
4.5. SWV Ve kPA Değişimini Etkileyen Faktörlerin Çoklu Lineer Regresyon Analizi. 64	
4.6. FIB-4 Skorunun Değerlendirilmesi	65
5. TARTIŞMA.....	67

6.KISITLILIKLAR	77
7. SONUÇLAR.....	78
8.KAYNAKLAR.....	79



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Türkiye Psoriasis tedavi kılavuzu (2025) temel alınarak hazırlanmıştır. [5]	20
Şekil 2. Psoriasisin moleküler patofizyolojisi ile hedefe yönelik tedavi seçenekleri.[173]	26
Şekil 3. NAFLD progresyonu	41
Şekil 4. Biyolojik tedavi öncesi (0. ay) 2D-SWE karaciğer elastografi görüntüsü.....	46
Şekil 5. Biyolojik tedavi sonrası (6. ay) 2D-SWE karaciğer elastografi görüntüsü.....	46
Şekil 6. Etki mekanizmasına göre dağılım.....	50
Şekil 7. Biyolojik ajanlara göre dağılım.....	50
Şekil 8. Tüm hastalarda ortalama SWV ve kPa değişimi.....	55
Şekil 9. İlaçların etki mekanizmasına göre ortalama SWV değişimi.....	56
Şekil 10. İlaçların etki mekanizmasına göre ortalama kPa değişimi.....	57
Şekil 11. IL-23 İnhibitörü kullanan ALT GRUP hastaların ortalama SWV değişimi	58
Şekil 12. IL-23 İnhibitörü kullanan ALT GRUP hastaların ortalama KPA değişimi	59
Şekil 13. IL-17 İnhibitörü kullanan ALT GRUP hastaların ortalama SWV değişimi	59
Şekil 14. IL-17 İnhibitörü kullanan ALT GRUP hastaların ortalama KPA değişimi	60
Şekil 15. Hastaların PAŞİ değişimi ile KPA değişiminin korelasyon grafiği.....	64

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Görülebilen çeşitli klinik fenotipleri özetlemektedir.....	11
Tablo 2. Psoriasisın alt tiplerine göre ayırıcı tanıları [132]	17
Tablo 3 Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PAŞİ) Hesaplama [134].....	18
Tablo 4. Psoriasis hastalık şiddetinin tanımı [136]	19
Tablo 5. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri	43
Tablo 6. Demografik, Klinik ve Bazal Metabolik Özelliklerinin Dağılımı (tüm hastalar)	49
Tablo 7. Hastaların kullandıkları biyolojik ajanların etki mekanizmasına göre Demografik, Klinik ve Bazal Metabolik Özelliklerinin Dağılımı	51
Tablo 8. Tüm hastaların başlangıç ve 6. Ay kan değerlerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 9. Hastaların kullandığı ilaçların etki mekanizmasına göre laboratuvar değerlerindeki değişimlerin karşılaştırılması	53
Tablo 10. Tüm hastalar için başlangıç SWV ve kPa değerleri	54
Tablo 11. Tüm hastalar için 6.ay SWV ve kPa değerleri	54
Tablo 12. Tüm hastalar için 0. ve 6.ay SWV, kPa değerlerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo 13. Hastaların kullandığı ilaçların etki mekanizmasına göre SWV, kPa başlangıç değerlerinin karşılaştırılması	55
Tablo 14. Hastaların kullandığı ilaçların etki mekanizmasına göre 0. ve 6. ay SWV, kPa değerlerinin grup içi karşılaştırılması.....	56
Tablo 15. Hastaların kullandığı ilaçların etki mekanizmasına göre 0-6.ay SWV, kPa değişimlerinin karşılaştırılması	56
Tablo 16. IL-23 inhibitörü kullanan hastaların kullandığı ilaca göre değişimlerin karşılaştırılması	57
Tablo 17. IL-17 inhibitörü kullanan hastaların kullandığı ilaca göre değişimlerin karşılaştırılması	58
Tablo 18. Başlangıç SWV (m/s) değerlerinin klinik parametrelere göre karşılaştırılması.	60
Tablo 19. Başlangıç kPa değerlerinin klinik parametrelere göre karşılaştırılması.....	61
Tablo 20. Tüm hastaların bazı klinik parametrelere göre SWV değişimlerinin karşılaştırılması	61
Tablo 21. Tüm hastaların bazı değerlere göre kPa değişimlerinin karşılaştırılması.....	62
Tablo 22. Tüm hastaların SWV, kPa, VKİ, PAŞİ, FIB-4 değişimlerinin ve MTX kümülatif doz (mg) kullanımlarının korelasyon analizi sonuçları.....	63
Tablo 23. Hastaların SWV değişimi için çoklu lineer regresyon analizi sonuçları	64

Tablo 24. Hastaların kPa değişimi için çoklu lineer regresyon analizi sonuçları.....	65
Tablo 25. Tüm hastalarda ve ilaçların etki mekanizmasına göre başlangıç ve 6. ay FIB-4 değerlerinin karşılaştırılması	65
Tablo 26. İzoniyazid kullanımına göre FIB-4 değişimlerinin karşılaştırılması.....	66



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

2D-SWE	: 2 boyutlu shear wave elastografi
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMP	: Antimikrobiyal peptitler
ARFI	: Akustik radyasyon kuvveti
AST	: Aspartat aminotransferaz
CASPAR	: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CRP	: C-reaktif protein
DBUVB	: Dar bant ultraviyole B
DC	: Dendritik hücreler
DGD	: Doktorun Global Değerlendirmesi
DİF	: Distal interfalangeal
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DYKİ	: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi
FIB-4	: Fibrozis-4 (indeksi)
HDL	: High-density lipoprotein
HIV	: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
HLA	: İnsan lökosit antijeni
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmüoglobulin
IL	: İnterlökin
IL-17	: İnterlökin-17
İBH	: İnflamatuar bağırsak hastalıkları
JPP	: Jeneralize püstüler psöriazis

kPa	: Karaciğer sertlik değeri
KTHL	: Kutanöz T hücreli lenfoma
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Low-density lipoprotein
LL-37	: Lösin-lizin-37
MAFLD	: Metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı
mDC	: Miyeloid dendritik hücreler
MED	: Minimal eritem dozu
MHC-I	: Majör doku uyumu kompleksi (Sınıf I)
MS	: Metabolik sendrom
MTX	: Metotreksat
NAFLD	: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH	: Non-alkolik steatohepatit
NCEP ATP III	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli
NK	: Natural killer
PAŞİ	: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi
PsA	: Psoriatik artrit
PSORS1	: Psoriasis duyarlılık bölgesi 1
PUVA	: Psoralen ve ultraviyole A
TLR-9	: Toll-like reseptör-9
TNF	: Tümör nekroz faktörü
TYK2	: Tirozin kinaz 2
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VYA	: Vücut yüzey alanı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis; temel olarak deri ve eklemleri etkileyen, ancak günümüzde inflamasyon zemininde multisistemik tutulumla seyredabilen kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.

[1] Dünya genelinde popülasyonun yaklaşık %2'sini etkilerken, Türkiye'deki prevalansı %1,3 civarındadır. Hastalık her yaşta görülebilmekle birlikte genç erişkinlik döneminde ve 50 yaş sonrasında pik yapma eğilimi gösterir.[2] Etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış olsa da psoriasisın genetik yatkınlık (özellikle HLA-Cw6) zemininde çeşitli tetikleyici faktörlerin etkisiyle geliştiği kabul edilmektedir. Köbner fenomeni, enfeksiyonlar, belirli ilaçlar, psikojenik stres, obezite ve sigara kullanımı gibi etkenler hastalığın başlangıcında ve alevlenmesinde kritik rol oynamaktadır. [3] İmmün patogeneizde ise dendritik hücrelerin aktivasyonu ile başlayan; Th1, Th17 ve Th22 hücre yolaklarının uyarılmasıyla devam eden bir süreçte üretilen TNF- α , IL-23 ve IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinler, keratinosit proliferasyonunu ve kronik inflamasyonu tetiklemektedir.[4] Psoriasis tedavisinde orta-şiddetli/şiddetli hastalıkta sistemik tedaviler gerekli olmakta; konvansiyonel sistemik ajanlara dirençli ya da bu tedavileri tolere edemeyen olgularda özellikle IL-17 ve IL-23 inhibitörleri gibi biyolojik ajanlar, patogeneizde baskın rol oynayan sitokinleri hedefleyerek inflamatuvar döngüyü baskılamayı amaçlamaktadır. [5, 6]

Bu kronik inflamatuvar süreç yalnızca kutanöz lezyonlarla sınırlı kalmayıp psoriatik artrit ve metabolik sendrom gibi komorbiditelerin yanı sıra karaciğer tutulumu açısından özellikle non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ile de yakın ilişkilidir. [7] Klinik açıdan bu birliktelik önemlidir; çünkü NAFLD'nin steatozdan fibrozise ilerleme potansiyeli nedeniyle uzun dönemde karaciğer ilişkili morbidite riski artmaktadır. Çalışmalar, NAFLD prevalansının psoriasisli hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu ve NAFLD şiddetinin psoriasis klinik şiddeti ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.[8, 9] Basit steatoz zaman içinde steatohepatit, karaciğer fibrozisi ve siroza kadar ilerleyebilen bir spektrum içinde değerlendirilmektedir. Bu ilişkiyi açıklamak üzere öne sürülen "hepato-dermal-adipoz eksen" hipotezi ise; deri, adipoz doku ve karaciğer arasında çift yönlü ve birbirini besleyen inflamatuvar bir etkileşim bulunduğunu, psoriatik inflamasyonun hepatik inflamasyonu tetikleyebileceğini ve bunun da sistemik inflamatuvar yükü artırarak bir kısır döngü oluşturabileceğini vurgulamaktadır.[10]

İnterlökin-17 (IL-17), bu inflamatuvar çapraz etkileşime aracılık eden ve hem psoriasis hem de karaciğer etkilenimini potansiyel olarak şiddetlendirebilen temel sitokinlerden biri olarak

tanımlanmıştır. IL-23'ün ise Th17 hücrelerinin farklılaşmasını ve IL-17 üretimini destekleyerek bu eksenin devamlılığında kritik rol oynadığı bilinmektedir.[11] Bu kapsamda, özellikle IL-17 ve IL-23 inhibitörleri gibi biyolojik ajanlarla tedavi altında olan psoriasis hastalarında yapılan çalışmalarda lipid parametrelerinin, karaciğer enzimlerinin çoğu çalışmada genel olarak stabil seyrettiği, buna karşın yüksek duyarlıklı CRP gibi sistemik inflamasyon göstergelerinde azalma gözlemlendiği raporlanmıştır. [12] Hatta bazı analizlerde inflamasyon belirteçlerindeki iyileşmenin transaminazlara belirgin şekilde yansımada, ancak sistemik inflamasyonun baskılanması üzerinden karaciğer etkilenimine dolaylı olarak olumlu katkı sağlayabileceği öne sürülmüştür.[13] Dolayısıyla IL-17 ve IL-23 inhibitörleri gibi biyolojik ajanlar ile sistemik inflamasyonun baskılanmasının, yalnızca deri lezyonlarındaki gerileme ile sınırlı kalmayıp karaciğer gibi komorbidite alanlarına da olumlu yansımalar gösterebileceği düşünülmektedir. [11, 12, 14]

Literatürde karaciğer fibrozisi/sertliğinin değerlendirilmesinde non-invaziv görüntüleme yöntemleri ile çok sayıda çalışma yapılmış olmakla birlikte, biyolojik ajan kullanan psoriasis hastalarında tedavinin olası hepatoprotektif etkisini fibrozis/sertlik bağlamında tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalı olarak değerlendiren çalışmalar sınırlıdır; mevcut verilerin önemli bir kısmı ise biyokimyasal skorlamalara dayanmaktadır.[12, 14-16]

Bu nedenle çalışmamızda, biyolojik ajan tedavisi başlanan psoriasis vulgaris hastalarında tedavi başlangıcı ve 6. ayda yapılan karaciğer sonoelastografi ölçümlerini karşılaştırarak karaciğer sertliğinde anlamlı bir değişim olup olmadığını değerlendirmeyi; ayrıca IL-17 ve IL-23 inhibitörleri arasında olası farklılıkları ve elastografi yanıtını etkileyebilecek klinik değişkenleri incelemeyi amaçladık. Elde edilecek verilerin, karaciğer hastalığı açısından riskli psoriasisli hastalarda klinik karar verme sürecine ve komorbidite yönetimine katkı sağlayabileceği öngörülmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

Psoriasis, özellikle deri ve eklemleri etkileyen, kronik, inflamatuvar ve multisistemik tutulum özellikler gösteren hastalıktır.[1] Dünyada yaklaşık %2–3 oranında izlenmekte olup, Türkiye’deki prevalansı %1,3 olarak bildirilmiştir.[2] Klinik olarak sınırları belirgin eritemli zemin üzerinde sedefi beyaz skuamlarla kaplı plaklarla karakterizedir.[17] İmmün sistem disregülasyonu zemininde gelişen psoriasise, diğer inflamatuvar hastalıkların eşlik etmesi ve ağır olgularda inflamatuvar belirteçlerin artış göstermesi, günümüzde bu klinik tablonun sistemik inflamasyon şeklinde tanınmasını sağlamıştır.[18]

2.1. Tarihçe

Psoriasisin tarihsel gelişimi ilk dönemlerinden günümüze kadar uzanmaktadır. Antik tıbbın sembollerinden Hipokrat (M.Ö. 460–377), psoriasise ilişkin ilk tanımlamaları yapmış ve kaşıntılı kepekli lezyonlara ‘psora’ kavramını kullanmıştır. [17] Tarihsel süreçte psoriasis, modern anlamda ilk kez Celsus (M.Ö. 25-M.S. 45) tarafından impetigo başlığı altındaki deri hastalıkları arasında tanımlanmıştır. [19] M.S. 133- 200 yıllarında Galen tarafından da seboreik dermatit benzeri bir hastalık olarak tanımlanmıştır. [20] Robert Willan (1757–1812), psoriasisini günümüzde bilinen klinik özelliklerine benzer şekilde tanımlamış, ancak o dönemde lepra ile kesin ayrımını yapamamıştır. [21] Von Hebra (1816-1880) ise psoriasisini lepradan ayırarak psoriasisin ayrı bir hastalık olduğunu tanımlamıştır. [22]

2.2. Epidemiyoloji

Tüm dünyada yaygın olan psoriasis, kronik seyirli bir dermatoz olup; hastalığın bölgelere ve etnik gruplara göre değişkenlik göstermektedir. Bildirilen oranlar %0,2 ile %4,8 arasında seyretmekte olup genel prevalansın yaklaşık %2 olduğu belirtilmektedir. [23] Avrupa ve Kuzey Amerika’da yüksek oranlar görülebilirken, Asya ve Afrika’da prevalansın daha düşük olduğu bildirilmektedir. [24] Türkiye’de yapılan çalışmalarda ise psoriasisin toplum genelinde yaklaşık %1,3 oranında görüldüğü rapor edilmiştir.[17] Psoriasis, hastaların herhangi bir yaşta karşısına çıkabilir; ancak yeni olguların en yoğun görüldüğü dönemler genç erişkinlik çağı (15–25 yaş) ve ileri yaştır (50 yaş sonrası). [25] Bazı çalışmalarda kadın cinsiyette erken başlangıç eğilimi bildirilmekle birlikte, görülme sıklığı cinsiyetler arasında benzer bulunmuştur. [26] Psoriasisin, çocukluk dönemindeki prevalansı %0,5–2 olup ve ortalama başlangıç 7-10 yaş arasında görülmektedir. Hastalığın başlangıcı

kız çocuklarında hem daha erken yaşlarda gerçekleşmekte hem de kızlarda erkek çocuklarla karşılaştırıldığında daha sık izlenmektedir. [27]

2.3. Etiyopatogenez

Psoriasisin karmaşık etiyopatogenezini henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.[28] Genetik yatkınlık zemini üzerinde; ekstrinsik (mekanik travma, bazı ilaçlar, çevresel toksinler, aşular, mikrobiyal ajanlar, tütün ürünleri ve alkol) ve intrinsik (metabolik sendrom ve ilişkili durumlar ile stres) durumlar tetikleyici rol oynayarak hastalığın başlamasına yol açmaktadır.[3]

2.3.1. Genetik Faktörler

Psoriasisle ilişkin genetik yatkınlığa dair kanıtlar, dünya genelinde farklı popülasyonlarda, etkilenen ailelerde ve ikizlerde yapılan çalışmaların bulgularına dayanmaktadır. Yapılan çalışmalar psoriasis hastalarının, yakın akrabalarında hastalığa yakalanma riskinin genel popülasyona kıyasla belirgin ölçüde arttığını göstermektedir. Pediatrik bir olguda psoriasis riski, ebeveynlerden birinde hastalığın görülmesi durumunda yaklaşık %10'a, özellikle her iki ebeveynde mevcut olduğunda ise %50'ye ulaşırken; aile öyküsü olmayanlarda bu oran %1-2 düzeyindedir. [29] Monozigotik ve dizigotik ikizlerde yapılan çalışmaların sonucunda ise tek yumurta ikizlerinde her iki kardeşinde de psoriasis görülme oranı %72'ye kadar çıkarken, çift yumurta ikizlerinde bu oran yaklaşık %23'tür.[30]

Psoriasis, birden fazla genetik yatkınlık bölgesinin etkisiyle ortaya çıkan, poligenik ve multifaktöriyel özellikler gösteren bir hastalıktır. Hastalığa yatkınlık sağlayan genler, PSORS lokusları olarak adlandırılmıştır. Yapılan çalışmalar psoriasis için en az 12 ayrı PSORS duyarlılık bölgesini saptamıştır.[31] Psoriasisle yönelik genetik etkinin en belirgin olduğu durum, kromozom 6'nın kısa kolundaki 6p21.3 bölgesinde yer alan birinci kuşak Majör Doku Uyumu Kompleksi (MHC-I) içindeki PSORS1 (psoriasis duyarlılık bölgesi 1) lokusu ve bu lokustaki HLA-Cw6 aleli ile ilişkilendirilmiştir. [32] Genetik özelliklerin klinik yansımaları, psoriasisini iki alt tipe ayırmaktadır. Tip 1 psoriasis, güçlü aile öyküsü ve daha şiddetli klinik gidişle karakterize olup HLA-Cw6, HLA-B57, HLA-B13alelleri ile ilişkilidir ; buna karşılık tip 2 psoriasis daha hafif seyir ve daha seyrek aile öyküsü ile beraber HLA-Cw2 ile HLA-B27 birliktelikleriyle tanımlanmıştır.[17, 33]

2.3.2. Tetikleyici Etkenler

Genetik yatkınlığı olan kişilerde dış etkenler ve sistemik tetikleyici nedenler, psoriasisin başlangıcında, şiddetinde ve prognozunda etkili oldukları düşünülmektedir. [33]

2.3.2.1. Travma

Lezyonsuz deride mekanik hasarı takiben travma hattında yeni psoriatik plakların gelişmesi, Köbner fenomeni olarak adlandırılır. [34] Bu durumu tetikleyen faktörler arasında kaşıma, sürtünme, dövme uygulamaları, enfeksiyonlar, strialar ve radyasyon yer almaktadır. Genellikle travmatik olayın ardından 10 ile 14 gün arasında değişen bir süre içinde belirmeye başlar. [35] Liken planus, pitriasis rosea ve vitiligo gibi çeşitli dermatozlarda da ortaya çıkabilse de bu fenomenin en iyi örneği psoriasisidir. [36]

2.3.2.2. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonların psoriasis üzerindeki tetikleme mekanizması kesin olarak bilinmemesi de mikrobiyal enfeksiyonların psoriasis atakları veya nöksleriyle ilişkisi olduğu bildirilmektedir. Mevcut araştırmalar, mikrobiyal etkenlerin, başta psoriasisin tetiklenmesinde rol alan proinflamatuvar sitokinler olmak üzere, immün sistemi aktive ettiğini ortaya koymaktadır. [37] Mikroorganizmalar üç ana grupta ele alındığında; bakterilerin (Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes), virüslerin (retrovirüsler, papilloma virüsleri, endojen retrovirüsler) ve mantarların (Malassezia , Candida albicans) psoriasis ile ilişkisi bilinmektedir. [38] Bu etkenler içerisinde psoriasis açısından en çok öne çıkan patojen Streptococcus pyogenes'tir. [37] Guttat psoriasis ile güçlü ilişkisi bilinen bu patojen, psoriasis ortaya çıkışında tetikleyici; kronikleşmiş olgularda ise alevlendirici rol oynamaktadır. [39] HIV enfeksiyonunda (AIDS dahil) ise bireylerin toplumdaki psoriasis görülme sıklığı genel nüfusa göre daha yüksektir; ek olarak hastalık tablosu daha kötü klinik gidişata sahiptir. [40]

2.3.2.3. İlaçlar

Literatür, pek çok ilacın psoriasisin ortaya çıkışı, atakların tetiklenmesi ve kötü prognozu ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. [41] İlaça bağlı psoriasisin kliniği, palmoplantar püstülozdan plak psoriasis ve eritrodermiye kadar değişkenlik gösterebilir. [42] psoriasis ile ilişkisi en çok bilinen ilaçlar β -blokerler, lityum, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, antimalaryal ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve tetrasiklinlerdir.[38, 41]

Psoriasis tedavisinde etkili olan anti-TNF'lerin, paradoksal olarak psoriasisin başlaması veya şiddetlenmesi üzerinde de etkili olabildiği bildirilmektedir.[43]

2.3.2.4. Alkol ve Sigara Kullanımı

Sigara kullanımı, psoriasisin görülme olasılığını artırır. Patogeneizde ise sigara dumanına bağlı oluşan reaktif oksijen türlerinin inflamasyonu tetiklediği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar, sigara içiminin psoriasisli hastalarda tedaviye direnç ve şiddetli seyre sebep olduğunu göstermektedir.[44] Psoriasisli hastalarda artmış alkol tüketimi bildirilmiştir.[45] Alkol kullanımı, keratinosit / lenfositlerin proliferasyonuna ve proinflamatuvar sitokin düzeylerinin yükselmesine, enfeksiyon riskinin artmasına neden olmaktadır.[46, 47] Alkole maruziyetin süresi ve dozu yükseldikçe, psoriasis görülme sıklığı ve şiddetinde artış gözlenmiştir. [48]

2.3.2.5. Diyet ve obezite

Dünya çapında obezite ve ilişkili metabolik bozukluklar, erişkin ve pediatrik gruplarda görülme sıklığı açısından dikkat çekmektedir. Naldi ve ark.'nın İtalya'da yürüttüğü çalışmada, toplumda psoriasis ile obezite arasında ilişki gösterilmiş; zayıflama ile PAŞİ değerinde azalma, beden kitle indeksindeki VKİ artışla ise PAŞİ değerinde yükselme saptanmıştır[49] Psoriasis ve eşlik eden durumların ortaya çıkmasında beslenmenin de etkisi vardır. Basit şekerler, kırmızı et ve doymuş yağ gibi proinflamatuvar besinler; oksidatif stres, immün sistem yolakları (NLRP3, TNF- α /IL-23/IL-17) ve mikrobiyaya dengesizliği üzerinden psoriasis şiddetlendirebilir. [50] Buna karşılık omega-3 yağ asitleri, selenyum, B12 ile D vitaminleri, liften zengin besinler ve probiyotikler ise anti inflamatuvar etkileri ve T-reg yanıtı yolu ile hastalık aktivitesini azaltmayı sağlar. [51]

2.3.2.6. Psikojenik Faktörler

Pek çok dermatolojik hastalıkla bağlantılı olan psikojenik faktörler, psoriasisle de anlamlı düzeyde ilişkilendirilmektedir. Stres sonrası gelişen immün yanıt, psoriasis başlatıp şiddetlendirebilmektedir. [52] Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) yüksekliği, artan stres düzeyi ile de orantılı bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, semptomların başlangıcından önceki son 12 ay incelendiğinde hastaların %70'inde stresli yaşam olayı öyküsü dikkat çekmektedir. [53] 400 kişilik hasta grubunda gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise guttat psoriasisli hastaların %12'si ve plak psoriasisli hastaların %46'sında; boşanma, kişinin

kendisi ya da ailesinde ciddi hastalık veya ölüm, ekonomik sıkıntı, taciz gibi stresli yaşam olaylarının bulunduğu bildirilmiştir. [54]

2.4. İmmünopatogenez

Psoriasis, keratinositlerin aşırı çoğalması ile T lenfositleri, makrofajlar, dendritik hücreler ve nötrofillerin infiltrasyonu ile karakterize, yaygın görülen kronik inflamatuvar bir dermatozdur. Patogenezi henüz bütünüyle aydınlatılamamış olsa da çevresel etmenler, kalıtsal özellikler ve bağışıklık sistemi bileşenlerinin etkileşim içinde olduğu kutanöz immün hücrelerde disregülasyon olduğu düşünülmektedir. Rol oynadığı, kutanöz immün hücrelerde disregülasyon olduğu düşünülmektedir.[55] Doğuştan ve kazanılmış immünitinin aktivasyonunu takiben; dermal vaskülaritede artış, keratinosit hiperplazisi ve epidermal ile dermal tabakalarda inflamatuvar hücre infiltrasyonu ortaya çıkar.[56] Natural Killer [NK] , nötrofiller, antijen sunan hücrelerden örneğin dendritik hücreler ve langerhans hücreleri, doğuştan immün sistemi hücreleri iken; olgun, deriye yerleşen periferik CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositleri kazanılmış immünitinin temel efektörlerini oluşturur. [57] Patojenle temasın ardından ilk saatlerde tetiklenen doğuştan yanıt, kalıcı immünolojik bellek oluşturmaz. T lenfositlerin aracılık ettiği kazanılmış bağışıklıkta ise immün yanıt uzun süreli olup daha yavaş gelişir. (genellikle günler içinde) [58] Doğuştan immün sisteminin aktivasyonu ile otoinflamasyon, T hücreleri aracılığıyla ise otoimmün reaksiyonlar nedeniyle psoriasis hem otoinflamatuvar hem de otoimmün özellikler taşıyan bir dermatoz olarak kabul edilmektedir.[59]

2.4.1. Dendritik Hücreler

Dendritik hücreler (DC) psoriasisın başlangıç aşamasında önemli rol oynar. Kemik iliği kökenli lenfoid-miyeloid hücreler olup doğal immün yanıt ile adaptif immün yanıt arasındaki iletişimi sağlama görevini üstlenirler.[60] Antijen sunan hücre gibi işlev görerek antijenleri T lenfositlere sunar, onların uyarılmasını sağlar; ayrıca ürettiği sitokin ve kemokinler aracılığıyla inflamasyonu tetikler.[61] Langerhans hücreleri, miyeloid ve plazmasitoid DC'ler hastalısız deride varken, miyeloid ve plazmasitoid DC'lerin psoriasisın patogenezinde önemli etkileri vardır.[62] Enfeksiyonlar veya travma gibi tetikleyiciler sonrası keratinositlerden antimikrobiyal peptitler (AMP) salınır.[63] Psoriasis ile en alakalı olanlar; lösin-lösin 37 (LL-37), β -defensinler ve S100 proteinleridir. LL-37, diğer hasarlı hücrelerin deoksiribonükleik asitler'ine (DNA) bağlanıp toll like reseptör-9 (TLR-9) aracılığıyla kompleks oluşturarak plazmasitoid dendritik hücreleri (pDC) uyarırlar. [64]

Psoriatik plakların temel tetikleyici olayı pDC aktivasyonudur.[65] pDC'lerin tetiklenmesi; Tip I İnterferonların (IFN- alfa ve IFN- beta olmak üzere) salınımını başlatır ve bu durum da T lenfositleri ile miyeloid dendritik hücrelerin (mDC'ler) aktifleşmesini teşvik eder. Öte yandan, doğuştan bağışıklık sistemi bileşenleri olan makrofajlar, keratinositler ve NK T hücreleri gibi hücrelerden salınan INF- gama, TNF- alfa, IL-1 beta, IL-6 gibi çeşitli sitokinler de mDC aktivasyonunu tetikleyen unsurlardır.[61] Uyarılmış mDC, lenf düğümlerine hareket ederek TNF-alfa ile IL-23, IL-12 sitokinlerinin üretimini başlatır. Bu sitokinler, sonuç olarak Th1, Th17 ve Th22 hücrelerinin gelişmesine ve çoğalmasına katkıda bulunur.[66]

2.4.2. Keratinositler

Keratinositler, epidermisin ana hücreleri olup yapısal ve immünolojik görevleri sayesinde psoriasisin patogenezinde kritik öneme sahiptir. Derinin dış tehditlere karşı oluşturduğu ilk savunma mekanizmasının temel bileşenlerindedir.[4] Çeşitli sitokinleri ve kemokinleri ekspres ederek psoriasisin başlangıcı ve sürdürülmesine, T hücrelerinin aktivasyonuna katkıda bulunur. Tetikleyici faktörler sonrasında aktive olan keratinositler, sitokinler ve çeşitli AMP'lerin salınımını artırır. Doğuştan gelen immünitinin temelini oluşturan LL37 yani katelsin peptidi, S100 grubu proteinleri ve beta-defensinler gibi AMP'ler, psoriasis patogenezinde önemli yere sahiptir. [67] Dolaşımdan lezyon bölgesine göç eden aktive T lenfositleri tarafından salgılanan sitokinler, keratinositlerin çoğalmasını tetikler.[4] Ek olarak, keratinositler, anjiyogenezde kilit bir düzenleyici olan VEGF'i de üretirler. [68]

2.4.3. Nötrofiller ve Makrofajlar

Psoriasis patogenezinde nötrofiller önemli bir rol oynamakta olup yapılan çalışmalar, psoriasis hastalarında nötrofil/lenfosit oranının anlamlı düzeyde arttığını ve bu artışın hastalığın şiddeti ile bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır. [69, 70] Lezyonlu psoriasis alanlarında, çeşitli kemokinlerin düzeyleri belirgin bir artış gösterir. Bu kemokinler, dolaşımdaki nötrofilleri lezyon bölgelerine yönlendirerek, bu hücrelerin epidermisin stratum korneum tabakasında birikmesine sebep olurlar. Munro mikroabseleri olarak adlandırılan bu nötrofil birikimi, psoriasisin karakteristik histopatolojik bulgularındandır.[71] Parakeratotik bölgelerde, özellikle erken dönem lezyonlarında miktar olarak artış göstermeleri, psoriatik sürecin erken evrelerinde belirgin rol üstlendiklerini göstermektedir. Patogeneizde önemli rol oynayan sitokin IL-17A'nın salgılanma sürecine de katkıda bulunduğu düşünülmektedir.[66] Özellikle guttat ve püstüler psoriasisde belirginleşen nötrofiller, lökosit elastaz aracılığıyla

hem keratinositlerin kontrolsüz çoğalmasını tetikler hem de epidermal antijenlerin açığa çıkışına sebep olarak patogeneze katkıda bulunurlar. [72] Makrofajlar monosit kökenli, hem fagositoz hem de antijen sunumu yapan hücrelerdir.[73] Yapılan çalışmalar makrofajların psoriatik hastalık oluşmasında ve devamında rolü olduğunu göstermektedir. [74] Psoriatik plaklarda sayılarının arttığı görülmüştür. Ayrıca belirgin düzeyde TNF- α ve VEGF üretmeleri nedeni ile inflamasyona ve anjiyogeneze katkı sağladıkları bilinmektedir. [75]

2.4.4. T- Lenfositler

Klinik ve deneysel veriler, psoriasisın gelişiminde T hücrelerinin önemli bir rol oynadığını göstermektedir. [76] Hücrel immün yanıtın temelini oluşturan T lenfositleri, kazanılmış bağışıklığın ana hücreleridir. Antijenle karşılaşan dendritik hücreler bu antijeni işleyip naif T hücrelerine sunar ve bu etkileşim T hücrelerinin aktif hale gelmesine yol açar.[66] Naif T hücrelerinin aktivasyonu sonrasında, dendritik hücre kaynaklı sitokinler bu hücrelerin Th1, Th2, Th17 veya Treg alt gruplarına farklılaşmasını sağlar. CD4+ T hücreleri, IFN- γ ve IL-12'nin etkisi altında Th1 yönüne yönelirken; CD8+ T hücreleri Tc1 sitotoksik alt tipine farklılaşarak TNF- α , IL-2 ve IFN- γ salgılar. Psoriatik plaklarda bu Th1'e ait sitokinlerin belirgin şekilde yüksek olması, psoriasisın uzun yıllar Th1 ağırlıklı bir inflamatuvar hastalık olarak görülmesine neden olmuştur.[77] Dermiste bulunan CD4+ T lenfositlerin dendritik hücreler ve histiyositlerle etkileşimi, çok sayıda sitokin yanıtına yol açarak inflamasyonun devam etmesine katkı sağlar. [78] Aktif dendritik hücreler IL-23 üreterek T hücrelerinin Th17 yönünde farklılaşmasını, IL-12 salgılayarak ise Th1 hücrelerinin proliferasyonunu destekler. Th17 hücrelerinin IL-23 salınımını artırması da bu inflamatuvar döngüyü daha da güçlendirir. Ayrıca TNF- α ve IL-6'nın etkisiyle naif T hücreleri Th22 yönüne farklılaşır.[79] Aktive olan Th1, Th17 ve Th22 hücreleri dolaşıma geçerek inflamasyonun yoğunlaştığı deri bölgelerine yönelir. Bu hücrelerden salınan IFN- γ , IL-17 ve IL-22, keratinosit aktivasyonunu tetikleyerek çeşitli kemokinlerin sentezini artırır. Bunun sonucunda nötrofiller ve diğer inflamatuvar hücreler bölgeye toplanır. Bu şekilde hem keratinositlerin fazla çalışması hem de inflamatuvar hücre infiltrasyonu psoriatik plakların gelişmesine katkıda bulunur.[4]

2.4.5. Sitokinler

İmmün sistemde hücrelerin birbirleriyle iletişim kurmasında en önemli görev sitokin ve kemokinlere aittir. Psoriatik deri lezyonlarında IL-1, 6, 8, 12, TNF α , IFN- γ gibi Tip1 sitokinlerin yanı sıra IL-18, IL-23, IL-20, IL-17'nin düzeyleri önemli miktarda yükselmiştir. Bu sitokinlerin, aktif T lenfositlerden salınarak kronik inflamasyon ve keratinosit

çoğalmasına neden olduğu bilinmektedir. IL-2, hem T hücrelerinin proliferasyonunu hem de kendi üretimini ve IL-6, TNF- α , IFN- γ gibi diğer sitokinlerin salgılanmasını uyarır. IL-8, keratinosit proliferasyonu, anjiyogenez ve nötrofil kemotaksisini sağlayan bir kemokindir. IL-12, hem T lenfositlerin hem de NK hücrelerinin proliferasyonunu destekler ve bu hücrelerde TNF- α ile IFN- γ üretimini artırır. Bunun yanında, T lenfositlerin Th1 yanıtı oluşturmasını ve dendritik hücrelerle T lenfositler arasındaki bağlantıyı sağlar. [58] IL-17; keratinositlerde, fibroblastlarda ve immün hücrelerde IL-6, IL-1 β , TNF- α , GM-CSF, çeşitli metalloproteinazlar ve AMP'ler gibi çok sayıda inflamatuvar maddenin üretimini artırır. Bu artış, nötrofillerin ve diğer immün hücrelerin deriye göç ederek aktive olmasına neden olur ve sonuçta deri inflamasyonu gelişir. [66] IL-23, Th17 hücrelerinin oluşmasında önemli bir rol oynar ve CD8+ T hücreleri ile monositlerin daha fazla IL-22 salgılamasını indükler. IL-22 ise keratinositlerin çoğalmasını, olgunlaşmasını ve antimikrobiyal protein üretmesini artırarak epidermisin hiperplazisine yol açar. [80] IFN- γ , psoriatik plakların özellikle erken döneminde bulunur ve birçok lenfosit alt grubuyla endotel hücrelerini aktive ederek geniş bir sitokin salınımını başlatır. TNF- α , ise psoriasisteki kronik inflamasyonun ve anjiogenez sürecinin temel başlatıcılarından biridir. [58]

2.5. Klinik

Psoriasis, farklı klinik fenotip ve şiddet ile seyreden, T lenfositleri tarafından tetiklenen bir inflamatuvar durumdur. Klinik görünümleri çeşitli formlarda olsa da skuam, eritem ve kalınlaşma ortak klinik bulgulardır. Makül, papül, plak veya püstüllerden oluşan primer elementer lezyonları vardır. [81] Genellikle oval, yuvarlak bir sınıra sahip olup, iğne ucu küçüklüğünden 20 cm'ye kadar çapı değişebilmektedir. Vücudun hemen her yerinde ortaya çıkabilmesine rağmen genellikle karakteristik olarak ekstansör yüzeyler (diz ve dirsekler), saçlı deri ve cinsel organ gibi bölgelerde daha sıktır. [82]

Klinik sınıflandırma; hastalık başlama zamanı, morfolojik görünüm, tutulan anatomik bölge, klinik şiddeti gibi özelliklere göre yapılmıştır. [81]

Tablo 1. Görülebilen çeşitli klinik fenotipleri özetlemektedir.

Kategori	Alt sınıflar
1. Başlangıç yaşı	Tip I : Başlangıç yaşı 40'tan önce Tip II : Başlangıç yaşı 40'tan sonra
2. *Şiddet (VYA'ya göre) *Etkilenen Bölge Sayısı	Hafif: < %10 VYA Orta-Şiddetli: > %10 VYA Lokalize / Yaygın
3. Dağılım modeli	İnvers, fleksör, seboreik
4. Görünüm	Plak,eritrodermik, püstüler, guttat (genel/lokalize), rupioid, elefantin
5. Anatomik bölge	Saçlı deri, genital, palmoplantar bölge, tırnak,
6. Gelişim aşaması	Stabil Plak Psoriasis Unstabil Erüptif Psoriasis

2.5.1. Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Psoriasis)

Psoriasisin en yaygın tipi, vakaların %80 ile %90'ında görülen plak psoriasistir. [83] Bu form, genellikle sedefi-skuamlı, belirgin sınırlı plaklarla karakterizedir. Yerleşim yeri açısından özellikle ekstansör yüzeyler (diz ve dirsekler), kafa derisi ve alt sırt bölgeyi tutma eğilimindedir. Plaklar genellikle bilateral yerleşim gösterir ve farklı boyutlarda ve yaygınlıkta ortaya çıkabilir.[84] Psoriatik plaklarda sıklıkla kaşınma, yanma, batma gibi semptomlar görülebilmekte ve plaklar tedaviyle ya da kendiliğinden gerileme eğilimi gösterdiğinde ise hipopigmentasyon ya da hiperpigmentasyon bırakabilmektedir.[85]

2.5.2. Guttat Psoriasis

Guttat psoriasis, sıklıkla genç yaş grubunda ve akut başlangıçla karakterize edilen bir psoriasis tipidir. Gövde ve ekstremitelerde damla anlamına gelen guttat tarzda hafif skuamlı papül şeklinde ortaya çıkar. [86, 87] Guttat psoriasisin etiyolojik kökeni tam olarak anlaşılamamış olsa bile son çalışmaların gösterdiğine göre, genetik yatkınlığı olan kişilerde bir Streptokok enfeksiyonunun tetikleyici immünolojik bir reaksiyonu takiben geliştiğine

dair yaygın bir düşünce mevcuttur. Çoğu hastada, döküntülerin klinik olarak ortaya çıkmasından yaklaşık iki ila üç hafta önceki dönemde, streptococcus grubunda yer alan A tipi beta-hemolitik bakterilerin sebep olduğu tonsillit şeklinde bir üst hava yollarını hedef alan enfeksiyon hikayesi eşlik eder.[88, 89] Tedavi edilmediği durumlarda kendiliğinden gerileme eğilimi genellikle üçüncü ayda görülebilir; ancak bazı olgularda kronik plak psoriasis formuna ilerleme potansiyeli de taşımaktadır.[90, 91]

2.5.3. Eritrodermik Psoriasis

Psoriasisın daha nadir görülen ancak klinik olarak en şiddetli formlarından biri olan eritrodermik psoriasis, tüm psoriasis hastalarının yalnızca %1 ila %3'ünde gözlenmektedir. Bu form, vücut yüzey alanının %90'ından fazlasının etkilendiği yaygın bir eritem tablosu ile karakterizedir ve bu tabloya belirgin skuam, eksudasyon ve ekzfoliyasyon eşlik eder.[92, 93] Bu şiddetli tablo kimi zaman kronik plak psoriasis zemininde bir alevlenme ile tetiklenirken, kimi zaman da tamamen yeni bir olgu olarak ortaya çıkabilir.[93] Gelişiminde genetik yatkınlık rol oynamakla birlikte, temel tetikleyiciler arasında sistemik kortikosteroidlerin aniden kesilmesi ve güçlü topikal steroidlerin hatalı kullanımı yer alır. Ek olarak, metotreksat, siklosporin ve TNF- α inhibitörleri gibi çeşitli farmakolojik ajanların kullanımı da bu kliniği başlatabilmektedir.[92] Eritrodermi, sadece deri tutulumu değil, aynı zamanda ateş, titreme, halsizlik, taşikardi ve artralji gibi belirgin sistemik semptomlarla da seyretmektedir. Deri yüzeyinden kaynaklanan artmış kayıplar nedeni ile sıvı, elektrolit ve protein dengesizlikleri, buna bağlı ödem, hipo ve hipertermi ile sonuçlanır. Biyokimyasal anormallikler olarak ise lökositoz, eozinofili, C-reaktif protein, yüksek sedimantasyon, hipokalsemi görülebilmektedir.[94, 95]

2.5.4. Palmoplantar Psoriasis

Palmoplantar bölgenin psoriasisı, el ayaları ve ayak tabanlarında ortaya çıkan, lokalize bir psoriasis fenotipidir. Psoriasisın diğer lezyonlarının eşlik edebildiği ya da tek başına ortaya çıkma potansiyeli taşıyan bu tip, kronik bir seyir izler. Bireylerin günlük yaşam faaliyetlerini ve hayat kalitesi düzeyini belirgin şekilde olumsuz etkiler. Palmar bölge ve ayak tabanlarına özgü yerleşmiş olan bu alt tip; eritemin daha az, hiperkeratozun ise daha belirgin olduğu keskin sınırlı plaklar şeklinde görülür. [96] Patogenezi, psoriasis vulgaris ile benzerlik göstermektedir fakat palmoplantar psoriasisın en önemli farkı, lezyonlarda IL-17 sitokin düzeylerinin yüksek düzeylerde olmasıdır. [97] Hastalık, vücut yüzey alanı olarak sınırlı

bölgeyi etkilese de çoğu zaman topikal tedavi seçeneklerine yeterli yanıt alınamaz ve sıklıkla sistemik tedavi ihtiyacı ortaya çıkabilir. [98]

2.5.5. Püstüler Psoriasis

Püstüler psoriasisin klinik alt tipleri, lezyonların yayılımına göre belirlenir ve bu ayrım bölgesel (lokalize) ve yaygın (jeneralize) formlar şeklindedir.

2.5.5.1. Jeneralize Püstüler Psoriasis

Jeneralize püstüler psoriasis (JPP), kızarıklık bir zemin üzerinde gelişen ve çapları 2-3 mm civarında olan bu durum, özellikle gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında yoğunlaşmakla birlikte, vücutta yaygın bir yerleşim gösterir.[99] Psoriasis vulgaris öyküsü olmayan JPP hastalarında IL-36RN gen mutasyonunun tespit edilmiş olması, hastalığın etiopatogenezi açısından bir öneme sahiptir. [99] Önceden psoriasis vulgaris tanısına sahip hastalarda bir komplikasyon şeklinde gelişme eğilimi gösterebileceği gibi, herhangi bir lezyon olmaksızın birincil bir tablo olarak da ortaya çıkabilir. Gelişiminde rol oynayan tetikleyici durumlara örnek olarak sistemik kortikosteroid tedavisinin ani kesilmesi, hipokalsemi, tahriş edici lokal tedaviler veya başka çevresel faktörler verilebilmektedir. Klinik başlarken ateş, genel kırgınlık hissi ve poliartralji gibi bulgular eşlik edebilir.[100] 5 farklı klinik alt tipi vardır.

a) Akut Jeneralize Püstüler Psoriasis (Von Zumbusch)

Ani başlayan eritem ve püstül ataklarıyla karakterize, yaygın tutulumlu ciddi bir klinik fenotiptir. Hastalık, büyük ölçüde gövde ile kol ve bacakları içine alacak şekilde, yaygın bir dağılım sergiler. Bu durum, ateş, deri ağrısı ve bitkinlik gibi belirgin sistemik semptomlarla seyredir. Püstüllerin yerini hızla yaygın skuamlanma alır ve lezyonları çevreleyen kızarıklığın yayılması eritrodermiye neden olabilir.[101]

b) Gebeliğin Jeneralize Püstüler Psoriasis (İmpetigo herpetiformis)

Hamilelik sırasında tetiklenen ve anne ile çocukta önemli risk oluşturan impetigo herpetiformis tablosu, klinik ve laboratuvar bulguları açısından JPP ile genel bir uyumluluk sergiler. Genellikle kıvrım bölgelerinde başlayıp, birleşme eğiliminde olan eritemli zeminde püstüller ile karakterizedir.[85] Hastaların büyük bir kısmında öncesinde psoriasis öyküsü mevcut değildir. Bu tablo, çoğunlukla gebeliğin üçüncü trimesterinde ortaya çıkmaktadır. İzleyen gebeliklerde tekrarlama olasılığı yüksektir. Tetiklediği bildirilen faktörler; hipokalsemi, oral kontraseptif kullanımı, hipoparatiroidi ve bakteriyel enfeksiyonlardır. [102]

c) Annüler Püstüler Psoriasis

Annüler Püstüler Psoriasis, JPP'nin özellikle çocukları etkileme eğiliminde olan, halka şeklinde püstüller ile karakterize bir alt formudur. Merkezden dışa doğru yayılma eğilimi gösteren plakların kenarlarında püstül ve skuam vardır. Tekrarlayıcı olmasına rağmen daha hafif seyirlidir.[103]

d) İnfantil ve jüvenil püstüler psoriasis

JPP'nin hafif seyreden bu alt formu, genellikle seboreik dermatit veya diaper dermatit gibi önceden mevcut olan cilt hastalıklarının zemininde gelişir. [104]

e) Jeneralize Püstüler Psoriasisın Lokalize Formları

Püstüllerin mevcut olan psoriasis plakları üzerinde gelişmesi bu alt tipin özelliğidir. Sıklıkla irrite edici topikal tedavi uygulamalarına bağlı olarak tetiklenebilir. [104]

2.5.5.2. Lokalize Püstüler Psoriasis

Akral bölgelere yerleşen püstüllerle karakterizedir ve klinik olarak iki farklı alt başlığa ayrılır: Akrodermatitis Kontinua Hallopeau ve Palmoplantar Püstüler Psoriasis. [105]

a) Akrodermatitis Kontinua Hallopeau

Akrodermatitis Kontinua Hallopeau, çoğunlukla orta yaşlı kadınlarda rastlanan bir durum olup, el ile ayak parmaklarının uç bölgelerinde lokalize olan, nadir bir püstüler psoriasis alt tipidir. Çoğunlukla travma veya enfeksiyon gibi tetikleyici faktörlerden sonra ortaya çıkmaktadır. Klinik tablo, kızarıklık bir taban üzerinde oluşan steril püstüller ile seyrederek ve tekrarlayıcı, kronik seyir izler. [106] Hastalık şiddetli ilerlerse onikodistrofi görülebilir ve nadir de olsa proksimale ilerleyip jeneralize forma dönüşebilir. [107]

b) Palmoplantar Püstüler Psoriasis

Püstüler psoriasisın lokalize olan bu alt tipi, el ve ayak tabanlarında ortaya çıkan steril püstüllerle tanımlanır. Özellikle orta yaş grubundaki kadınları ve sigara içen bireyleri etkileme eğilimindedir.[108] Psoriatik plaklar, tırnak değişiklikleri ve SAPHO sendromu gibi diğer sistemik veya dermatolojik durumlarla birliktelik gösterebilir.[109] Hastalığın seyri genellikle kronik ve tedaviye karşı dirençlidir. Paradoksal yanıt olarak, TNF- α inhibitörleri gibi bazı biyolojik ajanların bu tablonun gelişimine sebep olduğu bilinmektedir.[110]

2.5.6. Özel Bölge Tutulumlar

2.5.6.1. Saçlı Deri Psoriasis

Psoriasis olgularının %60-80'i arasında görülen saçlı deri tutulumu, hastalığın vücutta en sık yerleştiği bölgelerden biri olarak bilinmektedir.[111] Hastalık, farklı alt tiplerle eş zamanlı görülebileceği gibi, ayrı bir klinik form olarak da ortaya çıkabilir. Klinik görünüm açısından, saç çizgisinde olan ya da ense, kulak arkası ve alına doğru uzanan eritemli, kalınlaşmış plak, sedefi-beyaz pullar tipiktir. [112] Yapılan çalışmalar, saçlı deri psoriasisinin belirgin fiziksel ve sosyal sıkıntıya yol açtığını ve etkilenen hastaların neredeyse tamamında günlük hayatlarının olumsuz yönde etkilendiğini rapor etmiştir.[113]

2.5.6.2. İnvers Psoriasis

İnvers psoriasis ya da fleksural psoriasis kıvrım bölgelerini etkileyen, ortamın nem ve maserasyonuna bağlı olarak skuamın belirgin olmadığı, parlak eritem ve net sınırlı plaklar şeklinde görülür. Bu kıvrım bölgeleri; koltuk altı, meme altı, kasık, göbük ve intergluteal alanlardır.[114] Hastalarda çoğu zaman diğer bölgelerde plak psoriasis de bulunur. Tanısı genellikle klinik ve anamnez ile konulur; fakat ayırıcı tanıda fleksural alanları tutabilen intertrigo, eritrazma, tinea enfeksiyonları veya kontakt dermatitler gibi tabloların değerlendirilmesi önem taşımaktadır. [115]

2.5.6.3. Tırnak Psoriasis

Deri tutulumu bulunan psoriasis hastalarının yaklaşık olarak yarısında tırnakların da etkilendiği görülür. Olguların tahmini yüzde beşi kadarında ise, deri lezyonları olmaksızın izole tırnak psoriasis tablosu mevcuttur. [116] Tırnak psoriasisinin, eklem tutulumuyla, özellikle distal interfalangeal (DİF) eklemler ile, yakın bir ilişkisi vardır.[117] Tırnak psoriasisindeki bulgular, etkilenen anatomik yapıya bağlıdır. Tırnak matriksi tutulumu, tırnak plağında toplu iğne başı çukurcukları (pitting), lökonişi ve ufalanma gibi değişiklikleri içerir. Tırnak yatağındaki etkilenmelerde ise onikoliz, yağ damlası (somon lekesi) görünümü, splinter hemoraji denilen küçük kanamalar ve subungal hiperkeratoz gibi bulgular görülür. [118, 119]

2.5.6.4. Psoriatik Artrit (PsA)

Psoriatik Artrit (PsA), psoriasis eşlik eden bir inflamatuvar artropati olup, ortalama 30-50 yaş arasında başlar.[120] Genel popülasyondaki prevalansı düşük olmasına rağmen,

psoriatik hastalarda bu oran artmakta; özellikle şiddetli cilt tutulumu ve püstüler psoriasis gibi durumlarda ise prevalans çok daha fazla artmaktadır. Hastaların büyük bir kısmı, artrit başlamadan önce psoriasis tanısı almış durumdadır.[121] Eklem ve tendon bölgelerinde inflamasyonla karakterize olup klinikte periferik artrit, aksiyal tutulum, entezit ve daktilit ile kendini gösterebilir. PsA, Moll ve Wright'ın belirlediği beş temel klinik formda görülür. Asimetrik oligoartiküler artrit (en sık), Simetrik poliartiküler form (Romatoid Artrit'e benzer), Klasik PsA (DİF eklem tutulumu), Spondilit formu (aksiyel tutulum) ve Artrit Mutilans (ilerleyici eklem yıkımı). PsA'nın, eklemlerde ilerleyici hasara neden olma ihtimali nedeniyle, erken tanı koymak ve tedavi başlamak önemlidir. Tanıda en sık kullanılan CASPAR kriterleri, psoriasis öyküsü, tipik tırnak tutulumu, RF negatifliği, daktilit ve grafide jukstaartiküler yeni kemik oluşumunu temel alır. Tedavi seçenekleri arasında ise TNF alfa inhibitörleri ve diğer biyolojik tedaviler önemli bir yere sahiptir.[121-124]

2.6. Histopatoloji

Histopatolojik bulgular psoriasisin evresine ve yerleşimine göre değişkenlik gösterir. [125] En erken dönemde olan değişiklikler genellikle spesifik değildir ve dermal değişikliklerin baskın olduğu seyrek yüzeysel perivasküler T-lenfositik infiltrasyonu ve kapiller dilatasyon ile seyretmektedir. İlerlemiş plakların histopatolojisi ise psoriasisin tipik bulgularını gösterir: Düzenli akantoz, uzamış-çomaklaşmış reteler, parakeratoz, granüler tabakanın incelmeye, Munro mikroapseleri, Kogoj spongiform püstülleri; buna eşlik eden papiller dermiste dilate ve kıvrımlı kapiller damarlar, ödem ve T-lenfositik infiltrat bulunur. [101] Bu tipik psoriasis bulguları genel olarak diğer klinik alt tiplerde görülse de bazı farklılıklar da görülmektedir. Skuamların çok görülmediği invers psoriasisde, daha az epidermal hiperplazi ve daha fazla spongiyoz belirgindir. Püstüler psoriasis formunda ise munro mikroapseleri yerine makroapseler görülür. Eritrodermik psoriasis de ise hiperkeratoz az, dermal papillalarda belirgin damarlanma ve düzenli akantoz tanıyı destekler. [126]

2.7. Tanı Ve Ayırıcı Tanı

Psoriasisin, karakteristik özellikleri olmasına rağmen, belirlenmiş bir tanı kriteri veya sınıflandırma şeması yoktur.[81] Hastalığın tipik klinik görünümü sayesinde, psoriasisin tanısı genellikle klinik ile konulabilmektedir. Birçok otoimmün hastalığın aksine, histopatoloji ve laboratuvar testleri tanıda rutin olarak kullanılan parametreler değildir. Ancak çeşitli klinik alt tiplerin varlığı, atipik olgular veya lezyonların belirli alanlarla sınırlı kaldığı durumlarda tanıya yönelik klinik şüpheler oluşabilir. Bu durumlarda histopatolojik

incelemelerden yararlanılmaktadır. [127] Histopatolojik incelemelere ek olarak, Köbner, Mum Lekesi görünümü, Auspitz fenomeni ve Son Zar bulgusu gibi psoriatik lezyonlarda gözlenen klinik fenomenler, hastalığın tanısının konulmasında ve klinik seyrinin takibinde yardımcı bir rol oynamaktadır.[128] Lezyonsuz deri alanlarına bir çizik ya da sürtünme olduğunda, genellikle bir-iki haftalık bir süre içinde yeni psoriatik plakların oluşması Köbner fenomeni olarak adlandırılır. Plak yüzeyi hafifçe kazındığında kuru, beyaz tabaka halinde dökülme izlenir; bu özellikle Mum Lekesi fenomeni şeklinde adlandırılmaktadır. Skuamlar kalkınca ince, nemli zar belirir. Bu duruma ise Son zar fenomeni denir. Lezyonun kazınması sürdürülse, yüzeye yakın ince damarların etkisiyle iğne ucu gibi küçük noktasal kanama odaklarının oluşması ise Auspitz fenomenidir. Köbner hastalık aktivasyonunu değerlendirmede, diğer fenomenler ise tanıda önemlidir.[129-131] Psoriasisın ayırıcı tanısı, deri lezyonlarının alt tipleri ile lokalizasyonuna göre değişken bir seyir izler.

Tablo 2. Psoriasisın alt tiplerine göre ayırıcı tanıları [132]

Psoriasis Tipi / Tutulum Alanı	Ayırıcı Tanılar
Plak Psoriasis	Diskoid egzema, Diskoid lupus eritematozus, Mikozis fungoides (plak tipi), Pityriasis rubra pilaris
İnvers Psoriasis	Kandidiyazis, Kontakt dermatit, Eritrazma ,Seboreik dermatit, Tinea corporis, Hailey-Hailey hastalığı
Saçlı Deri Psoriasis	Diskoid lupus eritematozus, Tinea kapitis, Seboreik dermatit
Guttat Psoriasis	Pityriasis lichenoides, Pityriasis rosea, Seboreik dermatit, Sekonder sifiliz, Tinea corporis
Püstüler Psoriasis	İmpetigo, Dishidrotik egzema, Migratuar nekrolitik eritem, Sneddon Wilkinson, Akut generalize egzantematöz püstüloz
Eritrodermik Psoriasis	Kutanöz T-hücreli lenfoma (Sezary sendromu), Pityriasis rubra pilaris, Atopik dermatit, Aktinik retiküloid vb.
Palmoplantar Psoriasis	Kronik endojen egzema, Kontakt dermatit, Palmoplantar keratoderma, Palmoplantar püstüloz, Reiter hastalığı, Tinea manuum/pedis
Tırnak Psoriasis	Periungual egzema, Liken planus ,Onikoliz (travmatik/idiopatik), Onikomikoz

2.8. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi

Hastalık şiddetinin doğru saptanması, tedavi seçiminin yapılması, yanıtın izlenmesi ve prognozu anlamak açısından önemlidir. Şiddeti belirlemek amacı ile çok sayıda ölçek geliştirilmiş ancak kapsamlı şekilde değerlendirebilecek bir parametre henüz bulunamamıştır. [133] Lezyonların eritem, infiltrasyon ve skuamlanma düzeylerini anatomik lokalizasyon bazında ölçümleyen Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ), hastalık aktivitesini ölçen en güvenilir ve kabul görmüş yöntemlerden biridir.[134] PAŞİ'nin uygulanmadığı veya pratik olmadığı durumlarda, lezyonların tuttuğu Vücut Yüzey Alanı (VYA) basit ve hızlı bir alternatif sunar. Klinik pratikte sıkça başvurulan bir diğer yöntem ise, hastalığın durumunu temizden çok şiddetliye kadar, 0 ile 5 arasında derecelendiren Doktorun Global Değerlendirmesi (DGD)'dir; bu pratik ölçek hem hastalığın o anki şiddetini hem de tedaviye verilen yanıtı izlemede kullanılabilir. Tüm bu objektif klinik ölçütlere karşın, kontrolsüz semptomların hastanın algısındaki şiddeti artırabilmesi nedeniyle, Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) gibi psikososyal, hasta merkezli ölçeklerin de önemi büyüktür. Hastalığın kişiden kişiye değişen şiddeti ve tedaviye yönelik belirlenen hedefler yalnızca standart skorlama ölçeklerine göre değil, çok yönlü ve ayrıntılı bir klinik değerlendirme süreciyle belirlenmelidir.[135]

Tablo 3 Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PAŞİ) Hesaplama [134]

Bölge	Anatomik Katsayı (AK)	Eritem (E1) (0-4)	Endürasyon (E2) (0-4)	Skuam (S) (0-4)	Alan Skoru (0-6)
Baş	0,1	0-4	0-4	0-4	0-6
Gövde	0,3	0-4	0-4	0-4	0-6
Üst ekstremiteler	0,2	0-4	0-4	0-4	0-6
Alt ekstremiteler	0,4	0-4	0-4	0-4	0-6

PAŞİ Bileşenleri ve Bölgelere Göre Katsayıları

PAŞİ formülü: Anatomik Katsayı (AK) × (Eritem [E1] + Endürasyon [E2] + Skuam [S]) × Alan Skoru

Skor Açıklamaları

- Psoriatik lezyon şiddeti (E1, E2, S): 0 = yok, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = ağır, 4 = çok ağır
- Alan skoru: 0 = yok, 1 = <%10, 2 = %10–30, 3 = %30–50, 4 = %50–70, 5 = %70–90, 6 = %90–100

Tablo 4. Psoriasiste hastalık şiddetinin tanımı [136]

Psoriasis Şiddeti	Hastalık Şiddet Derecesi (Kriterler)
Hafif plak psoriasis	VYA \leq 10 / PAŞİ \leq 10 / DGD \leq 2 ve DYKİ \leq 10
Orta-şiddetli plak psoriasis	VYA \leq 10 / PAŞİ \leq 10 / DGD $>$ 2 ve DYKİ $>$ 10
	VYA $>$ 10 / PAŞİ $>$ 10 / DGD $>$ 2 ve DYKİ $>$ 10

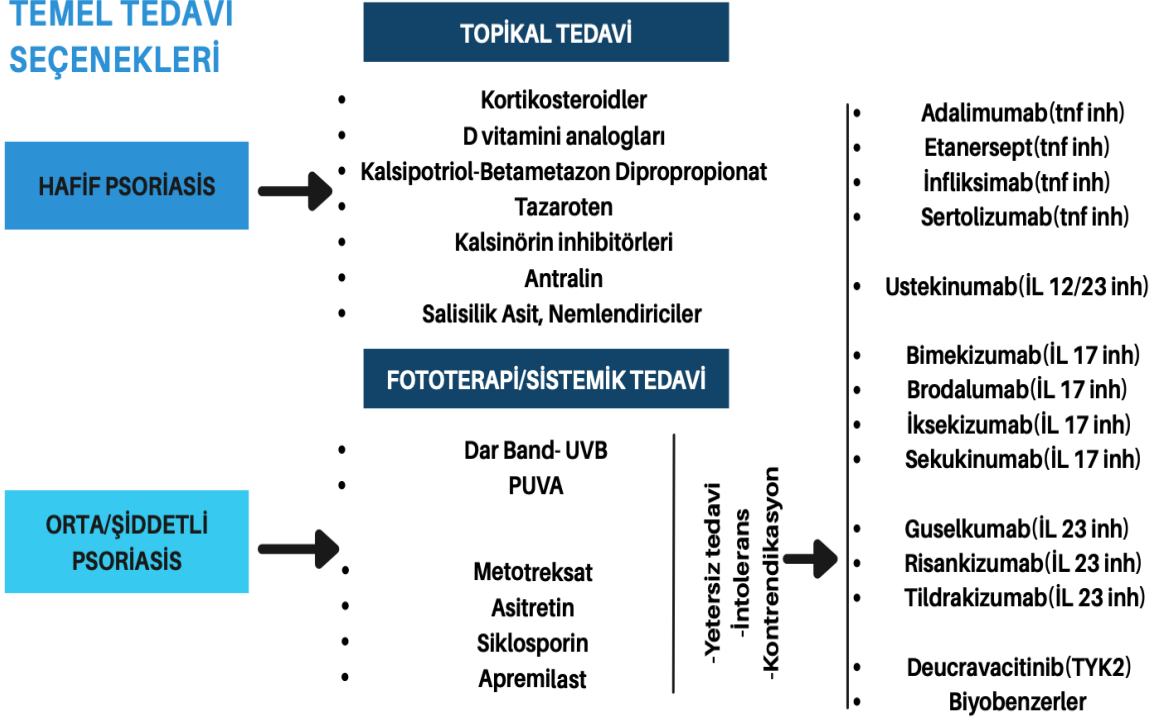
2.9. Tedavi

Psoriasis, mevcut tedavi yöntemleri sonucunda tamamen ve kalıcı klinik düzelme sağlanamasa da kontrol altında tutulabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hafif şiddette olan psoriasis olgularında topikal ajanlar sıklıkla etkili olurken, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılan olgularda ise potansiyel inflamatuvar etki ve eşlik edebilecek komorbiditeler nedeni ile erken dönemde sistemik tedaviye başlanması önerilmektedir. [5]

Psoriasis tedavisi genellikle iki basamaklı bir süreç şeklinde ifade edilmektedir. Lezyonlarda tama yakın ya da tamamen iyileşme ilk dönemdeki temel hedeftir. 12-16 hafta olan bu sürece indüksiyon fazı denir. Tedavi sürecinin ikinci aşaması ise, sağlanan remisyonun uzun dönemde sürdürülmesini ve hastalığın nüksünün önlenmesini hedeflenmektedir. Net bir süresi olmayan bu döneme ise idame fazı denir. [5, 137]

Psoriasis tedavisinde ulaşılmaması gereken minimum hedef, PAŞİ skorunda %50'lik bir düşüş elde etmektir. Bu hedefe ulaşılamaması durumunda tedavi mutlaka revize edilmelidir. DYKİ açısından kabul edilebilir minimum yanıt ise en az 5 puanlık düşüştür. Klinik skorlamalara ek olarak, kaşıntı, ağrı, yanma gibi şikayetlerde gerileme, hasta tatmini ve yaşam kalitesindeki düzelme de mutlaka değerlendirilmelidir. Tedavi ile ulaşılmaması beklenen ideal sonuç ise PAŞİ90 skorunu elde etmektir.[5, 138]

TEMEL TEDAVİ SEÇENEKLERİ



Şekil 1. Türkiye Psoriasis tedavi kılavuzu (2025) temel alınarak hazırlanmıştır. [5]

2.9.1. Topikal Tedavi

Sistemik tedavilerin artan gelişimine ve kullanımına rağmen, topikal tedavilerin önemi ve tedavideki kilit rolü devam etmektedir. Hastaların yaklaşık %80'ini kapsayan hafif ve orta dereceli psoriasis olgularında, sınırlı plakların tedavisinde güncel kılavuzlara göre topikal ajanlar ilk basamak ve yeterli bir seçenektir. En etkili sistemik tedaviler kullanılırken dahi topikal ajanlar ile kombinasyon olarak değerlendirilmektedir. [139] Psoriasis tedavisinde önerilen başlıca topikal ajanlar; kortikosteroidler, D vitamini analogları, kombine kortikosteroid/D vitamini preparatları, A vitamini türevleri (tazaroten) ve kalsinörin inhibitörlerinden takrolimus ve pimekrolimustur. Salisilik asit ve nemlendiriciler ise ek olarak kullanılan diğer destekleyici ajanlardır. [140, 141] Topikal tapinarof ve roflumilast, günümüzde yeni seçenek olarak kullanılan ancak ülkemizde kullanımda olmayan ajanlardır. Geçmiş zamanlarda yaygın olarak kullanılmış olan antralinin ise, güncel tedavi protokollerindeki kullanımı oldukça sınırlı kalmıştır.[5]

2.9.1.1. Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler, çeşitli yeni tedavilere rağmen, güçlü anti inflamatuvar, antiproliferatif ve immünosüpresif etkileri sayesinde psoriasisin topikal tedavisinin temelini

oluşturmaktadır. Hafif şiddetteki olgularda tek başına kullanılarak etkili ve iyi tolere edilebilirken, şiddetli olgularda sistemik tedaviler ile kombine kullanılmaktadır.[142] Tedavide seçilirken; ajanın potansi (vazokonstriktif etkilerine göre yedi alt sınıf içeren dört temel kategoriye ayrılır), uygulama bölgesi (skrotum ve yüz gibi ince derili alanlarda emilim çok fazladır), preparatın formu (merhem, krem, solüsyon, köpük, jel), hastalığın şiddeti, lezyonun kalınlığı ve hastanın yaş faktörü dikkate alınmalıdır.[143] Bu ajanların devamlı kullanımında taşıflaksi riski bulunduğu gibi, kontrolsüz ve uzun dönem uygulama sonucu, ciltte incelleme, stria ve telenjektazi tarzında lokal advers etkiler gözlemlenebilir. Geniş alanlara ve uzun dönem uygulanan potent kortikosteroidlerin sistemik yan etkilere neden olabileceği, ancak bunun nadir görüldüğü bildirilmektedir. [144]

2.9.1.2. D Vitamini Analogları

Sentetik D vitamini türevlerinden kalsitriol, kalsipotriol, ve takalsitol psoriasis vulgaris tedavisinde uzun süredir kullanılan temel topikal ajanlardandır. Ülkemizde bulunan tek analog kalsipotrioldür. Hafif şiddetteki olgularda monoterapi olarak, orta ve şiddetli olgularda ise topikal kortikosteroid gibi ajanlarla kombine olarak kullanılmaktadır. [145] Vitamin D Reseptörüne bağlanarak keratinositler üzerinde antiproliferatif ve T-lenfositler üzerinde immünomodülatör etki yaparak antiinflamatuvar özellik gösterir. [146] Yapılan çalışmalar, etkisinin en az topikal kortikosteroidler kadar olduğunu göstermiştir. Ancak topikal kortikosteroidler ile kombine kullanıldığında, ajanlar sinerjistik bir etki yaratarak yalnızca tek bir ajan kullanmaya göre çok daha yüksek etkili klinik yanıt sağlamak ve yan etkileri hafifletmektedir. En bilinen yan etkiler lezyon veya lezyon kenarında geçici irritasyon, kaşıntı ve yanmadır. [147, 148] Kontrendike olduğu durumlar ise renal yetmezlik ve kalsiyum metabolizması ile alakalı bozukluklardır.[149]

2.9.1.3. Kalsinörin İnhibitörleri

Kalsinörin aktivitesini baskılayan topikal ajanlar: pimekrolimus ve takrolimus, asıl onayları atopik dermatit olsa da psoriasis yönetiminde de önemli rol oynamaktadır. Bu ajanlar, cilt atrofisine yol açmadığından, yüz, kasık ve koltuk altı gibi derinin ince olduğu kıvrım bölgelerdeki lezyonların tedavisinde etkili ve güvenli ajanlardır. [143] T-hücreleri üzerinden etki ederek, özellikle İnterlökin-2 (IL-2) gibi birçok proinflamatuvar sitokinin sentezini baskılamaktadır. [150] Uygulama alanında görülebilecek kaşıntı ve yanma hissi, bu tedavilerin geçici ve hafif seyreden yan etkilerindedir. [151]

2.9.1.4. Topikal Retinoidler

Tazaroten, psoriasis tedavisinde kullanılan ilk topikal retinoiddir. Etki mekanizması net olmasa da epidermal hiperproliferasyonu ve inflamasyonu düzenleyerek etki gösterdiği bilinmektedir. Hafif şiddetteki plak tip olgularda tek başına kullanılsa da en yüksek etkinlik topikal kortikosteroidler ve kalsipotriol gibi ajanlarla kombinasyon halinde elde edilir. Bu sinerjik etki sayesinde, tek başına kullanımdan daha hızlı ve kalıcı iyileşme görülürken, tazarotenin yapabileceği lokal irritasyonu da azaltır. Güvenlik değerlendirmesinde üzerinde en fazla durulması gereken durum ise teratojenik risk taşıması nedeniyle gebelik kategorisi X olmasıdır; bu dönemde kullanımı kesinlikle kontrendikedir.[5, 152]

2.9.1.5. Keratolitikler

Plak psoriasisde kalınlaşmış skuamları gidermek amacı ile kullanılan ana keratolitik ajan salisilik asittir. Keratinositlerin birbirine tutunmasını azaltıp stratum korneum tabakasının pH'ını düşürür. Kombinasyon olarak kullanıldığında, özellikle topikal kortikosteroidler olmak üzere diğer ilaçların deriye emilimini ve dolayısıyla etkinliğini artırır. Özellikle çocuklarda ve geniş vücut alanlarında (>%20) kullanılması, sistemik toksisite nedeni ile risklidir. [153] Tedavide kullanılan alternatif keratolitik ajanlardan biri de üredir. Cildin bariyer fonksiyonunu güçlendirir, su kaybını azaltır ve sağlıklı keratinosit gelişimini destekler. Özellikle aşırı kuruluk ve hiperkeratoz ile karakterize lezyonlarda yardımcı tedavi olarak değerlendirilebilir.[154]

2.9.1.6. Antralin

Antralin, T hücrelerini baskılayıp deri hücrelerinin normalleşmesini sağlayarak etki eden geleneksel bir psoriasis ajanıdır. Kozmetik sorunlar ve irritasyon nedeniyle kullanımı azalmıştır. Genellikle tolere edilebilirliği artırmak için az yoğunlukta ve oldukça kısa temas süreleriyle uygulanır.[153]

2.9.1.7. Katran

Kömür Katranı, psoriasis tedavisinde antipruritik, antiinflamatuvar ve antimitotik etkileri ile kullanılan eski bir ajandır. Esas olarak DNA sentezini inhibe ederek çalışır. En önemli klinik avantajı, ultraviyole B (UVB) fototerapisinin etkinliğini artırmasıdır. Başlıca kısıtlamalar, kozmetik dezavantajlar (koku, leke) ve güneş hassasiyeti yaratmasıdır.[152]

2.9.1.8. Nemlendiriciler

Psoriasis tedavisinde nemlendiriciler, günlük bakımın temelini oluşturup, topikal kortikosteroidlerle kombine edildiklerinde etkinliği artırır ve daha düşük steroid dozlarına olanak sağlar. [153]

2.9.2. Fototerapi

Fototerapi, topikal tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda, yan etkilere maruz kalan ya da yaygın döküntüleri bulunan psoriasis vakaları için önemli bir tedavi alternatifidir.[5] Tedavinin etkisi; keratinositleri apoptoza uğratarak çoğalmayı durdurması, bağışıklık hücrelerini baskılayarak inflamasyonu azaltması, immünsüpresyon sağlanması ve T helper hücre dengesini değiştirerek immünmodülasyon yapması ile gerçekleşir.[155] Fototerapide genellikle ilk adım, dalga boyu 290-320 nm olan UVB ışık uygulamasıdır. UVB, geniş bant ve dar bant (dbUVB) şeklinde iki ana alt tipe ayrılır. Bu formlardan en çok tercih edileni 311-314 nm dalga boyundaki dbUVB tedavisidir. Uygulama, haftalık 3 ila 5 uygulama sıklığıyla, dozajlar hastanın Minimal Eritem Dozu (MED) esas alınarak gerçekleştirilir. dbUVB'nin daha az cilt kanseri riski taşıması, basit uygulanabilirliği ve gebe ile çocuklarda güvenilirliği gibi durumlar, bu yöntemin birinci seçenek olmasını sağlamıştır.[156] UVB'ye ek olarak, PUVA (Psoralen ve Ultraviyole A) da kullanılan bir diğer fototerapi yöntemidir. Bu teknikte, ciltte daha derine ulaşmayı sağlayan 320-400 nm dalga boylu Ultraviyole A (UVA) ışınlarının, psöralen isimli ışığa duyarlılaştırıcı ajanlar ile oral ya da topikal uygulanması temel alınır. Bu duruma fotokemoterapi denir [138]. Özellikle kalın ve yaygın plak şeklinde görülen psoriasis olgularında, dbUVB'ye yetersiz yanıt alınan vakalarda ve hızlı iyileşme talep edildiğinde PUVA değerli bir alternatif sunar. Ancak katarakt ve deri kanserleri gibi riskleri artırmasından dolayı, PUVA'nın güvenlik düzeyi dbUVB'den daha düşüktür. Fototerapinin kısa süreli yan etki profili içinde eritem, pruritus ve cilt kuruluğu bulunmaktadır. Uzun vadede ise ciltte foto yaşlanma tehlikesi de mevcuttur. [157, 158]

2.9.3. Sistemik Tedavi

Psoriasisde sistemik tedavi endikasyonu, orta ve şiddetli vakalarda, hastalık hafif seyretse bile topikal tedavi ve fototerapiden fayda görmeyen hastalarda, özel bölge tutulumu olan, psoriatik artrit eşlik ettiği durumlarda ya da DYKİ çok fazla düşüyse düşünölmelidir. Bu sistemik ilaçları konvansiyonel ilaçlar, biyolojik ajanlar ve küçük moleküllu oral ilaçlar olarak sınıflayabiliriz.[5, 159]

2.9.3.1. Sistemik Konvansiyonel Tedaviler

2.9.3.1.1. Metotreksat

Metotreksat, özellikle inatçı, orta veya şiddetli plak sedef hastalığı vakalarında, püstüler ve eritrodermik türler gibi daha ağır formlarda ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılan güçlü bir tedavi yöntemidir.[160, 161] Folik asitin işlevini engelleyerek hücrelerin hızla bölünmesini ve yeni DNA üretmesini durdurur. Bu nedenle keratinositlerin aşırı çoğalmasını kısıtlar ve aynı zamanda inflamasyonu tetikleyen sitokinleri baskılamak yoluyla antiinflamatuvar etki gösterir. [162] Bu etkinlikleri nedeniyle psoriasis yanında psoriatik artrit tedavisinde de fayda gösteren bir tedavi seçeneğidir.[163] Genellikle haftada tek doz olarak, daha iyi tolere edildiği için subkutan verilir (Başlangıç dozu genelde 15 mg/hafta). İlacın tam faydası 4 ila 6 ayda görülür. Metotreksat'ın neden olabileceği başta gastrointestinal hematolojik ve hepatik etkileri en aza indirmek amacıyla, tedaviye mutlaka folik asit takviyesi eklenmesi gerekmektedir. Başlıca iki ciddi riski, hepatotoksisite ve kemik iliği baskılanması olup, laboratuvar takipleri yapılması gerekmektedir. Hastalarda aynı zamanda siroza kadar gidebilen karaciğer fibrozisi gelişme olasılığı da bulunmaktadır. Psoriasis sıklıkla eşlik edebilen hepatosteatoz ve metabolik disfonksiyon varlığında bu riskin daha da artabileceği düşünülmektedir. AAD–NPF kılavuzunda güncel yaklaşım, kümülatif dozu tek başına bir eşik olarak kabul etmekten ziyade; obezite, diyabetes mellitus ve dislipidemi gibi metabolik risk faktörlerinin varlığında düzenli biyokimyasal izlem ile birlikte FibroScan/elastografi gibi non-invaziv yöntemler ve serolojik testler aracılığıyla risk temelli takip yapılmasını önermektedir. Bu kapsamda kümülatif dozun 3,5–4 g düzeylerine ulaştığı hastalarda gastroenteroloji konsültasyonu ve ileri değerlendirme seçeneklerinin gündeme alınması önerilmektedir.[164, 165] Ciddi enfeksiyonlar, böbrek/karaciğer yetmezliği ve gebelik gibi durumlarda kullanılmaz. Tedavi sonlandırıldıktan sonra da hem kadın hem de erkek hastaların en az 6 ay süreyle güvenilir doğum kontrolü yapması zorunludur. [166]

2.9.3.1.2. Asitretin

A vitamini türevi bir retinoid olan asitretin, psoriasis tedavisinin konvansiyonel sistemik ajanları arasında yer alır. Özellikle püstüler, palmoplantar ve eritrodermik formlarda tek başına ilk tercih olarak öne çıkar. Etkisini, diğer sistemik tedavilerden farklı olarak bağışıklık sistemini baskılamadan gösterir. Keratinosit çoğalmasını durdur ve inflamasyonu azaltan immünmodülatuar etkiler gösterir.[167] Tedaviye genellikle 0,3-0,5 mg/kg/gün gibi düşük dozlarla başlanır. Belirgin iyileşmenin görülmesi 3 ila 6 ay sürebilir. Daha iyi bir tedavi

yanıtı elde etmek amacıyla hem topikal ilaçlarla hem de fototerapi ile kombine edilebilir. İlacın en belirgin yan etkileri keilitis ve deri kuruluğu gibi mukokutanöz reaksiyonlardır. Ancak en ciddi kısıtlayıcı faktör, Gebelik Kategorisi X olmasıdır; ilaç, teratojenik etkilerinden dolayı, tedavi sonrası 3 yıl boyunca bile güvenilir doğum kontrolü sağlayamayacak doğurganlık çağındaki kadınlarda kesinlikle kontrendikedir.[5]

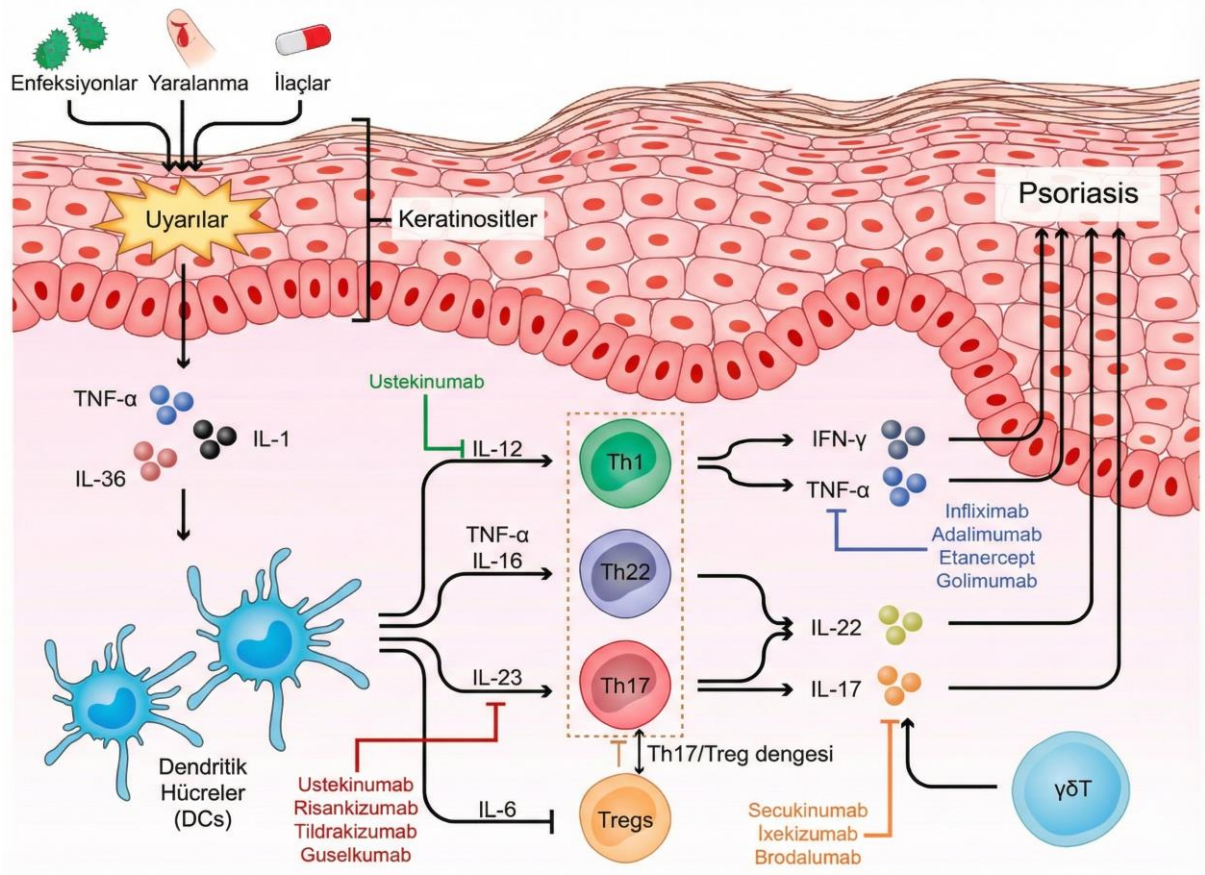
2.9.3.1.3. Siklosporin

Siklosporin, orta ve şiddetli plak psoriasis vakalarında hızlı etki potansiyeline sahip olarak bilinen, güçlü ve etkili bir kalsinörin inhibitörüdür. Psoriasis hastalığının patogeneğinde kritik rol üstlenen T-lenfositlerini hedef alır. En başta IL-2 olmak üzere, inflamasyona yol açan birçok sitokinlerin üretimini engeller. Yaygın plak psoriasisın yanı sıra püstüler, eritrodermik, tırnak psoriasis ve psoriatik artrit gibi diğer psoriasis alt tiplerinde de kullanılmaktadır. Tedaviye başlama dozu genellikle 2,5-3 mg/kg/gün civarındadır. Dozu yükseldikçe etkinlik de artmaktadır. Ancak, 5 mg/kg/gün üzerindeki dozlar, toksisite riskini önemli ölçüde artırır.[168] En ciddi ve dikkat edilmesi gereken olumsuz etkiler, böbrek fonksiyonlarında bozulma, hipertansiyon, kanser ve enfeksiyon riskinde artıştır. Mukokutanöz yan etkilerden bazıları gingival hiperplazi gelişmesi ve kıllanmanın artmasıdır. Ayrıca, kan şekeri ve elektrolit dengesizlikleri gibi laboratuvar değerlerinde anormalliklere, gastrointestinal rahatsızlıkların yanı sıra nörolojik belirtilerin ortaya çıkmasına da neden olabilmektedir. Daha önce PUVA tedavisi gören kişilerde, melanom dışı deri kanserlerine yatkınlığın artabileceği bildirilmiştir. [5] Bu ciddi risk profilinden, siklosporinin uzun dönem kullanımına dikkat edilmesi gerekmekte ve aralıklı tedavi önerilmektedir. Genellikle hızlı etki ihtiyacı veya başka bir tedaviye geçiş sürecinde kısa süreli kullanılmalıdır.[169]

2.9.3.2. Biyolojik Ajanlar ve Küçük Moleküller

Biyolojik ajanlar, orta ve şiddetli psoriasis veya psoriatik artrit tedavisinde önemli bir tedavi seçeneğidir. Bu tedaviler, genellikle siklosporin, metotreksat veya fototerapi gibi konvansiyonel sistemik ilaçlarla yeterli sonuç alınmadığında, bu ilaçların kullanılması sakıncalı olduğunda ya da yan etkiler yüzünden hasta tedaviyi sürdüremediğinde bu yöntem devreye girer.[170] Biyolojik tedaviler, TNF-alfa, IL-17, IL-23 ve IL-12/23 gibi inflamasyonu başlatan temel sitokinleri veya bu sitokinlerin bağlandığı reseptörleri hedef alarak hem ciltteki hem de sistemik inflamasyonu etkili bir şekilde azaltır.[171] Bir hastanın biyolojik tedaviye uygunluğu; hastalığın şiddeti, hızla kötüleşen bir seyir izlemesi,

palmoplantar veya genital gibi kritik bölgelerin tutulumu ya da eritrodermik, püstüler gibi ağır klinik tabloların varlığı gibi özel kriterlere göre belirlenir.[172]



Şekil 2. Psoriasisın moleküler patofizyolojisi ile hedefe yönelik tedavi seçenekleri.[173]

Tedaviye başlanmadan önce, hastanın güvenliğini sağlamak amacıyla kapsamlı bir ön hazırlık yapılır. Ayrıntılı öykü ve fizik muayene sırasında hastanın eşlik eden hastalıkları, daha önce aldığı tedaviler ve bunların yaşam kalitesi üzerindeki etkileri değerlendirilir. Tüberküloz : Tüm hastalar için zorunlu olan tarama ile latent veya aktif enfeksiyon dışlanır. Eğer enfeksiyonun latent olduğu saptanırsa, biyolojik tedaviye başlamadan önce hastanın mutlaka izoniyazid tedavisine başlatılması gerekir. Bu tedaviye, biyolojik ajana geçmeden bir ay önce başlanması gerekir; hastanın biyolojik ilacı bırakması halinde bile izoniyazid tedavisine kesintisiz olarak dokuz ay devam edilmelidir. Viral Enfeksiyonlar: Hepatit B/C ve HIV gibi durumlar için tarama yapılmalıdır. Viral yük ve karaciğer fonksiyon testlerinin yakından takibiyle bazı ajanlar antiviral koruma tedavisi altında kullanılabilir. Örneğin, HBV taşıyıcılarında IL-17 inhibitörleri veya ustekinumab, HCV taşıyıcılarında ise TNF- α inhibitörleri, uygun antiviral tedavi eşliğinde tercih edilebilir. Eşlik Eden Hastalıklar: TNF- α inhibitörleri, orta veya şiddetli konjestif kalp yetmezliği olan ya da Multipl Skleroz gibi sinir sistemini etkileyen demiyelinizan hastalığı bulunan kişilerde önerilmez. IL-17

inhibitörleri ise inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda, bu hastalığı alevlendirme riski taşıdıkları için tercih edilmemelidir. Malignite: Hastanın kanser geçmişi detaylıca değerlendirildikten sonra melanom dışı cilt kanseri gibi bazı tümörler, eğer hasta beş yıldan uzun süredir remisyonda ise tedavi başlanabilir. Diğer Önlemler: Tedavi başlamadan önce, canlı aşıların yapılması gerekenler varsa tamamlanmalıdır. Ayrıca, üreme çağındaki kadın hastalar için gebelik dışlandıktan sonra, tedavi süresince ve mutlaka etkili bir doğum kontrolü yöntemine devam etmeleri şarttır. Tedavi başladıktan sonra hastalar yakından izlenir: İlk üç ay boyunca aylık kontrollere çağırılırlar, sonrasında bu sıklık üç ayda bir düşer. Etkinlik ve güvenliğe dair değerlendirme ise ortalama 12. haftada yapılarak tedaviye devam edip etmeyeceği kararı verilir.[5]

2.9.3.2.1. TNF- α İnhibitörleri

Psoriasisin temelinde yatan güçlü proinflamatuvar sinyal molekülü olan TNF- α , günümüzde bloke edilerek başarılı bir tedavi sağlamaktadır. Bu alandaki onaylı başlıca ilaçlar, füzyon proteini yapısındaki etanersept ile birlikte, monoklonal antikolar olan adalimumab ve infliksimab dâhil olmak üzere golimumab ve sertolizumab pegol gibi ajanlardan oluşur.[174]

Adalimumab

Adalimumab, rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş, tamamen insan kaynaklı (IgG1 tipi) bir monoklonal antikordur ve TNF- α hem hücre zarına bağlı hem de çözünür haldeki formlarında hedef alarak bloke eder.[175] Yetişkinlerde orta-şiddetli plak psoriasis tedavisinde kullanılan bu ajan, hastaların siklosporin, metotreksat veya PUVA gibi standart tedavilere yanıt alamadığı veya bu ilaçları kullanamadığı koşullarda tercih edilen bir seçenektir. Ayrıca, dört yaş ve üzeri çocuklarda şiddetli kronik plak tipi psoriasis için de onaylanmıştır. Bunun yanında, yetişkinlerde olduğu gibi psoriatik artrit (PsA), Crohn hastalığı, ankilozan spondilit ve romatoid artrit gibi romatizmal ve bağırsak hastalıklarının tedavisinde de sıklıkla kullanılmaktadır.[176]

Adalimumab, subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Yükleme dozu için tedaviye başlarken ilk olarak 80 mg uygulanır, ardından bir hafta sonra 40 mg'lık ikinci bir doz verilir. Ardından düzenli olarak iki haftada bir 40 mg ile idame tedavisine devam edilir. Bu sabit doz şeması, vücut ağırlığı fazla olan hastalar için de geçerlidir.[5] Eğer tedaviye rağmen yeterli yanıt alınamazsa veya ilacın etkisi zamanla düşerse, doz haftalık 40 mg'a yükseltilebilir. Ancak, bu haftalık doza geçilmesine rağmen dört ay içinde istenen sonuç elde edilemezse, farklı bir biyolojik ajana geçilmesi tavsiye edilir. Ek olarak, etkinliğin azalmasına yol açabilen antikor oluşumunu önlemek amacıyla düşük doz metotreksat ile

birlikte kullanılması da önerilen bir yaklaşımdır.[5] Adalimumab'ın en sık karşılaşılan yan etkisi, enjeksiyon yapılan bölgede oluşan kızarıklık ve ağrı gibi reaksiyonlardır. Bu etkiler genellikle tedavinin ilk birkaç ayında kendiliğinden kaybolur ve tedaviyi bırakmayı gerektirmez. Daha yaygın görülen diğer yan etkiler arasında ise üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, sinüzit, morbiliform döküntü ve yorgunluk yer alır.[177]

Etanercept

Etanercept, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilmiş bir insan füzyon proteindir. Yapısı, tümör nekroz faktörü (TNF) reseptörünün (p75) hücre dışı çözünür kısmı ile insan IgG1 antikörünün Fc parçasının birleşiminden oluşur. Bu molekül, hem TNF- alfa'ya hem de bir dereceye kadar TNF- beta'ya bağlanarak onları etkisiz hale getirir.[84] Etanercept, sadece orta ve şiddetli plak psoriasis için değil, aynı zamanda birçok inflamatuvar hastalığın tedavisinde de endikedir. Bunlara ek olarak psoriatik artrit, ankilozan spondilit, romatoid artrit ve 4 yaş üzeri çocuklarda juvenil romatoid artrit gibi durumlar için de onaylanmıştır.[84]

Tedavi, ilk 12 hafta boyunca haftada iki kez 25 mg veya 50 mg olmak üzere bir indüksiyon dozu ile başlar. Etkililik, tedavinin 12. haftasında değerlendirilir. Eğer bu süre sonunda PAŞİ 75 (hastalık şiddetinde %75 iyileşme) yanıtı elde edilmişse, tedavi haftada iki kez 25 mg veya haftada bir kez 50 mg şeklinde idame dozu ile sürdürülür. Ancak PAŞİ 75 yanıtı alınamayıp yalnızca minimum PAŞİ 50 yanıtı mevcutsa, haftada iki kez 50 mg dozuyla devam edilebilir. Etkili olduğu sürece tedaviye devam edilmesi önerilir ve Etanercept'in aralıklı tedavi şemasında da etkin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, tedavi etkinliğini artırmak amacıyla düşük doz Metotreksat (haftalık 7,5 mg) ile kombinasyon da önerilebilir.[5] Enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, ağrı veya kaşıntı gibi reaksiyonlar, Etanercept'in en sık gözlenen yan etkileridir. Bunlar hastaların yaklaşık %14'ünde, genellikle tedavinin ilk aylarında ortaya çıkar. Bu reaksiyonlar çoğunlukla hafif seyirlidir ve tedaviyi bırakmayı gerektirmez. Bununla birlikte üst solunum yolu rahatsızlıkları ve baş ağrısı da yaygın olarak karşılaşılan diğer yan etkilerdir.[178]

İnfliksımab

İnfliksımab, hem fare hem de insan genleri kullanılarak laboratuvarında (şimerik) üretilmiş özel bir antikordur (IgG1). Bu ilaç, temel olarak inflamasyona neden olan TNF- α 'ya çok güçlü bir şekilde bağlanarak, TNF- α 'nın inflamasyon yapıcı etkisini durdurur. Ayrıca, bağlandığı hedef hücrelerin bağışıklık sistemi tarafından yok edilmesini de sağlar.[179] İnfliksımab'ın kullanım alanı çok geniştir. Yetişkinlerdeki psoriasis dışında, psoriatik artrit ve romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi romatizmal hastalıkların tedavisinde de kullanılır. Ayrıca

hem yetişkin hem de çocuklarda crohn ve ülseratif kolit için de onay almıştır. İnfliksimab, genellikle hızlı etki göstermesi nedeniyle özellikle şiddetli ve kontrolsüz seyreden psoriasis tiplerinde tercih edilir.[180]

İnfliksimab, hastanın intravenöz alması gereken bir ilaçtır. Uygulama dozu hastanın kilosuna göre 5 mg/kg olarak hesaplanır Tedaviye 0., 2. ve 6. haftalarda verilen yükleme dozları ile başlanır, ardından her 8 haftada bir idame dozu verilir. Enjeksiyon reaksiyonlarını azaltmak için infüzyon en az iki saat sürmeli ve hastalar işlem sırasında yakından izlenmelidir. Etki kaybı ve antikor gelişimini önlemek için idame tedavinin düzenli ve sürekli yapılması önemlidir. Gerekirse doz aralığı 4 haftaya kadar kısaltılabilir.[5] İnfüzyon reaksiyonları ve üst solunum yolu enfeksiyonları en çok görülen yan etkilerdir. Hastalar, infüzyon süresince ve işlem bittikten sonraki bir saat boyunca hastanede acil müdahale imkânı olan bir ortamda gözlem altında tutulmalıdır. Ek olarak, ilacın etkinliğini artırmak ve antikor oluşumunu azaltmak için metotreksat ile kombine tedavi seçeneği mevcuttur.[5, 181]

Sertolizumab Pegol

Sertolizumab Pegol, inflamasyona neden olan TNF- α proteinini engelleyen bir biyolojik ilaçtır. Yapı olarak, bir insan antikorunun antijen bağlayan Fab kısmından oluşur. En önemli özelliği ise, bu Fab kısmının PEG (polietilen glikol) adı verilen bir maddeyle birleştirilmiş olması ve antikorun Fc kısmını içermemesidir. Yapısındaki farklılıklar, Sertolizumab'ı diğer TNF blokörlerinden ayırır. Hem bazı bağışıklık tepkilerini tetiklemez hem de en önemlisi, anne karnındaki bebeğe geçişi çok düşüktür. Bu güvenlik avantajı nedeniyle, çocuk sahibi olmak isteyen, hamile olan veya emziren kadınlarda ilk düşünülen biyolojik ilaçlardan biridir. PEGilasyon sayesinde sertolizumab'ın etki süresi artırılmış ve yarılanma ömrü yaklaşık iki haftaya ulaşmıştır. Başta orta-şiddetli plak psoriasis olmak üzere, psoriatik artrit, ankilozan spondilit ve romatoid artrit dahil çeşitli romatizmal hastalıklarda da kullanım endikasyonu bulunmaktadır.[175, 182]

Hastaya subkutan enjekte edilerek uygulanır. Genellikle iki haftada bir 400 mg olarak deri altı enjeksiyonla başlanır; bu toplam doz, 200 mg'lık iki enjeksiyonla tamamlanır. Ancak 90 kg'dan hafif hastalar için farklı bir düzenleme vardır. Başlangıçta (0., 2. ve 4. haftalar) 400 mg verildikten sonra, devam tedavisine iki haftada bir 200 mg ile geçilebilir. Ülkemizdeki klinik uygulamada, idame döneminde yanıt durumuna göre iki haftada bir 400 mg veya 200 mg seçenekleri kullanılmaktadır. İlacın etkinliği genellikle 16. haftada incelenir. Güvenlik açısından, en sık bildirilen yan etkiler nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. [5]

2.9.3.2.2. IL-23 İnhibitörleri

Ustekinumab

Ustekinumab, tamamen insan immünoglobulin G1 yapısında üretilmiş, rekombinant bir monoklonal antikor ilaçtır. Bu ajan, psoriasis gelişiminde kilit rol oynayan IL-12 ve IL-23 sitokinlerinin ortak bileşeni olan p40 alt birimini hedef alır. Bu bağlanma, inflamasyon sürecindeki Th1 ve Th17 hücrelerinin gelişimini ve yayılmasını engelleyerek, TNF- α , interferon-gama ve IL-17 gibi güçlü inflamatuvar faktörlerin miktarını azaltır. [183] Subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanıp, dozaj hastanın kilosuna göre belirlenir. Vücut ağırlığı 100 kg'ın altında olan hastalar için 45 mg, bu kilonun üzerinde olanlar için ise 90 mg doz tercih edilir. Tedaviye 0. ve 4. haftalarda birer enjeksiyon ile başlanır; bu başlangıç döneminin ardından, idame tedavisi her 12 haftada bir tek enjeksiyon şeklinde sürdürülür. Hastalar 28. haftaya kadar tedaviye yanıt vermezlerse, ilacın kesilmesi değerlendirilmelidir.[5]

Kalp yetmezliği, demiyelinizan hastalıklar veya lupus eritematozus gibi durumlarda çoğu zaman birincil seçenek iken, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan kişilerde de ikinci öncelikli tedavi olarak yer almaktadır. Yurt dışında 6 yaşından itibaren kullanılmak üzere onaylanmış bir tedavi olmasına rağmen, Türkiye'de sadece 12 yaş ve üzeri hastaların kullanımı için ruhsatlandırılmıştır. En sık bildirilen yan etkiler, plasebo ile benzer oranlarda görülen enfeksiyonlardır. Diğer yaygın yan etkiler ise nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı ve artralji olarak sıralanmaktadır.[5]

Guselkumab

Guselkumab, psoriasis ve psoriatik artrit için geliştirilmiş tamamen insan yapımı bir antikor olup, IL-23 sitokininin p19 alt birimini özgül olarak bloke ederek inflamasyonu durdurur ve IL-17 gibi inflamasyon faktörlerinin salınımını azaltır. Guselkumab ile yapılan klinik çalışmalar (VOYAGE, ECLIPSE gibi), bu ilacın diğer biyolojik tedaviler olan adalimumab ve sekukinumab gibi ajanlara göre hastalığı neredeyse tamamen temizlemede daha başarılı olduğunu ortaya koymuştur. Önemli bir bulgu da, ustekinumab tedavisine yanıt alamayan olgularda bile guselkumab'ın başarılı sonuçlar vermesidir.[184] Tedavisi zor kabul edilen tırnak, saçlı deri ve avuç içi/ayak tabanı gibi bölgelerdeki başarılarıyla sınırlı kalmayıp, periferik eklem tutulumu olan psoriatik artritte de etkili olduğu bilinmektedir. [5]

Guselkumab'ın uygulaması subkutan enjeksiyon şeklindedir. Başlangıçta 0. ve 4. haftada olmak üzere iki doz verildikten sonra, hastalar idame dönemi boyunca 100 mg dozu sekiz haftada bir almaya devam ederler. Bu ilacın en önemli avantajlarından biri, hastaların uzun

süre tedaviye bağlı kalmaları ve ilacın etkisinin beş yıla kadar devam etmesidir. [5] En sık karşılaşılan yan etkiler genellikle burun akıntısı, boğaz ağrısı ve üst solunum yolu enfeksiyonları şeklinde sıralanır. [185]

Risankizumab

Risankizumab, standart sistemik tedavilerle iyileşme sağlanamayan orta ila şiddetli plak psoriasis vakaları için geliştirilmiş, tamamen insan kaynaklı bir IgG1 monoklonal antikordur. Bu biyolojik ilaç, inflamasyonda kilit rol oynayan IL-23 sitokininin p19 alt birimini özel olarak bloke ederek inflamasyonu baskılar.[186]

Tedavi, 0. ve 4. haftalarda 150 mg'lık ilk dozlarla başlar. Daha sonra, idame dönemi boyunca üç ayda bir 150 mg verilerek sürdürülür ve yıllık enjeksiyon ihtiyacı dörde düşürülür. Klinik deneyler (UltIMMa, IMMvent), risankizumab'ın ustekinumab ve adalimumab gibi tedavilerle karşılaştırıldığında, tedavinin 16. Haftasında PAŞİ 90 ve PAŞİ 100 gibi en yüksek etkinlik seviyelerinde anlamlı derecede daha iyi sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur.[187] Genel olarak hastalar tarafından iyi karşılanan bu tedavinin, en sık karşılaşılan yan etkileri arasında üst solunum yolu enfeksiyonları ve nazofarenjit yer alır.[185]

Tildrakizumab

Tildrakizumab, inflamasyona neden olan IL-23 sitokininin p19 kısmına bağlanarak psoriasisteki inflamatuvar süreci baskılar. Orta-şiddetli plak psoriasis tedavisinde endikedir.[5]

Önerilen dozaj, 0. ve 4. haftalarda 100 mg'lık cilt altı (subkutan) enjeksiyonlarla başlar. Sonrasında ise idame tedaviye her 12 haftada bir 100 mg subkutan enjeksiyon şeklinde devam edilir. Tildrakizumab'ın klinik sonuçları, iki önemli Faz III çalışması (reSURFACE 1 ve 2) ile analiz edilmiştir. reSURFACE 1 verilerine göre, 12. haftalık tedavi sonunda 100 mg Tildrakizumab kullanan hastaların %64'ü ve 200 mg kullananların %62'si PAŞİ 75 yanıtı alırken, plasebo uygulanan grupta bu oran sadece %6 olmuştur.[188] Bu bulgulara ek olarak, Tildrakizumab'ın Etanersept gibi biyolojik rakiplerine karşı da üstün performans gösterdiği doğrulanmıştır. [189] En çok görülen yan etkisi nazofarenjittir.[5]

2.9.3.2.3. IL-17 İnhibitörleri

Sekukinumab

Sekukinumab, psoriasisteki inflamasyonun gelişmesinde önemi olan IL-17A'yı selektif şekilde nötralize eder. Tamamen insan kaynaklı rekombinant bir IgG1 tipi monoklonal antikordur. IL-17A'ya kuvvetli bir şekilde bağlanma özelliği sayesinde, sitokinin keratinositler dahil olmak üzere çeşitli hücrelerin üzerindeki reseptörlere ulaşmasını

engelleyerek inflamasyonu baskılar.[190] Sekukinumab, orta ve şiddetli kronik plak psoriasis ve aynı zamanda psoriatik artrit ve ankilozan spondilit tedavisinde de etkililiği kanıtlanmış bir ajandır. Ancak hastanın kendisinde veya yakın akrabalarında inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü bulunuyorsa, IL-17 inhibitörlerinin bu durumu şiddetlendirebileceği yönündeki görüşler nedeniyle, bu hasta grubunda dikkatli kullanılması önerilmektedir. Ayrıca bu tedavi seçeneği, özellikle aksiyel tutulumlu psoriatik artrit ile birlikte avuç içi, ayak tabanı, tırnak ve saçlı deri psoriasislerinde hem hızlı hem de etkili sonuç vermekte ve sıklıkla monoterapi olarak önerilmektedir.[5]

Psoriasis tedavisindeki önerilen uygulama protokolü; ilk beş hafta boyunca haftalık 300 mg'lık subkutan yükleme dozları ile başlar (0., 1., 2., 3. ve 4. haftalar). Bu başlangıç evresinin ardından, idame tedaviye ayda bir kez 300 mg subkutan enjeksiyonlarla devam edilir. Her bir 300 mg'lık doz, genellikle iki ayrı 150 mg'lık enjeksiyon olarak yapılır. Klinik yanıtın derecesi 12. ila 16. haftalar arasında gözden geçirilir. PAŞİ 75-90 korunduğu sürece, tedavi aynı dozajda sürdürülür.[5] Genellikle iyi tolere edilen yan etkileri arasında nazofarenjit, rinore, baş ağrısı, mukokutanöz kandidiyazis, herpes labialis ve diyare sıkça görülür. Ürtiker, nötropeni ve tinea pedis gibi durumlar da izlenebilmektedir.[190]

İksekizumab

İksekizumab, IL-17A sitokinine karşı geliştirilmiş, insanlaştırılmış IgG4 sınıfından bir monoklonal antikordur. Etki mekanizması, IL-17A'nın ilgili reseptöre bağlanmasını engelleyerek inflamatuvar süreci inhibe etme prensibine dayanır. Psoriasis ve psoriatik artrit tedavisi için onaylanan ilacın, güncel olarak ankilozan spondilit endikasyonu da mevcuttur.[191]

Subkutan enjeksiyon şeklinde yapılır. Tedaviye 160 mg'lık bir başlangıç dozu ile başlanır. Bu dozu takiben 2., 4., 6., 8., 10. ve 12. haftalarda 80 mg dozlar verilir. Daha sonra ise idame tedavisine geçilerek aylık 80 mg dozlarla devam edilir. Klinik yanıt, genellikle 12. haftada detaylıca değerlendirilir. 6 yaş ve üzeri çocuklarda plak psoriasis tedavisi için de onaylı olan bu ajan, hastanın ağırlığına göre dozlandırılır. 50 kilogramdan ağır çocuklarda ilk doz 160 mg olup, idame ayda bir 80 mg'dır. 25-50 kg arasındaki hastalarda başlangıç 80 mg, idame ayda bir 40 mg olarak belirlenirken, 25 kg altındaki en küçük hastalar için ise bu dozlar sırasıyla 40 mg ve ayda bir 20 mg şeklindedir. Hızlı ve etkili yanıt, özel bölgelerdeki ve artritteki etkinliği önemli özelliklerindedir.[5] Genellikle iyi tolere edilen bir ajandır, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, boğaz ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonları, tinea ve mukokutanöz kandidiyazis gibi yüzeysel mantar enfeksiyonları en sık karşılaşılan yan etkilerdir. Daha nadiren, nötropeni, hepatotoksisite veya inflamatuvar bağırsak hastalığı

gelişimi rapor edilmiştir. Aktif inflamatuvar bağırsak hastalığının bulunması ya da daha önce geçirilmiş olması, ilacın kullanımında dikkatli olmayı gerektiren bir durumdur.[192]

Brodalumab

Brodalumab, insan IgG2 yapısında bir monoklonal antikor olarak etki eder. Seçici biçimde Interlökin-17 Reseptör A'ya (IL-17RA) bağlanarak, sadece IL-17A'nın değil, IL-17F ve IL-17C dahil olmak üzere IL-17 sitokin ailesinin diğer üyelerinin de aktivitesini önler ve bu sayede psoriatik görünümün hızla gerilemesini sağlar.[185]

Tedavi, başlangıçta (0., 1. ve 2. haftalar) subkutan 210 mg uygulanmasıyla başlar. Ardından iki haftalık aralıklarla enjeksiyonlara devam eder. Brodalumab'a ait Faz 3 verileri, ilacın iki hafta gibi erken bir zamanda güçlü bir iyileşme başlattığını ve daha önce biyolojik ajanlara yanıt vermeyen dirençli hasta grubunda bile etkinlik açısından ustekinumab'a kıyasla daha başarılı olduğunu göstermiştir. [193] En sık bilinen yan etkileri nazofarenjit, baş ağrısı ve üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Aynı zamanda geçici nötropeni ve mukokutanöz kandidiyazis de rapor edilmiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü bulunan hastaların tedavisi sırasında dikkatli olunması gerekmektedir. Ayrıca, ajanın potansiyel intihar düşüncesi riskine dair geçmişteki uyarılar bulursa da yapılan detaylı incelemeler bu riskin diğer sistemik psoriasis tedavilerinden belirgin bir fark yaratmadığını göstermiştir. Brodalumab'ın ülkemizde henüz bir ruhsatı bulunmamaktadır. Bu nedenle kullanım onayı mevcut değildir.[5]

Bimekizumab

Bimekizumab, psoriasisin gelişiminde kilit rol oynayan IL-17A ve IL-17F sitokinlerinin her ikisinin de aktivitesini seçici olarak ortadan kaldıran insan yapımı bir IgG1 monoklonal antikorudur. İlacın IL-17A ve IL-17F'yi birlikte bloke eden etki şekli, sadece IL-17A'ya odaklanan tedavilere kıyasla inflamatuvar tepkiyi daha güçlü baskılama imkânı sunar. Geniş kapsamlı Faz III çalışmalarından (örneğin BE VIVID serisi) sağlanan veriler, Bimekizumab'ın hızla etki göstermesinin yanı sıra, PAŞİ 90 ve PAŞİ 100 yanıtlarında diğer biyolojik ajanlarla karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermektedir.[194]

Tedavi ilk olarak 0., 4., 8., 12. ve 16. haftalarda uygulanan 320 mg'lık yükleme dozu şeklindedir. Bu dönemi takiben ise idame tedavisine 8 haftada bir 320 mg olarak devam edilir. Eğer hastanın vücut ağırlığı 120 kg'ı aşıyorsa, 16. hafta sonrasındaki idame enjeksiyonları sekiz hafta yerine dört haftada bir uygulama şeklinde devam ettirilebilir.[195]

Yan etkileri genellikle diğer IL-17 ajanlarıyla benzerdir, ancak IL-17A/F ikili baskılanma nedeni ile mukokutanöz savunmanın daha fazla azalması sonucu, en sık gözlenen yan etkiler oral kandidiyazis ve nazofarenjitir. Ayrıca, geçmişte inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü

bulunan hastalar için göreceli kontrendikasyon uyarısı dikkat edilmesi gereken bir unsurdur. [5]

2.9.3.2.4. Apremilast

Apremilast, orta-şiddetli plak psoriasis ve psoriatik artrit hastalarının tedavisinde tercih edilen, oral kullanılan ve fosfodiesteraz 4'ü (PDE4) engelleyen küçük bir moleküldür. Etki göstermek için, hücre içerisindeki cAMP düzeylerini yükseltir ve bu yükselme sayesinde TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır. İlacın bu mekanizması nedeniyle, apremilast immünmodülatör bir rol oynar ve ciddi enfeksiyon riski düşüktür. Bununla birlikte, immünsüpresyondan kaçınılması gereken hasta grupları için uygun ve güvenli bir tedavi alternatifi sunar. [5]

Tedavinin başlangıcında sıklıkla görülen ishal ve mide bulantısı gibi yan etkileri azaltmak amacıyla, hastalar beş günlük aşamalı bir doz artırma protokolü ile hastalara uygulanır. Bu sürecin sonunda günde iki kez 30 mg idame dozuna ulaşılır. Plak psoriasis tedavisine kıyasla psoriatik artritte tedavi etkinliği daha yüksek bulunmuştur. Tedavi izleminde hepatit ve tüberküloz taramasına ihtiyaç duyulmaması kolaylık sağlamaktadır. Ancak, kilo kaybı ve depresyon/intihar düşüncesi gibi psikiyatrik riskler nedeniyle dikkatli izlem önerilir. [5]

2.9.3.3.5. Deucravacitinib

Yeni nesil bir tedavi olan deucravacitinib, orta ve şiddetli plak psoriasis hastaları için 2022'de onaylanan, oral alınan ilk selektif TYK2 (Tirozin Kinaz 2) inhibitörüdür. TYK2 enzimi, hücre içinde IL-12, IL-23 ve tip I interferonlar dahil olmak üzere birçok sitokinin sinyallerini iletmekle görevlidir. Diğer JAK inhibitörlerinden ayıran temel özellik ise, enzimin ana aktif bölgesini hedeflemek yerine, psödokinaz denilen düzenleyici kısmını hedef almasıdır. Bu da ilacın daha seçici çalışmasını sağlayarak yan etki potansiyelini düşürür. Genellikle günde tek doz 6 mg olarak kullanılan bu ajanın, en çok karşılaşılan yan etkileri üst solunum yolu enfeksiyonları, kreatin kinaz yükselmesi, herpes simpleks, ağızda ülserasyon, follikülit ve aknedir. [5]

2.10. Komorbiditeler

Psoriasis, uzun bir süre çoğunlukla deriye sınırlı hastalık olarak algılanmasına rağmen, güncel bilimsel literatür, immün patogenezinde belirgin şekilde inflamasyonun ön plana çıkması nedeniyle, hastalığı çeşitli komorbiditenin eşlik ettiği kronik ve sistemik bir inflamasyon durumu olarak değerlendirmektedir. Hatta son yayınlarda, hastalığın sistemik

yönünü vurgulamak amacıyla 'psoriatik hastalık' teriminin kullanılması daha doğru bir adlandırma olarak değerlendirilmektedir. [196]

Şiddetli psoriasis hastalarında, IL-17, IL-23 ve TNF- alfa gibi inflamasyonu tetikleyici sitokinlerin yüksek düzeyleri yalnızca cilt lezyonlarında değil, aynı zamanda kanda da yüksek seyrederek. Bu sistemik inflamatuvar durum, uzun vadede doku hasarına yol açabilen kronik, düşük düzeyli bir inflamasyona sebep olur. Sonuç olarak, psoriasis; psoriatik artrit (PsA), diyabet, kalp ve damar hastalıkları, obezite ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) gibi bir dizi komorbiditenin ortaya çıkma sıklığını artırmaktadır. [7]

Psoriasis patogenezindeki proinflamatuvar sitokinleri hedefleyen erken sistemik tedavinin, sistemik inflamasyonu azaltarak komorbidite ilerlemesinin önüne geçeceği ve uzun vadeli sağlık sonuçlarını iyileştireceği düşünülmektedir. Bu amaçla, dermatologların komorbidite tarama önerilerini dikkate alarak, tedavi yönetimini multidisipliner bir yaklaşımla sürdürmeleri kritik rol oynar. [18]

Psoriasisste görülen komorbiditeler sınıflandırılmıştır. [196]

1. Kronik Sistemik İnflamasyonla İlişkili Komorbiditeler

- Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)
- Metabolik sendrom ve bileşenleri
- Kardiyovasküler hastalıklar (KVH)
- Ateroskleroz
- Çölyak hastalığı
- Osteoporoz
- Parkinsonizm
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Obstrüktif uyku apne sendromu
- Erektile disfonksiyon
- Lenfoma ve solid organ kanserleri

2. Klasik Komorbiditeler

- İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları
- Psoriatik artrit (PsA)
- Üveit
- Psikiyatrik rahatsızlıklar ve psikososyal etkiler

3. Tedavi İlişkili Potansiyel Riskler

- Nefrotoksisite
- Hepatotoksisite

- Non-melanom deri kanserleri
- Dislipidemi
- Hipertansiyon

4. Yaşam Tarzı İlişkili Durumlar

- Anksiyete
- Alkol ve sigara

2.10.1. Psoriatik Artrit

Psoriasisın en yaygın kronik inflamatuvar komorbiditesi olan Psoriatik Artrit (PsA), genellikle seronegatif olup, psoriasis hastalarında görülme sıklığı %5'ten %40'a kadar değişebilmektedir. Vakaların %75-80 gibi büyük çoğunluğunda, deri lezyonları eklem tutulumundan ortalama 7 ila 10 yıl gibi uzun bir zaman önce ortaya çıkar; ancak hastaların yaklaşık %10'unda PsA deri bulguları görülmeden önce başlayabilir. Öte yandan, PsA hastalarının yaklaşık %90'ına tırnak bozukluğu da eşlik eden bir bulgudur.[197] Eroziyon hasarı önlemek adına, hastalığın erken döneminde tanının konması ve tedaviye hızla başlanması kritik öneme sahiptir. Bu amaçla, psoriasis hastaları dermatolojik muayene sırasında eklemlerdeki ağrı, şişlik, hassasiyet, 30 dakikayı aşan sabah tutukluğu gibi belirtilerin yanı sıra, tırnak tutulumu, entezit ve daktilit varlığı açısından mutlaka sorgulanmalı ve incelenmeli ve şüphe durumunda romatoloji uzmanına yönlendirilmesi gerekmektedir.[18]

2.10.2. Metabolik Sendrom

Metabolik Sendrom (MS), abdominal obezite, insülin direnci, düşük HDL seviyesi, hipertrigliseridemi ve hipertansiyon gibi önemli klinik ve metabolik bozuklukların bir arada bulunduğu bir durumdur. Bu sendromun bileşenleri, özellikle tip 2 diyabetes mellitus, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için ciddi risk faktörleri teşkil ettiğinden, MS varlığı önemli bir morbidite ve mortalite göstergesidir. Tanı kriterleri, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli (NCEP ATP III) tarafından belirlenmiş olup, bel çevresi, kan basıncı, açlık glikozu, trigliserit ve HDL düzeyleri gibi beş ana bileşenden en az üçünün karşılanmasıyla konulmaktadır.[198]

Yapılan çalışmalarda, psoriasisli bireylerin genel nüfusa kıyasla MS geliştirme ihtimali daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu ilişkiyi açıklayan kesin mekanizma henüz netleşmemiştir. Ancak, patogeneizde görev alan proinflamatuvar sitokinler ve yağ dokusu kaynaklı adipokinler aracılığıyla, glikoz ve lipid metabolizmasında ve endotel fonksiyonunda bozulmalar meydana geldiği düşünülmektedir.[199] Psoriasisle yatkınlık oluşturan PSORS2,

PSORS3 ve PSORS4 gen lokuslarının, MS, tip 2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklarla bağlantılı gen lokuslarıyla ortak bir genetik birliktelik gösterdiği düşünülmektedir.[196]

2.10.3. Psikiyatrik Bozukluklar ve Psikososyal Etkiler

Psoriasis, görünür alanlarda olduğundan, hastalar üzerinde yoğun stres ve sosyal dışlanma durumu yaratır. Hastaların büyük bir kısmı utanç duyar, hastalıklarını gizlemeye çalışır ve hatta başkalarının kendilerine temas etmekten çekindiği durumlarla karşılaştıklarını belirtmişlerdir. Bu duruma bağlı depresyon, intihar düşüncesi ve anksiyete gibi önemli psikiyatrik komorbiditeler gelişebilmektedir. Psikolojik stres ve hastalık, birbirini şiddetlendiren karşılıklı bir döngü oluşturur. Patogenezde artan IL-1 ve TNF- alfa, IFN-gama gibi proinflamatuvar sitokinlerin sinir sistemini etkileyen nöromodülatörler gibi davranarak depresyon gibi duygu durum bozukluklarının gelişimine katkıda bulunduğunu düşünülmektedir. Etkili bir tedavi için farmakoterapinin yanı sıra bilişsel davranışçı terapi gibi psikososyal yöntemlerin eklenmesi önem taşır.[200, 201]

2.10.4. Hipertansiyon

Psoriasis, toplumdaki hipertansiyon yaygınlığını arttırmakla birlikte, hastalığın şiddeti arttıkça hipertansiyon görülme oranı da yükselmektedir. Psoriasis ve hipertansiyon birlikteliğinde, hastaların tansiyon seyri genellikle daha şiddetli olup, kan basıncının kontrolü daha zor olmaktadır. Patofizyolojik açıdan, psoriasisin kronik inflamatuvar süreci vasküler değişimlere yol açar. Bu durum, anjiyotensin dönüştürücü enzim, plazma renin ve endotelin-1 gibi maddelerin düzeylerini yükselterek hipertansiyonun tetiklenmesine sebep olur. Tedavi sürecinde siklosporin alan hastalarda hipertansiyonun yakından izlenmesi ve beta blokerler gibi çeşitli antihipertansif ajanların psoriasisde alevlenmeye yol açabileceği riski göz önünde bulundurulması gerekir.[196, 202]

2.10.5. Diabetes Mellitus (DM)

Psoriasis hastalarında DM görülme sıklığı artmıştır. Bu yükseklik, özellikle hastalığı şiddetli seyreden gruplarda daha belirgin olarak gözlenmektedir. Psoriasis ve diyabet birlikteliği olan bireylerde, diyabetin yol açtığı mikro ve makro vasküler durumların ortaya çıkma sıklığı daha yüksektir. Diyabeti olan psoriasis hastalarının, artmış TNF seviyeleri nedeniyle daha yüksek insülin dozajlarına ihtiyacı olabilir. Bu durumun aksine, anti-TNF tedavisi sırasında hipoglisemi gelişme riski söz konusudur. [196]

2.10.6. Obezite

Psoriasis ve obezite arasındaki ilişki, çift yönlü bir etki gösterir. Obezite, kronik inflamatuvar durumu artırarak psoriasise zemin hazırlarken, psoriasisin kendisi de hastalar üzerindeki psikososyal baskı nedeniyle obezite geliştirme riskini artıran bir etki gösterir. Bu durum, hastalığı daha şiddetli seyreden psoriasis hastalarında obezite görülme sıklığının daha yüksek olmasıyla desteklenmektedir.[196] Patogeneizde, artmış yağ dokusunun salgıladığı leptin, TNF- alfa ve IL-6 gibi adipokinlerin, hem insülin direncine yol açtığı hem de keratinosit çoğalmasını tetiklediği düşünülmektedir.[203] Tedavi süreci de obeziteye bağlı olumsuz yönde etkilenmektedir. Sabit doz uygulanan biyolojik ajanlarda tedavi yanıtı azalır. Bu nedenle kilo kaybı girişimleri hem PAŞİ skorlarını iyileştirebilir hem de biyolojik tedaviye yanıtı artırabilir. [204]

2.10.7. Alkol ve Sigara Kullanımı

Psoriasis hastalarının yaşam tarzı davranışları değerlendirildiğinde, alkol ve sigara kullanımının genel popülasyona göre daha yüksek oranlarda olduğu saptanmıştır. Bu alışkanlıklar, hastalığın başlaması için zemin hazırlamasının yanı sıra, var olan hastalığın kötüleşmesine ve nüks etmesine sebep olmaktadır. Bu durum, hastalığın tedaviye yanıtını zorlaştırmakta ve hastalığın daha uzun süreli, kronik bir seyir göstermesine yol açmaktadır. Yapılan araştırmalar, sigara içmeyen kişilere kıyasla hem aktif hem de önceden sigara kullanmış kişilerde psoriasis geliştirme riskinin daha fazla olduğunu desteklemektedir. Bu risk artışının sebebi, nikotinin TNF-alfa ve IL-17 gibi inflamasyona sebep olan sitokinlerin salınımını artırmasıyla patogeneze katkıda bulunmasıdır. Alkolün psoriasis üzerindeki etki mekanizması ise proinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırması ve keratinosit proliferasyonunu da doğrudan etkilemesidir. Alkol tüketimi, hepatik steatoz ve siroz gibi ciddi karaciğer hastalıklarına zemin hazırlayabileceğinden bu risklerin yönetimi önemlidir.[196, 205]

2.10.8. İmmünolojik Hastalıklar

Psoriasis, immün sisteminin aracılık ettiği bir hastalık olduğu için, hastaların başka bir inflamatuvar hastalık geliştirme olasılığı yükselmektedir.[206] Bu ilişki, özellikle İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH), yani Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit'te belirgindir. Yapılan çalışmalarda, psoriasis hastalarında Crohn hastalığı gelişme riskinin 7 kat arttığı gösterilmiştir.[207] Bu hastalıklar arasındaki ilişkinin temelini; hem IL-23 ve Th17 gibi ortak inflamatuvar yollar hem de psoriasisin PSORS1 ve İBH'nin IBD3 gen bölgelerinin

kesişimi oluşturmaktadır. [201] Multipl Sklerozlu ailelerde artmış psoriasis sıklığı bildirilmekle birlikte, romatoid artrit, vitiligo, çölyak hastalığı ve alopesi areata gibi diğer otoimmün durumlarla da psoriasis arasında ilişki gözlemlenmiştir. [196] Her ne kadar anti-TNF ajanlar, hem İBH hem de psoriasis tedavisinde ortak olarak kullanılsa da, bu ilaçların paradoksal biçimde psoriasiform lezyonlara yol açma potansiyeli olduğu da unutulmamalıdır.[43]

2.10.9. Maligniteler

Psoriasisin kronik inflamasyonu nedeniyle, hastaların genel malignite riskinde bir artış söz konusudur ve bu artışın derecesi, hastalığın ne kadar şiddetli ve uzun sürdüğüyle doğrudan ilişkilidir. Özellikle lenfomalar (özellikle KTHL) ile Melanom Dışı Cilt Kanseri ve bazı solid organ tümörlerinin riskinde yükselme bildirilmiştir. Kanser riskindeki bu artış, sadece hastalığın kendisine bağlı değil, aynı zamanda PUVA, Siklosporin ve Metotreksat gibi immünsüpresif tedavi yöntemlerinden de kaynaklanmaktadır.[196] Bu nedenle, hasta takiplerinde atipik duran deri lezyonlarına ve KTHL şüphesine karşı dikkatli olunması ve immünsüpresif geçmişi bulunan hastalarda yıllık cilt muayenesi ile yaşa uygun olan kanser taramalarını düzenli olarak planlamaları gerekmektedir. [197]

2.10.10. Dislipidemi

Dislipidemi, psoriasis hastalarında sık gözlenen bir durumdur ve görülme sıklığı hastalığın şiddetiyle paralel bir artış gösterir. Psoriasis inflamasyonunda görevli IL-1, IL-6 ve TNF-alfa gibi sitokinler, karaciğerden yağ sentezini ve lipolizi tetikleyerek trigliserit ve LDL seviyelerinde yükselmeye sebep olur. Psoriasis tedavisinde kullanılan siklosporin ve retinoidler gibi bazı ajanlar, trigliserit, total kolesterol, LDL ve VLDL düzeylerini yükselterek lipid profilini olumsuz etkileyebilir. Anti-TNF ajanlar ise sistemik inflamasyonu baskılayarak ve lipit peroksidasyon ürünlerini düşürerek daha olumlu bir etki sunar. Buna ek olarak, dislipidemi tedavisinde kullanılan simvastatinin, psoriasis şiddetini azalttığı yönünde yapılan çalışmalar da mevcuttur.[196]

2.10.11. Ateroskleroz

Psoriasis, bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinden (yaş, cinsiyet vb.) bağımsız olarak, ateroskleroz kaynaklı kalp, beyin ve periferik damar hastalıkları gibi vasküler hastalıkların gelişme riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Bu artan risk, özellikle şiddetli psoriasis tanısı olan genç hastalarda çok daha yüksek oranlarda gözlemlenmiştir.[208] Yapılan

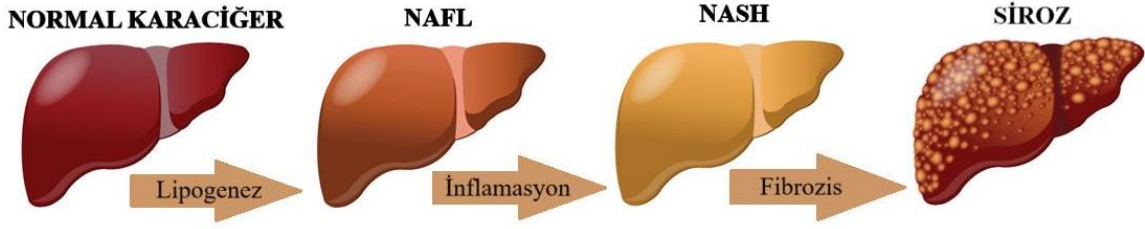
epidemiyolojik araştırmalar, şiddetli psoriasisın miyokard enfarktüsü gelişiminde bağımsız bir etken olduğunu ortaya koymuş ve bu hastaların beklenen yaşam süresinin daha az olduğunu göstermiştir.[209] Psoriasisdeki ateroskleroz gelişiminin temelini, 'Psoriatik Yürüyüş' olarak adlandırılan hipotez oluşturur. Psoriasis kaynaklı sistemik inflamasyon, bu süreçte, adipositlerden salgılanan resistin ve leptin gibi adipokinlerin yükselmesiyle insülin direncine yol açarak nitrik oksit miktarını azaltır. Bu durum, adezyon moleküllerinin artışına, endotelial disfonksiyona ve ateroskleroza zemin hazırlar. [210] Klinik tedavi yönetiminde, metotreksat gibi antiinflamatuvar özelliğe sahip ilaçların vasküler hastalıkların riskini düşürdüğu rapor edilmektedir. Buna ek olarak, anti-TNF inhibitörlerinin endotel işlevini ve CRP seviyelerini iyileştirmesi sayesinde, miyokard enfarktüsü riskinde önemli bir azalma sağlandığı da klinik çalışmalarla tespit edilmiştir.[211, 212]

2.10.12. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Psoriasisın önemli sistemik komorbiditeleri arasında yer alan Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD), sadece toplumda en sık rastlanan karaciğer hastalığı olmakla kalmayıp, aynı zamanda geri dönüşümsüz karaciğer hasarı riskine de yol açmaktadır.[10] NAFLD tanısı; hepatositlerde histolojik ya da görüntüleme yöntemleriyle gösterilen %5'in üzerinde steatoz varlığı ile karakterizedir ve aynı zamanda anlamlı alkol tüketiminin (erkeklerde>30g/gün, kadınlarda>20g/gün) yanı sıra viral hepatit veya ilaçlar gibi alkol dışı ikincil nedenlerin de ayırıcı tanıda dışlanmasını gerektirir. [213]

NAFLD spektrumu, genellikle iyi huylu kabul edilen ve sadece yağ birikimiyle karakterize steatozla başlar; ancak bu durum, inflamasyon ve fibrozun eklendiği Non-Alkolik Steatohepatit (NASH) formuna dönüşebilir. Fibrozis ilerledikçe, siroz ve nadiren hepatoselüler karsinom ile sonuçlanabilen ilerleyici bir seyir gösterir.[10]

NAFLD adının, 2020 itibarıyla Metabolik Hastalık İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MAFLD) olarak değiştirilmesi teklif edilmiştir. Bu yeni tanı; hepatositlerde görüntüleme veya biyopsiyle hepatosteatoz saptanmasına ek olarak, hastanın kilolu olması, Tip 2 DM hastası olması ya da en az iki metabolik anormalliğin bulunması kriterini karşılaması durumunda tanının konulmasını gerektirir.[214]



Şekil 3. NAFLD progresyonu

NAFLD etiolojisinde metabolik faktörler (obezite, diyabet, dislipidemi) öne çıkarken; patogenezi insülin direnci, oksidatif stres ve inflamatuvar yanıt gibi mekanizmaların rol oynadığı kabul edilmektedir. [215, 216]

Patogenezi açıklamaya yönelik temel hipotezlerden biri olan “Çift Vuruş” teorisine göre, steatoz oluşumundaki “ilk vuruş” obezite ve Tip 2 DM’de de yaygın biçimde gözlenen insülin direncidir. İnsülin direncine bağlı gelişen hiperinsülinemi; periferde lipolizi tetikleyerek serbest yağ asitlerini artırırken, aynı zamanda karaciğerde lipid depolanmasını da artırır. “İkinci vuruş” ise bağırsak mikrobiyotası değişiklikleri, mitokondriyal disfonksiyon ve hipoksi gibi faktörlerin yol açtığı oksidatif stres artışı ile başlar. Oksidatif stresin artması, proinflamatuvar sitokinler ve adipokinlerle birlikte inflamatuvar yanıtı tetikleyerek karaciğerde hasar gelişmesine ve hepatosteatozdan steatohepatite ve fibroze ilerlemeye neden olur.[10] Klinik olarak hastaların çoğu asemptomatik olup, karaciğer enzimleri normal sınırlarda kalabileceğinden transaminazlar hastalık şiddetini her zaman yansıtmayabilir. [217]

NAFLD’de fibrozis düzeyi, prognozu belirleyen temel unsurlardan biridir. Altın standart yöntem biyopsi olmakla birlikte invaziv olması nedeniyle her hastada uygulanamayabilir; bu nedenle USG ve gerektiğinde BT/MR gibi görüntüleme yöntemleri ile elastografi gibi non-invaziv teknikler pratikte önem kazanmıştır. Ayrıca fibrozis riskini değerlendirmede FIB-4, APRI ve NAFLD fibrozis skoru gibi puanlama sistemleri kullanılmaktadır.[218] Tedavide temel hedef metabolik risklerin düzeltilmesi olup, kilo kaybı ve glisemik/lipid kontrolü ön plandadır.[217]

Psoriasisli hastalarda NAFLD prevalansının çalışmalara göre %17–%60 arasında değiştiği ve genel popülasyona kıyasla 1,5–3 kat daha sık görülebildiği bildirilmiştir [8] Bazı çalışmalarda hastalık şiddeti arttıkça NAFLD sıklığının da artabileceği gösterilmiştir. [9] NAFLD, psoriasisli bireylerde metabolik sendrom bileşenleri ve PsA ile sıklıkla birlikte

görülmekle birlikte, bazı veriler psoriasis varlığının klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak ileri fibrozis riskini artırabileceğini düşündürmektedir.[219-222]

Psoriasis ile NAFLD arasındaki ilişki, ortak kronik sistemik inflamasyon ile açıklanmaktadır. “Hepato-dermal eksen” kavramı kapsamında; psoriatik inflamasyonda rol alan sitokinlerin (örn. TNF- α , IL-6, IL-17, IL23) NAFLD patogenezinde katkıda bulunabileceği, karaciğer kaynaklı inflamatuvar mediyatörlerin de psoriasis şiddetlendirebileceği ileri sürülmüştür. Metabolik disfonksiyon zemininde gelişen immün-metabolik dengesizlik bu ilişkiyi güçlendirerek iki hastalık arasında bir kısır döngüye zemin hazırlayabilir.[15, 223, 224]

Klinik açıdan bu birliktelik önemlidir; çünkü NAFLD'nin steatozdan fibrozise ilerleme potansiyeli nedeniyle uzun dönem karaciğer ilişkili morbidite riski artar. Bu nedenle özellikle orta-şiddetli/şiddetli psoriasis hastalarında karaciğer tutulumu yalnızca transaminazlarla dışlanmamalı; fibrozis riskini yansıtan skorlamalar ve elastografi gibi non-invaziv yöntemler izleme dahil edilmelidir.[223]

2.11. Sonoelastografi

Elastografi, dokuların elastik özelliklerini non-invaziv olarak değerlendiren bir görüntüleme yöntemidir. Günümüzde MR ve US elastografi kullanılmakla birlikte, US elastografi (sonoelastografi) klinik pratikte daha yaygın yer edinmiştir. Karaciğer fibrozisinin evrenmesinde biyopsi referans yöntem kabul edilse de invaziv olması, örnekleme hatası ve yorumlayıcı farklılıklar gibi sınırlılıkları nedeniyle non-invaziv yöntemlere olan ihtiyaç artmıştır. Bu bağlamda sonoelastografi, karaciğer sertliği hakkında kantitatif bilgi sağlayarak fibrozis riskinin belirlenmesi ve izlemde kullanılabilir.

Sonoelastografi teknikleri temel olarak strain elastografi ve shear-wave elastografi (SWE) olarak sınıflandırılır. Strain elastografi manuel kompresyon veya fizyolojik hareketlere bağlı deformasyon üzerinden değerlendirme yaparken, SWE akustik radyasyon kuvveti (ARFI) ile dokuda shear dalgaları oluşturarak daha objektif ve tekrarlanabilir ölçümler sağlar. SWE'de doku sertliği arttıkça shear dalgasının yayılım hızı artar; ölçümler shear-wave hızı (m/s) ve bu hızdan türetilen sertlik değeri (kPa) şeklinde raporlanır. SWE yöntemleri transient elastografi, point SWE (pSWE) ve iki boyutlu shear-wave elastografi (2D-SWE) gibi alt tiplere ayrılmakta olup, 2D-SWE daha geniş bir alanda gerçek zamanlı haritalama ile kantitatif değerlendirme yapmaya olanak tanır. Ölçümlerin obezite, aktif inflamasyon, hepatik konjesyon ve teknik kalite gibi faktörlerden etkilenebileceği göz önünde bulundurularak sonuçlar klinik ve laboratuvar bulgularla birlikte yorumlanmalıdır. [225, 226]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.10.2025 tarih ve 2025/6039 sayılı kararı ile çalışma etik kurul tarafından onaylanmıştır.

3.2. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği'ne başvuran ve klinik ile histopatolojik olarak psoriasis vulgaris tanısı alan hastalar arasından, Ekim 2024–Ekim 2025 tarihleri arasında biyolojik tedavi başlanmış, en az 6 aylık tedavi sürecini tamamlamış ve tedavi sürecinde karaciğer sonoelastografi değerlendirmesi yapılmış toplam 39 hasta çalışma grubuna dahil edilmiştir. Hastalar, kullanılan biyolojik ajanın etki mekanizmasına göre IL-17 inhibitörü ve IL-23 inhibitörü olmak üzere iki tedavi grubuna ayrılmıştır. IL-17 inhibitörü grubunda sekukinumab, iksekizumab ve bimekizumab; IL-23 inhibitörü grubunda ise guselkumab ve risankizumab tedavileri yer almıştır.

Tablo 5. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri	Dışlanma Kriterleri
<ul style="list-style-type: none">• Klinik ve histopatolojik olarak psoriasis vulgaris tanısı almış 18 yaş üstü erişkin hastalar• IL-17 inhibitörü veya IL-23 inhibitörü biyolojik tedavilerinden birini alması• Biyolojik tedavi öncesi ve 6. ay sonrası karaciğer elastografi ölçümlerinin bulunması• Gebe veya emziren olmamak• Kronik karaciğer hastalığı olmaması• Kronik alkol kullanmaması• Malignite öyküsü olmaması	<ul style="list-style-type: none">• Psoriasis vulgaris tanısı ile takibi yapılan ancak takipten çıkan/bırakan hastalar• Psoriasis vulgaris dışında başka inflamatuvar hastalık öyküsü olan ve tedavi alan hastalar• 18 yaş altı hastalar• Gebe ve emziren hastalar• Kronik karaciğer hastalığı olanlar (Primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, otoimmün hepatitler, Wilson, hemokromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği vb.)• Kronik alkolik hastalar• Malignite öyküsü olan hastalar• Antilipidemik, hepatotoksik ilaç kullanan hastalar

3.3. Çalışma Yöntemi ve Veri Tabanının Hazırlanması

Bu çalışma, tek merkezli, retrospektif ve gözlemsel bir araştırma olarak gerçekleştirilmiştir. Hastaların biyolojik tedavi başlangıcındaki ve tedavinin 6. ayındaki karaciğer sonoelastografi ölçümleri, hastanenin dijital görüntüleme arşiv sistemi (PACS) üzerinden geriye dönük olarak incelenmiş ve kaydedilmiştir. Ayrıca aynı zaman dilimlerine ait laboratuvar sonuçları üzerinden; karaciğer fibrozisinin non-invaziv değerlendirilmesinde

yaygın olarak kullanılan FIB-4 indeksi hesaplandı ve sonoelastografi bulguları ile birlikte analiz edildi.

Hastaların klinik verileri, komorbiditeleri, önceki tedavi öyküleri, laboratuvar sonuçları ve kullanılan biyolojik ajan türleri elektronik hasta kayıt sisteminden elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların demografik, metabolik özellikleri ve klinik verileri, biyolojik tedavi rejimleri, laboratuvar sonuçları ve sonoelastografi ölçümleri kaydedilmiştir.

3.3.1. Bireysel Özelliklerin Belirlenmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik verileri, hastane dosya kayıtlarının geriye dönük olarak taranmasıyla elde edilmiş olup, kayıtlarda eksiklik bulunan durumlarda hastalarla iletişime geçilerek veriler tamamlanmıştır. Bu kapsamda; hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve PAŞİ skoru ile belirlenen hastalık şiddeti kaydedilmiştir. Ayrıca gebelik ve emzirme durumu, sigara ve alkol alışkanlıkları, eşlik eden komorbiditeler, psoriasis için daha önce uygulanan tedaviler, dozu ve süreleri ile tırnak ve CASPAR kriterlerine göre eklem tutulumu varlığı sorgulanmıştır. Fiziksel değerlendirme parametrelerinden boy, kilo, bel çevresi ve tansiyon ölçümleri kayıt altına alınmış; ulaşılan boy ve kilo verileri kullanılarak hastaların Vücut Kitle İndeksi (VKİ) değerleri geriye dönük olarak, kilogram (kg) cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine (m²) bölünmesiyle hesaplandı. Hastaların metabolik sendrom varlığı, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III) kriterlerine göre değerlendirildi. Buna göre metabolik sendrom tanısı; bel çevresi, kan basıncı, açlık plazma glukozu, trigliserit ve HDL düzeyi olmak üzere beş ana bileşenden en az üçünün karşılanması durumunda konuldu. Tanı kriterleri şu şekildedir: abdominal obezite (bel çevresi kadınlarda >88 cm, erkeklerde >102 cm), açlık kan şekeri yüksekliği (>110 mg/dl; 6,1 mmol/L), hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >85 mmHg), HDL düşüklüğü (kadınlarda <50 mg/dl; 1,29 mmol/L, erkeklerde <40 mg/dl; 1,04 mmol/L) ve trigliserit yüksekliği (\geq 150 mg/dl; 1,69 mmol/L).

3.3.2. Psoriasis Şiddetinin Hesaplanması

Hastalığın klinik şiddetini sayısal olarak belirlemek amacıyla, psoriasis değerlendirmesinde altın standart olarak kabul edilen Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PAŞİ) kullanılmıştır. Hesaplama sürecinde vücut; baş-boyun, gövde, üst ekstremiteler ve alt ekstremiteler olmak üzere dört ana anatomik bölgeye ayrılarak incelenmiştir. Her bir bölgedeki psoriatik plaklar;

eritem, endurasyon ve deskuamasyon şiddetine göre 0 (yok) ile 4 (çok şiddetli) arasında derecelendirilirken; tutulum alanı ise o bölgenin toplam yüzeyine oranla 0 ile 6 arasında puanlanmıştır. Elde edilen bu değerler, her anatomik bölgenin vücut yüzey alanındaki ağırlık katsayıları (Baş: 0.1, Gövde: 0.3, Üst Ekstremité: 0.2, Alt Ekstremité: 0.4) ile çarpılıp toplanarak, 0 ile 72 arasında değişen toplam PAŞİ skoru hesaplanmıştır.[121]

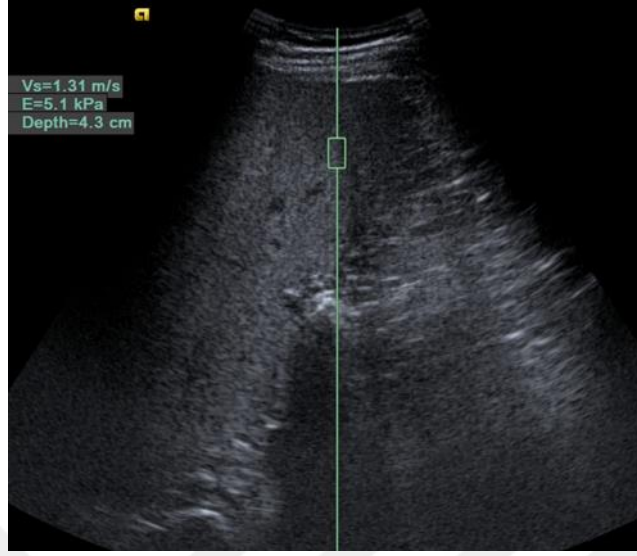
3.3.3. Hasta gruplarına verilen ilaçların dozajı ve uygulama şekli

- Sekukinumab: Tedaviye 0., 1., 2., 3. ve 4. haftalarda uygulanan 300 mg'lık yükleme dozları ile başlanmış; 4. haftadan sonra idame tedavisine ayda bir 300 mg doz ile devam edilmiştir. Her 300 mg'lık doz, iki adet 150 mg'lık enjeksiyon şeklinde uygulanmıştır.
- İksekizumab: Başlangıçta 0. haftada 160 mg yükleme dozu uygulanmıştır. Takiben 2., 4., 6., 8., 10. ve 12. haftalarda 80 mg dozlar verilmiş; 12. haftadan sonra idame tedavisine 4 haftada bir 80 mg ile devam edilmiştir.
- Bimekizumab: Tedavi protokolü, 0., 4., 8., 12. ve 16. haftalarda 320 mg uygulanması şeklinde başlamış; 16. haftadan sonra idame tedavisi 8 haftada bir 320 mg olarak sürdürülmüştür.
- Risankizumab: Tedaviye 0. ve 4. haftalarda uygulanan 150 mg'lık başlangıç dozları ile başlanmıştır. İdame döneminde ise enjeksiyonlara 12 haftada bir 150 mg dozunda devam edilmiştir.
- Guselkumab: Başlangıç tedavisi olarak 0. ve 4. haftalarda 100 mg doz uygulanmış; takiben idame tedavisi 8 haftada bir 100 mg olarak sürdürülmüştür.[5]

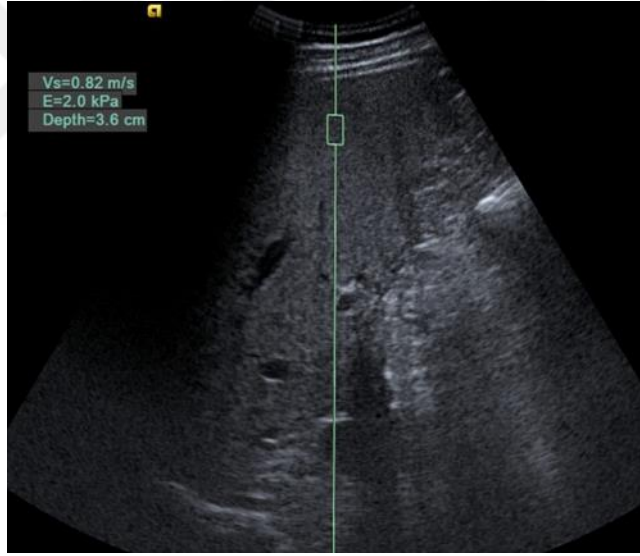
3.3.4. Ultrasonografi ile Karaciğer Sonoelastografi Ölçümü ve Elastisite Değerlerinin Değerlendirilmesi

İncelemeler, 2D-shear wave elastografi (2D-SWE) özelliği bulunan Siemens Acuson S3000 (Siemens, Erlangen, Almanya) ultrason cihazı ve konveks transdüser kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçümler en az 4 saat açlık sonrası, hastalar supin pozisyonda ve sağ kol baş üzerine uzatılmış şekilde yapıldı. Sağ interkostal aralıktan elastografi görüntüleri elde edilirken, ölçüm doğruluğunu etkilememesi için karaciğer üzerine dış bası uygulanmamasına özellikle dikkat edildi. Artefaktları azaltmak amacıyla hastalardan görüntüleme sırasında yaklaşık 10 saniye nefeslerini tutmaları istendi. Her bir hasta için vasküler ve biliyer yapılardan uzak, karaciğer kapsülünün yaklaşık 1,5–5 cm altından olacak şekilde sağ ve sol lobdan toplam 5 ölçüm alındı. Elde edilen ölçümlerden shear-wave dalga hızı (m/s) ve buna karşılık hesaplanan ortalama doku sertliği (kPa) değerleri kaydedildi.

Görüntüler daha sonra değerlendirilmek üzere dijital ortamda arşivlendi. Tüm incelemeler, 10 yıllık deneyime sahip tek bir radyolog tarafından yapıldı.



Şekil 4 Biyolojik tedavi öncesi (0. ay) 2D-SWE karaciğer elastografi görüntüsü.



Şekil 5. Biyolojik tedavi sonrası (6. ay) 2D-SWE karaciğer elastografi görüntüsü

3.3.5. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Çalışmaya dahil edilen hastaların biyokimyasal verileri, hastane elektronik kayıt sistemi üzerinden geriye dönük taranarak, biyolojik tedavi başlangıcında ve tedavinin 6. ayında gerçekleştirilen rutin laboratuvar analizler AST, ALT, PLT, LDL, HDL, TG, Total kolesterol kaydedilmiştir. Bu parametreler ve hasta yaşı kullanılarak, karaciğer fibrozisini non-invaziv olarak değerlendirmede yaygın kullanılan FIB-4 indeksi $[FIB-4 = (Yaş (yıl) \times AST (U/L)) / (Trombosit (10^9/L) \times \sqrt{ALT (U/L)})]$ formülü ile hesaplanmıştır.

3.4. Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Yöntem

Veri girişi ve istatistiksel analiz SPSS for Windows version 22.0 (IBM SPSS, Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde ortalama± standart sapma ve ortanca (1. çeyreklik-3. çeyreklik) değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdeler kullanıldı. Normal dağılmadığı belirlenen sayısal verilerle kategorik veriler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için kategorik verinin iki kategori olması halinde Mann-Whitney U testi, kategorik verinin üç veya daha fazla kategoride olması halinde Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Bağımlı iki grupta normal dağılmayan verilerin karşılaştırılması Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin korelasyonları Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edildi. Spearman korelasyon katsayılarının değerlendirilmesinde 0,24'ün altı çok zayıf, 0,25-0,49 arası zayıf, 0,50-0,74 arası orta, 0,75'in üstü güçlü ilişki olarak kabul edildi. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi. Sonoelastografi değişimlerini etkileyen faktörlerin incelenmesinde çoklu lineer regresyon analizi kullanıldı.

4.BULGULAR

Bu retrospektif çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda Ekim 2024–Ekim 2025 tarihleri arasında biyolojik tedavi başlanmış, en az 6 aylık tedavi sürecini tamamlamış ve tedavi sürecinde karaciğer sonoelastografi değerlendirmesi yapılmış toplam 39 psoriasis vulgaris hastası dahil edildi. Tüm olgularda tedavi başlangıcında ve 6. ayda yapılmış olan karaciğer sonoelastografi ölçümleri karşılaştırılarak biyolojik tedavi sonrası karaciğer sertliğindeki değişim değerlendirildi. Ardından, olası farklılıkları incelemek amacıyla hastalar kullanılan biyolojik ajanın etki mekanizmasına göre IL-17 inhibitörü (n=17) ve IL-23 inhibitörü (n=22) olarak alt gruplara ayrılarak analiz edildi. IL-17 inhibitörü grubunda 9 hasta bimekizumab, 5 hasta sekukinumab ve 3 hasta iksekizumab kullanırken; IL-23 inhibitörü grubunda 13 hasta guselkumab ve 9 hasta risankizumab tedavisi almıştı. Elastografi bulgularına eşlik eden değişimleri değerlendirmek amacıyla 0. ve 6. ay biyokimyasal parametreleri (AST, ALT, trombosit ve lipid profili) incelendi; ayrıca AST, ALT, trombosit ve yaş verileri kullanılarak her iki zaman noktasında FIB-4 indeksi hesaplandı. Sonoelastografi değişimi ile klinik ve biyokimyasal değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon analizleri ile incelendi ve sonoelastografi değişimini öngören faktörleri değerlendirmek amacıyla çoklu lineer regresyon modeli kuruldu.

4.1. Demografik, Klinik Ve Bazal Metabolik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $43,2\pm 14,4$, hastalık başlangıç yaşı $30,6\pm 13,4$ olarak tespit edildi. Hastaların hastalık süresi $12,7\pm 9,3$ yıl, vücut kitle indeksi ortalaması $27,9\pm 4,4$, bel/kalça oranı $1,08\pm 1,03$ olarak saptandı. Hastaların %46,2'si (n=18) kadın, %53,8'i (n=21) erkekti. Sigara kullanım durumu incelendiğinde, 21 hastada (%53,8) sigara kullanımı mevcutken, 18 hastada (%46,2) sigara kullanım öyküsü bulunmadığı belirlendi.

Tırnak tutulumu açısından değerlendirilen hastaların 18'inde (%46,2) tırnak tutulumu mevcutken, 21'inde (%53,8) tırnak tutulumu yoktu. Eklem tutulumu ise 15 hastada (%38,5) saptanırken, 24 hastada (%61,5) eklem tutulumu izlenmedi. Eşlik eden hastalıklar arasında hipertansiyon (%15,4, n=6), hipotiroidi (%12,8, n=5) ve diyabetes mellitus (%5,1, n=2) olarak izlendi. Hastaların %56,4'ünde (n=22) metabolik sendrom yokken, %43,6'sında (n=17) metabolik sendrom vardı.

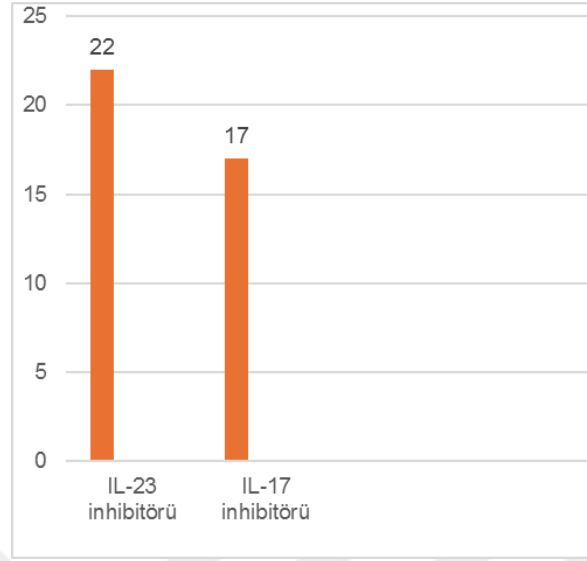
Hastaların %89,7'sinin (n=35) önceki tedavisi metotreksat idi ve %74,4'ü (n=29) 15 mg, %15,4'ü (n=6) 10 mg olarak kullanmıştı. Hastaların kümülatif metotreksat dozu 557,84±696,56 mg olarak saptandı. Hastaların %33,3'ü (n=13) geçmişte izoniyazid kullanmışken, %66,7'si (n=26) izoniyazid kullanmamıştı. Mevcut biyolojik ajan olarak hastaların %33,3'ü (n=13) Guselkumab, %23,1'i (n=9) Risankizumab, %23,1'i (n=9) Bimekizumab, %12,8'i (n=5) Sekukinumab, %7,7'si (n=3) İksekizumab kullanmaktaydı. Çalışma grubunda IL-23 inhibitörlerinin (guselkumab + risankizumab) toplamda 22 hasta ile %56,4, IL-17 inhibitörlerinin (bimekizumab + sekukinumab + iksekizumab) ise 17 hasta ile %43,6 oranında yer aldığı saptandı.

Tablo 6. Demografik, Klinik ve Bazal Metabolik Özelliklerinin Dağılımı (tüm hastalar)

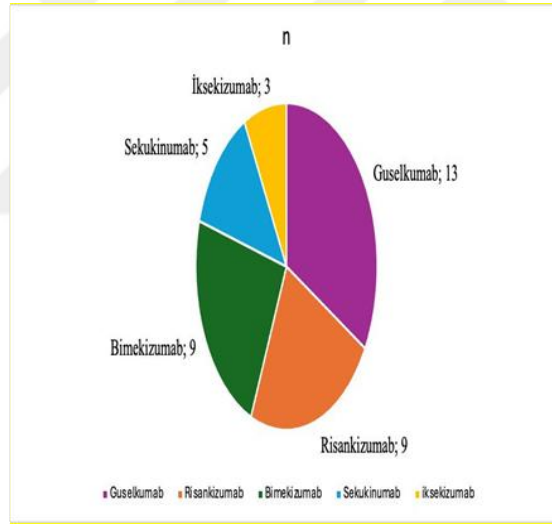
Özellikler	Ortanca (1.-3. Ceyreklik)	Ortalama ±SS	
N=39			
Yaş (yıl)	41,0 (34,0-55,0)	43,2±14,4	
Psoriasis Başlangıç Yaşı	30,0 (20,0-40,0)	30,6±13,4	
Hastalık süresi (yıl)	10,0 (5,0-20,0)	12,7±9,3	
Vücut kitle indeksi (kg/m ²) ilk	28,1 (25,0-30,0)	27,9±4,4	
Bel/kalça	0,90 (0,84-0,96)	1,08±1,03	
PAŞİ	10,0 (8,0-15,0)	13,18±8,98	
		n	%
Cinsiyet	Kadın	18	46,2
	Erkek	21	53,8
Sigara kullanımı	Var	21	53,8
	Yok	18	46,2
Eklemler tutulumu	Var	15	38,5
	Yok	24	61,5
Tırnak tutulumu	Var	18	46,2
	Yok	21	53,8
Eşlik eden hastalıklar	Var	11	28,2
	Yok	28	71,8
Hastalık adı*	Hipotiroidi	5	12,8
	Hipertansiyon	6	15,4
	Diyabet	2	5,1
Metabolik sendrom	Var	17	43,6
	Yok	22	56,4
Önceki tedavi	Metotreksat	35	89,7
	Asitretin	2	5,1
	Siklosporin	1	2,6
Doz	15 mg (metotreksat)	29	74,4
	10 mg (metotreksat)	6	15,4
	25 mg (asitretin)	2	5,1
	200 mg (siklosporin)	1	2,6
MTX kümülatif doz (mg) (Ortalama ±SS)		557,84±696,56	
İzoniyazid kullanımı	Var	13	33,3
	Yok	26	66,7
Mevcut biyolojik ajan	Guselkumab	13	33,3
	Risankizumab	9	23,1
	Bimekizumab	9	23,1
	Sekukinumab	5	12,8
	İksekizumab	3	7,7
Etki mekanizması	IL-23 inh	22	56,4
	IL-17 inh	17	43,6

*Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

Çalışma grubunda biyolojik tedavilerin dağılımı şekil 6 ve 7 de verildi.



Şekil 6. Etki mekanizmasına göre dağılım



Şekil 7. Biyolojik ajanlara göre dağılım

Hastaları kullandıkları biyolojik ajanların etki mekanizmasına göre gruplandırdığımızda, eklem tutulumu haricinde cinsiyet, yaş, semptom başlangıç yaşı, hastalık süresi, VKİ, bel/kalça oranı, tırnak tutulumu, sigara kullanımı, ek hastalık varlığı, metabolik sendrom varlığı, izoniyazid kullanım durumu, metotreksat kümülatif dozu ve başlangıç PAŞİ değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Eklem tutulumu IL-23 inhibitörü grubunda 5 hastada (%22,7), IL-17 inhibitörü grubunda ise 10 hastada (%58,8) saptandı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,048$).

Tablo 7. Hastaların kullandıkları biyolojik ajanların etki mekanizmasına göre Demografik, Klinik ve Bazal Metabolik Özelliklerinin Dağılımı

	IL -23 İnhibitörleri	IL-17 İnhibitörleri	p
Özellikler (n=39)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet*			
Erkek	14 (63,6)	7 (41,2)	0,284
Kadın	8 (36,4)	10 (58,8)	
Yaş (yıl)**	43,0±13,8	43,5±15,5	0,967
Semptom yaşı **	30,5±13,0	30,6±14,3	0,834
Hastalık süresi (yıl)**	12,5±9,9	12,8±8,7	0,790
Vücut kitle indeksi (kg/m²) ilk**	28,0±4,3	27,6±4,7	0,878
Bel/kalça **	0,92±0,15	1,29±1,56	0,944
Sigara kullanımı*			
Var	10 (45,5)	11 (64,7)	0,383
Yok	12 (54,5)	6 (35,3)	
Ek hastalık varlığı *			
Var	7 (31,8)	4 (23,5)	0,725
Yok	15 (68,2)	13 (76,5)	
Metabolik sendrom*			
Var	9 (40,9)	8 (47,1)	0,953
Yok	13 (59,1)	9 (52,9)	
İzoniyazid kullanımı*			
Var	9 (40,9)	4 (23,5)	0,424
Yok	13 (59,1)	13 (76,5)	
Eklemler tutulumu			
Var	5 (22,7)	10 (58,8)	0,048
Yok	17 (77,3)	7 (41,2)	
Tırnak tutulumu			
Var	8 (36,4)	10 (58,8)	0,284
Yok	14 (63,6)	7 (41,2)	
MTX kümülatif doz	410,5±251,4	751,3±1004,9	0,323
PAŞİ başlangıç	12,9±8,0	13,5±10,3	0,856

*Ki-kare testi **Mann-Whitney U testi

4.2. Laboratuvar Parametreleri

Tüm hastalarda ortalama başlangıç trigliserit düzeyi 157,9±83,2 mg/dL iken 6. ayda 164,7±90,5 mg/dL olarak saptandı (p=0,723). Total kolesterol başlangıçta 193,8±37,5 mg/dL, 6. ayda 192,1±45,1 mg/dL idi (p=0,898). LDL düzeyi başlangıçta 115,6±30,2 mg/dL,

6. ayda $116,1 \pm 30,6$ mg/dL olarak bulundu ($p=0,328$). HDL düzeyi başlangıçta $45,4 \pm 12,4$ mg/dL iken 6. ayda $45,3 \pm 12,5$ mg/dL olarak saptandı ($p=0,569$). Karaciğer enzimleri incelendiğinde AST başlangıçta $20,2 \pm 9,9$ U/L, 6. ayda $18,3 \pm 7,2$ U/L olarak ölçüldü ($p=0,153$). ALT başlangıçta $23,8 \pm 17,6$ U/L iken 6. ayda $20,8 \pm 11,4$ U/L idi ($p=0,162$). Trombosit değeri başlangıçta $277,9 \pm 62,2 \times 10^3/\mu\text{L}$, 6. ayda $265,6 \pm 63,8 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak saptandı ve 6. ay trombosit değerleri başlangıca göre anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p=0,010$). Platelet dışındaki laboratuvar parametrelerinde başlangıç ve 6. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 8. Tüm hastaların başlangıç ve 6. Ay kan değerlerinin karşılaştırılması

N=39	Başlangıç değerleri		6. ay değerleri		p
	Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Ortalama \pm SS	Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Ortalama \pm SS	
Trigliserit	129,0 (108,0,-185,0)	157,9 \pm 83,2	147,0 (101,0-223,0)	164,7 \pm 90,5	0,723
Total kolesterol	190,0 (170,0-217,0)	193,8 \pm 37,5	194,0 (164,0-217,0)	192,1 \pm 45,1	0,898
LDL	108,0 (91,0-134,0)	115,6 \pm 30,2	105,0 (97,0-141,0)	116,1 \pm 30,6	0,328
HDL	44,0 (37,0-50,0)	45,4 \pm 12,4	44,0 (37,0-51,0)	45,3 \pm 12,5	0,569
AST	18,0 (13,0-23,0)	20,2 \pm 9,9	17,0 (13,0-22,0)	18,3 \pm 7,2	0,153
ALT	20,0 (11,0-28,0)	23,8 \pm 17,6	18,0 (13,0-27,0)	20,8 \pm 11,4	0,162
PLT	281,0 (234,0-308,0)	277,9 \pm 62,2	252,0 (224,0-296,0)	265,6 \pm 63,8	0,010

Wilcoxon testi

Hastaları kullandığı biyolojik ajanların etki mekanizmasına göre gruplandığımızda Başlangıç laboratuvar parametreleri açısından iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

IL-23 inhibitörü kullanan hastalarda başlangıç trigliserit düzeyi $169,5 \pm 85,2$ mg/dL iken 6. ayda $172,1 \pm 88,9$ mg/dL olarak saptandı ($p=0,972$). Total kolesterol başlangıçta $198,9 \pm 32,7$ mg/dl, 6. ayda $193,3 \pm 48,4$ mg/dL idi ($p=0,794$). LDL düzeyi başlangıçta $119,0 \pm 28,8$ mg/dL

olup 6. ayda $119,0 \pm 26,4$ mg/dL olarak ölçüldü ($p=0,127$). HDL düzeyi başlangıçta $44,2 \pm 12,1$ mg/dL iken 6. ayda $43,5 \pm 11,3$ mg/dL idi ($p=0,722$). Karaciğer enzimleri incelendiğinde AST başlangıçta $21,7 \pm 11,2$ U/L, 6. ayda $18,2 \pm 5,3$ U/L olarak saptandı ($p=0,204$). ALT başlangıçta $27,4 \pm 20,6$ U/L iken 6. ayda $21,6 \pm 9,8$ U/L idi ($p=0,117$). Trombosit (PLT) değeri başlangıçta $275,8 \pm 65,1 \times 10^3/\mu\text{L}$, 6. ayda $273,2 \pm 73,6 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak bulundu ($p=0,408$). IL-23 inhibitörü grubunda incelenen laboratuvar parametrelerinde başlangıç ve 6. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

IL-17 inhibitörü kullanan hastalarda başlangıç trigliserit düzeyi $142,8 \pm 80,6$ mg/dL iken 6. ayda $155,2 \pm 94,4$ mg/dL olarak saptandı ($p=0,605$). Total kolesterol başlangıçta $187,3 \pm 43,1$ mg/dL, 6. ayda $190,5 \pm 41,9$ mg/dL idi ($p=0,943$). LDL düzeyi başlangıçta $111,2 \pm 32,2$ mg/dL, 6. ayda $112,3 \pm 35,8$ mg/dL olarak bulundu ($p=0,981$). HDL düzeyi başlangıçta $47,1 \pm 13,9$ mg/dL iken 6. ayda $47,5 \pm 13,9$ mg/dL olarak ölçüldü ($p=0,649$). Karaciğer enzimleri incelendiğinde AST başlangıçta $18,2 \pm 7,7$ U/L, 6. ayda $18,5 \pm 9,4$ U/L idi ($p=0,489$). ALT başlangıçta $19,1 \pm 11,8$ U/L iken 6. ayda $19,9 \pm 13,5$ U/L olarak saptandı ($p=0,736$). Trombosit (PLT) değeri başlangıçta $280,7 \pm 59,9 \times 10^3/\mu\text{L}$, 6. ayda $255,8 \pm 48,7 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak bulundu ve 6. ay trombosit değerleri başlangıca göre anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p=0,006$). IL-17 inhibitörü grubunda PLT dışındaki laboratuvar parametrelerinde başlangıç ve 6. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

İlaçların etki mekanizmasına göre laboratuvar parametrelerindeki değişimler karşılaştırıldığında trigliserit, total kolesterol, LDL, HDL, AST, ALT değişimleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (tüm $p>0,05$). PLT değişimi ise IL-17 inhibitörü kullananlarda IL-23 inhibitörü kullananlara göre daha fazla olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,012$).

Tablo 9. Hastaların kullandığı ilaçların etki mekanizmasına göre laboratuvar değerlerindeki değişimlerin karşılaştırılması

N=39	İL-23 İNH KULLANANLAR		İL-17 İNH KULLANANLAR		p
	Ortanca	Ortalama±SS	Ortanca	Ortalama±SS	
Trigliserit değişimi	-3,0	2,6±71,7	0,0	12,3±58,8	0,664
Total kolesterol değişimi	0,00	-5,6±51,6	-1,0	3,2±36,5	0,878
LDL değişimi	-4,00	-0,05±18,63	-2,0	1,1±13,8	0,457
HDL değişimi	-2,0	-0,6±5,3	-2,0	0,4±6,6	0,812
AST değişimi	-1,5	-3,4±9,7	0,0	0,3±10,7	0,604
ALT değişimi	-1,5	-5,7±16,7	0,0	0,8±16,3	0,492
PLT değişimi	-3,5	-2,6±31,2	-23,0	-24,9±33,1	0,012

Mann-Whitney U testi

4.3. Karaciğer Sonoelastografi Bulguları

Tüm hastalarda 0. ay sonoelastografi ölçümleri değerlendirildi. Shear-wave hızı (Shear Wave Velocity, SWV; m/s) başlangıç değeri $1,262 \pm 0,378$ m/s iken, Karaciğer sertliği (kPa) başlangıç değeri ortalama $5,498 \pm 4,043$ kPa olarak saptandı. Tüm hastalarda tedavi sonrası 6. ay elastografi ölçümleri değerlendirildi. SWV 6. ay değeri ortalama $0,990 \pm 0,218$ m/s iken, kPa değeri 6.ay ortalama $3,221 \pm 1,449$ kPa olarak saptandı. Tüm hastalarda başlangıç ve 6. ay elastografi ölçümleri karşılaştırıldı. SWV ortalama değeri başlangıçta $1,262 \pm 0,378$ m/s iken 6. ayda $0,990 \pm 0,218$ m/s olarak bulundu ($p < 0,001$). kPa başlangıçta ortalama $5,498 \pm 4,043$ kPa iken 6. ayda $3,221 \pm 1,449$ kPa olarak saptandı ($p < 0,001$). Buna göre SWV ve kPa ortalama değerlerinde 6. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi.

Tablo 10. Tüm hastalar için başlangıç SWV ve kPa değerleri

	Başlangıç değerleri	
	Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS
SWV	1,190 (0,990-1,400)	1,262±0,378
kPa	4,600 (3,060-6,360)	5,498±4,043

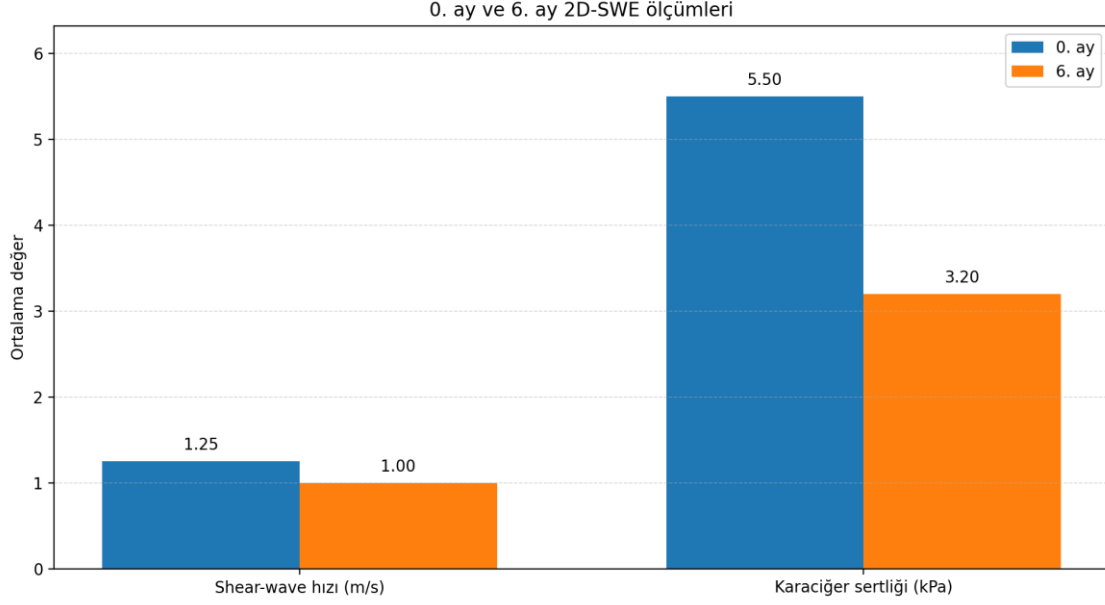
Tablo 11. Tüm hastalar için 6.ay SWV ve kPa değerleri

	6. ay değerleri	
	Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS
SWV 6.ay	0,960 (0,850-1,130)	0,990±0,218
kPa 6.ay	3,060 (2,220-3,960)	3,221±1,449

Tablo 12. Tüm hastalar için 0. ve 6.ay SWV, kPa değerlerinin karşılaştırılması

	Başlangıç değerleri		6. ay değerleri		
	Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS	Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS	
SWV	1,190 (0,990-1,400)	1,262±0,378	0,960 (0,850-1,130)	0,990±0,218	<0,001
kPa	4,600 (3,060-6,360)	5,498±4,043	3,060 (2,220-3,960)	3,221±1,449	<0,001

Wilcoxon testi



Şekil 8. Tüm hastalarda ortalama SWV ve kPa değişimi

Hastaların kullandığı biyolojik ajanlar etki mekanizmasına göre gruplandırıldığında, başlangıç SWV ve kPa değerleri IL-23 inhibitörü ve IL-17 inhibitörü grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (SWV: $p=0,292$; kPa: $p=0,510$). İlaçların etki mekanizmasına göre 0. ve 6. ay SWV, kPa değerlerinin grup içi karşılaştırılmasında IL-23 inhibitörü grubunda SWV ($1,211\pm0,366 \rightarrow 0,988\pm0,187$ m/s; $p=0,009$) ve kPa ($5,370\pm4,432 \rightarrow 3,154\pm1,170$ kPa; $p=0,002$) değerlerinde anlamlı düşüş saptandı. IL-17 inhibitörü grubunda da SWV ($1,330\pm0,395 \rightarrow 0,992\pm0,259$ m/s; $p=0,001$) ve kPa ($5,664\pm3,604 \rightarrow 3,308\pm1,782$ kPa; $p=0,011$) değerlerinde anlamlı düşüş izlendi. 0–6. ay değişim değerleri etki mekanizmasına göre karşılaştırıldığında, IL-17 ve IL-23 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (SWV değişimi için $p=0,232$; kPa değişimi için $p=0,726$).

Tablo 13. Hastaların kullandığı ilaçların etki mekanizmasına göre SWV, kPa başlangıç değerlerinin karşılaştırılması

N=39	IL-23 İNHİBİTÖRÜ		IL-17 İNHİBİTÖRÜ		p
	Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Ortalama±S S	Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS	
SWV	1,115 (0,990-1,343)	1,211±0,365	1,190 (1,070-1,510)	1,330±0,394	0,292
kPa	3,990 (3,055-5,910)	5,370±4,432	4,900 (2,930-7,160)	5,664±3,604	0,510

Mann-Whitney U testi

Tablo 14. Hastaların kullandığı ilaçların etki mekanizmasına göre 0. ve 6. ay SWV, kPa değerlerinin grup içi karşılaştırılması

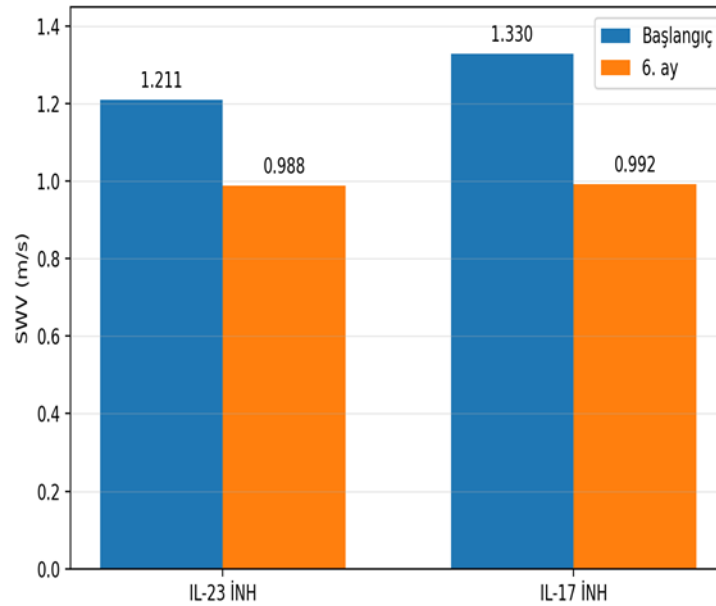
N=39		IL-23 İNHİBİTÖRÜ (n=22)			IL-17 İNHİBİTÖRÜ (n=17)		
		0. ay	6. ay	p	0. ay	6. ay	p
SWV (m/s)	Ortalama±SS	1,211±0,366	0,988±0,187	0,009	1,330±0,395	0,992±0,259	0,001
	Ortanca (1.-3.Ç)	1,115 (0,992-1,325)	0,990 (0,8731,100)		1,190 (1,150-1,420)	0,930 (0,850-1,130)	
kPa	Ortalama±SS	5,370±4,432	3,154±1,170	0,002	5,664±3,604	3,308±1,782	0,011
	Ortanca (1.-3.Ç)	3,990 (3,065-5,625)	3,120 (2,410-3,737)		4,900 (3,060-6,400)	3,060 (2,200-3,960)	

Wilcoxon testi

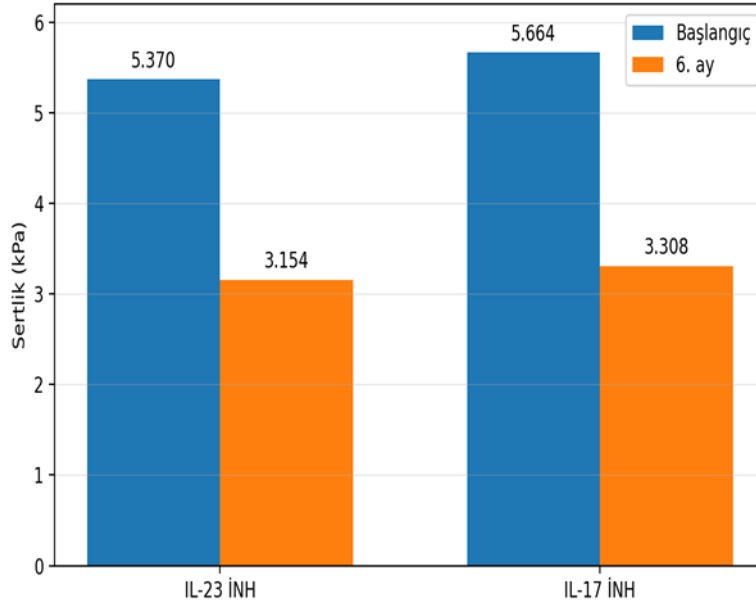
Tablo 15. Hastaların kullandığı ilaçların etki mekanizmasına göre 0-6.ay SWV, kPa değişimlerinin karşılaştırılması

N=39	IL-23 İNH KULLANANLAR		IL-17 İNH KULLANANLAR		p
	Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Ortalama±S S	Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS	
SWV değişimi	-0,100 (-0,423)- (0,028)	-0,223±0,407	-0,220 (-0,540)- (0,075)	-0,338±0,409	0,232
kPa değişimi	-0,900 (-3,088)- (-0,080)	-2,216±4,532	-1,000 (-3,915)- (-0,260)	-2,356±3,563	0,726

Mann-Whitney U Testi



Şekil 9. İlaçların etki mekanizmasına göre ortalama SWV değişimi



Şekil 10. İlaçların etki mekanizmasına göre ortalama kPa değişimi

İlaç alt gruplarına göre elastografi ölçümlerindeki değişimler değerlendirildi. IL-23 inhibitörü kullanan hastalarda guselkumab ve risankizumab alt grupları arasında SWV değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,393$). kPa değişimi açısından da iki alt grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,601$).

IL-17 inhibitörü kullanan hastalarda bimekizumab, sekukinumab ve iksekizumab alt grupları karşılaştırıldığında SWVdeğişimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,822$). kPa değişimi açısından da alt gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,383$).

Tablo 16. IL-23 inhibitörü kullanan hastaların kullandığı ilaca göre değişimlerin karşılaştırılması

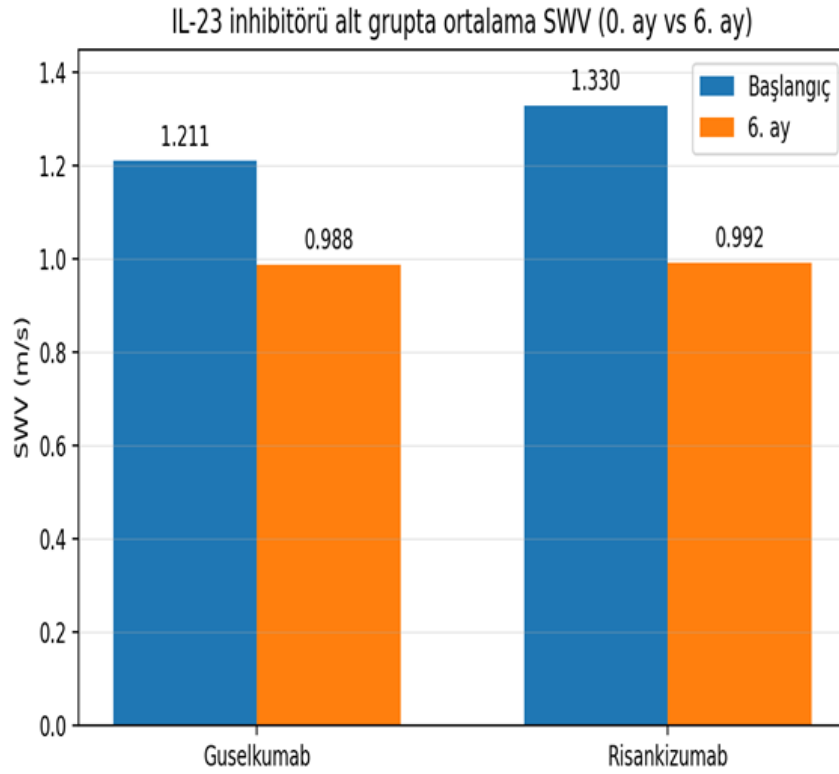
N=22	Guselkumab		Risankizumab		p
	Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS	Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS	
SWV değişimi	-0,110 (-0,435)- (-0,035)	-0,221±0,261	-0,070 (-0,430)- (0,130)	-0,226±0,577	0,393
kPa değişimi	-1,180 (-3,115)- (-0,310)	-1,792±2,128	-0,540 (-3,100)- (0,520)	-2,830±6,814	0,601

Mann-Whitney U testi

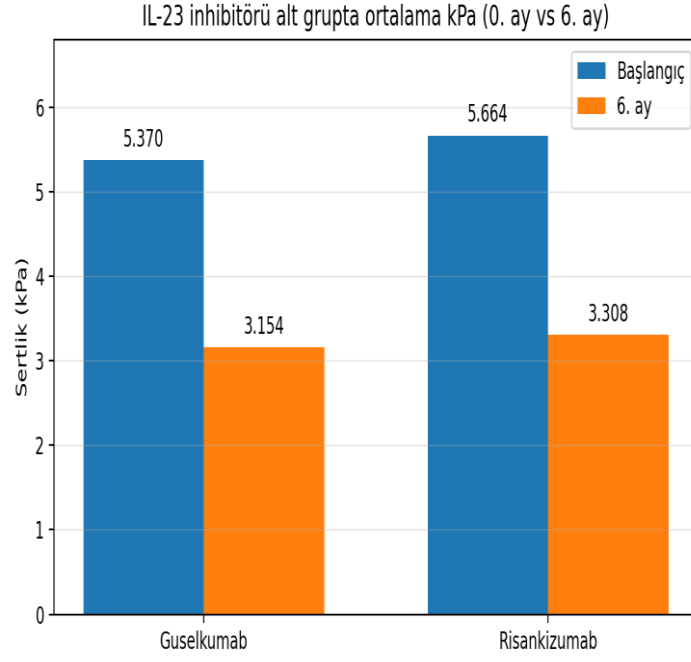
Tablo 17. IL-17 inhibitörü kullanan hastaların kullandığı ilaca göre değişimlerin karşılaştırılması

N=17	BİMEKİZUMAB		SEKUKİNUMAB		İKSEKİZUMAB		S	p
	Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS	Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS	Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Ortalama±S		
SWV değişimi	-0,140(-0,535)- (0,015)	-0,312±0,493	-0,340 (-0,835)- (0,070)	-0,430±0,394	-0,220 (-0,420)- (-)	-0,260±0,14	4	0,822
kPa değişimi	-0,600 (-3,735)-(-1,050)	-1,959±4,287	-2,570 (-6,500)-(-0,700)	-3,394±3,316	-1,220 (-3,490)- (-)	-1,817±1,46	8	0,383

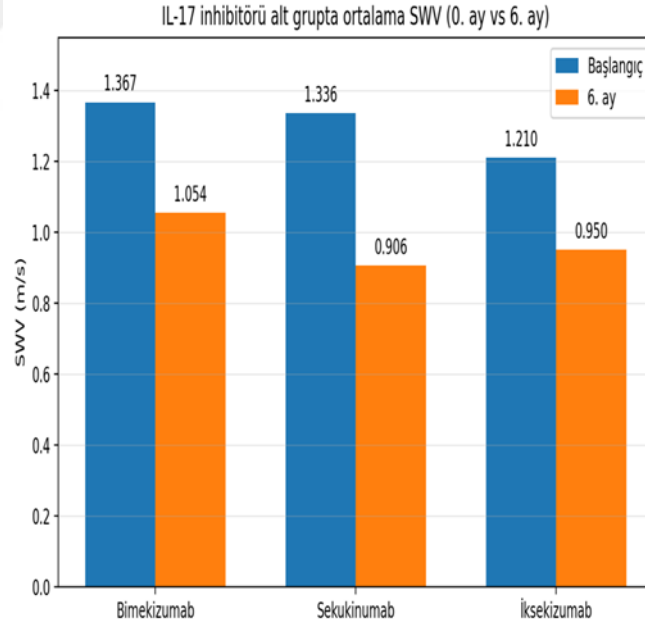
Kruskal-Wallis testi



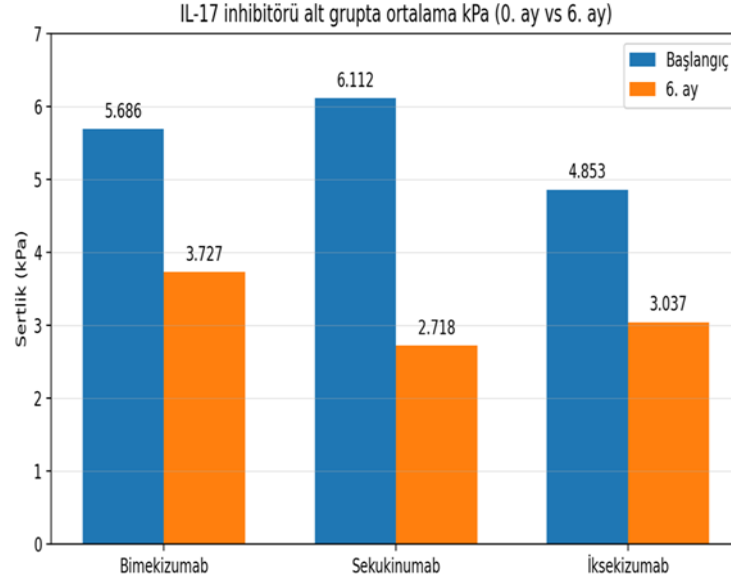
Şekil 11. IL-23 İnhibitörü kullanan ALT GRUP hastaların ortalama SWV değişimi



Şekil 12. IL-23 İnhibitörü kullanan ALT GRUP hastaların ortalama KPA değişimi



Şekil 13. IL-17 İnhibitörü kullanan ALT GRUP hastaların ortalama SWV değişimi



Şekil 14. IL-17 İnhibitörü kullanan ALT GRUP hastaların ortalama KPA değişimi

Başlangıç SWV değerleri klinik parametrelere göre karşılaştırıldığında, yalnızca hastalık süresi ≤ 10 yıl ve >10 yıl olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,010$). VKİ, metabolik sendrom varlığı, yaş, cinsiyet, eklem tutulumu ve tırnak tutulumu açısından başlangıç SWV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (tümü $p>0,05$).

Başlangıç kPa değerleri klinik parametrelere göre karşılaştırıldığında, yalnızca hastalık süresi ≤ 10 yıl ve >10 yıl olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,004$). VKİ, metabolik sendrom varlığı, yaş, cinsiyet, eklem tutulumu ve tırnak tutulumu açısından başlangıç kPa değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (tümü $p>0,05$).

Tablo 18. Başlangıç SWV (m/s) değerlerinin klinik parametrelere göre karşılaştırılması

Parametre		SWV (0. ay)		p
		Ortanca (1.-3. çeyreklik)	Ortalama \pm SS	
Hastalık süresi (yıl)*	≤ 10 yıl (n=21)	1,110 (0,980–1,220)	1,158 \pm 0,369	0,010
	>10 yıl (n=18)	1,345 (1,160–1,465)	1,386 \pm 0,361	
VKİ (kg/m ²)*	<30 (n=28)	1,205 (0,998–1,368)	1,293 \pm 0,420	0,743
	≥ 30 (n=11)	1,180 (1,055–1,325)	1,187 \pm 0,243	
Metabolik sendrom*	Yok (n=22)	1,170 (1,018–1,348)	1,181 \pm 0,226	0,552
	Var (n=17)	1,190 (0,990–1,600)	1,369 \pm 0,502	
Yaş (yıl)*	≤ 40 (n=18)	1,135 (0,988–1,370)	1,249 \pm 0,416	0,517
	>40 (n=21)	1,220 (1,000–1,350)	1,274 \pm 0,354	
Cinsiyet*	Erkek (n=21)	1,220 (0,990–1,420)	1,271 \pm 0,429	0,933
	Kadın (n=18)	1,165 (1,110–1,348)	1,253 \pm 0,322	
Eklem tutulumu*	Yok (n=24)	1,185 (0,998–1,343)	1,227 \pm 0,345	0,603
	Var (n=15)	1,190 (1,030–1,510)	1,320 \pm 0,433	
Tırnak tutulumu*	Yok (n=21)	1,190 (1,040–1,280)	1,210 \pm 0,351	0,464
	Var (n=18)	1,200 (0,990–1,570)	1,325 \pm 0,409	

*Mann-Whitney U testi

Tablo 19. Başlangıç kPa değerlerinin klinik parametrelere göre karşılaştırılması

Parametre		Ortanca (1.-3. çeyreklik)	Ortalama±SS	p
Hastalık süresi (yıl)*	≤10 yıl (n=21)	3,640 (2,800–4,900)	4,580±4,506	0,004
	>10 yıl (n=18)	5,960 (4,425–8,540)	6,569±3,225	
VKİ (kg/m ²)*	<30 (n=28)	4,750 (3,075–6,210)	5,826±4,449	0,512
	≥30 (n=11)	4,300 (2,780–5,640)	4,665±2,759	
Metabolik sendrom*	Yok (n=22)	4,380 (3,205–5,705)	4,759±2,128	0,745
	Var (n=17)	4,800 (3,040–7,920)	6,455±5,582	
Yaş (yıl)*	≤40 yıl (n=18)	3,910 (2,590–6,065)	5,482±5,086	0,331
	>40 yıl (n=21)	4,900 (3,080–6,160)	5,512±3,013	
Cinsiyet*	Erkek (n=21)	4,880 (3,040–6,160)	5,729±4,714	0,944
	Kadın (n=18)	4,230 (3,675–6,155)	5,229±3,203	
Eklem tutulumu*	Yok (n=24)	4,300 (3,040–5,595)	5,231±4,329	0,419
	Var (n=15)	4,800 (3,360–7,160)	5,927±3,642	
Tırnak tutulumu*	Yok (n=21)	4,600 (3,060–5,220)	5,138±4,487	0,422
	Var (n=18)	4,590 (3,050–7,730)	5,919±3,537	

*Mann-Whitney U testi

Tüm hastalarda SWV değişimi; cinsiyet, metabolik sendrom varlığı, sigara kullanımı, ek hastalık varlığı, eklem tutulumu, tırnak tutulumu, izoniyazid kullanımı, VKİ (0.ay), hastalık süresi(yıl), PAŞİ açısından karşılaştırıldı. Yapılan analizde SWV değişimi açısından klinik parametrelere göre istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (tümü p>0,05).

Tüm hastalarda kPa değişimi; cinsiyet, metabolik sendrom varlığı, sigara kullanımı, ek hastalık varlığı, eklem tutulumu, tırnak tutulumu, izoniyazid kullanımı, başlangıç VKİ (0. ay), hastalık süresi(yıl) ve başlangıç PAŞİ düzeyi açısından karşılaştırıldı. Yapılan analizde kPa değişimi açısından hastalık süresi ≤10 yıl ve >10 yıl olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,023). Diğer parametreler açısından kPa değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (tümü p>0,05).

Tablo 20. Tüm hastaların bazı klinik parametrelere göre SWV değişimlerinin karşılaştırılması

N=39		SWV değişimi		p
		Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS	
Cinsiyet*	Erkek	-0,110 (-0,415)- (0,005)	-0,239±0,412	0,477
	Kadın	-0,205 (-0,490)- (-0,070)	-0,312±0,409	
Metabolik sendrom*	Var	-0,220 (-0,560)- (0,085)	-0,330±0,548	0,856
	Yok	-0,125 (-0,388)- (-0,070)	-0,228±0,257	
Sigara kullanımı*	Var	-0,140 (-0,470)- (-0,070)	-0,326±0,476	0,410
	Yok	-1,000 (-0,410)- (0,028)	-0,211±0,308	
Ek hastalık varlığı*	Var	-0,220 (-0,520)- (-0,010)	-0,351±0,466	0,612
	Yok	-0,125 (-0,403)- (-0,063)	-0,242±0,386	

Eklemler tutulumu*	Var	-0,220 (-0,520)- (-0,010)	-0,319±0,434	0,721
	Yok	-0,110 (-0,410)- (-0,070)	-0,244±0,395	
Tırnak tutulumu*	Var	-0,255 (-0,555)- (-0,078)	-0,362±0,400	0,100
	Yok	-0,100 (-0,360)- (0,035)	-0,196±0,406	
İzoniiazid kullanımı*	Var	-0,410 (-0,740)- (-0,030)	-0,447±0,574	0,142
	Yok	-0,100 (-0,350)- (-0,048)	-0,186±0,263	
VKİ (0.ay)*	VKİ <30 (n=28)	-0,125 (-0,412) – (-0,070)	-0,304±0,428	0,662
	VKİ ≥30 (n=11)	-0,220 (-0,435) – (0,100)	-0,195±0,354	
Hastalık süresi(yıl)*	≤10 yıl (n=21)	-0,070 (0,380)- (0,020)	-0,207±0,394	0,083
	>10 yıl (n=18)	-0,260 (-0,475) - (-0,110)	-0,350±0,419	
PAŞİ	PAŞİ<10 (n=11)	-0,080 (-0,275) – (0,035)	-0,260±0,496	0,435
	PAŞİ≥ 10(n=28)	-0,205 (-0,430) – (-0,070)	-0,278±0,376	

*Mann-Whitney U testi

Tablo 21. Tüm hastaların bazı değerlere göre kPa değişimlerinin karşılaştırılması

N=39		kPa değişimi		p
		Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS	
Cinsiyet*	Erkek	-0,800 (-2,845)- (-0,290)	-2,267±4,669	0,587
	Kadın	-1,200 (-3,373)- (-0,035)	-2,289±3,419	
Metabolik sendrom*	Var	-0,540 (-4,380)- (0,870)	-2,859±5,791	0,440
	Yok	-1,000 (-3,088)- (-0,560)	-1,827±2,045	
Sigara kullanımı*	Var	-0,840 (-3,735)- (-0,420)	-2,860±5,100	0,666
	Yok	-1,000 (-3,088)- (0,230)	-1,598±2,414	
Ek hastalık varlığı*	Var	-1,220 (-3,980)- (-0,450)	-2,754±3,853	0,469
	Yok	-0,820 (-3,020)- (0,135)	-2,090±4,228	
Eklemler tutulumu*	Var	-1,220 (-3,490)- (-0,440)	-2,584±3,636	0,521
	Yok	-0,900 (-2,933)- (0,135)	-2,085±4,410	
Tırnak tutulumu*	Var	-1,450 (-4,025)- (-0,450)	-2,810±3,487	0,912
	Yok	-0,800 (-2,395)- (0,240)	-1,821±4,574	
İzoniiazid kullanımı*	Var	-1,720 (-6,345)- (0,540)	-3,887±6,320	0,489
	Yok	-0,920 (-2,308)- (-0,345)	-1,472±2,047	
VKİ (0.ay)*	VKİ <30 (n=28)	-920(-3,520)- (-0,451)	-2,672±4,491	0,357
	VKİ ≥ 30(n=11)	-1,223(-2,823)-(-0,752)	-1,282±2,743	
Hastalık süresi(yıl)*	≤10 yıl (n=21)	-0,054 (-1,000)- (0,220)	-1,692±4,521	0,023
	>10 yıl (n=18)	-1,962(-3,892)-(-1,052)	-2,961±3,521	
PAŞİ	PAŞİ<10 (n=11)	-0,400 (-0,720 – 0,285)	-1,820±4,327	0,435
	PAŞİ≥ 10(n=28)	-1,450 (-3,250) –(0,585)	2,457±4,056	

*Mann-Whitney U testi

4.4. Parametreler Arasında Korelasyonlar

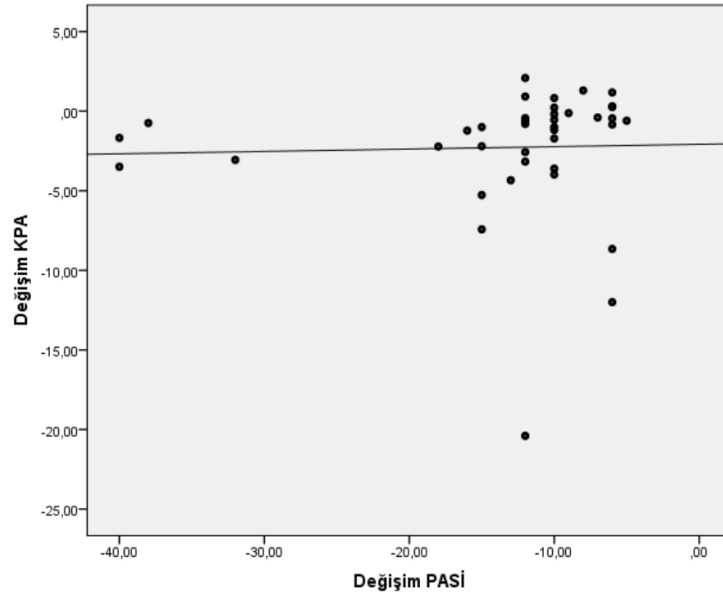
Korelasyon analizi sonuçlarına göre SWV değişimi ile kPa değişimi arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı (r=0,880; p<0,001). VKİ değişimi ile SWV değişimi (r=-0,106;

p=0,522) ve kPa değişimi (r=-0,038; p=0,817) arasında anlamlı ilişki izlenmedi. PAŐI değişimi ile kPa değişimi arasında pozitif yönde zayıf-orta düzeyde korelasyon bulundu (r=0,369; p=0,021); PAŐI değişimi ile SW değişimi arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (r=0,287; p=0,076). FIB-4 değişimi ile SWV değişimi (r=0,083; p=0,613) ve kPa değişimi (r=0,108; p=0,513) arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. MTX kümülatif dozu ile VKİ değişimi arasında negatif yönde zayıf korelasyon izlendi (r=-0,348; p=0,035); MTX kümülatif dozu ile SW değişimi (r=0,212; p=0,209) ve kPa değişimi (r=0,192; p=0,255) arasında ise anlamlı ilişki bulunmadı.

Tablo 22. Tüm hastaların SWV, kPa, VKİ, PAŐI, FIB-4 değişimlerinin ve MTX kümülatif doz (mg) kullanımlarının korelasyon analizi sonuçları

		Değişim SWV	Değişim KPA	Değişim VKİ	Değişim PAŐI	Değişim FIB4	MTX kümülatif doz (mg)
Değişim SWV	r	1					
	p	.					
Değişim KPA	r	0,880	1				
	p	<0,001	.				
Değişim VKİ	r	-0,106	-0,038	1			
	p	0,522	0,817	.			
Değişim PAŐI	r	0,287	0,369	0,062	1		
	p	0,076	0,021	0,706	.		
Değişim FIB-4	r	0,083	0,108	0,066	0,097	1	
	p	0,613	0,513	0,688	0,555	.	
MTX kümülatif doz (mg)	r	0,212	0,192	-0,348	0,082	0,080	1
	p	0,209	0,255	0,035	0,627	0,636	.

Spearman korelasyon testi



Şekil 15. Hastaların PAŞİ değişimi ile KPA değişiminin korelasyon grafiği

4.5. SWV Ve kPa Değişimini Etkileyen Faktörlerin Çoklu Lineer Regresyon Analizi

Hastaların SWV ve kPa değişimini etkileyen demografik, klinik ve metabolik faktörlerini araştırmak için çoklu lineer regresyon analizi modeli kuruldu. Çoklu lineer regresyon analizinde bağımlı değişken olarak SWV değişimi ele alındığında; değişim VKİ (B=0,011; p=0,885), değişim PAŞİ (B=0,005; p=0,512), MTX kümülatif dozu (B=0,000047; p=0,680), yaş (B=0,002; p=0,691) ve hastalık süresinin (B=-0,008; p=0,324) SW değişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı (tüm p>0,05).

Bağımlı değişken olarak kPa değişimi ele alındığında ise değişim VKİ (B=0,513; p=0,500), değişim PAŞİ (B=0,018; p=0,822), MTX kümülatif dozu (B=0,001; p=0,501), yaş (B=0,010; p=0,867) ve hastalık süresi (B=-0,035; p=0,693) değişkenlerinin kPa değişimi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermediği izlendi (tüm p>0,05)

Tablo 23. Hastaların SWV değişimi için çoklu lineer regresyon analizi sonuçları

	Unstandardized Coefficients		Beta	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error				Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	-0,244	0,257		-0,948	0,350	-0,768	0,281
Değişim VKİ	0,011	0,073	0,028	0,146	0,885	-0,138	0,16
Değişim PAŞİ	0,005	0,008	0,117	0,663	0,512	-0,011	0,021
MTX kümülatif doz (mg)	0,000047	0	0,082	0,416	0,680	0	0
Yaş	0,002	0,006	0,081	0,401	0,691	-0,009	0,014
Hastalık süresi (yıl)	-0,008	0,008	-0,194	-1,003	0,324	-0,026	0,009

Tablo 24. Hastaların kPa değişimi için çoklu lineer regresyon analizi sonuçları

	Unstandardized Coefficients		Beta	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error				Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	-2,682	2,644		-1,014	0,318	-8,075	2,711
Değişim VKI	0,513	0,752	0,132	0,682	0,500	-1,021	2,047
Değişim PAŞİ	0,018	0,08	0,041	0,227	0,822	-0,145	0,182
MTX kümülatif doz (mg)	0,001	0,001	0,135	0,682	0,501	-0,002	0,003
Yaş	0,01	0,059	0,035	0,169	0,867	-0,111	0,131
Hastalık süresi (yıl)	-0,035	0,087	-0,078	-0,399	0,693	-0,212	0,143

4.6. FIB-4 Skorunun Değerlendirilmesi

Tüm hastaların FIB-4 değerlerinde başlangıç ile 6. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,967$). Etki mekanizmasına göre yapılan alt grup analizinde de benzer şekilde, hem IL-23 inhibitörü kullanan hastalarda ($p=0,758$) hem de IL-17 inhibitörü kullanan hastalarda ($p=0,705$) başlangıç ve 6. ay FIB-4 değerleri arasında anlamlı değişiklik izlenmedi

Tablo 25. Tüm hastalarda ve ilaçların etki mekanizmasına göre başlangıç ve 6. ay FIB-4 değerlerinin karşılaştırılması

		FIB-4 değerleri				p
		Başlangıç değerleri		6. ay değerleri		
		Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS	Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Ortalama±SS	
Tüm hastalar		0,650 (0,440-0,840)	0,725±0,524	0,670 (0,440-0,890)	0,723±0,430	0,967
Etki mekanizması	IL -23	0,635 (0,470-0,870)	0,689±0,318	0,560 (0,448-0,825)	0,692±0,416	0,758
	IL-17	0,660 (0,415-0,800)	0,772±0,718	0,730 (0,400-0,935)	0,763±0,456	0,705

İzoniyazid kullanan ve kullanmayan hastalar arasında FIB-4 değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,713$).

Tablo 26. İzoniyazid kullanımına göre FIB-4 değışimlerinin karşılaştırılması

		FIB-4 değışimi		p
		Ortanca (1.-3. Çeyreklik)	Ortalama ±SS	
İzoniyazid kullanma durumu	Kullanıyor	-0,010 (-0,085)- (0,105)	0,048±0,212	0,713
	Kullanmıyor	-0,015 (-0,070)- (0,093)	-0,027±0,294	

Mann-Whitney U testi



5. TARTIŞMA

Çalışmamızdaki hastaların kullandığı biyolojik ajanların etki mekanizmasına göre başlangıç özellikleri karşılaştırıldığında, IL-17 inhibitörü alan grupta eklem tutulumu oranı daha yüksek saptanmıştır ($p=0,048$). Bunun dışında demografik, klinik, metabolik ve laboratuvar parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (tümü $p>0,05$). Bu bulgular, eklem tutulumu dışında iki alt grubun başlangıç özellikleri bakımından karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir.

Psoriasis, toplumda görülme sıklığı yaklaşık %2–3 olan; çok sayıda komorbidite ile ilişkili, immün sistemi aracılı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Her yaşta görülebilmekle birlikte, literatürde hastalığın başlangıç yaşının genellikle bimodal bir dağılım gösterdiği ve en sık 30-39 ile 50-69 yaş aralıklarında ortaya çıktığı bildirilmektedir.[24] Psoriasisli hastalarda karaciğer yağlanması ve fibrozis yükünü değerlendiren geniş kohort çalışmalarında da olguların medyan yaşının 40,0 yıl olduğu bildirilmiştir.[227] Çalışmamızda bulunan 39 hastanın yaş ortalaması $43,2\pm 14,4$ yıl olup hastalık başlangıç yaşı $30,6\pm 13,4$ olarak bulunmuştur; hastalık süresi $12,7\pm 9,3$ yıl idi. Bu yaş dağılımı, çalışmamızdaki yaş ortalamasının literatürde bildirilen hasta profili ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

Literatürde psoriasisin cinsiyet dağılımı çalışmalara göre değişmekte; bazı serilerde fark görülmezken bazı büyük ölçekli kohortlarda erkeklerde prevalansın daha yüksek olduğu bildirilmektedir.[24] Biyolojik tedavi alan hastalarda non-invaziv fibrozis skorlarının değerlendirildiği bir başka çalışma örneğinde de erkek hastaların çoğunlukta olduğu raporlanmıştır.[228] Çalışmamızdaki hastaların %53,8'i erkek ($n=21$) ve %46,2'si kadın ($n=18$) olduğundan cinsiyet dağılımı açısından literatürle uyumlu şekilde bulunmuştur.

Psoriasis hastalarında VKİ'nin sıklıkla artmış olduğu ve bunun karaciğerle ilişkili komorbiditeler açısından önemli bir risk faktörü olabileceği literatürde vurgulanmaktadır. [201] Psoriasis hastalarında yağlı karaciğer sıklığını inceleyen geniş bir seride ortalama VKİ $25,38\pm 4,07$ kg/m² olarak bildirilmiş; hastaların %61'inin fazla kilolu ve %23,8'inin obez olduğu raporlanmıştır.[227] Başka bir çalışmada transient elastografi ile değerlendirilen psoriasis hastalarında obezite/artan VKİ'nin karaciğer fibrozisi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. [229] Çalışmamızda hastaların VKİ ortalaması $27,9\pm 4,4$ kg/m² olarak saptanmış olup, 6 aylık tedavi sonrası VKİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir ($p>0,05$). Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, çalışmamızdaki VKİ dağılımının psoriasis popülasyonunda metabolik risk açısından beklenen ortalama ile

uyumlu olduğu ve VKİ'nin elastografi bulguları üzerinde etkili olabilecek klinik bir belirleyici olarak ele alınması gerektiği düşünölmektedir.

Yapılan araştırmalar, sigara içmeyenlere kıyasla hem aktif sigara içenlerde hem de geçmişte sigara kullanmış kişilerde psoriasis gelişme riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. [230] Sigara kullanımı, hastalığın ortaya çıkmasına katkıda bulunmasının yanı sıra mevcut hastalığın şiddetlenmesi ve nüks etmesiyle de ilişkilendirilmiştir. [196] Armstrong ve arkadaşlarının meta-analizi de bu ilişkiyi desteklemektedir.[231] Elastografi ile değerlendirilen psoriasis hastalarının yer aldığı bir çalışmada sigara kullanımı %25 olarak raporlanmıştır. [232] Buna karşın, psoriasis hastalarının sigara durumunun ayrıntılı sınıflandırıldığı başka bir çalışmada aktif sigara içenler ile geçmişte sigara kullanmış kişilerin toplam oranı yaklaşık %38,5 olarak bildirilmiştir. [15] Bu çerçevede, çalışmamıza dahil edilen hastaların %53,8'inde (n=21) sigara kullanımı öyküsü bulunması, sigara kullanımının psoriasis popölasyonunda sık olabildiğini gösteren verilerle genel olarak uyumlu olmakla birlikte, oranlar arasındaki farklılıkların coğrafi özellikleri, hasta seçimi gibi farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünölmektedir.

Eklem ve tırnak tutulumu psoriasisin sistemik inflamatuvar yükünü yansıtabilen klinik göstergeler arasındadır.[197] Literatürde psoriatik artrit prevalansı farklı serilerde değişmekle birlikte genellikle geniş bir aralıkta (%5-%40) bildirilmekte; bazı çalışmalarda ise yaklaşık hastaların üçte birine kadar gelişebileceği belirtilmektedir. [11, 197] Çalışmamızda eklem tutulumu 15 hastada (%38,5) saptanmış olup bu oran literatürde bildirilen aralıklarla uyumludur. Çalışmamızdaki hastaların etki mekanizmasına göre yapılan grup karşılaştırmalarında ise eklem tutulumu, IL-17 inhibitörü grubunda IL-23 inhibitörü grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %58,8 ve %22,7; p=0,048). Bu bulgu, psoriatik artrit varlığında IL-17 eksenini hedefleyen tedavilerin klinik pratikte daha sık tercih edilebildiğini düşöndürmektedir.

Ölkemizden yapılan çok merkezli bir çalışmada tırnak tutulumu eklem tutulumu için bağımsız bir belirleyici olarak tanımlanmış; tırnak tutulumu bulunan olgularda eklem tutulumu prevalansının belirgin biçimde arttığı bildirilmiştir.[233] Literatürde tırnak tutulumu prevalansının yaklaşık %50 düzeyinde bildirildiği dikkate alındığında, çalışma grubumuzda 18 hastada (%46,2) saptanan tırnak tutulumu oranının mevcut verilerle paralel olduğu değerlendirildi.[234]

Psoriasisli hastalarda kardiyometabolik komorbiditeler daha sık görölebilir. [196, 224] Türkiye'den bildirilen bir seride psoriasis hastalarında hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabetes mellitusun daha yüksek oranlarda bildirilmiştir. [235] Literatürde ise karaciğer

yağlanması ve fibrozis riskinin non-invaziv yöntemlerle değerlendirildiği psoriasis serilerinde hipertansiyon ve diyabet oranlarının değişkenlik gösterebildiği görülmektedir; örneğin bir çalışmada hipertansiyon 20 hastada (%31) ve diyabet 15 hastada (%23) bildirilirken, başka bir seride hipertansiyon 36 hastada (%21) ve diyabet 15 hastada (%11) olarak raporlanmıştır. [12] Çalışmamızda 6 hastada (%15,4) hipertansiyon ve 2 hastada diyabetes mellitus (%5) saptanmış olup, bu oranların literatüre kıyasla görece düşük izlenmesi çalışmamızdaki dışlama kriterleri nedeniyle daha seçilmiş bir hasta grubunun değerlendirilmiş olmasıyla ilişkili olabilir. Bunun yanında, psoriasisle metabolik sendromun da önemli bir komorbidite olduğu ve sıklığının artmış olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir.[199] Li ve arkadaşlarının 12 çalışmayı içeren meta-analizinde 9.641 psoriasis hastasının 2.554'ünde metabolik sendrom saptanmış ve genel prevalans %26,49 olarak bildirilmiştir. Meta-analiz, psoriasisli bireylerde metabolik sendrom gelişme riskinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermiştir, ayrıca şiddetli psoriasis (PAŞİ \geq 10) bulunan hastalarda bu riskin daha da arttığı raporlanmıştır. [236] Türkiye'den bildirilen bir çalışmada metabolik sendrom %19,3 oranında saptanırken, [237] çalışmamızda metabolik sendrom varlığı %43,6 (n=17) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda metabolik sendrom oranının literatürde bildirilen bazı serilerden daha yüksek saptanması, psoriasisle metabolik riskin hastalık şiddeti ile paralel artabildiğini ve PAŞİ \geq 10 olan hastalarda metabolik sendromun daha sık görüldüğünü gösteren bulgularla birlikte değerlendirildiğinde, örneklemimizin biyolojik tedavi endikasyonu bulunan orta-şiddetli/şiddetli olgulardan oluşmasına bağlanabilir. [196]

Metabolik sendromun psoriasisle karaciğerle ilişkili komorbiditeler açısından da önemli bir zemin oluşturduğu bildirilmektedir.[201] Nitekim Yongpisarn ve arkadaşlarının meta-analizinde psoriasisli bireylerde obezite, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve metabolik sendrom varlığının karaciğer fibrozisi riskini artırdığı vurgulanmış ve bu hasta grubunda düzenli izlem gerekliliği belirtilmiştir. [238] Çalışmamızda metabolik risk yükünün yüksek bulunması, psoriasis hastalarının metabolik ve kardiyovasküler komorbiditelerin yanı sıra karaciğerle ilişkili riskler açısından da yakından izlenmesi gerektiğine dair literatür bilgilerini destekler niteliktedir. Bu nedenle çalışmamızda, psoriasisli bireylerde karaciğer sertliği non-invaziv bir yöntem olan elastografi ile değerlendirilmiştir.

Psoriasis tedavisinde en sık kullanılan konvansiyonel sistemik ajanlardan biri metotreksat olup, orta-şiddetli/şiddetli olgularda birçok kılavuzda ilk basamak tedavi seçenekleri arasında bildirilmektedir. [239] Bu doğrultuda çalışmamızda da hastaların daha önce kullandığı konvansiyonel tedaviler içerisinde metotreksat kullanım öyküsünün yüksek

oranda saptanması (%89,7; n=35), güncel literatür ve klinik pratikle uyumlu olarak değerlendirilmektedir.

Metotreksatın bilinen olası yan etkilerinden biri kronik hepatotoksisite kapsamında hepatik fibrozis riskidir.[240] Güncel çalışmalar, yüksek kümülatif dozlarda gerekli olgularda biyopsinin değerlendirilebileceğini; ancak pratikte non-invaziv yöntemlerin biyopsiye bağımlılığı azalttığını vurgulamaktadır.[241] Öte yandan metotreksatın hepatik etkilerinin kümülatif dozla her zaman doğrusal ilişki göstermeyebileceğini bildiren veriler artmaktadır. Mahajan ve ark. anlamlı fibrozis ile metotreksat maruziyeti veya $\geq 1,5$ g kümülatif doz arasında ilişki saptamazken; metabolik sendrom ve kadın cinsiyetin bağımsız ilişkili olduğunu bildirmiştir.[242] Benzer şekilde diğer çalışmalarda da anlamlı fibrozisin bel çevresi, diyabet, obezite ve yaş gibi metabolik parametrelerle daha yakından ilişkili olduğu; toplam kümülatif metotreksat dozu ile korelasyon göstermeyebildiği rapor edilmiştir.[229, 243, 244] Çalışmamızda kümülatif metotreksat dozu $557,84 \pm 696,56$ mg olarak bulunmuş olup, bu ortalama değer literatürde bildirilen yüksek kümülatif doz eşiklerinin altında kaldığı görülmektedir. Bu durum, biyolojik tedavi endikasyonu bulunan orta-şiddetli/şiddetli olgularda klinik pratikte yetersiz yanıt, artrit bulguları, hızlı kontrol gereksinimi veya yan etki gibi nedenlerle metotreksat sonrası biyolojik ajanlara geçilmesi ile açıklanabilir. Ayrıca çalışma grubumuzda metabolik risk yükünün belirgin olması (VKİ $27,9 \pm 4,4$; metabolik sendrom %43,6) ve fibrozis riskinin kümülatif dozdan çok metabolik faktörlerle ilişkili olabileceğini vurgulayan literatür verileri, tedavi basamaklarının belirlenmesinde ve biyolojik tedaviye erken geçiş kararında etkili olabilecek faktörler arasında değerlendirilebilir.

Biyolojik tedavilerin rutin laboratuvar parametreleri açısından güvenilirliğini değerlendiren çalışmalarda Ataseven ve arkadaşları, biyolojik ajanların genel olarak güvenli olduğunu bildirmiştir. Ayrıca biyokimyasal parametrelerde gözlenen değişimlerin çoğu zaman biyolojik ajanların doğrudan etkisinden ziyade, eş zamanlı kullanılan ek tedavilere (metotreksat, izoniyazid, asitretin vb.) bağlı olabileceğini vurgulamıştır. [245] Morita ve arkadaşlarının çalışmasında ise biyolojik tedavi sonrası 6. ayda AST ve ALT düzeylerinin anlamlı değişmediği ve PLT düşüşü görülmüştür.[228] Bu verilerle uyumlu olarak çalışmamızda da 6 aylık biyolojik tedavi sonrası ALT, AST, HDL, LDL, trigliserit ve total kolesterol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmezken (tümü $p > 0,05$), yalnızca PLT değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır ($p = 0,010$). Genel olarak bu bulgular, biyolojik ajanların kısa dönem izlemde rutin biyokimyasal parametreler üzerinde belirgin

olumsuz bir etki oluşturmada kullanılabileceğini ve laboratuvar güvenlilik profilinin literatürle uyumlu olduğunu desteklemektedir.

Hastaların kullandığı biyolojik ajanların etki mekanizmasına göre yapılan grup karşılaştırmalarında, tedavi sürecindeki laboratuvar değişimleri değerlendirildiğinde IL-17 inhibitörü kullanan hastalarda PLT düzeyindeki düşüşün, IL-23 inhibitörü kullanan hastalara kıyasla daha belirgin olduğu saptanmıştır ($p=0,012$). Diğer laboratuvar parametrelerinin değişimi açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (tümü $p>0,05$). Tüm hastalarda, özellikle IL-17 inhibitörü grubunda 6. ayda izlenen PLT azalmasını; psoriasisde trombositlerin inflamatuvar süreçte aktif rol alabileceği ve bu yanıtın IL-17 eksenine ilişkili olabileceğine dair literatürle uyumlu biçimde, biyolojik tedaviyle inflamatuvar yükün azalmasına eşlik eden bir hematolojik yanıt olarak değerlendirilebilir.[246]

PAŞİ, psoriasisde hastalık şiddeti ve tedavi yanıtının izlenmesinde standart ölçütlerden biridir. [134] Literatürde psoriasis hastalarında PAŞİ değerlerinin çalışmanın örneklem özelliklerine göre değişkenlik gösterebildiği görülmektedir. Biyolojik tedavi alan hasta gruplarında başlangıç PAŞİ değerleri genellikle daha yüksek olup, Ataseven ve ark.'nın çalışmasında biyolojik tedavi kullanan 191 hastalık serisinde başlangıç PAŞİ ortalaması $16,56\pm 7,28$ iken, takipte $3,76\pm 4,38$ 'e düştüğü bildirilmiştir. Ayrıca biyolojik ajan kullanan ve fibrozis skorları ile karaciğer etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda da başlangıç PAŞİ düzeylerinin genellikle orta-şiddetli/şiddetli spektrumda seyrettiği görülmektedir; Morita ve arkadaşlarının geniş örneklemleri serisinde başlangıç PAŞİ ortalamaları kullanılan ajana göre değişmekle birlikte yaklaşık 13–18 aralığında raporlanmış; NAFLD kriterleriyle değerlendirilen IL-17 inhibitörü alan başka bir çalışmada ise başlangıç PAŞİ medyanı 8,7 (4,6–16,4) olarak bildirilmiştir. [12, 245] Çalışmamızda başlangıç PAŞİ ortalamasının $13,18\pm 8,98$ olması literatürde bildirilen verilerle uyumlu olup, hasta grubumuzun orta-şiddetli/şiddetli hastalık düzeyinde yer aldığını ve biyolojik tedavi endikasyonu ile örtüştüğünü desteklemektedir. Ayrıca 6. ay sonunda PAŞİ'de izlenen belirgin iyileşme, biyolojik ajanların klinik etkinliğini ortaya koymaktadır.

IL-23/Th17 ekseninin psoriasisde merkezi rolü iyi bilinmekle birlikte, bu aksın yalnızca kutanöz inflamasyon ile sınırlı kalmayıp sistemik inflamatuvar yük ve metabolik süreçlerle de ilişkili olabileceği; dolayısıyla IL-17 ve/veya IL-23 blokajı ile sistemik inflamasyonun baskılanmasının, karaciğer gibi komorbidite alanlarına olumlu yansımaları olabileceği literatürde tartışılmaktadır.[11, 12, 14] IL-17 ve IL-23 inhibitörlerinin karaciğer sertliği/fibrozis göstergeleri üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmaların sonucu heterojen

olmakla birlikte, bazı çalışmalarda olumlu yönde bulgular bildirilmiştir. [12] IL-17 inhibitörleri açısından Magdaleno-Tapia ve arkadaşları, en az iki yıllık sekukinumab tedavisi altında transient elastografi ile ölçülen karaciğer sertliği parametrelerinde düzelme saptandığını raporlamıştır. Benzer şekilde Takamura ve arkadaşları, IL-17 inhibitörü tedavisi sonrası altıncı ayda NFS ve FIB-4 gibi serolojik fibrozis indekslerinde anlamlı iyileşme gözlemlemiştir. Randomize kontrollü çalışmaların post-hoc analizlerini içeren verilerde ise bimekizumab için iki yıla kadar izlemde FIB-4 ve APRI değerlerinde belirgin bir artış bildirilmediği; özellikle yüksek riskli alt gruplarda sayısal iyileşme eğilimi olabileceği belirtilmiştir. Sekukinumab ile ilgili diğer gerçek yaşam verilerinde de başlangıçta FIB-4 düzeyi yüksek olan olguların bir kısmında izlemde düzelme saptanabileceği bildirilmiştir. IL-23 inhibitörleri için mevcut veri daha sınırlı olmakla birlikte Takeshima ve arkadaşları, guselkumab/risankizumab kullanan hastalarda 6. ay sonunda FIB-4 indeksinde anlamlı iyileşme bildirmiştir. Öte yandan IL-23 inhibitörlerine ilişkin bazı randomize çalışmalarda hepatik steatoz gibi karaciğerle ilişkili advers olayların düşük oranlarda ve plasebo ile benzer düzeylerde raporlanması, belirgin bir olumsuz sinyalin ön planda olmadığını düşündürmektedir.[12-14, 247-251]

Bu literatür çerçevesi ile uyumlu olarak çalışmamızda biyolojik tedavi sonrası 6. ayda 2D-SWE ile değerlendirilen sonoelastografi parametrelerinde (SWV ve kPa) istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır ($p < 0,001$). Etki mekanizmasına göre yapılan değerlendirmede hem IL-23 inhibitörü hem de IL-17 inhibitörü kullanan hastalarda elastografi değerlerinde anlamlı gerileme izlenmiş (SWV ve kPa; IL-23 inhibitörü: $p = 0,009$ ve $p = 0,002$; IL-17 inhibitörü: $p = 0,001$ ve $p = 0,011$) ancak SWV/kPa değişimlerinin iki grup arasında anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür (SWV değişimi $p = 0,232$; kPa değişimi $p = 0,726$). Bu bulgular, kısa dönem izlemde IL-17 ve IL-23 inhibitörleri arasında elastografi yanıtı açısından belirgin bir ayrışma olmadığına işaret ederken, biyolojik tedavi altında karaciğer sertliği göstergelerinde iyileşme olabileceğini bildiren çalışmalarla uyumludur.

Bununla birlikte sonoelastografi ölçümlerinin yalnızca kalıcı fibrozis yükünü değil; nekroinflamatuvar aktivite, hepatik konjesyon, kolestaz ve ölçüm koşulları gibi dinamik süreçlerin etkisini de yansıtabileceği literatürde vurgulanmaktadır.[226, 252, 253] Bu nedenle 6. ayda gözlenen düşüşün “kesin fibrozis regresyonu” şeklinde mutlak bir yorumla sınırlandırılmasındansa, biyolojik tedavi altında karaciğerin sertlik profilinde olumlu yönde bir değişim olarak değerlendirilmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Sonoelastografi bulgularının serum temelli non-invaziv fibrozis skorları ile paralellliğini değerlendirmek amacıyla FIB-4 sonuçları ayrıca incelenmiştir. Lee ve arkadaşlarının

psoriasisli hastalarda yaptığı vaka-kontrol çalışmasında, karaciğer fibrozisini saptamada elastografi; FIB-4 ve APRI'ye kıyasla daha ayırt edici bulunmuştur. NAFLD popülasyonunda yapılan kapsamlı meta-analizlerde ise elastografi yöntemlerinin ileri fibrozis tanısında FIB-4 gibi basit serum indekslerine kıyasla daha yüksek tanısal performans gösterebildiği gösterilmiştir.[165, 254] Bununla birlikte Morita ve arkadaşları, psoriasis hastalarında biyolojik tedavinin 6. ayında FIB-4 indeksindeki değişimlerin biyokimyasal parametrelerden etkilenebileceğini ve bu nedenle FIB-4 değişimlerinin tek başına fibrozis dinamiğini yansıtmayabileceğini vurgulamıştır.[228]

Çalışmamızda elastografi değerlerinde anlamlı düşüş izlenmesine karşın FIB-4 indeksinde başlangıç–6. ay arasında anlamlı değişiklik saptanmamış ve FIB-4 değişimi ile SWV/kPa değişimleri arasında korelasyon gösterilememiştir. Hepatotoksisite üzerinden FIB-4 değerlerini etkileyebilecek izoniyazid kullanımı açısından yapılan karşılaştırmada da izoniyazid kullanan ve kullanmayan hastalar arasında FIB-4 değişimi bakımından anlamlı fark izlenmemesi ($p=0,713$), FIB-4'teki durağanlığın tek başına ilaç ilişkili biyokimyasal dalgalanmalarla açıklanmasını güçleştirmektedir. Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, biyolojik ajanların karaciğerle ilişkili etkilerinin izlenmesinde sonoelastografi ölçümlerinin, biyokimyasal skorlamalara kıyasla daha duyarlı ve klinik açıdan daha anlamlı bir izlem aracı olabileceği düşünülmektedir.

Psoriasis popülasyonunda karaciğer fibrozisi riskini özetleyen meta-analizlerde riskin özellikle obezite, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve metabolik sendrom gibi metabolik komorbiditelerle yakından ilişkili seyrettiği bildirilmektedir. Transient elastografi kullanılan kohort çalışmalarda da santral obezite ve diyabet başta olmak üzere metabolik yükün karaciğer sertliği artışıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir. [223, 238, 256, 257] Literatür doğrultusunda, çalışma grubumuzda karaciğer fibrozisi ile ilişkili olduğu bildirilen çeşitli risk faktörlerinin SWV ve kPa başlangıç değerleri ile takipteki SWV ve kPa değişimleri üzerindeki etkisi değerlendirildi.

Literatürde psoriasisli bireylerde karaciğerle ilişkili komorbiditelerin ve fibrozis riskinin; kronik inflamatuvar yükün zaman içinde birikmesi ve buna eşlik eden metabolik etkilenimle artabileceği, dolayısıyla hastalık süresinin karaciğer tutulumunda belirleyici olabileceği bildirilmektedir. [258] Ayrıca başlangıç hepatik yükün daha belirgin olduğu alt gruplarda biyolojik tedaviye bağlı iyileşme sinyalinin daha net ortaya çıkabileceğine dair veriler mevcuttur. Nitekim Gu ve arkadaşları, biyolojik tedavi sonrası karaciğer sertliğindeki değişimin özellikle başlangıç 2D-SWE değerleri yüksek olan alt grupta daha belirgin olabildiğini raporlamıştır.[227] Benzer şekilde bir başka çalışmada IL-23 inhibitörlerinin,

başlangıçta FIB-4 indeksi yüksek olan psoriasis hastalarında 6. ayda FIB-4 skorunu anlamlı düzeyde düşürdüğü; buna karşın başlangıç FIB-4 değeri düşük olan hastalarda belirgin bir gerileme izlenmediği bildirilmiştir. [251] Bu bulgular, başlangıçta karaciğer etkileniminin daha belirgin olabileceği yüksek risk/yüksek hepatik yük profiline sahip alt gruplarda tedavi yanıtının daha görünür olabileceğini düşündürmektedir. Bu çerçevede çalışmamızda başlangıç SWV ve kPa değerleri üzerinde anlamlı farklılık saptanan tek değişkenin hastalık süresi olması ve hastalık süresi >10 yıl olan hastalarda başlangıç SWV (p=0,010) ve kPa (p=0,004) değerlerinin daha yüksek izlenmesi, uzun süreli hastalık aktivitesinin/hepatik yükün karaciğer sertliği üzerine yansiyabileceğini düşündürmekte ve literatürle uyumlu görünmektedir. İzlem döneminde SWV değişimi hiçbir klinik parametre ile anlamlı farklılık göstermemişken (tümü p>0,05), kPa değişiminin hastalık süresi ile ilişkili bulunması ve >10 yıl hastalık süresi olan hastalarda düşüşün daha belirgin olması (p=0,023), kronik inflamatuvar yükün daha fazla biriktiği olgularda biyolojik tedavi sonrası sertlik profilindeki değişimin daha görünür hale gelebileceğini desteklemektedir. Öte yandan hastalık süresi sürekli bir değişken olarak çoklu lineer regresyon modeline dahil edildiğinde kPa değişimi üzerinde bağımsız bir belirleyici olarak anlamlılık saptanmaması (B=-0,035; p=0,693), ilişkinin doğrusal bir patern izlemeyebileceğini ve etkinin belirli bir eşik üzerinde (örneğin >10 yıl) daha belirginleşebileceğini düşündürmektedir. Bu durum örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve hastalık süresinin yaş ve metabolik risk yükü gibi değişkenlerle etkileşime girebilmesi nedeniyle istatistiksel gücün azalmasıyla da ilişkili olabilir.

Literatürde VKİ artışının elastografi ile ölçülen karaciğer sertliği ile ilişkili olabileceği çalışmalar bildirilmiştir; Özkul Sağlam ve arkadaşları SWV değerlerinin VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiğini, Wong ve arkadaşları ise VKİ'nin fibroz evresinden bağımsız olarak karaciğer sertliği ile ilişkili kalabildiğini raporlamıştır. [259, 260] Ancak literatürde bildirilen bu bulguların aksine, çalışmamızda VKİ ≥ 30 kg/m² olan hastalar ile <30 kg/m² olanlar arasında başlangıç SWV ve kPa değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, örneklemimizde VKİ dağılımının görece dar olmasına bağlı olabileceği gibi, VKİ'nin karaciğer sertliği üzerinde tek başına belirleyici bir faktör olmayabileceğini ve sertliğin metabolik fenotip, insülin direnci ve sistemik inflamasyon gibi ek değişkenlerin etkisiyle şekillenebileceğini düşündürmektedir.

Zhang ve arkadaşlarının geniş örneklemlerinde, PAŞİ değişiminin sistemik inflamasyon göstergelerindeki düzelme ile paralel seyredebileceği ve PAŞİ'nin sistemik inflamatuvar yükü yansıtabilen bir klinik gösterge olabileceği belirtilmiştir.[261] Bu çerçevede çalışmamızda PAŞİ değişimi ile kPa değişimi arasında saptanan zayıf düzeyde

pozitif korelasyon ($r=0,369$; $p=0,021$), biyolojik tedavi ile klinik hastalık aktivitesindeki gerilemenin sistemik inflamatuvar yükte azalma ile paralel seyredebileceğini ve karaciğer sertliğindeki iyileşme eğiliminin de bu inflamasyon baskılanmasının yansıması olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte ilişkinin zayıf düzeyde olması ve çoklu lineer regresyon analizinde PAŞİ değişiminin bağımsız bir belirleyici olarak anlamlı bulunmaması ($p>0,05$), bu etkinin tek başına hastalık şiddetindeki değişimle açıklanamayabileceğini ve çok faktörlü bir süreç olabileceğini göstermektedir. Ayrıca hastalar başlangıç PAŞİ düzeyine göre değerlendirildiğinde (PAŞİ <10 ve ≥ 10), SWV ve kPa değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılığın saptanmaması (tümü $p>0,05$), elastografi yanıtının başlangıç hastalık şiddetinden ziyade tedavi ile oluşan sistemik inflamasyon yanıtı ve buna eşlik eden bireysel/metabolik faktörlerin etkisiyle şekillenebileceğine işaret etmektedir.

Metotreksat kesilmesinin elastografi sonuçlarına olası etkisi de tartışılmalıdır. Yongpisarn ve arkadaşlarının metotreksat kesilmesini takiben transient elastografi ile izledikleri pilot çalışmada, anlamlı fibrozisi olan psoriasis hastalarının bir kısmında karaciğer sertliğinde azalma ile uyumlu regresyon bildirildiği; bu etkinin özellikle metotreksat kullanım süresi >4 yıl olanlarda ve metotreksatsız geçen sürenin 3,6 yıl olanlarda daha olası olduğu raporlanmıştır.[241] Çalışmamızda hastaların büyük bölümünde biyolojik tedavi öncesinde metotreksat kullanım öyküsü bulunmakla birlikte, izlem süresinin 6 ay ile sınırlı olması, korelasyon ve regresyon analizinde kümülatif metotreksat dozunun SWV/kPa değişimi ile ilişki göstermemesi ve kohortumuzda >4 yıl metotreksat kullanımı olan hasta bulunmaması, gözlenen iyileşmenin yalnızca metotreksat kesilmesi ile açıklanmasını zayıflatmaktadır. Bu nedenle metotreksat kesilmesinin katkısı tamamen dışlanamasa da bulgularımız biyolojik tedavi altında karaciğer sertliği göstergelerinin kısa dönemde artmadığını; aksine iyileşme yönünde bir sinyal izlenebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda 6 aylık izlemde sonoelastografi parametrelerinde izlenen anlamlı gerilemeye karşın, cinsiyet, VKİ, metabolik sendrom varlığı, sigara kullanımı, komorbidite varlığı, eklem tutulumu, tırnak tutulumu, izoniyazid kullanımı ve başlangıç PAŞİ düzeyi gibi değişkenlere göre SWV ve kPa değişimlerinin anlamlı farklılık göstermemesi (tümü $p>0,05$), elastografi yanıtının farklı klinik profillerde genel olarak benzer yönde seyredebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca başlangıçta biyolojik ajan grupları arasında eklem tutulumu açısından farklılık saptanmasına rağmen (IL-17 inhibitörü grubunda daha yüksek; $p=0,048$), eklem tutulumu olan ve olmayan hastalarda elastografi değişimlerinin anlamlı farklılık göstermemesi, elastografi yanıtının eklem tutulumundan bağımsız olarak benzer yönde izlenebileceğine işaret etmektedir. Bu bulgular birlikte

değerlendirildiğinde, gözlenen iyileşmenin tek bir klinik parametre ile açıklanamayacağı; biyolojik tedavi altında sistemik inflamatuvar yükün baskılanması ve karaciğer dokusundaki inflamatuvar aktivitenin azalması gibi mekanizmaların sertlik profilindeki düzelmeye rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Bulgumuz, psoriasis–karaciğer ekseninde IL-23/Th17 ilişkili sistemik inflamasyonun metabolik ve hepatik inflamasyonla bağlantılı olabileceğini ortaya koyan literatürle birlikte değerlendirildiğinde, hedefe yönelik biyolojik tedavilerle inflamatuvar yükün azalmasının sonoelastografi ölçümlerine “sertlik azalması” şeklinde yansıyabileceği hipotezini desteklemektedir. Bu çerçevede, FIB-4 indeksinde anlamlı değişiklik izlenmemesi ve FIB-4 değişimi ile sonoelastografi parametrelerindeki değişimler arasında korelasyon gösterilememesi, biyolojik tedavi altında karaciğer sertliğindeki değişimin değerlendirilmesinde sonoelastografi ölçümlerinin daha duyarlı bir izlem aracı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamız, psoriasis vulgaris hastalarında biyolojik tedavi sonrası karaciğer sertliği değişimini alt gruplar ve FIB-4 ile birlikte karşılaştırmalı olarak değerlendiren ilk çalışma olması nedeniyle değerlidir.

6.KISITLILIKLAR

1. Örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, özellikle IL-17 ve IL-23 inhibitörü grupları arasında olası farkların istatistiksel olarak daha net ortaya konmasını güçleştirebilir.
2. İzlem süresinin 6 ay ile sınırlı kalması, etkinin sürekliliğinin değerlendirilmesi ve biyolojik tedavinin karaciğer sertliği parametreleri üzerindeki uzun dönem etkilerini değerlendirmeye yeterli olmayabilir.
3. Elastografi ölçümleri invaziv olmayan pratik bir görüntüleme yöntemi olmakla birlikte, yalnızca kalıcı fibrozis yükünü değil; hepatik inflamasyon, hemodinamik değişkenler ve geçici biyokimyasal dalgalanmalar gibi faktörleri de yansıtabilmekte ve bu değişkenlerden etkilenebilmektedir.
4. Histolojik doğrulama yapılmadığı için elastografi ölçümlerine dayanarak fibrozis evrelemesi (cut-off ile sınıflandırma) yapılmamış, ölçümler sürekli değişken olarak değerlendirilmiştir.
5. Çalışmamızın retrospektif tasarımda olması nedeniyle veriler hasta kayıtları üzerinden değerlendirilmiştir. Daha geniş örneklemler, prospektif ve çok merkezli çalışmalarla sonuçların desteklenmesi gerekebilir.
6. Karaciğer fibrozisinin doğrulanmasında referans yöntem kabul edilen karaciğer biyopsisi uygulanmamış olup, uygun olgularda biyopsi ile doğrulama yapılması ve mümkünse MR elastografi gibi ileri görüntüleme yöntemleri ile desteklenmesi önerilebilir.
7. Ölçümlerin operatör ve cihaz bağımlılığı taşıması, ayrıca ölçüm koşullarındaki farklılıklar (ölçüm zamanı, hasta hazırlığı vb.) sonuçlar üzerinde etkili olabilir.

7. SONUÇLAR

1. Biyolojik tedavi (IL-17 veya IL-23 inhibitörü) alan tüm hastalarda, tedavinin 6. ayında karaciğer sertliği ölçümlerinde (kPa ve m/s) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır.

2. Biyolojik ajanlar etki mekanizmasına göre ayrıldığında, hem IL-17 inhibitörü kullanan grupta hem de IL-23 inhibitörü kullanan grupta karaciğer sertliğinde anlamlı gerileme izlenmiştir. Ancak karaciğer sertliğindeki iyileşme miktarı açısından iki grup karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yani, her iki ilaç grubu da karaciğer üzerinde benzer olumlu etki göstermiştir.

3. Hastalık süresi 10 yıldan uzun olan hastalarda, başlangıç karaciğer sertlik değerleri, hastalığı yeni olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrası karaciğer sertliğindeki düşüş, hastalık süresi 10 yıldan uzun olan bu grupta istatistiksel olarak daha belirgin saptanmıştır. Bu durum, biyolojik tedavinin kronik yükü fazla olan hastalarda daha belirgin bir gerileme sağladığını düşündürmektedir.

4. Sonoelastografide belirgin iyileşme görülmesine rağmen, biyokimyasal skorlarla ölçülen FIB-4 indeksinde 6. ayda anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Ayrıca FIB-4 değişimi ile elastografi değişimi arasında da bir korelasyon saptanmamıştır. Bu sonuç, sonoelastografinin karaciğerdeki erken dönem değişiklikleri izlemede FIB-4'ten daha duyarlı olduğunu göstermektedir.

5. Tedavi sürecinde hastaların karaciğer enzimleri ve lipid profillerinde anlamlı bir değişim izlenmemiştir, bu da ilaçların güvenli olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte , trombosit değerlerinde 6. ayda anlamlı bir düşüş saptanmıştır (özellikle IL-17 grubunda). Bu durum toksisite olarak değil, sistemik inflamasyonun azalmasına bağlı beklenen olumlu bir yanıt olarak yorumlanmıştır.

6. Cinsiyet, VKİ, metabolik sendrom varlığı, sigara kullanımı, ek hastalıklar, tırnak ve eklem tutulumu ile izoniyazid kullanımı gibi faktörlerin, karaciğer sertliğinin başlangıç düzeyi ve izlemedeki değişim miktarı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

7. Elde edilen bulgular, biyolojik tedavi sonrası karaciğer sertliğinde izlenen anlamlı azalmanın tek bir klinik parametreyle açıklanamayacağını; biyolojik ajanların yalnızca psoriatik plak kontrolü sağlamakla kalmayıp sistemik inflamasyonu baskılayarak karaciğer sertliğini de azalttığını ve potansiyel 'hepatoprotektif' bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur.

8.KAYNAKLAR

1. Kim, W.B., D. Jerome, and J. Yeung, *Diagnosis and management of psoriasis*. Canadian Family Physician, 2017. **63**(4): p. 278-285.
2. Kundakci, N., et al., *The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients*. International journal of dermatology, 2002. **41**(4): p. 220-224.
3. Kamiya, K., et al., *Risk factors for the development of psoriasis*. International journal of molecular sciences, 2019. **20**(18): p. 4347.
4. Mahil, S.K., F. Capon, and J.N. Barker. *Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy*. in *Seminars in immunopathology*. 2016. Springer.
5. *Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2025*. Psoriasis ve Kutanöz İnflamasyon Derneği (PSOKİD). 2025, İstanbul: Çınar Matbaacılık ve Yayıncılık Sanayi Ticaret Ltd. Şti.
6. Armstrong, A.W., et al., *Comparison of biologics and oral treatments for plaque psoriasis: a meta-analysis*. JAMA dermatology, 2020. **156**(3): p. 258-269.
7. Korman, N., *Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence?* British Journal of Dermatology, 2020. **182**(4): p. 840-848.
8. Gisondi, P., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis*. Journal of hepatology, 2009. **51**(4): p. 758-764.
9. Nogueira Ramos, A., et al., *The linkage between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease: a literature review*. Acta Dermatovenerologica Croatica, 2014. **22**(2): p. 132-132.
10. Ganzetti, G., A. Campanati, and A. Offidani, *Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: So far, so near*. World journal of hepatology, 2015. **7**(3): p. 315.
11. Menter, A., et al., *Interleukin-17 and interleukin-23: a narrative review of mechanisms of action in psoriasis and associated comorbidities*. Dermatology and Therapy, 2021. **11**(2): p. 385-400.
12. González Fernández, J., et al., *MASLD and liver fibrosis in patients with psoriasis receiving IL-17 or IL-23 inhibitors: a systematic review*. Therapeutic Advances in Gastroenterology, 2025. **18**: p. 17562848251335824.
13. Prussick, R., et al., *18578 a pooled 48-week analysis of brodalumab on a marker of inflammation in patients with psoriasis and potential indicators of early nonalcoholic*

- fatty liver disease*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2020. **83**(6): p. AB103.
14. Takamura, S., et al., *Effects of interleukin-17 inhibitors on hepatic fibrosis index in patients with psoriasis and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: Directed acyclic graphs*. Clinical and Molecular Hepatology, 2022. **28**(2): p. 269.
 15. Balak, D.M., S. Piaserico, and I. Kasujee, *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with psoriasis: a review of the hepatic effects of systemic therapies*. Psoriasis: Targets and Therapy, 2021: p. 151-168.
 16. Morita, T., et al., *Effects of Biologics on Fibrosis-4 Index in Patients with Psoriasis*. Journal of Nippon Medical School, 2025. **92**(1): p. 88-96.
 17. Gürer, M.A. and E. Adışen, *Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji*. Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm, 2008. **42**.
 18. Atakan, N. and S. Doğan, *Psoriasis sistemik bir hastalık mıdır*. Turk J Dermatol, 2012. **6**: p. 119-22.
 19. Brajac, I. and F. Gruber, *History of psoriasis*, in *Psoriasis-A Systemic Disease*. 2012, Intechopen. p. 57-68.
 20. Baker, B.S., *From arsenic to biologics: a 200 year history of psoriasis*. 2008: Garner Press.
 21. Holubar, K., *Psoriasis and parapsoriasis: since 200 and 100 years, respectively*. 2003, Wiley Online Library. p. 126-127.
 22. Olejnik, M., Z. Adamski, and B. Dorocka-Bobkowska, *Psoriasis: From antiquity to the present*. Indian journal of dermatology, venereology and leprology, 2023. **89**(1): p. 149-153.
 23. Gudjonsson, J.E. and J.T. Elder, *Psoriasis: epidemiology*. Clinics in dermatology, 2007. **25**(6): p. 535-546.
 24. Parisi, R., et al., *Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence*. Journal of investigative dermatology, 2013. **133**(2): p. 377-385.
 25. Barker, J.N., *Genetic aspects of psoriasis*. Clinical and experimental dermatology, 2001. **26**(4): p. 321-325.
 26. Parisi, R., et al., *National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study*. bmj, 2020. **369**.
 27. Tollefson, M.M., et al., *Incidence of psoriasis in children: a population-based study*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2010. **62**(6): p. 979-987.

28. Mateu-Arrom, L. and L. Puig, *Genetic and epigenetic mechanisms of psoriasis*. Genes, 2023. **14**(8): p. 1619.
29. Gupta, R., M.G. Debbaneh, and W. Liao, *Genetic epidemiology of psoriasis*. Current dermatology reports, 2014. **3**(1): p. 61-78.
30. EM, F. *Genetics of psoriasis: twin studies*. in *Psoriasis: Proceedings of the International Symposium Stanford University, 1971*. 1971. Stanford University Press.
31. Harden, J.L., J.G. Krueger, and A.M. Bowcock, *The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review*. Journal of autoimmunity, 2015. **64**: p. 66-73.
32. Trembath, R.C., et al., *Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis*. Human molecular genetics, 1997. **6**(5): p. 813-820.
33. Henseler, T., *The genetics of psoriasis*. Journal of the American Academy of Dermatology, 1997. **37**(2): p. S1-S11.
34. Diani, M., C. Cozzi, and G. Altomare, *Heinrich Koebner and his phenomenon*. JAMA dermatology, 2016. **152**(8): p. 919-919.
35. Miller, R.A., *The Koebner phenomenon*. International journal of dermatology, 1982. **21**(4).
36. Zhang, X., et al., *Characteristics and pathogenesis of Koebner phenomenon*. Experimental dermatology, 2023. **32**(4): p. 310-323.
37. Zhou, S. and Z. Yao, *Roles of infection in psoriasis*. International Journal of Molecular Sciences, 2022. **23**(13): p. 6955.
38. Fry, L. and B.S. Baker, *Triggering psoriasis: the role of infections and medications*. Clinics in dermatology, 2007. **25**(6): p. 606-615.
39. Norrlind, R., *The significance of infections in the origination of psoriasis*. Scandinavian Journal of Rheumatology, 1972. **1**(1): p. 135-144.
40. Yen, Y.-F., 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): p. 493-499.
41. Kim, G.K. and J.Q. Del Rosso, *Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated? Understanding pathophysiology and clinical relevance*. The Journal of clinical and aesthetic dermatology, 2010. **3**(1): p. 32.
42. Tsankov, N., I. Angelova, and J. Kazandjieva, *Drug-induced psoriasis: recognition and management*. American journal of clinical dermatology, 2000. **1**(3): p. 159-165.

43. Denadai, R., et al., *Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF- α therapy for inflammatory bowel disease: a systematic literature review based on 222 cases*. Journal of Crohn's and Colitis, 2013. **7**(7): p. 517-524.
44. Attwa, E. and E. Swelam, *Relationship between smoking-induced oxidative stress and the clinical severity of psoriasis*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2011. **25**(7): p. 782-787.
45. Svanström, C., S.-B. Lonne-Rahm, and K. Nordlind, *Psoriasis and alcohol*. Psoriasis: Targets and Therapy, 2019: p. 75-79.
46. Farkas, A. and L. Kemény, *Psoriasis and alcohol: is cutaneous ethanol one of the missing links?* British Journal of Dermatology, 2010. **162**(4): p. 711-716.
47. Farkas, A. and L. Kemeny, *Alcohol, liver, systemic inflammation and skin: a focus on patients with psoriasis*. Skin pharmacology and physiology, 2013. **26**(3): p. 119-126.
48. Cassano, N., et al., *Alcohol, psoriasis, liver disease, and anti-psoriasis drugs*. International journal of dermatology, 2011. **50**(11): p. 1323-1331.
49. Naldi, L., et al., *Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study*. Journal of Investigative Dermatology, 2005. **125**(1): p. 61-67.
50. Yu, S., et al., *A western diet, but not a high-fat and low-sugar diet, predisposes mice to enhanced susceptibility to imiquimod-induced psoriasiform dermatitis*. Journal of Investigative Dermatology, 2019. **139**(6): p. 1404-1407.
51. Kanda, N., T. Hoashi, and H. Saeki, *Nutrition and psoriasis*. International journal of molecular sciences, 2020. **21**(15): p. 5405.
52. Xhaja, A., et al., *An epidemiological study on trigger factors and quality of life in psoriatic patients*. Materia socio-medica, 2014. **26**(3): p. 168.
53. Torales, J., et al., *Psychodermatological mechanisms of psoriasis*. Dermatologic therapy, 2020. **33**(6): p. e13827.
54. Malhotra, S. and V. Mehta, *Role of stressful life events in induction or exacerbation of psoriasis and chronic urticaria*. Indian journal of dermatology, venereology and leprology, 2008. **74**: p. 594.
55. Branisteanu, D.E., et al., *Update on the etiopathogenesis of psoriasis*. Experimental and therapeutic medicine, 2022. **23**(3): p. 201.
56. Liu, Y., J. Krueger, and A. Bowcock, *Psoriasis: genetic associations and immune system changes*. Genes & Immunity, 2007. **8**(1): p. 1-12.

57. Gaspari, A.A., *Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2006. **54**(3): p. S67-S80.
58. Ergun, T., *Psoriasisin Etyopatogenezi*. Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm, 2008. **42**.
59. Liang, Y., et al., *Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease*. Current opinion in immunology, 2017. **49**: p. 1-8.
60. Macri, C., et al. *Dendritic cell subsets*. in *Seminars in cell & developmental biology*. 2018. Elsevier.
61. Chiricozzi, A., et al., *Scanning the immunopathogenesis of psoriasis*. International journal of molecular sciences, 2018. **19**(1): p. 179.
62. Samotij, D., et al., *Pathogenesis of psoriasis in the “omic” era. Part I. Epidemiology, clinical manifestation, immunological and neuroendocrine disturbances*. Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii, 2020. **37**(2): p. 135-153.
63. Lande, R., et al., *Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide*. Nature, 2007. **449**(7162): p. 564-569.
64. Rønholt, K. and L. Iversen, *Old and new biological therapies for psoriasis*. International journal of molecular sciences, 2017. **18**(11): p. 2297.
65. Nestle, F.O., et al., *Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production*. The Journal of experimental medicine, 2005. **202**(1): p. 135-143.
66. Lowes, M.A., et al., *The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses*. Trends in immunology, 2013. **34**(4): p. 174-181.
67. Bergboer, J.G., P.L. Zeeuwen, and J. Schalkwijk, *Genetics of psoriasis: evidence for epistatic interaction between skin barrier abnormalities and immune deviation*. Journal of investigative dermatology, 2012. **132**(10): p. 2320-2331.
68. Xia, Y.-P., et al., *Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis*. Blood, 2003. **102**(1): p. 161-168.
69. Polat, M., et al., *Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in Turkish patients with chronic plaque psoriasis*. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat, 2017. **26**(4): p. 97-100.
70. Paliogiannis, P., et al., *Associations between the neutrophil-to-lymphocyte and the platelet-to-lymphocyte ratios and the presence and severity of psoriasis: a systematic review and meta-analysis*. Clinical and experimental medicine, 2019. **19**(1): p. 37-45.

71. Lowes, M.A., M. Suarez-Farinas, and J.G. Krueger, *Immunology of psoriasis*. Annual review of immunology, 2014. **32**(1): p. 227-255.
72. Rogalski, C., et al., *Human leukocyte elastase induces keratinocyte proliferation in vitro and in vivo*. Journal of investigative dermatology, 2002. **118**(1): p. 49-54.
73. Schultze, J.L., A. Schmieder, and S. Goerdts. *Macrophage activation in human diseases*. in *Seminars in Immunology*. 2015. Elsevier.
74. Stratis, A., et al., *Pathogenic role for skin macrophages in a mouse model of keratinocyte-induced psoriasis-like skin inflammation*. The Journal of clinical investigation, 2006. **116**(8): p. 2094-2104.
75. Fuentes-Duculan, J., et al., *A subpopulation of CD163-positive macrophages is classically activated in psoriasis*. Journal of Investigative Dermatology, 2010. **130**(10): p. 2412-2422.
76. Wronski-Smith, T. and B.J. Nickoloff, *Dermal injection of immunocytes induces psoriasis*. The Journal of clinical investigation, 1996. **98**(8): p. 1878-1887.
77. Coimbra, S., et al., *The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis*. International journal of dermatology, 2012. **51**(4): p. 389-398.
78. Sanchez, A.P.G., *Immunopathogenesis of psoriasis*. Anais brasileiros de Dermatologia, 2010. **85**: p. 747-749.
79. Lee, M.R. and A.J. Cooper, *Immunopathogenesis of psoriasis*. Australasian journal of dermatology, 2006. **47**(3): p. 151-159.
80. Sweeney, C.M., A.-M. Tobin, and B. Kirby, *Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis*. Archives of dermatological research, 2011. **303**(10): p. 691-705.
81. Raychaudhuri, S.K., E. Mavroukakis, and S.P. Raychaudhuri, *Diagnosis and classification of psoriasis*. Autoimmunity reviews, 2014. **13**(4-5): p. 490-495.
82. Sarıcaoğlu, H. and E. Başkan, *Papüloskuamöz ve eritematöz dermatozlar*. İstanbul: Nobel Tıp, 2012: p. 115-48.
83. Nestle, F.O., D.H. Kaplan, and J. Barker, *Mechanisms of disease: psoriasis*. New England Journal of Medicine, 2009. **361**(5): p. 496-509.
84. Menter, A., 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): p. 826-850.
85. Wolff, K., et al., *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 2008: McGraw-Hill New York.

86. KO, H.C., et al., *Clinical course of guttate psoriasis: Long-term follow-up study*. The Journal of dermatology, 2010. **37**(10): p. 894-899.
87. Mercy, K., et al., *Clinical manifestations of pediatric psoriasis: results of a multicenter study in the United States*. Pediatric dermatology, 2013. **30**(4): p. 424-428.
88. Garritsen, F., D. Kraag, and M. De Graaf, *Guttate psoriasis triggered by perianal streptococcal infection*. Clinical and experimental dermatology, 2017. **42**(5): p. 536-538.
89. Mallbris, L., et al., *Psoriasis phenotype at disease onset: clinical characterization of 400 adult cases*. Journal of investigative dermatology, 2005. **124**(3): p. 499-504.
90. Ferrándiz, C., et al., *Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2002. **46**(6): p. 867-873.
91. Silverberg, N.B., *Pediatric psoriasis: an update*. Therapeutics and clinical risk management, 2009: p. 849-856.
92. Singh, R.K., et al., *Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives*. Psoriasis: Targets and Therapy, 2016: p. 93-104.
93. Romiti, R., *Plaque-type psoriasis—chronic plaque, guttate, and erythrodermic phenotypes*, in *Psoriasis*. 2017, CRC Press. p. 45-54.
94. Boyd, A.S. and A. Menter, *Erythrodermic psoriasis: precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients*. Journal of the American Academy of Dermatology, 1989. **21**(5): p. 985-991.
95. Mistry, N., et al., *A review of the diagnosis and management of erythroderma (generalized red skin)*. Advances in Skin & Wound Care, 2015. **28**(5): p. 228-236.
96. Griffiths, C., et al., *A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype*. British Journal of Dermatology, 2007. **156**(2): p. 258-262.
97. Lee, E., et al., *Psoriasis targeted therapy: characterization of interleukin 17A expression in subtypes of psoriasis*. Journal of drugs in dermatology: JDD, 2015. **14**(10): p. 1133-1136.
98. Strober, B., et al., *Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2020. **82**(1): p. 117-122.
99. Bachelez, H., *Pustular psoriasis and related pustular skin diseases*. British Journal of Dermatology, 2018. **178**(3): p. 614-618.

100. Sarac, G., T.T. Koca, and T. Baglan, *A brief summary of clinical types of psoriasis*. Northern clinics of Istanbul, 2016. **3**(1): p. 79.
101. Murphy, M., P. Kerr, and J.M. Grant-Kels, *The histopathologic spectrum of psoriasis*. Clinics in dermatology, 2007. **25**(6): p. 524-528.
102. Hoegler, K., et al., *Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2018. **32**(10): p. 1645-1651.
103. Albert, A., et al., *Erythema-anulare-centrifugum-artige psoriasis cum pustulatione*. Der Hautarzt, 2007. **58**(9): p. 769-773.
104. Bologna JL, J.J., Rapini RP. , *Dermatoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri, ed. istanbul. 2012. 115-134.
105. Benjegerdes, K.E., et al., *Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives*. Psoriasis: Targets and Therapy, 2016: p. 131-144.
106. Smith, M.P., et al., *Acrodermatitis continua of Hallopeau: clinical perspectives*. Psoriasis: Targets and Therapy, 2019: p. 65-72.
107. Sarifakioğlu, E., *Pustular diseases of the hand*. Yeni Tıp Dergisi, 2010. **27**: p. 138-41.
108. Morales-Múnera, C., E. Vilarrasa, and L. Puig, *Efficacy of ustekinumab in refractory palmoplantar pustular psoriasis*. British Journal of Dermatology, 2013. **168**(4): p. 820-824.
109. de Waal, A.C. and P.C. Van de Kerkhof, *Pustulosis palmoplantaris is a disease distinct from psoriasis*. Journal of Dermatological Treatment, 2011. **22**(2): p. 102-105.
110. Mössner, R., et al., *Manifestation of palmoplantar pustulosis during or after infliximab therapy for plaque-type psoriasis: report on five cases*. Archives of dermatological research, 2008. **300**(3): p. 101-105.
111. Chan, C.S., et al., *Treatment of severe scalp psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2009. **60**(6): p. 962-971.
112. Papp, K., et al., *Scalp psoriasis: a review of current topical treatment options*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2007. **21**(9): p. 1151-1160.
113. Crowley, J., *Scalp psoriasis: an overview of the disease and available therapies*. Journal of drugs in dermatology: JDD, 2010. **9**(8): p. 912-918.
114. Ladizinski, B., et al., *A review of the clinical variants and the management of psoriasis*. Advances in skin & wound care, 2013. **26**(6): p. 271-284.

115. Greb, J., et al., *Psoriasis, Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 1-17, 2016.
116. Gladman, D., et al., *HLA antigens in psoriatic arthritis*. The Journal of rheumatology, 1986. **13**(3): p. 586-592.
117. Cohen, M.R., D.J. Reda, and D.O. Clegg, *Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies*. The Journal of rheumatology, 1999. **26**(8): p. 1752-1756.
118. Rich, P. and R.K. Scher, *Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2003. **49**(2): p. 206-212.
119. Jiaravuthisan, M.M., et al., *Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2007. **57**(1): p. 1-27.
120. Gladman, D.D. and V. Chandran, *Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto Psoriatic Arthritis Program*. Rheumatology, 2011. **50**(1): p. 25-31.
121. HR, E., *Psöriatik artritinin klinik özellikleri*. Romatizma, 2000. **15**(1): p. 31-8.
122. Sokoll, K.B. and P.S. Helliwell, *Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis*. The Journal of Rheumatology, 2001. **28**(8): p. 1842-1846.
123. Habif, T.P., *Clinical dermatology E-book*. 2015: Elsevier Health Sciences.
124. Taylor, W., et al., *Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2006. **54**(8): p. 2665-2673.
125. Ragaz, A. and A.B. Ackerman, *Evolution, maturation, and regression of lesions of psoriasis: New observations and correlation of clinical and histologic findings*. The American Journal of Dermatopathology, 1979. **1**(3): p. 199-214.
126. Ferreli, C., et al., *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): p. 173-184.
127. Lisi, P., *Differential diagnosis of psoriasis*. Reumatismo, 2007. **59**(s1): p. 56-60.
128. Önver, N., *Psoriasisli hastalarda yaşam kalitesi*. 2010.
129. Bernhard, J.D., *Auspitz sign is not sensitive or specific for psoriasis*. Journal of the American Academy of Dermatology, 1990. **22**(6): p. 1079-1081.

130. BAHADIR, S., *Dermatolojide Tanı Koydurucu Spesifik Klinik Bulgular*. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2003. **23**(1): p. 81-88.
131. Cohen, S., et al., *Guidance on the diagnosis and clinical management of psoriasis*. Clinical and Experimental Dermatology, 2012. **37**(s1): p. 13-18.
132. Ayala, F., *Clinical presentation of psoriasis*. Reumatismo, 2007. **59**(s1): p. 40-45.
133. Paul, C., et al., *Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2010. **24**: p. 2-9.
134. Langley, R.G. and C.N. Ellis, *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): p. 563-569.
135. Başkan, E.B., *HASTALIK ŞİDDETİNİN TANIMLANMASI*. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016: p. 4.
136. Baskan, E.B., *HASTALIK SİDDETİNİN TANIMLANMASI*. Türkderm: Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi= Turkderm: Turkish Archives of Dermatology and Venereology, 2016. **50**: p. 6.
137. Reich, K. and U. Mrowietz, *Treatment goals in psoriasis*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2007. **5**(7): p. 566-574.
138. Grine, L., et al., *A Belgian consensus on the definition of a treat-to-target outcome set in psoriasis management*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2020. **34**(4): p. 676-684.
139. Segaeert, S., et al., *Long-term topical management of psoriasis: the road ahead*. Journal of Dermatological Treatment, 2022. **33**(1): p. 111-120.
140. Stein Gold, L.F., *Topical therapies for psoriasis: improving management strategies and patient adherence*. , 35, 2, 2016. **35**(2): p. 36S-46S.
141. Nast, A., et al., *S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2011. **9**: p. S1-S104.
142. Torsekar, R. and M.M. Gautam, *Topical therapies in psoriasis*. Indian dermatology online journal, 2017. **8**(4): p. 235-245.
143. Menter, A., et al., *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2009. **60**(4): p. 643.
144. Hengge, U.R., et al., *Adverse effects of topical glucocorticosteroids*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2006. **54**(1): p. 1-15.

145. Nast, A., 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): p. 2277-2294.
146. Binderup, L. and E. Bramm, *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): p. 889-895.
147. Reich, K. and A. Bewley, *What is new in topical therapy for psoriasis?* Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2011. **25**: p. 15-20.
148. Guenther, L., et al., *Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial*. British Journal of Dermatology, 2002. **147**(2): p. 316-323.
149. Guilhou, J. *Calcipotriol*. in *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2001.
150. Malecic, N. and H. Young, *Tacrolimus for the management of psoriasis: clinical utility and place in therapy*. Psoriasis: Targets and Therapy, 2016: p. 153-163.
151. Wang, C. and A. Lin, *Efficacy of topical calcineurin inhibitors in psoriasis*. Journal of cutaneous medicine and surgery, 2014. **18**(1): p. 8-14.
152. *Tüm Yönleriyle Psoriasis*. ed. E. Adışen, D.D. Balcı, and M. Güler Özden. 2020, Galenos Yayınevi: İstanbul.
153. Yaylı, S., *Topikal Tedavi*. Turkderm - Archives of the Turkish Dermatology and Venereology, 2016. **50**(Suppl 1): p. 7-12.
154. Hagemann, I. and E. Proksch, *Topical treatment by urea reduces epidermal hyperproliferation and induces differentiation in psoriasis*. Acta dermato-venereologica, 1996. **76**(5): p. 353-356.
155. Akyol, M., *Fototerapi*. Türkderm: Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi= Turkderm: Turkish Archives of Dermatology and Venereology, 2016. **50**: p. 15.
156. *Fototerapi - Tanıdan Tedaviye*. 2021, Türkiye Klinikleri: Ankara.
157. Zhang, P. and M.X. Wu, *A clinical review of phototherapy for psoriasis*. Lasers in medical science, 2018. **33**(1): p. 173-180.
158. Tanew, A. and H.W. Lim, *Phototherapy for psoriasis—outdated or underused?* British Journal of Dermatology, 2018. **179**(5).

159. Martin, G., M. Young, and L. Aldredge, *Recommendations for initiating systemic therapy in patients with psoriasis*. The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology, 2019. **12**(4): p. 13.
160. Nast, A., et al., *S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update—Short version part 1—Systemic treatment*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2018. **16**(5): p. 645-669.
161. Menter, A., 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): p. 451-485.
162. Friedman, B. and B. Cronstein, *Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis*. Joint bone spine, 2019. **86**(3): p. 301-307.
163. Warren, R., et al., *British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016*. British Journal of Dermatology, 2016. **175**(1): p. 23-44.
164. Menter, A., et al., *Joint American Academy of Dermatology—National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2020. **82**(6): p. 1445-1486.
165. Lee, J.H., et al., *Comparison of noninvasive screening tools for hepatic fibrosis, association with methotrexate cumulative dose, and risk factors in psoriasis patients*. Dermatologic Therapy, 2022. **35**(1): p. e15203.
166. Nast, A., et al., *EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris—Part 1: treatment and monitoring recommendations*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2020. **34**(11): p. 2461-2498.
167. Özarmağan, G., *Sistemik Retinoidler*. TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi, 2016. **50**(Supp: 1): p. 22-25.
168. Onsun, N., *Siklosporin*. Turkderm - Turkish Archives of Dermatology and Venereology, 2016. **50**(Suppl 1): p. 26-28.
169. Amor, K.T., C. Ryan, and A. Menter, *The use of cyclosporine in dermatology: part I*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2010. **63**(6): p. 925-946.
170. Akyol, M., et al., *Türkiye psoriasis tedavi kılavuzu-2016*. 2016.
171. Armstrong, A.W. and C. Read, *Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review*. Jama, 2020. **323**(19): p. 1945-1960.

172. Smith, C., et al., *British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update*. British Journal of Dermatology, 2020. **183**(4): p. 628-637.
173. Man, A.-M., et al., *Inflammation and psoriasis: a comprehensive review*. International journal of molecular sciences, 2023. **24**(22): p. 16095.
174. Koç, E., *PSORİASİSTE BİYOLOJİK AJAN KULLANIMI*. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016: p. 29.
175. Tracey, D., et al., *Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review*. Pharmacology & therapeutics, 2008. **117**(2): p. 244-279.
176. Atakan, N., *Adalimumab*. Turkderm-Turkish Archives of Dermatology & Venereology, 2022. **56**.
177. Alper, S., et al., *Güncellenmiş Türkiye Psoriasis Biyolojik Ajan Kullanım Kılavuzu/Updated Turkish Guidelines for the Management of Psoriasis with Biologic Agents*. Turkderm: Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi= Turkderm: Turkish Archives of Dermatology and Venereology, 2010. **44**(2): p. 105.
178. Alper, S., et al., *Updated Turkish guidelines for the management of psoriasis with biologic agents*. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology, 2010. **44**: p. 105-12.
179. Gottlieb, A.B., et al., *Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2003. **48**(1): p. 68-75.
180. Chaudhari, U., et al., *Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial*. The Lancet, 2001. **357**(9271): p. 1842-1847.
181. Smith, C.H., et al., *British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005*. British Journal of Dermatology, 2005. **153**(3): p. 486-497.
182. Keser, G., *Sertolizumab pegolün moleküler yapı s› ve etki mekanizması*.
183. Ghosh, S., et al., *Ustekinumab safety in psoriasis, psoriatic arthritis, and Crohn's disease: an integrated analysis of phase II/III clinical development programs*. Drug safety, 2019. **42**(6): p. 751-768.
184. Ruggiero, A., et al., *Guselkumab, risankizumab, and tildrakizumab in the management of psoriasis: a review of the real-world evidence*. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, 2022: p. 1649-1658.

185. Brownstone, N.D., et al., *Biologic treatments of psoriasis: an update for the clinician*. *Biologics: Targets and Therapy*, 2021: p. 39-51.
186. Pang, Y., et al., *Risankizumab: mechanism of action, clinical and translational science*. *Clinical and translational science*, 2024. **17**(1): p. e13706.
187. Gordon, K.B., 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): p. 650-661.
188. Warren, R., et al., *Time to relapse after tildrakizumab withdrawal in patients with moderate-to-severe psoriasis who were responders at week 28: post hoc analysis through 64 weeks from reSURFACE 1 trial*. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2021. **35**(4): p. 919-927.
189. Reich, K., et al., *Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks*. *British Journal of Dermatology*, 2020. **182**(3): p. 605-617.
190. Atakan, N., *Secukinumab*. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*, 2016. **50**(0): p. 46-47.
191. Paller, A., et al., *Efficacy and safety of ixekizumab in a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study in paediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA-PEDS)*. *British Journal of Dermatology*, 2020. **183**(2): p. 231-241.
192. Blegvad, C., L. Skov, and C. Zachariae, *Ixekizumab for the treatment of psoriasis: an update on new data since first approval*. *Expert review of clinical immunology*, 2019. **15**(2): p. 111-121.
193. Kimmel, G., et al., *Brodalumab in the treatment of moderate to severe psoriasis in patients when previous anti-interleukin 17A therapies have failed*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2019. **81**(3): p. 857-859.
194. Reich, K., et al., *Bimekizumab versus secukinumab in plaque psoriasis*. *New England Journal of Medicine*, 2021. **385**(2): p. 142-152.
195. Thapar, M., M. Patel, and K. Gordon, *Bimekizumab for the treatment of psoriasis*. *Immunotherapy*, 2024. **16**(7): p. 431-446.
196. Kalkan, G., *Comorbidities in psoriasis: The recognition of psoriasis as a systemic disease and current management*. *Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology*, 2017. **51**(3).

197. Kimball, A.B., et al., *National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2008. **58**(6): p. 1031-1042.
198. Grundy, S.M., et al., *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement*. Circulation, 2005. **112**(17): p. 2735-2752.
199. Armstrong, A.W., C.T. Harskamp, and E.J. Armstrong, *Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2013. **68**(4): p. 654-662.
200. Fortune, D., et al., *A cognitive-behavioural symptom management programme as an adjunct in psoriasis therapy*. British Journal of Dermatology, 2002. **146**(3): p. 458-465.
201. Ni, C. and M.W. Chiu, *Psoriasis and comorbidities: links and risks*. Clinical, cosmetic and investigational dermatology, 2014: p. 119-132.
202. Armstrong, A.W., et al., *Psoriasis and hypertension severity: results from a case-control study*. PLoS One, 2011. **6**(3): p. e18227.
203. Gerdes, S., M. Rostami-Yazdi, and U. Mrowietz, *Adipokines and psoriasis*. Experimental dermatology, 2011. **20**(2): p. 81-87.
204. Naldi, L., et al., *Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis: evidence from the Psocare project*. Dermatology, 2008. **217**(4): p. 365-373.
205. Salihbegovic, E.M., N. Kurtalic, and E. Omerkic, *Smoking cigarettes and consuming alcohol in patients with psoriasis*. Materia socio-medica, 2021. **33**(1): p. 30.
206. Robinson Jr, D., et al., *Co-occurrence and comorbidities in patients with immune-mediated inflammatory disorders: an exploration using US healthcare claims data, 2001–2002*. Current medical research and opinion, 2006. **22**(5): p. 989-1000.
207. Christophers, E., *Comorbidities in psoriasis*. Clinics in dermatology, 2007. **25**(6): p. 529-534.
208. Prodanovich, S., et al., *Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality*. Archives of dermatology, 2009. **145**(6): p. 700-703.
209. Gelfand, J.M., et al., *Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis*. Jama, 2006. **296**(14): p. 1735-1741.

210. Boehncke, W.H., et al., *The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity*. *Experimental dermatology*, 2011. **20**(4): p. 303-307.
211. Prodanovich, S., F. Ma, and R. Kirsner. *Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis*. in *JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY*. 2004. BLACKWELL PUBLISHING INC 350 MAIN ST, MALDEN, MA 02148 USA.
212. Wu, J.J. and K.-Y.T. Poon, *Association of gender, tumor necrosis factor inhibitor therapy, and myocardial infarction risk in patients with psoriasis*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2013. **69**(4): p. 650-651.
213. Liver, E.A.f.t.S.o.T., *European Association for the Study of Diabetes (EASD) European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. *J. Hepatol*, 2016. **64**(6): p. 1388-1402.
214. Eslam, M. and J. George, *Reply to: correspondence regarding "A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement": bringing evidence to the NAFLD-MAFLD debate*. *Journal of Hepatology*, 2020. **73**(6): p. 1575.
215. Chalasani, N., et al., *The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases*. *Hepatology*, 2018. **67**(1): p. 328-357.
216. McClain, C.J., et al., *Mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis*. *Alcohol*, 2004. **34**(1): p. 67-79.
217. GÖREN, B. and T. FEN, *Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı*. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2005. **25**(6): p. 841-850.
218. Chin, J.L., et al., *Non-invasive markers of liver fibrosis: adjuncts or alternatives to liver biopsy?* *Frontiers in pharmacology*, 2016. **7**: p. 159.
219. Abedini, R., et al., *Patients with psoriasis are at a higher risk of developing nonalcoholic fatty liver disease*. *Clinical and experimental dermatology*, 2015. **40**(7): p. 722-727.
220. Roberts, K., et al., *The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2015. **41**(3): p. 293-300.

221. Miele, L., et al., *Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis*. Journal of hepatology, 2009. **51**(4): p. 778-786.
222. Voort, E., et al., *Increased prevalence of advanced liver fibrosis in patients with psoriasis: a cross-sectional analysis from the Rotterdam Study*. Acta dermatovenereologica, 2016. **96**(2): p. 213-217.
223. Mantovani, A., et al., *Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: a novel hepato-dermal axis?* International journal of molecular sciences, 2016. **17**(2): p. 217.
224. Prussick, R. and L. Miele, *Nonalcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a consequence of systemic inflammatory burden?* British Journal of Dermatology, 2018. **179**(1): p. 16-29.
225. Carstensen, E.L., K.J. Parker, and R.M. Lerner, *Elastography in the management of liver disease*. Ultrasound in medicine & biology, 2008. **34**(10): p. 1535-1546.
226. Ferraioli, G. and D. Roccarina, *Update on the role of elastography in liver disease*. Therapeutic advances in gastroenterology, 2022. **15**: p. 17562848221140657.
227. Gu, Z., Z. Li, and X. Zhang, *Prevalence and determinants of nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis in patients with psoriasis vulgaris: A retrospective study*. Dermatologica Sinica, 2025: p. 10.4103.
228. Morita, T., et al., *Effects of Biologics on Fibrosis-4 Index in Patients with Psoriasis*. Journal of Nippon Medical School, 2025. **92**(1): p. 88-96.
229. Vilarrasa, E., *Dosis acumulada de metotrexato y fibrosis hepática en pacientes con psoriasis: cuantificación mediante elastografía transitoria*. 2023, Universitat Autònoma de Barcelona.
230. Naldi, L., *Psoriasis and smoking: links and risks*. Psoriasis: Targets and Therapy, 2016: p. 65-71.
231. Armstrong, A., et al., *Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis*. British journal of dermatology, 2014. **170**(2): p. 304-314.
232. Chavez-Tapia, N.C., et al., *Predictors for liver fibrosis in non-alcoholic patients with psoriatic diseases: A multicenter cross sectional-study*. Plos one, 2024. **19**(4): p. e0290632.
233. Askin, O., et al., *Relationship of psoriatic arthritis with nail and scalp involvement in Turkish psoriasis patients: Multicentered cross-sectional study*. Medicine, 2024. **103**(29): p. e38832.

234. Schons, K.R.R., et al., *Nail involvement in adult patients with plaque-type psoriasis: prevalence and clinical features*. Anais brasileiros de dermatologia, 2015. **90**: p. 314-319.
235. Topaloğlu Demir, F., et al., *Clinical course of psoriasis patients that discontinued biologics during the COVID-19 pandemic*. Journal of Cosmetic Dermatology, 2023. **22**(3): p. 722-731.
236. Li, Z., et al., *The incidence of metabolic syndrome in psoriasis patients and its correlation with disease activity: a systematic review and meta-analysis*. Frontiers in Medicine, 2025. **12**: p. 1593003.
237. Etgü, F. and E. Dervis, *Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis vulgaris: A hospital-based cross-sectional study*. Cureus, 2024. **16**(8).
238. Yongpisarn, T., et al., *Liver fibrosis prevalence and risk factors in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis*. Frontiers in Medicine, 2022. **9**: p. 1068157.
239. Carrascosa, J., et al., *Methotrexate in moderate to severe psoriasis: review of the literature and expert recommendations*. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition), 2016. **107**(3): p. 194-206.
240. Maybury, C., et al., *Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: a systematic review of observational studies*. British Journal of Dermatology, 2014. **171**(1): p. 17-29.
241. Yongpisarn, T., K. Thadanipon, and P. Rattanakaemakorn, *Effect of Methotrexate Discontinuation on Psoriatic Patients with Significant Liver Fibrosis*. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, 2025: p. 2315-2321.
242. Mahajan, R., et al., *Metabolic syndrome and female gender, but not methotrexate, are the important associations of significant liver fibrosis in patients with moderate-to-severe psoriasis as detected by transient elastography*. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, 2020. **86**: p. 649.
243. Pongpit, J., et al., *Liver stiffness measurement in psoriasis: do metabolic or disease factors play the important role?* BioMed Research International, 2016. **2016**(1): p. 7963972.
244. Wong, C.S., et al., *Detection of significant liver fibrosis in Chinese psoriasis patients receiving methotrexate: a comparison between transient elastography and liver histology*. Hong Kong Medical Journal, 2024. **30**(2): p. 110.

245. Ataseven, A., et al., *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): p. 1091-1096.
246. Jiang, Z., et al., *Platelet activation: a promoter for psoriasis and its comorbidity, cardiovascular disease*. Frontiers in Immunology, 2023. **14**: p. 1238647.
247. Magdaleno-Tapial, J., et al., *Prevalence of non-alcoholic fatty liver and liver fibrosis in patients with moderate–severe psoriasis: A cross-sectional cohort study*. Australasian Journal of Dermatology, 2020. **61**(2): p. 105-109.
248. Daudén, E., et al., *Long-term safety of nine systemic medications for psoriasis: A cohort study using the Spanish Registry of Adverse Events for Biological Therapy in Dermatological Diseases (BIOBADADERM) Registry*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2020. **83**(1): p. 139-150.
249. Magdaleno-Tapial, J., et al., *Can secukinumab improve liver fibrosis? A pilot prospective study of 10 psoriatic patients*. Dermatologic Therapy, 2021. **34**(5).
250. Lukoviek, V., et al., *18292 Fibrosis-4 index in psoriasis patients treated with methotrexate before cosentyx: a descriptive study*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2020. **83**(6): p. AB209.
251. Takeshima, R., et al., *Interleukin-23 inhibitors decrease Fibrosis-4 index in psoriasis patients with elevated Fibrosis-4 index but not interleukin-17 inhibitors*. The Journal of Dermatology, 2024. **51**(9): p. 1216-1224.
252. Marsh, R.L., et al., *Utility and limitations of transient elastography to monitor hepatic steatosis, hepatic fibrosis, and methotrexate-associated hepatic disease in psoriasis: a systematic review*. The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology, 2021. **14**(12): p. 24.
253. Shan, R., et al., *Influencing factors of transient elastography in detecting liver stiffness*. Experimental and therapeutic medicine, 2016. **12**(4): p. 2302-2306.
254. Xiao, G., et al., *Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis*. Hepatology, 2017. **66**(5): p. 1486-1501.
255. Dietrich, C.F., et al., *EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, update 2017 (long version)*. Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound, 2017. **38**(04): p. e16-e47.

256. Gisondi, P., E. Barba, and G. Girolomoni, *Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score in patients with psoriasis*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2016. **30**(2): p. 282-287.
257. Aksoy, A.N., et al. *Vibration-controlled transient elastography for non-invasive screening of liver fibrosis and steatosis in Turkish patients with psoriasis: A cross-sectional study*. in *Hepatology Forum*. 2024.
258. Narayanasamy, K., et al., *Relationship between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny, 2016. **11**(4): p. 263-269.
259. Wong, G.L.H., et al., *Association between anthropometric parameters and measurements of liver stiffness by transient elastography*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2013. **11**(3): p. 295-302. e3.
260. Sağlam, N.Ö., et al., *The performance of shear wave elastography on evaluating liver changes in obese and overweight children*. The Turkish Journal of Pediatrics, 2021. **63**(4): p. 575-583.
261. Zhang, Y., et al., *Evaluation of the inflammatory parameters as potential biomarkers of systemic inflammation extent and the disease severity in psoriasis patients*. Archives of Dermatological Research, 2024. **316**(6): p. 229.