



T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

**PSORİASİS HASTALARINDA
BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM PREVELANSI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Aliye Sevdem GÜLCAN

İSTANBUL 2020

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

PSORİASİS HASTALARINDA
BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM PREVELANSI

Uzmanlık Tezi
Dr. Aliye Sevdem GÜLCAN

Tez danışmanı
Prof. Dr. Nahide ONSUN

İSTANBUL 2020

TEZ ONAY FORMU

Kurum : Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Programın seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora ()

Anabilim Dalı : Deri ve Zührevi Hastalıklar

Tez Sahibi : Dr. Aliye Sevdem Gülcan

Tez Başlığı : Psoriasis hastalarında bazal hücreli karsinom prevalansı

İmza

Jüri Başkanı (Danışman)

Prof. Dr. Nahide Onsun

.....

Üye : Prof.Dr.Özlem Su Küçük

Üye: Doç. Dr. Dilek Bıyık Özkaya

Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarda belirtilen jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun 09/07/2020 tarih ve 12/262 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Aliye Sevdem Gülcan
İstanbul- 2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemim boyunca eğitimci kişiliği ve engin tecrübesi ile bana her anlamda ışık tutan; Psoriasis ve Dermatoonkoloji alanında kliniğimize ve eğitimime büyük katkı sağlamış; Kendisiyle çalışmaktan çok büyük mutluluk ve onur duyduğum saygıdeğer tez hocam, anabilim dalı başkanımız Sayın **Prof. Dr. Nahide Onsun** hocama;

Uzmanlık eğitimim boyunca sahip olduğu bilgi ve deneyimleri benimle paylaşarak yapıcı katkı ve eleştirileri ile bana yol gösteren; Anlayışlı, sabırlı ve hoşgörülü tutumuyla her zaman desteğini hissettiğim; Mesleki hayatıma büyük katkıları olan, her daim örnek aldığım kıymetli hocam Sayın **Prof.Dr. Özlem Su Küçük** hocama;

Dermatoloji alanındaki bilgi ve deneyimlerini her daim en güzel şekilde aktaran; bana bazen hocalık bazen ablalık yaparak yol gösteren aynı zamanda tez danışmanım olan Sayın **Doç. Dr. Nazan Yılmaz'a**;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, benden desteğini esirgemeyen çok değerli hocalarım Sayın **Doç. Dr. Dilek Bıyık Özkaya'ya**, **Doç.Dr. Pelin Cengiz'e**, **Dr. Öğr. Gör. Anıl Gülse Bahalı'ya**, **Uzm. Dr. Nazan Taşlıdere'ye**, kişiliği ve bilgisiyle her daim örnek olup üzerimde büyük emeği olan **Uzm. Dr. Didem Dizman'a**;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma; Klinikte her türlü işimizi kolaylaştıran, yardımlarını esirgemeyen başta **Behice İş** , **Başak Özkan**, **Tuğba Cebeci** olmak üzere tüm klinik personeline ve hemşire arkadaşlarıma;

Üniversite döneminden başlayan dostluğumuzun dermatoloji camiasında bir araya gelmemizle perçinlendiği, her daim yanımda olan ve beni destekleyen sevgili dostum ve meslektaşım **Dr. Zeynep Yılmaz'a**;

Bugünlere gelmemde en büyük katkıyı sağlayan, beni her türlü fedakarlıklarla yetiştiren aileme;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aliye Sevdem Gülcan

KISALTMALAR

ADA	:	Adalimumab
BCC	:	Bazal hücreli karsinom
CE	:	Küretaj ve elektrodeseikasyon
CER	:	Certolizumab
DBUVB	:	Dar bant ultraviyole B
DC	:	Dentritik hücre
DLQI	:	Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi
ETA	:	Etanercept
FDA	:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GLI	:	Glioma-associated oncogene
GWAS	:	Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları
HH	:	Hedgehog
HIV	:	İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA	:	İnsan lökosit antijeni
ICAM	:	İntra-sellüler adezyon molekülü
IFN	:	İnterferon
IL	:	İnterlökin
INF	:	İnfliksimab
IXE	:	İxekizumab
KVH	:	Kardiyovasküler hastalıklar
MHC	:	Majör histokompatibilite kompleksi
MMS	:	Mohs mikrografik cerrahi

MTX	:	Metotreksat
NAPSI	:	Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi
NF-κB	:	Nükleer faktör – kappa B
NK	:	Doğal öldürücü
NMSC	:	Non-melanom deri kanserleri
NSAİ	:	Non-steroid anti-inflamatuar
PASI	:	Psoriasis Alan Şiddet İndeksi
PGA	:	Doktorun Global Değerlendirmesi
PPP	:	Palmopantar püstülosis
PPPP	:	Palmopantar püstüler psoriasis
PsA	:	Psoriatik artrit
PTCH1	:	Patched 1
PUVA	:	Psoralen ve ultraviyole A
RT	:	Radyoterapi
SCC	:	Skvamöz hücreli karsinom
SEC	:	Secukinumab
SHH	:	Sonic Hedgehog
SMO	:	Smoothened
STAT	:	Sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü
SUFU:	:	Suppressor of Fused
Th	:	T – helper
TLR	:	Toll-benzeri reseptör
TNF	:	Tümör nekrozis faktör
UST	:	Ustekinumab

UV : Ultraviyole
VYA : Vücut yüzey alanı



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	ii
BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
KISALTMALAR	v
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PSORİASİS	3
2.1.1. Psoriasis Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Psoriasis Etyopatogenezi.....	3
2.1.2.1. Genetik Faktörler.....	4
2.1.2.2. Tetikleyici Faktörler	6
2.1.2.3. İmmünopatogeneze	7
2.1.3. Psoriasis Histopatolojisi	10
2.1.3.1. Normal Deri Histolojisi	10
2.1.3.2. Psoriatik Deride Histopatolojik Değişiklikler.....	11
2.1.4. Psoriasis Sınıflandırılması ve Klinik Formları	12
2.1.5. Psoriasis ile İlişkili Komorbideteler	14
2.1.6. Psoriasis Tedavisi	15
2.1.6.1. Psoriasis Şiddetinin Belirlenmesi.....	16
2.1.6.2. Psoriasis Tedavi Yanıtının Belirlenmesi	17
2.1.6.3. Topikal Tedavi	18
2.1.6.4. Sistemik Tedavi.....	19
2.1.7. Psoriasis ve Malignite İlişkisi.....	22
2.1.7.1. Psoriasis Başlangıç Malignite Riski	23
2.1.7.2. Psoriasis Tedavisi ve Kanseri Riski	23

2.2. BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM.....	26
2.2.1. Tanımı ve Epidemiyoloji	26
2.2.2. BCC Risk Faktörleri	27
2.2.3. Patogenez	27
2.2.4. BCC Alt Tipleri	29
2.2.4.1. Nodüler BCC	29
2.2.4.2. Pigmente BCC.....	29
2.2.4.3. Yüzeyel BCC	30
2.2.4.4. Morfeiform (Sklerozan, İnfiltratif) BCC	30
2.2.4.5. Bazoskuamöz Karsinom	30
2.2.4.6. Fibroepitelyoma	30
2.2.5. BCC Tanısı.....	30
2.2.6. BCC Tedavisi	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
3.1. Etik kurul izni	33
3.2. Çalışmanın özellikleri.....	33
3.3. Çalışmanın dahil edilme kriterleri.....	34
3.4. Çalışmanın dahil edilmeme kriterleri.....	34
3.5. Çalışmada kullanılan ölçek ve yöntemler.....	35
3.5.1. Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PASI).....	35
3.6. İstatiksel analiz.....	35
4. BULGULAR	36
4.1. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER.....	36
4.2. PSORİASİS TEDAVİSİ.....	38
4.3. HASTA VE KONTROLLERDE BCC SIKLIĞI ve İLİŞKİLİ FAKTÖRLER.....	42
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ	54
7. KAYNAKLAR	55

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Epidermal tabakalar ve özellikleri.....	11
Tablo 2. Psoriasisın Klinik Sınıflandırması.....	13
Tablo 3. Tırnak Psoriasisindeki Değişikler.....	14
Tablo 4. Biyolojik Tedavinin Kontraendikasyonları.....	22
Tablo 5. Sporadik BCC’lerde Görülen En Yaygın Mutasyonlar	29
Tablo 6. BCC’nin Dermoskopik Özellikleri.....	31
Tablo 7. BCC tedavisinde kullanılan yöntemler	32
Tablo 8. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri.....	36
Tablo 9. Kontrollerin sosyodemografik ve klinik özellikleri.....	37
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik özellikleri	38
Tablo 11. Psoriasis tedavilerinin dağılımı	39
Tablo 12. Fototerapi alan hastaların dağılımı	40
Tablo 13. Fototerapi alan hastalarda tedavi süresi	40
Tablo 14. Non-biyolojik DMARD tedavilerinin dağılımı.....	40
Tablo 15. Non-biyolojik DMARD tedavisi alan hastalarda tedavi dozu ve süresi	41
Tablo 16. Biyolojik DMARD tedavilerinin dağılımı	41
Tablo 17. Biyolojik DMARD tedavisi alan hastalarda tedavi dozu ve kullanım süreleri	42
Tablo 18. Hasta ve kontrol grubunda BCC sıklığı	43
Tablo 19. Hastalarda sosyodemografik özellikler ve BCC ilişkisi	44
Tablo 20. Kontrol grubunda sosyodemografik özellikler ve BCC ilişkisi	45
Tablo 21. Hastalarda psoriasis tedavileri ve BCC ilişkisi	46
Tablo 22. Psoriasis hastalarında non-biyolojik DMARD alan hastalarda BCC sıklığı.....	46
Tablo 23. Psoriasis hastalarında biyolojik DMARD alan hastalarda BCC sıklığı.....	47
Tablo 24. Psoriasis hastalarında fototerapi alan hastalarda BCC sıklığı.....	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Psoriasis Etyopatogenezi.....	4
Şekil 2. Epidermal tabakalar ve içerdği hücre türleri.....	10
Şekil 3. Psoriasis Komorbiditeler ve İlişkili İnflamatuvar Sitokinler	15
Şekil 4. İndüksiyon ve idame tedavisinde tedavinin takibi	18
Şekil 5. Keratinosit içindeki SHH sinyal yolağının tematik şeması.....	28
Şekil 6. Psoriasis tedavilerinin dağılımı	39
Şekil 7. Hastalarda izlenen BCC tiplerinin dağılımı	43

ÖZET

Giriş

Başlıca deriyi ve eklemleri etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalık olan psoriasis tüm dünyanın %3-4'ünü etkilemektedir. Romatoid artrit, crohn hastalığı veya psoriasis gibi inflamatuvar hastalıkların kanser riskini artırdığı ileri sürülmektedir. Psoriasis hastalarında immünsupresif ajanlar, metotreksat, siklosporin ve UV tedaviler kanser riskini attırabilmektedir. Ancak, psoriasis ile melanom dışı deri kanserleri (NMSC) arasındaki ilişki tartışmalıdır. NMSC tipleri içerisinde skuamöz hücreli karsinomun (SCC) psoriasisle ilişkisi hakkında çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, bazal hücreli karsinom (BCC) ile psoriasis ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada psoriasis hastalarında BCC tanısı , BCC varlığından şüphelenilen vakalardan biyopsi alınarak , histopatolojik olarak doğrulanarak konuldu .

Gereç ve Yöntem

Çalışma, 1 Ocak 2020 ile 1 Temmuz 2020 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran, psoriasis tanısı ile takipli hastalar ile gerçekleştirildi. Çalışma 346 psoriasis hastası ile yaş ve cinsiyet ile uyumlu 306 kontrol arasında gerçekleştirildi. Hastaların demografik, klinik özellikleri ve kullandıkları farmakolojik tedavileri kaydedildi. Psoriasis şiddeti “Psoriasis Area and Severity Index (PASI)” ile değerlendirildi. Klinik olarak şüphelenilen vakalarda BCC tanısı histopatolojik olarak yapıldı.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı $49,9 \pm 15,8$ yıl, kontrol grubunun $49,4 \pm 13,4$ yılı. Hastaların %53,7'si, kontrol grubunun %52,2'si kadındı. Demografik özellikler gruplar arasında farklılık göstermiyordu. Hastaların %6,6'sında ($n = 23$), kontrol grubunun %2,9'unda ($n = 9$) BCC görüldü. Psoriasis hastalarında BCC sıklığı kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,029$). En sık BCC tipi nodüler BCC'ydi (%39,1). Psoriasis hastalarında, BCC olanlar, olmayanlardan daha yaşlıydı ($p<0,001$), BCC olanlarda artrit varlığı ($p<0,001$) ve sigara kullanımı daha sıklı ($p=0,003$). Psoriasis tedavileri arasından sadece PUVA alan hastalarda

BCC sıklığı daha yüksek izlendi ($p<0,001$). BCC olan hastalarda, olmayanlara kıyasla PUVA seans sayısı daha çoktu ($p=0,010$).

Sonuç

Psoriasis hastalarında BCC sıklığı artmıştır. PUVA tedavisi BCC riskini artırabilir, bu nedenle PUVA tedavisi alanlar psoriasis hastaları BCC açısından taranmalıdır.

Anahtar kelimeler: Psoriasis, Bazal hücreli karsinom, Tedavi, PUVA



ABSTRACT

Introduction

Psoriasis is a chronic inflammatory disease of the skin and joints that affects 3–4% of the population worldwide. It has been suggested that patients with chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, Crohn's disease or psoriasis might be at increased risk of cancer. Due to the exposure to immunosuppressive agents, methotrexate, cyclosporine, and UV therapies, there seems to be increased systemic cancer risk in patients with psoriasis. However, the association between psoriasis and the risk of non-melanoma skin cancer (NMSC) is still controversial. In NMSC types, there are many studies about relationship between squamous cell carcinoma (SCC) with psoriasis, but there are limited studies about basal cell carcinoma (BCC). In this study, it was aimed to evaluate the frequency of BCC in psoriasis patients and to compare it with controls and to examine BCC-related factors.

Material and methods

The study was carried out with patients who were followed up with a diagnosis of psoriasis between January 1, 2020 and July 1, 2020 to the Dermatology Outpatient Clinic of Bezmialem Vakıf University Medical Faculty Hospital. The study was conducted with 346 psoriasis patients and 306 age and sex matched controls. The pharmacological treatments, demographic and clinical characteristics of the patients, was recorded. Psoriasis severity was evaluated with Psoriasis Area and Severity Index (PASI). BCC diagnosis was made histopathologically in clinically suspected cases.

Results

The mean age of the patients and controls was 49.9 ± 15.8 vs 49.4 ± 13.4 years, respectively. 53.7% of the patients and 52.2% of controls were female. Demographic characteristics of patients and controls were similar. BCC was observed in 6.6% ($n = 23$) of the patients and in 2.9% ($n = 9$) of the control group. The frequency of BCC in psoriasis patients was higher than in controls ($p=0.029$). The most common BCC type in patients was nodular BCC (39.1%). In psoriasis patients, the mean age of those with BCC was higher ($p<0.001$), the presence of arthritis ($p<0.001$) and smoking ($p=0.003$) were more frequent. Among the

psoriasis treatments, the frequency of BCC was higher only in patients with treated PUVA treatment ($p<0.001$). The number of PUVA sessions was higher in patients with BCC, compared to those without BCC ($p=0.010$).

Conclusion

The frequency of BCC increases in psoriasis patients. PUVA therapy may increase the risk of BCC, therefore patients with psoriasis receiving PUVA therapy should be screened for BCC.

Keyword: Psoriasis, Basal cell carcinoma, Treatment, PUVA



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis başlıca deriyi etkileyen, keratinositlerin aşırı çoğalması ve anormal diferansiyasyonu ile karakterize, immün sistem aracılı kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Genetik olarak yatkın bireylerde, belirli tetikleyici faktörlerin etkisiyle oluşan anormal immün yanıt sonrası ortaya çıkmaktadır (2). Bu patolojik sürecin sağlık yükü ve sağlık sistemi üzerindeki ekonomik etkisi iyi bilinmesine rağmen hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (3).

Genetik ve çevresel faktörlerin dendritik hücreleri aktive etmesiyle psoriasis tetiklenir ve tümör nekrozis faktör (TNF) - α , interferon (IFN) - γ , interlökin (IL) -17, IL-22, IL-23 ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinler ortaya çıkar (4). Bu sitokinlerin çoğu, kronik inflamasyon döngüsünü devam ettiren keratinosit hiperproliferasyonunu uyarır (5).

Deri tutulumu ile karakterize olmasına rağmen psoriasisın birçok hastalıkla ilişkili kronik, multisistemik inflamatuvar bir hastalık olduğu bilinmektedir. Psoriasiste izlenen sistemik dolaşımdaki artmış sitokin seviyeleri, psoriatik artrit, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), diyabetes mellitus, obezite, inflamatuvar barsak hastalığı ve non-alkolik hepatosteatoz gibi hastalıklara neden olan kronik inflamasyona yol açar. Eşlik eden bu hastalıklar arasında çeşitli maligniteler de yer almaktadır (5,6).

Kronik inflamatuvar seyri, tedavide immünsüpresif ajanların ve fototerapinin kullanımı nedeniyle psoriasis hastalarında kanser riskinde artış olduğu ileri sürülmektedir. Yaşlı nüfusun artması ve buna bağlı olarak kanser prevalansındaki göreceli artış, psoriasis ve kanser arasındaki potansiyel ilişkinin farkındalığını artırmıştır. Ayrıca, sigara ve/veya alkol kullanımı, diyabet ve obezite gibi psoriasis ile ilişkili komorbiditeler kanser riskinde artış ile ilişkilidir (7).

Psoriasisle ilişkili olduğu ileri sürülen malignitelerin başında özellikle lenfoproliferatif maligniteler ve non-melanom deri kanserleri (NMSC) yer almaktadır. Orta-şiddetli psoriasisi olan hastalarda bu risk artışı daha belirgindir. Herhangi bir tedavi almamış olan psoriasis hastalarında, hastalığın kendisinin kanser riski ile ilişkisini değerlendirmek zordur, çünkü çoğu araştırma hem tedavi alan hem de tedavi almayan hastaları içermektedir (8).

Psoriasis tedavisinde kullanılan psoralen ve ultraviyole A (PUVA), özellikle artmış dozlarda NMSC riski ile ilişkilidir. Siklosporin ve metotreksat (MTX) tedavisi skuamöz hücreli

karsinom (SCC) ile ilişkilendirilmiştir ve bu risk PUVA maruziyeti ile birlikte artar (8). Biyolojik ajanlar ve NMSC arasında ilişki bildirilse de birçok meta-analiz artmış bir risk olmadığını rapor etmektedir. Bununla birlikte SCC riskinin arttığını ancak bazal hücreli karsinom (BCC) riskinin artmadığını gösteren veriler de mevcuttur (8,9). Son yıllarda psoriasis için hedefe yönelik biyolojik ajanların ortaya çıkması, terapötik seçeneklerin yelpazesini büyük ölçüde genişletmiştir. Mevcut kanıtlar IL-12 ve IL-23 inhibisyonunun malignite riskini artırmadığını göstermektedir (6).

Non-melanom deri kanserleri beyaz tenlilerde en yaygın görülen kanser türüdür ve deri kanserlerinin %95'inden fazlasını oluşturur. BCC, en sık görülen deri kanseri olup, deri kanserlerinin %70-80'ini oluşturmaktadır. BCC, yavaş büyüyen ve lokal olarak agresif bir tümördür. Mortalite oranları düşüktür, ancak öncelikle lokal destrüksiyon yoluyla önemli morbiditeye sebep olabilirler (10,11). Mortalite oranının düşük olması ve yüksek tedavi edilebilirlik oranına rağmen BCC sağlık sistemleri için önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır (12).

Psoriasisde metotreksat, siklosporin gibi immunsupresif ajanlara ve UV tedavilerine bağlı kanser riskinde artış olduğu ileri sürülmüştür. Ancak, psoriasis ve non-melanom deri kanseri riski arasındaki ilişki hala tartışmalıdır. Elde edilen veriler çoğunlukla psoriasisde SCC riskinin arttığı yönündedir, ancak BCC ile ilgili veriler değişkenlik göstermektedir (8,13-15). Bu nedenle, psoriasisin BCC riskini artırıp artırmadığı tam olarak söylenememektedir. Psoriasis ve BCC riski arasındaki ilişkinin aydınlatılması ve şüpheli lezyonların BCC riski açısından değerlendirilip tanınması optimal hasta bakımı için önemlidir (6).

Çalışmamızda, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi psoriasis polikliniğine başvuran, psoriasis tanısı ile takip edilen hastalar BCC açısından değerlendirilmiştir. Çalışmada psoriasis hastalarındaki BCC sıklığını belirlemek, psoriasis hastalarındaki BCC sıklığının dermatoloji kliniğine başvuran, ancak psoriasis izlenmeyen hastalarla karşılaştırılması, hastalık şiddeti ve BCC ilişkisini değerlendirmek ve psoriasis hastalarında gözlenen BCC alt tiplerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PSORİASİS

2.1.1. Psoriasis Tanımı ve Epidemiyolojisi

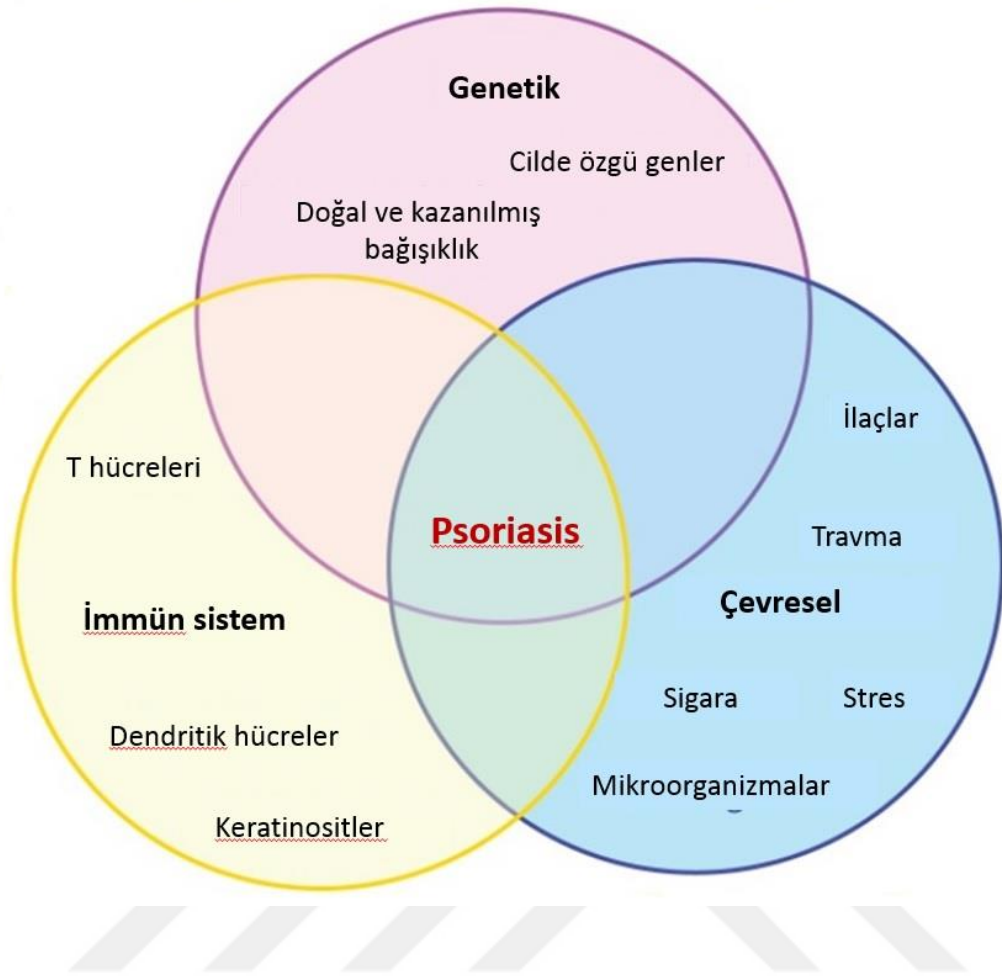
Psoriasis, kardiyovasküler morbidite, psikososyal bozukluklar ve dekstrüktif-ağrılı bir artrit tablosuna neden olabilen, immün sistem aracılı, deride inflamasyon ve epidermal hiperplazi ile karakterize, yaygın görülen inflamatuvar bir hastalıktır. Bu patolojik sürecin ekonomik ve sağlık yükü açısından sonuçları oldukça önemli olmasına rağmen nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır (3).

Psoriasisın batı ülkelerindeki prevalansı yaklaşık %2-4 oranındadır. Psoriasis yaygınlığı yaş, coğrafi konum ve genetik yapıya göre farklılık göstermektedir (16). Asya ve bazı Afrika ülkelerinde daha düşük bir prevalans gözlenirken, Kafkas ve İskandinav popülasyonlarında %11'e varan oranlar bildirilmiştir (17). Ülkemizde yapılan prevalans çalışmalarında psoriasis sıklığı %0,42-1,3 olarak bildirilmiştir (18,19).

Psoriasis özellikle yetişkinleri etkilemekle birlikte çocuklarda da görülebilir. İnsidansı 30-39 yaş ve 60 yaşlarında iki kez pik yapar. Psoriasis her iki cinsiyeti eşit olarak etkilemektedir. Ancak, yaş kategorileri ile ilgili son veriler, 18 yaşın altındaki kadınlarda daha yüksek, 18 yaşın üzerindeki erkeklerde ise daha yüksek bir insidans göstermektedir (2).

2.1.2. Psoriasis Etyopatogenezi

Psoriasis gibi kompleks hastalıklar genetik olarak yatkın bireylerde, belirli çevresel tetikleyicilere maruz kalındıktan sonra düzensiz bir immün yanıtın meydana gelmesiyle ortaya çıkar. Farklı çevresel faktörleri spesifik genetik belirleyiciler ve düzensiz immün sistem ile ilişkilendiren bağlantılar net olmasa da bu patojenik etkileşimin kritik belirleyicileri tanımlanmıştır (Şekil 1) (2).



Şekil 1. Psoriasis Etiyopatogenezi

2.1.2.1. Genetik Faktörler

Psoriasis, poligenik kalıtım gösteren inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalığın etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir, ancak mevcut araştırmalar psoriasisın birçok genin etkileşimi tarafından kontrol edilen, immün sistem ve çevresel faktörlerin neden olduğu kompleks, multifaktöriyel bir hastalık olduğunu göstermektedir (20). Epidemiyolojik çalışmalar, psoriasis için ailesel genetik yatkınlığı doğrulamıştır, hastaların %20'sinden fazlasında aile öyküsü pozitifdir (21). Son yirmi yılda, bağlantı analizleri, genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ve doğrudan sekanslama yoluyla hastalık patogenezinde genetik varyasyonların rolünü keşfetmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Psoriasise yatkınlık oluşturan 80'den fazla şüpheli gen veya lokus tanımlanmıştır. Genetik bir çalışma, psoriasisın genetik patogenezinde katkıda bulunduğu şüphelenilen 15 tane “*Psoriasis Susceptibility 1-15*” (PSORS1–15) adlı psoriasis yatkınlık bölgesini rapor etmiştir (20,22).

Genel olarak, majör histokompatibilite (doku uygunluk) kompleksi (MHC), psoriasis için genel genetik riskin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Şu ana kadar keşfedilen genetik kalıtım psoriasisin yaklaşık %40'ına katkıda bulunur. Bugüne kadar tanımlanan MHC dışı ilişkilerin çoğunluğu birbirleriyle fonksiyonel olarak bağımlı IL-23/IL-17 yolağı, interferon salınımı, Nükleer faktör-kappa B (NF-κB) yolağı, dendritik hücre-makrofaj fonksiyonu ve keratinositlerin tepkileridir (3).

Genetik ilişki çalışmaları, 6 kromozomun kısa kolunda yer alan MHC bölgesinde *Psoriasis Susceptibility 1* (PSORS1)'i tanımlamıştır. PSORS1'in farklı ırklarda psoriasis ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (20). PSORS1 lokusundaki psoriasis için en önemli predispozan insan lökosit antijeni (HLA)-Cw6 proteinini kodlayan HLA-C*0602'dir. HLA-Cw6, psoriatik lezyonların epidermisindeki T hücrelerinin yaklaşık %80'ini içeren CD8+ T hücrelerine antijen sunar (3). Ayrıca HLA-C*0602 T hücrelerinin aracılık ettiği derideki melanositlere karşı bir otoimmün yanıtı tetikleyebilir (23). HLA-C*0602 farklı popülasyonlarda psoriasis ile ilişkili bulunmuştur ve hastalık şiddeti, erken başlangıç ve psoriasisin ailesel kalıtımı ile ilişkilidir. PSORS1 lokusunda bulunan psoriasis ile ilişkili diğer genler CCHCR1 ve CDSN'dir (20).

PSORS2, 17q kromozomu üzerinde bulunur ve esas olarak CARD14 genindeki mutasyonu belirtir. CARD14 hücre aktivasyonu ve proliferasyonunda önemli bir rol oynayan ve aynı zamanda psoriasis patofizyolojisi ile ilgili olan NF-κB yolunun aktivasyonu ile ilişkilidir (24,25).

Psoriasis için ilk GWAS sonucunda IL12B ve IL23R risk lokusu olarak onaylandı (26).

Psoriasisin patolojik özellikleri epidermiste hiperkeratoz ve parakeratozdur. Bir dereceye kadar, deri bariyeri verilen hasar, psoriasisin bir tetikleyicisidir. B-defensin geni DEFB için daha yüksek genomik kopya sayısı, önemli bir psoriasis riski göstergesidir (20).

Psoriasisin patogenezinde NF-κB yolağının önemli bir bileşeni olduğu immünolojik faktörler önemli rol oynar. TNFAIP3 ve TNIP1 genleri NF-κB yolağını düzenler, bu genlerdeki varyantlar psoriasis ile güçlü bir ilişki gösterir (27).

Psoriasis patogenezinde önemli rol oynayan olaylardan biri T hücrelerinin anormal aktivasyonu ve keratinositlerin aşırı çoğalması ve infiltrasyonudur. T - helper (Th) 17 hücreleri ve IL-23/IL-17 aksı, psoriatik lezyonların oluşumunda önemli bir rol oynar (20). IL-23, Th17 hücrelerinin farklılaşmasına ve çoğalmasına neden olur ve olgun Th17 hücreleri, IL-17, IL-21 ve IL-22 gibi çeşitli sitokinler salgılayabilir. Th17 sitokinleri birçok otoimmün hastalıkta ve

psoriasis gibi inflamatuvar hastalıklarda önemli bir rol oynar. Th17 yolağına ilişkin IL-23A, IL-23R, HLA-C, TRAF3IP2, IL-12B, STAT3 ve SOCS1 gibi birçok genin psoriasis ile ilişkili olduğu doğrulanmıştır (20,28,29).

2.1.2.2. Tetikleyici Faktörler

İlaçlar

Psoriasis alevlendiren ilaçlar arasında antimalaryaller, β -blokerler, lityum, non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar, IFN- α ve IFN- γ , imiquimod, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve gemfibrozil bulunur (3).

Obezite

Obez bireylerin şiddetli psoriasis yakalanma olasılıklarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, obezitenin hastalık başlangıcı ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir (30).

Sigara Kullanımı

Ağır sigara kullanımı (günde > 20 sigara), iki kattan fazla artmış ciddi psoriasis riski ile ilişkilidir. Obezitenin aksine, sigara içmenin hastalığın başlangıcında da bir rolü olduğu görülmüştür (30).

Enfeksiyonlar

Streptokokkal boğaz enfeksiyonu ile guttat psoriasis arasındaki ilişki en iyi bilinen örneklerden biridir. Streptokokkal boğaz enfeksiyonlarının önceden var olan kronik plak psoriasis şiddetlendirdiği de gösterilmiştir. Tonsillektomi ile özellikle HLA-Cw6 taşıyıcısı psoriasis hastalarında uzun süreli iyileşme kaydedilmiştir (31). Psoriatik lezyonlardaki ciddi alevlenmeler, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun bir belirtisi olabilir. HIV enfeksiyonunda psoriasis prevalansı genel popülasyondan daha yüksek değildir, bu durum enfeksiyonun psoriasis için bir tetikleyici değil, değiştirici bir ajan olduğunu gösterir. HIV hastalığında psoriasis alevlenmesi antiretroviral tedavi ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir. Psoriasis ayrıca hepatit C enfeksiyonu ile de ilişkilendirilmiştir (3).

Diğer Faktörler

Psikojenik stres, psoriasisin alevlenmesinde rol oynayan faktörlerden biri olarak tanımlanmıştır. Stresten birkaç hafta sonrasında psoriatik lezyonlarda alevlenme görülebilmektedir (32).

Normal deride hafif lokalize travma sonrasında psoriatik lezyonların geliştiği bilinmektedir (Koebner fenomeni). Fiziksel travma, dermabrazyon, yanık, cerrahi kesi, kaşıma ve ovalama gibi durumlara sekonder gelişebilmektedir (33).

Hipokalsemi, D vitamini eksikliği, hamilelik ve hormonal faktörlerin de hastalığın aktivitesini değiştirebileceği rapor edilmiştir (34,35).

2.1.2.3. İmmünopatogenez

Psoriasisın patogenezi son derece karmaşıktır, birçok hücre ve sitokin etkileşimleri söz konusudur. (36)

1- Psoriasiste immün hücre tiplerinin rolü

Dendritik hücreler

Dendritik hücreler (DC), T hücrelerini aktive eden ve psoriasiste önemli bir pro-inflamatuar sitokin ve kemokin kaynağı olan gelişmiş antijen sunan hücrelerdir (4). Antijen sunan hücre gibi davranmalarının yanı sıra TNF- α ve IL-23 gibi önemli mediatörler için kaynak olarak işlev görürler. Aksine, epidermal Langerhans hücrelerinin patojenik rolü hala belirsizdir (37).

Fenotipik olarak olgunlaşmamış olan inflammatuar myeloid DC'lerin, psoriasis patogenezinde önemli rol oynadığı olarak kabul edilir. Salgıladıkları TNF- α ve nitrik oksit aracılığıyla inflamasyonu, IL-20 aracılığıyla epidermal hiperplaziyi ve IL-12 ve IL-23 aracılığıyla T hücre diferansiyasyonunu uyarırlar (38,39).

T-helper ve sitotoksik T hücreleri

Psoriasis patogenezinde T hücrelerinin rolü iyi tanımlanmıştır ve hem CD4⁺ T hücreleri (Th hücreleri) hem de CD8⁺ T hücreleri (sitotoksik T hücreleri) deri lezyonlarının gelişiminde kritik rol oynamaktadır (37). CD4⁺ T hücrelerinin dermal infiltrasyonundan ziyade CD8⁺ T hücrelerinin erken epidermal infiltrasyonunun psoriasis inflamasyonun başlangıcı için gerekli olduğu düşünülmektedir (40). Ayrıca, CD4⁺ T hücrelerine değil, CD8⁺ T hücrelerine peptit

antijenleri sunan HLA-C*0602 duyarlılık geninin tanımlanmasıyla CD8+ T hücrelerinin primer rolü vurgulanmıştır (41).

Genel olarak, psoriatik lezyon derisinde ve kan dolaşımında CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin sayısı artmaktadır. Bu hücreler P-selektin ve E-selektin gibi adezyon moleküllerini eksprese eden endotelial hücrelerle etkileşime girerek deriye penetre olurlar. Bu CD4+ T hücrelerinin dermiste, CD8+ T hücrelerinin epidermiste belirgin infiltrasyonunu açıklar (37).

Sitokin üretimine dayanarak, hücrel infiltratlar içinde birden fazla CD4 + lenfosit alt kümesi tanımlanmıştır. IFN- γ , IL-17 ve IL-22 kutanöz inflamasyonun amplifikasyonuna katkıda bulunan sırasıyla ; Th1, Th17 ve Th22 hücreleri tarafından salgılanır. Bu hücrelerin her biri aynı zamanda önemli kemokin reseptörlerini ve transkripsiyon faktörlerini eksprese ederler (37,42). Th9 ve Foliküler Th hücreleri gibi diğer Th hücresi alt popülasyonlarının, özellikle IL-17 sinyal yolağının dahil olduğu psoriasis patogenezinin katkıda bulunduğu bildirilmiştir (37).

$\gamma\delta$ T Hücreleri

Hem insan hem de fare psoriasisinde, IL-17 üreten T hücrelerinin çoğunun $\gamma\delta$ T hücre reseptörünü eksprese ettiğini ortaya konmuştur. Bu hücreler, IL-23 veya IL-1 β stimülasyonu ile IL-17 ve IL-22 üretir ve diğer IL-17 üreten hücrelerle (yani Th17 ve Tc17 hücreleri) birçok özelliği paylaşırlar: IL-23 reseptörü, kemokin reseptörleri ve transkripsiyon faktörlerini eksprese ederler (43,44). Ayrıca, psoriatik lezyon derisinde, IL-17 üreten $\gamma\delta$ T hücrelerinin belirgin infiltrasyonu olduğu, IL-17 üreten $\gamma\delta$ - T hücrelerine göre önemli ölçüde daha yüksek sayıda olduğu tespit edilmiştir (45).

Nötrofiller

Nötrofiller, psoriatik plak oluşumunun erken evresinde dermise infiltre olurlar ve daha sonra epidermise göç ederek hastalığın önemli histopatolojik özelliklerinden biri olan Munro mikroabselerini oluştururlar (37). T hücrelerinin alımı ve aktivasyonu ile keratinositlerin çoğalması ve farklılaşmasında rol oynarlar. Psoriasisde nötrofiller kemokinlerin etkisiyle ağırlıklı olarak epidermiste bulunur. Aktive edilmiş nötrofiller, IL-17, anti-mikrobiyal peptitleri ve proteazlar gibi pro-inflamatuar sitokinleri serbest bırakır (46,47).

Mast hücreleri

Doğal bağışıklığın bir üyesi olan mast hücrelerinin psoriatik plak oluşumunun erken evrelerinde lezyonel deriye infiltre olduğu bilinmektedir. IL-8, IL-17 ve IL-22 gibi pro-

inflamatuvar faktörler üretirler. Mast hücrelerinin psoriatik deride özellikle IL-22 üreten majör hücre tipi olduğu bildirilmiştir (48).

NK Hücreleri ve NK-T Hücreleri

Doğal öldürücü (natural killer-NK) hücreler ve NK-T hücreleri (hem T hücrelerinin hem de NK hücrelerinin özellikleri paylaşan), psoriatik lezyon derisinde önemli ölçüde artan ve muhtemelen psoriasis patogenezinde rol oynayan heterojen immün hücrelerinin bir alt kümesini oluşturur. Patojenik T hücre alt gruplarına benzer şekilde, bu hücreler IFN- γ , IL-17, TNF- α ve IL-22 gibi patojenik sitokinleri üretme yeteneğine sahiptir ve özellikle NK-T hücreleri kemokin reseptörlerini eksprese eder (37,49).

Doğal Lenfoid Hücreler

Doğal lenfoid hücreler, spesifik antijen reseptörleri veya T/B hücre markerları olmayan heterojen bir immün hücre grubunu temsil eder. Fetal gelişim sırasında dokuların remodelingi, dokuların korunması ve lenf nodu oluşumunda çok önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (50). Bazı doğal lenfoid hücre tiplerinin psoriatik lezyonlarda ve kan dolaşımında daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Bu hücre tipinin hastalık aktivitesinin iyi bir biyobelirtici olarak kabul edilebileceği öne sürülse de, patojenik rolünün hala açıklığa kavuşturulması gerekmektedir (37).

Keratinositler

Keratinositlerin hem hastalık patogenezinin ilk aşamalarında hem de daha sonra kronik inflamatuvar devrelerin amplifikasyonu için çok önemli olduğuna inanılmaktadır. Epidermisin ana bileşeni olan keratinositlerin yapısal ve immünolojik fonksiyonları vardır. Ekzojen fiziksel, kimyasal ve mikrobiyal tehditlere karşı vücudun ilk savunma hattını oluştururlar (4). Genetik çalışmalar, epidermisin terminal farklılaşmasında rol oynayan stratum korneum proteinlerini kodlayan LCE3B ve LCE3C genlerindeki delesyonun psoriasis ile ilişkili olduğunu, psoriasiste deri bariyeri fonksiyon bozukluğunun rolünü göstermektedir (51).

Keratinositler psoriasiste rol oynayan sitokinlerinin çoğunluğu için reseptör taşıdığından, psoriatik mikroçevreye esas yanıtı oluşturan doku hücrelerini temsil ederler. Keratinositler, psoriatik sitokine yanıt olarak diğer sitokinlerin, kemokinlerin, proliferasyonu uyarıcı faktörlerin ve diğer pro-inflamatuvar moleküllerin salgılanması aracılığıyla inflamasyonu artırır (37). IL-17 ve TNF- α , keratinosit gen ekspresyonu üzerinde sinerjistik

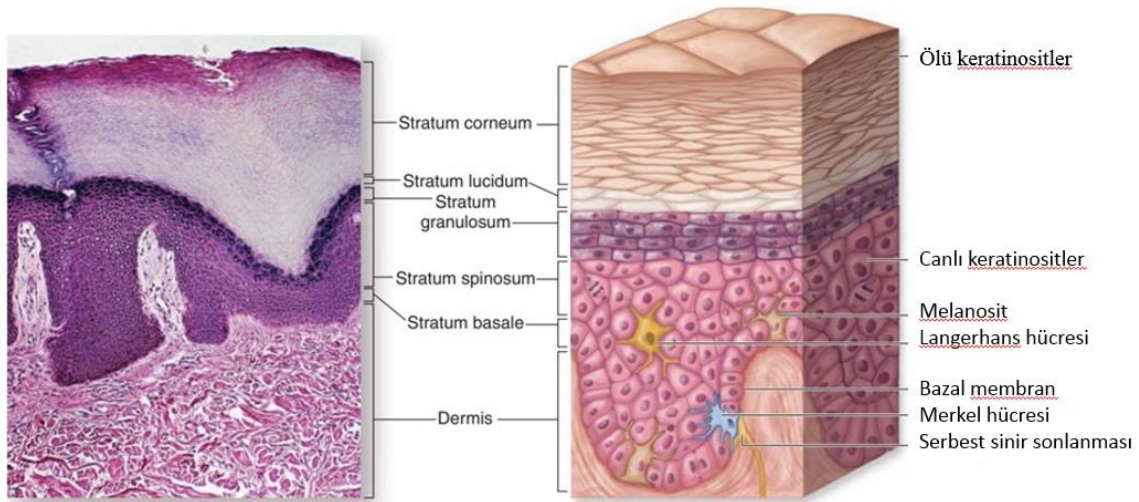
etkileri olan pro-inflamatuar araçların sentezini indükler. IL-22 ve diğer IL-20 sitokin aile üyeleri, keratinosit hiperplazisini uyarak epidermal kalınlığı artırır (4,52).

2- Psoriasiste Rol Oynayan Major Sitokinler(hepsini sildim)

2.1.3.Psoriasis Histopatolojisi

2.1.3.1. Normal Deri Histolojisi

Normal deri, epidermidis, epidermal bazal membran, papiller ve retiküler dermis ve subkutan yağ dokusundan oluşur. Epidermis derinin en üst tabakasıdır ve 5 katmandan oluşur. Avuç içi ve ayak tabanında bulunan kalın epidermis 5 katmanı da içerirken, vücudun diğer bölgelerindeki deride stratum lucidum tabakası bulunmaz. Epidermis esas olarak keratinositler adı verilen hücrelerden oluşan tabakalı skuamöz keratinize epitelyumdan oluşur. Keratinositler üst tabakalara çıktıkça olgunlaşır ve canlılık özelliğini yitirir. Pigment üreten melanositler, antijen sunan Langerhans hücreleri ve mekanik basıncı algılayan epitel hücreleri olan Merkel hücreleri diğer epidermal hücre tipleridir (Şekil 2). Tablo 1’de epidermal tabakalar ve özellikleri özetlenmiştir.



Şekil 2. Epidermal tabakalar ve içerdiği hücre türleri

Tablo 1. Epidermal tabakalar ve özellikleri

Epiderminin Tabakaları	Tabakanın Özellikleri
Stratum korneum	En yüzeysel tabaka, 20-30 sıra ölü, düzleşmiş, çekirdeksiz, içi keratin dolu keratinositlerden oluşur; sürtünmeye ve su kaybına karşı korur.
Stratum lucidum	2-3 sıra çekirdeksiz, ölü hücreler; sadece kalın deride (avuç içi/ayak tabanı) bulunur.
Stratum granulosum	3-5 sıra, içlerinde kerato-hyalin granüller bulunan keratinositlerden oluşur.
Stratum spinosum	Desmosomlarla birbirine tutturulmuş birkaç keratinosit sırasından oluşur. Langerhans hücreleri bulunur.
Stratum basale	En dipteki tabaka, tek sıra küboidal hücrelerden oluşur. Melanositler ve Merkel hücreleri bulunur.

2.1.3.2. Psoriatik Deride Histopatolojik Değişiklikler

Psoriasis her bir lezyonun gelişimi sırasında morfolojik değişikliklerin meydana geldiği dinamik bir dermatozdur. Erken aşamada, papiller dermisde bulunan kan damarlarının elongasyonu ve dilatasyonunu, ödem ve perivasküler lenfositik infiltrasyona zemin hazırlar. Lenfositler ve nötrofiller damarlardan epidermise doğru yönelirler (“squirting” papilla). Bu aşamadaki epidermis oldukça normaldir (53,54).

Kısa bir süre sonra, granüler hücre tabakasının kaybı ve belirgin şekilde kısalmış hücresel turnover dan kaynaklanan parakeratoz oluşumu sonucunda epidermis kalınlaşır. Keratinositler hızla çoğalır ve olgunlaşır, bu nedenle terminal farklılaşma tamamlanamaz. Böylece, skuamöz keratinositlerin anormal şekilde nükleusları intakt kalır ve normalde korneositlerin adezyonunu sağlamlaştıran birkaç hücre dışı lipit salgınır. Yetersiz bir şekilde bağlanan stratum corneum, psoriatik lezyonlarının karakteristik pullanmasına yol açar (53) (55). Parakeratoz tümseklerinin etrafında seyrek nötrofiller görülür, bunlar Munro mikroabselerinin en erken göstergelerini oluşturur (53).

İleri evre, rete sırtlarının uzaması ve suprapapiller plakaların incilmesi ile akantoz (stratum spinosumun kalınlaşması) ve epidermal psoriasiform hiperplazi ile karakterizedir. Mitotik aktivite genellikle oldukça belirgindir. İnflamatuar hücreler epidermisten parakeratotik plağa doğru geçerler, bu da Munro mikroabseleri adı verilen intrakorneal nötrofil

koleksiyonlarına neden olur. Stratum spinosumda benzer birikim “Kogoj'un spongioform püstülü” olarak tanımlanmaktadır. (53,54).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve CD34'ün aşırı ekspresyonu psoriatik deride belgelenmiştir, bu da anjiyogenezin psoriasis oluşumunda ve gelişiminde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (56). Lenfositlerin damarların üstündeki epidermise ekzositozu genellikle hafif süngerimsi yapı ile ilişkili görülmektedir. CD8 + T hücrelerinin epidermiste ve CD4 + T hücrelerinin dermiste baskın olduğu klinik olarak gelişimini tamamlamış psoriatik lezyonlarda gösterilmiştir. Ayrıca bir T-helper olan Th17 hücreleri, psoriatik lezyonlarda IL-17A ve IL-22 üretiminde rol oynarlar (54).

Daha sonraki lezyonlarda stratum korneum, granüler katmanın rekonstrüksiyonu ile ortokeratotik hale gelmeye başlar. Kapiller dilatasyon ve tortüöz görünümün olduğu rezidüel hafif yüzeysel fibroz, hastalığın geriye kalan tek ipucudur (57).

Munro mikroabseleri ve Kogoj'un mikropüstülleri psoriasis için diagnostik ipuçlarıdır, ancak her zaman mevcut değildir. Diğer tüm özellikler, alerjik kontakt dermatit ve atopik dermatit gibi çok sayıda ekzematöz dermatitte bulunabilir. Bununla birlikte, bu lezyonlarda spongioz ve “oozing” (kornifiye tabakada pıhtılaşmış serum varlığı) belirgindir. Ayrıca, alerjik kontakt dermatitte, psoriasiste normalde bulunmayan karakteristik bir eozinofilik infiltrat vardır (53).

2.1.4. Psoriasisın Sınıflandırılması ve Klinik Formları

Psoriasis terimi birçok farklı klinik fenotipi tanımlamak amacıyla kullanılabilir. Psoriasis tanısı için kabul görmüş herhangi bir tanı kriteri olmadığından, hastalığın tanısı klinik olarak lezyonların morfolojik değerlendirmesi ve dağılım paterni ile konur. Hastalığın dağılımına, anatomik lokalizasyonuna, deri tulumun derecesine, başlangıç zamanına ve hastalık aktivitesine göre sınıflandırma yapılabilir (Tablo 2) (58,59).

Tablo 2. Psoriasisin Klinik Sınıflandırması

Sınıflandırma kriterleri	Klinik fenotipler
Başlangıç yaşı	Tip I psoriasis – başlangıç <40 yaş Tip II psoriasis – başlangıç >40 yaş
Vücut yüzey alanı (VYA) veya tutulan bölgelerin sayısına göre şiddetin derecesi	Hafif < %5 VYA Orta %5-%10 VYA Şiddetli > %10 VYA Lokelize / yaygın
Dağılım paterni	İnvers, fleksör, seboreik
Morfoloji	Plak, guttat, eritrodermik, püstüler
Anatomik bölge	Skalp , palmoplantar, genital, tırnak
Hastalığın gidişatı	Stabil plak psoriasis Unstabil erüptif psoriasis

VYA: Vücut yüzey alanı

Psoriasisin temel olarak beş farklı klinik formu rapor edilmiştir (60):

- 1- Plak-tipi psoriasis, aynı zamanda psoriasis vulgaris olarak bilinir.
- 2- Guttat (erüptif) psoriasis, skuamlı gözyaşı şeklinde lezyonlarla karakterizedir.
- 3- İnvers psoriasis, intertriginöz veya fleksural psoriasis olarak da adlandırılır.
- 4- Püstüler psoriasis, palmaplantar veya generalize formda olabilir.
- 5- Eritrodermik psoriasis, psoriasisin nadir ama çok ciddi bir formudur .

Tırnak değişiklikleri psoriasiste sık görülür. Psoriasisli olan hastaların yaklaşık %90'ında hayatının bir döneminde tırnak psoriasisli gelişmektedir (61). Tırnak psoriasisli deri lezyonlarının yokluğunda ise nadir olarak izlenir. Tırnak tutulumu yaşla, hastalığın süresi ve yaygınlığı ile ve psoriatik artrit varlığında artar. Tırnağın etkilenen kısmına göre değişiklikler Tablo 3'deki gibi gruplandırılabilir (3).

Tablo 3. Tırnak Psoriasisindeki Değişikler

Tutulan tırnak segmenti	Klinik bulgu
Proksimal matriks	Pitting, onikoreksis, Beau çizgileri
İntermedian matriks	Lökonişi
Distal matriks	Fokal onikoliz, incelmış tırnak plağı, lunulada eritem
Tırnak yatağı	Yağ damlası işareti, somon rengi yamalar, subungual hiperkeratoz, onikoliz, splinter hemoraji
Hiponişyum	Subungual hiperkeratoz, onikoliz
Tırnak plağı	Tutulan bölgedeki değişikliklere ek olarak ufalanma ve destrüksiyon
Proksimal / lateral tırnak kıvrımları	Kutanöz psoriasis

2.1.5. Psoriasis ile İlişkili Komorbideteler

Psoriasisde deri en görünür tutulum olmasına rağmen, psoriasisin birçok durum ile ilişkili kronik, multisistemik inflamatuvar bir hastalık olduğu bilinmektedir. Psoriasis ve diğer ilişkili komorbid hastalıklar arasındaki ilişkinin bilinmesi ve tanınması optimal hasta bakımı için önemlidir (6).

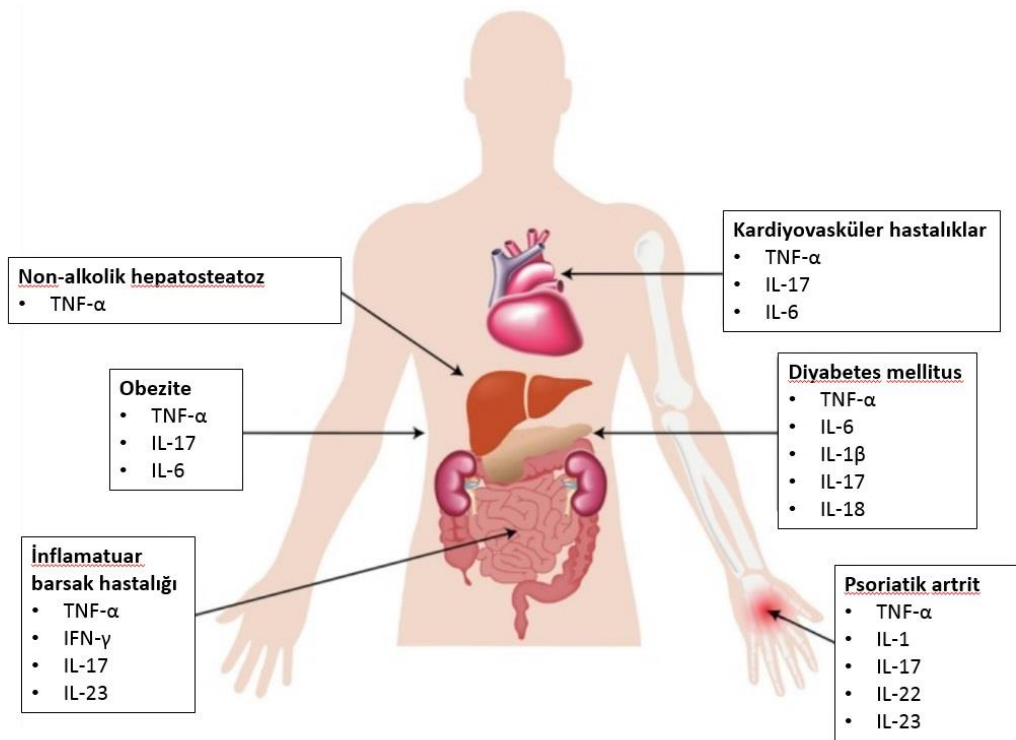
Psoriasis başlangıcı, genetik ve/veya çevresel faktörler plazmasitoid dendritik hücreleri aktive ettiğinde tetiklenir, bu da TNF- α , IFN- γ , IL-17, IL-22, IL-23 ve IL-1 β gibi çok sayıda proinflamatuvar sitokin üretimi ile sonuçlanır (4). Bu sitokinlerin çoğu, kronik inflamasyon döngüsünü devam ettiren keratinosit hiperproliferasyonunu uyarır (5).

Orta-şiddetli psoriasisde, sadece deri lezyonlarında değil, aynı zamanda kanda da proinflamatuvar sitokin seviyeleri artmıştır. Sistemik dolaşımdaki artmış sitokin seviyeleri, psoriatik artrit (PsA), KVH, diyabetes mellitus, obezite, inflamatuvar barsak hastalığı ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi eşlik eden hastalıklar ile ilişkili kronik subklinik inflamasyona (zamanla doku hasarına yol açabilen asemptomatik inflamasyon) yol açar (5).

Psoriasis patogeneziyle ilişkili proinflamatuvar sitokinleri hedefleyen erken sistemik tedavilerin sadece deri semptomlarını iyileştirmekle kalmayacağı, aynı zamanda sistemik

inflamasyonu da azaltacağı, dolayısıyla komorbiditelerin progresyonunu önleyerek uzun vadeli sonuçları iyileştireceği varsayılmaktadır (62).

Yapılan gözlemler inflamatuvar moleküllerin sistemik dolaşıma ve daha sonra çeşitli organ sistemlerine nasıl yayıldığıнын ve psoriasisdeki yaygın inflamatuvar komorbiditelerin patolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır (Şekil 3) (5). Bu patojenik moleküler yolların rollerinin daha iyi anlaşılması, psoriasisin sistemik doğasının öneminin kavranmasına ve hastalığa katkıda bulunan önemli sitokinleri hedefleyen çoklu biyolojik ajanların gelişmesine yardımcı olmuştur (5,63).



IFN: İnterferon IL: İnterlökin TNF: Tümör nekrozis faktör

Şekil 3. Psoriasisde Komorbiditeler ve İlişkili İnflamatuvar Sitokinler

2.1.6. Psoriasis Tedavisi

Psoriasis için kesin iyileşme sağlayan bir tedavi olmamasına rağmen, birçok etkili tedavi seçeneği mevcuttur. Topikal tedavi, hafif ila orta şiddette hastalığın tedavisi için standart tedavi yöntemidir. Hastaların büyük bir kısmı topikal tedaviden fayda görebilir. Topikal ajanlara yeterli yanıt alınamazsa veya etkilenen vücut yüzey alanı nedeniyle pratik değilse, bu hastalarda sistemik tedavi daha uygun olacaktır. Psoriatik artrit varlığı durumunda bir romatolog ile işbirliği içinde sistemik tedaviler gerektirebilir (64).

2.1.6.1. Psoriasis Şiddetinin Belirlenmesi

Tedavinin başlangıcında ve idamesinde yol gösterici faktör hastalık şiddetidir. Hastalık şiddetinin en doğru şekilde değerlendirilmesi tedavinin uygunluğu, mevcut tedavinin etkinliği ve bilimsel çalışmalarda standardizasyon için önemlidir. Psoriatik lezyonların kapladığı VYA şiddeti değerlendirmede kullanılan en temel yöntemlerdendir. Psoriasis şiddetini değerlendirmede en sık kullanılan ölçeklerden biri eritem, skuam ve endurasyonu anatomik lokalizasyonlara göre derecelendiren Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (Psoriasis Area Severity Index-PASI)'dir (65,66). Şiddeti değerlendirmek için sık kullanılan diğer bir ölçek doktorun global değerlendirmesi (Physician Global Assessment-PGA)'dir. Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (Dermatology Life Quality Index-DLQI) psoriasisın hayat kalitesi üzerine etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılan bir ölçektir (66,67).

Psoriasis şiddeti hafif ve orta-şiddetli olmak üzere iki ana kategoride tanımlanmaktadır. Bu sınıflandırmada VYA, PASI ve DLQI kullanılabilir (68).

Hafif plak psoriasis tanımı: $VYA \leq 10$ ve $PASI \leq 10$ ve $DLQI \leq 10$.

Orta-şiddetli plak psoriasis tanımı: ($VYA >10$ veya $PASI >10$) ve $DLQI >10$

Mevcut kılavuzlara uygun olarak, hafif psoriasisın topikal ajanlarla tedavi edilmesi önerilir. “ $VYA \leq 10$ ve $PASI \leq 10$ ” hafif bir hastalığı gösteriyor, ancak “ $DLQI >10$ ” yaşam kalitesi üzerinde psoriasisın önemli bir etkisi mevcutsa, psoriasis orta-şiddetli olarak kabul edilebilir ve lezyonlar topikal tedavi ile kontrol edilemediğinde sistemik tedavi başlatılabilir (68).

Hafif plak psoriasis genellikle topikal tedavi ile kontrol edilebilir. Refrakter vakalarda, fototerapi ilavesi düşünülmelidir. Bununla birlikte, skorlamalara göre hafif psoriasisı olan hastalar, bozulmuş yaşam kalitesine yol açabilecek, tek başına topikal tedavi ile yeterince kontrol edilemeyen hastalık belirtileri ile başvurabilirler (68). Bu belirtiler:

- Görünür alanların tutulumu
- Saçlı derinin büyük bölümünün tutulumu
- Genital bölgenin tutulumu
- Avuç içi ve/veya ayak tabanlarının tutulumu
- En az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi bulunması
- Şiddetli kaşıntı
- Tek inatçı plak varlığı olarak sayılabilir (68).

Yukarıda listelenen hastalık belirtilerinin varlığında, hafif hastalık sınıflandırmasının ($PASI \leq 10$, $VYA \leq 10$, $DLQI \leq 10$) fototerapi, sistemik tedavi veya kombinasyon tedavisi gerektiren orta- şiddetli hastalığa değiştirebileceği bildirilmiştir (68).

“ $VYA > 10$ veya $PASI > 10$ ” orta-şiddetli hastalığı gösteriyor, ancak “ $DLQI \leq 10$ ” yaşam kalitesi üzerinde anlamlı bir etki göstermiyorsa, psoriasis hafif hastalık olarak kabul edilebilir (68).

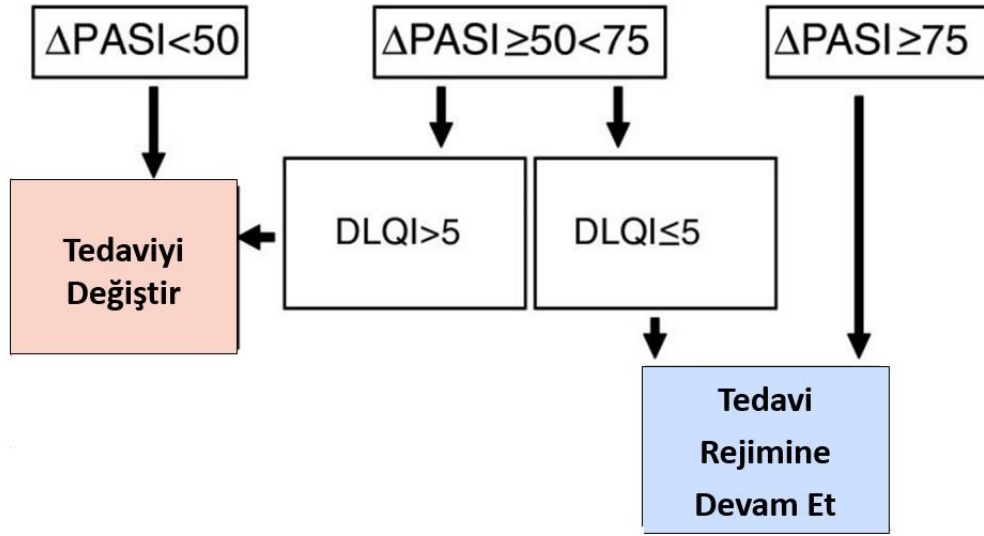
2.1.6.2. Psoriasis Tedavi Yanıtının Belirlenmesi

Psoriasisin sistemik tedavi aşamaları indüksiyon ve idame fazı olarak tanımlanabilir.

İndüksiyon fazının tanımı: İndüksiyon fazı genellikle 16. haftaya kadar olan tedavi süresi olarak tanımlanır; bununla birlikte, kullanılan ilaç türüne ve doz rejimine bağlı olarak, indüksiyon fazı tedavi eden dermatoloğun kararına göre 24. haftaya kadar uzayabilir. Adalimumab ve infliksimab gibi biyolojik ajanları ile etkinlik ilk 10 hafta içinde ortaya çıkabilirken, metotreksat tedavisinde bu süre daha uzundur (65).

İdame fazının tanımı: İdame aşaması tüm ilaçlar için indüksiyon aşamasından sonraki tedavi süresi olarak tanımlanır; terapötik başarı, mevcut kılavuzlardaki önerilere göre aralıklarla değerlendirilmelidir. Bu süreçte tedavinin dozu arttırılabilir, azaltılabilir ve kombine tedaviler uygulanabilir. Bu fazın ne kadar sürdürülmesi gerektiği tam olarak belli değildir. Tedavi kesildiğinde birçok hastada nüks, bazı hastalarda da rebound görülebilmektedir (65).

Tedaviye yanıt üç aşamada incelebilir (Şekil 4). Birincisi tedavinin başarılı olduğu, ikincisi tedavinin başarısız olduğu zamandır. Üçüncü senaryo, ne başarı ne de başarısızlık olarak sınıflandırılmayan bir ara yanıtı temsil eder. Tedavi amacına ulaşılmazsa, tedavinin değiştirilmesi önerilir. Bu modifikasyon, dozun ayarlanması, başka bir tedavinin eklenmesi veya başka bir tedaviye geçilmesi olabilir (68).



PASI: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi ΔPASI: Tedavi sonrası PASI'deki azalma oranı

DLQI: Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi

Şekil 4. İndüksiyon ve idame tedavisinde tedavinin takibi

2.1.6.3. Topikal Tedavi

Kortikosteroidler: İntrasellüler kortikosteroid reseptörlerine bağlanarak birçok gen transkripsiyonunun düzenlenmesine aracılık eder (69). Anti-inflamatuvar ve antiproliferatif etkilidir. Topikal tedavinin temel taşı olarak kabul edilen kortikosteroidler, hafif psoriasis olan hastalar için genellikle iyi tolere edilir ve etkilidir (70). Genel olarak, çeşitli formülasyonlarda, güçlerde ve kombinasyonlarda topikal steroidler, semptomların hızlı kontrolü için etkili ilk tedavi seçeneğidir. Bir keratolitik ajan olan salisilik asit, ilacın kalın pullara daha iyi nüfuz etmesine yardımcı olmak için steroid tedavisi ile birleştirilebilir. Yaygın olmamakla birlikte, uzun süreli kullanım sonrası lokal deri değişiklikleri (özellikle atrofi), taşifilaksi ve hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenin baskılanması olası yan etkilerdir (71,72).

D3 Vitamini analogları: Bir D3 vitamini analogu olan kalsipotriol, plak psoriasis ve orta şiddetli skalp derisi psoriasis tedavisi için kullanılan topikal bir ajandır. Keratinosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını modüle ederek ve T lenfosit aktivitesini inhibe ederek semptomları azaltır (64). Çoklu randomize çalışmalarda kalsipotriolün hafif plak psoriasis olan hastalar için güvenli ve etkili olduğu ve etkinlik açısından çoğu kortikosteroidten daha düşük olmadığı gösterilmiştir (73). Ayrıca bir Cochrane meta-analizi, D3 vitamini analoglarının, potent kortikosteroidler hariç diğer tüm topikal ilaçlardan daha etkili olduğunu göstermiştir (71). Etkinlikleri ve güvenlik profilleri göz önüne alındığında, D3 vitamini analogları

monoterapi veya daha sık olarak kombinasyon tedavisi olarak kullanılır. Yan etkiler arasında hafif irritasyon dermatiti ve aşırı kullanım ile nadiren hiperkalsemi bulunur. Bu ajanlar salisilik asit ile kombinasyon halinde veya fototerapi öncesinde kullanılmamalıdır (64).

Kombinasyon ürünleri: Kalsipotriol ve betametazon dipropionat kombinasyonunun tek başına monoterapiden daha etkili olduğu gösterilmiştir (71). Klinik çalışmalar ayrıca D3 vitamini analogları ve topikal kortikosteroidlerin eşzamanlı veya ardışık kullanımı ile advers olay insidansında azalma olduğunu göstermiştir (74). Kalsipotriol/betametazon kombine preparatı özellikle gövde tutulumunda iyi bir seçenek olarak belirmektedir (75).

Tazaroten: Topikal bir retinoid türevidir. Keratinosit diferansiyasyonunu düzenlediği, hiperproliferasyonu azaltarak ve inflamatuvar belirteçlerin ekspresyonunu azaltarak işlev gördüğü düşünülmektedir. En sık yan etkisi lokal irritasyondur (70).

Takrolimus-Pimekrolimus: Topikal kalsinörin inhibitörleridir. Yüzdeki ve intertrijinoz alanlardaki psoriatik lezyonlarda önemli bir topikal tedavi seçeneğidir. Psoriasis immünopatogenezinde rol oynayan başta IL-2 olmak üzere çeşitli inflamatuvar sitokinleri inhibe ederek etki etmektedir (70).

Nemlendiriciler: Psoriasisde yaygın olarak kullanılmakla birlikte etkinlikleri konusunda veriler sınırlıdır. Bu ajanların amacı stratum korneumda bir nem tabakası oluşturmak ve korumaktır. Psoriasis hastalarında günlük deri bakımının bir bileşeni olarak önerilmektedir (76,77).

Salisilik Asit: Topikal keratolitik bir ajandır. Uzun süredir psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Stratum korneumda pH değerlerini düşürerek ve keratinositlerin birbirleriyle adezyonunu zayıflatarak etkili olduğu düşünülmektedir (78).

2.1.6.4. Sistemik Tedavi

Fototerapi: Fototerapinin antiproliferatif, anti-inflamatuvar, immünsüpresif ve immünmodülatör etkileri vardır. Fototerapi, özellikle topikal ajanlara yanıt vermeyen orta ila şiddetli psoriasisin temel tedavisidir. PUVA, geniş bant UV-B ve dar bant UV-B (dbUVB) olarak uygulanabilir. Etkinliği ve güvenlik avantajları nedeniyle dbUVB tedavisi genellikle birinci basamak tedavi olarak kullanılır. dbUVB tedavisi çocuklar ve hamile kadınlar da dahil olmak üzere hemen hemen her hastaya verilebilir (72,79). Güvenliğine rağmen, fototerapi merkezlerinin sınırlı kullanılabilirliği ve sık ziyaret ihtiyacı bu seçeneği hastalar için elverişsiz kılmaktadır (64).

Psoralen ve ultraviyole A birçok etkinlik parametresinde dbUVB'ye göre avantajlı olmasına rağmen güvenlik avantajları nedeni ile dbUVB birinci basamak tedavi olarak kullanılır (80). PUVA, PASI'nin yüksek olduğu olgularda, dbUVB tedavisine cevabın yetersiz olduğu durumlarda indüksiyon tedavisi olarak tercih edilebilir. 100 seans uygulamadan sonra BCC riskinin, 200 seans uygulamadan sonra melanom riskinin arttığı göz önünde bulundurulmalıdır (79). Siklosporin ile kombinasyonu ise deri kanseri riskini artırdığından kontraendikedir (81).

Fototerapi tedavisi öncesinde kişinin yaşı, deri tipi, deri kanseri öyküsü, fotosensivite, kapalı alan korkusu, önceki fototerapi öyküsü ve önceki kümülatif UV radyasyon dozu değerlendirilmelidir. Başlangıç dozu PUVA'da Fitzpatrick deri tipine veya minimal fototoksik doza göre, dbUVB'de ise minimal eritem dozuna göre belirlenir (81,82).

Asitretin: Asitretin, orta ila şiddetli psoriasis hastalığının tedavisi için kullanılan sentetik bir retinoiddir. Diğer sistemik ajanlara yardımcı bir tedavi olarak rolü, etkinliği arttırmak, diğer ilaçların dozlarını düşürmek ve yan etkilerin ortaya çıkmasını azaltmaktır. Yaygın yan etkiler arasında mukokutanöz kuruluk, artralji, gastrointestinal rahatsızlık ve fotosensivite bulunur. Bazen karaciğer enzimlerinin yükselmesine ve yüksek trigliserit düzeylerine neden olabilir. Asitretin, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılmaması önerilen güçlü bir teratojendir; ilacı bıraktıktan sonra kadınların 3 yıl hamile kalmamaları önerilir (83,84).

Asitretin gibi oral retinoidlerin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Epidermal farklılaşma ve proliferasyonu modüle eder ve ayrıca anti-inflamatuar ve immünomodülatör etkilere sahiptir. Çoğu sistemik psoriasis tedavisinden farklı olarak, asitretin immünsüpresif değildir. Bu özelliğinden dolayı HIV'nin aktif olduğu ve antiretroviral tedavi altındaki psoriasis hastalarında sıklıkla kullanılır (85).

Metotreksat: Nükleik asitlerin sentezi için gerekli olan folat kofaktörlerini azaltan dihidrofolat redüktazın kompetitif bir inhibitörüdür. Buna ek olarak bir anti-inflamatuar molekül olan endojen adenosin miktarını artırır. Düşük doz metotreksat (haftada <25 mg) lenfoid hücrelerin proliferasyonunu azaltır (84,86). Metotreksat, orta şiddetli ila şiddetli psoriasisın yanı sıra psoriatik artrit tedavisinde sitostatik ve antiinflamatuar özellikleri için kullanılır. İyi bilinen ve takip edilmesi gereken yan etki hepatotoksisitedir. Diğer yaygın yan etkiler arasında bulantı, kusma, ishal ve yorgunluk yer alır. MTX tedavisi öncesinde

kontraendike durumların varlığı, hepatik ve renal fonksiyonlar ve enfeksiyon varlığı sorgulanmalıdır (64,72).

Siklosporin: Siklosporin, orta ila şiddetli psoriasis tedavisi için kullanılan bir kalsinörin inhibitörüdür. 12 ila 16 hafta içinde hastaların %80 ila %90'ında önemli iyileşme veya tam remisyon sağladığı gösterilmiştir (64). Diğer sistemik ajanlara göre avantajlar arasında hızlı etki başlangıcı ve miyelosupresyon veya hepatotoksisite riskinin daha düşük olması sayılabilir. Yan etkiler arasında nefrotoksisite, hipertansiyon, yüksek trigliserit seviyeleri, dişeti hiperplazisi, tremor, hipomagnezemi, hiperkalemi, çok sayıda ilaç etkileşimi ve deri kanserleri ve lenfoma gibi maligniteler bulunur (76).

Kalsinörini inhibe eden ve pro-inflamatuar sinyalleri bloke eden güçlü bir immünosüpresandır. Potansiyel ciddi yan etkileri nedeniyle psoriasis uzun süreli bir tedavi olarak kullanılmaz. Bununla birlikte, şiddetli, inatçı hastalık, akut alevlenmeler ve eritrodermide hızlı etkili bir ilaç olarak önemli bir role sahiptir. Daha güvenli uzun süreli tedaviye geçişte köprü tedavisi olarak da kullanılabilir. Enfeksiyon ve malignite açısından hastalar dikkatli takip edilmelidir (84).

Apremilast: 2014 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan oral bir tedavidir. Fosfodiesteraz-4'ü inhibe eder, bu da hücre içi siklik adenosin monofosfat seviyelerini artırarak Th1, Th17 ve tip 1 interferon yollarının down-regülasyonu ile inflammatuar yanıtı azaltır. IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokin düzeylerini modüle ederek psoriasisteki inflammatuar profilin iyileştirilmesine katkıda bulunur. Psoriatik artritte de etkili olabileceği gösterilmiştir. En sık görülen yan etkiler ishal, bulantı, üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit ve gerilim baş ağrısıdır (84,87).

Biyolojik tedavi: Geleneksel sistemik tedavilerin yeterli yanıt vermediği, yan etkiler nedeniyle tolere edilmediği veya komorbiditeler nedeniyle uygun olmadığı hastalarda biyolojikler oldukça güçlü tedavi seçenekleri olarak ortaya çıkmıştır. Terapi seçimi klinik ihtiyaçlara, faydalara ve risklere, hasta tercihlerine ve maliyet etkinliğine bağlıdır (88). Psoriasis tedavisinde sıklıkla IL-17, IL-23 ve TNF- α 'yı hedef alan biyolojik ajanlar kullanılmaktadır (89).

Klinisyenler, hastaların biyolojik ajan kullanımı için uygun aday olup olmadıklarını değerlendirmek için kapsamlı bir tıbbi öykü ve fizik muayene dahil olmak üzere temel bir değerlendirme yapmalıdır. Bu ajanlar potansiyel olarak tehlikeli ve maliyetlidir, bu nedenle dikkatli hasta ve hastalık seçimi önemlidir (90). Biyolojik ajanlar psoriasis tedavisinde başarılı

sonuçlar vermektedir, ancak belirli hastalık ve durumlarda uygulanamamaktadır. Tablo 4'te biyolojik tedavinin kontraendikasyonları özetlenmiştir (91).

Tablo 4. Biyolojik Tedavinin Kontraendikasyonları

Kesin Kontrendikasyonları	Göreceli Kontrendikasyonları
-Aktif enfeksiyonlar	-PUVA >200 seans veya UV-B >350 seans
-Aktif tüberküloz	uygulanan hastalar, özellikle siklosporin
-İmmünsüpresif tedavi	kullanımı da mevcut olanlar
-Malignite varlığı (kür olmuş non-melanom	-HIV
deri kanserleri ve 5 yıldan uzun süre önce kür	-Hepatit B
sağlanmış maligniteler hariç)	-Hepatit C
-Demiyelinizan hastalıklar	-Konjestif kalp yetmezliği (NYKB 1 veya 2)
-Konjestif kalp yetmezliği (NYKB 3 veya 4)	-Tekrarlayan enfeksiyonlar
-İlacı karşı alerjik reaksiyon	-Canlı aşılar

NYKB: New York Kalp Birliği, PUVA: Psoralen ve ultraviyole A, UV: Ultraviyole, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

2.1.7. Psoriasis ve Malignite İlişkisi

Yaşlı nüfusun artması ve buna bağlı olarak kanser prevalansındaki göreceli artış, psoriasis ve kanser arasındaki potansiyel ilişkiye, özellikle biyolojik ve immün-modülatör tedavilerin uzun süreli kullanımının bu ilişkiye katkısı konusundaki farkındalığı artırmıştır (7).

Kronik inflamasyon, artmış kanser riski ile ilişkilidir. İnflamatuvar araçların pro-neoplastik mutasyonları, adaptif yanıtları, apoptoza karşı direnci ve anjiogenezin stimülasyonu gibi çevresel değişiklikleri indükleyerek neoplaziye katkıda bulunduğu düşünülmektedir (92). Ancak, sigara, alkol, diyabet ve obezite gibi eşlik eden koşulların her birinin de bağımsız olarak kanser riskini artırdığı göz ardı edilmemelidir (7).

2.1.7.1. Psoriasis Başlangıç Malignite Riski

Sistemik maligniteler

Psoriasis hastalığında bazal kanser riskini değerlendirmek zordur, çünkü bu konudaki verilerin çoğu hem tedavi edilen hem de tedavi edilmeyen hastaları içerir. 2001 yılında yapılan bir kohortta artmış kanser insidansı rapor edilmiştir ve tanımlanan kanserlerin çoğu lenfoproliferatif maligniteler ve non-melanom deri kanserleridir, bu da biyolojik dönemden önce artan malignite riskini vurgulamaktadır (93).

Yaş, cinsiyet, MTX tedavisi ve mikozis fungoides gelişimi gibi faktörler optimize edildikten sonra bile psoriasiste artmış lenfoma sıklığı bildirilmiştir. Bir takip çalışmasında, psoriasis ve lenfoma arasında pozitif bir ilişki olduğunu, en güçlü ilişkinin ise şiddetli psoriasis ile Hodgkin lenfoma ve kutanöz T-hücreli lenfoma arasında olduğu bildirilmiştir (8). Yine bir çalışmada lenfohematopoetik kanser riskinin yükseldiği ve oral tedavi almayan ve hastalık süresi 2 yıldan fazla olan bireylerde genel kanser insidansının arttığı gözlenmiştir (94). Solid tümör riskini artırdığı yönündeki veriler tutarsızdır, ancak daha önce bu konuda risk artışı rapor edilmiştir (8).

Kutanöz maligniteler

Psoriasiste temel deri kanseri riskinin, fototerapi ve immünsüpresif tedaviden kaynaklanan karışıklık nedeniyle değerlendirilmesi zordur. NMSC oranı, skuamöz hücreli karsinom için 5,3 kat ve bazal hücreli karsinom için 2 kat artmıştır. Şiddetli psoriasis olan hastalarda risk artışı daha fazladır (95). Melanom riskinin ise artmadığı saptanmıştır (96).

2.1.7.2. Psoriasis Tedavisi ve Kanser Riski

Fototerapi

Birçok çalışma PUVA'nın doza bağlı bir şekilde artmış deri kanseri riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur, ancak bu durum kutanöz olmayan maligniteler için geçerli değildir. NMSC riski 350 seans üstünde en fazladır. 250 seanstan fazla tedavi ile melanom riski artar. Genital SCC riski artmıştır ve tedavinin kesilmesinden sonra bile bu risk devam eder (8). Merkel hücreli karsinom riski de artmaktadır (97).

Geniş bant veya dbUVB ile 100 seansın altındaki uygulamalarda veya banyo PUVA ile deri kanseri insidansı artmamaktadır (8). Bununla birlikte, daha önce PUVA maruziyeti olan

hastalarda >300 seans UV-B tedavisi, SCC ve BCC oranlarının artışı ile ilişkili bulunmuştur (98).

Sistemik non-biyolojik tedaviler

MTX ve siklosporin, malignite riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu ajanların lenfoproliferatif bozuklukların birlikteliği birçok çalışmada rapor edilmiştir. PUVA alan hastalarda MTX tedavisinin metastatik potansiyel barındıran SCC gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. MTX ve eşzamanlı siklosporin alan romatoid artrit ve PsA hastalarında NMSC riski artmıştır. Bununla birlikte son veriler psoriasis ve diğer hastalıklarda plaseboya kıyasla düşük doz MTX monoterapisi ile malignite riskinde artış olmadığını göstermektedir (8). Yine psoriasisde sistemik tedavilerin güvenliğini inceleyen PSOLAR verileri, MTX ile tedavi edilen hastalarda NMSC haricindeki malignite riskinde artış olmadığını göstermektedir (99).

Siklosporin tedavisi alan psoriasis hastalarının 5 yıllık takip sonuçlarına göre malignite riski genel popülasyona göre 2,1 kat artmaktadır. Bununla birlikte kutanöz olmayan malignite insidansında artış saptanmamıştır. Risk özellikle PUVA ve MTX tedavi öyküsü olan, 2 yıldan uzun süreli tedavi alan hastalarda bildirilmiştir ve çoğunlukla SCC olmak üzere deri kanseri insidansının 6 kat arttığı bildirilmiştir (100).

Özetle, uygun dozlarda MTX ve siklosporin genellikle güvenli kabul edilir, ancak siklosporin ve MTX tedavisi SCC ile ilişkili görünmektedir ve bu risk PUVA maruziyeti ile birlikte artar (8).

TNF-alfa inhibitörleri

Biyolojik tedaviler psoriasisde oldukça etkilidir, ancak kanser immün sürveyans mekanizmalarını olumsuz etkileyebilecek doğal ve kazanılmış bağışıklık yolları üzerinde olumsuz etkilere sahip olabilir. Bu tedavileri kullanan hastalarda malignite taraması ve/veya takibi önemlidir (9).

2006 yılında bir meta-analiz, infliksimab ve adalimumab ile malignite riskinin arttığını göstermiştir (101). Ancak, sonraki veriler bu bulguları doğrulamamıştır. Romatolojik hastalıklarda, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve psoriasisde TNF- α inhibitörlerinde malignite vakalarını inceleyen meta-analizler, kanser riskinin artmadığını göstermektedir. Yapılan çalışmalarda lenfoma riskinin arttığı belirtilmiştir, ancak bu durum hastalığın kendi doğasına

bağlı olarak da gelişebilmektedir. Psoriasis hastalarından elde edilen veriler genellikle NMSC ve lenfoma dışında malignite riskinin artmadığı şeklindedir (8).

Yapılan bazı çalışmalarda biyolojik ajanlar ve NMSC arasındaki ilişki bildirilse de birçok meta-analiz artmış bir risk olmadığını rapor etmektedir. Bununla birlikte SCC'nin arttığını ancak BCC riskinin artmadığını gösteren veriler mevcuttur (8,9). Biyolojik tedavi alan psoriasis hastalarında ise NMSC oranlarının %42 arttığı bildirilmiştir. Bu artış özellikle SCC'de belirgindir. Psoriasis hastalarında biyolojik tedaviden önce uygulanan fototerapi gibi sistemik tedavilerin bu risk artışı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (102).

Biyolojik ajan kullanımı ve melanom riski arasındaki ilişki hakkındaki veriler çelişkilidir. TNF- α inhibitörleri kullanan hastalarda malign melanom riskine yönelik araştırmalarda anlamlı bir risk artışı olmadığını belirten meta-analizler vardır, ancak bazı veriler melanom riskinde artış olduğunu, bazı veriler invaziv melanomun arttığını, fakat melanoma-in situ oranının artmadığı bildirmektedir (8). Özellikle adalimumab ile tedavi edilen psoriasis hastalarındaki melanom riski artışı daha belirgin olarak göze çarpmaktadır (103).

Yeni biyolojikler ve küçük molekül inhibitörleri

Son yıllarda psoriasis için hedefe yönelik biyolojiklerin ortaya çıkması, terapötik seçeneklerin yelpazesini büyük ölçüde genişletmiştir. Psoriasiste üzerinde durulan mevcut biyolojik hedefler arasında IL-12, IL-23, IL-17, *Janus Kinase* ve Fosfodiesteraz-4 yer alır (8). IL-12, hem doğal hem de kazanılmış immünitinin artırılması yoluyla fare modellerinde anti-tümör etkileri göstermiştir (104). IL-23, IFN-gama ve CD8+ T bağımlı yollar aracılığıyla ağırlıklı olarak anti-tümör etkilere sahiptir. IL-17, immünitisi sağlam farelerde anti-tümör etki gösteren ancak immün yetersizliği olan farelerde pro-tümör etki üreten pro-inflamatuar bir sitokindir (105). JAK-STAT yolağı, sayısız hücre dışı sinyalin transdüksiyonundan sorumludur ve bu yolun düzensizliği çeşitli hematolojik malignitelerle ilişkilidir (106). Fosfodiesteraz-4'ün siklik-AMP artışı yoluyla hem akciğer kanseri hem de lenfoma modellerinde anjiyogenezi arttırdığı gösterilmiştir (107).

Mevcut kanıtlar IL-12 ve IL-23 inhibisyonunun malignite riskini artırmadığını göstermektedir (6). Bu molekülleri hedefleyen tedaviler için malignite insidans oranları, psoriasis popülasyonunda ve genel popülasyonda görülenlerden daha az veya buna benzerdir, ancak şu anda mevcut kanıtlar güvenlikleri hakkında sonuçlar çıkarmak için yeterli değildir (8).

2.2. BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM

2.2.1. Tanımı ve Epidemiyoloji

Bazal hücreli karsinom, epidermisin bazal tabakasından kaynaklanan, yavaş büyüyen, lokal olarak agresif bir tümördür. BCC'lerin mortalitesi düşüktür ancak öncelikle lokal destrüksiyon yoluyla önemli morbiditeye neden olabilir (10,11).

Non-melanom deri kanserleri beyaz tenli popülasyonda en yaygın görülen kanserdir ve deri kanserlerinin %95'inden fazlasını oluşturur. BCC, dünyadaki en yaygın deri kanseri olup, deri kanserlerinin %70-80'ini oluşturmaktadır. Beyaz popülasyonlarda BCC'nin SCC'ye oranı 4/1 ve 2,5/1 arasındadır. Koyu tenli popülasyonlarda ise SCC, BCC'den daha yaygın olarak izlenmektedir (12).

Birçok ülke BCC insidansını rutin olarak kaydetmediği veya sadece ilk BCC vakasını kaydettiği veya bu hastaları NMSC olarak kaydettiği için BCC insidans oranını tahmin etmek zordur (12). BCC insidansı ile ilgili mevcut verilerin çoğu, belirli coğrafi alanlardaki yerel çalışmalardan elde edilmiştir ve artmış insidansı destekleyen veriler mevcuttur (108). ABD'de BCC insidansı %4'den %8'e yükseldiği rapor edilmiştir. Bu insidans artışının önemli oranda kümülatif güneş ışığı maruziyeti ve yaşlanan popülasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir (10). ABD'de 2012 yılında 3,3 milyon hastada toplamda 5.4 milyon NMSC tespit edilmiştir. Yüksek insidans oranına rağmen metastaz ve yaşa bağlı mortalite oranları çok düşüktür (109).

BCC insidansı erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir ve 2000 yılında dünyadaki standart insidans erkeklerde 93,9/100.000 kişi-yıl ve kadınlarda 77,4/100.000 kişi-yıl olarak rapor edilmiştir (12). Avrupa'da, ilk primer BCC'nin yaşa göre standartlaştırılmış insidansının 77-158/100.000 kişi-yıl olduğu tahmin edilmektedir (110). BCC insidansı yaşlı kişilerde ve 40 yaş altında, özellikle kadınlar arasında hızla artmaktadır (111).

BCC insidansındaki artışın nedenleri hastaların ve hekimlerin farkındalığında artış, cerrahi tedavi imkanının artmasıyla tanı konan hastaların artışı, kayıt sistemlerinin iyileştirilmesi, ortalama yaşam süresinin ve yaşlı nüfusun artması ve ultraviyole radyasyona maruziyetin artmasıdır (112).

Mortalite oranının düşük olması ve yüksek tedavi edilebilirlik oranına rağmen BCC sağlık sistemleri için önemli bir ekonomik yük oluşturur. Aynı zamanda çoğunluğu vücudun görünür taraflarında olduğu için yüksek morbiditeye sebep olur (12,108).

2.2.2. BCC Risk Faktörleri

Güneş ışığına maruz kalma BCC için önemli bir risk faktörüdür, ancak maruziyetin türü ve BCC ile ilişkisi belirsizdir. Solar radyasyona duyarlılığı arttıran özellikler arasında açık ten, açık renkli gözler, sarı veya kırmızı saçlar, kuzey Avrupa ırkları, ileri yaş, çocukluk döneminde çıkan çiller ve güneş yanıklarına artmış hassasiyet vardır (12,113).

İyonize radyasyon, UV radyasyonundan bağımsız olarak BCC riskini arttırmaktadır. Genç yaşta maruziyet, yüksek radyasyon dozları, ilk tedaviden sonra geçen süre ve bazı dermatolojik hastalıklar bu risk artışı ile ilişkilidir (12,114).

Organ transplantasyonu sonrası immünsüpresif tedavi malignite riskini arttırmaktadır. NMSC, organ nakli alıcılarında deri kanserlerinin %95'ini oluşturmaktadır ve karaciğer nakli haricinde SCC oranı artmıştır. Bununla birlikte, BCC bu risk grubunda yaklaşık 10 kat daha fazla izlenmektedir (115).

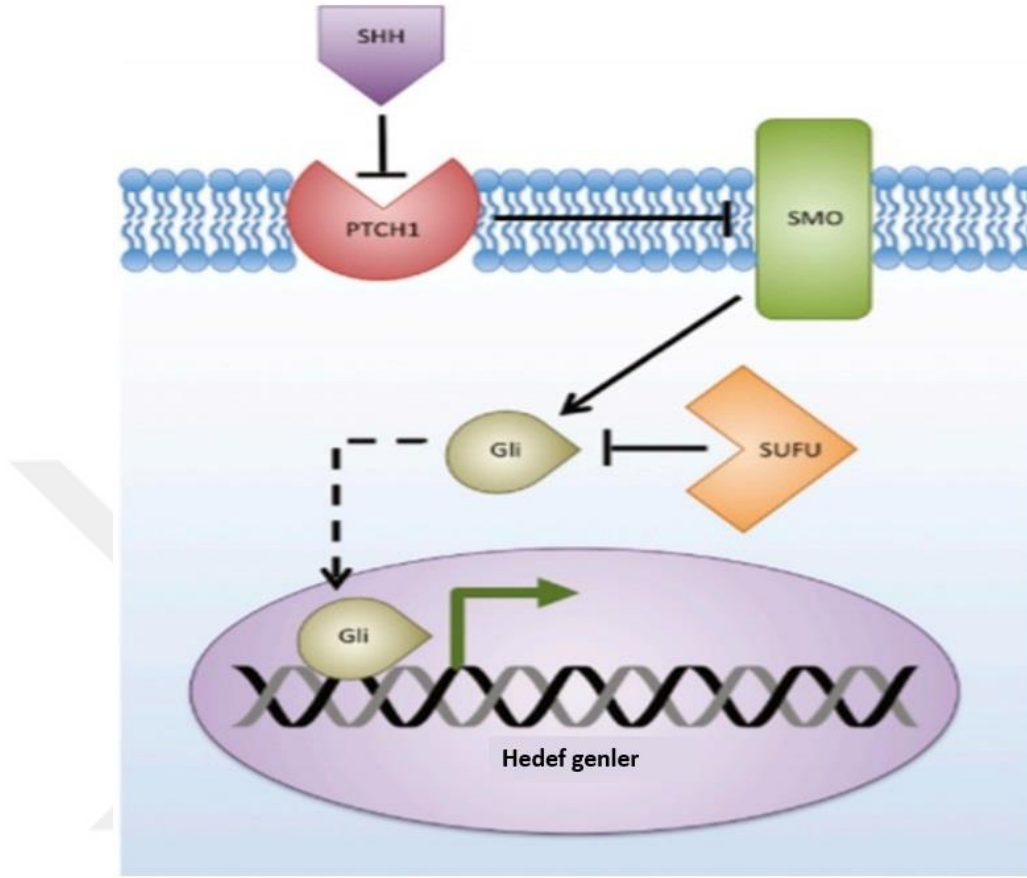
HIV+ hastalarında bildirilen iki kat daha yüksek BCC insidansı, cinsiyet (erkeklerde daha yüksek), cinsel yönelim ve güneşe maruz kalma ile ilişkili olabilir, ancak immün yetmezlik durumu, antiretroviral tedavi veya diğer HIV'e özgü faktörlerle ilişkili olmadığı düşünülmektedir (116).

2.2.3. Patogenez

BCC, genellikle epiderminin en alt tabakasından veya küçük bir oranda pilosebace ünitenin dış kök kılıfından köken alır (117). BCC'nin patogenezi UV radyasyona, özellikle tümör baskılayıcı genlerde mutasyonlara neden olan UV-B spektrumuna (290-320 nm) maruz kalmayı içerir (118). UV-B radyasyonu DNA'da hasar oluşturarak genetik değişikliklere ve neoplazmalara yol açar. BCC vakalarının yaklaşık %50'sinde p53 tümör baskılayıcı geninde UV-ilişkili mutasyonlar bulunmuştur (119) (120).

Gelişimsel bir sinyal yolağı olan sonic hedgehog (SHH) sinyal yolağının malign aktivasyonu, tüm BCC'lerde rol oynayan önemli bir anormalliktir. Anormal HH sinyal yolağını aktive eden yaygın mutasyonlar, *Patched 1* (PTCH1) veya *Suppressor of Fused* (SUFU) kaybı ve *Smoothed* (SMO) aktivasyonudur. Sporadik BCC'lerin yaklaşık %90'ında en az bir PTCH1 alelinde tanımlanabilir mutasyonlar vardır ve %10'unda SMO proteininde downstream aktive edici mutasyonlar vardır. PTCH1 ve SMO'da en sık tanımlanan mutasyonlar UV ile indüklenen hasar sonucunda meydana gelir (120,121). Mutasyonlar sonucunda hücre büyümesi

ve proliferasyonunda rol alan *glioma-associated oncogene* (GLI) transkripsiyon faktörlerinin kontrolü bozulur. Bu ilişki Şekil 5’de gösterilmiştir (122).



SHH: Sonic hedgehog, PTCH1: Patched 1, SMO: Smoothened, SUFU: Suppressor of Fused, Gli: Glioma-associated oncogene

Şekil 5. Keratinosit içindeki SHH sinyal yolağının tematik şeması

BCC’lerin büyük bir kısmında HH sinyal yolağında mutasyonlar saptanmıştır. Sporadik BCC’lerde aynı zamanda TP53 mutasyonları yaygın olarak görülmektedir (Tablo 5) (119).

Tablo 5. Sporadik BCC’lerde Görülen En Yaygın Mutasyonlar

Genler	Prevalans (%)
PTCH1 (tümör baskılayıcı gen, HH sinyal yolağının bir parçası)	73
SMO (onkogen, HH sinyal yolağının bir parçası)	20
SUFU (tümör baskılayıcı gen, HH sinyal yolağının bir parçası)	8
TP53 (p53 olarak da bilinir)	61

Yüksek yoğunlukta güneş ışığına maruz kalmanın genel popülasyonda BCC gelişimine katkısı iyi bilinmektedir. UV hasarı ile BCC’nin klinik başlangıcı arasında 20 ila 50 yıllık bir latent periyot vardır. Bu nedenle, BCC çoğunlukla yaşlılarda, en yaygın olarak baş ve boyunda güneşe maruz kalan deri üzerinde gelişir (123).

2.2.4. BCC Alt Tipleri

2.2.4.1. Nodüler BCC

Nodüler BCC, BCC’nin en yaygın klinik alt tipidir. En sık baş ve boynun güneşe maruz kalan bölgelerinde, yarı saydam bir papül veya nodül olarak görülür. Genellikle telenjektazi ve yuvarlak sınırları mevcuttur. Santral nekrozlu daha büyük lezyonlara rodent ülser olarak adlandırılır. Nodüler BCC’ler, büyük bazofilik hücre nodülleri ve stromal retraksiyon ile karakterizedir. Mikronodüler BCC terimi, 15 µm’den küçük multipl mikroskopik nodülü olan tümörleri tanımlamak için kullanılır (119,124,125).

2.2.4.2. Pigmente BCC

Pigmente BCC, artmış melanizasyon gösteren, nodüler BCC’nin bir alt türüdür. Pigmente BCC hiperpigmente, yarı saydam bir papül olarak görünür. Ayırıcı tanı, nodüler melanom ve seboreik keratozu içerir. BCC’lerin yaklaşık %75’i melanosit içerir, ancak sadece %25’i büyük miktarlarda melanin içerir. Melanositler tümör hücreleri arasında seyrek olarak bulunur, sitoplazmalarında ve dendritlerinde çok sayıda melanin granülü içerir. Tümör hücreleri az melanin içermekle birlikte, çok sayıda melanofaj tümörü çevreleyen stromayı doldurur (119,125,126).

2.2.4.3. Yüzeyel BCC

Yüzeyel BCC en sık gövdede görülür ve sıklıkla iyi sınırlanmış eritematöz bir yama olarak görülür (124). Ayırıcı tanı SCC, likenoid keratoz ve numuler dermatiti içerir. Tedaviye cevap vermeyen izole bir egzamatöz lezyon, yüzeyel BCC için şüphe uyandırmalıdır. Yüzeyel BCC, epiderminin bazal tabakasından dermise uzanan malign hücre tomurcuklanmaları ile karakterize edilir. Periferik katman palizatlanma gösteren hücreleri gösterir. Epidermal atrofi olabilir ve dermal invazyon genellikle minimaldir (119,124).

2.2.4.4. Morfeiform (Sklerozan, İnfiltratif) BCC

Morfeiform BCC, belirgin klinik ve histolojik görünümüne sahip, BCC'nin agresif bir büyüme gösteren bir varyantıdır. Morfeiform BCC lezyonları fildişi beyazı bir görünümüne sahip olabilir ve skar veya küçük bir morfea lezyonuna benzeyebilir. Bu nedenle, travma veya cerrahi olmayan bir bölgede skar dokusunun ortaya çıkması veya daha önce tedavi edilmiş bir deri lezyonu bölgesinde atipik görünen skar dokusunun ortaya çıkması, klinisyeni morfeiform BCC ve biyopsi ihtiyacına karşı uyarmalıdır. Kanser genellikle klinik görünümünden daha büyüktür. Morfeiform BCC, yoğun fibröz stroma içine gömülmüş tek katlı tümör hücrelerinden oluşur (119,126).

2.2.4.5. Bazoskuamöz Karsinom

Bazoskuamöz karsinom, agresif büyüme gösteren bir BCC türüdür. SCC ile karıştırılabilir. Hem BCC hem de SCC histolojik özellikleri gösterir. Çoğunlukla baş ve boyun bölgesinde bulunur. Histolojik olarak, sitoplazmik keratinizasyon ve infiltratif büyüme gösterirler (119,125).

2.2.4.6. Fibroepitelyoma

Pinkus tümörü olarak da bilinen bu tümör, nadir görülen bir BCC alt tipidir. Klasik olarak pembe bir papül olarak ortaya çıkar ve genellikle belin alt kısmında izlenir. Bol kollajen içeren fibröz stroma içindeki iç içe geçmiş bazaloid hücre kordonlarından oluşur (119,127).

2.2.5. BCC Tanısı

Bir lezyonu görsel olarak inceledikten sonra, klinisyenler BCC'nin karakteristik özelliklerini araştırmak ve ayırıcı tanıyı daha da hassaslaştırmak için dermoskopiye güvenebilirler. Dermoskopi, dallanan ağaç benzeri telenjektazileri, yaprak benzeri alanlar, mikrölserasyon odakları, multipl mavi-gri globüller ve büyük mavi/gri ovoid yuvaları gibi

birçok güvenilir tanı parametrelerini tespit edebilir. Pigmente BCC'ler tanısal bir zorluk olabilir, çünkü melanositik lezyonları düşündüren dermoskopik özellikler gösterebilirler (128) (129). Tablo 6'da BCC'nin dermoskopik özellikleri özetlenmiştir (11).

Tablo 6. BCC'nin Dermoskopik Özellikleri

Non-pigmente BCC	Pigmente BCC	Yüzeyel BCC
- Pigmentasyon eksikliği - Dallanan telenjektaziler - Ülserasyon - Yüzeyel kısa telenjektaziler	- Pigment ağının kaybı - Büyük mavi-gri ovoid yuvalar - Multipl mavi-gri globüller - Yaprak benzeri alanlar - Tekerlek benzeri yapılar - Dallanan damarlar - Ülserasyon	- Parlak beyaz-kırmızı alanlar - Kısa telenjektaziler - Erozyonlar - Dallanan telenjektaziler - Mavi-gri globüller - Yaprak benzeri alanlar - Büyük mavi-gri ovoid yuvalar

* Görülme sıklığı yukarıdan aşağıya azalmaktadır

BCC'yi kesin olarak teşhis etmenin ve uygun tedaviye karar vermenin tek yolu biyopsidir. Şüpheli bir lezyon histopatolojik doğrulama olmadan tedavi edilmemelidir. Eksizyonel, insizyonel, shave ve punch biyopsi gibi çeşitli biyopsi teknikleri kullanılabilir. Punch ve shave biyopsilerinin benzer tanısal doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir (130). Yine de, çoğu hastada tercih edilen biyopsi yöntemi lezyonun tam derinliğini içeren bir shave biyopsisidir. Bariz BCC'si olan ve kozmetik sonucu öncelikli olmayan hastalarda, histolojik tanı ve kesin tedavi için tüm lezyonun çıkarılmasını içeren eksizyonel biyopsi yapılabilir (131).

Lokasyon, büyüklük, histopatolojik özellikler ve rekürrenslere göre, lezyonlar düşük-orta-yüksek riskli olarak sınıflandırılabilir. Bu sınıflamaya göre rekürrens ve metastaz riski, dolayısıyla prognoz değerlendirilebilir (132,133).

2.2.6. BCC Tedavisi

Tedavinin amacı, fonksiyonun ve fiziksel görünümün maksimum korunması ile BCC'nin tamamen çıkarılmasıdır; tedavi hasta risk faktörleri ve tercihlerine göre kişiselleştirilmelidir. Öte yandan, düşük riskli BCC'nin agresif tedavisi hastaya gereksiz morbidite ve artan maliyetlerle sonuçlanabilir, ancak agresif BCC'nin yetersiz tedavisi, BCC nüksüne ve olumsuz sonuçlara yol açabilir (132).

Primer BCC'nin çoğu cerrahi veya non-cerrahi prosedürlerle başarıyla tedavi edilebilir, ancak yüksek riskli ve tekrarlayan BCC'nin daha agresif tedaviye ihtiyacı vardır (134).

BCC tedavisinde kullanılan yöntemler Tablo 7'de özetlenmiştir (10,132).

Tablo 7. BCC tedavisinde kullanılan yöntemler

➤ Cerrahi eksizyon
➤ Mohs mikrografik cerrahi
➤ Küretaj ve elektrodesikasyon
➤ Kriyocerrahi
➤ Fotodinamik tedavi
➤ Radyoterapi
➤ Topikal tedaviler (imiquimod, 5-fluorourasil)
➤ Sistemik tedaviler (vismodegib, sonidegib)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZNİ

Bu çalışma BezmiAlem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih:01.09.2020 ve Onay No:1068). Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirildi.

3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ

Çalışma kesitsel, tanımlayıcı ve retrospektif çalışma niteliğindedir.

Çalışma, 1 Ocak 2020 ile 1 Temmuz 2020 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran, psoriasis tanısı ile takipli hastalar ile gerçekleştirildi. Belirtilen tarihler içerisinde 18-75 yaş arasında olan, bilinen sistemik hastalığı olmayanlar kontrol grubu olarak seçildi. Belirtilen tarihler içerisinde 425 psoriasis hastasına ulaşıldı. Dahil edilme ve dışlama kriterleri sonrasında 346 psoriasis hastası ve 306 kontrol grubuyla çalışma gerçekleştirildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, mesleği, sigara ve alkol kullanımı sorgulandı. Boy ve kiloları ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Hastaların kullanmış oldukları ve kullanmaya devam ettikleri psoriasis tedavileri (topikal tedaviler, fototerapi [DBUVB, PUVA], konvansiyonel [asitretin, metotreksat, siklosporin], biyolojik ajanlar, tedavi dozları ve tedavi süreleri, hastalık süreleri ve psoriatik artrit varlığı bilgilerine hastalardan ve hastaların dosyalarından ulaşıldı. Hastaların fizik muayenelerinde detaylı dermatolojik ve sistemik muayeneleri gerçekleştirildi. Fizik muayenede, psoriatik artrit varlığı değerlendirildi, psoriasis alan şiddet indeksi (PASI) ve vücut yüzey alanı tutulumu (BSA) hesaplandı. BCC açısından değerlendirilen hastalarda şüpheli lezyon izlenmesi durumunda dermoskopi ile değerlendirildi. Dermoskopide BCC düşünülen lezyonlardan kesin tanı için biyopsi yapıldı. Biyopside BCC tanısı ve alt tiplendirmesi patolojik olarak gerçekleştirildi. Ek olarak, hastaların öyküsünden veya dosyalarından BCC tanısı olduğu patoloji raporu ile doğrulanan hastalarda tekrar biyopsi işlemi uygulanmadı.

Kontrol grubunda cinsiyet, yaş, medeni durum, meslek bilgileri analizlere dahil edildi. Hasta grubuna benzer şekilde, kontrol grubunda da BCC açısından detaylı dermatolojik muayene gerçekleştirildi. Şüpheli lezyonlar dermoskopi ile değerlendirilerek, klinik şüphe halinde BCC açısından biyopsi ile patolojik değerlendirme işlemleri uygulandı.

Çalışmamızda psoriasis hastalarında BCC sıklığı değerlendirildi, hastalar ve kontrol grubu BCC sıklığı açısından karşılaştırıldı. Ek olarak, hastaların sosyo-demografik verileri ve psoriasis tedavilerinin BCC ile olan ilişkisi değerlendirildi.

3.3. ÇALIŞMANIN DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Hasta grubu

1. 18-75 yaş arası olmak
2. Psoriasis tanısı ile takipli olmak

Kontrol grubu

1. 18-75 yaş arası olmak

3.4. ÇALIŞMANIN DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

Hasta grubu

1. Gebe , emziren kadınlar
3. Engelli hastalar
4. 18 yaşından küçük olanlar
5. 75 yaştan büyük olanlar
6. Deri kanserine yatkınlık yaratan başka bir sistemik ve genetik hastalığı olanlar

Kontrol grubu

1. Gebe, emziren kadınlar
2. Engelli hastalar
3. 18 yaşından küçük olanlar
4. 75 yaştan büyük olanlar
5. Daha önce herhangi bir sebeple immüsupresif tedavi almış ya da almakta olan kişiler
6. Herhangi bir sistematik ve genetik hastalığı olanlar

3.5. ÇALIŞMADA KULLANILAN ÖLÇEK VE YÖNTEMLER

3.5.1. Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PASI)

PASI skoru, hastalık şiddetinin belirlenmesinde kullanılan bir yöntemdir. PASI hesaplanması için her hastada (135);

1. Vücut yüzey alanı tutulumu (BSA) değerlendirildi. Baş (B), gövde (G), üst ekstremiteler (Ü), alt ekstremitelerin (A) tutulum yüzdeleri kaydedildi. %10'un altındaki tutulum, 1; %10-29 arasındaki tutulum, 2; %30-49 arasındaki tutulum, 3; %50-69 arasındaki tutulum, 4; %70-89 arasındaki tutulum, 5; %90 üzerindeki tutulum ise 6 olarak derecelendirildi.

2. Her bir bölgedeki lezyonların eritem (E), infiltrasyon (İ) ve skuam (S) şiddetleri 0'dan 4'e kadar derecelendirilerek değerlendirildi. Bu derecelendirmeye göre; 0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli, 4=çok şiddetli idi.

3. Bulunan değerlere aşağıdaki formül uygulanarak PASI skoru tespit edildi. $PASI = 0,1 (EB + \dot{I}B + SB) \text{ başın tutulum yüzdesi} + 0,3 (EG + \dot{I}G + SG) \text{ gövdenin tutulum yüzdesi} + 0,2 (E\ddot{U} + \dot{I}\ddot{U} + S\ddot{U}) \text{ üst ekstremitenin tutulum yüzdesi} + 0,4 (EA + \dot{I}A + SA) \text{ alt ekstremitenin tutulum yüzdesi ile hesaplandı.}$

3.6. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 (IBM®, Chicago, ABD) programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan sayısal verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılmayanlarda ortanca şeklinde, nominal verilerde sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında “Bağımsız gruplarda t testi” kullanılarak, Normal dağılmayan değişkenlerde ise “Mann Whitney U testi” kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde “Ki-kare testi” ve “Fisher Exact test” tercih edildi. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Hastaların yaş ortalaması $49,9 \pm 15,8$ yıldır (18-75 yaş aralığında). Hastaların %53,7'si kadın, %46,3'ü erkekti. %23,1'i bekar, %76,3'ü evli, %0,6'sı boşanmış/duldu. Hastaların %54,9'u mesleki olarak aktif çalışmaktaydı. Sigara kullanım oranı %44,5, alkol kullanım oranları %24,9'du. Hastaların ortalama VKİ değeri $27,8 \pm 5,6$ kg/m²'ydi. Ortalama hastalık süresi $18,6 \pm 11,8$ aydı. Ortalama PASI skoru $5,5 \pm 4,6$ bulundu. Ortalama BSA ise $9,3 \pm 15,6$ olarak tespit edildi. Hastaların %24,9'unda (n=86) artrit eşlik ederken, %75,1'ine (n=260) artrit eşlik etmemekteydi. Hastaların sosyo-demografik ve klinik özellikleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Özellik		Hasta (n=346)	
Yaş		Ort $\pm$ SS	$49,9 \pm 15,8$
Cinsiyet		N (%)	
	Kadın		194 (53,7)
	Erkek		152 (46,3)
Medeni durum		N (%)	
	Bekar		80 (23,1)
	Evli		264 (76,3)
	Boşanmış/dul		2 (0,6)
Meslek		N (%)	
	Aktif çalışan		190 (54,9)
	Çalışmayan		156 (45,1)
Sigara		N (%)	
	Evet		154 (44,5)
	Hayır		192 (55,5)
Alkol		N (%)	
	Evet		86 (24,9)
	Hayır		260 (75,1)
Artrit		N (%)	
	Evet		86 (24,9)
	Hayır		260 (75,1)
VKİ	Kg/m ²	Ort $\pm$ SS	$27,8 \pm 5,6$
Hastalık süresi	Ay	Ort $\pm$ SS	$18,6 \pm 11,8$
PASI		Ort $\pm$ SS	$5,5 \pm 4,6$
BSA	%	Ort $\pm$ SS	$9,3 \pm 15,6$

Kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik özellikleri tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Kontrollerin sosyodemografik ve klinik özellikleri

Özellik		Kontrol (n=306)
Yaş	Ort ± SS	49,4 ± 13,4
Cinsiyet	n (%)	
	Kadın	152 (52,2)
	Erkek	139 (47,8)
Medeni durum	n (%)	
	Bekar	92 (30,1)
	Evli	214 (69,9)
	Boşanmış/dul	0
Meslek	n (%)	
	Aktif çalışan	176 (57,5)
	Çalışmayan	130 (42,5)
Sigara	n (%)	
	Evet	100 (32,7)
	Hayır	206 (67,3)
Alkol	n (%)	
	Evet	90 (29,4)
	Hayır	216 (70,6)

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ($p=0,635$), cinsiyet ($p=0,702$), medeni durum ($p=0,060$), meslek ($p=0,504$) ve alkol kullanımı ($p=0,191$) açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Ancak hasta grubunda sigara kullanımı, kontrol grubundan anlamlı derecede daha sıklıkla (%44,5 & %32,7, $p=0,002$) (Tablo 10).

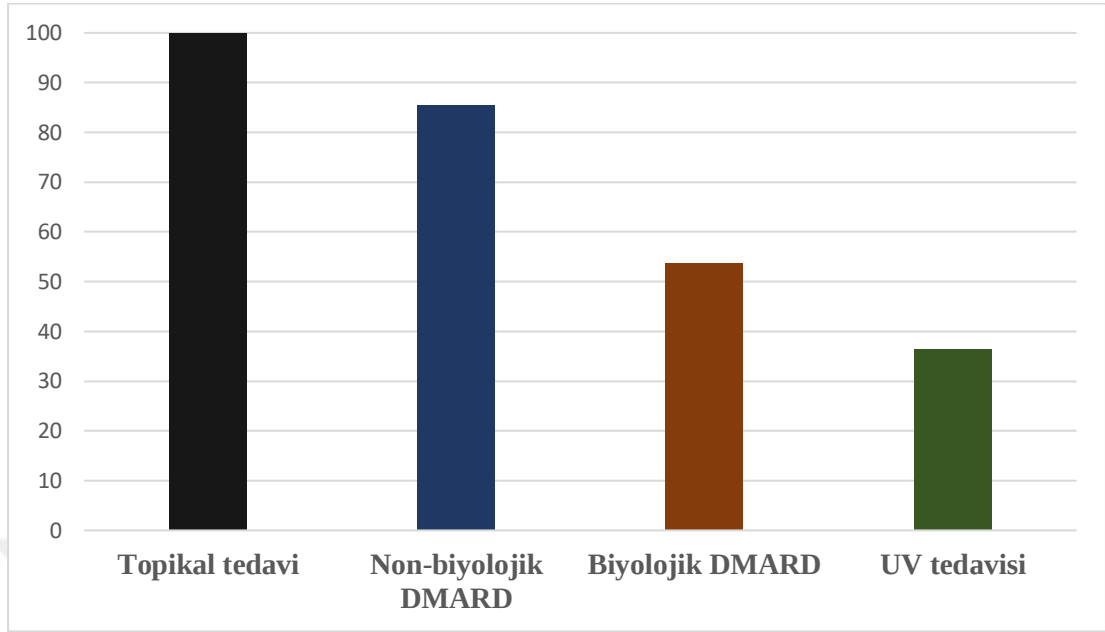
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik özellikleri

Özellik		Hasta (n=346)	Kontrol (n=306)	p değeri
Yaş	Ort ± SS	49,9 ± 15,8	49,4 ± 13,4	0,635*
Cinsiyet	n (%)			0,702**
	Kadın	194 (53,7)	152 (52,2)	
	Erkek	152 (46,3)	139 (47,8)	
Medeni durum	n (%)			0,060**
	Bekar	80 (23,1)	92 (30,1)	
	Evli	264 (76,3)	214 (69,9)	
	Boşanmış/dul	2 (0,6)	0	
Meslek	n (%)			0,504**
	Aktif çalışan	190 (54,9)	176 (57,5)	
	Çalışmayan	156 (45,1)	130 (42,5)	
Sigara	n (%)			0,002**
	Evet	154 (44,5)	100 (32,7)	
	Hayır	192 (55,5)	206 (67,3)	
Alkol	n (%)			0,191**
	Evet	86 (24,9)	90 (29,4)	
	Hayır	260 (75,1)	216 (70,6)	

*Bağımsız gruplarda t testi ** Ki-kare testi

4.2. PSORİASİS TEDAVİSİ

Hastaların psoriasis tedavilerinin dağılımı şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Psoriasis tedavilerinin dağılımı

Hastaların hepsi topikal tedavi kullanmaktaydı. %85,5'i biyolojik dışı konvansiyonel tedavileri, %53,8'i biyolojik kullanırken, %36,4'ü UV tedavisi altındaydı (Tablo 11).

Tablo 11. Psoriasis tedavilerinin dağılımı

Tedavi		Hasta (n=346)	
		n	%
Topikal tedavi	Evet	346	100
	Hayır	0	0
Non-biyolojik konvansiyonel	Evet	296	85,5
	Hayır	50	14,5
Biyolojik ajan	Evet	186	53,8
	Hayır	160	46,2
UV tedavisi	Evet	126	36,4
	Hayır	220	63,6

Fototerapi alan hastalar incelendiğinde, hastaların %25,6'sı (n=88) DUVB, %11,6'sı (n=40) PUVA tedavisi aldığı izlendi (Tablo 12).

Tablo 12. Fototerapi alan hastaların dağılımı

UV tedavisi (n=126)		n	%
DUVB	Evet	88	25,6
	Hayır	256	74,4
PUVA	Evet	40	11,6
	Hayır	306	88,4

**DUVB; dar bant ultraviyole B, PUVA; psoralen plus UVA*

DUVB tedavisi altındaki hastalar ortalama $38,4 \pm 28,0$ seans tedavi almıştı. PUVA alan hastalarda ise ortalama seans sayısı $41,5 \pm 20,5$ 'di (Tablo 13).

Tablo 13. Fototerapi alan hastalarda tedavi süresi

UV tedavisi (n=126)		Ort $\pm$ SS	Ortanca	Min-max
DUVB	Seans	$38,4 \pm 28,0$	32,5	10-144
	Seans	$41,5 \pm 20,5$	40,5	3-84

**DUVB; dar bant ultraviyole B, PUVA; psoralen plus UVA*

Konvansiyonel tedavi kullanan hastalar incelendiğinde, hastaların %69,9'unun (n=242) MTX, %45,1'inin (n=156) asitretin, %12,2'sinin CYS tedavisi aldığı görüldü (Tablo 14).

Tablo 14. Konvansiyonel tedavilerinin dağılımı

Konvansiyonel (n=296)		N	%
MTX	Evet	242	69,9
	Hayır	104	30,1
Asitretin	Evet	156	45,1
	Hayır	190	54,9
CYS	Evet	42	12,2
	Hayır	302	87,8

**MTX; metotreksat, CYS; siklosporin*

MTX tedavisi alan hastalarda ortalama tedavi dozu $13,4 \pm 2,7$ mg/hafta, asitretin tedavisi alan hastalarda $17,2 \pm 6,9$ mg/gün, CYS alan hastalarda 227 ± 72 mg/gün'dü. MTX alan hastalarda ortalama tedavi süresi $18,8 \pm 17,6$ ay, asitretin alan hastalarda $16,3 \pm 11,9$ ay, CYS alanlarda $5,7 \pm 2,5$ aydı (Tablo 15).

Tablo 15. Konvansiyonel tedavi alan hastalarda tedavi dozu ve süresi

Konvansiyonel (n=296)	Ort $\pm$ SS	Ortanca	Min-max
MTX			
Doz (mg)	$13,4 \pm 2,7$	15	7,5-20
Süre (ay)	$18,8 \pm 17,6$	14	1,5-120
Asitretin			
Doz (mg)	$17,2 \pm 6,9$	12,5	10-25
Süre (ay)	$16,3 \pm 11,9$	15	2-48
CYS			
Doz (mg)	227 ± 72	200	100-400
Süre (ay)	$5,7 \pm 2,5$	5,5	3-14

*MTX; metotreksat, CYS; siklosporin

Biyolojik kullanan hastalar incelendiğinde, hastaların %21,4'ü (n=74) ADA, %14,5'i (n=50) UST, %14,5'i (n=50) ETA, , %12,1'i (n=42) INF, %8,6'sı (n=30) SEC %1,7'si (n=6) CER, %0,6'sı (n=2) IXE kullandığı görüldü (Tablo 16).

Tablo 16. Biyolojik tedavilerin dağılımı

Biyolojik (n=186)	N	%
ADA		
Evet	74	21,4
Hayır	272	78,6
UST		
Evet	50	14,5
Hayır	276	85,5
ETA		
Evet	50	14,5
Hayır	296	85,5
INF		
Evet	42	12,1
Hayır	304	87,9
SEC		
Evet	30	8,6
Hayır	298	91,4
CER		
Evet	6	1,7
Hayır	340	98,3
IXE		
Evet	2	0,6
Hayır	344	99,4

*ADA; adalimumab, INF; infliksimab, ETA; etanercept, UST; ustekinumab, SEC; secukinumab, IXE; ixekizumab, CER; certolizumab

ADA tedavisi alan hastalarda ortalama tedavi dozu 80 mg, UST alanlarda $54,0 \pm 18,1$ mg, ETA alanlarda 200 mg, SEC alanlarda 300 mg, INF alanlarda 483 ± 92 mg, CER alanlarda 266 ± 103 mg, IXE alanlarda 80 mg'dı. ADA tedavisi alanlarda ortalama tedavi süresi $24,1 \pm 16,0$ ay, UST alanlarda $24,5 \pm 13,2$ ay, ETA alanlarda $20,6 \pm 18,7$ ay, SEC alanlarda $12,5 \pm 6,2$ ay, INF alanlarda $58,5 \pm 41,3$ ay, CER alanlarda $5,3 \pm 1,8$ ay, IXE alanlarda 2 aydı.

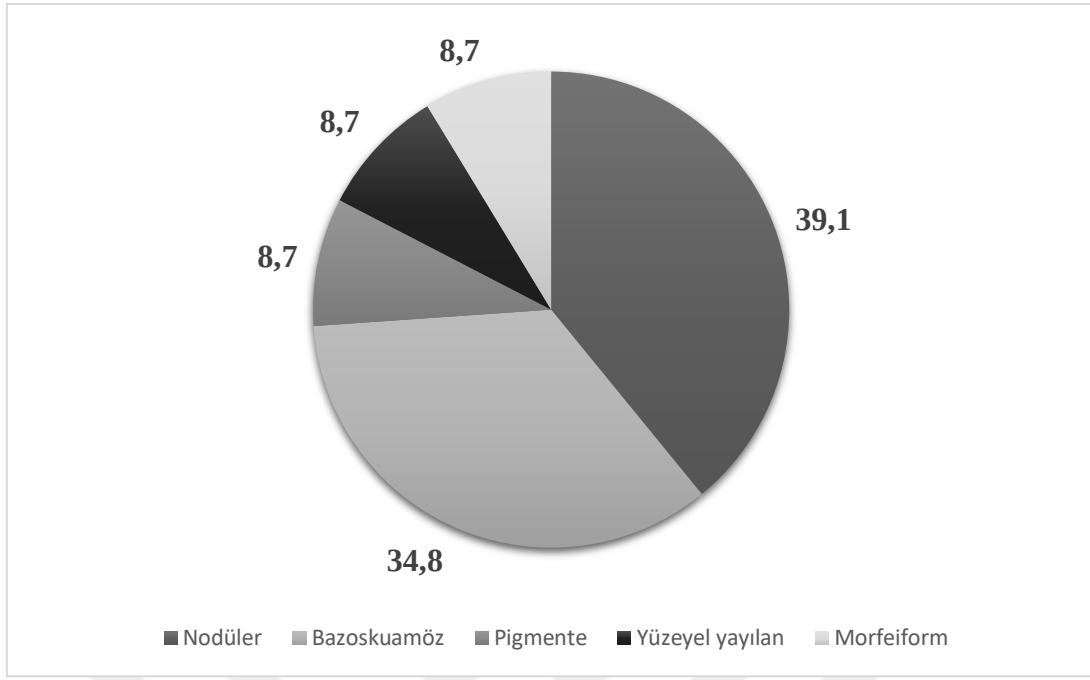
Tablo 17. Biyolojik tedavisi alan hastalarda tedavi dozu ve kullanım süreleri

Biyolojik (n=186)		Ort $\pm$ SS	Ortanca	Min-max
ADA	Doz (mg)	80	80	80
	Süre (ay)	$24,1 \pm 16,0$	21	3-76
UST	Doz (mg)	$54,0 \pm 18,1$	45	45-90
	Süre (ay)	$24,5 \pm 13,2$	23	6-51
ETA	Doz (mg)	200	200	200
	Süre (ay)	$20,6 \pm 18,7$	13	3-76
INF	Doz (mg)	483 ± 92	500	300-700
	Süre (ay)	$58,5 \pm 41,3$	50,5	4-154
SEC	Doz (mg)	300	300	300
	Süre (ay)	$12,5 \pm 6,2$	13	2-24
CER	Doz (mg)	266 ± 103	200	200-400
	Süre (ay)	$5,3 \pm 1,8$	6	3-7
IXE	Doz (mg)	80	80	80
	Süre (ay)	2	2	2

*ADA; adalimumab, INF; infliksimab, ETA; etanercept, UST; ustekinumab, SEC; secukinumab, IXE; ixekizumab, CER; certolizumab

4.3. HASTA VE KONTROLLERDE BCC SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Hastaların %6,6'sında (n=23) BCC izlenirken, kontrol grubunun %2,9'unda (n=9) BCC izlendi. Hastalarda en sık izlenen BCC tipleri sırasıyla nodüler (%39,1), bazoskuamöz (%34,8), pigmente (%8,7), yüzeysel yayılan (%8,7) ve morfeiform (%8,7) BCC'ydı. Kontrol grubunda ise sadece nodüler BCC izlenmişti.



Şekil 7. Hastalarda izlenen BCC tiplerinin dağılımı

Psoriasis hastalarında izlenen BCC sıklığı, kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,029$) (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta ve kontrol grubunda BCC sıklığı

Özellik	Hasta (n=346)		Kontrol (n=306)		p değeri
	n	(%)	n	(%)	
BCC	23	6,6	9	2,9	0,029*
Noduler	9	39,1	9	100	
Bazoskuamöz	8	34,8	0	0	
Pigmente	2	8,7	0	0	
Yüzeyel yayılan	2	8,7	0	0	
Morfeiform	2	8,7	0	0	
Mikronodüler	0	0	0	0	
İnfiltratif	0	0	0	0	

*Ki-kare testi

BCC olan hastaların yaş ortalaması, BCC olmayan hastalardan anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,001$). Ek olarak BCC olan hastalarda sigara kullanımı, BCC olmayanlardan daha sıklıkla ($p=0,003$). BCC olan hastalarda artrit sıklığı, BCC olmayanlardan anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,001$). Hastaların cinsiyeti ($p=0,074$), medeni durumu ($p=0,916$), mesleki

durumları (p=0,873), alkol kullanımı (p=0,391), VKİ (p=0,101), hastalık süresi (p=0,620), PASI skoru (p=0,142) ve BSA (p=0,700) dağılımının, BCC olan ve olmayanlarda benzer olduğu izlendi (Tablo 19).

Ek analizlerde, psoriasis hastalarında sigara kullananların %14,3'ünde, sigara kullanmayanların %9,4'ünde PUVA tedavisinin uygulandığı görüldü. Sigara kullananlarda PUVA tedavisi daha sık tercih edilmekteydi (p=0,045). Bununla birlikte artriti olan psoriasis hastalarının %12,5'i PUVA tedavisi alırken, artrit olmayanların %8,2'si PUVA tedavisi almıştı. Artrit olan hastalarda PUVA tedavisi alan hasta oranı, artrit olmayanlardan anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,045).

Tablo 19. Hastalarda sosyodemografik özellikler ve BCC ilişkisi

Özellik		BCC (-) n=323	BCC (+) n=23	p değeri
Yaş	Ort ± SS	49,2 ± 15,8	60,7 ± 10,5	<0,001*
Cinsiyet	n (%)			0,074**
	Kadın	177 (54,8)	17 (73,9)	
	Erkek	146 (45,2)	6 (26,1)	
Medeni durum	n (%)			0,916**
	Bekar	75 (23,2)	5 (21,7)	
	Evli	246 (76,2)	18 (78,3)	
	Boşanmış/dul	2 (0,6)	0	
Meslek	n (%)			0,873**
	Aktif çalışan	177 (54,8)	13 (56,5)	
	Çalışmayan	146 (45,2)	10 (43,5)	
Sigara	n (%)			0,003**
	Evet	137 (42,4)	17 (73,9)	
	Hayır	186 (57,6)	6 (26,1)	
Alkol	n (%)			0,391**
	Evet	82 (25,4)	4 (17,4)	
	Hayır	241 (74,6)	19 (82,6)	
Artrit	n (%)			<0,001**
	Evet	73 (22,6)	13 (56,5)	
	Hayır	250 (77,4)	10 (43,5)	
VKİ	Kg/m ²	Ort ± SS	27,8 ± 5,7	0,101*
Hastalık süresi	Ay	Ort ± SS	18,6 ± 11,9	0,620***
PASI		Ort ± SS	5,5 ± 4,7	0,142***
BSA	%	Ort ± SS	9,5 ± 16,1	0,700***

*Bağımsız gruplarda t testi ** Ki-kare testi ***Mann Whitney U testi

Kontrol grubunda BCC izlenenlerin yaş ortalaması, BCC izlenmeyenlerden anlamlı derecede daha yüksekti (p<0,001). Bununla birlikte kontrol grubunda BCC olan ve olmayanlar

arasında cinsiyet (p=0,156), medeni durum (p=0,062), mesleki durumu (p=0,904), sigara (p=0,138) ve alkol kullanımı (p=0,631) açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 20).

Tablo 20. Kontrol grubunda sosyodemografik özellikler ve BCC ilişkisi

Özellik		BCC (-) n=297	BCC (+) n=9	p değeri
Yaş	Ort ± SS	48,9 ± 13,2	65,8 ± 10,5	<0,001*
Cinsiyet	n (%)			0,156**
	Kadın	160 (53,9)	7 (77,8)	
	Erkek	137 (46,1)	2 (22,2)	
Medeni durum	n (%)			0,062**
	Bekar	92 (31)	0	
	Evli	205 (69)	9 (100)	
Meslek	n (%)			
	Aktif çalışan	171 (57,6)	5 (55,6)	0,904**
	Çalışmayan	126 (42,4)	4 (44,4)	
Sigara	n (%)			0,138**
	Evet	95 (32)	5 (55,6)	
	Hayır	202 (68)	4 (44,4)	
Alkol	n (%)			0,631**
	Evet	88 (29,6)	2 (22,2)	
	Hayır	209 (70,4)	7 (77,8)	

*Bağımsız gruplarda t testi ** Ki-kare testi

Psoriasis hastalarında konvansiyonel tedavi alanlarla, almayanlar arasında BCC sıklığı açısından anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,058). Benzer şekilde, biyolojik alanlarla, almayanlar arasında BCC sıklığı açısından anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,555). UV tedavisi alan hastalarda BCC sıklığı, UV tedavisi almayanlardan anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,038) (Tablo 21).

Tablo 21. Hastalarda psoriasis tedavileri ve BCC ilişkisi

Tedavi		BCC (-) n=323	BCC (+) n=23	p değeri
		n		
Topikal tedavi	n (%)			-
	Evet	323 (100)	23 (100)	
	Hayır	0	0	
Konvansiyonel	n (%)			0,058*
	Evet	273 (84,5)	23 (100)	
	Hayır	50 (15,5)	0	
Biyolojik	n (%)			0,555**
	Evet	175 (54,2)	11 (47,8)	
	Hayır	148 (45,8)	12 (52,2)	
UV tedavisi	n (%)			0,038**
	Evet	113 (35)	13 (56,5)	
	Hayır	210 (65)	10 (43,5)	

*Fisher Exact test, **Ki-kare testi

Konvansiyonel tedavi alan hastalar değerlendirildiğinde, MTX alan ve almayan hastalarda BCC sıklığının benzer olduğu görüldü ($p=0,609$). Benzer şekilde asitretin alan hastalarla ($p=0,785$) ve CYS alan hastalarda ($p=0,107$) arasında BCC sıklığı benzerdi.

Tablo 22. Psoriasis hastalarında konvansiyonel tedavi alan hastalarda BCC sıklığı

Konvansiyonel		BCC (-) n=323	BCC (+) n=23	p değeri
MTX	n (%)			0,609*
	Evet	227 (70,3)	15 (65,2)	
	Hayır	96 (29,7)	8 (34,8)	
Asitretin	n (%)			0,785*
	Evet	145 (44,9)	11 (47,8)	
	Hayır	178 (55,1)	12 (52,2)	
CYS	n (%)			0,107*
	Evet	34 (19,2)	4 (22,2)	
	Hayır	285 (80,8)	17 (78,8)	

*Ki-kare testi ** Fisher Exact test *** Bağımsız gruplarda t testi

Konvansiyonel tedavi alan hastalar değerlendirildiğinde, ADA alan ve almayan hastalarda BCC sıklığının benzer olduğu görüldü ($p=0,570$). Benzer şekilde UST ($p=0,206$), ETA ($p=0,757$), INF ($p=0,503$), SEC ($p=0,096$), CER ($p=0,660$) ve IXE ($p=0,871$) alan hastalarda BCC sıklığının almayanlara kıyasla farklı olmadığı izlendi. (Tablo 23).

Tablo 23. Psoriasis hastalarında biyolojik alan hastalarda BCC sıklığı

Biyolojik DMARD		BCC (-) n=323	BCC (+) n=23	p değeri
ADA	n (%)			0,570*
	Evet	69 (21,4)	5 (21,7)	
	Hayır	254 (78,6)	18 (78,3)	
UST	n (%)			0,206*
	Evet	45 (18,6)	5 (19,5)	
	Hayır	253 (81,4)	23 (81,5)	
ETA	n (%)			0,757*
	Evet	46 (14,2)	4 (17,4)	
	Hayır	277 (85,8)	19 (82,6)	
INF	n (%)			0,503*
	Evet	38 (11,8)	4 (17,4)	
	Hayır	285 (88,2)	19 (82,6)	
SEC	n (%)			0,096*
	Evet	25 (14,9)	5 (9,8)	
	Hayır	275 (85,1)	23 (90,2)	
CER	n (%)			0,660*
	Evet	6 (1,9)	0	
	Hayır	317 (98,1)	23 (100)	
IXE	n (%)			0,871*
	Evet	2 (0,6)	0	
	Hayır	321 (99,4)	23 (100)	

*Fisher Exact test

Fototerapi alan hastalar değerlendirildiğinde, DUVB alan ve almayan hastalarda BCC sıklığının benzer olduğu görüldü ($p=0,351$). Ancak, PUVA alan hastalarda BCC sıklığı, almayanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek izlendi ($p<0,001$). Ek olarak, PUVA alan hastalarda, BCC olanlarda PUVA seans sayısı BCC olmayanlardan anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,010$) (Tablo 24).

Tablo 24. Psoriasis hastalarında fototerapi alan hastalarda BCC sıklığı

UV tedavisi		BCC (-) n=323	BCC (+) n=23	p değeri
DBUVB	n (%)			0,351*
	Evet	84 (26,2)	4 (17,4)	
	Hayır	237 (73,8)	19 (82,6)	
PUVA	n (%)			<0,001**
	Evet	31 (9,6)	9 (39,1)	
	Hayır	292 (90,4)	14 (60,9)	
PUVA				
	Seans	37,6 ± 21,1	55,0 ± 11,3	0,010**

*Ki-kare testi **Fisher Exact test *** Mann Whitney U testi

5. TARTIŞMA

Başlıca deriyi ve eklemleri etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalık olan psoriasis tüm dünyanın %3-4'ünü etkilemektedir. Romatoid artrit, crohn hastalığı veya psoriasis gibi inflamatuvar hastalıkların kanser riskini artırdığı ileri sürülmektedir. Kanser riskindeki artış özellikle immünoosurveyasın bozulması ve bu hastalıkların tedavisinde immünosupresif farmakolojik ajanların kullanımına atfedilmektedir (136). Ek olarak, immünosupresif tedavi seçeneklerinin giderek artması, diğer inflamatuvar hastalıklardan farklı olarak tedavide UV tedavilerinin kullanılması kanser tipleri içerisinde özellikle melanom dışı deri kanserlerinin psoriasis ile ilişkisinde çelişkili sonuçlar alınmasına neden olmaktadır (137,138). Çalışmamızda bu nedenle psoriasis hastalarında BCC sıklığının değerlendirilmesi, kontrol grubuyla BCC sıklığının karşılaştırılması, BCC ile demografik, klinik ve tedavi yöntemlerinin ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda psoriasis hastalarının %6,6'sında BCC izlenirken, kontrol grubunda %2,9 izlenmişti. Psoriasis hastalarında BCC sıklığının kontrol grubundan belirgin derecede daha yüksek olduğu izlendi. Bulgularımızı destekleyen sonuçlar olduğu gibi, psoriasis hastalarında BCC sıklığının sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttu. Prospektif, geniş ölçekli çalışmalarda psoriasis hastalarında BCC sıklığından ziyade insidansı değerlendirilmiştir. BCC sıklığını ifade eden çalışmalarda ise değişen oranlar bildirilmiştir.

Pouplard ve ark'nın (136) 2013 yılında yaptığı meta-analizde psoriasis ve maliniteler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmada deri kanserleri içerisinde BCC ayrı olarak değerlendirildiğinde, psoriasis hastalarında BCC sıklığının artış gösterdiği izlenmiştir. Ancak SCC'deki artış BCC'den daha belirgin olduğu görülmüştür. Paul ve ark'nın (100) 1252 hastanın 5 yıl izlendiği çalışmasında psoriasis hastalarında deri kanserleri incelenmiştir. Çalışmada normal popülasyona kıyasla deri harici malinitelerin psoriasis hastalarında artış göstermediği, ancak BCC ve SCC gibi deri kanserlerinin normal popülasyona kıyasla artış gösterdiği ifade edilmiştir. BCC insidansı 1,1/1000 bildirilen çalışmada, tüm psoriasis hastalarının %1,2'sinde SCC, %0,4'ünde BCC izlenmiştir. Frentz ve Olsen'nin (139) Danimarka'da yaptıkları çalışmalarında 6905 psoriasis hastası değerlendirilmiştir. 1978-93 yılları arasında 146 hastada BCC (%2,1), 45 hastada SCC (%0,6) izlenmiştir. Çalışmada BCC

sıklığının psoriasis hastalarında genel popülasyona kıyasla artış gösterdiği bildirilmiştir. Ancak çalışmada tedavi yöntemlerinin BCC veya SCC'ye olan etkisi değerlendirilmemiştir. Bruynzeel ve ark'nın (137) Hollanda'da yaptıkları çalışmada 12 yıl takip edilen, yüksek ve tek doz PUVA ile tedavi edilen 260 psoriasis hastası değerlendirilmiştir. Çalışma süresi içerisinde hastaların %9,2'sinde BCC (n=24) izlenmiştir. Çalışmada genel popülasyona kıyasla BCC sıklığının PUVA tedavisi alanlarda artış gösterdiği görülmüştür. Çalışmada ayrıca yaş ile BCC sıklığının pozitif yönde korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir. Başka bir çalışmada ise Vakeva ve ark'nın (140) Finlandiya'da yaptığı çalışmada en az bir ay boyunca siklosporin kullanan, inflamatuvar deri hastalığı olan 272 hasta (63 psoriasis hastası) retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada palmoplantar pustulosis, atopik dermatit ve kronik egzema hastaları arasında kanser sıklığının farklı olmadığı, ancak psoriasis hastalarında BCC sıklığının yaklaşık 6 kat daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Hasta sayısının az olması, hastaların büyük kısmının aynı zamanda PUVA tedavisi alması çalışmanın bulgularını sınırlandırmaktadır. Ancak BCC sıklığının yüksek olması ve hastaların büyük çoğunluğunun PUVA tedavisi alması bulgularımızla örtüşmektedir.

Psoriasis hastalarında deri kanserlerini değerlendiren çalışmaların bir kısmında ise deri maliniteleri SCC ve BCC şeklinde ayrı ayrı değerlendirilmeyip, sistemik maliniteler ve NMSC şeklinde değerlendirilmiştir. Kimball ve ark'nın (141) 2014 yılında yaptığı çalışmada 2005-2009 yıllarında Birleşik Devletler'de 40,987 psoriasis hastasında tüm kanser tipleri birlikte dikkate alındığında, psoriasis hastalarında kanser sıklığının genel popülasyondan daha yüksek olduğu izlenmiştir. Benzer şekilde, NMSC sıklığı psoriasis hastalarında %65 daha yüksek izlenmiştir (129/10,000 & 78/10,000). Her ne kadar NMSC'nin %75'ini BCC oluşturmada rağmen çalışmada BCC sıklığı ayrıca incelenmemiştir.

Bu çalışmaların aksine psoriasis ile BCC arasında bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Dai ve ark'nın (1) 2016 yılında Birleşik Devletler'de yaptığı çalışmada 2 milyonun üzerindeki katılımcıya mail yoluyla ulaşılmış ve hastaların psoriasis ve NMSC varlığı sorgulanmıştır. 157,934 katılımcı yöneltilen anketleri yanıtlamıştır. Çalışmada 1725 SCC (%1) ve 16,075 BCC vakası (%10) izlenmiştir. Psoriasis sıklığı yaklaşık %2 bulunmuştur. Psoriasis hastalarında SCC için rölatif risk 1,51, BCC için ise 0,95 ifade edilmiştir. Ancak bu çalışmada SCC ve BCC tanısında katılımcıların beyanları dikkate alınmıştır. Ek olarak, çalışmaya dahil edilen hastalar "the Nurses' Health Study" ve "Nurses' Health Study II" isimli iki çalışma için toplanan kadın hemşirelerden oluşmaktaydı. Bir diğer çalışmada, takipli olan psoriasis hastaları değerlendirilmiştir. Bhate ve ark'nın (142) Birleşik

Krallık'taki çalışmasında 2247 psoriasis hastası ve yaş-cinsiyete göre eşleştirilmiş 4494 kontrol değerlendirilmiştir. Psoriasis hastalarının %0,8'inde (n=19), kontrol grubunun %0,5'inde BCC izlenmiştir. Çalışmada BCC sıklığı psoriasis ve kontrol grubunda benzer olduğu görülmüştür.

Psoriasis kompleks patogeneze sahip multifaktöryel bir hastalıktır. Patogeneze T hücre aktivasyonu, keratinositlerin hiperproliferasyonu, anjiyojenezis, genetik faktörler, proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu sorunlu tutulmaktadır. BCC patogenezinde ise DNA onarımı, apoptozis ve pigmentasyonu regüle eden başlıca "hedgehog yolağı" üzerinde durulmaktadır (143). Ek olarak, psoriasis benzer şekilde inflamatuvar süreçlerin patogeneze önemli rolü olduğu ifade edilmiştir (144). Çevresel faktörlerden bağımsız şekilde, inflamatuvar mikro çevre tümör oluşumuna katkı sağlamaktadır, anjiyojenezisi ve metastatik süreci uyarmaktadır. Bu nedenle, psoriasis ve BCC patogenezinde benzerliklerin olduğu söylenebilir. Çalışmamızda psoriasis hastalarında BCC sıklığının daha yüksek bulunmasında ortak patogenetik mekanizmaların katkı sağladığı düşünülebilir. Ek olarak, BCC için tanımlanmış risk faktörleri içerisinde yer alan güneş ışığına aralıklı ve yoğun olarak maruz kalma, ekvator bölgelerine yakın yaşama, açık ten rengi risk faktörleri UV maruziyeti başlığı altında toplanmaktadır (131). UV tipleri içerisinde ise özellikle UVA sorumlu tutulmaktadır. Psoriasis tedavisinde UVA tabanlı tedaviler sık tercih edilmektedir. Tedavi algoritmalarında yer almaktadır. Çalışmamızda da gösterildiği üzere, psoriasis tedavisinde UVA'nın sık kullanılması BCC riskinde artışa neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda psoriasis hastalarında UV tedavisi alanlarda, özellikle de PUVA ile tedavi edilenlerde BCC sıklığının daha yüksek olduğu izlendi. Deri maliniteleri arasında melanom sıklığının psoriasis hastalarında özellikle PUVA ile doz bağımlı artış gösterdiği bilinmemektedir (145). NMSC içerisinde ise başlıca SCC'nin fototerapiyle ilişkili olduğu çok sayıda araştırmada gösterilmiştir (146). Ancak PUVA ile BCC ilişkisi hakkında daha sınırlı sayıda kanıt bulunmaktadır. Çalışmamız SCC'de olduğu gibi BCC'de de PUVA'nın önemli bir faktör olabileceğine işaret etmekteydi. Benzer sonuçlar daha önceki çalışmalarda bildirilmişti. Kimball ve ark'nın (141) çalışmasında 40,987 psoriasis hastasının %11'i non-biyolojik DMARD, %15'i etanercept, %6'sı diğer biyolojik, %11'i fototerapi kullanmaktaydı. Tedaviler ayrı ayrı değerlendirildiğinde, fototerapi haricindeki tüm tedavilerde NMSC sıklığı tüm psoriasis hastalarından daha düşük bulunmuştur. Paul ve ark'nın (100) çalışmasında psoriasis hastalarında siklosporin kullanımı, PUVA tedavisi, daha önce retinoid ve immünsupresif kullanımı deri kanserleri riski artırdığı ifade edilmiştir. Ancak bu çalışmada uzun süre siklosporin kullanan psoriasis hastaları değerlendirilmiştir. Hannuksela-Svahn ve ark'nın (147)

Finlandiya’da yaptığı çalışmada 8-Metoksipsoralen banyo PUVA ile tedavi edilen 158 psoriasis hastasında sadece bir BCC vakasına rastlanmıştır. Çalışmada PUVA tedavisi ile BCC arasında bir ilişki gösterilmemiştir. Çalışmada hastalarda sadece 8 MOP banyo PUVA tercih edilmiş, başka PUVA tedavisi kullanılmamıştır. Ek olarak çalışmada hasta sayısının oldukça kısıtlı olduğu bildirilmiştir. Bhate ve ark’nın (142) çalışmasında psoriasis hastalarında BCC sıklığının, çalışmamıza benzer şekilde cinsiyetlere göre değişim göstermediği ifade edilmiştir. Bulgularımızdan farklı olarak PUVA tedavisi alan ve almayan hastalarda BCC sıklığının aynı olduğu ifade edilmiştir. Ancak bu çalışmada PUVA alan hasta sayısının oldukça az olmasının istatistiksel gücün azalmasına neden olduğu bildirilmiştir.

Psoriasis hastalarında psoralen ve UVA tedavilerinin SCC ve BCC riskine etkisini değerlendiren, belki de en kapsamlı çalışma olan, 2012 yılında Stern ve ark’ı (148) tarafından yapılan “PUVA Takip Çalışması” 30 yıl süresince Birleşik Devletler’deki 1380 hastayı değerlendirmiştir. Çalışmada 16 farklı Üniversite Hastanesinde 1975-76 yılları arasında ilk defa PUVA ile tedavi edilen hastalar değerlendirilmiştir. Çalışmada SCC insidansı 3710/100,000, BCC insidansı 2155/100,000 hesaplanmıştır. Çalışmanın sonunda hastaların %25’inde SCC, %24’ünde BCC gelişmiştir. Yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş kontrollere kıyasla SCC insidansı 30 kat, BCC insidansının ise 5 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. SCC sıklığı ile PUVA dozu arasında daha güçlü bir ilişki olmasına rağmen, BCC sıklığı ile PUVA dozu arasında da anlamlı bir korelasyon izlenmiştir. PUVA’ya kıyasla UVB’nin SCC ve BCC riskinde belirgin artışa neden olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda DBUVB ile BCC sıklığının artış göstermediği izlenmiştir. Literatürde benzer sonuçlar bildirilmiştir. PUVA psoriasis tedavisinde yaygınca kullanılan kompleks etki mekanizmasına sahip bir yöntemdir. Ancak daha önce deri kanserleriyle ilişkisinin gösterilmesi kullanımını sınırlandırmaktadır. Patel ve ark’ı (149) tarafından yapılan sistematik derlemede PUVA’nın uzun dönem kullanımının SCC, malign melanom riskini artırdığı, ancak hem dar bant hem de geniş bant UVB kullanımının ise risk artışıyla ilişkili olmadığı ifade edilmiştir. Ancak dar bant UVB, geniş bant UVB’ye kıyasla daha etkin olduğu gösterilmiş ve UV ile ilişkili komplikasyonlar daha düşük oranlarda bildirilmiştir. Bu nedenle DBUVB, PUVA tedavisine iyi bir alternatif olabilir. Ancak PUVA tedavisinde daha az seans gerektirmesi, daha etkin olması, daha uzun süre etkinlik göstermesi ise önemli bir tercih nedenidir.

Çalışmamızda hem kontrol grubunda hem de psoriasis hastalarında BCC sıklığının yaşla artış gösterdiği izlenmiştir. BCC için genel popülasyonda daha önce çok sayıda risk faktörü bildirilmiştir. Bu risk faktörleri içerisinde yoğun güneş ışığı maruziyeti, beyaz ırk veya açık ten

renkleri gibi faktörler yer almasına rağmen, ileri yaş çok sayıda çalışmada ifade edilmiştir (150,151).

Sigara kullanımı çalışmamızda psoriasis hastalarında BCC olanlarda, olmayanlara kıyasla daha sık izlenmiştir. Ancak literatürde sigara kullanımı hakkında bulgularımızla çelişen sonuçlar bildirilmiştir. Dusingize ve ark'nın (152) çalışmasında sigara kullanımı ile SCC ve BCC ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmada sigara kullananlarda SCC sıklığının daha yüksek olduğu, ancak BCC sıklığının ise daha düşük olduğu görülmüştür. Sigara kullanımının SCC ile olan ilişkisine, tütünde bulunan toksik maddelerin Notch yolağının gen ekspresyonunu azaltması ve nikotinin immün sistem üzerinde baskılayıcı özellik göstermesinin aracılık ettiği ileri sürülmüştür. Ancak sigara kullanımı ve BCC arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmaların net olarak bilinmediği ifade edilmiştir. Sıklıkla asemptomatik olan BCC vakalarının çalışma sırasında tarama yapılmasına bağlı normalden fazla tespit edilmesinin önemli bir neden olabileceği düşünülmüştür. Hughes ve ark'nın (151) 2014 yılındaki çalışmasında da benzer şekilde sigara kullanımı ile BCC arasında ters yönde bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Çalışmada sigara ve BCC ilişkisinde, sigaranın neden olduğu hormonal değişimlerin etkisi olabileceği ileri sürülmüştür. Sigara kullanımı ile dolaşımdaki östrojen seviyesinin azalması endometriyum kanserinden koruyucu özellik göstermektedir. Benzer mekanizmaların BCC için de geçerli olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda ise psoriasis hastalarında sigara kullananlarda tam tersine BCC sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Bunun en muhtemel nedeni sigara kullanan hastaların, kullanmayanlara kıyasla daha çok oranda PUVA tedavisi almasıydı. Bulgularımız bu nedenle sigara kullanımı ile BCC arasındaki ilişkiden ziyade PUVA tedavisiyle BCC arasındaki ilişkiye işaret etmekteydi. Ek olarak literatürdeki çalışmalarda genel popülasyon değerlendirilmişti. Çalışmamızda ise psoriasis hastalarında sigara ile BCC arasında bir ilişki varken, kontrol grubunda böyle bir ilişki gösterilememiştir. Bu nedenle sigara ile BCC arasındaki ilişkiye PUVA tedavisinin aracılık etmesinin daha olası olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bir diğer bulgusu, artrit eşlik ettiği psoriasis hastalarında BCC sıklığının daha yüksek olmasıydı. Bu bulgularda bazı faktörlerin etkili olduğunu düşünmekteyiz. Öncelikle PASI ile değerlendirilen psoriasis şiddetinin BCC ile ilişkili olmaması, artrit ile BCC ilişkisinde psoriasis şiddetinin aracılık etmediğine işaret etmekteydi. Ek olarak, artrit olan hastalarda PUVA sıklığının daha yüksek olması, BCC sıklığının yüksek olmasına artritlen ziyade PUVA'nın aracılık ettiğini düşündürmekteydi. Yapılacak olan prospektif çalışmalarla psoriasis hastalarında BCC sıklığı, insidansı ve ilişkili faktörler daha ayrıntılı analiz edilebilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Birincisi, çalışmamızın örneklem büyüklüğü kısmen azdı. Daha büyük örneklem büyüklüğünde, diğer deri kanserlerinin de incelendiği, prospektif bir çalışma dizaynında daha kapsamlı bulgular elde edilebilir, deri kanserlerinin insidansı değerlendirilebilirdi. İkincisi, çalışmamıza dahil edilen hastaların hastalık süresi oldukça değişkenlik göstermekteydi. Bu nedenle hastaların oldukça heterojen özellik gösterdiği söylenebilir.



6. SONUÇ

Multifaktöryel etiyojolojiye sahip olan psoriasis çeşitli malinitelerle ilişkilendirilmiştir. Psoriasis hastalarında kullanılan tedavi ajanlarının sıklıkla sistemik maliniteler ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Deri kanserleri içerisinde ise sıklıkla SCC ve/veya NMSC ile psoriasis ilişkisi değerlendirilmiş, psoriasisın SCC için risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür. BCC ve psoriasis ilişkisi hakkında kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda ise psoriasis hastalarında BCC sıklığı değerlendirilmiş ve kontrol grubuna kıyasla BCC sıklığının psoriasis hastalarında artış gösterdiği izlenmiştir. Tedavide kullanılan ajanlar arasında konvansiyonel ve biyolojikler ile BCC ilişkili bulunmamış, ancak PUVA tedavisi alanlarda BCC sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür. Ek olarak BCC hastalarının daha yaşlı olduğu izlenmiştir. Sigara kullanan veya artrit olan psoriasis hastalarında BCC sıklığının daha yüksek olmasında bu hastalarda PUVA kullanım sıklığının daha yüksek olmasına atfedildi.

Deri kanserleri psoriasis hastalarında dikkate değer ölçülerde izlenmektedir. Psoriasis hastalarının rutin takiplerinde deri maliniteleri açısından da değerlendirilmesi, erken tanı ve tedaviye olanak sağlayacaktır. Özellikle yaşlı hastalar, PUVA tedavisi alan hastalar BCC açısından risk oluşturduğu için takiplerde dikkate alınmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Dai H, Li WQ, Qureshi AA, Han J. Personal history of psoriasis and risk of nonmelanoma skin cancer (NMSC) among women in the United States: A population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):731-735.
2. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(8):a015354.
3. Gudjonsson JE, Elder JT. Psöriasis. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al. *Fitzpatrick's Dermatology*, 9th Ed. New York, McGraw Hill. 2019; 457-497.
4. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*. 2016;38(1):11-27.
5. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence?. *Br J Dermatol*. 2020;182(4):840-848.
6. Kovitwanichkanont T, Chong AH, Foley P. Beyond skin deep: addressing comorbidities in psoriasis. *Med J Aust*. 2020; 212: 528-534.
7. Rademaker M, Rubel DM, Agnew K, Andrews M, Armour KS, Baker C, et al. Psoriasis and cancer. An Australian/New Zealand narrative. *Australas J Dermatol*. 2019;60(1):12-18.
8. Geller S, Xu H, Lebwohl M, Nardone B, Lacouture ME, Kheterpal M. Malignancy Risk and Recurrence with Psoriasis and its Treatments: A Concise Update. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):363-375.
9. Peleva E, Exton LS, Kelley K, Kleyn CE, Mason KJ, Smith CH. Risk of cancer in patients with psoriasis on biological therapies: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):103-113.
10. Kim DP, Kus KJB, Ruiz E. Basal Cell Carcinoma Review. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(1):13-24.
11. Mackiewicz-Wysocka M, Bowszyc-Dmochowska M, Strzelecka-Węklar D, Dańczak-Pazdrowska A, Adamski Z. Basal cell carcinoma - diagnosis. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2013;17(4):337-342.

12. Correia de Sá TR, Silva R, Lopes JM. Basal cell carcinoma of the skin (part 1): epidemiology, pathology and genetic syndromes. *Future Oncol.* 2015;11(22):3011-3021.
13. Wang X, Liu Q, Wu L, Nie Z, Mei Z. Risk of non-melanoma skin cancer in patients with psoriasis: An updated evidence from systematic review with meta-analysis. *J Cancer.* 2020;11(5):1047-1055.
14. deShazo R, Soltani-Arabshahi R, Krishnasamy S, Langley RG, Kalia S, Ståhle M, et al. Non-Melanoma Skin Cancer Risk Among Patients in the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol.* 2019;18(10):1059-1060.
15. Paradisi A, Didona B, Tabolli S, Ricci F, Sobrino L, Panebianco A, et al. Reduced frequency of non-melanoma skin cancer in 72,739 patients with psoriasis: a retrospective study. *Eur J Dermatol.* 2017;27(4):359-362.
16. Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun.* 2010;34(3):J314-J321.
17. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1475.
18. Cakır N, Pamuk ÖN, Derviş E, Imeryüz N, Uslu H, Benian Ö, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int.* 2012;32(4):895-908.
19. Yaylı S, Topbaş M, Arıca DA, Tuğcigil S, Çapkın E, Bahadır S. The prevalence of psoriasis in Trabzon. *Türkderm.* 2016; 50(4): 141-144.
20. Ran D, Cai M, Zhang X. Genetics of psoriasis: a basis for precision medicine. *Precision Clinical Medicine.* 2019; 2(2): 120–130.
21. Mohd Affandi A, Khan I, Ngah Saaya N. Epidemiology and clinical features of adult patients with psoriasis in malaysia: 10-year review from the Malaysian Psoriasis Registry (2007-2016). *Dermatol Res Pract* 2018;2018:4371471.
22. Singh S, Pradhan D, Puri P, Ramesh V, Aggarwal S, Nayek A, et al. Genomic alterations driving psoriasis pathogenesis. *Gene* 2019;683:61–71.
23. Prinz JC. Melanocytes: target cells of an HLA-C*06:02-restricted autoimmune response in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2017;137(10):2053–8.

24. Jordan CT, Cao L, Roberson ED, Pierson KC, Yang CF, Yoyce CE, et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am J Hum Genet.* 2012;90(5):784-795.
25. Jiang C, Lin X. Regulation of NF-kappaB by the CARD proteins. *Immunol Rev* 2012;246(1):141–53.
26. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007;80(2):273–90.
27. Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet* 2009;41(2):199–204.
28. Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in Chronic Inflammation: From Discovery to Targeting. *Trends Mol Med.* 2016;22(3):230-241.
29. Tsoi LC, Spain SL, Knight J, Ellinghaus E, Stuart PE, Capon F, et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat Genet* 2012;44(12):1341–8.
30. 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(12): 1527-1534.
31. Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Petersen H, Sigurdsson MI, et al. HLA-Cw6 homozygosity in plaque psoriasis is associated with streptococcal throat infections and pronounced improvement after tonsillectomy. a prospective case series. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 75(5):889-896.
32. Russo PA, Ilchef R, Cooper AJ. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. *Australas J Dermatol.* 2004;45(3):155-161.
33. Sagi L, Trau H. The koebner phenomenon. *Clinics in dermatology.* 2011; 29: 231-36.
34. Nayak PB, Girisha BS, Noronha TM, Sripathi H. Low Vitamin D in Psoriasis: Reality or Myth?. *Indian J Dermatol.* 2018;63(3):255-260.
35. Roman II, Constantin AM, Marina ME, Orasan RI. The role of hormones in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Clujul Med.* 2016;89(1):11-18.

36. Marzano AV, Derlino F, Berti EF. Pathogenesis of Psoriasis: Focus on Autoinflammation. *Dermatopathology* (Basel). 2018;5(1):14-15.
37. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):179.
38. Chu CC, Di Meglio P, Nestle FO. Harnessing dendritic cells in inflammatory skin diseases. *Semin Immunol*. 2011;23:28–41.
39. 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.
40. Di Meglio P, Villanova F, Navarini AA, Mylonas A, Tosi I, Nestle FO, et al. Targeting CD8(+) T cells prevents psoriasis development. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:274–276.
41. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NV, Jenisch S, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet*. 2006;78:827–851.
42. Friedrich M, Krammig S, Henze M, Docke WD, Sterry W, Asadullah K. Flow cytometric characterization of lesional T cells in psoriasis: Intracellular cytokine and surface antigen expression indicates an activated, memory/effector type 1 immunophenotype. *Arch Dermatol Res*. 2000;292:519–521.
43. Mabuchi T, Takekoshi T, Hwang ST. Epidermal CCR6+ $\gamma\delta$ T cells are major producers of IL-22 and IL-17 in a murine model of psoriasiform dermatitis. *J Immunol*. 2011;187:5026–5031.
44. Laggner U, Di Meglio P, Perera GK, Hundhausen C, Lacy KE, Ali N, et al. Identification of a novel proinflammatory human skin-homing Vc9Vd2 T cell subset with a potential role in psoriasis. *J Immunol*. 2011;187:2783–2793 .
45. Cai Y, Shen X, Ding C, Qi C, Li K, Li X, et al. Pivotal role of dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in skin inflammation. *Immunity*. 2011;35:596–610.
46. Terui T, Ozawa M, Tagami H. Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: a neutrophil-associated inflammation-boosting loop. *Exp Dermatol*. 2000;9(1):1–10.

47. Knight JS, Carmona-Rivera C, Kaplan MJ. Proteins derived from neutrophil extracellular traps may serve as self-antigens and mediate organ damage in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2012;3:380.
48. Mashiko S, Bouguermouh S, Rubio M, Baba N, Bissonnette R, Sarfati M. Human mast cells are major IL-22 producers in patients with psoriasis and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:351–359.
49. Ottaviani C, Nasorri F, Bedini C, de Pita O, Girolomoni G, Cavani A. CD56brightCD162 NK cells accumulate in psoriatic skin in response to CXCL10 and CCL5 and exacerbate skin inflammation. *Eur J Immunol.* 2006;36:118–128.
50. Cupedo T, Crellin NK, Papazian N, Rombouts EJ, Weijer K, Grogan JL, et al. Human fetal lymphoid tissue-inducer cells are interleukin 17-producing precursors to RORC⁺ CD127⁺ natural killer-like cells. *Nat Immunol.* 2009;10:66–74.
51. De Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PLJM, Robarge J, Liao W, Dannhauser EN, et al. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet.* 2009;41(2):211–215.
52. Wolk K, Witte E, Wallace E, Docke WD, Kunz S, Asadullah K, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: A potential role in psoriasis. *Eur J Immunol.* 2006;36:1309–1323.
53. De Rosa G, Mignogna C. The histopathology of psoriasis. *Reumatismo.* 2007;59 Suppl 1:46-48.
54. Ferreli C, Pinna AL, Pilloni L, Tomasini CF, Rongioletti F. Histopathological aspects of psoriasis and its uncommon variants. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018;153(2):173-184.
55. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (suppl) 30-36.
56. Sankar L, Arumugam D, Boj S, Pradeep P. Expression of Angiogenic Factors in Psoriasis Vulgaris. *J Clin Diagn Res* 2017;11:EC23-7.
57. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:524-8.

58. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):490-495.
59. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):510–8.
60. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *The Lancet*. 2015; 386: 983–94.
61. Ventura A, Mazzeo M, Gaziano R, Galluzzo M, Bianchi L, Campione E. New insight into the pathogenesis of nail psoriasis and overview of treatment strategies. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 2527–2535.
62. Girolomoni G, Griffiths CE, Krueger J, Nestle FO, Nicolas JF, Prinz JC, et al Early intervention in psoriasis and immune-mediated inflammatory diseases: a hypothesis paper. *J Dermatolog Treat* 2015; 26:103–12.
63. Baliwag J, Barnes DH, Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine* 2015; 73:342–50.
64. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician*. 2017;63(4):278-285.
65. Bülbül BE. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016. Hastalık Şiddetinin Tanımlanması. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016;50(Suppl 1):4-6.
66. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:563-9.
67. Paul C, Gourraud PA, Bronsard V, Prey S, Puzenat E, Aractingi S, et al. Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24 Suppl 2:2-9.
68. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):1-10.
69. Mason A, Mason J, Cork M, Hancock H, Dooley G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis: an abridged Cochrane systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):799-807.
70. 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 3. Guidelines of care for

the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):643–59.

71. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD005028.

72. Papp K, Gulliver W, Lynde C, Poulin Y, Ashkenas J; Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. *J Cutan Med Surg*. 2011;15(4):210-219.

73. Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ*. 2000;320(7240):963–7.

74. Scott LJ, Dunn CJ, Goa KL. Calcipotriol ointment: a review of its use in the management of psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(2):95–120.

75. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, Cambazard F, Chu AC, Decroix J, et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2002;205(4):389-393.

76. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB. 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(1):137–74.

77. Yaylı S. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016. Topikal Tedavi. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016;50(Suppl 1):7-12.

78. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol* 1999;38:16-24.

79. Akyol M. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016. Fototerapi. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016;50(Suppl 1):13-7.

80. Chen X, Yang M, Cheng Y, Liu GJ, Zhang M. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD009481.

81. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001; 45: 487-502.
82. Racz E, Prens EP. Phototherapy and Photochemotherapy for Psoriasis. *Dermatol Clin* 2015;33:79-89.
83. 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 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):451–85.
84. Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DMR, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1445-1486.
85. Buccheri L, Katchen BR, Karter AJ, Cohen SR. Acitretin therapy is effective for psoriasis associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol*. 1997;133(6):711-715.
86. Saporito FC, Menter MA. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(2): 301-309.
87. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RGB, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial. (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(1):37-49.
88. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, VanVoorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):826–50.
89. Özyurt K, Ertaş R, Atasoy M. Biologics for psoriasis: What is new?. *Dermatol Ther*. 2019;32(3):e12916.
90. Johnston SL. Biologic therapies: what and when? *J Clin Pathol*. 2007;60(1):8-17.
91. Koç E. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016. Psöriaste Biyolojik Ajan Kullanımı. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016;50(Suppl 1):29-32.

92. Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. *Oncology* (Williston Park). 2002;16(2):217-232.
93. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J, Strom BL. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2001;137(6):778-783.
94. Brauchli YB, JS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *J Invest Dermatol*. 2009 Nov;129(11):2604–12.
95. Kimball AB, Schenfeld J, Accortt NA, Anthony MS, Rothman KJ, Pariser D. Incidence rates of malignancies and hospitalized infectious events in patients with psoriasis with or without treatment and a general population in the U.S.A.: 2005–09. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):366–73.
96. Pouplard CBE, Horreau C, Barnette T, Misery L, Richard MA, Aractingi S, et al. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Aug;27(suppl3):36–46.
97. Lunder EJ, Stern RS. Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation. *N Engl J Med*. 1998;339(17):1247–8.
98. Lim JL, Stern RS. High levels of ultraviolet B exposure increase the risk of non-melanoma skin cancer in psoralen and ultraviolet A-treated patients. *J Invest Dermatol*. 2005;124(3):505–13.
99. Fiorentino D, Ho V, Lebwohl MG, Leite L, Hopkins L, Galindo C, et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(5):845–54e5.
100. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume JC, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol*. 2003;120(2):211–6.
101. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama*. 2006;295(19):2275–85.

102. Asgari MM, Ray GT, Geier JL, Quesenberry CP. Malignancy rates in a large cohort of patients with systemically treated psoriasis in a managed care population. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):632-638.
103. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis. psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):517–24.
104. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(2):133–46.
105. Zou W, Restifo NP. T(H)17 cells in tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(4):248–56.
106. Furqan M, Mukhi N, Lee B, Liu D. Dysregulation of JAK-STAT pathway in hematological malignancies and JAK inhibitors for clinical application. *Biomark Res*. 2013;1(1):5.
107. Pullamsetti SS, Banat GA, Schmall A, Szibor M, Pomagruk D, Hanze J, et al. Phosphodiesterase-4 promotes proliferation and angiogenesis of lung cancer by crosstalk with HIF. *Oncogene*. 2013;32(9):1121–34.
108. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012; 166(5): 1069–1080.
109. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012. *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1081-1086.
110. de Vries E, Micallef R, Brewster DH, Gibbs JH, Flohil SC, Saksela O, et al. Population-based estimates of the occurrence of multiple vs first primary basal cell carcinomas in 4 European regions. *Arch Dermatol*. 2012;148(3):347-354.
111. Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB, Kjær SK. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women. *Int J Cancer*. 2010;127(9):2190-2198.
112. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):359-72.

113. van Dam RM, Huang Z, Rimm EB, Weinstock MA, Spiegelman D, Colditz GA, et al. Risk factors for basal cell carcinoma of the skin in men: results from the health professionals follow-up study. *Am J Epidemiol.* 1999;150(5):459-468.
114. Boaventura P, Oliveira R, Pereira D, Soares P, Teixeira-Gomes J. Head and neck basal cell carcinoma prevalence in individuals submitted to childhood x-ray epilation for tinea capitis treatment. *Eur. J. Dermatol.* 2012;22(2): 225–230.
115. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(2):253-261.
116. Silverberg MJ, Leyden W, Warton EM, Quesenberry CP Jr, Engels EA, Asgari MM. HIV infection status, immunodeficiency, and the incidence of non-melanoma skin cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(5):350-360.
117. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (Part II). *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(2 Pt 1):161-175.
118. Gailani MR, Leffell DJ, Ziegler A, Gross EG, Brash DE, Bale AE. Relationship between sunlight exposure and a key genetic alteration in basal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(6):349-354.
119. Tang JY, Epstein EH, Oro AE. Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Nevus Syndrome. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al. *Fitzpatrick's Dermatology*, 9th Ed. New York, McGraw Hill. 2019; 1884-1900.
120. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(10):743-754.
121. Reifenberger J, Wolter M, Knobbe CB, Köhler B, Schönicke A, Scharwachter C, et al. Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas. *Br J Dermatol.* 2005;152(1):43-51.
122. Jaju PD, Ransohoff KJ, Tang JY, Sarin KY. Familial skin cancer syndromes: Increased risk of nonmelanotic skin cancers and extracutaneous tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(3):437-454.

123. Pelucchi C, Di Landro A, Naldi L, La Vecchia C. Oncology Study Group of the Italian GISED. Risk factors for histological types and anatomic sites of cutaneous basal-cell carcinoma: an italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2007;127(4):935-944.
124. Raasch BA, Buettner PG, Garbe C. Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution. *Br J Dermatol.* 2006;155(2):401-407.
125. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):303-317.
126. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol.* 2002;147(1):41-47.
127. Dourmishev LA, Rusinova D, Botev I. Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma. *Indian Dermatol Online J.* 2013;4:12-17.
128. Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, Zalaudek I, Soyer HP, Sera F. et al. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(1):67–75.
129. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricala C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(3):377-86.
130. Haws AL, Rojano R, Tahan SR, Phung TL. Accuracy of biopsy sampling for subtyping basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(1):106–111.
131. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* 2015;88(2):167-179.
132. Correia de Sá TR, Silva R, Lopes JM. Basal cell carcinoma of the skin (part 2): diagnosis, prognosis and management. *Future Oncol.* 2015;11(22):3023-3038.
133. Dandurand M, Petit T, Martel P, Guillot B; ANAES. Management of basal cell carcinoma in adults Clinical practice guidelines. *Eur J Dermatol.* 2006;16(4):394-401.
134. Telfer NR, Colver GB, Morton CA; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2008;159(1):35-48.

135. Bilac C, Sahin MT, Ozturkcan S. Disease severity scoring systems in dermatology. Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm. 2016;50:42-53.
136. Pouplard C, Brenaut E, Horreau C, et al. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27 Suppl 3:36-46.
137. Bruynzeel I, Bergman W, Hartevelt H. et al. "High single-dose" European PUVA regimen also causes an excess of non-melanoma skin cancer. British journal of dermatology. 1991;124:49–55.
138. McKenna K, Patterson C, Handley J. et al. Cutaneous neoplasia following PUVA therapy for psoriasis. British Journal of Dermatology. 1996;134:639–642.
139. Frentz G, Olsen JH. Malignant tumours and psoriasis: a follow-up study. Br J Dermatol 1999; 140: 237–242.
140. V€akev€a L, Reitamo S, Pukkala E, Sarna S, Ranki A. Long-term follow-up of cancer risk in patients treated with short-term cyclosporine. Acta Derm Venereol 2008; 88: 117–120.
141. Kimball AB, Schenfeld J, Accortt NA, Anthony MS, Rothman KJ, Pariser D. Incidence rates of malignancies and hospitalized infectious events in patients with psoriasis with or without treatment and a general population in the U.S.A. 2005-09. Br J Dermatol. 2014;170(2):366-373.
142. Bhate SM, Sharpe GR, Marks JM, Shuster S, Ross WM. Prevalence of skin and other cancers in patients with psoriasis. Clin Exp Dermatol 1993; 18:401–404.
143. Bakshi A, Chaudhary SC, Rana M, Elmets CA, Athar M. Basal cell carcinoma pathogenesis and therapy involving hedgehog signaling and beyond. Mol Carcinog. 2017;56(12):2543-2557.
144. Neagu M, Constantin C, Caruntu C, Dumitru C, Surcel M, Zurac S. Inflammation: A key process in skin tumorigenesis. Oncol Lett. 2019;17(5):4068-4084.
145. Stern RS, Nichols KT, V€akev€a LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. N Engl J Med 1997; 336: 1041–1045.

146. Stern RS, Scotto J, Fears TR. Psoriasis and susceptibility to nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 1985; 1: 67–73.
147. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Koulu L, Jansen CT, Karvonen J. Cancer incidence among Finnish psoriasis patients treated with 8-methoxypsoralen bath PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999; 1: 694–696.
148. Stern RS. PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 553–562.
149. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy [published correction appears in *J Am Acad Dermatol*. 2009 Dec;61(6):1059]. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(6):1001-1017.
150. Al-Qarqaz F, Marji M, Bodoor K, et al. Clinical and Demographic Features of Basal Cell Carcinoma in North Jordan. *J Skin Cancer*. 2018;2018:2624054.
151. Hughes MC, Olsen CM, Williams GM, Green AC. A prospective study of cigarette smoking and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol Res*. 2014;306(9):851-856.
152. Dusingize JC, Olsen CM, Pandeya NP, et al. Cigarette Smoking and the Risks of Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2017;137(8):1700-1708.