

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

PSORİASİS TEDAVİ YANITININ HLA-Cw6 ALELİ İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Berkay TEMEL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Esra ADIŞEN

ANKARA 2020

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

PSORİASİS TEDAVİ YANITININ HLA-Cw6 ALELİ İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berkay TEMEL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Esra ADIŞEN

ANKARA 2020

TEŞEKKÜR

Dermatoloji ihtisasım boyunca ve tez aşamasının her anında desteğini ve ilgisini esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Esra Adışen başta olmak üzere, kendilerinden eğitim aldığım ve birlikte çalıştığım için çok şanslı hissettiğim Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı saygıdeğer tüm öğretim görevlilerine,

İhtisasım boyunca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum asistan ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Tez konusunda yardımlarını esirgemeyen sayın Dr. Dilek Yapar’a ve Doç.Dr. Sevim Gönen’e

Bugünlere ulaşmamda büyük emekleri olan rol modellerim annem Neşe Temel ve babam Muzaffer Temel’e

Tez dönemi boyunca manevi desteğiyle yanımda olan değerli eşim Esra Temel’e

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Berkay Temel

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TARİHÇE	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.3. ETİYOLOJİ	4
2.3.1. Genetik Özellikler	4
2.3.2. Tetikleyici Faktörler.....	8
2.4. PATOGENEZ	11
2.5. KLİNİK.....	14
2.5.1. Kronik Plak Psoriasis	14
2.5.2. Guttat Psoriasis	15
2.5.3. Eritrodermik Psoriasis.....	15
2.5.4. Palmoplantar Psoriasis	15
2.5.5. Psoriatik Tırnak.....	16
2.5.6. Psoriatik Artrit	16
2.5.7. İnvers (Fleksural/ İntertrijinöz) Psoriasis.....	17
2.5.8. Sebopsoriasis.....	18
2.5.9. Napkin Psoriasis.....	18
2.5.10. Generalize Püstüler Psoriasis	18
2.5.11. İmpetigo Herpetiformis.....	19
2.5.12. Lokalize Püstüler Psoriasis	19
2.6. PSORİASİS VE KOMORBİDİTELER.....	19
2.6.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklar ve Otoimmün Hastalıklar.....	20
2.6.2. Enfeksiyonlar	20
2.6.3. Malignite	20
2.6.4. Metabolik Sendrom.....	20
2.6.5. Kardiyovasküler Hastalıklar	21
2.6.6. Hepatobiliyer Hastalıklar	21
2.6.7. Psikolojik Rahatsızlıklar	21
2.7. TANI.....	21
2.7.1. Ayırıcı Tanı.....	22
2.8. HİSTOPATOLOJİ	23

2.9. TEDAVİ.....	24
2.9.1. Topikal Tedavi	25
2.9.2. Sistemik Tedaviler	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. OLGU SEÇİMİ.....	38
3.2. ÇALIŞMA YÖNTEMİ	38
3.3. GENETİK ANALİZ	39
3.4. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ.....	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR, HASTALIK ÖZELLİKLERİ.....	41
4.2. TEDAVİ AJANLARI VE YANITLARI	43
4.3. HLA-Cw6 VE DEĞİŞKENLER.....	46
4.4. TEDAVİ AJANI YANITI VE HLA-Cw6	47
4.4.1. Konvansiyonel Ajanlar ve HLA-Cw6.....	47
4.4.2. Biyolojik Ajanlar ve HLA-Cw6.....	49
4.4.3. Biyolojik Ajanlar ve Konvansiyonel Ajanların Tedavi Yanıtlarının HLA-Cw6 İlişkisi Yönünden Karşılaştırılması.....	50
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR.....	65
7. KAYNAKLAR	69
8. ÖZET	88
9. SUMMARY	90

KISALTMALAR VE SİMGELER

ADA: Adalimumab

ETA: Etanersept

IFX: İnfliksimab

UST: Ustekinumab

SEK: Sekukinumab

ADAMTS (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs):
Disintegrin Benzeri Metalloproteinaz ve Trombospondin Motifleri

Ark.: Arkadaş

cAMP (Cyclic adenosine monophosphate): Siklik adenzin monofosfat

CD (Cluster of differentiation): Başkalaşım Kümesi

Dk: Dakika

DNA/RNA: Deoksi/ribo nükleik asit

DYKİ: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi

HLA (Human Leucocyte antigen): İnsan Lökosit Antijen

HSP (Heat Shock Protein): Isı Şok Proteini

ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1): Hücre İçi Adezyon Molekülü-1

İFN: İnterferon

İL: İnterlökin

LL-37: Katelisidin

M.Ö: Milattan önce

Maks: Maksimum

MED: Minimal Eritem Dozu

MHC (Major histocompatibility complex): Majör Histokompatibilite Kompleksi

Min: Minimum

NK (Natural killer): Doğal Öldürücü Hücreler

PAŞİ: Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi

PsA: Psoriatik Artrit

PSORS (Psoriasis susceptibility): Psoriasis Duyarlılık

PUVA: Psoralen Ultraviyole A

ROR (Retinoic asid related orphan reseptor): Retinoik Asit İlişkili Artık Reseptör

Sn: Saniye

STAT (Signal transducer and activator of transcription): Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü

Th: T Yardımcı Hücreler

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

UVB: Ultraviyole B

VKİ: Vücut kitle indeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Psoriasis İlişkili Gen Yerleşim ve Lokalizasyonları.....	5
Tablo 2. Psoriasis Hastalarında HLA-Cw6(+)'liğinin Biyolojik Ajanlarla Tedavi Yanıtına Etkisi	7
Tablo 3. Çalışmanın Demografik Özellikleri.....	42
Tablo 4. Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar	42
Tablo 5. Tedavi Ajanları ve Tedavi Sıralamaları.....	44
Tablo 6. Olguların Kullandıkları İlaçlar ve Bu İlaçlarla Sağlanan 12.hafta PAŞİ75	45
Tablo 7. Konvansiyonel ve Biyolojik İlaçlarla Elde Edilen 12.hafta PAŞİ75	45
Tablo 8. HLA-Cw6 ve Değişkenlerin İlişkisi	47
Tablo 9. Tüm Tedavi Ajanlarının 12.hafta PAŞİ75 Oranları ve HLA-Cw6 İlişkisi	48
Tablo 10. Konvansiyonel ve Biyolojik Tedavi Yanıtları ile HLA-Cw6 ilişkisi	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Hastaların HLA-Cw6 Dağılımı.....	43
Şekil 2. Konvansiyonel ve Biyolojik Tedavi Yanıtları ile HLA-Cw6 ilişkisi	51

1. GİRİŞ

Psoriasis, dünya nüfusunun yaklaşık %2-3'ünü etkileyen, ataklarla ve remisyon dönemleri ile seyreden, kronik, inflamasyonla karakterize sistemik bir hastalıktır (1).

Psoriasisin hem immün fonksiyonlarda hem de keratinosit biyolojisinde yer alan genlerdeki polimorfizmin neden olduğu poligenik bir hastalık olduğu ileri sürülmektedir. Psoriasis patogenezinde rol oynayan genetik ve çevresel faktörler sonucu keratinositler ve dendritik hücreler gibi immün sistem elemanlarının aktivasyonu ve T hücrelerinin uyarılması gerçekleşir. İL-12 ve İL-23 gibi bazı sitokinlerin etkisiyle Th1 ve Th17 gibi bazı T hücre subpopülasyonları gelişir. Bunlar da TNF- α , İL-17 ve İL-22 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını sağlarlar. Adezyon molekülleri ve diğer mediatörlerin salgılanması psoriasisteki inflamatuvar sürecin artmasına yol açar. Bu kaskadın sonucunda, nötrofil göçü meydana gelir. Proliferatif aktivitenin artması ve keratinositlerin anormal maturasyonu, psoriasis için karakteristik olan hiperkeratoza veya parakeratoza yol açar (2).

Psoriasise yatkınlıkla ilişkili olduğu keşfedilen ilk gen, PSORS1'de kromozom 6p21.3 pozisyonunda bulunan HLA-Cw6'dır. HLA-Cw6 aleli ile psoriasis arasında kuvvetli birliktelik vardır. Bu alelin heterozigot taşıyıcılarında, psoriasis gelişme riski 9 kat, homozigot taşıyıcıları ise 23 kat kadar artmıştır (2). İlk kez 1985'de Henseler ve Christophers HLA-Cw6(+)'liğinin psoriasisin klinik bulguları aynı fakat seyirleri, başlangıç yaşları, patogenetik mekanizmaları ve genetik özellikleri farklı Tip 1 ve Tip 2 psoriasis şeklinde iki tipi olduğunu ileri sürmüşlerdir (3). Sonraki yıllardaki çalışmalarda da HLA-Cw6(+)'liğinin hastalık ile ilişkisini destekleyen veriler elde edilmiştir. HLA-Cw6'nın dünya genelinde prevalansı %14.1 ile 59.1 arasındadır ancak psoriasis hastaları arasında %10.5 ile %77.4 arasındadır. HLA-Cw6(+) olan psoriasis

olguları Asya ırkından çok beyaz ırka mensuptur. Psoriasis ve HLA-Cw6 arasındaki güçlü alelik ilişkiler vaka kontrol çalışmalarında da gösterilmiştir. Veriler, genç başlangıçlı ve aile öyküsü olan psoriasiste önemine işaret etmektedir (4).

Psoriasis yaşam için çoğu zaman ciddi bir tehdit oluşturmamasına rağmen hastanın yaşam kalitesinin bozulması nedeniyle değişen ölçüde psikososyal yük oluşturmaktadır. Psoriasis tedavisi ile geline nokta şifadan bahsetmek mümkün değildir, bununla birlikte tedavi ile lezyonların kaybolması, kronik sistemik inflamasyonun ortadan kaldırılması ve hastanın remisyonda kalmasının sağlanması amaçlanmaktadır. Psoriasis tedavisinde biyolojik ajanların da geliştirilmesiyle birlikte tedavi seçeneği sayısı belirgin olarak artmıştır. Tedavi seçeneklerindeki bu artış, optimal tedavi ajanının seçimine yardımcı olacak biyobelirteçlerin araştırılmasını sağlamıştır (5-8). Bu biyobelirteçlerden en bilineni HLA-Cw6'dır. Tedavilerin bireyselleştirilmesi ve tedavi yanıtının öngörülmesine yönelik biyolojik ajan araştırmalarında HLA-Cw6(+)'liğinin tedavi yanıtı ile ilişkisine yönelik sonuçlar elde edilmektedir. Bu bilgilerden yola çıkarak biz çalışmamızda psoriasisli hastalarımızın klinik demografik özelliklerinin ve tedavilerinde kullandığımız ilaçlarla elde ettiğimiz tedavi yanıtlarının HLA-Cw6 ile ilişkisini araştırdık. Çalışmamızın amacı, takip ettiğimiz psoriasis hastalarının kullandıkları farklı tedavi ajanlarına yanıtlarıyla, HLA-Cw6(+)'liğinin ilişkisi olup olmadığını ortaya koymaktır. Bulgularımız HLA-Cw6(+) hastalarda belli ajanlarla tedavi yanıtının daha iyi olacağını işaret ederse, bu veri HLA-Cw6(+) hastalarda belli ajanları seçmemize yönlendirecek ve gelecekte psoriasis tedavisini daha iyi planlamamıza olanak tanıyacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Psoriasis, ataklarla ve remisyon dönemleri ile seyreden kronik inflamatuvar sistemik bir hastalık olup, prevalansı %1.5-2'dir. Psoriasis patogeneğinde genetik ve çevresel faktörler rol oynar (9).

Psoriasise eklem tutulumu ve değişik oranlarda da metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, psikiyatrik bozukluklar, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi komorbiditeler de eşlik edebilir. Şiddetli psoriasis hastalarında mortalite riskinin artmış olduğu da bilinmektedir (9).

2.1. TARİHÇE

Hipokrat (M.Ö. 460-377) yaptığı sınıflandırmada "lopoi" başlığı altında kuru ve kepekli hastalıkları tanımlamıştır (10).

"Psora" kelimesi ilk defa Galen tarafından M.Ö. 129-99 arasında kullanılmıştır. 1809 yılında Robert Willan psoriasisi spesifik bir antite olarak doğru şekilde tanımlamıştır. 1841 yılında Ferdinand von Hebra ise uzun yıllar lepra hastalığı ile karıştırılan psoriasis, lepra hastalığı ile ilişkili olmayan özgün bir antite olduğunu bildirmiştir. 1879 yılında travma ile sağlam deri alanlarında psoriasis lezyonlarının oluşumunun tetiklendiği Heinrich Koebner tarafından bildirilmiştir (10).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Psoriasis prevalansı coğrafik ve bölgesel faktörlere bağlı olarak değişmekle birlikte genel olarak dünya nüfusunun %2-5'i arasındadır. Psoriasis prevalansı genel olarak soğuk kuzey iklimlerde, tropikal bölgelere göre daha yüksektir. En yüksek prevalans Norveç'tedir. Psoriasis başlangıç yaşı, bebeklikten 80'li yaşlara kadar

değişebilir. Başlangıç yaşı olarak 2.-3. dekat ve 5.-6. dekat olmak üzere iki pik bildirilmiştir (11).

Psoriasis, başlangıç yaşına bağlı olarak; 40 yaşın altında başlayan hastalık Tip 1 psoriasis; 40 yaşın üstünde başlayan hastalık ise Tip 2 psoriasis olarak sınıflandırılmıştır. Tip 1 psoriasisde daha yüksek oranda aile öyküsü bulunur ve HLA-Cw6, HLA-B57 ve HLA-DR7 ile daha çok ilişkili olup, tedaviye daha dirençlidir (12).

2.3. ETİYOLOJİ

Psoriasis vulgaris etiyolojisi hakkında yapılan çalışmalar psoriasisin, genetik yatkınlığı olan kişilerde, çeşitli çevresel faktörlerin tetiklediği inflamatuvar yanıt sonucu artmış keratinosit proliferasyonu ile karakterize kompleks multifaktöriyel bir hastalık olduğunu desteklemektedir (13).

2.3.1. Genetik Özellikler

Psoriasisde aile anamnezinin pozitifliği çeşitli çalışmalarda %10-33 arasında bulunmaktadır. Anne ve babasında psoriasis bulunması halinde hastalığın çocuklarda ortaya çıkma oranı %15-25 arasında değişmektedir. Anne ve babasında hastalığın bulunmaması durumunda diğer kardeşlerde psoriasis görülme oranı %7-8 olmaktadır (14).

Monozigot ve dizigot ikizler arasındaki uyum oranlarının analizi, genetik faktörlerin bir hastalık üzerindeki etkisini incelemeye kullanılan bir metottur. Farber ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada monozigot ikizlerin, dizigot ikizlerden psoriasis açısından daha yüksek oranda uyumlu olduğunu ortaya koymuşlardır (15).

Psoriasisin hem immün fonksiyonlarda yer alan hem de keratinosit biyolojisinde yer alan genlerdeki polimorfizmin neden olduğu poligenik bir hastalık olduğu ileri sürülmüştür. Psoriasise yatkınlığa yol açan genleri barındırdığı düşünülen kromozom alanları başlangıçta PSORS (psoriasis duyarlılık) lokusu olarak adlandırılmıştır. Esas olarak etkilenen psoriasisli ailelerinin bağlantı analizi ile tespit edilen en az 12 farklı PSORS lokusu vardır. Tüm genomu kapsayan bağlantı taramalarına dayanılarak birçok aday gen kadar birtakım şüpheli lokuslar (Tablo-1) tanımlanmıştır (16).

Tablo 1. Psoriasis ilişkili Gen Yerleşim ve Lokalizasyonları

Gen Yerleşimi	Kromozomal Lokalizasyonu
PSORS1	6p21.3
PSORS2	17q25
PSORS3	4q32-35
PSORS4	1-q21
PSORS5	3q21
PSORS6	19p13-q13
PSORS7	1p35-35
PSORS8	16q12-13
PSORS9	4q31-34
PSORSASI	16q12

Psoriasis duyarlılığı ile önemli ölçüde ilişkili olduğu keşfedilen ilk gen, PSORS1'de kromozom 6p21.3 pozisyonunda bulunan HLA-Cw6'dır. Tüm dünya genelinde HLA-Cw6 alel sıklığı %14.1 ile %59.1 arasındadır. Psoriasis hastalarında ise bu oran genellikle daha yüksektir ve %10.5 ile %77.2 arasındadır (17,18). HLA antijenleri, insan hücrelerinin yüzey antijenleridir ve karşılığı olan kromozom bölgesine major histocompatibility complex (MHC) denir. 6. kromozomun kısa

kolunda yerleşirler. Tek HLA antijeni (HLA-B27) ile birliktelik gösteren reaktif artrit gibi bazı hastalıkların aksine psoriasis HLA-B13, HLA-B17, HLA-B37 ve HLA-Bw16 gibi farklı HLA antijenleri ile birliktelik gösterir. Son çalışmalar bu birlikteliklerin HLA-Cw6 birlikteliğine ikincil olduğunu göstermiştir (19,20). HLA-C, HLA sınıf I ağır zincir reseptörlerine aittir. C reseptörü, bir HLA-C olgun gen ürünü ve β 2-mikroglobülinden oluşan bir heterodimerdir. Olgun C zinciri, membrana bağlanır. HLA-C gibi HLA Klas I molekülleri hemen hemen tüm hücrelerde eksprese edilir ve sonradan oluşan peptitlerin bağışıklık sistemine küçük peptitler halinde sunumunda rol alır (21).

1985'de Henseler ve Christophers psoriasisde başlangıç yaşıyla doku antijenleri arasında saptanan bazı ilişkilere dayanarak psoriasisin klinik bulguları aynı fakat seyirleri, başlangıç yaşları, patogenetik mekanizmaları ve genetik özellikleri farklı iki tipi olduğunu ileri sürmüşlerdir (3). Tip I psoriasis; erken başlangıç, şiddetli klinik seyir, sık relaps, familyal özellik ve HLA-Cw6, DR7, B13, B57 ile sıklıkla birliktelik göstermektedir. Avrupa ülkelerinde yapılan 115 hastanın katıldığı bir çalışmada hastalarda %76 oranında HLA-Cw6(+)'liği ve psoriasisin erken yaşta başladığı saptanmıştır (22). HLA-Cw6(+) psoriasisin genetik yatkınlık ile ilişkisi ve patogeneizindeki fonksiyonuna yönelik araştırmalarla birlikte psoriasis tedavi ajanlarının bu aleli taşıyan hastalardaki etkinliğinin de farklı olabileceğini gösteren verilere ulaşılmıştır (Tablo-2). Bu nedenle de HLA-Cw6 sadece genetik değil farmakogenetik bir marker olarak da değerlendirilmektedir (23-40). Tip II psoriasis de ise geç başlangıç, aile öyküsünün olmaması, HLA-Cw2 ve B27 ile birliktelik görülmektedir. HLA-B27 özellikle püstüler psoriasis, Hallopeau'nun akrodermatitis kontinuası ve aksiyel tutulum gösteren psoriatik artrit olgularında,

HLA-B13 ve HLA-B17 ise eritrodermik psoriasis ve çocuk hastalardaki guttat psoriasisle ilişkili bulunmuştur (41).

Psoriasis ile HLA-B13, HLA-B17, HLA-B37 ve HLA-Bw16 gibi genlerin birlikteliği sadece genetik yatkınlığın bir kısmını açıklamaktadır. Diğer belirleyici genlerin MHC'nin farklı komponentleriyle ilişkide olduğu düşünülmektedir. 6. kromozom üzerinde kompleman ile HLA antijenleri arasında yer alan TNF- α , HSP 60 gibi genlerdeki yapısal farklılıklar ve ekspresyonlarındaki değişikliğin genetik yatkınlıkta rol oynayabileceği de düşünülmektedir (42).

Tablo 2. Psoriasis Hastalarında HLA-Cw6(+)'liğin Biyolojik Ajanlarla Tedavi Yanıtına Etkisi

Çalışma Yazarı (Yayın yılı)	Hasta Sayısı(n)	Araştırılan Genler	Biyolojik Ajanlar	Sonlanım Noktası	HLA-CW6 Taşıyıcılık Durumunun Tedavi Yanıtına Etkisi
Chiu ve ark. ²³ (2012)	199	HLA-B, HLA-C	ETA, UST	PAŞİ50	Etki Yok
Gallo ve ark. ²⁴ (2013)	109	HLA-C, TNFA, IL12B, IL23R	ADA, ETA, INF	PAŞİ50, PAŞİ75 PAŞİ90	Tedavi yanıtı düşük
Talamonti ve ark. ²⁵ (2013)	51	HLA-C, TNFAIP3, LCE3B/3C	UST	PAŞİ50, PAŞİ75 PAŞİ90	Tedavi yanıtı yüksek
Talamonti ve ark. ²⁶ (2013)	123	HLA-C	ETA, INF	PAŞİ75 PAŞİ90	Etki Yok
Chiu ve ark. ²⁷ (2014)	66	HLA-C	UST	PAŞİ50, PAŞİ75 PAŞİ90	Tedavi yanıtı yüksek
Ryan ve ark. ²⁸ (2014)	138	HLA-C, KIR 2DL1, KIR 2DS1, KIR 3DL1, KIR SDS1	ADA, ETA	PAŞİ75	Etki Yok
Batalla ve ark. ²⁹ (2015)	116	HLA-C, LCE3B/3C	ADA, ETA, INF	PAŞİ50 PAŞİ75	Tedavi yanıtı yüksek
Coto-Segura ve ark. ³⁰ (2015)	116	HLA-C, CDKAL1	ETA, INF	PAŞİ75	Etki Yok
Caldarola ve ark. ³¹ (2016)	96	HLA-C, NFKB1, NFKBIA	ETA	PAŞİ75	Etki Yok
Coto-Segura ve ark. ³² (2016)	116	HLA-C, LCE3B/3C, CARD14	ADA, ETA, INF	PAŞİ75	Tedavi yanıtı yüksek
Li ve ark. ³³ (2016)	601	HLA-C	UST	PAŞİ75	Tedavi yanıtı yüksek
Galluzzo ve ark. ³⁴ (2016)	64	HLA-C, IL6, IL12B, IL23R, TNFAIP3, LCE3B/3C	UST	PAŞİ75	Tedavi yanıtı yüksek
Talamonti ve ark. ³⁵ (2016)	134	HLA-C	UST	PAŞİ 75	Tedavi yanıtı yüksek
Talamonti ve ark. ³⁶ (2017)	123	HLA-C	ADA	PAŞİ50 PAŞİ75	Tedavi yanıtı yüksek
Costanzo ve ark. ³⁷ (2018)	434	HLA-C	SEK	PAŞİ75	Etki Yok
Arzengruber ve ark. ³⁸ (2018)	18	HLA-C	SEK	PAŞİ75	Etki Yok
Papini ve ark. ³⁹ (2019)	553	HLA-C	SEK	PAŞİ75	Etki Yok
Coto-Segura ve ark. ⁴⁰ (2019)	169	NF- κ B, HLA-C	ADA	PAŞİ75	Tedavi yanıtı yüksek

2.3.2. Tetikleyici Faktörler

Psoriasisli olgular; travma, ultraviyole, kimyasallar, enfeksiyonlar, ilaçlar, sigara, alkol ve psikolojik stres benzeri mevcut ekzojen ve endojen bazı faktörler ile tetiklenebilmektedir (43).

2.3.2.1. Enfeksiyon

Streptokoksik boğaz enfeksiyonları, guttat psoriasisle yakın ilişkilidir. Helikobakter pilori, Malassesia türleri, Candida albicans, papillomavirüsler, retrovirüsler ve insan immünyetmezlik virüsü psoriasis gelişimini tetikleyen patojenler arasındadır (44).

2.3.2.2. İlaçlar

Psoriasisin başlanması ve şiddetlenmesinde pek çok ilacın rolü vardır. Bu ilaçlar arasında; beta blokörler, lityum tuzları, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, amoksisilin, ampisilin, klorokin, nonsteroidal anti-inflamataur ajanlar, penisilin, interferon, interlökinler, granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör, anti-TNF- α ajanlar, klonidin, amiodaron, tetrasiklin, doksisisiklin, altın, kinidin, imikimod, fluoksetin, simetidin, gemfibrozil, fluoksetin, karbamezepin ve olanzapin bulunmaktadır (45).

2.3.2.3. Alkol ve Sigara

Psoriasisli hastalarda alkol ve sigara tüketimi sık görülmektedir. Alkol kullanan hastalarda psoriasisin daha sık geliştiği ve alkol kullanmayanlara göre daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir (46).

Sigara kullanımında da psoriasis gelişme riski normal popülasyona göre artmıştır ve bu artışın özellikle kadınlarda ve püstüler formda daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Psoriasis gelişme riskinin sigara içen ve alkol kullanan hastalarda, sigara içmeyen ve alkol kullanmayan hastalara göre 2 kat, aile hikayesi olan ve sigara içen kişilerde sigara içmeyen kişilere göre 9 kat arttığı bildirilmiştir (47).

2.3.2.4. Emosyonel Stres

Psoriasis, psikokutanöz hastalıklar grubunda sınıflandırılmaktadır. Al'Abadie ve ark.'larının yaptıkları çalışmada psikolojik stresin hastaların %44'ünde psoriasisin başlamasında, %88'inde ise lezyonlarının şiddetlenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (48).

Psoriasis, bağımsız olarak depresyonla ilişkili bulunmuştur. Psoriasiste bozulmuş yaşam kalitesi, kaşıntı, sosyal damgalanma, eklem bulguları ve tedaviye uyumsuzluk da depresyona katkıda bulunan faktörler arasındadır. Psoriasisli hastalarda normal popülasyona ve diğer kronik hastalara göre suicidal düşüncenin iki kat daha fazla olduğu görülmektedir (49).

2.3.2.5. Travma

Psoriasisli olgularda fiziksel travmalar, yanıklar, böcek ısırıkları, cerrahi insizyonlar, alerjik reaksiyonlar, irritasyon ve radyasyon maruziyeti lezyon gelişimini tetikleyebilmektedir. Köbner fenomeni olarak da bilinen bu durum, psoriasis olan hastaların %25'inde görülmektedir (50,51).

2.3.2.6. Diyet

Diyetin psoriasis etiyolojisi ve patogenezinde rol alan faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. Psoriasis ile obezite ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir (52).

Naldi ve ark.'ları vücut kitle indeksi (VKİ) değerinde orta düzeyde meydana gelen artışın, psoriasis riskinde hafif dereceli artışa neden olduğu ve VKİ'nin 29'dan fazla olması durumunda psoriasis gelişme riskinin en az 2 kat arttığını bildirmişlerdir (47).

Obez psoriasis hastalarında, düşük kalorili diyetin metabolik profili düzelttiği, tedavi yanıtını artırdığı, hastalığın prognozuna olumlu etkide bulunduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (53).

Balık yağı, C vitamini, beta karoten, selenyum, B12 vitamin ve D vitaminin de tedaviye olumlu etkisi olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Antigliadin antikoru pozitif olan psoriasis hastalarına üç aylık süreyle verilen glutenden fakir diyetin lezyonların şiddetinde gerileme sağladığı gösterilmiştir (54).

2.3.2.6. Ultraviyole

Ultraviyole maruziyeti genellikle psoriasisli hastalarda olumlu etki göstermekle birlikte, kronik plak tip psoriasis hastalarının %5-20'sinde ultraviyole maruziyeti ile mevcut lezyonlarda şiddetlenme olmaktadır (54).

Kadın hastalarda, Tip 1 deri tipine sahip olan, aile öyküsü olan, hastalığı erken yaşta başlayan ve HLA-Cw6(+)'liği saptanan olgularda psoriasisin ultraviyole ile şiddetlenmesinin daha sık görüldüğü bildirilmektedir (55).

2.4. PATOGENEZ

Psoriasis, başlıca interfoliküler epidermisi etkilediği için önceleri keratinositlerde var olan biyokimyasal veya hücresel bozukluğa bağlı epidermal bir hastalık olduğu kabul ediliyordu. 1970-1980'lerde ise cAMP, fosfolipaz C, poliaminler ve transforme edici büyüme faktörlerini içeren birtakım biyokimyasal mediyatör, enzim ve yolaklardaki anormallikler suçlanmaktaydı (56).

1980 ve 2000 yılları arasındaki çalışmaların, lenfosit inhibisyonuyla psoriasis lezyonlarındaki iyileşmeyi göstermesi, psoriasisin T hücre aracılı bir hastalık olduğuna kanıt niteliğinde kabul edildi. Psoriasis lezyonlarında yapılan immünohistokimyasal boyamalarda, kapiller çevresinde, dermiste ve epidermiste yoğun CD3+, CD4+, CD8+ ile boyanma olması ve siklosporin, takrolimus gibi spesifik T hücre inhibitörlerinin psoriasis lezyonlarında iyileşmeyi sağlaması, T hücrelerin rolüne vurgu yapmaktadır (57).

1990'lı yıllarda CD4+ T hücrelerin iki farklı alt tipinin olduğu ortaya konuldu. Bu alt tipler özellikle naif T hücrelerinin, antijen sunan hücreler tarafından aktive olmasıyla oluşmaktadır. Hücre içi bakteri ve virüslere karşı yanıtta özellikle İL-12 tarafından uyarılan ve TNF- α , İFN- γ salgılayan Th1 önemli rol oynamaktadır. 1998 yılında psoriasis lezyonlarında İL-12 miktarı yüksek bulunmuş ve bilgiler ile T hücre aracılı hastalık düzeyinden, Th1 aracılı hastalık düzeyine ulaşılmıştır (58).

2000'li yıllarda İL-12'nin subunitleri olan p19 ve p40 proteinlerinin bulunmasını takiben İL-12 ile ortak p40 subuniti bulunan yeni bir interlökin olan İL-23 tanımlanmıştır. Bu veri sonrası da psoriasis lezyonlarında yüksek miktarda İL-23 olduğu tespit edilmiştir (59).

2003 yılında, İL-23 ile aktive olan, Th1 ve Th2'den farklı bir CD4+ hücre olan Th17 tanımlanmıştır. Th17; İL-17A, İL-17F, İL-21, İL-22 ve TNF- α salgılamaktadır. Bu sitokinlerin hedeflerinden biri keratinositlerdir ve psoriasis patogenezinin önemli bir aşamasını oluştururlar (60).

Psoriasis patogenezinde, hastalığı tetkikleyicileri olarak bilinen travma veya enfeksiyonlar, deride β -defensin-2, katelisidin (LL-37) gibi antimikrobiyal peptitlerin yanında, TNF- α , İL-1, İL-6, İL-8, TGF- β 1 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınmasına sebep olurlar. Bu peptit ve sitokinler, dendritik hücreler, nötrofiller ve T hücreleri için kemotaktik etki gösterirler (61). Dendritik hücreler, psoriasisde antijen sunucu hücreler olarak görev yapar ve naif T hücrelerini İFN- α , İFN- β ve TNF- α salgılayarak kuvvetli bir şekilde aktive ederler. Psoriasisde lezyonel bölgede bol miktarda dendritik hücre bulunmakta olup, spesifik T hücre yanıtının Th1 ve Th17 tarafına kaymasını sağlarlar (62). Dendritik hücrelerden salınan İFN- γ ve İL-12, Th1 gelişimini uyarır ve Th1 lenfositlerden başlıca İL-2 ve İFN- γ salınımı olur. Ortamda İL-6, TGF- β 1, ROR- γ -t varlığında ise Th17 gelişimi olur. İL-23, Th17 hücreleri tarafından İL-17, İL-21 ve İL-22 salınımını uyarır. Salgılanan bu sitokinler hem inflamasyonu başlatır hem de keratinosit proliferasyonunu aktive ederler (63).

Aile öyküsünün sıklığı, PSORS genlerinin tespit edilmesi gibi genetik aktarıma işaret eden veriler nedeniyle psoriasisin hem immün fonksiyonlarda yer alan hem de keratinosit biyolojisinde yer alan genlerdeki polimorfizmin neden olduğu poligenik bir hastalık olduğu ileri sürülmüştür. PSORS1 lokusunda ise HLA-Cw6 tanımlanmıştır (20).

Psoriasisin HLA-Cw6 gibi belli MHC alelleriyle birlikteliği T hücrelerinin patogenetik rolünü kuvvetle akla getirmektedir. Lezyonlu derinin epidermis ve

dermisinde, özgül T hücre alt tiplerinin varlığı tespit edilmiş, T hücre fonksiyonunu düzenleyen İL-2 reseptör, CD2, CD11a ve CD4'ü hedefleyen bazı ilaçların psoriasis lezyonlarının iyileşmesini sağlayabildiği gösterilmiştir. Psoriatik lezyonların T hücrelerinin analizi sonucu mikrobiyal veya viral antijenlerle veya keratin gibi otoantijenlerle çapraz reaksiyon oluşturan özgül antijenleri tanıyan T hücre alt tiplerinin lezyondaki artışına işaret eden oligoklonalite tespit edilmiştir (61). HLA-Cw6, inhibitör bir reseptör olan KIR2DL1 ile etkileşime girerek, psoriasis patogenezinde rol oynayan lenfoid hücrelerin bilinmeyen bir antijene karşı anormal fonksiyonuna yol açarlar. Ek olarak HLA-Cw6, T hücrelerine antijen sunumu yoluyla edinsel immün sistemi aktive edebilir. Bununla birlikte, varsayılan antijenlerin veya otoantijenlerin kesin doğası hala anlaşılamamıştır. Guttat psoriasisın streptokokal farenjit tarafından tetiklenebilmesi de bu teoriyi desteklemektedir (64).

Son zamanlarda psoriasiste iki otoantijen tanımlanmıştır. İlki katelisinidin olarak da bilinen LL-37, psoriasisli hastalarda aşırı miktarda salınan antimikrobiyal özellikte bir peptiddir. LL-37'nin HLA-Cw6 ile yüksek bağlanma affinitesi ve etkileşimi bulunmaktadır, bu durum peptidin psoriasis patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca LL-37, DNA/RNA içeren bir kompleks oluşturarak, dermal plazmasitoid dendritik hücrelerin uyarılmasına neden olarak psoriasis gelişimini kolaylaştırmaktadır (65). Psoriasiste rolü olduğu düşünülen bir diğer otoantijen, melanositler ve keratinositlerde bulunan ADAMTS benzeri protein 5 (ADAMTSL5)'dir. HLA-Cw6, bu otoantijeni sunarak, psoriasis lezyonlarında Va3S1/Vb13S1 T hücre reseptör CD8+ T hücrelerinin klonal genişlemesine sebep olur. Ek olarak, ADAMTSL5 uyarımı sadece CD8+ T hücrelerinde, psoriasis

patogeneğinde önemli rol oynayan İL-17A salınımını uyarır. Hem ADAMTSL5 hem de LL-37, lezyonel psoriasis derisinde ve dendritik hücreler, makrofajlar dermiste bulunan bazı T hücrelerinde belirgin bir şekilde artmıştır (66,67).

2.5. KLİNİK

Psoriasis; keskin sınırlı ve eritemli papüloskuamöz lezyonlarla karakterizedir. Klinik açıdan psoriasis değişik deri bulgularının bir spektrumu olarak bakılabilir. Herhangi bir zamanda bir kişide farklı klinik tipleri bir arada bulunabilir. Bir lezyonun boyutu toplu iğne başı büyüklüğünden 20 cm çapa kadar değişebilmekle birlikte lezyon sınırları çoğunlukla yuvarlak, oval veya polisiklidir. Psoriasis; klinik olarak psoriasis vulgaris ve atipik psoriasis olmak üzere iki sınıfta değerlendirilir. Atipik psoriasis içerisinde; guttat psoriasis, eritrodermik psoriasis, palmoplantar psoriasis, psoriatik artrit, invers psoriasis, sebopsoriasis, napkin psoriasis, generalize püstüler psoriasis, impetigo herpetiformis, lokalize püstüler psoriasis bulunmaktadır (68).

2.5.1. Kronik Plak Psoriasis

Psoriasisın %90 oranla en sık görülen formu psoriasis vulgaristir. Keskin sınırlı ve eritemli papüloskuamöz lezyonlarla karakterizedir. Psoriasis vulgaris, sıklıkla saçlı deri, diz, dirsek ve sakral bölgelerde predileksiyon gösterir ve bu durum fiziksel travma ile hastalığın ilişkisini göstermektedir. Eritem, kalınlaşma ve skuam sırasıyla deri yüzeyine yakın uzamış genişlemiş kapillerin, epidermal akantoza ilave hücresel birikimin ve anormal keratinizasyon gibi histolojik bulguların göstergesidir. Yüzeyel gümüşü skuamlar, küretajla kaldırılırsa bir kişinin mumu kazımasındaki olduğu gibi karakteristik bir yapışıklık gözlenir (Mum lekesi fenomeni). Kazıma

işlemi devam ederse toplu iğne başı kanamaları olan nemli bir yüzey görülür (Auspitz fenomeni) (69).

2.5.2. Guttat Psoriasis

Bu psoriasis tipi, çocuklarda ve genç erişkinlerde en sık görülen tiptir. Lezyonlar aniden, damla benzeri şekilde ortaya çıkarlar ve genellikle streptokokkal boğaz enfeksiyonu sonrası görülme eğilimindedir. Bu psoriasis tipi, HLA-Cw6 ile ilişkili olan tiptir. Sıklıkla, proksimal ekstremiteler, gövde ve yüz kısmında görülmektedir. Enfeksiyon gerilemesiyle birlikte lezyonlar da ortalama 3-4 ayda geriler (70).

2.5.3. Eritrodermik Psoriasis

Psoriasis kliniğinin vücut yüzeyinin %90 ve daha fazlasına yayılması durumu eritrodermik psoriasis olarak tanımlanmaktadır. Predominant olarak yaygın eritem ve kepeklenme görülmektedir ve psoriasis karakteristik görünümünü kaybetmiştir. Eritem hipotermiye sebep olurken, deskuamasyon ise protein kaybına neden olmaktadır. Protein kaybı ise alt ekstremitelerde ödeme, renal ve kardiyak yetmezliğe sebep olabilir. Aşırı kaşıntının eşlik ettiği tabloda, tırnak bozuklukları görülmektedir. Dermatopatik lenfadenopati izlenebilir (71,72).

2.5.4. Palmoplantar Psoriasis

Palmar ve plantar bölgenin simetrik olarak tutulduğu bu psoriasis türünde, tenar bölgeler, hipotenar bölgelere nazaran daha fazla tutulma eğilimindedir. Eritem sıklıkla görülmez ama görüldüğü takdirde pembemsi sarı olma eğilimindedir.

Kepeklenme asıl bulgudur. Yoğun, kalın kepekler, keratodermi benzeri görünümüne neden olur. Fenomenler bu tipte negatiftir (72).

2.5.5. Psoriatik Tırnak

Psoriasiste tırnak tutulum sıklığı %10-80 arasında değişmektedir. Tırnak tutulumu sıklığı yaş, hastalık süresi, hastalık yaygınlığı ve psoriatik artrit varlığında artmaktadır. Pitting en sık görülen tırnak bulgusudur. El tırnakları ayak tırnaklarından daha fazla tutulmaktadır. Psoriasiste tırnak matriksi, tırnak yatağı ve hiponişyum etkilenmektedir. Tırnakta beyazlaşma, ufalanma, Salmon lekesi, splinter hemoraji, subungual hiperkeratoz, distal onikoliz ve tırnağın yatağından ayrılması psoriasiste görülen tırnak bulgularıdır. Artropatik psoriasisli olgularda tırnak tutulum oranı %80'in üzerinde olmakla birlikte, bazı çalışmalarda bu oran %100 olarak bildirilmektedir (41).

2.5.6. Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit (PsA) prevalansı genel popülasyonda %0.02-0.1 arasında iken, psoriasis olan hastalar içinde ise %5.4-7 arasındadır. Şiddetli deri tutulumu ve püstüler psoriasis gibi durumlarda ise prevalansı daha da artmaktadır. Üçüncü dekatta görülme sıklığı daha fazladır. PsA olan vakaların %75'inde artrit bulguları deri bulgularından sonra, %15'inde eş zamanlı ve %10'un da ise deri bulgularından önce ortaya çıkmaktadır. PsA hastalarının %80'inden daha fazlasında tırnak da etkilenmektedir (73).

Moll ve Wright, PsA'nın 5 klinik formunu tanımlamışlardır:

1-Klasik PsA: Distal interfalangeal eklemlerin tutulduğu ve tırnak tutulumunun olduğu formdur. Hastaların %10'u bu formdadır.

2-Asimetrik oligoartrit form: En karakteristik eklem tutulumu bu formdadır. Diz eklemi gibi büyük eklemler etkilenirken, distal ve proksimal interfalangial eklemler, metakarpo ve metatarsofalangial eklemler sıklıkla asimetrik olarak tutulmaktadır. Hastaların %10'u bu formdadır. Daktilit sık görülür (73).

3-Simetrik poliartiküler form: Romatoid artrit benzeyen bu form, distal interfalangial eklemlerin daha sık etkilendiği ve ankilozun daha fazla olduğu formdur. Hastaların %15-61'i bu formdadır (73).

4-Artritis mutilans: Bu formda, progresif osteoliz ile falangial ve metakarpal kemiklerin etkilenmesi söz konusudur. Sıklıkla, sakroileit ile karakterizedir ve ellerde görülmektedir (73).

5-Spondilitik form: İzole spondilit oldukça nadir görülmektedir. Genel olarak, periferik artritis ile karakterizedir. Bu form, ankilozan spondilite benzer, simetrik veya asimetrik sakroiliak eklem tutulumu görülmektedir. Ankilozan spondilite kıyasla eklem ankilozu daha az oluşur (73).

2.5.7. İnvers (Fleksural/ İntertrijünöz) Psoriasis

Koltuk altı gibi fleksural bölgeleri etkileyen hastalık invers psoriasis olarak tanımlanır. Friksiyon ve maserasyon nedeniyle bu bölgede kepeklenme görülmez. Lezyonlar parlak eritemli, simetrik, infiltratif olma eğilimindedir. Keskin kenarlı, fissüre plaklar bu formun karakteristik özelliğidir. Klasik tedavilere dirençli olan bu form sıklıkla obezlerde görülmektedir (74).

2.5.8. Sebopsoriasis

Sebopsoriasis; saçlı deri, glabella, nazolabial katlantılar, perioral, presternal alanlar ve intertriginöz bölgeler gibi seboreik alanlara lokalize eritemli, yağlı skuamlı plaklarla karakterizedir. Sebopsoriasisde Pitrosporum ovalenin rolü kanıtlanmamış olsa da antifungal ajanların etkili olduğu bildirilmiştir (69).

2.5.9. Napkin Psoriasis

Napkin psoriasis genellikle 3-6 aylar arasında başlar. İki yaş altı çocuklarda diğer yaş gruplarına göre 4 kat daha fazla görülmektedir. Hastalık, diaper alanlarında kırmızılık şeklinde başlar ve birkaç gün sonra gövde ve ekstremitelerde küçük papüler lezyonlar oluşur. Psoriasisın diğer tiplerinden farklı olarak tedaviye çabuk yanıt verir ve bir yaşından sonra kaybolma eğilimi gösterir, ancak bu bebekler ileri dönemlerde psoriasis gelişimi açısından riskli bir gruptur (75).

2.5.10. Generalize Püstüler Psoriasis

Nadir görülen psoriasisın bu varyantı, eritemli zeminde püstüllerle karakterizedir. Birden kendiliğinden gelişebildiği gibi, psoriasis vulgarisin bir komplikasyonu olarak da ortaya çıkabilir. İrritan tedaviler ve hipokalsemi de mevcut bu durumu tetikleyebilir. Klinik olarak püstüllerin yanında ateş, poliartralji gibi sistemik bulgular da eklenebilir. Laboratuvar bulgularında artmış sedimentasyon hızı, lökositoz, lenfopeni ve negatif nitrojen balansı görülmektedir (75).

2.5.11. İmpetigo Herpetiformis

Bu nadir psoriasis formu, gebelikte görülen generalize püstüler psoriasisidir. Özellikle fleksural bölgelerden başlayan eritemli zemin üzerinde birleşme eğilimde olan püstüllerle karakterizedir. Mukoz membran tutulumu ve onikoliz görülebilmektedir. Puerperal dönem ve son trimesterde görülme eğilimdedir. Hipokalsemi hastalığı şiddetlendirir. İmpetigo herpetiformis tedavi edilmediği durumda fatal olabilmektedir. Hastalık sonraki gebeliklerde de tekrar edebilir (76).

2.5.12. Lokalize Püstüler Psoriasis

Palmoplantar püstüler psoriasis, iki gruba ayrılmaktadır.

1-Barber'ın Püstüler Psoriasis: Aile öyküsü olan ve sıklıkla kadınları etkileyen bu form, sık tekrarlayan, kronik püstüler psoriasisidir. Klinik olarak 2-4 mm çapında, eritemli bir alanda bulunan püstüllerle karakterizedir. Sigara içme ve maserasyon, lezyonların alevlenmesine sebep olur.

2-Hallopeau'nun Akrodermatitis Kontinuası: Ayak ve el tırnaklarının progresif destrüksiyonu ile karakterize olan bir formdur. Steril püstüller ile karakterizedir. Tekrarlayan püstüller tırnak kaybına ve distal falanksta deformiteye yol açabilir (77).

2.6. PSORİASİS VE KOMORBİDİTELER

Son yıllarda yapılan araştırmalar; psoriasisin sadece deriyi etkileyen bir hastalık olmadığı, multisistem bir hastalık olduğuna işaret etmektedir. Psoriasis tanılı hastaların %73'ünde en az bir komorbidite bulunmaktadır (78).

Psoriasis tanılı hastalarda, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, enfeksiyonlar, maligniteler, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, hepatobiliyer hastalıkları ve psikolojik hastalıklar ortaya çıkabilmektedir (78).

2.6.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklar ve Otoimmün Hastalıklar

Psoriasis hastalarında, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının daha sık olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca inflamatuvar barsak hastalığı ve psoriasis tanısı olan hastalarda sadece psoriasis tanısı olan hastalara göre otoimmün tiroid hastalığı ve Tip 1 diyabet riski artmıştır. Alopesi areata, vitiligo ve ürtiker psoriasis ile ilişkili olabilecek diğer otoimmün hastalıklardır (79).

2.6.2. Enfeksiyonlar

Özellikle fleksural psoriasiste enfeksiyon sıklığında artış olabilir. Ayrıca streptokokal enfeksiyonlar, psoriasis için tetikleyici faktörler arasındadır (79).

2.6.3. Malignite

Psoriasis hastalarında melanom dışı deri kanseri riskinde artış bulunmaktadır. Bu durumun psoriasis hastalarında fototerapi ve immünsüpresif tedavi kullanımıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (79).

2.6.4. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, abdominal obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci ile ilişkilidir. Psoriasis hastalarında metabolik sendrom sıklığında artış vardır. Obezite psoriasis gelişimi için bir risk faktörüdür (79).

2.6.5. Kardiyovasküler Hastalıklar

Psoriasis hastalarında, kardiyovasküler hastalıklar mortalitenin önemli sebeplerindendir. Psoriasiste inme, kalp krizi, periferik damar hastalıkları, atrial fibrilasyon ve venöz tromboz riski artmıştır. Metotreksat ve anti-TNF- α tedavilerinin psoriasiste kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı gösterilmiştir (79).

2.6.6. Hepatobiliyer Hastalıklar

Psoriasis hastalarında özellikle metabolik sendrom, obezite ile ilişkili olarak non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı riski artmıştır (79).

2.6.7. Psikolojik Rahatsızlıklar

Psoriasis hastalarında psikiyatrik rahatsızlıklar oldukça sık görülmektedir. Depresyon ve anksiyete sık görülen psikiyatrik komorbitelerdendir. Özgüven-Devrimci ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada ise psoriasis hastalarının %51'inde depresyon saptanmıştır (80).

Yeme bozuklukları, bipolar bozukluk, şizofreni, cinsel sorunlar ve uyku bozuklukları, madde bağımlılığı/ kötüye kullanımı, kişilik bozuklukları psoriasis ile ilişkisi olabilecek diğer psikiyatrik hastalıklardır. Psoriasis hastalarında normal popülasyona göre sigara ve alkol kullanım oranları daha fazladır (80).

2.7. TANI

Psoriasiste deri tutulumu tipiktir. Eritemli zeminde beyaz sedef renkli skuamlarla karakterize olan klinik görüntüsü tanıya yardımcıdır. Eşlik eden tipik

tırnak değışiklikleri ve eklem tutulumu bulguları da tanıyı destekler. Şüphede kalınması durumunda ise histopatolojik inceleme ile tanısı konulmaktadır (81).

2.7.1. Ayırıcı Tanı

Psoriasisın ayırıcı tanısında hem seboreik dermatit hem de liken simpleks kronikus olmasına rağmen her iki hastalığın da psoriasis ile aynı anda bulunabileceği unutulmamalıdır. Tek veya sınırlı sayıda tedaviye dirençli plak olması in situ skuamöz hücreli kanseri, infiltrate plaklar görülmesi ve histolojik olarak da epidermal atrofinin eşlik etmesi kutanöz T hücreli lenfomayı düşündürmelidir (81).

Psoriatik plakların, krural bölgede olması durumunda, ayırıcı tanıda hipertrofik liken planus gündeme gelmelidir. Mukoza tutulumu ve viyolase eritem, hipertrofik liken planus lehinedir. Palmoplantar plak psoriasis, kronik el-ayak ekzeması ile fissure ve kepekli olabilmesi nedeniyle karışmaktadır. Lezyonların kenar belirginliği psoriasis lehinedir (81).

Eritrodermik psoriasisın ayırıcı tanısında, Sezary sendromu, pitriasis rubra pilaris ve ilaç reaksiyonları bulunmaktadır. Guttat psoriasisın ayırıcı tanısında, küçük plak parapsoriasis, pitriasis likenoides kronika, sekonder sifiliz ve pitriazis rosea yer almaktadır. Sınırlı sayıda ve anuler lezyonlarda tinea korporis ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Başlıca tutulum alanı gövde üst kısmı olan hastalarda pemfigus foliaceus akla gelmelidir (81).

Fleksural (invers) psoriasis, diğer intertrigo nedenleri olan seboreik dermatit, kandidiazis, tinea inkognito, nekrolitik migratuar eritem, ektramammarian Paget hastalığı, bowenoid papüloz ve kontakt dermatit ile ayırıcı tanıda yer alır. Bebeklerde

Langerhans hücreli histiyositozun dışlanması gerekir. Tinea kapitis ve seboreik dermatit, saçlı deri psoriasisi ayırıcı tanısında yer alır(81).

Eritemli zemin üzerinde yaygın püstüller, generalize püstüler psoriasiste olabileceği gibi, püstüler ilaç reaksiyonu olan akut generalize ekzantematöz püstülozda ve subkorneal püstüler dermatozda da görülebilmektedir. Histopatolojileri oldukça benzer olmasının yanında eozinofil varlığı, püstüler ilaç reaksiyonu lehinedir (81).

2.8. HİSTOPATOLOJİ

Toplu iğne başı büyüklüğünde papül gibi erken dönem lezyonlarında histopatolojik özellikler henüz tanı için yeterli değildir. Bu dönemde dermiste kapiller dilatasyon ve papiller ödemle birlikte yüzeysel pervasküler lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu görülür. Parakeratoz olmaksızın hafif akantoz mevcuttur. Erken fazda genellikle nötrofiller görülmez (82).

Tam gelişmiş guttat bir lezyonda ise dermis kapillerleri artmış, elonge olmuş, papiller ödem artmıştır. Perivasküler lenfosit, makrofaj ve nötrofil infiltrasyonu ve epidermise göçü vardır. Epidermis akantotiktir ve değişik oranda spongiotiktir. Granüler tabaka azalmış ya da tamamen yok olmuştur. Parakeratoz izlenir. Nötrofillerin spongiotik bir püstül içerisinde toplanmasına "Kogoj'un spongioform püstülleri" ve stratum korneum içerisinde olanlara ise "Munro mikroabseleri" ismi verilir (82).

Stabil-durağan lezyonlarda ise, dermal kapiller elongasyona suprapapiller epidermal incelme eklenmiş olup, Auspitz fenomeni ortaya çıkar. Epidermis

hiperproliferasyonu bu dönemde karakteristik görünümüne ulaşmıştır. Rete uçları çomak görünümündedir. Bazı reçe uçları zeminde birleşirler (82).

Püstüler psoriasiste başlıca özellik, nötrofil birikimidir. Stratum korneumda parakeratozla çevrili geniş nötrofil kümeleri görülmektedir (82).

Eritrodermik psoriasiste, histopatolojik bulgular psoriasis için spesifiktir. Maküler ve skuamlı lezyonlarından alınan biyopsi örneklerinde, hafif epidermal hiperplazi, granüler tabakanın fokal kaybı, parakeratoz, dermal papilla içerisinde ekstrasvaze eritrositler, perivasküler lenfositik infiltrasyonuna bağlı dermal ödem izlenmektedir (82).

2.9. TEDAVİ

Psoriasis şiddetinin değerlendirilmesi çok yönlüdür ve şiddetini her yönüyle değerlendirmek mümkün değildir. Psoriasis şiddetinin tanımlanmasında en çok kullanılan ölçeklerden biri hastalığın eritem, kepek ve endürasyon/infiltrasyon gibi semptomlarını anatomik lokalizasyonlarına göre derecelendiren Psoriasis Alan Şiddet İndeksi'dir (PAŞİ). PAŞİ yetişkin plak tipi psoriasisinde güvenilir ve tekrar edilebilir bir skorelama yöntemidir. Tedavi seçimi, yaş, cinsiyet, şiddet gibi pek çok değişkene bağlıdır. Vücut yüzey alanı > %10, PAŞİ > 10, DYKİ > 10 olduğu durumda hastalık şiddetli plak psoriasis adını alır ve sistemik konvansiyonel tedaviler, kombinasyon tedavileri veya biyolojik tedaviler kullanılır. PAŞİ < 10 olduğu durumda ise hastalık hafif plak psoriasis adını alır ve tedavide topikal tedaviler ya da fototerapi kullanılır (83).

2.9.1. Topikal Tedavi

Psoriasis hastalarının %70-80'i sınırlı/lokalize hastalığa sahip olup yalnızca topikal ajanlarla tedavi edilmektedir. Psoriasis topikal tedavisinde günümüzdeki ilk seçenek ilaçlar kortikosteroidler, D vitamini analogları, kortikosteroid/D vitamini analogu kombine preparatı, tazaroten, takrolimus, pimekrolimus, nemlendiriciler ve antralindir. Psoriasis hastalarında topikal tedavinin başarısı, hastanın tedaviye uyumu ile yüksek oranda ilişkilidir. Topikal tedavilerin kombinasyonlar şeklinde kullanımı da oldukça yaygındır (84).

2.9.1.1. Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroid, en sık kullanılan topikal tedavidir. Antiinflamatuvar, antiproliferatif, immünsüpresif ve vazokonstriktif etkilerini, hücre içi kortikosteroid reseptörlerine bağlandıktan sonra proinflamatuvar birçok sitokin kodlanmasını sağlayacak çeşitli genlerde düzenleyerek gerçekleştirirler. Lokal ve sistemik yan etkileri nedeniyle en yüksek güce sahip ilaçlarla en uzun süreli tedavinin 2-4 hafta kullanılırlar. Çok güçlü ve güçlü sınıftan kortikosteroidlerin kullanımı dört haftayı geçmemeli, kontrol altına alınan hastalıkta, haftada 1-2 keze inen sıklıkta, daha zayıf etkili kortikosteroidlerle devam edilmelidir. Topikal kortikosteroidlerin kullanımında temel sınırlayıcı faktörler özellikle güçlü kortikosteroidlerle görülebilen atrofi ve sistemik emilim riski olup, yüz ve intertrijinöz bölgeler yan etkilere en yatkın alanlardır (85).

2.9.1.2. D Vitamini Analogları

Sentetik D vitamini analogları, 1990'ların başından beri psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. D vitamini reseptörlerine bağlanarak keratinosit

proliferasyonunu inhibe edip farklılaşmayı normal seyrine çevirir. Günde iki kez önerilmektedirler. Lezyonel ve perilezyonel iritasyon, yanma hissi ve kaşıntı en sık rastlanan yan etkiler olup, tedavinin devamında giderek azalır (85).

D vitamini analogları tedavi edici etkileri bakımından kortikosteroidlerle sinerjistik etki gösterirler. Bu sayede her iki ilacın birlikte kullanımlarında yan etkileri de azalmaktadır. Kalsipotriol sabah, kortikosteroid akşam dönüşümlü olarak kullanıldığında, hem kalsipotriole bağlı iritasyon, hem de kortikosteroid kaynaklı kutanöz atrofi daha az görülmektedir (85).

D vitamini analoglarının; kortikosteroid miktarını azaltıcı etkileri, her iki ilacı tek preparatta toplanmasını ortaya çıkarmıştır. Yapılan bir çalışmada, komnine preparat ile elde edilen etkinlik (%48) tek tek kortikosteroid (%16.5) ve D vitamini analogu ile (%23.5) kullanılmasından daha fazla olmuştur (86).

2.9.1.3. Tazaroten

Oral retinoidler uzun yıllardır psoriasis tedavisinde etkin olarak kullanılırken topikal bir retinoid olan tazarotenin psoriasisde kullanımı görece yenidir. Tazarotenin keratinosit farklılaşmasını normalleştirdiği, hiperproliferasyonu sınırladığı ve inflamatuvar belirteçlerin salınımını azalttığı bilinmektedir. Günde bir kez kullanılması önerilmektedir. Tazarotenin en sık yan etkisi lokal iritasyondur (85).

2.9.1.4. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Topikal kalsinörin inhibitörleri psoriasis hastalarında, yüz ve intertrijinöz alanlarda önemli bir topikal tedavi seçeneğidir. İL-2 inhibisyonu yaparlar. Günde iki kez kullanılır. Atrofi oluşturma yan etkileri bulunmadığından yüz ve intertrijinöz bölgelerdeki lezyonlarda, uzun süreli tedavide ilk sırada seçilmesi gereken ilaçlardır.

Çift kör randomize plasebo kontrollü 57 intertrijinöz psoriasis hastasını içeren bir çalışmada pimekrolimus %1, sekiz haftada hastaların %71’inde tam veya tama yakın düzelme sağlamıştır (87).

2.9.1.5. Nemlendiriciler

Nemlendiriciler; yaygın olarak kullanılmakla birlikte, etkinlikleri sınırlıdır. Psoriasis hastalarının topikal tedavilerine ek olarak, hasta uyumunu kolaylaştırmak amacıyla kullanılmaları önerilmektedir (85).

2.9.1.6. Keratolitikler

Psoriasis plaklarında kalın skuamlar topikal tedavilerin penetrasyonuna engel olabildikleri gibi, uzun süre kalıcı olduklarında, sistemik tedavi etkinliğinde zorluk oluşturmaktadır. Salisilik asit, topikal keratolitik bir ajandır. Yıllardır psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Salisilik asitin keratolitik etkisi ile emilimi artan kortikosteroidlerin daha yüksek terapötik etkinlik gösterdiği düşünülmektedir (84).

2.9.1.7. Antralin

Antralin, yıllarca psoriasis hastalarında ilk sırada kullanılmıştır. Ancak kozmetik nedenlerle ve irritasyon yapabileceği için kullanımından vazgeçilmiştir. T lenfosit aktivasyonunu önlediği ve keratinosit farklılaşmasını normalleştirdiği düşünülmektedir. En sık yan etki irritasyon, komşu deri alanları ve giyecekler dahil tüm temas alanlarının boyanmasıdır (88).

2.9.1.8. Fototerapi

Psoriasisin tedavisinde sıklıkla ilk sistemik tedavi seçeneği PUVA ve darbant UVB şeklinde uygulanan foto/kemoterapi olmaktadır. Fototerapi çözünür medyatörleri düzenleyerek özellikle proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltmak, hücre yüzey ilişkili moleküllerin ekspresyonunu azaltarak T hücre aktivasyonunu önlemek ve T hücre apoptozisini artırmak yolu ile immün sistem üzerinden etkili olmaktadır. UVB dalga boyu daha kısa olduğu için epidermal keratinositler ve langerhans hücreler üzerine etkili olurken, UVA dermal hücreleri de etkiler (89).

PUVA, psoriasis tedavisinde tek başına ya da diğer tedavilerle kombinasyon şeklinde uygulanabilir. PUVA, psoriasis tedavisinde erişkin, topikal tedavilere ve darbant UVB'e dirençli kronik plak tip psoriasisli hastalarda, diğer sistemik tedaviler ve biyolojik ajanlardan önce düşünülmelidir. Psoralen olarak 8-metoksipsoralen veya 5-metoksipsoralen kullanılır. PUVA başlangıç dozunun hastanın deri tipine veya hastanın duyarlı olduğu minimal eritem dozunun belirlendiği iki farklı protokolde ve haftada 2-4 seans olarak uygulanabilir. Psoriasisin sistemik PUVA ile tedavisinde optimum süre konusunda standart bir yaklaşım yoktur. Genellikle ilk ay içinde yanıt alınmaya başlanır. Her bir tedavi siklusunda 20-30 seans uygulanarak yaşam boyu ihtiyaç duyulduğunda (4-5 kez) yapılabilir. Psoriasis için yaşam boyu kümülatif PUVA seans sayısı 150-200'ü geçmemelidir. PUVA ile 3-12 aylık süreyle remisyon sağlanabilmektedir (89).

Darbant UVB tedavisine iyi yanıt veren psoriasis tipleri akut guttat psoriasis, infiltrasyonu az olan plak tip psoriasisidir. Darbant UVB tedavisi, Fitzpatrick deri tipine ya da test ile belirlenen minimal eritem dozuna (MED) göre sıklıkla haftada 2 veya 3 kez uygulanır. Tedavi, tam remisyon elde edilinceye kadar veya tedaviye rağmen daha

fazla iyileşme gözlenmeyinceye kadar devam edilir. Psoriasisde sıklıkla 20-36 seans tedavi, klinik iyileşme elde etmek için yeterli olmaktadır. Gebelikte B kategorisidir (89).

2.9.2. Sistemik Tedaviler

Sistemik tedaviler genellikle, topikal ajanlar ve fototerapiye yanıt vermeyen, şiddetli plak tip psoriasis, generalize püstüler psoriasis, psoriatik eritrodermi ve şiddetli psoriatik artrit hastalarda kullanılır. Hafif şiddette psoriatik lezyonları olan veya tırnak, palmoplantar bölge ve genital tutulum gibi fiziksel ve psikososyal bozukluklara yol açan durumlarda da sistemik tedaviler kullanılabilir (9).

2.9.2.1. Metotreksat

Metotreksat ciddi, tedaviye dirençli, orta-şiddetli plak psoriasisin yanı sıra püstüler, eritrodermik formlar ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmaktadır. Bir folik asit analogu olan metotreksat dihidrofolat redüktaza bağlanarak timidilat, purin sentezini ve hücre proliferasyonu azaltır. Metotreksat monoterapi olarak kullanıldığında etkisi geç başlar, siklosporine eşdeğer ya da daha düşük düzeydedir, 12-16. haftalarda deri lezyonlarında %50-75 oranında iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir (9).

Metotreksat tedavisi planlanan hastalarda tedavi öncesinde hastalığın şiddeti, artrit varlığı, daha önceki tedavilere yanıt, kontrendikasyon oluşturan durumların varlığı, renal, hepatik fonksiyonlar ve enfeksiyon varlığı değerlendirilmelidir. Tam kan, karaciğer ve böbrek fonksiyon tetkikleri, gebelik tetkikleri, hepatobiliyer ultrasonografi, akciğer grafisi tetkikleri yapılmalıdır. Karaciğer hasarı için düşük risk grubundaki hastalarda 3.5-4 gram kümülatif metotreksat dozuna ulaşıncaya; karaciğer

biyopsisi yapılması ya tedavinin kesilmesi ya da başka bir ilaca geçilmesi gerekir. Yan etki olarak, bulantı, mide rahatsızlığı, yumuşak dışkı gibi gastrointestinal sistem problemleri (bulantı, mide rahatsızlığı, yumuşak dışkı) stomatit veya ağızda yara, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, transaminazlarda yükselme, ekstremitelerde maküler punktat döküntü, baş ağrısı, halsizlik, konsantrasyon bozukluğu gibi santral sinir sistemi semptomları, alopesi, ateş, makrositoz, kemik iliği süpresyonu gibi hematolojik değişiklikler görülebilmektedir. Gastrointestinal yan etkileri azaltmak için 24 saat içinde 12 saatlik aralarla 3 bölünmüş doz şeklinde intramüsküler veya haftada tek doz subkutan enjeksiyon olarak verilir. Tedaviye 5-10 mg/hafta test dozu ile başlanır. Sonraki haftalarda klinik yanıtı göre 7.5-20 mg/hafta olacak şekilde doz ayarlanır. Tedavi etkinliği 4-8 hafta sonra değerlendirilir (90).

2.9.2.2. Sistemik Retinoidler

Retinoidler A vitamininin (retinol) metabolitleri ve sentetik analoglarıdır. Psoriasisde ilk kullanılan retinoid etretinatır. Asitretin etretinatın aktif metabolitidir. Retinoidlerin psoriasisdeki etkilerini açıklayan moleküler mekanizmalar tam bilinmemektedir. Antipsoriatik etkisini, keratinosit proliferasyonunu baskılayarak, keratinosit diferansiyasyonunu sağlayarak yaparlar (91).

Psoriasisde asitretinle yapılan klinik çalışmaların çoğu, lokalize veya generalize püstüler, şiddetli ve eritrodermik gibi farklı klinik tiplerde gerçekleştirilmiştir. Olsen ve ark.'larına ait bir çalışmada, başlangıç olarak 25-50 mg/gün olan asitretin dozunun daha sonra hastanın kliniğine göre ayarlandığı çalışmada 8 hafta sonunda eritem (%28), kepeklenme (%33) ve plakların endürasyonunda (%38) anlamlı azalma gösterilmiştir (91).

Plak psoriasiste, asitretin etkinliği geç başlar. Bu nedenle kombinasyon tedavisinde kullanılması daha uygundur. Tedavi ncesi tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatinin, üre, açlık kan şekeri, trigliserit, kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein ölçümleri yapılmalı, önce aylık daha sonra üç aylık aralarla ayrıca doz artışlarını takiben ölçümler yinelenmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerinde normalin iki katı artış olursa doz azaltılmalı, üç katı artış olursa tedavi kesilmelidir. Güçlü teratojeniktir. 25-50 mg/gün şeklinde başlanıp, doz ayarlaması yapılmalıdır (92).

En sık görülen yan etkiler deri ve mukozalardaki kuruluk sonucu olanlardır. Keilit, burunda kuruluk, burun kanaması, kseroz, derinin nemli yapışkan hal alması, avuç ve tabanlarda soyulmalar, ağız kuruluğu, gözde kuruluk, konjunktivit, tırnaklarda incelme, periungual pyojenik granülom, saçlarda seyrelme gibi istenmeyen durumlar dozla ilişkili olan, önlenebilir ve kalıcı olmayan etkilerdir (93).

2.9.2.3. Siklosporin

Siklosporin, T hücrelerinin İL-2 yapımını bloke eden bir kalsinörin inhibitörüdür. Siklosporinin lenfokin sentezini azaltarak T hücre aktivasyonu engellediği ve keratinosit proliferasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir (94).

Psoriasis tedavisinde önerilen başlangıç dozu 2.5 mg/kg/gündür. Günde iki kez 1.25 mg/kg olarak kullanılır. Gerekirse doz 2. haftadan itibaren 0.5-1.0 mg/kg şeklinde artırılabilir. Yapılan çalışmalarda, 2.5-5 mg/kg/gün dozla 12-16 haftalık tedavi sonunda siklosporinin hızlı bir remisyon sağladığını göstermiştir (94).

Siklosporin tedavisinin en önemli yan etkileri nefrotoksisite, hipertansiyon ve immnspresyondur. Diğer yan etkileri, hiperlipidemi, gingival hiperplazi, hipertrikoz, bulantı, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, enfeksiyon ve malignite

gelişimidir. Nefrotoksisite, süre ve yüksek dozla ilişkili olup, süre uzadıkça toksisite riski artar (95).

2.9.2.4. Biyolojik ajanlar

Psoriasis patogenezinde etkili olan, TNF- α , İL-2, İL-12, İL-17, İL-22 ve İL-23 gibi sitokinleri hedef alan ajanlar psoriasis tedavisindeki yerini almıştır. Bu ajanlar; TNF- α 'yı hedef alan, etanersept, infliksimab, adalimumab, İL-12/23'ü hedef alan ustekinumab ve İL-17A'yı inhibe eden sekukinumab ve iksekizumabtır. Ayrıca İL23'ü inhibe eden ajanlarda mevcuttur. Biyolojik tedaviler foto(kemo)terapi ve konvansiyonel sistemik ajanlara cevap vermeyen veya bu ajanların tolere edilemediği ya da kontrendike olduğu orta-şiddetli psoriasisli hastalarda endikedirler (96).

2.9.2.4.1. Anti-TNF- α ilaçlar

Etanersept, TNF- α 'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini yarışmacı olarak baskılayan rekombinant insan reseptör füzyon proteinidir. Etanersept, Fc immünoglobulin G1 reseptörünün insan dimerik füzyon proteini ve TNF- α reseptörünün hücre dışı alanıdır. Dolaşımdaki TNF- α 'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini yarışmacı olarak baskılar. İndüksiyon tedavisinde, 12 hafta süresince haftada iki kez, 25 veya 50 mg kullanılır. 12.haftada PAŞİ75'e ulaşılmışsa haftada iki kez 25 mg veya 50 mg/hafta ile tedaviye devam edilirken, PAŞİ50 sağlanamamışsa tedavi sonlandırılır. PAŞİ50 sağlanmışsa haftada 2 kez 50 mg devam edilir. Etanersept, aralıklı tedavide de etkin bulunmuştur. Etanerseptin etkinliği 4-8 hafta içinde başlar. Mevcut çalışmalar 12.haftada etanersept tedavisi ile PAŞİ75 yanıtının %43.5 oranında sağlanabildiğini göstermektedir (97).

İnfliksımab, TNF- α antagonisti olan şimerik (fare/insan) bir monoklonal antikordur. TNF- α 'ya yüksek affinite ve spesifite göstererek, psoriasis ve TNF- α 'nın aşırı üretimi ile seyreden diğer inflamatuvar hastalıkların fizyolojik yollarını inhibe eder. İndüksiyon tedavisinde 5 mg/kg'lık dozlar halinde infüzyonla verilir. 0. 2. ve 6. haftalarda yapılan indüksiyon periyodundan sonra her sekiz haftada bir tekrarlanan idame tedavisine geçilir. İnfliksımabın etkinliği 1-4 hafta içinde başlar. Mevcut çalışmalar 10.haftada infliksımab tedavisi ile PAŞİ75 yanıtının %75-80 oranında sağlanabildiğini göstermektedir. İnfliksımab tedavisi sırasında ilacın etkinliğini azaltan anti-ilac antikorlar gelişebilmesi nedeniyle tedaviye birlikte düşük doz metotreksat da kullanılmalıdır. İnfliksımab infüzyonlarının bir takım yan etkileri bulunmaktadır. İnfüzyon reaksiyonu ilk 24 saat içerisinde ortaya çıkan akut reaksiyon şeklinde görülebildiği gibi, infüzyondan sonraki 24 saat ile 14 gün arasında görülebilen gecikmiş tip aşırı duyarlık reaksiyonu şeklinde de olabilir. Genelde ikinci veya üçüncü infüzyonda ortaya çıkarlar (96).

Adalimumab, tamamı insan monoklonal antikorudur ve spesifik olarak TNF- α ile p55 ve p75 TNF- α hücre-yüzey reseptör ilişkisini bloke ederek, TNF- α 'nın biyolojik aktivitesini baskılar. Psoriasis tedavisinde ilk uygulamada 80 mg ve bir hafta sonra 40 mg ile indüksiyon yapılır ve daha sonra tedavi düzenli aralıklarla iki haftada bir 40 mg subkutan uygulama ile sürdürülür. Adalimumabın etkinliği 4-8 hafta içinde başlar. Mevcut çalışmalar 16. haftada adalimumab tedavisi ile PAŞİ75 yanıtının %71-79.6 oranında sağlanabildiğini göstermektedir (98).

Etanersept, infliksımab ve adalimumab TNF- α 'yı antagonize ederek etki gösterdikleri halde her birinin yan etki profili farklıdır. İnfliksımab çözünür TNF- α 'nın aktif olan ve olmayan formlarını bağlayabilir, stabil kompleksler kurar.

Etanersept sadece aktif formu bağlayabilir ve stabil olmayan bağlanma yapar. İnfliksimab ve adalimumab komplemanı fiks edebildiğinden TNF- α eksprese eden hücreleri lizise uğratarak sitopeniye yol açabilir. Etanersept hücre apoptozu ve monositopeniye neden olmaz. Bu nedenle de infliksimab ve adalimumab konak savunma mekanizmalarında daha fazla değişikliğe neden olurlar ve etanerseptin etkili olmadığı inflamatuvar hastalıklarda da etkilidirler. Her üç molekül arasındaki bu farklar hem etkinliklerini hem de yan etki profillerini de etkiler. Anti-TNF- α ilaçlar; *i.*Aktif tüberküloz, önemli aktif enfeksiyon, aktif kronik hepatit B *ii.*Kalp yetmezliği (New York Kalp Birliği Grade III/IV) varlığında *iii.*İlaç hipersensitivitesi durumlarında kontrendikedir. Bu ilaçlar; *i.*Hepatit C enfeksiyonu varlığında *ii.*>200 PUVA tedavisi (özellikle takiben siklosporin kullanılmış ise) alan hastalarda *iii.*Maligniteler (başarıyla tedavi edilen melanom dışı deri kanseri ve servikal displazi dışında) veya lenfoproliferatif hastalıklar *iv.*Demiyelinizan hastalıklar varlığında da göreceli olarak kontrendikedirler. Anti-TNF- α ilaçların immün sistem üzerine etkileri nedeniyle aralarında enfeksiyona yatkınlık, lenfoproliferatif hastalıklar ve malignitelerin bulunduğu yan etkiler açısından periyodik olarak değerlendirilmeleri gerekmektedir. Etanersept ve adalimumabın en sık yan etkileri enjeksiyon yeri reaksiyonları ve üst solunum yolu enfeksiyonları, infliksimabın en sık yan etkileri infüzyon reaksiyonları ve enfeksiyonlardır (99).

2.9.2.4.2. Ustekinumab

Ustekinumab, tamamen insan immünoglobulin G1 (İgG1) rekombinant monoklonal antikoru olarak İL-12 ve İL-23 sitokinlerin ortak p40 alt birimlerini yüksek spesifisite ve benzerlikle bağlayarak psoriasis tedavisinde etkilidir. İL-12R β 1 reseptörünün doğal öldürücü hücreler ve T lenfositleri ile etkileşimi önlenir ve

böylece Th1 ve Th17 hücrelerin İL-12 ve İL-23 kaynaklı sinyallere bağlı olgunlaşma ve dağılması gerçekleşmez. Dolaylı olarak Th1 ve Th17 hücrelerinden TNF- α , İFN- γ , İL-2, İL-6, İL-17, İL-21 ve İL-22 salınımı da baskılanmış olur (100).

Kronik plak psoriasiste 45 mg, 100 kg üzeri hastalar için ise 90 mg dozunda kullanılır. 0. ve 4. haftalarda bir enjeksiyon, sonrasında 12 haftada bir enjeksiyon subkutan olarak yapılır (101).

Yapılan bir çalışmada; 12 hafta sonra 45 mg ustekinumab alanların %67'sinde, 90 mg ustekinumab alanların %66'sında ve plasebo alanların %3'ünde PAŞİ75 değerine ulaşılmıştır (102).

Ustekinumabın yan etkileri, anti-TNF- α ajanlarla benzerdir. Sık rastlanan yan etkiler, üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, artralji, öksürük, baş ağrısıdır (103).

2.9.2.4.3. Sekukinumab

Sekukinumab, İL-17A'ya selektif olarak bağlanarak nötralize eden, immünoglobulin G1/ κ izotipinde rekombinan, yüksek afiniteli, insan monoklonal antikorudur. İL-17A'ya hedef alarak ve keratinositler dahil çeşitli hücre tiplerinde eksprese olan İL-17 reseptörü ile etkileşimini inhibe ederek etki gösterir. Bunun sonucu olarak sekukinumab proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve doku hasarı aracılarının salınımını inhibe eder (104).

Önerilen doz subkutan enjeksiyon yoluyla 300 mg sekukinumab olup başlangıç dozları 0. 1. 2. ve 3. haftada olup, bunu takiben 4 haftada bir aylık idame dozu şeklinde uygulanır. 676 hastanın değerlendirildiği randomize kontrollü bir çalışmada, 16. hafta sonunda PAŞİ90 yanıtı %79 olarak bulunmuştur (105,106).

En sık bildirilen yan etki üst solunum yolu enfeksiyonu olmuştur. Yaygın olarak görülen diğer yan etkiler herpes labialis, rinore ve diyaredir. Yaygın olmayan yan etkiler ise oral kandidiyazis, tinea pedis, otitis eksterna, nötropeni, konjonktivit ve ürtikerdir (107).

2.9.2.4.4. İksekizumab

İksekizumab, İL-17A'yı inhibe eden insan monoklonal İgG yapısında antikorudur. İL-17A'ya hedef alarak ve keratinositler dahil çeşitli hücre tiplerinde eksprese olan İL-17 reseptörü ile etkileşimini inhibe ederek etki gösterir. Bunun sonucu olarak iksekizumab proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve doku hasarı aracılarının salımını inhibe eder (108).

Önerilen doz subkutan enjeksiyon yoluyla 80 mg iksekizumab olup 0. hafta 160 mg ve takip eden 12 hafta boyunca 80 mg/2 hafta olarak uygulanır. 12 haftanın sonunda tedavi, 80 mg/4 hafta şeklinde devam edilir (108).

Leonardi ve ark.'larının yaptıkları 146 psoriasisli hastanın plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada 12. haftada, psoriasisli hastaların %39'u PAŞİ100'e ulaşmıştır (109).

En sık görülen yan etkileri, üst solunum yolu enfeksiyonları, candida enfeksiyonları, enjeksiyon yeri reaksiyonları ve hipersensitivite reaksiyonlarıdır (108).

2.9.2.4.5. Brodalumab

Brodalumab, İL-17 reseptör A'yı inhibe eden çin hamster over hücre kaynaklı İgG yapısında monoklonal antikordur (110).

Önerilen doz subkutan enjeksiyon yoluyla 210 mg brodalumab olup 0.-1.-2. haftalarda ve takip eden 210 mg/2 hafta şeklinde uygulanır. Galuzzo ve ark.'larının yaptıkları çalışmada 661 psoriasisli hastada 12. haftada PAŞİ75 yanıtı %82.5 olarak bulunmuştur (110).

En sık görülen yan etkileri, baş ağrısı, gastroenterit, üst solunum yolu enfeksiyonu ve enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır (110).

2.9.2.4.6. Diğerleri

İL-23, saf CD4 + T hücrelerinden, TGF- β ve İL-6 ile birlikte bir Th17 hücre fenotipinin geliştirilmesi ve sürdürülmesi için kritik öneme sahip sitokindir. Guselkumab, tildrakizumab, risankizumab İL-23'ün p19 alt ünitesini spesifik olarak hedefleyen monoklonal antikorlardır. Bunun sonucu olarak, proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve doku hasarı aracılarının salımını inhibe ederler (111).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. OLGU SEÇİMİ

Ağustos 2018-Ağustos 2019 tarihleri arasında Psoriasis polikliniğimize başvuran ve metotreksat, siklosporin, asitretin, infliksimab, adalimumab, etanersept, ustekinumab, sekukinumab ajanlarından en az birini en az üç aylık periyotta kullanan ya da hala kullanmakta olan ve dahil etme kriterlerini karşılayan 18-65 yaş aralığında hastalar seçilmiştir.

3.2. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı ve tüm hastalardan çalışma konusunda bilgilendirildiklerine dair yazılı onay formu alınmıştır. Ağustos 2018-Ağustos 2019 tarihleri arasında Psoriasis polikliniğimize başvuran ve metotreksat, siklosporin, asitretin, infliksimab, adalimumab, etanersept, ustekinumab, sekukinumab ajanlarından en az birini en az üç aylık periyotta kullanan ya da hala kullanmakta olan ve dahil etme kriterlerini karşılayan 18-65 yaş aralığında 124 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kliniğimizde psoriasis takibinde rutin olarak her hastanın tedavi öncesi ve aylık periyotta fizik muayeneleri yapılmakta, etkilenen vücut alanları, eşlik eden sistemik hastalıkları, hastalık evreleme ve skorelama sistemleri poliklinik kartlarına not edilmektedir. Hastaların bu bilgileri hastaların dosyalarından retrospektif olarak incelendi. Psoriasis polikliniğine kontrole gelen hastalardan takip amacıyla alınan ve hastaların izni alınarak saklanan kan örnekleri HLA-Cw6 açısından genetik çalışmaya tabi tutuldu. Hastalarımız; tedavileri boyunca; metotreksat, siklosporin, asitretin, infliksimab, adalimumab, etanersept, ustekinumab,

sekukinumab ajanlarından en az birini en az üç aylık periyotta kullanan ya da hala kullanmakta olan hastalar olup, tedavi yanıtları sorgulanarak gruplara ayrıldı. 12. haftada PAŞİ75 skoruna ulaşanlar, tedavi yanıtı olan grup olarak değerlendirildi. Kullanılan tedavi ajanının çeşidine göre tedavi yanıtı olan ve olmayan gruptaki HLA-Cw6(+)'lık dağılımı incelendi. Ayrıca; HLA-Cw6(+)'lığının hastalık şiddeti, yaş, cinsiyet eşlik eden sistemik hastalık varlığı, VKİ, aile öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, hastalık süresi ve başlangıç yaşı, gruplar arasında değerlendirildi.

3.3. GENETİK ANALİZ

Moleküler çalışmalar için gerekli materyal kandan izole edilen DNA'dır. EZ1 otomatik DNA izolasyon cihazı (Geno M-6 Qiagen Company, Germany) vasıtasıyla DNA izolasyonu yapılır.

HLA TIPLENDİRME PROTOKOLÜ (SSO): Testin çalışma süresi 4 saattir. Her örnek için yapılacak test sayısı kadar 0,2µl'lik PCR tüpü kullanılır. PCR tüplerinin dibine 4µl DNA pipetlenir. Daha sonra her bir tüp için 6µl master Mix (Lifecodes HLA-C eRes, Germany) + 10µl dH₂O+0,2µl taq polimeraz (Lifecodes,Germany) enzimi karışımı pipetlenir. Tüplerin kapakları kapatılarak termal döngü cihazına (Sensequest, Germany) konur ve aşağıdaki programa göre çalıştırılır.

1 Döngü	12 Döngü	28 Döngü	1 Döngü	1 Döngü
5°C'de 3dk	95°C'de 15 sn 60°C'de 30 sn 72°C'de 30 sn	95°C'de 15 sn 60°C'de 30 sn 72°C'de 30 sn	2°C'de 2 dk	4°C'de 60 dk

PCR işlemi sonunda 5µl PCR ürünü alınarak costar plate pipetlenir. Kit içinden Baed mix (Probe mix) ısı bloğunda 55°C'de 7 dk ısıtılır. 15 sn Sonkatör

cihazında sonike edildikten sonra 15 sn vortekslenir. 15µl Baed mix (Probe mix) ilgili testin tüm kuyularına pipetlenir. Pipetleme sonunda plakanın üzeri yapışkan bant ile kaplanır. Aşağıdaki programla hibridizasyon için termal döngü cihazına konur.

97°C'de 2 dk	47°C'de 10 dk	56°C'de 8 dk	56°C'de 60 dk
--------------	---------------	--------------	---------------

Hibridizasyonun 3. aşamasının son 5 dk'sinde her kuyu için 170µl dölasyon solusyonu+0,85µl Streptavidin karışımı hazırlanır. Dilusyon soüsyonu laboratuvara teslim alındığında bir defaya mahsus 45°C'de 5 dk ısıtılır ve oda sıcaklığında saklanır. Hibridizasyonun son aşamasında plakanın üzerindeki bant kaldırılarak 170µl streptavidin gözlere pipetlenir. Luminex-Life-Match (Life Match Fluoroanalyzer Tepnel, USA) cihazında okunur. MATCH-IT DNA programında analiz edilir.

3.4. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

Araştırma verisi SPSS 22.0 istatistik paket programı aracılığıyla değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ($\pm$) standart sapma, ortanca (min, maks) frekans dağılımı ve yüzde olarak kaydedildi. Kategorik değişkenler için gruplar arasında sıklık bakımından fark olup olmadığı ise Pearson ki-kare ve Continutiy correction Ki-Kare testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağıldığı belirlenen değişkenler, bağımsız iki grup arasında bağımsız gruplarda T-test (Independent samples t test) kullanıldı. Normal dağılım göstermediği belirlenen diğer tüm parametreler ikili gruplar arasında Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Bu çalışmanın istatistiksel anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR, HASTALIK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya, 70 erkek (%56.5), 54 kadın (%43.5) olmak üzere 124 hasta kabul edildi. Yaşları 18 ile 65 arasında (ort: 48.02 ± 13.30 yıl) olan hastalarımızda psoriasisin başlama yaşı 4-58 yıl arasında olup ortalaması 26.92 ± 13.29 ' idi. Hastalarımızın hastalık süresi 1 ile 53 yıl arası olup, ortalaması 21.1 ± 13.01 ' idi. Hastalarımızın VKİ'leri 18 ile 39 arasında olup, ortalaması 27.57 ± 4.77 kg/m² idi.

Hastalarımızda en sık plak tip psoriasis (n=111, %89.5) izlendi. Eritrodermik psoriasis %7.3 (n=9) olguda, püstüler psoriasis %2.4 (n=3) olguda, palmoplantar psoriasis %0.8 (n=1) olguda bulunuyordu.

Hastalarımızın 75'inde (%60.5) eşlik eden sistemik hastalık bulunmuyordu. Olguların 7'sinde (%10.2) tanı konulmuş psoriatik artrit, 28'inde (%41.2) hipertansiyon, 20'sinde (%29.5) Tip 2 diyabetes mellitus, 5'inde (%7.3) koroner kalp hastalığı, 8'inde (%11.2) dislipidemi bulunmaktaydı. Hastaların 70'inin (%56.5) 1. derece akrabalarında psoriasis öyküsü varken, 54'ünde (%43.5)'ünde aile öyküsü yoktur. Hastaların 67'sinde (%54) hayatının bir döneminde ya da halen sigara kullanımı, 14'ünde (%11.3) hayatının bir döneminde ya da halen alkol kullanımı belirlenmiştir (Tablo-3,4).

Tablo 3. Çalışmanın Demografik Özellikleri

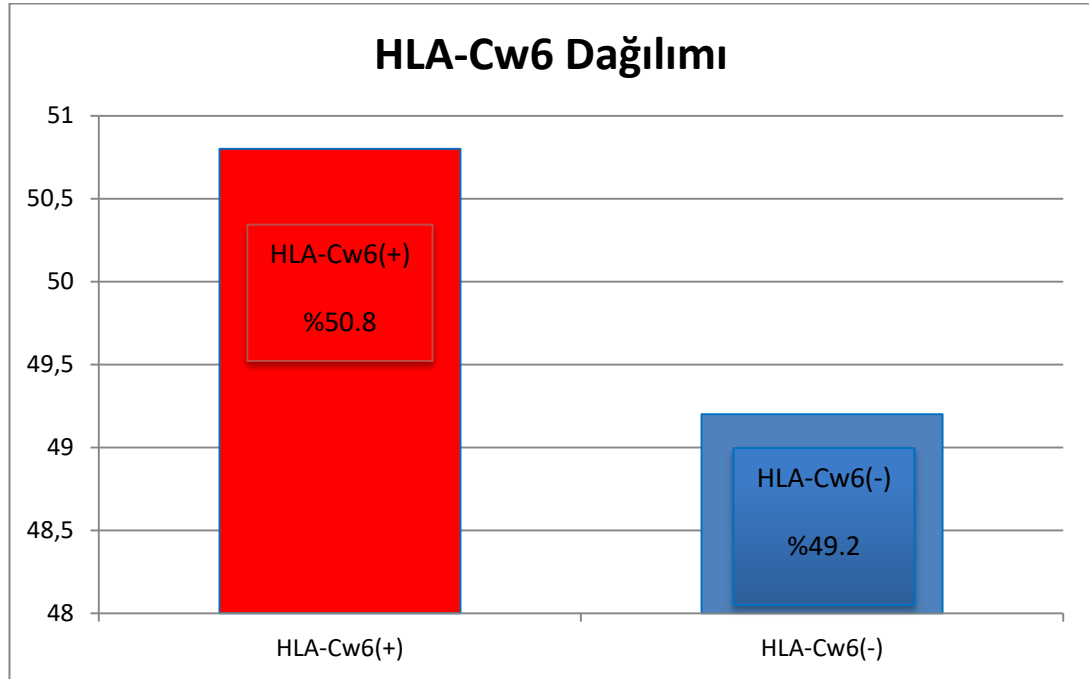
Psoriasis (n=124), %	
Yaş (yıl), ort±SD (min-maks)	48.02±13.30 (18-65)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	70 (56.5)
Kadın	54 (43.5)
Hastalık süresi (yıl) ,medyan (min-maks)	21,1±13.01 (1-53)
Hastalık başlama yaşı (yıl), ort (min-maks)	27.92± 13.29 (1-61)
Vücut kitle indeksi, (kg/ m²)	27.57±4.77 (18-39)
Psoriasis Tipleri, n (%)	
Plak	111 (89.5)
Eritrodermik	9 (7.3)
Püstüler	3 (2.4)
Palmoplantar	1 (0.8)
Pozitif aile öyküsü, n (%)	70 (56.5)
Sigara Kullanım Öyküsü, n (%)	67 (54)
Alkol Kullanım Öyküsü, n (%)	14 (11.3)

Tablo 4. Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar

Eşlik eden sistemik hastalığı yok, n (%)	75 (60.5)
En az bir eşlik eden hastalık var, n (%)	49 (39.5)
Eşlik eden hastalıklar, n(%)	
Psoriatik artrit	7 (10.2)
Hipertansiyon	28 (41.2)
Diyabetes Mellitus	20 (29.5)
Koroner Kalp Hastalığı	5 (7.3)
Dislipidemi	8 (11.2)

Hastaların %50.8'inde (n=63) HLA-Cw6(+)'liği mevcuttu. HLA-Cw alt tiplerinin %26.5'i (n=63) Cw6(+) iken, %15.5'i (n=37) Cw4(+) ve Cw12(+) olarak bulundu. Hastaların %14.5'inde (n=18) HLA-Cw6 ve HLA-Cw12 birlikteliği, %8.9'unda (n=11) ise HLA-Cw4 ve HLA-Cw6 birlikteliği mevcuttu. (Şekil-1)

Şekil 1. Hastaların HLA-Cw6 Dağılımı



4.2. TEDAVİ AJANLARI VE YANITLARI

Hastalarımızın 76'sında (%61.2) metotreksat ilk sıradaki tedavi ajanı olarak kullanılırken, 21'inde (%25.3) ikinci sıradaki tedavi ajanı olarak kullanılmıştır. Hastaların 21'inde (%16.9) siklosporin ilk sıra tedavi ajanı olarak kullanılırken 38'inde (%45.8) ikinci sıradaki tedavi ajanı olarak kullanılmıştır. Hastaların 27'sinde (%21.7) asitretin ilk sıradaki tedavi ajanı olarak kullanılırken, 8'inde (%9.6) ikinci sıradaki tedavi ajanı olarak kullanılmıştır. Biyolojik tedaviler hiç ilk sıra tedavi

olarak kullanılmamıştır ve ikinci sıra tedavilerde en sık biyolojik ajan adalimumab (n=10, %12) kullanılmıştır (Tablo-5).

Tablo 5. Tedavi Ajanları ve Tedavi Sıralamaları

Tedavi Ajanları, n(%)	1. Sıra	2.Sıra	3.Sıra
Metotreksat	76 (61.2)	21(25.3)	2 (4.3)
Siklosporin	21 (16.9)	38 (45.8)	11 (23.4)
Asitretin	27 (21.7)	8 (9.6)	6 (12.8)
İnfliksimab	0(0)	3 (3.6)	7 (14.9)
Adalimumab	0(0)	10 (12)	12 (25.5)
Etanersept	0(0)	0 (0)	3 (6.4)
Ustekinumab	0(0)	2 (2.4)	6 (12.8)
Sekukinumab	0(0)	1 (1.3)	0 (0)
Toplam, n(%)	124 (100)	83(100)	47(100)

Çalışmamızda tedavinin 12. haftasında PAŞİ75'e ulaşan hastalar, tedaviden fayda gören grup olarak değerlendirilmiştir. 12. haftada PAŞİ75 yanıtına ulaşan hastaların oranı metotreksat için %70.5 (n=67), siklosporin için %69.6 (n=48), asitretin için %42.5 (n=17), infliksimab için %76.5 (n=13), adalimumab için %66.7 (n=20), etanersept için %100 (n=5), ustekinumab için %76.5 (n=13) ve sekukinumab için %85.7 (n=6) olarak belirlenmiştir (Tablo-6).

Tablo 6. Olguların Kullandıkları İlaçlar ve Bu İlaçlarla Sağlanan 12.hafta PAŞİ75 Yanıt Oranları

Tedavi Ajanları	PAŞİ75(+) n(%)	PAŞİ75(-) n(%)
Metotreksat	67 (70.5)	28 (29.5)
Siklosporin	48 (69.6)	21 (30.4)
Asitretin	17 (42.5)	23 (57.5)
İnfliksımab	13(76.5)	4 (23.5)
Adalimumab	20 (66.7)	10 (33.3)
Etanersept	5 (100)	0 (0)
Ustekinumab	13 (76.5)	4 (23.5)
Sekukinumab	6 (85.7)	1 (14.3)
Toplam	189(100)	91(100)

Çalışmaya dahil edilen 124 hastada, 280 tedavi ajanı kullanmıştır. Konvansiyonel tedavi olarak kullanılan ajanların 132'sinde (%64.8) tedavi yanıtı alınabilmişken, 72'sinde (%35.2) tedavi yanıtı alınamamıştır. Biyolojik tedavi olarak kullanılan ajanların 57'sinde (%76) tedavi yanıtı alınabilmişken, 19'unda (%24) tedavi yanıtı alınamamıştır. Tedavi ajanları konvansiyonel ve biyolojik tedaviler şeklinde gruplandırıldığında, biyolojik tedavilerle tedavi yanıtı daha yüksek olmasına rağmen, tedavi yanıtları arasında istatistiksel ilişki saptanamamıştır (p=0.163) (Tablo-7).

Tablo 7. Konvansiyonel ve Biyolojik İlaçlarla Elde Edilen 12.hafta PAŞİ75 Yanıtlarının Karşılaştırılması

Tedavi Yanıtı	Konvansiyonel, n(%)	Biyolojik, n(%)	p-değeri ¶
PAŞİ75(+), n(%)	132 (64.8)	57 (76)	0.163 [¶]
PAŞİ75(-), n(%)	72 (35.2)	19 (24)	
Toplam, n(%)	204 (100)	76 (100)	

¶ :Continuity Correction Test

4.3. HLA-Cw6 VE DEĞİŞKENLER

Çalışmamızda HLA-Cw6(+) hastalarda hastalık başlama yaşı ortalama 20.94 ± 9.91 (5-58), HLA-Cw6(-) olgularda ise 32.15 ± 13.78 (1-61) belirlenmiş olup, istatistiksel analiz HLA-Cw6(+) hastaların daha genç yaşta olma eğilimde olduğunu göstermiştir ($p=0.001$). Hastaların VKİ ile HLA-Cw6 ilişkisi değerlendirildiğinde, HLA-Cw6(+) hastalar, HLA-Cw6(-) hastalara göre daha zayıf olma eğilimde olmalarına rağmen istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır ($p=0.81$). HLA-Cw6(+) hastaların 33'ü (%52.4) erkek iken, 30'u (%47.6'sı) kadındır. HLA-Cw6(-) hastaların ise 37'si (%60.7) erkek iken, 24'ü (%39.3) kadındır. Cinsiyetlerin dağılımı ve HLA-Cw6 arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($p=0.454$). HLA-Cw6(+) hastaların 21'inde (%33.3), HLA-Cw6(-) hastaların 28'i (%45.9) en az bir eşlik eden sistemik hastalığı bulunmaktaydı. Hastaların eşlik eden sistemik hastalık varlığının HLA-Cw6 ile ilişkisi değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p=0.212$). Olgularımızda aile öyküsü, HLA-Cw6(+) hastaların 46'sında (%73), HLA-Cw6(-) hastaların 24'ünde (%39.3) bulunuyordu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$) (Tablo-8).

Tablo 8. HLA-Cw6 ve Değişkenlerin İlişkisi

	HLA-Cw6(+)	HLA-Cw6(-)	p-değeri
Başlangıç Yaşı (yıl) ort±SD (min-maks)	20.94±9.91 (5-58)	32.15±13.78 (1-61)	0.001*
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²) ort±SD (min-maks)	26.84±4.18 (18-39)	28.34±5.23 (18.2-38.6)	0.81 [£]
Cinsiyet,n(%) Erkek Kadın	33 (52.4) 30 (47.6)	37 (60.7) 24 (39.3)	0.454 [¶]
Eşlik Eden Sistemik Hastalık, n(%) Olmayanlar En az 1 ek hastalığı olanlar	42 (66.7) 21 (33.3)	33 (54.1) 28 (45.9)	0.212 [¶]
Aile Öyküsü, n(%) Yok Var	17 (27) 46 (73)	37 (60.7) 24 (39.3)	<0.01[¶]

*:Mann-Whitney U test £:T- test ¶:Continuity Correction Test

4.4. TEDAVİ AJANI YANITI VE HLA-Cw6

4.4.1. Konvansiyonel Ajanlar ve HLA-Cw6

Metotreksat ile tedavi edilen olgularda 12. hafta PAŞİ75 yanıtı HLA-Cw6(+) hastaların 34'ünde (%73.9), HLA-Cw6(-) hastaların 33'ünde (%67.3) alınmıştır. HLA-Cw6(+) olanlarda metotreksat tedavisinden yanıt alma oranı daha yüksek olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.634) (Tablo-9).

Siklosporin ile tedavi edilen olgularda 12. hafta PAŞİ75 yanıtı HLA-Cw6(+) hastaların 30'unda (%78.9), HLA-Cw6(-) hastaların 18'inde (%58.1) alınmıştır.

HLA-Cw6(+) olanlarda siklosporin tedavisinden yanıt alma oranı daha yüksek olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.071) (Tablo-9).

Asitretin ile tedavi edilen olgularda 12.hafta PAŞİ75 yanıtı HLA-Cw6(+) hastaların 8'inde (%34.8), HLA-Cw6(-) hastaların 9'unda (%52.9) alınmıştır. HLA-Cw6(+) olanlarda asitretin tedavisinden yanıt alma oranı daha düşük olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.409) (Tablo-9).

Tablo 9. Tüm Tedavi Ajanlarının 12.hafta PAŞİ75 Oranları ve HLA-Cw6 İlişkisi

Tedavi Ajanı		Tedavi Yanıtı, n (%)		p-değeri ¶
		HLA-Cw6(+)	HLA-Cw6(-)	
Metotreksat	PAŞİ75 (+)	34 (73.9)	33 (67.3)	0.634 [¶]
	PAŞİ75 (-)	12 (26.1)	16 (32.7)	
	Toplam	46 (100)	49 (100)	
Siklosporin	PAŞİ75 (+)	30 (78.9)	18 (58.1)	0.071 [¶]
	PAŞİ75 (-)	8 (21.1)	13 (41.9)	
	Toplam	38 (100)	31 (100)	
Asitretin	PAŞİ75 (+)	8 (34.8)	9(52.9)	0.409 [¶]
	PAŞİ75 (-)	15 (65.2)	8(47.1)	
	Toplam	23 (100)	17 (100)	
İnfliksımab	PAŞİ75 (+)	6(75)	7 (77.8)	1.00 [¶]
	PAŞİ75 (-)	2(25)	2 (22.2)	
	Toplam	8 (100)	9 (100)	
Adalimumab	PAŞİ75 (+)	8 (53.3)	12 (80)	0.245 [¶]
	PAŞİ75 (-)	7 (46.7)	3 (20)	
	Toplam	15(100)	15 (100)	
Ustekinumab	PAŞİ75 (+)	4(57.1)	9(90)	0.322 [¶]
	PAŞİ75 (-)	3(42.9)	1(10)	
	Toplam	23 (100)	17 (100)	

¶ :Continuity Correction Test

Sonuç olarak, konvansiyonel ajanlarla tedavi edilen olgularda 12.hafta PAŞİ75 yanıtı HLA-Cw6(+) hastaların 73'ünde (%67.9), HLA-Cw6(-) hastaların 61'inde (%62.6) alınmıştı. Konvansiyonel ajan kullanımına bağlı tedavi yanıtında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p=0.425$) (Tablo-10).

4.4.2. Biyolojik Ajanlar ve HLA-Cw6

Adalimumab ile tedavi edilen olgularda 12.hafta PAŞİ75 yanıtı HLA-Cw6(+) hastaların 8'inde (%53.3), HLA-Cw6(-) hastaların 12'sinde (%80) alınmıştır. HLA-Cw6(+) hastalarda adalimumaba yanıt oranı daha düşük bulunmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0.245$) (Tablo-9).

İnfliksimab ile tedavi edilen olgularda 12.hafta PAŞİ75 yanıtı HLA-Cw6(+) hastaların 6'sında (%75), HLA-Cw6(-) hastaların 7'sinde (%77.8) alınmıştır. HLA-Cw6(+) olanlarda infliksimab tedavisinden yanıt alma oranı daha düşük olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=1.00$) (Tablo-9).

Sonuç olarak, Anti-TNF- α grubu ile tedavi edilen olgularda 12.hafta PAŞİ75 yanıtı, HLA-Cw6(+) hastaların 15'inde (%62.5), HLA-Cw6(-) hastaların ise 23'ünde (%82.1) alınmıştır. HLA-Cw6(-) hastaların tedavi yanıt oranları daha yüksek iken, HLA-Cw6(+) olanların tedavi yanıtıslığı daha yüksektir. Bununla birlikte değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0.201$).

Ustekinumab ile tedavi edilen olgularda 12.hafta PAŞİ75 yanıtı HLA-Cw6(+) hastaların 4'ünde (%57.1), HLA-Cw6(-) hastaların 9'unda (%90) alınmıştır. HLA-Cw6(+) olanlarda ustekinumab tedavisinden yanıt alma oranı daha düşük olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0.322$) (Tablo-9).

Sonuçta, biyolojik ajanlarla ile tedavi edilen olgularda 12.hafta PAŞİ75 yanıtı HLA-Cw6(+) hastaların 24'ünde (%64.9), HLA-Cw6(-) hastaların 33'ünde (%84.6) alınmıştır. Biyolojik ajan tedavi yanıtı HLA-Cw6(+) hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha azdır (p=0.047). Ayrıca HLA-Cw6(-) hastaların biyolojik tedaviye yanıt oranları, konvansiyonel tedavilere yanıtından daha yüksektir (Tablo-10).

4.4.3. Biyolojik Ajanlar ve Konvansiyonel Ajanların Tedavi Yanıtlarının HLA-Cw6 İlişkisi Yönünden Karşılaştırılması

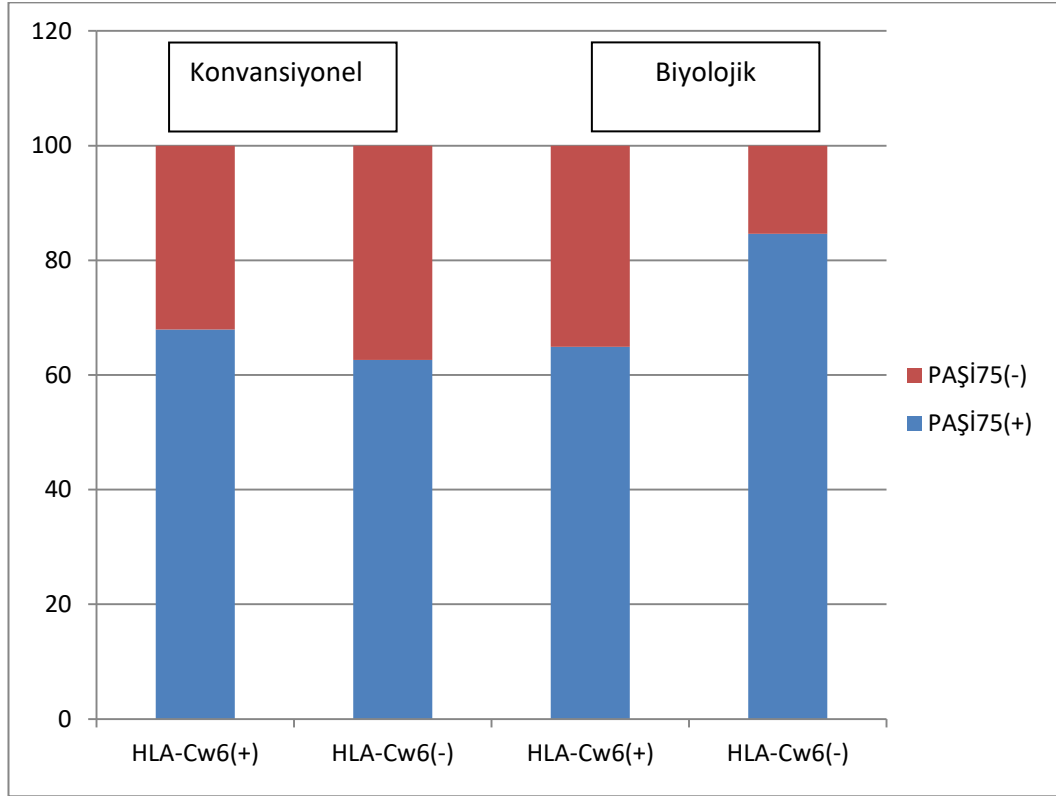
Konvansiyonel ajanlarla tedavi edilen olgularda 12.hafta PAŞİ75 yanıtı HLA-Cw6(+) hastaların 73'ünde (%67.9), HLA-Cw6(-) hastaların 61'inde (%62.6) alınmıştır. Biyolojik ajanlarla ile tedavi edilen olgularda 12.hafta PAŞİ75 yanıtı HLA-Cw6(+) hastaların 24'ünde (%64.9), HLA-Cw6(-) hastaların 33'ünde (%84.6) alınmıştır. Gruplar arasındaki tedavi yanıt oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.322) (Tablo-10) (Şekil 2).

Tablo 10. Konvansiyonel ve Biyolojik Tedavi Yanıtları ile HLA-Cw6 ilişkisi

	HLA-Cw6(+)	HLA-Cw6(-)	p-değeri ¶
Konvansiyonel			
PAŞİ75 (+)	73 (67.9)	61 (62.6)	
PAŞİ75 (-)	34 (32.1)	36 (37.4)	0.425¶
Toplam	107 (100)	97 (100)	
Biyolojik			
PAŞİ75 (+)	24 (64.9)	33(84.6)	
PAŞİ75 (-)	13 (35.1)	6 (15.4)	0.047¶
Toplam	37 (100)	39 (100)	

¶: Pearson Chi Square test

Şekil 2. Konvansiyonel ve Biyolojik Tedavi Yanıtları ile HLA-Cw6 ilişkisi



5. TARTIŞMA

Psoriasis, dünya nüfusunun yaklaşık %2-3'ünü etkileyen, ataklarla ve remisyon dönemleri ile seyreden, kronik, inflamasyonla karakterize bir hastalıktır (1). Psoriasisın hem immün fonksiyonlarda hem de keratinosit biyolojisinde yer alan genlerdeki polimorfizmin neden olduğu poligenik bir hastalık olduğu ileri sürülmektedir. Psoriasise yatkınlıkla ilişkili olduğu keşfedilen ilk gen, PSORS1'de kromozom 6p21.3 pozisyonunda bulunan HLA-Cw6'dır (2). İlk kez 1985'de Henseler ve Christophers HLA-Cw6(+)’liğinin psoriasisın klinik bulguları aynı fakat seyirleri, başlangıç yaşları, patogenetik mekanizmaları ve genetik özellikleri farklı Tip 1 ve Tip 2 psoriasis şeklinde iki tipi olduğunu ileri sürmüşlerdir (3). Sonraki yıllardaki çalışmalarda da HLA-Cw6(+)’liğinin hastalık ile ilişkisini destekleyen veriler elde edilmiştir (23-40).

Psoriasis yaşam için çoğu zaman ciddi bir tehdit oluşturmamasına rağmen hastanın yaşam kalitesinin bozulması nedeniyle değişen ölçüde psikososyal yük oluşturmaktadır. Psoriasis tedavisi ile gelinen noktada şifadan bahsetmek mümkün değildir, bununla birlikte tedavi ile lezyonların kaybolması, kronik sistemik inflamasyonun ortadan kaldırılması ve hastanın remisyonda kalmasının sağlanması amaçlanmaktadır. Psoriasis tedavisinde biyolojik ajanların da geliştirilmesiyle birlikte tedavi seçeneklerinin sayısı belirgin olarak artmıştır. Tedavi seçeneklerindeki bu artış optimal tedavi ajanının seçimine yardımcı olacak biyobelirteçlerin araştırılmasını sağlamıştır (5-8). Bu biyobelirteçlerden en bilineni HLA-Cw6’dır. Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda psoriasisli hastalarımızın klinik demografik özelliklerinin ve tedavilerinde kullandığımız ilaçlarla elde ettiğimiz tedavi yanıtlarının HLA-Cw6 ile ilişkisini araştırdık.

Çalışmamızda hastalarımızın 70'i (%56.5) erkek, 54'ü (%43.5) kadın olup, erkek: kadın oranı 1.3:1 olarak bulundu. Psoriasis, kadın ve erkeklerde genellikle eşit oranda görülen bir hastalıktır. Hastalarımızın yaş ortalamaları 48.02 ± 13.30 (18-65) iken hastalık başlama yaşları ortalama 26.9 ± 13.3 idi. Bulgumuza uyumlu olacak şekilde Parisi ve ark.'larının yaptığı bir metaanalizde, psoriasis her yaşta görülebilmesine rağmen 2.-3. dekat ve 3.-4. dekatlar arasında hastalığın pik yaptığı belirlenmiştir (112).

Çalışmamızda olgularımızın %89.5'inde belirlediğimiz plak tip, psoriasis klinik spektrumunda en çok izlenen formdur. Bazı çalışmalarda olguların %90'ı kadarını oluşturmaktadır ve literatür ile uyumludur (113).

Hastalarımızın %54'ünde (n=67) hayatının bir döneminde ya da halen sigara kullanımı, %11.3'ünde (n=14) hayatının bir döneminde ya da halen alkol kullanımı belirlenmiştir. Ülkemizde yapılan 563 olgunun değerlendirildiği araştırmada çalışmamıza benzer şekilde olguların %50.3'ünde sigara kullanımı, %3.3'ünde ise alkol kullanımı tespit edilmiştir. Sigara içiciliğinin psoriasis dağılımını (akral yerleşim), klinik çeşitliliğini (püstüler varyant) ve hastalığın seyrini etkilediğini gösteren yayınlar vardır (114). Sigara polimorfonükleer lökositlerde fonksiyonel ve morfolojik değişikliklere ve kemotaktik faktörlerin salgılanmasına neden olur, sigara ayrıca interlökinler, TNF- α gibi psoriasis şiddetine etkili sitokinlerin salınımını da uyarır (47,115). Psoriasisli hastalar içinde sigara içenlerin oranı değişik serilerde %20-65 arasında değişmektedir (47,115-117). Naldi ve ark.'ları günde 15'ten fazla sigara içmenin psoriasis gelişimiyle ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Bu sonuçlar sigaranın psoriasis için tetikleyici bir faktör olarak da değerlendirildiğini göstermektedir (116). Alkol ile psoriasis arasındaki ilişki ise daha az çalışılmıştır. Alkol kullanımı özellikle

erkek psoriasislilerde önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (114). Alkol kullanımının travma ve enfeksiyon artışına neden olarak psoriasis gelişimine veya tetiklenmesine neden olabileceği belirtilmektedir. Etanolün lenfosit transformasyonuna etkisi, alkolün immün mekanizmalar vasıtasıyla da etkili olabileceğini düşündürmektedir (116).

Çalışmamıza hastalarımızın VKİ'si ortalama $27.57 \pm 4.77 \text{ kg/m}^2$ (18-39) olarak bulundu. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre yetişkinlerde VKİ 25-29 arasındaki değerler aşırı kilolu olarak tanımlanmaktadır. Olgularımızda %28.2 olarak belirlediğimiz obezite sıklığı, Singh ve ark.'larının yaptığı meta-analizde %12.9 ile %44 olarak tespit edilmiş ve obez hastalarda hastalık şiddetinin daha fazla olduğu belirtilmiştir (118). Naldi ve ark.ları çalışmalarında VKİ>30 kişilerde psoriasisin 1.9 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir (47). Bu bulgu büyük bir endokrin organ olan visseral adipoz dokunun psoriasis patogenezinde de önemi olan birçok proinflamatuvar sitokini salgılamasıyla ilişkili bulunmaktadır.

Çalışmamızda olgularımızın %39.5'inde (n=49) eşlik eden sistemik bir hastalık bulunmaktadır. Bunlar %41.2'sinde hipertansiyon, %29.5'inde diyabetes mellitus, %10.2'sinde tanı almış psoriatik artrit, %11.2'sinde dislipidemi ve %7.3'ünde koroner kalp hastalığı şeklindeydi. Psoriasisli hastalara eşlik eden diğer hastalıklar arasında yer alan inflamatuvar bağırsak hastalıkları, psikiyatrik bozukluklar ve maligniteler bizim olgularımızda belirlenmedi. Çalışmamızın retrospektif dizaynı nedeniyle bu hastalıkların sıklıkları kaydedildikleri oranda değerlendirilebilmiştir, bu nedenle de verilerimiz psoriasise eşlik eden hastalıkların gerçek sıklığını yansıtmayabilir düşüncesindeyiz. Psoriasisli hastalarda, psoriasis olmayan gruba kıyasla iki kat daha fazla metabolik sendrom gelişme riski olduğu öne sürülmüştür. Lindegard ve ark.'ları

1986 yılında 159.200 olguyla yaptığı çalışmada psoriasisli kadınlarda obezite, diyabet ve myokard enfarktüsünün, Henseler ve Christophers ise 1995 yılındaki çalışmalarında psoriasisli olgularda obezite, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların kontrol grubundan daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (119,120). Sonraki yıllardaki yayınlarda da benzer sonuçlar alınmış, psoriasisli hastalar ve eşlik eden hastalıklarla ilgili bilgilerimizi arttıran en önemli veriler ise çok sayıda psoriasisli hastanın dahil edildiği biyolojik ajanların klinik faz çalışmalarından elde edilmiştir (117,121-125). Bu çalışmalar psoriasis etiyopatogenezinde de gelişmeler sağlamış ve bazı sistemik hastalıkların psoriasis patofizyolojisi ile ilişkisi oluşturulmaya başlanmıştır. Tüm bu gelişmeler psoriasisin sadece deride sınırlı bir hastalık olmadığına, psoriasise neden olan kronik inflamasyonun sistemik belirtilerinin de psoriasisli hastalarda ortaya çıkabileceğine işaret etmektedir (114,120). Son yıllarda, psoriasise eşlik eden komorbiditelerin araştırıldığı çalışmalar psoriasisteki kronik inflamasyonunun diyabet, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, obezite gibi metabolik bozuklukların gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmektedir (119-125). Çalışmamızda kontrol grubu olmaması nedeniyle hastalarımızda metabolik sendrom riskinin artıp artmadığı karşılaştırılamamıştır.

Çalışmamızda olgularımızın %56.5'inin (n=70) 1. derece akrabalarında psoriasis öyküsü bulunuyordu. Psoriasiste aile anamnezinin pozitifliği çeşitli çalışmalarda %10-33 arasında bulunmaktadır. Anne ve babasında psoriasis bulunması halinde hastalığın çocuklarda ortaya çıkma oranı %15-25 arasında değişmektedir (114).

Çalışmamızda olgularımızın %50.8'inde HLA-Cw6(+)'liği belirlenmiştir. Chen ve ark.'larının yaptıkları bir derlemede, tüm dünya genelinde HLA-Cw6 prevalansının

%14.1-59.1 arasında değiştiği, psoriasisli hastalarda ise bu oranın %10.5-%77.2 olduğu saptanmıştır (18). Psoriasisin HLA-Cw6 gibi belli MHC aleleriyle birlikteliği T hücresinin patogenetik rolünü kuvvetle akla getirmektedir. Lezyonlu derinin epidermis ve dermisinde, özgül T hücre alt tiplerinin varlığı tespit edilmiş, T hücre fonksiyonunu düzenleyen İL-2 reseptör, CD2, CD11a ve CD4'ü hedefleyen bazı ilaçların psoriasis lezyonlarının iyileşmesini sağlayabildiği gösterilmiştir. Psoriatik lezyonların T hücrelerinin analizi sonucu mikrobiyal veya viral antijenlerle veya keratin gibi otoantijenlerle çapraz reaksiyon oluşturan özgül antijenleri tanıyan T hücre alt tiplerinin lezyondaki artışına işaret eden oligoklonalite tespit edilmiştir. HLA-Cw6'nın patogenezdaki araştırılan rolüne ek olarak 1985'de Henseler ve Christophers (3) psoriasisle başlangıç yaşıyla doku antijenleri arasında saptanan bazı ilişkilere dayanarak psoriasisin klinik bulguları aynı fakat seyirleri, başlangıç yaşları, patogenetik mekanizmaları ve genetik özellikleri farklı iki tipi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Buna göre Tip I psoriasis; erken başlangıç, şiddetli klinik seyir, sık relaps, familial özellik ve HLA-Cw6, DR7, B13, B57 ile sıklıkla birliktelik göstermektedir (4). Çalışmamızda da HLA-Cw6(+) psoriasislilerde hastalığın daha genç yaşta başladığı ($p=0.001$), hastaların daha çok aile öyküsü pozitif olduğu ($p=0.01$) öte yandan VKİ ($p=0.81$) ve cinsiyetin ($p=0.454$) HLA-Cw6(+) ile ilişkisi olmadığı görüldü. Bulgularımızla uyumlu olacak şekilde Avrupa ülkelerinde yapılan 115 hastanın katıldığı bir çalışmada hastalarda %76 oranında HLA-Cw6(+) iliği ve psoriasisin erken yaşta başladığı saptanmıştır (22). Çalışmamızda, HLA-Cw6(+) lerin %73'ünde ($n=46$), HLA-Cw6(-) lerin %39.3'ünde ($n=24$) psoriasis aile öyküsü bulunuyordu ($p<0.01$). Literatürde HLA-Cw6(+) psoriasislilerde aile öyküsünün daha

yüksek oranda belirlendiğini gösteren farklı popülasyon çalışmaları da bulunmaktadır (18).

Olgularımızda HLA-Cw6(+)'liği oranı cinsiyetler arasında fark göstermedi. ($p=0.454$) Literatürde HLA-Cw6(+)'liğini erkeklerde (126) veya kadınlarda (127) daha yüksek belirleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Çalışmamızda olgularımızın sadece %28.2'sinin obez olması, bu oranın VKİ ile HLA-Cw6(+)'nın olası ilişkisinin net olarak ortaya koymaya yetmeyebileceğini düşündürmektedir. Olgularımızda HLA-Cw6(+)'liği oranı eşlik eden hastalıklar açısından fark göstermedi ($p=0.212$). Psoriasise eşlik eden komorbidetelerin HLA-Cw6 ile dolayısıyla Tip 1 psoriasisle ilişkisi konusunda yeterince veri bulunmadığından, sonuçlarımızı karşılaştırmamız mümkün olmamaktadır. West ve ark.'larının çalışmalarında hastalar sadece diyabetes mellitus ve hipertansiyon yönünde sorgulanmış, HLA-Cw6(+) hastaların %30'unda, HLA-Cw6(-) hastaların %27.7'sinde bu iki hastalık tespit edilmiştir. Veriler istatistiksel olarak anlamsızdır (127).

Psoriasis tedavi yönetiminde lezyonların morfolojisi, yerleşim yeri ve yaygınlığı, hastanın yaşı, eşlik eden komorbideteler veya sistemik hastalıklar yanında daha önce aldığı tedavileri, tedavide kullanılacak ilaçların yan etkileri gibi faktörler esas alınarak planlanmaktadır. Bu tedavi planında hastanın hangi tedaviye daha iyi yanıt vereceğinin öngörülmesi mümkün değildir (5-8). Konvansiyonel tedavilerin tek seçenek oldukları ve az sayıda terapötik seçeneğin bulunduğu dönemlerden farklı olarak özellikle İL-17 ve İL-23 inhibitörleri ile PAŞİ90 ve PAŞİ100 yanıtları sağlanabilmekte ve ilaçların optimum kullanımları için ilaçların etkinlik hızları ve oranları, yan etkileri ve maliyetleri gibi parametreler de esas alınmaktadır (5-8). Biyolojik ajan pivotal faz çalışmalarında elde edilen verilere göre mevcut biyolojikler

ile elde edilen tedavi yanıtları konvansiyonel ajanlarda yüksektir ve kendi içlerinde de birbirine yakındır, bu nedenle son yıllarda biyobelirteçler kullanılarak belli terapötik ajanlara yanıtın öngörülmesinin sağlanması planlanmaktadır (5-8,23-40). Çalışmamız da bu amaçla planlanmış olup, tedavi ettiğimiz hastalarımızda PAŞİ75 sağlama oranı ile HLA-Cw6(+)'liğinin ilişkisi araştırılmaktadır.

Sistemik ajanların tedavi yanıtlarının değerlendirildiği çalışmalarda 12-16 haftalık dönem, sıklıkla da ilk 12 hafta indüksiyon dönemi olarak kabul edilmektedir. Ajanın bu sürede PAŞİ50 yanıtını sağlaması durumunda hastanın yaşam kalitesinin değerlendirilmesi önerilmekte; yanıt PAŞİ50 ve hastanın yaşam kalitesi düzelmemişse ilacın kesilmesi, yanıt PAŞİ50 olmasına rağmen hastanın yaşam kalitesi düzelmişse ilaca devam edilmesi önerilmektedir. 12. haftada PAŞİ75 yanıtının sağlanması da ilacın hastalığın tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir (129). Biz bu nedenle çalışmamızda 12.hafta PAŞİ75 yanıtını primer sonlanım noktası olarak kabul ettik. İndüksiyon döneminin sonu aynı zamanda idame tedavinin hangi ajanla devam edileceğinin belirlenmesi açısından önemlidir (128). Çalışmamızda 124 hastada toplamda 280 sistemik tedavi ajanı kullanılmıştır. Hastaların %61.2'sinde (n=76) ilk sıra tedavi ajanı olarak metotreksat, %21.7'sinde (n=27) asitretin, %16.9'unda (n=21) ise siklosporin önerilmiştir. Toplamda konvansiyonel tedavi olarak kullanılan ajanların %64.8'inde 12. haftada PAŞİ75 yanıtı elde edilmiştir. Konvansiyonel tedaviler dikkate alındığında plak tip psoriasis tedavisinde altın standart kabul edilen metotreksat kliniğimizde de ilk sırada tercih ettiğimiz ajandır. Metotreksat (7.5-25 mg/hafta) tedavisiyle 12. hafta PAŞİ75'e ulaşan olguların oranı farklı çalışmalarda %24-75 arasında değişmektedir (129-132). Çalışmamızda (7.5-25 mg/hafta) bu oran %75'tir. Yavaş etki etmesi, deri kuruluğu ve teratojen olması gibi yan etkileriyle

genellikle ilk sırada tercih edilmeyen ancak immünsüpresyon yapmaması nedeniyle psoriasis tedavileri içinde değerini koruyan asitretin (10-50 mg/gün) tedavisiyle 12. hafta PAŞİ75'e ulaşan olguların oranı farklı çalışmalarda %52-66 arasında değişmektedir (133,134). Çalışmamızda bu oran %42.5'tir. Etkisi en hızlı başlayan konvansiyonel ajan olan siklosporin tedavisiyle 12. hafta PAŞİ75'e ulaşan olguların oranı farklı çalışmalarda %52-66 arasında değişmektedir (135). Çalışmamızda (2.5-5 mg/kg/gün) bu oran %69.6'tir. Verilerimiz kliniğimizde ikinci sıradaki tedavi ajanı olarak olguların %48.7'sinde siklosporin kullanıldığını göstermektedir. Konvansiyonel tedaviler içinde hangi ajanın hangi sırada kullanılması gerektiğine ilişkin net veriler yoktur. Bu sıralamada hasta ve ilaç bazlı pek çok faktör esas alınmaktadır. Küster ve ark.'larının yaptığı, maliyet-etkinlik değerlendirmesinde 12. haftada PAŞİ75'e ulaşan tedavi ajanları değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda, en etkin ve uygun maliyetli ajanlar metotreksat ve siklosporin olarak tespit edilmiştir (136)

Çalışmamızda, konvansiyonel sistemik ajanlar ile HLA-Cw6(+) hastalarda 12.hafta PAŞİ75 yanıtı (%67.9), HLA-Cw6(-) olanlardan (%62.6) daha yüksek oranda olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0.879$). Dolayısıyla her üç konvansiyonel ajan ile elde edilen 12.hafta PAŞİ75 yanıt oranının HLA-Cw6'dan bağımsız olduğu düşünülmüştür. HLA-Cw6(+) psoriasisli olgularımızda metotreksat tedavisinden yanıt alma oranı (%73.9), HLA-Cw6(-) olanlara (%67.3) göre daha yüksektir ($p=0.634$). Indhumathi ve ark.'ları 189 hastayla, West ve ark.'ları 333 hastayla yaptıkları ve metotreksat yanıtı ile HLA-Cw6 ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda, HLA-Cw6(+) psoriasisli hastaların tedavi yanıtlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür (127,137). Ancak Yan ve ark.'ları 222 hastayla yaptığı çalışmada, bizim sonucumuza benzer

şekilde, HLA-Cw6(+) hastalarda tedavi yanıtının yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (138). HLA-Cw6(+) olanlarda siklosporin tedavisinden yanıt alma oranı (%78.9), HLA-Cw6(-) olanlardan daha yüksek (%58.1) olmasına rağmen HLA-Cw6 ile siklosporin tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.071$). HLA-Cw6(+) hastalarımızda asitretin tedavisinden yanıt alma oranı (%34.8), HLA-Cw6(-) olanlardan (%52.9) daha düşük olmasına rağmen HLA-Cw6 ile asitretin tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p=0.409$). Literatürde siklosporin ve asitretinle alınan tedavi yanıtlarıyla, HLA-Cw6 arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. O nedenle çalışmamız bu konuda literatüre katkı sağlayan ilk çalışma olması bakımından önemlidir. Verilerimiz konvansiyonel ajanların etkinliğinin HLA-Cw6 analizi ile öngörülemediğini ya da etkinliklerinin HLA-Cw6'dan bağımsız olduğunu göstermektedir.

Ülkemizde konvansiyonel tedavi ajanlarına yanıt vermeyen, tolere edemeyen ya da bu tür tedavilerin kontrendike olduğu erişkin hastalardaki orta derece veya şiddetli plak psoriasis tedavisinde biyolojik ajanlar endikedir. Bu ajanlar sistemik psoriasis tedavisi planlanan hastalarda konvansiyonel sonrası kullanılmaktadırlar. Çalışmamızda biyolojik tedaviler içinde en sık adalimumab ($n=10$, %12) kullanılmıştır. Çalışmamızda infliksimab (5 mg/kg) tedavisiyle 12. hafta PAŞİ75'e ulaşan olguların oranı %76.5, adalimumab (40 mg/2 hafta) ile %66.7, etanersept (25-50 mg/hafta) ile %100'dür. Anti-TNF- α ilaçlar ile ilgili yayınlarda bu oranlar infliksimab, adalimumab ve etanersept için sırasıyla %68-88, %53-71 ve %25-75 şeklindedir (139-142). Ustekinumab (45-90 mg/12 hafta) tedavisiyle 12. hafta PAŞİ75'e ulaşan olguların oranı farklı çalışmalarda %62.7-72.4 arasında

değişmektedir (103). Çalışmamızda bu oran %76.5'tir. Sekukinumab (300 mg/4 hafta) tedavisiyle 12. hafta PAŞİ75'e ulaşan olguların oranı farklı çalışmalarda %77.1-86.7 arasında değişmektedir (105). Olgularımızda ise bu oran %85.7'dir. Biyolojiklerle tedavi edilen olgularımızın 12.hafta PAŞİ75 yanıtlarının oranı literatür ile uyumludur, etanersept ile 12.hafta PAŞİ 75 yanıtımızın %100 olması etanerseptle beklenen yanıtta yüksektir ancak muhtemelen tesadüfi, stabil hastalarda kullanılması ve hasta sayımızın azlığı (n=5) ile ilgilidir.

Çalışmaya dahil edilen 124 hastada, 280 tedavi ajanı kullanmıştır. Konvansiyonel tedavi ile %64.8 oranında PAŞİ75 yanıtı alınabilmişken, biyolojik ajanlarla tedavi edilen olgularda bu oran %76 olmuştur. Biyolojiklerin etkilerinin hızlı başladığı bilindiğinden, biyolojiklerin daha yüksek oranda 12.hafta PAŞİ75 oranını sağlaması beklenen bir bulgudur (7), ancak çalışmamızda gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Jungo ve ark.'ları yaptığı çalışmada; 151 konvansiyonel tedavi, 145 biyolojik tedavi ile karşılaştırılmış; biyolojik ajanlarla alınan tedavi yanıtı oranı konvansiyonel ajanlara nazaran istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (143).

HLA-Cw6(+) hastalarda biyolojik ajan ile PAŞİ75 yanıtı sağlanma oranı %64.9 iken, HLA-Cw6(-) hastalarda bu oran %84.6'dır. Bu verimiz HLA-Cw6(+) olan hastaların, HLA-Cw6(-) olanlara nazaran biyolojik tedavi yanıtlarının daha düşük olduğuna işaret etmektedir (p=0.047). Ayrıca HLA-Cw6(-) hastaların biyolojik tedaviye yanıt oranları, konvansiyonel tedavilere yanıtından daha yüksektir. Chiu ve ark.'ları 199 psoriasis ve 200 sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı çalışmada, HLA-Cw6(+) hastaların konvansiyonel ajanlara yanıtı daha yüksek olduğu bulunmuş olmasına rağmen bu sonuç konvansiyonel tedaviye dirençli olan grupta HLA-Cw6(+)

hasta sayısı daha düşük oranda olmasına bağlanmıştır (23). Literatürde HLA-Cw6 ile konvansiyonel ve biyolojik ajanların yanıtlarının karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda HLA-Cw6(+) hastalarda adalimumab ile yanıt oranı %53.3 iken HLA-Cw6(-) hastalarda bu oran %80'di ($p=0.245$). Literatürde tedavi yanıtlarının HLA-Cw6 ile ilişkisinin adalimumab için araştırıldığı Coto-Segura ve ark.'larının 116 olguyla yaptığı çalışmada ve Batalla ve ark.'larının 116 olguluk çalışmasında, Talamonti ve ark. 123 hasta ile yaptığı çalışmada ise HLA-Cw6(+) hastaların adalimumab ile tedavi yanıt oranı HLA-Cw6(-) hastalardan daha yüksek olarak belirlenmiştir (26,29,32). 138 olguluk bir seride ise HLA-Cw6'nın adalimumab tedavi yanıtını değerlendirmede etkili bir faktör olmadığı belirtilmiştir (28). Bizim çalışmamızda da adalimumab ile tedavi edilen olgularda HLA-Cw6 düzeyine bakılmasına gerek olmadığı sonucuna ulaşılmaktadır.

HLA-Cw6(+) hastalarda infliksimab ile yanıt alma oranı %75, HLA-Cw6(-) hastalarda ise %77.8 idi ($p=1.00$). Gallo ve ark.'larının yaptığı çalışmada istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmemekle birlikte 109 olguda HLA-Cw6(+) hastaların infliksimab ile tedavi yanıt oranı HLA-Cw6(-) hastalara kıyasla daha düşük olarak belirlenmiştir (24). Coto-Segura ve ark.'larının 116 olguyla yaptığı çalışmada, tedavi yanıtını değerlendirmede HLA-Cw6'nın etkili bir faktör olmadığı belirtilmiştir (30). Batalla ve ark.'larının 116 olguluk serisinde ise HLA-Cw6(+) hastaların infliksimab ile tedavi yanıt oranı HLA-Cw6(-) hastalardan daha yüksek olarak belirlenmiştir (29). Bu konudaki en geniş olgu serisiyle ($n=123$) yapılan çalışmada Talamonti ve ark.'ları, infliksimab tedavi yanıtında ve HLA-Cw6 arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (26).

Çalışmamızda HLA-Cw6(+) hastalarda ustekinumab ile yanıt alma oranı %57.1, HLA-Cw6(-) hastalarda ise %90 idi ($p=0.322$). HLA-Cw6 Talamonti ve ark.'ları 51 ve 134 hastalık iki ayrı seride, Galuzzo ve ark.'larının 64 hasta, Li ve ark.'larının 601 hasta ile Chiu ve ark.'larının 66 hasta ile yaptıkları çalışmalarda HLA-Cw6(+) hastaların ustekinumab tedavisine HLA-Cw6(-) hastalardan daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir (25,27,33,34,35). Buna karşın Chiu ve ark.'larının yaptığı 199 hasta ile yapılan çalışmada ise tedavi yanıtını değerlendirmede HLA-Cw6'nın etkili bir faktör olmadığı belirtilmiştir (23). Bizim çalışmamızda da ustekinumab ile tedavi edilen olgularda HLA-Cw6 düzeyine bakılmasına gerek olmadığı sonucuna ulaşılmaktadır.

Sonuç olarak, psoriasiste farmakogenetik ve farmakogenomik araştırmalar günümüzün popüler konularındandır. Çalışmamızda da HLA-Cw6(+) psoriasislilerde hastalığın daha genç yaşta başladığı, aile öyküsünün daha sık görüldüğü, öte yandan VKİ ve cinsiyetin HLA-Cw6(+) ile ilişkisi olmadığı görüldü. Sistemik konvansiyonel ve biyolojik tedavi yanıtlarının HLA-Cw6 ile ilişkisini inceleyen araştırmaların sayısı giderek artmaktadır (23-40). Bizim çalışmamızın bir amacı da bu konuda elde edilen bilgilere katkı sağlamak ve kaynaklık etmektir. Retrospektif olarak verileri değerlendirdiğimiz bu araştırmada 12. hafta PAŞİ75 yanıtlarımız tüm tedavi ajanlarıyla beklenen yanıt oranlarını sağlamıştır. Verilerimiz HLA-Cw6(+) hastalarda konvansiyonel ajanların tedavi yanıtlarının daha yüksek, biyolojik ajan tedavi yanıtları daha az olduğunu, tedavi ajanları tek tek irdelendiğinde, HLA-Cw6(+) hastalarda metotreksat ve siklosporine daha iyi yanıt, asitretin, adalimumab, infliksimab ve ustekinumaba daha az yanıt elde edildiğini göstermektedir. Bu değerlerden istatistiksel olarak anlamlı elde edilen tek verimiz HLA-Cw6(+) hastalarda biyolojik ajan tedavi

yanıtlarının daha az olduğudur. İlaçlar tek tek değerlendirildiğinde bu farkın istatistiksel anlamlılığını kaybetmesi, çalışmamızda her bir ilaç grubunda az sayıda hasta olması ile ilişkili olabilir. Bu da her bir ajan ile daha fazla sayıda hastanın tedavi edildiği yeni araştırmalara ihtiyaç olduğuna işaret etmektedir. Sistemik psoriasis tedavisinde 12. hafta tedavinin devamı açısından en kritik etkinlik değerlendirme dönemidir, bu dönemin sonunda tedavi ajanının etkinliği konusunda karar verilir, ya idame tedaviyle devam edilir ya da ajan değişikliği planlanır (5-8). Buna karşılık, hastalarımızın çok sayıda ilaç kullanmış olmasının da işaret ettiği üzere, 12.hafta değeri bir hastanın bu ilaçla tamamen iyileşeceğini de göstermez. Hasta 12. haftada tedaviden faydalansa da ilerleyen dönemlerde hasta veya ilaç kaynaklı nedenlerle tedaviye devam etmeyebilir. Bu nedenle benzer prospektif bir çalışmada daha ileri sonlanım noktalarında değerlendirmeler yapılmalıdır. Çalışmamız, HLA-Cw6 ve psoriasis tedavi yanıtlarına ilişkisinin değerlendirilmesinde, yapılan az sayıda çalışmalardan biri olması ve yapılabilecek çalışmalara yol göstermesi açısından önemlidir.

6. SONUÇLAR

1-Çalışmaya, 70 erkek (%56.5), 54 kadın (%43.5) olmak üzere 124 hasta kabul edildi. Yaşları 18 ile 65 arasında (Ort: 48.02 ± 13.30 yıl) olan hastalarımızda psoriasisin başlama yaşı 4-58 yıl arasında olup ortalaması 26.92 ± 13.29 ' idi. Hastalarımızın hastalık süresi 1 ile 53 yıl arası olup, ortalaması 21.1 ± 13.01 ' idi. Hastalarımızın VKİ'leri 18 ile 39 arasında olup, ortalaması 27.57 ± 4.77 kg/m² idi. Bulgularımız literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur.

2-Hastalarımızda daha önceki çalışmalarla uyumlu bir şekilde en sık plak tip psoriasis (n=111, %89.5) tespit edildi.

3-Hastalarımızın 75'inde (%60.5) eşlik eden sistemik hastalık bulunmuyordu. Olguların 7'sinde (%10.2) tanı konulmuş psoriatik artrit, 28'inde (%41.2) hipertansiyon, 20'sinde (%29.5) Tip 2 diyabetes mellitus, 5'inde (%7.3) koroner kalp hastalığı, 8'inde (%11.2) dislipidemi bulunmaktaydı. Çalışmamızın retrospektif dizaynı nedeniyle bu hastalıkların sıklıkları kaydedildikleri oranda değerlendirilebilmiştir.

4-Hastaların 70'inin (%56.5) 1. derece akrabalarında psoriasis öyküsü vardır. Hastaların 67'sinde (%54) hayatının bir döneminde ya da halen sigara içiciliği, 14'ünde (%11.3) hayatının bir döneminde ya da halen alkol kullanımı belirlenmiştir. Literatürde farklı oranlarda ama benzer veriler bulunmaktadır.

5-Hastaların %50.8'inde (n=63) literatür bilgileriyle uyumlu bir şekilde HLA-Cw6(+)'liği mevcuttu.

6-Hastalarımızın 76'sında (%61.2) metotreksat, 27'sinde (%21.7) asitretin 21'inde (%16.9) siklosporin ilk sıradaki tedavi ajanı olarak kullanılmışlardır.

7-Çalışmamızda 12.haftada PAŞİ75 yanıtına ulaşan hastaların oranı metotreksat için %70.5 (n=67), siklosporin için %69.6 (n=48), asitretin için %42.5 (n=17), infliksimab için %76.5 (n=13), adalimumab için %66.7 (n=20), etanersept için %100 (n=5), ustekinumab için %76.5 (n=13) ve sekukinumab için %85.7 (n=6) olarak belirlenmiştir. Bulgularımız etanersept haricindeki ajanların öngörülen PAŞİ75 yanıtlarıyla uyumludur.

8-Konvansiyonel tedavi olarak kullanılan ajanların 132'sinde (%64.8) tedavi yanıtı alınabilmişken, biyolojik tedavi olarak kullanılan ajanların 57'sinde (%76) tedavi yanıtı alınmıştır. Biyolojik tedavilerle tedavi yanıtı daha yüksek olmasına rağmen, tedavi yanıtları arasında istatistiksel ilişki saptanamamıştır (p=0.163).

9-Çalışmamızda HLA-Cw6(+) hastalarda hastalık başlama yaşı ortalama 20,94±9,91 (5-58), HLA-Cw6(-) olgularda ise 32,15±13,78 (1-61) belirlenmiş olup, istatistiksel analiz HLA-Cw6(+) hastaların daha genç yaşta olma eğilimde olduğunu göstermiştir (p=0.001). Mevcut bulgular literatür ile uyumlu idi.

10-Hastaların vücut kitle indeksleri ile HLA-Cw6 ilişkisi değerlendirildiğinde; HLA-Cw6(+) hastalar, HLA-Cw6(-) hastalara göre daha zayıf olma eğilimde olmalarına rağmen istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır (p=0.81). Olgularımızda aile öyküsü HLA-Cw6(+) hastaların 46'sında (%73) HLA-Cw6(-) hastaların 24'ünde (%39.3) bulunuyordu. Aradaki fark benzer çalışmalarda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05).

11-HLA-Cw6(+) hastaların 33'ü (%52.4) erkek iken, 30'u (%47.6'sı) kadındır. Cinsiyetlerin dağılımı ve HLA-Cw6 arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($p=0.454$).

12-Metotreksat ile tedavi edilen olgularda 12.hafta PAŞİ75 yanıtı HLA-Cw6(+) hastaların 34'ünde (%73.9), siklosporin ile tedavi edilen hastaları 30'unda (%78.9), asitretin ile tedavi hastaların 8'inde (%34.8) alınmıştır. Aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.634-0.071-0.409$). Konvansiyonel ajanlarla tedavi edilen olgularda 12.hafta PAŞİ75 yanıtı HLA-Cw6(+) hastaların 73'ünde (%67.9), HLA-Cw6(-) hastaların 61'inde (%62.6) alınmıştır. Konvansiyonel ajan kullanımına bağlı tedavi yanıtında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p=0.425$). Verilerimiz konvansiyonel ajanların etkinliğinin HLA-Cw6 analizi ile öngörülelemeyeceğini ya da etkinliklerinin HLA-Cw6'dan bağımsız olduğunu göstermektedir.

13-Adalimumab ile tedavi edilen olgularda 12.hafta PAŞİ75 yanıtı HLA-Cw6(+) hastaların 8'inde (%53.3), infliksimab ile tedavi edilen hastaların 6'sında (%75), ustekinumab ile tedavi edilen hastaların 4'ünde (%57.1) alınmıştır. Aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.245-1.00-0.322$). Bizim çalışmamızda da adalimumab, infliksimab ve ustekinumab ile tedavi edilen olgularda HLA-Cw6 düzeyine bakılmasına gerek olmadığı sonucuna ulaşılmaktadır.

14-Biyolojik ajanlarla tedavi edilen olgularda 12.hafta PAŞİ75 yanıtı HLA-Cw6(+) hastaların 24'ünde (%64.9), HLA-Cw6(-) hastaların 33'ünde (%84.6) alınmıştır. Biyolojik ajan tedavi yanıtı HLA-Cw6(+) hastalarda literatürdeki az sayıdaki çalışmanın aksine istatistiksel olarak anlamlı olarak daha azdır ($p=0.047$).

15-Konvansiyonel ajanlarla tedavi edilen olgularda 12.hafta PAŞİ75 yanıtı HLA-Cw6(+) hastaların 73'ünde (%67.9), biyolojik ajanlarla ile tedavi edilen hastaların 24'ünde (%64.9) alınmıştır. Gruplar arasındaki tedavi yanıt oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.322$). Literatürde HLA-Cw6 ile konvansiyonel ve biyolojik ajanların yanıtlarının karşılaştırdığı çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızın verileri karşılaştırılamamıştır.

7. KAYNAKLAR

- 1-Alper S, Atakan N, Güner MA, Onsun N, Özarmağan G: Güncellenmiş Türkiye Psoriasis Biyolojik Ajan Kullanım Kılavuzu. Turkderm 2010;44:105-12.
- 2-Nast A, Rosumeck S, Sammain A, Erdmann R, Sporbeck B, Rzany B. S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris methods report. J Dtsch Dermatol Ges 2011;9:64-84.
- 3-Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol 1985;13(3):450-6.
- 4-Zhang XJ, Zhang AP, Yang S, Gao M, Wei SC, He PP et al. Association of HLA class I alleles with psoriasis vulgaris in southeastern Chinese Hans. J Dermatol Sci 2003; 33:1–6.
- 5-Zill JM, Christalle E, Tillenburg N, Mrowietz U, Augustin M, Härter M et al. Effects of psychosocial interventions on patient-reported outcomes in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol 2019;181:939-945.
- 6-Mourad A, Straube S, Armijo-Olivo S, Gniadecki R. Factors predicting persistence of biologic drugs in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol 2019 181:450-458.
- 7-Sawyer LM, Cornic L, Levin LA, Gibbons C, Møller AH, Jemec GB. Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019;33:355-366.

- 8-Loos AM, Liu S, Segel C et al. Comparative effectiveness of targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2018;79:135-144.
- 9-Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:117-8.
- 10- Benedek TG. Psoriasis and psoriatic arthropathy, historical aspects: part I. *J Clin Rheumatol* 2013;19:193-8.
- 11-Christophers E. Psoriasis epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:314-20.
- 12-Güneş AT, Altın D. Psoriasisın tarihçesi ve epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:1-4.
- 13-Monteleone G, Pallone F, MacDonald TT, Chimenti S, Costanzo A. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches. *Clin Sci* 2011;120: 1-11.
- 14-Henseler T. The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:1-11.
- 15-Farber EM, Nall L. Psoriasis in the tropics. Epidemiologic, genetic, clinical, and therapeutic aspects. *Dermatol Clin* 1994;12:805-16.
- 16-Yan KL, Huang W, Zhang XJ. Follow-up analysis of PSORS9 in 151 Chinese families confirmed the linkage to 4q31-32 and refined the evidence to the families of early-onset psoriasis. *J Invest Dermatol* 2007;127:312-8.

- 17-Bowcock AM. The genetics of psoriasis and autoimmunity. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005;6:93-122.
- 18-Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *Br J Dermatol* 2018;178(4):854-862.
- 19-Farber EM, Nall L. Psoriasis in the tropics. Epidemiologic, genetic, clinical, and therapeutic aspects. *Dermatol Clin* 1994;12:805-16.
- 20-Lowes MA, Suarez-Farinas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol* 2014; 32:227–55.
- 21-Ríos A, Rodríguez JM, Moya MR, Galindo PJ, Canteras M, Alvarez MR et al. Associations of HLA-C alleles with multinodular goiters: study in a population from southeastern Spain. *Arch Surg* 2006;141: 123–8.
- 22-Szczerkowska-Dobosz A, Placek W, Szczerkowska Z, Roszkiewicz J. Psoriasis vulgaris with the early and late onset, HLA phenotype correlations. *Arch Immunol Ther Exp* 1996;44:265-9.
- 23-Chiu HY, Huang PY, Jee SH, Galindo PJ, Canteras M, Alvarez MR et al. HLA polymorphism among Chinese patients with chronic plaque psoriasis: subgroup analysis. *Br J Dermatol* 2012;166:288–97.
- 24-Gallo E, Cabaleiro T, Roman M, Solano-López G, Abad-Santos F, García-Díez A et al. The relationship between tumour necrosis factor (TNF)- α promoter and IL12B/IL-23R genes polymorphisms and the efficacy of anti-TNF- α therapy in psoriasis: a case–control study. *Br J Dermatol* 2013;169:819–29.

- 25-Talamonti M, Botti E, Galluzzo M, Teoli M, Spallone G, Bavetta M et al. Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab. *Br J Dermatol* 2013;169:458–63.
- 26-Talamonti M, Galluzzo M, Botti E, Pavlidis A. Potential role of HLA-Cw6 in clinical response to anti-tumour necrosis factor alpha and T-cell targeting agents in psoriasis patients. *Clin Drug Investig* 2013; 33:S71–3.
- 27-Chiu HY, Wang TS, Chan CC, Cheng YP, Lin SJ, Tsai TF. Human leucocyte antigen-Cw6 as a predictor for clinical response to ustekinumab, an interleukin-12/23 blocker, in Chinese patients with psoriasis: a retrospective analysis. *Br J Dermatol* 2014;171:1181–8.
- 28-Ryan C, Kelleher J, Fagan MF, Rogers S, Collins P, Barker JN et al. Genetic markers of treatment response to tumour necrosis factor-alpha inhibitors in the treatment of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2014;39:519-24.
- 29-Batalla A, Coto E, Gonzalez-Fernandez D, González-Lara L, Gómez J, Santos-Juanes J et al. The Cw6 and latecornified envelope genotype plays a significant role in anti-tumor necrosis factor response among psoriatic patients. *Pharmacogenet Genomics* 2015;25:313–6.
- 30-Coto-Segura P, Batalla A, Gonzalez-Fernandez D, Gómez J, Santos-Juanes J, Queiro R et al. CDKAL1 gene variants affect the anti-TNF response among psoriasis patients. *Int Immunopharmacol* 2015;29:947–9.

- 31-Caldarola G, Sgambato A, Fanali C, Moretta G, Farina M, Lucchetti D et al. HLA-Cw6 allele, NFkB1 and NFkBIA polymorphisms play no role in predicting response to etanercept in psoriatic patients. *Pharmacogenet Genomics* 2016;26:423–7.
- 32-Coto-Segura P, Gonzalez-Fernandez D, Batalla A, Gómez J, González-Lara L, Queiro R et al. Common and rare CARD14 gene variants affect the antitumour necrosis factor response among psoriasis patients. *Br J Dermatol* 2016;175:134–41.
- 33-Li K, Huang CC, Randazzo B. HLA-C*06:02 allele and response to IL-12/23 inhibition: results from the ustekinumab phase 3 psoriasis program. *J Invest Dermatol* 2016;136:2364-71.
- 34-Galluzzo M, Boca AN, Botti E, Potenza C, Malara G, Malagoli P et al. IL12B (p40) Gene polymorphisms contribute to ustekinumab response prediction in psoriasis. *Dermatology* 2016;232:230–6.
- 35-Talamonti M, Galluzzo M, Chimenti S, Costanzo A. HLA-C*06 and response to ustekinumab in Caucasian patients with psoriasis: outcome and long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:374–5.
- 36-Talamonti M, Galluzzo M, Zangrilli A, Papoutsaki M, Egan CG, Bavetta M et al. HLA-C*06:02 does not predispose to clinical response following long-term adalimumab treatment in psoriatic patients: a retrospective cohort study. *Mol Diagn Ther* 2017;21: 295–301.

37-Costanzo A. Secukinumab shows high efficacy of HLA-Cw6 status in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from the SUPREME study. *Br J Dermatol* 2018;179:1072-80.

38-Anzengruber F, Drach M. Therapy response was not altered by HLA-Cw6 status in psoriasis patients treated with secukinumab: a retrospective case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32:274–6.

39-Papini M, Cusano F, Romanelli M, Burlando M, Stinco G, Girolomoni G et al. Secukinumab shows high efficacy irrespective of HLA-Cw6 status in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: Results from extension phase of the SUPREME study. *Br J Dermatol* 2019;181:413-414.

40-Coto-Segura P, González-Lara L, Batalla A, Eiris N, Queiro R, Coto E. NFKBIZ and CW6 in Adalimumab Response Among Psoriasis Patients: Genetic Association and Alternative Transcript Analysis. *Molecular Diagnosis & Therapy* *Mol Diagn Ther* 2019;23:627-33.

41-Peter CM, Kerkhof VD, Schalkwijk J. *Bologna Dermatology*. 1st ed. Mosby Elsevier, 2008;115-35.

42-Tampa M, Sarbu MI, Mitran MI. The Pathophysiological Mechanisms and the Quest for Biomarkers in Psoriasis, a Stress-Related Skin Disease. *Dis Markers* 2018;28:58-72.

43-Özdemir M, Koç E. Hastalığı provoke eden faktörler. Ed: Özdemir M ve Koç E. *Psoriasis güncel yaklaşımlar*. 1.ed. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; 25-8.

44-Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications.

Clin Dermatol 2007;25:606-15.

45-Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Drug-related psoriasis. Rev Med Liege 2012;67:139-42.

46-Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, Lauharanta J, Kärkkäinen P. Alcoholintake: a risk factor for psoriasis in young and middle aged men? Br Med J 1990;300:780-3.

47-Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as riskfactors for psoriasis: results from an Italian case-control study. J Invest Dermatol 2005;125:61-7.

48-Al'Abadie MS, Kent GG, Gawkrödger DJ. The relationship between stressand the onset and exacerbation of psoriasis and other skin conditions. Br J Dermatol 1994;130:199-203.

49-Sathyanarayana Rao TS, Basavaraj KH, Das K. Psychosomatic paradigms inpsoriasis: Psoriasis, stress and mental health. Indian J Psychiatry 2013; 55:313-5.

50-Arias-Santiago S, Espiñeira-Carmona MJ, Aneiros-Fernández J. The Koebner phenomenon: psoriasis in tattoos. CMAJ 2013;185:585.

51-Boyd AS, Neldner KH. The isomorphic response of Koebner. Int J Dermatol 1990;29:401–10.

52-Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, Aphale A, Sigmarsdottir

AA, Gunnarsson SI et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol* 2008;159:342-50.

53-Guida B, Napoleone A, Trio R, Nastasi A, Balato N, Laccetti R et al. Energy-restricted, n-3 polyunsaturated fatty acids-rich diet improves the clinical response to immuno-modulating drugs in obese patients with plaque type psoriasis: a randomized control clinical trial. *Clin Nutr* 2014;33:399-405.

54-Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol* 2005;153:706-14.

55-Nalluri R, Arun B, Rhodes LE. Photoaggravated hand and foot psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26:261-2.

56- Sârbu MI, Georgescu SR, Tampa M, Sârbu AE, Simionescu O. Biological therapies in psoriasis-revisited. *Rom J Intern Med*. 2018;56:75-84.

57-Guilhou JJ, Andary M. Immunological aspects of psoriasis: V. T. cell subsets and suppressor cell functions regulating immune responses in peripheral blood. *J Invest Dermatol* 1982;78:313-5.

58-Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:141-50.

59-Biedermann T, Rocken M, Carballido JM. TH1 and TH2 lymphocyte development and regulation of TH cell-mediated immune responses of the skin. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9:5-14.

60-Luo J, Wu SJ, Lacy ER, Orlovsky Y, Baker A, Teplyakov A et al. Structural basis for the dual recognition of IL-12 and IL-23 by ustekinumab. *J Mol Biol* 2010;402:797-812.

61-Nogralles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Cardinale I et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol* 2008;159:1092-102.

62-Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005;152:1098-107.

63-Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, Abello MV, Novitskaya I, Pierson KC et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol* 2009;129:79-88.

64-Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz SE, Blauvelt A. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:461-7.

65-Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol* 1992;128:39-42.

66-Mabuchi T, Hwang ST. ACKR2: nature's decoy receptor lures unsuspecting chemokines in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2017;13:7-11.

67-Bonifacio KM, Kunjraiva N, Krueger JG, Duculan JF. Cutaneous expression of a disintegrin-like and metalloprotease domain containing thrombospondin type

1 motif-like 5 (ADAMTSL5) in psoriasis goes beyond melanocytes. J Pigment Disord 2016;3:244.

68-Sarıcaoğlu H, Başkan EB. Papüloskuamöz ve eritematöz dermatozlar. İstanbul, Nobel Tıp, 2012;115-48.

69-Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York, McGraw Hill, 2008;169-94.

70-Kerkhof VD. Papulosquamous and Eczematous dermatoses: Psoriasis. In: Dermatology. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Edinburg, Mosby, 2003;125-49.

71-Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. 2nd ed. Berlin, Springer-Verlag, 2000;585-607.

72-Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies. J Am Acad Dermatol 2003;49:1-6.

73-Erdem H. Psöriatik artritin klinik özellikleri. Romatizma 2000;15:31-8.

74-Gülekon A. Psöriasis ve benzeri dermatozlar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serveroğlu S, Sungur O, Aksungur LA, editörler. Dermatoloji. 3. baskı. İstanbul, Nobel Tıp, 2008;745-60.

75-Canpolat F. Psoriasis klinik özellikler. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 1. ed Nobel Tıp Kitapevleri, 2012;29-47.

76-Habif T. Clinical Dermatology. 4rd ed. Mosby, 2004;209-40.

- 77-Sarıfakıoğlu E. Pustular diseases of the hand. Yeni Tıp Dergisi 2010;27:138-41.
- 78-Gulekon A. Adisen E. Psoriasis ve Komorbiditeler.TURKDERM 2008; 42: 23-5.
- 79-Burden AD, Kirby B. Psoriasis and Related Disorders. In: Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editors. Rook's Textbook of Dermatology. 9 ed. 2016;35-46.
- 80-Devrimci-Ozguven H, Kundakci N, Kumbasar H, Boyvat A. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000;14:267-71.
- 81-Lisi P. Differential diagnosis of psoriasis. Reumatismo 2007;59:56-60.
- 82-De Rosa G, Mignogna C.The histopathology of psoriasis. Reumatismo 2007;59:46-8.
- 83-Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. Br J Dermatol 2005;152:861-7.
- 84-Menter A, Korman NJ, Elmetts CA et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. J Am Acad Dermatol 2009;60:643-59.
- 85-Menter A, Korman NJ Elmetts CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis:

section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:137-74.

86-Kragballe K, Austad J, Barnes L, Bibby A, de la Brassinne M, Cambazard F et al. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2006;154:1155-60.

87-Kalb RE, Bagel J, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Horn EJ et al. Treatment of intertriginous psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:120-4.

88-McGill A, Frank A, Emmett N, Turnbull DM, Birch-Machin MA, Reynolds NJ. The anti-psoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. *FASEB J* 2005;19:1012-4.

89-Hönigsman H, Tanew A, Morison WL. Photo (chemo) therapy for psoriasis. In: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA (eds), *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*. 2nd ed, Springer-Verlag, Berlin, 2009;79-101.

90-Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:824-37.

- 91-Olsen EA, Weed WW, Meyer CJ, Cobo LM. A double-blind, placebo-controlled trial of acitretin for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:681-6.
- 92-Lee CS, Koo J. A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:1725-34.
- 93-Saurat JH, Kuenzli S, Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. Retinoids In *Dermatology* London, Mosby Elsevier, 2003;1991-2006.
- 94-Christopher E, Mrowietz U, Henneicke HH, Farber L, Welzel D. Cyclosporine in psoriasis: a multicenter dose-finding study in severe plaque psoriasis. The German Multicenter Study. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:86-90.
- 95-Maza A, Montaudie H, Sbidian E, Gallini A, Aractingi S, Aubin F et al Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:9-27.
- 96-Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K et al. S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version) Update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10:S1-95.
- 97-Nestorov I, Zitnik R, DeVries T, Nakanishi AM, Wang A, Banfield C. Pharmacokinetics of subcutaneously administered etanercept in subjects with psoriasis. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:435-45.
- 98-Alper S, Akyol M, Atakan N, Baskan EB, Gurer MA, Koç E ve ark. Türkiye psoriasis tedavi kılavuzu-2012. *Turkderm* 2012;46:1-36.

99-Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244-79.

100-Luo J, Wu SJ, Lacy ER, Orlovsky Y, Baker A, Teplyakov A et al. Structural basis for the dual recognition of IL-12 and IL-23 by ustekinumab. *J Mol Biol* 2010;402:797-812.

101-Croxtall JD. Ustekinumab: a review of its use in the management of moderate to severe plaque psoriasis. *Drugs* 2011;71:1731-53.

102-Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665-74.

103-Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161:987-1019.

104-Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2013;72(2):116-23.

105-Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K et al. Secukinumab in plaque psoriasis-results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371:326-38.

106-Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with

moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:400-9.

107-Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, Kingo K, Sofen H, Ruer-Mulard M et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol* 2015;172:484-93.

108-Syed YY. Ixekizumab: A review in moderate to severe plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:147-158.

109-Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, Cameron G, Li L, Edson-Heredia E et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2012;366:1190–9.

110-Galluzzo M, D’adamio S, Bianchi L, Talamonti M. Brodalumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:1255–71.

111-Jeon C, Sekhon S. Monoclonal antibodies inhibiting IL-12, -23, and -17 for the treatment of psoriasis. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:2247-59.

112-Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013;133:377–85.

113-Kawada A, Tezuka T, Nakamizo Y, Kimura H, Nakagawa H, Ohkido M et al. A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2001. *J Dermatol Sci* 2003;31:59–64.

- 114-Adışen E, Uzun S, Erduran F, Gürer MA. Prevalence of smoking, alcohol consumption and metabolic syndrome in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol* 2018;93:205-11.
- 115-Fortes C, Mastroeni S, Leffondre K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141:1580-4.
- 116-Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study. *Arch Dermatol* 1999;135:1479-84.
- 117-Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141:1527-34.
- 118-Singh S, Young P, Armstrong A. An update on psoriasis and metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2017;12: e0181039
- 119-Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986;172:298-304.
- 120-Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:98.
- 121-Pearce DJ, Morrison AE, Higgins KB, Crane MM, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr et al. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. *J Dermatol Treat* 2005;16:319-23.

- 122-Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology* 2008;216:152-5.
- 123-Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M.. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298:321-8.
- 124-Gisoni P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007;157:68-73.
- 125-Dreier J, Weitzman D, Davidovici B, Shapiro J, Cohen AD. Psoriasis and dyslipidaemia: a population-based study. *Acta Derm Venereol* 2008;88:561-5.
- 126-Suomela S, Kainu K. Clinical associations of the risk alleles of HLA-Cw6 and CCHCR1*WWCC in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:127-34.
- 127-West J, Ogston S, Berg J. HLA-Cw6-positive patients with psoriasis show improved response to methotrexate treatment. *Clin Exp Dermatol* 2017;42:651-55.
- 128- Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus *Arch Dermatol Res* 2011;303:1-10.
- 129-Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol* 1971;103:33-8.

- 130-Nyfors A, Brodthagen H: Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses without any adjunctive therapy. *Dermatologica* 1970;140:345-55.
- 131-Flytström I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158:116-21.
- 132-Cabello Zurita C, Grau Pérez M. Effectiveness and safety of Methotrexate in psoriasis: an eight-year experience with 218 patients. *J Dermatolog Treat* 2017;28(5):401-5.
- 133-Geiger JM: Efficacy of acitretin in severe psoriasis. *Skin Therapy Lett* 2003;8:1-3.
- 134-Pai VV, Phadke D, Shukla P, Naik K. Fixed tapering dosage of acitretin in patients with psoriasis: a short-term analysis of clinical efficacy and its effects on biochemical parameters. *Indian J Dermatol* 2019;64(3):213-16.
- 135- Oh EH, Koh WS, Shin JM, Kim JE, Ko JY, Ro YS. Clinical experience of cyclosporin treatment in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Dermatol*. 2018;45:329-30.
- 136-Küster D, Nast A, Gerdes S, Weberschock T, Wozel G, Gutknecht M et al. Cost-effectiveness of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in the German health care setting. *Arch Dermatol Res* 2016;308:249-61.
- 137-Indhumathi S, Rajappa M, Chandrashekar L, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, Negi VS et al. Pharmacogenetic markers to predict the clinical response to methotrexate in south Indian Tamil patients with psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:965–71.

- 138-Yan KX, Zhang YJ, Han L, Huang Q, Zhang ZH. TT genotype of rs10036748 in TNIP 1 shows better response to methotrexate in a Chinese population: a prospective cohort study. *Br J Dermatol* 2019;181:778-85.
- 139-Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: metaanalysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2014;170:274-303.
- 140-Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:598-606.
- 141-Gordon K, Papp K, Poulin Y, Rozzo S, Sasso EH. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:241-51.
- 142-Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, Bachmann F, Rosumeck S, Erdmann R et al. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of longterm treatment. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2012;26:1331-44.
- 143-Jungo P, Maul JT, Djamei V. Superiority in quality of life improvement of biologics over conventional systemic drugs in a swiss real-life psoriasis registry. *Dermatology* 2016;232:655-63.

8. ÖZET

Psoriasis, ataklarla ve remisyon dönemleri ile seyreden, kronik, inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Psoriasisde tedavi seçeneği sayısı oldukça artmıştır, bu nedenle optimal tedavi ajanının seçimine yardımcı olacak biyobelirteçlerin araştırılmasını gerekmektedir. Bu biyobelirteçlerden en bilineni HLA-Cw6'dır. Çalışmamızın amacı, takip ettiğimiz psoriasis hastalarının kullandıkları farklı tedavi ajanlarına yanıtlarıyla, HLA-Cw6(+)'liğinin ilişkisi olup olmadığını ortaya koymaktır. Dahil etme kriterlerini karşılayan 124 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların kan örnekleri HLA-Cw6 açısından genetik çalışmaya tabi tutuldu. Metotreksat ile tedavi edilen olgularda 12.hafta PAŞİ75 yanıtı HLA-Cw6(+) hastaların 34'ünde (%73.9), siklosporin ile tedavi edilen hastaların 30'unda (%78.9), asitretin ile tedavi hastaların 8'inde (%34.8) alınmıştır. Aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.634-0.071-0.409$). Konvansiyonel ajanlarla tedavi edilen olgularda 12.hafta PAŞİ75 yanıtı HLA-Cw6(+) hastaların 73'ünde (%67.9), HLA-Cw6(-) hastaların 61'inde (%62.6) alınmıştır. Konvansiyonel ajan kullanımına bağlı tedavi yanıtında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p=0.425$). Adalimumab ile tedavi edilen olgularda 12.hafta PAŞİ75 yanıtı HLA-Cw6(+) hastaların 8'inde (%53.3), infliksimab ile tedavi edilen hastaların 6'sında (%75), ustekinumab ile tedavi edilen hastaların 4'ünde (%57.1) alınmıştır. Aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.245-1.00-0.322$). Biyolojik ajanlarla tedavi edilen olgularda 12.hafta PAŞİ75 yanıtı HLA-Cw6(+) hastaların 24'ünde (%64.9), HLA-Cw6(-) hastaların 33'ünde (%84.6) alınmıştır. Biyolojik ajan tedavi yanıtı HLA-Cw6(+) hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha azdır ($p=0.047$). Konvansiyonel ajanlarla tedavi edilen olgularda 12.hafta PAŞİ75 yanıtı

HLA-Cw6(+) hastaların 73'ünde (%67.9), biyolojik ajanlarla ile tedavi edilen hastaların 24'ünde (%64.9) alınmıştır. Gruplar arasındaki tedavi yanıt oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.322$). Çalışmamız, HLA-Cw6 ve psoriasis tedavi yanıtlarına ilişkisinin değerlendirilmesinde, yapılan az sayıda çalışmalardan biri olması ve başka diğer çalışmalara yol göstermesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: psoriasis, HLA, konvansiyonel

9. SUMMARY

Psoriasis is a chronic, inflammatory disease which is characterized by attacks and remission periods. The number of treatment options in psoriasis has increased considerably, so biomarkers should be searched to assist in the selection of the optimal treatment agent. The best known of these biomarkers is HLA-Cw6. The aim of our study was to determine whether there is a relationship between HLA-Cw6(+) and the response of the psoriasis patients to different treatment agents. 124 patients who met the inclusion criteria were included in the study. Blood samples of the patients were subjected to genetic study for HLA-Cw6. In patients treated with methotrexate 12th week PASI75 response was obtained in 34 (73.9%) of HLA-Cw6(+) patients, in 30 (78.9%) of cyclosporine and in 8 (34.8%) of patients treated with acitretin. The differences were not statistically significant ($p=0.634-0.071-0.409$). PASI75 response was obtained in 73 (67.9%) of HLA-Cw6(+) patients and 61 (62.6%) of HLA-Cw6(-) patients in the 12th week in patients treated with conventional agents. There was no statistically significant difference in response to treatment due to conventional agent use ($p=0.425$). In patients treated with adalimumab, PASI75 response in the 12th week was detected in 8 (53.3%) of HLA-Cw6(+) patients, 6 (75%) of infliximab-treated patients, and 4 of patients treated with ustekinumab (57.1%). The differences were not statistically significant ($p=0.245-1.00-0.322$). PASI75 response was obtained in 24 (64.9%) of HLA-Cw6(+) patients and 33 (84.6%) of HLA-Cw6(-) patients in the 12th week of treatment with biological agents. The biological agent treatment response was statistically significantly less in HLA-Cw6(+) patients. In patients treated with conventional agents, PASI75 response was obtained in the 12th week in 73 (67.9%) of HLA-

Cw6(+) patients and in 24 (64.9%) of the patients treated with biological agents. The difference between treatment response rates between the groups was not statistically significant ($p = 0.322$). Our study is important in the evaluation of the relationship between HLA-Cw6 and psoriasis treatment responses, because it is one of the few studies conducted and leads to other studies.

Key words: psoriasis, HLA, conventional