

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**PSORİASİS HASTALARINDA SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİNİN VE
KARBONMONOKSİT DİFÜZYON TESTİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
VE HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kadriye SALLAHOĞLU

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Nahide Onsun

EYLÜL 2021

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**PSORİASİS HASTALARINDA SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİNİN VE
KARBONMONOKSİT DİFÜZYON TESTİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
VE HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kadriye SALLAHOĞLU

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Nahide Onsun

EYLÜL 2021

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nın tıpta uzmanlık öğrencisi Kadriye SALLAHOĞLU, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Psoriasis Hastalarında Solunum Fonksiyon Testlerinin ve Karbonmonoksit Difüzyon Testinin Değerlendirilmesi ve Hastalık Şiddeti ile İlişkisi” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nahide ONSUN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Nahide ONSUN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Nazan Yılmaz

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Dilek Bıyık Özkaya

İstanbul Acıbadem Üniversitesi

Teslim Tarihi :/...../2021

Savunma Tarihi :/...../2021

BEYAN FORMU

Uzmanlık Tezi olarak sunduğum “Psoriasis Hastalarında Solunum Fonksiyon Testlerinin ve Karbonmonoksit Difüzyon Testinin Değerlendirilmesi ve Hastalık Şiddeti ile İlişkisi ” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Nahide ONSUN'nun sorumluluğunda tamamladığımı, tezin 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 kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Kadriye SALLAHOĞLU

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında engin bilgi ve deneyimleriyle bana katkıda bulunan, yanında çalışmaktan onur ve gurur duyduğum, tez danışmanım, saygıdeğer hocam, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nahide Onsun'a,

Anlayışlı, hoşgörülü, yapıcı yaklaşımı ile desteğini bizlerden hiçbir zaman esirgemeyen, değerli bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan sayın hocam, Prof. Dr. Özlem Su Küçük'e

Tez sürecinde verdiği destek ve fikirleri ile tezime birçok katkısı olan, teorik ve pratik eğitimim de emeği geçen, beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum kıymetli hocam, tez jürim, Doç. Dr. Nazan Yılmaz'a

Tez jürim olmayı kabul eden, sayın Doç. Dr. Dilek Bıyık Özkaya'ya

Tezimin gerçekleşmesinde sabrı, özverisi ile yardımlarını esirgemeyen Göğüs hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Fatmanur Okyaltırık'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum, değerli bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, sayın hocalarım Doç. Dr. Fatma Pelin Özgen'e, Doç. Dr. Anıl Gülsel Bahalı'ya, sayın uzmanlarım Uzm. Dr. Nazan Taşlıdere'ye ve Uzm. Dr. Didem Dizman'a

Asistanlık sürecinde beraber uyum içerisinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında yanımda olan, kayıtsız şartsız destekleri, şefkatleri ve fedakârlıkları ile bugünlere gelmemde en büyük katkıyı sağlayan aileme ve iyimser bakış açısı ile umutsuzluğa düştüğüm zamanlarda beni destekleyip motive eden, yardımını her daim yanımda hissettiğim nişanlıma

En içten teşekkürlerimle...

Dr. Kadriye Sallahoğlu

İÇİNDEKİLER

BEYAN FORMU	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
ÖZET	xi
SUMMARY	xiii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Psoriasis	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Epidemiyoloji	2
2.1.3 Etiyoloji	3
2.1.3.1 Genetik faktörler	3
2.1.3.2 Çevresel faktörler	4
2.1.4 Patogenez	6
2.1.4.1 Keratinositlerin rolü	6
2.1.4.2 Doğal immun sistemin rolü	6
2.1.4.3 Edinsel immun sistemin rolü	7
2.1.5 Klinik	9
2.1.5.1 Kronik plak psoriasis	9
2.1.5.2 Guttat psoriasis.....	9
2.1.5.3 Eritrodermik psoriasis	10
2.1.5.4 Püstüler psoriasis.....	10
2.1.5.5 Palmoplantar plak psoriasis	11
2.1.5.6 İnvers psoriasis	11
2.1.5.7 Tırnak psoriasis	11
2.1.6 Histopatoloji.....	11
2.1.7 Klinik Skorelama.....	12
2.1.8 Tedavi	12
2.1.8.1 Topikal Tedaviler	13
2.1.8.2 Fototerapi Yöntemleri.....	14
2.1.8.3 Sistemik Tedaviler.....	14

2.1.9 Psoriasis ve Komorbiditeler	18
2.1.9.1 Psoriatik Artrit	18
2.1.9.2 Psoriasis ve Kardiyometabolik Hastalıklar	19
2.1.9.3 Psoriasis ve Gastrointestinal Hastalıklar	19
2.1.9.4 Psoriasis ve Kronik Böbrek Hastalıkları	19
2.1.9.5 Psoriasis ve Enfeksiyonlar	20
2.1.9.6 Psoriasis ve Psikiyatrik Hastalıklar	20
2.1.9.7 Psoriasis ve Solunum Sistemi Hastalıkları	20
2.2 Solunum Fonksiyon Testleri	21
2.2.1 Spirometri	21
2.2.2 Karbonmonoksit Difüzyon Testi.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1 Etik Kurul Onamı.....	27
3.2 Çalışma Dizaynı	27
3.3 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	28
3.4 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	28
3.5 PASI Skorlarının Hesaplanması	28
3.6 Solunum Fonksiyon Testleri ve Karbonmonoksit Difüzyon Testinin Yapılması ve Değerlendirilmesi.....	28
3.7 İstatistiksel Analiz.....	29
4.BULGULAR.....	30
4.1 Hastalar.....	30
4.2 Solunum Fonksiyon Testi ve Karbonmonoksit Difüzyon Testi	31
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ.....	49
7. KAYNAKLAR	50
8. EKLER.....	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

> : Büyüktür

< : Küçüktür

%: Yüzde

f : Frekans

r : Korelasyon katsayısı

AMP: Antimikrobiyal peptit

Covid-19: Koronavirüs Hastalığı-19

DbUVB: Dar band ultraviyole B

DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi

DLCO/VA: Alveoler volüme göre düzeltilmiş DLCO

DM: Diyabetes mellitus

DH: Dendritik hücreler

FVC: Zorlu vital kapasite

FEV₁: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm

FEF₂₅₋₇₅: Maksimal ekspirasyon ortası akım hızı

FEV₁/ FVC: Tiffeneau değeri

FeNO: Fraksiyonel ekshale nitrik oksit

Hb: Hemoglobin

HLA: İnsan lökosit ilişkili antijen

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

HPV: İnsan papilloma virüs

ICAM-1: Hücreler arası adezyon molekülü-1

IFN- γ : İnterferon gama

Ig: İmmünglobulin

IL: İnterlökin

iNOS: İndüklenbilir nitrik oksit sentaz

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KVH: Kardiyovasküler hastalık

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

MTX: Metotreksat
NAYKH: Non-Alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NK: Naturel killer
PASI: Psoriasis alan ve şiddet indeksi
PsA: Psoriatik Artrit
PUVA: Psoralen+UVA
PEF: Tepe akım hızı
SFT: Solunum fonksiyon testi
TGF- β : Dönüştürücü büyüme faktörü β
Th: Yardımcı T hücresi
TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa
UV: Ultraviyole
VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ: Vücut kitle indeksi

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1 : Psoriasis hastalarının gruplara göre demografik ve klinik özellikleri

Tablo4.2 : Hastaların solunum fonksiyon testi sonuçları ve gruplara göre dağılımı

Tablo 4.3 : Hastaların karbonmonoksit difüzyon testi sonuçları ve gruplaragöre dağılımı

Tablo 4.4 : Psoriasis gruplarına göre SFT ve DLCO değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.5 : Orta-şiddetli psoriasis gruplarındaki demografik, klinik özellikler, SFTve DLCO değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.6 : Psoriasis hastalarında SFT ve DLCO verilerinin PASI skoruna göre karşılaştırılması

Tablo4.7 : PASI ve hastalık süresi ile SFT, DLCO parametreleri arasındaki korelasyon

Tablo 4.8 : Psoriasis hastalarında yaş, VKİ, SFT ve DLCO verilerinin hastalık başlangıç yaşına göre karşılaştırılması

Tablo 4.9 : Psoriasis hastalarında yaş, VKİ, SFT ve DLCO verilerinin PsA varlığına göre karşılaştırılması

Tablo 4.10 : Psoriasis hastalarında yaş, VKİ, SFT ve DLCO verilerinin DM varlığına göre karşılaştırılması

Tablo 4.11 : Yaş, başlangıç tipi, DM, PsA, VKİ faktörlerinin FEV₁/FVC oranı üzerine etkilerinin lineer regresyon analizi ile gösterilmesi

Tablo 4.12 : Yaş, başlangıç tipi, DM, PsA, VKİ faktörlerininFEF₂₅₋₇₅ değeri üzerine etkilerinin lineer regresyon analizi ile gösterilmesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Psoriasis Patogenezi

Şekil 2.2: Statik Akciğer Volümleri

Şekil 2.3: Akım volüm halkası



PSORIASIS HASTALARINDA SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİNİN VE KARBONMONOKSİT DİFÜZYON TESTİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada herhangi bir akciğer hastalığı ve semptomu olmayan ve sigara kullanmayan psoriasis hastalarındaki solunum fonksiyon testleri ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesini değerlendirmeyi ve hastalık şiddetinin, PASI skorunun, hastalık süresinin, MTX tedavisinin, hastalık başlangıç yaşının, psoriatik artrit(PsA) ve diyabet(DM) varlığının solunum fonksiyon parametreleri üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 2015-2016 yılları arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Dermatoloji bölümünde takip ve tedavi edilen psoriasis hastaları arasında sigara içmeyen ve herhangi bir solunum sistemi hastalığı veya semptomu olmayan 91 hasta dahil edildi. Hastalar kullanmakta oldukları tedavilere göre sadece topikal tedavi kullananlar hafif psoriasis; fototerapi ve/veya sistemik tedavi kullananlar orta-şiddetli psoriasis olarak sınıflandırıldı. Ek olarak orta-şiddetli psoriasis grubundaki hastalar metotreksat kullanımına göre en az 3 ay süreyle metotreksat kullanılmış olanlar MTX(+) orta-şiddetli psoriasis, hiç metotreksat kullanılmamış olanlar MTX(-) orta-şiddetli psoriasis olarak 2 gruba ayrıldı. Tüm hastaların demografik, klinik özellikleri, spirometri ve DLCO sonuçları (yaş, cinsiyet, VKİ, psoriasis başlangıç yaşı, erken veya geç başlangıçlı olması, hastalık süreleri, hastalık şiddeti, PASI skorları, PsA, DM gibi komorbiditeleri ve FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, DLCO ve DLCO/VA değerleri) kaydedildi.

Bulgular: 91 psoriasis hastasının 22'si(%24,2) erkek, 69'u(%75,8) kadın, yaş ortalaması 41,2±14, ortalama hastalık başlangıç yaşı 28±14,2, ortalama VKİ 30±6,3kg/m² ve medyan hastalık süresi 10(1-38) yıl, medyan PASI skoru 2,2(0-12,5) idi. 69'u(%75,8) Tip 1 psoriasisti. 91 hastanın 21'inde(%23,1) PsA, 10'unda(%11) DM vardı, 34'ü hafif psoriasis, 57'si orta-şiddetli psoriasisti(30 MTX(+), 27 MTX(-)). Gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, hastalık başlangıç yaşı, erken başlangıçlı psoriasis hastası açısından anlamlı fark yoktu. PASI skoru, medyan hastalık süresi, PsA ve DM açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu(sırasıyla p<0,001, p=0,014, p<0,001, p=0,002).

Hastaların 53'ünde(%58,2) spirometri ve/veya difüzyon kapasitesinde bozukluklar saptandı. 6 hastanın spirometrik sonuçları oryantasyon sağlayamadıkları için hariç tutuldu. Geriye kalan 86 hastanın 21'inde (%24,4) küçük havayolu obstrüksiyonu (KHYO), 1'inde(%1,2) restriktif bozukluk saptandı. Büyük havayolu obstrüksiyonu hiçbir hastada yoktu. KHYO olan hastaların 10'u(%35,7) MTX(+) orta-şiddetli psoriasis, 9'u(%36) MTX(-) orta-şiddetli psoriasis, 2'si(%6,1) hafif psoriasis grubundaydı. Gruplar arasında KHYO açısından anlamlı fark vardı(p=0,006). DLCO bulgularına göre hastaların 35'inde(%38,5) DLCO ve 12'sinde(%13,2) DLCO/VA bozukluğu(<%80) bulundu. Gruplar arasında DLCO, DLCO/VA bozukluğu açısından anlamlı fark yoktu(p>0,05).

Grupların arasındaki SFT ve DLCO değerleri karşılaştırıldığında orta-şiddetli psoriasis grubunda FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ değerlerinde istatistiksel olarak

anlamli dūřuklūk olduęu gōrōldō (sirasıyla $p < 0,001$, $p = 0,033$, $p = 0,041$, $p = 0,012$). PASI skoru ile FEV_1 , FEV_1/FVC , FEF_{25-75} deęerleri arasında negatif yōnde anlamli korelasyon olduęu saptandı (sirasıyla $r = -0,234$, $p = 0,030$; $r = -0,225$, $p = 0,037$; $r = -0,215$, $p = 0,047$). Hastalık sūresi ile SFT ve DLCO deęerleri arasında herhangi bir anlamli korelasyon saptanmadı. MTX kullanımının, psoriasis bařlangıç yařının, psoratik artrit ve diyabet varlıęının solunum fonksiyonları ūzerine herhangi bir etkisi bulunmadı.

Sonuç: Psoriasis hastalarında herhangi bir solunumsal semptom veya sigara kullanımını olmasa da SFT ve DLCO bozuklukları gelişebilmektedir. SFT bozuklukları hastalık şiddeti ile artış gōsterirken, DLCO bozuklukları hem hafif hem de orta-şiddetli psoriasis hastalarında gōrōlebilmektedir. Bu nedenle biz SFT ve difūzyon testlerinin psoriasis hastalarındaki latent solunum sistemi hastalıklarına erken tanısında faydalı olabileceğini önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: Psoriasis, solunum fonksiyon testi, CO difūzyon kapasitesi, PASI skoru

PULMONARY FUNCTION TESTS AND DIFFUSING CAPACITY FOR CARBON MONOXIDE IN PATIENTS WITH PSORIASIS AND THEIR ASSOCIATION WITH SEVERITY OF DISEASE

SUMMARY

Objective: In this study, we aimed to assess pulmonary function tests(PFT) including diffusing capacity for carbon monoxide in the non-smokers patients with psoriasis with no lung disease and symptoms. Furthermore, to investigate the influence of psoriasis severity, PASI score, duration of psoriasis, MTX therapy, age at disease onset, PsA and DM on PFT parameters.

Materials and Methods: In our study, 91 patients with psoriasis who were treated and followed up Bezmialem Vakif University Faculty of Medicine, Department of Dermatology between 2015 and 2016 years and who were never-smokers and had no pulmonary disease and symptoms were recruited. These patients were further classified into mild psoriasis(mPsO) for those who had only received topical medication and moderate to severe psoriasis(sPsO) for those who had received phototherapy and/or systemic therapy. Additionally moderate to severe psoriatic patients were divided into two groups based on methotrexate(MTX) treatment. MTX(+) sPsO for those who had received MTX therapy at least 3 months and MTX(-) sPsO for those who had no MTX therapy. Demographic, clinical features and spirometry, DLCO results of all patients following; age, sex, body mass index(BMI), ages at disease onset, early or late onset of the disease(type 1 or 2 psoriasis), PASI score, severity or duration of psoriasis and comorbidities such as PsA, DM and FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, DLCO, DLCO/VA values were recorded.

Results: 91 patients with psoriasis, 22(24,2%) of patients were male and 69(75,8%) of them were female, with a mean age of 41,2±14 years, with a mean age at disease onset of 28±14,2 years, mean BMI of 30±6,3kg/m² and with a median disease duration of 10(1-38) years, a PASI score of 2,2(0-12,5). 69(75,8%) of whom were type 1 psoriasis. Of the 91 patients with psoriasis, 21(23,1%) had PsA, 10(11%) had DM and 34 were mPsO and 57 were sPsO(30 MTX(+), 27 MTX(-)). There was no significant difference age, sex, BMI, ages at disease onset, psoriasis in patients with early onset between the groups. A statistically significant difference was found between the groups regarding PASI score, duration of psoriasis, PsA and DM (p<0,001, p=0,014, p<0,001, p=0,002; respectively).

Simple spirometry and/or DLCO disturbances were detected in 53(58,2%) of the patients. Spirometry results of 5 psoriatic patients were excluded due to failing orientation. Of the remaining 86 patients, 21(24,4%) had small airway obstruction (SAO), 1(%1,2) had restrictive dysfunction. None of them had large airway obstruction. In terms of SAO, of the 21 patients with psoriasis, 10(35,7%), 9(36%) and 2 (6,1%) respectively were in the MTX(+)sPsO, MTX(-)sPsO and mPsO group. There was significant difference in the patients with SAD between the groups (p=0,006). According to DLCO findings, of the 91 patients, 35 (38,5%) DLCO and 12 (13,2%) DLCO/VA impairment(<80% of predicted value) were found. There was

no significant difference in the DLCO and DLCO/VA impairment between the groups ($p > 0.05$).

When the PFT values (FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, DLCO, DLCO/VA) of the groups were compared, sPsO psoriatic patients showed a statistically significant reduction in the FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ values ($p < 0.001$, $p = 0.033$, $p = 0.041$, $p = 0.012$; respectively). Also we found significantly negative correlations between the PASI score and FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ values ($r = -0.234$, $p = 0.030$; $r = -0.225$, $p = 0.037$; $r = -0.215$, $p = 0.047$; respectively) but no significant correlation between the disease duration and PFT values. There was no significant effect of mtx therapy, age at disease onset, PsA and DM on PFTs

Conclusion: PFT values of psoriasis patients may deteriorate despite the absence of any respiratory disease, symptoms and smoking status. While spirometric abnormalities increase with severity of psoriasis, DLCO abnormalities can be seen in both mild and moderate-severe psoriasis. Therefore, we suggest that PFTs may be useful in early diagnosis of latent respiratory system diseases in psoriasis patients

Keywords: Psoriasis, pulmonary function test, diffusing capacity for carbon monoxide, PASI score

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Psoriasis toplumda sık görülen, eritemli skuamlı papül ve plaklar ile karakterize, immun aracılı, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Dünya çapında prevalansının yaklaşık %2-3 oranında olduğu varsayılmaktadır[1]. Hastalığın etyopatogenezi net olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık zemininde çevresel tetikleyici faktörler ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Psoriasis sadece bir deri hastalığı olmayıp, eklemleri de etkileyebilen, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, psikiyatrik bozukluklar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH) gibi birçok ko-morbidite ile birliktelik gösterebilen sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir[2,3]. Psoriasise eşlik eden komorbidite sıklığının hastalık şiddeti arttıkça arttığı bildirilmiştir[4].

Solunum fonksiyon testleri (SFT) ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) testi solunum sistemi hastalıklarının tanı, ayırıcı tanı ve takibinde, sistemik hastalıkların akciğer üzerine etkilerinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan testlerdir. Literatürde psoriasis hastalarında KOAH, astım, pnömoni sıklığının artmış olduğu bildirilmektedir[5-7]. Ancak solunum fonksiyon testlerinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda da sadece SFT yapılmış olmakla birlikte başta hastalık şiddeti olmak üzere hastalığa ait diğer özellikler ile solunum fonksiyonları arasındaki olası ilişkiler değerlendirilmemiştir[8-10].

Biz çalışmamızda psoriasis hastalarındaki SFT ve DLCO testlerini değerlendirerek SFT ve DLCO parametreleri ile hastaların hastalık şiddetleri, PASI skorları, psoriasis tanı yaşı, hastalık süreleri, metotreksat tedavisi, psoriatik artrit ve diyabet varlığı arasındaki olası ilişkileri araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Psoriasis

2.1.1 Tanım

Psoriasis başta deri olmak üzere tırnakları ve eklemleri tutabilen, eritemli skuamlı keskin sınırlı papül ve plaklar ile karakterize, kronik, rekürren seyirli inflamatuvar bir hastalıktır.

2.1.2 Epidemiyoloji

Dünya çapında psoriasis prevalansının yaklaşık %2-3 olduğu tahmin edilmektedir[1]. Hastalık dünyanın hemen her bölgesinde görülebilmesine rağmen sıklığı yaş, cinsiyet, etnik, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir[11]. Dünya genelinde 76 çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik derlemede psoriasis prevalansının tüm yaş gruplarında %0,09 ile %5,1 arasında değiştiği ve yetişkinlerde %0,51 ile %11,43, çocuklarda %0 ile %1,4 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir[12]. En sık görüldüğü bölge Kuzey Avrupa iken en az görüldüğü bölge ise Doğu Asyadır[13-16]. En sık beyaz ırkta görülürken siyah ırkta, asyalılarda ve sarı ırkta nadir olup, eskimolarda neredeyse hiç görülmemektedir. Türkiye’de yapılan çalışmalarda ise prevalansın yaklaşık %1-2 olduğu görülmektedir[17]. Ülkemizden Yaylı ve arkadaşları tarafından yapılan toplum tabanlı bir çalışmada psoriasis prevalansı yetişkin nüfusta %1,1 olarak bildirilmiştir[18].

Psoriasis her iki cinsiyeti de benzer oranlarda etkilemekle birlikte kadınlarda genellikle daha erken başlangıçlıdır[19,20]. Hastalığın başlangıcı her yaşta olabilese de 20-30 ve 50-60 yaş aralıklarında en yüksek seviyededir. Hastaların %75’inde hastalık 40 yaş öncesinde başlar ve ilk bulgular en sık 3. dekatta ortaya çıkmaktadır[20]. Henseler ve Christophers hastalık başlangıç yaşından (40 yaş öncesi ve sonrası) yola çıkarak hastalığın farklı klinik özellikleri olan iki formunu (Tip I ve Tip II psoriasis) tanımlamışlardır. Hastaların yaklaşık dörtte üçünü oluşturan Tip I psoriasis, 40 yaşından önce başlangıçlı olup ve daha şiddetli seyir göstermektedir. Hastalarda aile öyküsü ve HLA(İnsan Lökosit Antijeni)Cw6 pozitifliği daha sık oranda görülmektedir. 40 yaşından sonra başlayan Tip II psoriasisde ise seyir daha

hafif olup ailesel öykü neredeyse yoktur ve HLA-Cw6 pozitifliği daha düşük oranda görülmektedir[21].

2.1.3 Etiyoloji

Psoriasis, multifaktöriyel etiyojolojiye sahiptir. Genetik ve çevresel faktörler hastalık etyolojisinde rol oynar.

2.1.3.1 Genetik faktörler

Epidemiyolojik, genetik çalışmalar ve aile/ikiz çalışmaları psoriasis oluşumunda genetik faktörlerin önemli rol oynadığını göstermektedir. Psoriasisli hastaların 1. ve 2. derece akrabalarında psoriasis insidansının genel popülasyona göre daha fazla olduğu bildirilmiştir[22]. Aile öyküsü psoriasis gelişim riskini arttıran önemli bir faktördür, ebeveynlerden birinde psoriasis var olan bir çocukta psoriasis gelişme riski %16 iken, her ikisinde de psoriasis var ise bu risk %50'dir[23]. Geniş çaplı bir ikiz çalışmasında, psoriasisin monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden yaklaşık 2 kat daha fazla görüldüğü ve monozigotiklerdeki konkordans oranının %33 iken, dizigotiklerdekinin ise %17 olduğu bildirilmiştir[24].

Yapılan genetik çalışmalarda hastalığa yatkınlık yaratabilecek 80'den fazla gen bölgesi saptanmıştır[25]. Bunlar arasında en yüksek ilişki 6p21.3'deki majör histokompatibilite kompleksi(MHC) bölgesinde yer alan HLA-Cw*0602 ile olup bu ilişki erken başlangıçlı psoriasisde daha belirgin olarak tespit edilmektedir[21]. Psoriasis ile HLA antijenleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada psoriasis hastalarında HLA-Cw6'nın yanı sıra, HLA-A30, HLA-Cw3, HLA-DR7, HLA-DR14, HLA-DQ8 ve HLA-DQ9 gibi birçok farklı HLA antijeninin anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta tespit edildiği bildirilmiştir[26]. Bir başka çalışmada psoriasis geliştirme olasılığının HLC-Cw*0602 heterozigot bireylerde 8.9 ve homozigot bireylerde 23.1 olduğu gösterilmiştir[27]. İlişkileri HLA-Cw*0602 kadar belirgin olmakla birlikte deri bariyer fonksiyonu, doğal immun yanıt, antijen sunumu, T hücresi aktivasyonu, interlökin(IL)23/T helper(Th)17 aksı gibi patogenezdaki birçok basamak ile ilgili çok sayıda gen polimorfizmi gösterilmiştir[28].

2.1.3.2 Çevresel faktörler

2.1.3.2.1 Fiziksel travma

Mekanik, ultraviyole(UV), yanık, cerrahi girişimler, intradermal veya subkutan enjeksiyonlar gibi fiziksel ve kimyasal travmalar psoriasis gelişimini tetikleyebilir veya psoriasis şiddetini arttırabilir[29]. Travmalar sonucu hastaların sağlam derilerinde psoriasis lezyonların ortaya çıkması Köbner fenomeni olarak tanımlanmıştır. Psoriasis için tipik olsa da psoriasis öze özgü değildir. Travma sonrası hastaların yaklaşık %25-30'unda sağlam deri alanlarında yeni psoriasis lezyonu geliştiği bildirilmiştir[30].

2.1.3.2.2 Enfeksiyonlar

Psoriasisın ortaya çıkışında veya alevlenmesinde viral, bakteriyel, fungal birçok mikroorganizma rol oynayabilmektedir. Bunlar içerisinde beta-hemolitik streptokoklar ilişkisi en iyi bilinen etken olup özellikle HLA-Cw*0602 alleli taşıyanlarda en sık suçlanan etkidir[31]. Akut streptokok enfeksiyonu sonrasında sıklıkla guttat psoriasis alevlenmesi görülebilmektedir. Bu durumun bakteriyel endotoksinlerin süperantijen gibi davranıp T hücreleri, makrofajlar, Langerhans hücreleri, keratinosit aktivasyonu ve etkileşimini içeren kompleks kaskadı tetiklemesi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir[32]. Streptokoklar dışında staphylococcus aureus, malessezia türleri, human papilloma virüs gibi çeşitli enfeksiyöz ajanlar da tetikleyici faktörler arasındadır[31].

İnsan immün yetmezlik virüsü(HIV) enfeksiyonu psoriasisde alevlenmeye neden olabilen bir diğer enfeksiyöz ajandır. Bazı olgularda ise psoriasis gelişimi HIV enfeksiyonunun ilk belirtisi olabilmektedir. HIV(+) kişilerde psoriasis daha şiddetli olma eğiliminde olup, tedaviye dirençli seyredebilmektedir[33].

Güncel literatürde korona virüs hastalığı-19(Covid-19) enfeksiyonu sonrasında psoriasis lezyonlarının ortaya çıktığı veya alevlendiği görülen vakalar bildirilmiştir [34-36].

2.1.3.2.3 Aşılar

İnfluenza, BCG, adenovirüs, tetenoz-difteri, pnömokokkal polisakkarit aşıları sonrasında psoriasis lezyonlarında tetiklenme ve/veya alevlenmeler bildirilmiştir[37]. Covid-19 aşıları sonrasında da psoriasis lezyonlarında alevlenme olduğu bildirilmiştir[38,39]. Patomekanizma tam net olarak bilinmemekle birlikte aşıların

plazmositoid ve miyeloid dendritik hücreleri aktive ederek inflamatuvar kaskadı tetiklediği ve sonucunda Th1 ve Th17 immun yanıtı ortaya çıkardığı düşünülmektedir[37,40].

2.1.3.2.4 İlaçlar

Lityum, beta blokerler, antimalaryal ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim(ACE) inhibitörleri, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar başta olmak üzere antibiyotikler (doksisisiklin, penisilin, 6 tetrasiklinler, amoksisilin ve ampisilin), imikimod, simetidin, gemfibrozil, olanzapin, karbamazepin, fluoksetin, interferon gibi birçok ilacın psoriasis gelişimini indükleyebileceği veya alevlendirebileceği bildirilmiştir[41]. Son yıllarda kullanımları artan biyolojik ajanlardan granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör ve anti-TNF ajanlar da psoriasis tetikleyebilen ilaçlardandır[42,43]. Ayrıca sistemik kortikosteroidlerin aniden kesilmesi, plak psoriasis alevlendirebilmekte ayrıca püstüler psoriasis indükleyebilmektedir[44].

2.1.3.2.5 Sigara ve alkol

Sigara ve alkol kullanımının psoriasis hastalarında genel popülasyona göre daha fazla olduğu ilaveten sigara ve alkolün psoriasis ortaya çıkışı ve alevlenmesini tetikleyen faktörlerden olduğu bildirilmektedir. Sigaranın özellikle püstüler psoriasis lezyonlarının gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada sigara kullanım süresi ve/veya miktarı ile psoriasis ortaya çıkışı arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Alkol ile psoriasis ilişkisinin incelendiği bir başka çalışmada alkolün psoriasis enfeksiyonlara yatkınlıkta artış, keratin proliferasyonu, lenfosit stimülasyonu ve proinflamatuvar sitokin üretimi gibi birkaç mekanizma aracılığıyla etkileyebileceği bildirilmiştir[37,45,46].

2.1.3.2.6 Stres

Emosyonel stres psoriasis lezyonlarının hem ortaya çıkmasında hem de mevcut lezyonların alevlenmesinde etkisi olan bir diğer faktördür. 32,537 psoriasis hastasının değerlendirildiği bir sistematik derlemede hastaların %46'sının hastalıklarının stresle tetiklendiğine inandığı ve %54'ünün öncesinde stresli bir olay hatırladığı bildirilmiştir[37,47].

2.1.4 Patogenez

Psoriasis patogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte hastalığın deri ile immun sistemin karşılıklı kompleks etkileşimiyle oluştuğu düşünülmektedir[48]. Bu süreçte deri, doğal ve edinsel immun sistemin çok sayıda hücresel elemanı ve mediyatör rol oynamaktadır.

2.1.4.1 Keratinositlerin rolü

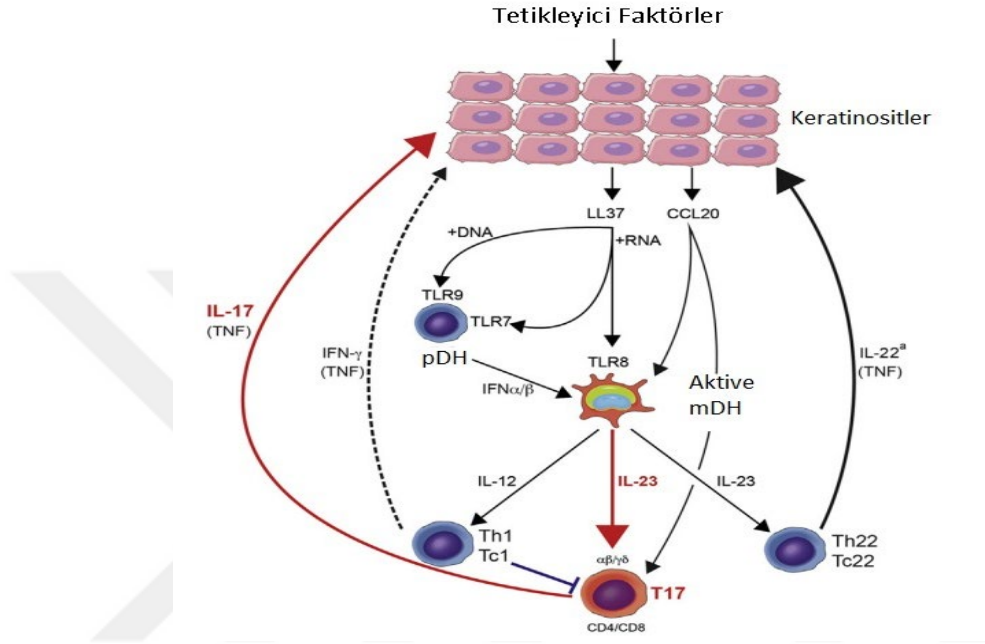
Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel tetikleyiciler tarafından uyarılan veya hasar gören keratinositler çok sayıda inflamatuvar mediyatör, kemokin, sitokin ve antimikrobiyal peptit(AMP) üreterek inflamatuvar yanıtın başlamasında ve devam etmesinde rol oynamaktadırlar. Psoriasisde inflamatuvar kaskadın hasarlı keratinositler tarafından üretilen ve bir AMP olan LL-37'nin yine hasarlı keratinositlerin açığa çıkardığı "self" DNA ve RNA'ya bağlanması sonucunda oluşan bir kompleks tarafından tetiklendiği düşünülmektedir[44].

Keratinositler ürettikleri kemokinler ile birçok farklı hücrenin psoriatik deriye toplanmasını sağlamaktadırlar. Bunlar arasında başlıca öne çıkanlar; CCL20 ile miyeloid dendritik hücrelerin ve Th17 hücrelerinin; CXCL8 ile nötrofillerin; CCL2, CCL5, CXCL10, CXCR3 ligandları ile Th1 hücrelerinin kemotaksisinde etkili olan kemokinlerdir. Keratinositler aynı zamanda TNF- α , vasküler endotelyal büyüme faktörü(VEGF) salgılayarak histopatolojide görülmekte olan vaskülarite artışında rol oynamaktadır. İlaveten IL-6, IL-1 β sitokinleri ile miyeloid dendritik hücrelerin aktivasyonuna ve IL-12, IL-23, TNF- α üretmelerine neden olarak T hücre farklılaşmasında da rol oynamaktadırlar[49,50].

2.1.4.2 Doğal immun sistemin rolü

Doğal immun sistemin bir parçası olup psoriasis patogenezinde önemli bir yere sahip olan antijen sunucu dendritik hücreler, epidermiste Langerhans hücreleri, dermiste miyeloid dendritik hücre(mDH) ve plazmositoid dendritik hücre(pDH) olarak bulunur. Psoriatik lezyonlarda bol miktarda dendritik hücre saptanmıştır. Bu hücreler lenf nodlarına göçerek hem antijenlerin işleminden geçirilip T lenfositlere sunulmasını sağlar hem de salgıladıkları sitokinler ile naiv T hücrelerinin hangi yönde dönüşeceğini belirlemektedir. pDH erken dönemde patogeneizde çok önemli bir sitokin olan interferon(IFN)- α 'yı yüksek miktarda üreten hücrelerdir[51]. Hasarlanan keratinositlerden salgılanan LL-37 ve açığa çıkan "self" DNA ve RNA kompleksi pDH'lerden toll-like reseptör(TLR) aracılığıyla IFN- α salınımını uyarıp

mDH'leri aktifleştirir[52,53]. Aktive mDH'ler IL-12 ve IL-23 üretimi ile naiv T hücrelerinin Th1, Th17 ve Th22 hücrelerine farklılaşmasını sağlamaktadır[50](Şekil 2.1). Ayrıca mDH'ler TNF- α , iNOS(indüklenabilir nitrik oksit sentaz), IL-6, IL-20 üreterek inflamatuvar yanıtta, keratinosit aktivasyonu ve proliferasyonunda ve T hücre farklılaşmasında etkili olabilmektedir[54].



Şekil 2.1: Psoriasis patogenezinin gösterilmesi[50]

Doğal immun sistem hücrelerinden nötrofiller, makrofajlar, mast hücreleri ve NK hücreleri de patogeneze rol oynayan hücreler arasındadır. Nötrofiller AMP ve IL-17 üreterek, makrofajlar ise T lenfosit farklılaşmasında önemli görevi olan IL-23 üretimi ile patogeneze katkıda bulunurlar[55]. Ayrıca makrofajlar ve NK hücreleri salgıladıkları TNF- α , IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerle mDH aktifleşmesinde rol oynamaktadır[56]. İlaveten NK ve mast hücreleri de Th17 ve nötrofiller gibi IL-17 üreterek patogeneze katkıda bulunurlar[57].

2.1.4.3 Edinsel immun sistemin rolü

Edinsel immun sistemin en önemli hücrelerinden olan T lenfositler antijenik uyarıya oligoklonal yanıt verirler. Naiv T hücreleri dendritik hücreler, keratinositler, makrofajlar ve diğer hücrelerce salınan sitokin ve mikroçevrenin etkisiyle çeşitli alt tiplere farklılaşırlar[49]. Bu farklılaşmış T hücre alt tipleri arasında başta Th17

olmak üzere Th1 ve Th22 hücreleri psoriasis patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Th17 farklılaşmasında IL-23 başta olmak üzere dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β), IL-6 ve IL-1 β sitokinleri rol oynarken Th1 farklılaşmasında IL-12, Th22 hücrelerine farklılaşma ise IL-23 ve epidermal LH hücreleri tarafından salgılanan IL-6 ve TNF- α ile uyarılmaktadır[50,58].

Psoriasis birkaç dekat önce Th1 ağırlıklı bir hastalık olarak değerlendirilirken yapılan çalışmalarla artık patogenezdaki ana yolağın IL-23/Th17 aksı olduğu ve Th1 hücrelerinin daha minor bir rol oynadığı anlaşılmıştır. Patogenezdaki anahtar hücre Th17 olup IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 ve TNF- α üreterek inflamasyonun artmasına ve keratinositlerin proliferasyonuna neden olmaktadır. IL-17A Th17 hücrelerinin primer efektör sitokini olup patogenezdaki anahtar sitokindir. IL-17A keratinositlerden AMP üretimini artırır, CCL20, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5 ve CXCL8 gibi çok sayıda kemokin üretimini ile nötrofillerin, dendritik hücrelerin, Th17 hücrelerinin kemotaksisini artırır, ayrıca IL-6, IL1 β , TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin üretilmesine neden olur[49,59]. Patogeneзде etkili olan bir diğer T hücre alt tipi olan Th22 hücreleri IL-22 üretimi ile antimikrobiyal yanıtı ve akut faz yanıtını güçlendirerek ve keratinosit hiperproliferasyonu uyararak patogeneze katkıda bulunmaktadır. Ayrıca Th22 hücrelerine ek olarak Th17 ve NK hücrelerinde de IL-22 üretimi olduğu gösterilmiştir[50,60]. Patogeneзде rol olan Th1 hücreleri ise IFN- γ , TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler üreterek keratinositleri etkilemektedir. IFN- γ , keratinositlerden CCL2, CCL5, CCL13, CCL20 gibi kemokinler üretimini indükleyerek monositlerin, T lenfositlerin ve dendritik hücrelerin kemotaksisini uyarır. Tek başına veya TNF- α ile sinerjistik olarak S100 proteini ve β -defensin gibi antimikrobiyal peptit üretimini indükler. Keratinositlerdeki IFN- γ aracılı etkilerin çoğu TNF- α tarafından potansiyalize edilmektedir. TNF- α keratinositlerdeki ICAM-1 ekspresyonunu indükleyerek lökositlerin adezyonu artırır. Yine benzer şekilde keratinositlerden birçok farklı kemokin üretimini tetikleyerek nötrofillerin, T lenfositlerin, dendritik hücrelerin kemotaksisini artırır. IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler üretimini ile Th17 hücrelerinin devamlılığına katkıda bulunur[61].

Sonuç olarak psoriasisın, keratinositler tarafından başlatılan, deri ve immün sistemin birçok hücrelerinin karşılıklı kompleks iletişimi ile devam ettirilen ve sonuç itibarıyla de başta IL-17A olmak üzere üretilen bir dizi inflamatuvar sitokin ile

yeniden keratinositlerin uyarılmasına neden olan yani özetle kendi kendini besleyen inflamatuvar bir döngü sonucunda geliştiği düşünülmektedir.

2.1.5 Klinik

Psoriasisde klinik oldukça farklı şekillerde görülebilmektedir. Lezyonların morfolojisine ve tutulum yerlerine göre farklı klinik alt tipler bildirilmiştir.

2.1.5.1 Kronik plak psoriasis

Psoriasisin en sık görülen klinik şekli olan kronik plak psoriasis hastaların yaklaşık %70-80'inde görülür[62]. Eritemli, keskin sınırlı, üzeri sedefi beyaz renkli skuamlarla kaplı plaklarla karakterizedir. Kronik plak psoriasis lezyonları derinin hemen her alanına yerleşim gösterebilmekle birlikte sıklıkla bilateral ve simetrik olarak diz ve dirsekler, saçlı deri, lumbosakral bölge, el ve ayaklar gibi travmaya açık bölgelerde yerleşme eğilimindedirler. Lezyonların şekil ve büyüklükleri farklılık gösterebilir.

Psoriasis plağının üstü künt bir bisturi ile kazındığında skuamlar kuru, beyaz lameller halinde dökülürler. Bu dökülme düz bir yüzey üzerine damlayıp kurumuş bir mum damlasının kazınması sırasındaki beyazlaşma ve tabaka tabaka kalkmasına benzetilerek "mum lekesi fenomeni" olarak adlandırılmaktadır. Bu fenomen parakeratotik hiperkeratozun bir bulgusudur. Plak kazınmaya devam edildiğinde lezyondan yapışık nemli bir tabaka kaldırılabilir. Bu epiderminin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psoriasis için patognomonik bir bulgudur ve "son zar fenomeni" olarak bilinir. Kazımaya devam edildiğinde papillaların tepe kısımlarında bulunan genişlemiş kapillerlerin kesilmesiyle, nokta gibi kanama odakları gözlenir ve "Auspitz belirtisi" olarak isimlendirilir. İyileşen psoriasis plakları çevresinde oluşan vazokonstriksiyona bağlı, hipopigmente alan Woronoff halkası olarak adlandırılır[63,64].

2.1.5.2 Guttat psoriasis

Sıklıkla çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen gövde ve ekstremitelerde çok sayıda ani başlangıçlı, eritemli, hafif skuamlı papüller ile karakterize bir varyanttır[62]. Sıklıkla HLA-Cw6 ile birliktelik bildirilmiştir. Guttat psoriasisin ortaya çıkmasında ve alevlenmesinde geçirilmiş streptokok enfeksiyonları başlıca tetikleyici faktör olarak bildirilmektedir[65]. Hastalığın çocuklardaki prognozu

haftalar, aylar içerisinde oluşan spontan remisyonlarla oldukça iyidir. Yetişkinlerde guttat psoriasis lezyonlarının kronikleşebileceği bildirilmiştir[44].

2.1.5.3 Eritrodermik psoriasis

Eritrodermik psoriasis yüz, eller, ayaklar, tırnaklar, gövde ve ekstremiteler dahil tüm deri yüzeyini etkileyen yaygın eritem ve skuam ile karakterize psoriasis tipidir. Tüm vücudun %80'inden fazlası eritem ve skuamla kaplıdır. Psoriasisın tüm bulguları görülmesine karşın eritem en belirgin özelliğdir ve skuamlar yüzeyel, yapışık olmayan şekildedir. Şiddetli tırnak tutulumu görülebilir. Ateş, üşüme-titreme, halsizlik, taşikardi, dehidratasyon, artralji, lenfadenopati, hipotermi-hipertermi, sıvı-elektrolit ve protein kaybı, ayaklarda ve pretibial bölgede ödem, kalp yetmezliği, hepatik-renal fonksiyon bozuklukları eşlik edebilir. Eritrodermik psoriasis, ani olarak jeneralize eritrodermi şeklinde ortaya çıkabileceği gibi, kronik plak tip psoriasis zemininde kronik tetikleyici faktörlere veya tedavi komplikasyonlarına bağlı yavaş bir seyirde de oluşabilmektedir[66,67].

2.1.5.4 Püstüler psoriasis

Steril püstüllerle seyreden bu psoriasis tipinin çeşitli klinik varyantları mevcuttur: Generalize püstüler psoriasis(Von Zumbusch tipi), ekzantematik püstüler psoriasis, anüler püstüler psoriasis, impetigo herpetiformis, akrodermatitis continua, palmoplantar püstüler psoriasis

Generalize püstüler psoriasis sıklıkla erişkinlerde görülen ani başlangıçlı eritemli zeminde steril püstül atakları ile karakterizedir. Ateş, halsizlik, bitkinlik sıklıkla eşlik eder. Etyopatoloji tam olarak bilinmemekle birlikte enfeksiyonlar, ilaçlar, irritan topikal tedaviler ve sistemik steroid tedavisinin ani kesilmesi başlıca tetikleyiciler arasındadır. Bakteriyel süperenfeksiyon, sepsis, dehidratasyon, kardiyovasküler yetmezlik gibi hayat tehdit edici komplikasyonlar görülebilir. İmpetigo herpetiformis, gebeliğin yaygın püstüler psoriasis olarak değerlendirilir. Genellikle hamileliğin son trimesterinde ortaya çıkar. Klinik, histopatolojik ve laboratuvar olarak generalize püstüler psoriasis ile uyumlu olsa da hastaların çoğunda bireysel veya ailesel psoriasis öyküsü bulunmaz. Tetikleyen faktörler olarak hipokalsemi, hipoparatiroidi, oral kontraseptifler ve bakteriyel enfeksiyonlar bildirilmiştir[66,68].

Lokalize püstülar psoriasis klinikte iki şekilde görülebilmektedir. Akrodermatitis continua, sıklıkla el parmaklarının daha nadir olarak ayak parmaklarının etkilendiği steril kronik püstüller ile karakterizedir. Travma ile tetiklenen kronik püstüler inflamasyon zamanla tırnak değişikliklerine ve distal falanksta atrofiye yol açabilmektedir. Palmoplantar püstüler psoriasis palmoplantar bölgede eritemli zeminde steril püstüller ile karakterize bir diğer lokalize püstüler psoriasis tipi kabul edilmektedir[69].

2.1.5.5 Palmoplantar plak psoriasis

Palmoplantar alanda eritemli, skuamli bazen hiperkeratotik plaklarla seyreden psoriasis tipidir. Eritem diğer psoriasis kliniklerine göre daha az belirgin iken hiperkeratoz daha belirgindir. Vücudun diğer bölgelerinde psoriatik lezyonlar eşlik edebilir veya etmeyebilir. Tüm psoriasis olgularının %5'ini oluşturmaktadır[69].

2.1.5.6 İnvers psoriasis

İnvers psoriasis aksiler inguinal ve inframammarial alanlarda, göbekte, retroaurikular bölgede görülebilen eritemli, iyi sınırlı yamalar ile karakterize psoriasis alt tipidir. Lezyonlarda plak psoriasisdeki gibi beyaz skuamlar olmamakla birlikte yüzeyleri düz, nemli ve parlak görünümündedir. Yapılan çalışmalarda sıklığı %3- %36 arasında bildirilmiştir[70].

2.1.5.7 Tırnak psoriasis

Psoriasisli hastalarında tırnak tutumu izole olabileceği gibi vücudun diğer bölgelerindeki psoriatik lezyonları ile birlikte de görülebilir. Tırnak tutulumu hastaların yaklaşık %50-56'sında gözlenebilen bir bulgu olup psoriatik artrit varlığında bu oranın %90'lara çıkabileceği bildirilmiştir[71,72]. Tırnak psoriasisinde matriksin ve/veya tırnak yatağının etkilenmesine bağlı olarak pitting, lökonişi, kırmızı lunula, şiddetli tırnak distrofisi, onkolizis, tırnak yatağında yağ damlası görünümü, splinter hemorajiler, subungual hiperkeratoz, psoriatik paronişi gibi birçok tırnak bulgusu tanımlanmaktadır. Püstüler psoriasisde tırnak altındaki püstüllere bağlı sarı noktalar gözlenebilir, akrodermatitis kontinuada tırnak kaybına kadar gidebilen şiddetli tutulumlar görülebilmektedir[73].

2.1.6 Histopatoloji

Psoriasis histopatolojisi lezyonun tipine, yaşına, tutulum yerine göre değişiklik gösterebilmekle birlikte başlıca epidermis ve üst dermiste değişiklikler

görülür. Epidermiste düzenli akantoz, reteler uzama, genişleme ve alt kısımlarından birleşme, suprapapiller alanda incelme, granüler tabakada incelme veya kayıp, parakeratoz, stratum korneumda nötrofilden oluşan Munro mikroabseleri, stratum spinozumdaki hafif spongiyozun eşlik ettiği nötrofillerden oluşan Kogoj'un spongioform püstülleri başlıca görülebilen histopatolojik bulgulardır. Epidermal değişiklikler başlangıçta sınırlı alanda iken ilerleyen dönemlerde yaygınlaşır. Dermiste dilate kıvrıntılı kapillerler, dermal papillalarda ödem ve damarlanma artışı perivasküler inflamatuvar infiltrat eşlik eder. Klinik alt tiplere göre psoriasis histopatolojinde bazı farklılıklar görülebilmektedir. İnvers psoriasis histopatolojide epidermal hiperplazi azdır, spongiyoz klasik psoriasis göre daha belirgindir. Püstüleri psoriasisde subkorneal nötrofil birikimi klasik forma göre çok daha yoğundur. Palmoplantar püstüleri psoriasisde, klasik psoriasisden farklı olarak spongiyoz daha belirgindir. Eritrodermik psoriasisde hiperkeratoz az veya hiç yokken, parakeratoz, dermal papillalarda genişlemiş, kıvrıntılı damar artışı, düzenli akantoz gibi psoriasisde ait bulgular eşlik edebilir[74,75].

2.1.7 Klinik Skorlama

Psoriasis şiddetini belirlemek amacıyla en sık kullanılan klinik skorlama sistemi psoriasis alan şiddet indeksidir(PASI). PASI baş, gövde, üst ve alt ekstremiteler olmak üzere dört vücut bölgesinin tutulan yüzdelerdeki eritem(E), indurasyon(I) ve deskuamasyon(D) bulgularının derecesine göre hesaplanmaktadır. Bu derecelendirmede hiç bulgu yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, şiddetli ise 3, çok şiddetli ise 4 puan verilir. Ayrıca her bir bölgedeki tutulum yüzdesi(A) hesaplanır. Tutulum yüzdesi %10'dan az ise 1, %10-29 arası ise 2, %30-49 arası ise 3, %50-69 arası ise 4, %70-89 arası ise 5, %90-100 arası ise 6 puan verilir. Bölgenin tutulum yüzdesine denk gelen puan ve bölgenin tutulum alanı için düzeltme faktörü katsayısı, bölgeden elde edilen bulguların toplam skoru ile çarpılır. Her bir bölgeden elde edilen sonuçlar toplanır. Toplam PASI skoru 0-72 arasındadır.

PASI hesaplama formülü: Baş: $0,1 \times A \times (E+I+D)$ + Üst ekstremiteler: $0,2 \times A \times (E+I+D)$ + Gövde: $0,3 \times A \times (E+I+D)$ + Alt ekstremiteler: $0,4 \times A \times (E+I+D)$ [76]

2.1.8 Tedavi

Psoriasisde kür sağlayan herhangi bir tedavi olmamakla birlikte tedavideki amaç; hastalığın remisyonunu sağlamak, hastanın yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerini ortadan kaldırmaktır. Tedavi seçimi hastaların yaş, cinsiyet, özel durumları

(gebelik, emzirme, çocuk isteği, psişik durumu vb.), hastalık Őiddetleri, hastalık tipleri özel bŐlgelerde tutulum varlığı, daha Őnce kullandığı tedaviler, eŐlik eden komorbiditeler, ilaca bağlı olası yan etkiler gibi birćok faktŐr gŐz Őnünde bulundurularak yapılır. Topikal tedaviler, fototerapi ve sistemik tedaviler olmak ũzere baŐlıca 3 tedavi sećeneđi vardır[77].

2.1.8.1 Topikal Tedaviler

Topikal tedaviler hafif psoriasis hastalarında monoterapi, orta ve Şiddetli psoriasis hastalarında da kombinasyon tedavisi olarak kullanılabilir. Psoriasis hastalarının yaklaşık %70-80'i hafif seyirli olup sadece topikal tedavi ile tedavi edilebilmektedir [78].

a)Kortikosteroidler: Anti-inflamatuvar, antiproliferatif, immũnsũpresif ve vazokonstrũktif etkileri vardır. Lokalize ve hafif hastalıkta ilk sećenek tedavidir. Kısa sũreli kullanımda gũvenli tedavi bir tedavi sećeneđi olmakla beraber uzun sũreli kullanımda atrofi, hipertrikoz, stria oluŐumu, telenjektazi, hipopigmentasyon gibi yan etkiler ortaya ćıkar. Yũz ve kıvrım bŐlgeleri gibi yan etki riskinin yũksek olduđu bŐlgelerde daha dũŐuk potentli kortikosteroidler tercih edilmelidir[77,79].

b)Vitamin D Analogları: D vitamini reseptŐrlerine bağlanarak keratinosit proliferasyonunu inhibe ederek farklılaŐmayı normal seyrine ćevirir. Kalsipotriol, kalsitriol ve takalsitol, topikal kortikosteroidlerle birlikte lokalize, hafif Őiddette psoriasis tedavisindeki ilk basamak tedavilerdir. Kombine kullanımı etkinliğini arttırırken kortikosteroidlerin yan etkisini de azaltır. Őlkemizde bulunan tek vitamin D analogu, kalsipotrioldũr[77,79].

c)KalsinŐrin inhibitörleri: Topikal takrolimus ve pimekrolimus psoriasis patogenezindeki başta IL-2 olmak ũzere inflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılayarak etki gŐsterirler. Plak psoriasis'e etkileri sınırlı olmakla birlikte esas olarak yũz ve kıvrım bŐlgeleri gibi atrofi riski yũksek alanlarda kullanılmaktadır. Yan etkileri kaŐıntı ve irrtasyondur[79].

d)Tazaroten: Topikal bir retinoid olan tazoreten keratinosit farklılaŐmasını normalleŐtirip hiperproliferasyonu sınırlandırır ve inflamatuvar belirtećlerin salınımını azaltır. En sık yan etkisi irrtasyon olup kortikosteroidle kombine kullanımı bu yan etkiyi azaltır. Vũcut yũzeyinin %20'sinden fazlasında uygulanmamalıdır[77,79].

2.1.8.2 Fototerapi Yöntemleri

Ultraviyole(UV) radyasyonu veren floresan lambalar ile yapılan, topikal tedaviye dirençli veya lezyon yaygınlığı nedeniyle topikal tedavi kullanamayan hastalarda kullanılan tedavilerdir. Antiproliferatif, anti-inflamatuvar, immünsüpresif ve immünmodülatör etkileri vardır. Psoriasis tedavisinde kullanılan fototerapi yöntemleri psoralenli UVA(PUVA) ve UVB (290-320nm) fototerapileridir[80].

Ultraviyole B fototerapisi: Kullanılan dalga boyuna göre dar bant UVB (311-313 nm), geniş band UVB (290-320 nm) olmak üzere 2'ye ayrılır, db-UVB daha sıklıkla kullanılan tedavidir. Psoriasisde birinci basamak fototerapi yöntemi olarak dar bant UVB önerilmektedir. Özellikle guttat psoriasis ve ince plak psoriasisde iyi yanıt vermektedir. Çocuklarda gebelerde, emzirenlerde, hepatik-renal yetmezliği olanlarda kullanılabilir. Psoralen gibi herhangi bir madde kullanımı gerektirmediğinden sistemik toksisitesi yoktur. Topikal tedaviler ve retinoidlerle kombine edilebilir. Genellikle 20-25 seans sonra (2-3/hafta) belirgin düzelme ortaya çıkar[77,81].

Psoralenli Ultraviyole A (PUVA) Fotokemoterapisi: Fototoksik bir madde olan psoralenin oral veya topikal yolla kullanılması sonrasında UVA (320-400 nm) ışınlarına maruz bırakılma şeklinde uygulanmaktadır. Psoriasis tedavisinde erişkin, topikal tedavilere ve dar bant UVB'ye dirençli kronik plak tip psoriasisli hastalarda, diğer sistemik tedaviler ve biyolojik ajanlardan önce bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Monoterapi veya diğer tedavilerle kombine şekilde kullanılabilir. Tedavi sonrasında 24 saate kadar göz korunması yapılmalıdır. Genellikle ilk ay içinde yanıt alınmaya başlanır. Her bir tedavi siklusunda 20-30 seans uygulanarak yaşam boyu ihtiyaç duyulduğunda (4-5 kez) yapılabilir[77,82].

2.1.8.3 Sistemik Tedaviler

Geleneksel tedaviler ve biyolojik tedaviler olarak 2'ye ayrılabilir.

2.1.8.3.1 Geleneksel tedaviler

a) Asitretin: Sistemik bir retinoid olan asitretin etkisini keratinosit proliferasyonunu baskılayıp diferansiyasyonunu sağlayarak, VEGF yapımını ve polimorfonükleerlerin kemotaksisi baskılayarak, T lenfosit yanıtlarını düzenleyerek gösterir. Püstüler psoriasisde ilk seçenek olurken, plak tip psoriasisde etkisi yavaş başladığı ve daha az etkili bulunduğu için diğer tedavilere kombine kullanım önerilmektedir. Doz olarak 10-50 mg/gün kullanımı önerilmektedir. Kombinasyon tedavilerinde etkinlik artacağı

için önerilen doz 10- 25 mg/gündür. Yüksek doz kullanımlarında etkinlik sınırlı kalmakla birlikte yan etki artmaktadır. En sık yan etkileri; keilit, konjonktivit, deri kuruluğu, saç dökülmesi, serum lipitlerinde ve karaciğer fonksiyon testlerinde artıştır. Teratojendir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda dikkatli kullanılmalı ilaç kesilmesinden sonra 3 yıl süreyle kontrasepsiyon uygulanmalıdır. Asitretin diğer sistemik ajanların aksine immünsüpresif ve sitotoksik değildir[77,83,84].

b) Metotreksat: Tedaviye dirençli, orta-şiddetli plak psoriasis, püstüler, eritrodermik formlar ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılabilen metotreksat, bir folik asit analogudur. Dihidrofolat redüktaza bağlanarak hücre proliferasyonu azaltırken, 5-aminoimidazole 4-carboxamide ribonükleotide transformilaz enzimini inhibe ederek lenfosit proliferasyonu, IL-1, IL-22, interferon- γ ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını, polimorfonükleer hücrelerden serbest radikal oluşumunu, nötrofil kemotaksisini baskılayarak anti-inflamatuvar etki oluşturur. Ortalama kullanım dozu 10-15 mg/haftadır. Maksimal doz 30 mg/ haftadır. Başlıca stomatit, hematolojik, gastrointestinal problemlere (bulantı, kusma, mide rahatsızlığı vb.) neden olmaktadır. Hepatotoksik, teratojen ve immünsüpresiftir. İlâveten akut ve kronik pnömonitis ve akciğer fibrozisine neden olabilmektedir. İlaç kullanımından sonra yapılan folik asit desteği yan etkileri azaltmakla birlikte etkinliği azaltmadığı bildirilmiştir. Hepatik hasarın değerlendirilmesinde karaciğer biyosisi altın standart olarak kabul edilir ancak invaziv bir işlemdir. Prokollajen III propeptid ölçümü ve transient elastografi de hepatik hasara takibinde ve değerlendirilmesinde kullanılan diğer non-invaziv yöntemlerdir[77,85].

c) Siklosporin: T hücrelerinden başta IL-2 olmak üzere sitokin salınımını inhibe ederek etki gösterir. Hızlı etkilidir. 2,5-5 mg/kg/gün doz aralığında kullanılır. İmmünsüpresif bir ilaç olup hipertansiyon, nefrotoksisite, hiperkalemi, hipomagnezemi, hiperürisemi, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, hiperlipidemi, hipertrikoz, parestezi gelişimi gibi yan etkileri vardır. Yan etkileri nedeniyle aralıklı tedavi önerilmekte olup 2 yıldan uzun süreli kullanılmamalıdır[84,86].

2.1.8.3.2 Biyolojik Ajan Tedavileri

Biyolojik ajanlar; geleneksel tedaviler ve fototerapiye yanıt vermeyen, tolere edemeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu orta ve şiddetli plak psoriasis, stabil olmayan psoriasis ve psoriatik artrit hastalarında kullanılan tedavilerdir.

Patogenezdeki sorumlu inflamatuvar sitokinleri hedefleyen tedaviler olup son yıllarda patogenezin daha da anlaşılması ile yeni biyolojik tedaviler de geliştirilmiştir.

Aktif enfeksiyonlar, aktif tüberküloz, immünoşüpresif tedavi kullanmak, malignite varlığı, demiyelinizan hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği kontrendikasyonları arasındadır[87].

a) TNF- α İnhibitörleri

Etanersept; TNF- α 'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini yarışmacı olarak baskılayan rekombinant insan reseptör füzyon proteindir. TNF- α aracılı hücresel yanıtı engelleyerek TNF- α 'nın etkilediği diğer proinflamatuvar sitokinlerin aktivitelerini düzenler. Önerilen kullanım şekli ilk 12 haftada, haftada 2 defa 50 mg subkutan(sc) sonrasında PASI75 yanıtı elde edilmişse haftada bir 50 mg sc uygulamadır[88].

İnfliksımab; Çözünür ve membrana bağlı TNF- α 'ya bağlanarak etkisini nötralize eden şimerik (fare/insan) monoklonal IgG1 antikordur. 0, 2. ve 6. haftalarda ve ardından her 8 haftada bir 5 mg/kg dozda infüzyon şeklinde uygulanır[89,90].

Adalimumab; Çözünür ve membrana bağlı TNF- α 'ya bağlanarak etkisini nötralize eden saf insan monoklonal IgG1 antikordur. 80 mg subkutan olan yükleme dozunun ardından bir hafta sonra 40 mg ve daha sonra iki haftada bir 40 mg subkutan uygulama yoluyla kullanılır[89,91].

Sertolizumab; TNF- α 'ya karşı olan insan monoklonal antikorum, Fab parçasının polietilen glikol ile pegilize edilmesiyle elde edilen rekombinant anti-TNF- α ajanıdır. Hem çözünür hem de membrana bağlı TNF- α 'yı inhibe eder. 2018 yılında orta ve şiddetli plak tip psoriasis tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. Kullanımı her biri 200 mg'lık iki subkutan enjeksiyon şeklinde iki haftada bir 400 mg'dır. 90 kilonun altındaki hastalarda başlangıçta, 2. ve 4. haftalarda uygulanan 400 mg'lık indüksiyon dozlarının ardından iki haftada bir 200 mg şeklinde tedaviye devam edilebilir[92].

b) IL-12 / IL-23 İnhibitörleri

Ustekinumab; IL-23 ve IL-12 arasında paylaşılan p40 alt birimini bağlayarak IL-12 ve IL-23'ü bloke eden insan IgG1 tipi monoklonal antikordur. Doz kiloya bağlıdır. 100 kg altı hastalar için 45 mg, 100 kg üzeri hastalar için 90 mg dozunda kullanılır.

0. ve 4. haftalarda bir enjeksiyon, sonrasında 12 haftada bir enjeksiyon subkutan olarak uygulanır[92].

c) IL-17 İnhibitörleri

Sekukinumab; IL-17A' yı selektif olarak inhibe eden insan IgG1 monoklonal antikorudur. Önerilen doz subkutan enjeksiyon yoluyla 300 mg olup, başlangıçta ve sonrasındaki ilk ay haftada bir olmak üzere 5 kez uygulandıktan sonra ise aylık dozlarla devam edilir. Her 300 mg doz, 150 mg' lık iki subkutan enjeksiyon halinde verilir[93,94].

İksekizumab; IL-17A' yı selektif olarak inhibe eden insan IgG4 monoklonal antikorudur. Subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Önerilen doz, başlangıçta 160 mg yükleme dozunun ardından, 3 ay süreyle 2 haftada bir kez uygulanan 80 mg ve sonrasında aylık 80 mg şeklindedir[94].

Brodalumab; IL-17A reseptörüne karşı geliştirilen monoklonal antikor olup IL-17A, IL-17F ve diğer IL-17 izoformlarının aktivasyonunu engeller. Önerilen doz haftada bir 3 hafta boyunca 210 mg, ardından 2 haftada bir 210 mg subkutan enjeksiyon şeklindedir[95].

d) Selektif IL-23 İnhibitörleri

Guselkumab: IL-23' ün p19 alt birimine bağlanarak IL-23'ün hücreler yüzeyindeki reseptörüne bağlanması engelleyen humanize IgG1λ izotipinde monoklonal bir antikordur. Önerilen kullanımı; başlangıçta, 4. haftada ve sonrasında her 8 haftada bir 100 mg sc uygulama şeklindedir.

Tildrakizumab: IL-23' ün p19 alt birimine bağlanarak IL-23ü selektif olarak inhibe eden humanize monoklonal IgG1κ antikordur. Önerilen kullanımı; başlangıçta, 4.haftada ve sonrasında her 12 haftada bir 100 mg sc uygulama şeklindedir.

Risankizumab: IL-23' ün p19 alt birimine bağlanarak IL-23'ün IL-23 reseptörüne bağlanmasını engelleyen humanize IgG1 monoklonal antikorudur. Önerilen kullanımı; başlangıçta, 4. haftada ve sonrasında her 12 haftada bir 150 mg sc uygulama şeklindedir[96].

2.1.9 Psoriasis ve Komorbiditeler

Birkaç dekat öncesine kadar deriye sınırlı bir hastalık olarak düşünülen psoriasis, günümüzde artık multisistemik inflamatuvar bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Hastalarının %73'ünde en az bir komorbiditenin eşlik ettiğine inanılmaktadır[2]. Psoriasise eşlik eden başta psoriatik artrit, metabolik sendrom, obezite, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kronik renal hastalıklar, karaciğer hastalıkları, enfeksiyonlar, psikiyatrik hastalıklar, KOAH gibi çok sayıda hastalık bildirilmiştir[2,72,97,98].

Psoriasis hastalarındaki komorbid hastalıkların patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte ortak inflamatuvar yolaklar ve hücrel mediyatörler, genetik yatkınlık, ortak risk faktörleri gibi etkenlerin etkisiyle oluştuğu varsayılan hipotezler arasındadır[3].

2.1.9.1 Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit, psoriasisle ilişkili oldukça heterojen genellikle seronegatif kronik inflamatuvar spondiloartrittir[72]. Psoriasis hastalarında %6-42 aralığında görülebildiği bildirilmiştir[3]. Artrit başlangıcı kutanöz lezyonlardan önce, sonra veya eş zamanlı olarak görülebilir. Hastaların %75'inde deri tutulumundan sonra ortaya çıkarken, %15'inde önce görülür. Yaklaşık %10 hastada her iki tutulum eş zamanlı olarak görülür. PsA'li kişilerin yaklaşık %90'nında tırnak tutulumu da eşlik etmektedir[72]. En sık distal interfalangial eklemler, diğer küçük eklemler ve sakroiliak eklem tutulur. Moll ve Wright sınıflandırmasına göre asimetrik oligoartriküler, simetrik poliartiküler, distal interfalangeal, artrit mutilans ve spondiloartropatik olmak üzere 5 klinik tipi tanımlanmıştır. En sık görülen klinik tip PsA'lilerin %70'inde görülen asimetrik oligoartriküler tip olup, el ve ayakların distal ve proksimal interfalangial, ayakların metatarsofalangial eklemleri tutulur[99]. 2006 yılında PsA çalışma grubu tarafından PsA için sınıflandırma kriterleri(CASPAR) oluşturulmuştur. İnflamatuvar eklem değişikliğine (eklem, omurga veya entezal) ek olarak mevcut psoriasis bulgusu, psoriasis hikayesi, ailede psoriasis hikayesi, psoriatik tırnak distrofisi, negatif romatoid faktör, daktilit bulgusu veya hikayesi ve eklem çevrelerinde yeni kemik oluşumu kriterleri arasında mevcut psoriasis bulgusu 2 puan diğerleri 1 puan olacak şekilde puanlama yapıldığında 3 veya 3'ten fazla skorun PsA tanısını yüksek oranda destekleyeceği bildirilmiştir[100].

2.1.9.2 Psoriasis ve Kardiyometabolik Hastalıklar

Kardiyometabolik hastalıklar psoriasis hastalarında özellikle de şiddetli psoriasis hastalarında daha sıklıkla görülmektedir. Metabolik sendrom veya onun bileşenlerinden olan hipertansiyon, dislipidemi, santral obezite, kan şekeri yüksekliği ayrı ayrı olmak üzere psoriasisli hastalarda daha yüksek sıklıkta ortaya çıkmaktadır[101]. Psoriasis hastalarında artan diyabetes mellitus(DM) riskine ilaveten diyabetin mikro-makrovasküler komplikasyonlarının da riskinin arttığı bildirilmiştir[102]. Yapılan bir başka çalışmada ise özellikle şiddetli psoriasis hastalarında görülen diyabette medikal tedavi gereksinimlerinin daha fazla olduğu bildirilmektedir[103]. Şiddetli psoriasis hastalarında miyokard infarktüsü riskinin obezite, hipertansiyon, diyabet, dislipidemiden bağımsız olarak arttığı bildirilmiştir[3]. Psoriasisteki kronik Th1 ve Th17 inflamasyonunun obezite, diyabet, ateroskleroz, tromboz gibi durumların gelişiminde potansiyel bir etkiye sahip olduğu öte yandan bu durumlarda artan inflamatuvar mediyatör ve hormonların da psoriasis gelişimini ve şiddetinin artışı etkileyebileceği bildirilmektedir[104].

2.1.9.3 Psoriasis ve Gastrointestinal Hastalıklar

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları özellikle de Crohn hastalığı psoriasis ile beraberlik gösterebilmektedir. Crohn hastalarında psoriasis ortaya çıkma riskinin 7 kat, psoriasis hastalarında Crohn hastalığı görülme riskinin 2.9 kat arttığı bildirilmiştir. Her iki hastalık beraber görüldüğü durumlarda da seronegatif artrit, tiroidit, diyabet, lenfoma gibi ilave komorbidite görülme oranı yalnız psoriasis olan hastalara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. İBH ve psoriasis ilişkisinin ortak genetik ve inflamatuvar yollarla oluştuğu düşünülmektedir[72].

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının(NAYKH) psoriasis hastalarında daha sık görüldüğü bu sıklığın hastalık şiddeti arttıkça daha da fazlaştığı bildirilmektedir. İlaveten psoriasis hastalarında görülen NAYKH'nın psoriasis olmayan kişilerde görülen NAYKH'na göre daha yüksek riskle non-alkolik steatohepatit ve siroza ilerleyebileceği de bildirilmiştir[105,106].

2.1.9.4 Psoriasis ve Kronik Böbrek Hastalıkları

Orta-şiddetli psoriasisin kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek hastalığı açısından bağımsız bir risk faktörü olabileceği ve bu riskin hastalık şiddeti ile ilişkili olarak arttığı bildirilmektedir[107].

2.1.9.5 Psoriasis ve Enfeksiyonlar

Streptokokal farenjit ve HIV enfeksiyonu başta olmak üzere enfeksiyonların psoriasis tetikleyen ve alevlenen faktörler arasında olduğu yapılan birçok çalışma ile bildirilmiştir[33,65]. Öte yandan psoriasis hastalarında başta solunum sistemi, abdominal ve deri enfeksiyonları olmak üzere hastaneye yatış gerektirecek ciddi enfeksiyonların da topluma göre daha fazla görüldüğü ve psoriasis şiddeti arttıkça enfeksiyöz hastalık görülme riskinin de arttığı bildirilmektedir[108]. Kao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 14,022 psoriasis, 14,022 psoriasis olmayan hastanın 3 yıl boyunca yapılan takiplerinde psoriasis hastalarında hastaneye yatış gerektiren pnömoni riskinin psoriasis olmayanlara göre 1.5 kat daha fazla olduğu ve bu riskin psoriasis şiddeti arttıkça daha arttığı bildirilmiştir[5].

2.1.9.6 Psoriasis ve Psikiyatrik Hastalıklar

Psoriasis hastaların fiziksel ve ruhsal sağlıklarını etkileyen bir hastalıktır. 149 998 psoriasis 766,950 psoriasis olmayan kişinin değerlendirildiği toplum temelli bir çalışmada psoriasis hastalarında depresyon, anksiyete ve suicidal düşünce riskinin daha fazla olduğu ve şiddetli psoriasis hastalarındaki depresyon riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir[109].

2.1.9.7 Psoriasis ve Solunum Sistemi Hastalıkları

Son yıllarda yapılan çalışmalarda psoriasis hastalarında astım, pnömoni ve KOAH gibi solunum sistemi hastalıklarının da normal popülasyona göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir[5-7]. Artan verilerle birlikte KOAH psoriasis ile ilişkili yeni bir komorbidite olarak kabul edilmektedir[2,7,72].

KOAH toplumun %10'unu etkileyen, başta sigara olmak üzere zararlı gaz ve partiküllere bağlı olarak ortaya çıkan anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkili persistant ve progresif hava akımı kısıtlılığı ile karakterize önlenebilir ve tedavi edilebilir kronik bir hastalıktır. KOAH'lı hastalardaki hava akımı kısıtlılığı katkıları kişiden kişiye göre değişken olmakla birlikte hava yollarındaki artan kalınlık, daralma (kronik obstrüktif bronşit) ve alveol duvarında meydana gelen destrüksiyon (amfizem) sonucunda ortaya çıkmaktadır[110]. KOAH tanısı, hava yolu obstrüksiyonu varlığının solunum fonksiyon testleri ile gösterilmesiyle konulmaktadır. Postbronkodilatör ölçümde birinci saniyede zorlu ekspiratuvar hacim (FEV₁)/zorlu vital kapasite (FVC) oranının %70'in altında olması tanı koydurucudur[111].

Chiang ve arkadaşları 2096 psoriasis 8384 kontrol hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında psoriasis hastalarında KOAH riskinin 2.35 kat arttığını, bu riskin şiddetli psoriasis hastalarında daha fazla (2.81 kat) olduğunu ve özellikle erkeklerde kadınlara göre, 50 yaş üzeri hastalarda 50 yaş altı hastalara göre daha yüksek risk saptandıklarını bildirmişlerdir[7]. Ungprasert ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde psoriasisli hastalarda KOAH gelişme riskinin 1.45 kat arttığı bildirilmiştir[112]. Li ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka meta-analizde psoriasisli hastalarda KOAH gelişme riskinin 1.9 kat daha fazla olduğu ve bu riskin psoriasis şiddeti artıkça daha fazla arttığı (OR=2,15) bildirilmiştir[113]. Psoriasis hastalarındaki artmış bulunan KOAH sıklığını nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte birkaç potansiyel mekanizma önerilmektedir. İlk olarak sigara, obezite, fiziksel inaktivite gibi her iki hastalık için de ortak risk faktörlerinin varlığından kaynaklı olabileceği düşünülmeyle birlikte önerilen diğer bir mekanizma ise her iki hastalığın patogeneğinde rol oynayan ortak inflamatuvar sitokinler ve hücrel mediyatörlerdir[7,8].

2.2 Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri(SFT) akciğer hastalıkların tanı ve takibinde sıklıkla kullanılan noninvazif, standartları belirlenmiş objektif testlerdir[114,115]. Solunum fonksiyonun başlıca komponentleri olan; ventilasyon, perfüzyon, difüzyon ve solunum kontrolünü farklı test metodları ile ölçmek mümkündür[115].

2.2.1 Spirometri

En yaygın kullanılan SFT, ventilasyon sırasında oluşan akım ya da volüm değişikliklerinin ölçüldüğü spirometri'dir[116]. Spirometre olarak adlandırılan cihazlarla yapılır.

Akciğer volümleri statik ve dinamik volümler olmak üzere 2'ye ayrılır. Dinamik akciğer volümleri ve akım hızları ölçümünde spirometre kullanılır.

a. Statik Akciğer Volümleri

Tidal volüm (TV): İstirahat sırasında inspire veya ekspire edilen hava volümüdür.

İnspiratuvar rezerv volüm(IRV): Normal inspirasyondan sonra derin inspirasyonla alınabilen ek hava volümüdür.

İnspiratuvar kapasite (IC): Normal ekspirasyonun bitiminden itibaren derin inspirasyonla alınan maksimum hava volümüdür.

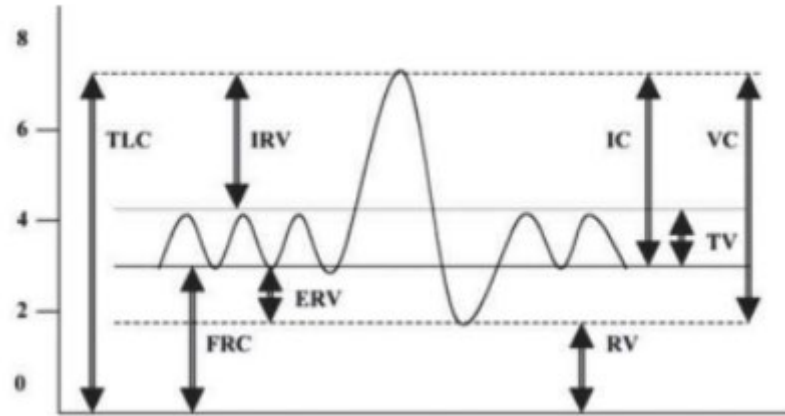
Total akciğer kapasitesi(TLC): Maksimum inspirasyon sonunda akciğerlerde bulunan hava volümüdür. Akciğerlerdeki en büyük hava kapasitedir. "TLC= RV + IVC veya TLC= FRC + IC" formüllerinden hesaplanabilir.

Vital kapasite (VC): Total akciğer kapasitesine kadar derin inspirasyon yapıldıktan sonra derin ekspirasyonla dışarı atılan maksimum hava volümüdür.

Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC): Normal ekspirasyonun sonunda akciğerlerde bulunan hava volümüdür.

Ekspiratuvar rezerv volüm (ERV): Normal ekspirasyon sonu seviyeden itibaren derin ekspirasyonla dışarı atılan hava volümüdür.

Rezidüel volüm (RV): Maksimum ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava volümüdür. Statik akciğer volümlerinden TLC, FRC ve RV spirometre ile ölçülemeyen hacimlerdir, ölçümleri için gaz dilüsyon yöntemleri ya da vücut pletismografisi kullanılır[117].



Şekil 2.2 : Statik Akciğer Volümleri [117]

b. Dinamik Akciğer Volümleri ve Zorlu Solunum Akım Hızları

Normal tidal solunum sonrasında maksimum ve derin bir inspirasyon ile total akciğer kapasitesine ulaşıp ve sonrasında zorlu ve hızlı ekspiratuvar manevra (FVC manevrası) ile rezidual volüme kadar olan hava çıkarılırken oluşan akım ya da volüm

değişiklikleri zamanın türevi olarak ölçülür[114,116,118]. Elde edilen spirometrik ölçümler akım-volüm veya volüm-zaman eğrileri ile değerlendirilir[114].

Zorlu vital kapasite (FVC): Normal tidal soluk sonrasında alınan derin bir inspirasyondan sonra zorlu, derin ve hızlı ekspirasyonla dışarı atılan hava volümüdür. Normal sağlıklı kişilerde FVC, vital kapasiteye eşittir ve akciğerlerdeki hava zorlu FVC manevrası sırasında 2-3 saniyede boşaltılırken KOAH, astım gibi obstrüktif hastalıklarda bu süre 10-15 saniyeye kadar uzayabilir[114]. Restriktif akciğer hastalıklarında azalır[119]. Hem volüm-zaman hem de akım-volüm eğrileri ile ölçülebilir.

Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm (FEV₁): Derin inspirasyonun ardından, zorlu ve hızlı ekspirasyonun birinci saniyesinde ekspire edilen hava volümüdür. Efor bağımlıdır. Büyük havayollarını yansıtan bir parametre olup havayolu obstrüksiyonunda azalır. Restriktif tip solunum fonksiyon bozukluklarında FVC'nin azalmasına ile ilişkili olarak FEV₁ değerinde de azalma görülür. Yaşla birlikte FEV₁ değerinde normal olarak azalma beklenir. Bu azalma sigara içen kişilerde daha belirgin şekildedir. Havayolu obstrüksiyonunun değerlendirilmesinin yanı sıra obstrüksiyonun derecelendirilmesinde de sıklıkla kullanılan bir parametredir. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında (KOAH) hava akımı kısıtlılığını derecelendirmede bronkodilatör sonrası ölçülen FEV₁ değerinin kullanılması önerilmektedir[120].

Tiffeneau değeri (FEV₁/FVC): Obstrüksiyon varlığını saptamada kullanılan bir parametredir. Sağlıklı kişilerde normal değeri %70-80'dir. Yaşla birlikte FEV₁'in, FVC'ye göre daha hızlı düşmesine bağlı olarak oran azalır. Obstrüksiyon varlığı için KOAH'ta FEV₁/FVC<70, astımda FEV₁/FVC<75 değeri kullanılmaktadır[116].

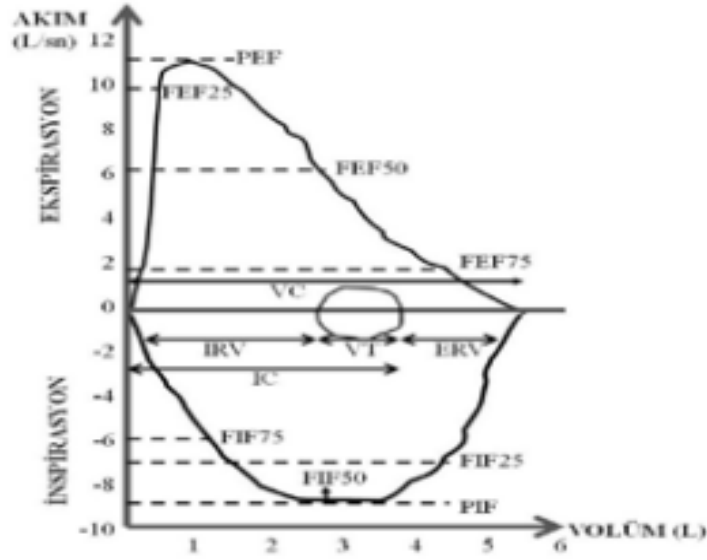
Maksimal ekspirasyon ortası akım hızı (FEF₂₅₋₇₅): Zorlu ekspirasyonun %25 ile 75'i arasındaki akım hızıdır. Efor bağımsızdır. Küçük hava yollarını yansıtan bir parametredir. Yaşla birlikte azalır. Obstrüktif hastalıkların erken döneminde, FEV₁ ve FVC normal iken FEF₂₅₋₇₅'de düşme saptanabilir[116,121].

Tepe Akım Hızı (PEF): FVC manevrasının en erken döneminde ölçülen maksimal ekspiratuvar akım hızıdır. Efor bağımlıdır. Sağlıklı kişilerde, trakea, ana bronşlar gibi santral hava yollarını ve ekspiratuvar kas gücünü gösteren bir parametredir.

Değişkenliği yüksektir. Astım tanı ve takibinde PEF takip değerleri kullanılabilir[116].

2.2.1.1 Spirometrik Değerlendirme

Bir spirometrik testin değerlendirilmeye alınabilmesi için tanımlanmış olan yapılaş standartlarına, kabul edilebilirlik, tekrar edilebilirlik kriterlerine uygun olarak yapılmış olması gerekmektedir[122]. Spirometrik değerlendirmede ilk olarak akım-volüm halkası değerlendirilmelidir(Şekil 2.2). Bu halka sayesinde test sırasında hastanın uyumu görülebilmekte ve obstrüktif, restriktif patolojiler ayırt edilebilmektedir[115].



Şekil 2.3 : Akım volüm halkası[116]

SFT sonuçları ölçümün yapıldığı ırktaki sağlıklı, sigara içmeyen çok sayıda kişinin değerlendirilmesi sonucunda yaş, cinsiyet, boy, ağırlık gibi değişkenlere göre olması beklenen referans değerlerle karşılaştırılır ve ölçülen solunum fonksiyon parametresi, beklenenin yüzdesi olarak ifade edilmektedir[116].

Spirometrik değerlendirme ile 3 paternde solunum fonksiyon bozukluğu tespit edilir.

a)Obstrüktif patern: Hava yollarının herhangi bir bölümündeki hava akım hızının azalması karakterizedir. KOAH, bronşiyal astım, kistik fibrozis, yukarı hava yolları obstrüksiyonu bu paterne neden olur. Başlıca FEV₁, FVC, FEV₁/FVC parametrelerinde patolojiler görülür. FEV₁'deki azalma en temel patoloji olup obstrüksiyon şiddetini belirler. FVC'de azalabilir veya normal kalabilir. FEV₁/FVC oranı ise azalmıştır. Orta ve küçük havayollarındaki hava akımını gösteren bir

parametre olan FEF_{25-75} erken dönem obstrüksiyonları göstermede anlamlı olabilmektedir[114,116].

b)Restriktif patern: Akciğer ekspansiyonunda azalma ve total akciğer kapasitesinde azalma ile karakterizedir. Pulmoner veya ekstrapulmoner nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Başlıca akciğer volümlerinde azalma olmakla birlikte FVC ve onunla orantılı olarak FEV_1 de azalır. Bu nedenle FEV_1/FVC normal veya artmıştır[116,118].

c)Mikst patern: Hem obstrüktif hem de restriktif özelliklerin beraber görüldüğü solunum fonksiyon bozukluğu paternidir. Bronşiektazi, sarkoidoz gibi havayolu obstrüksiyonu ve akciğer fibrozisinin bir arada görüldüğü bazı hastalıklarda veya obstrüksiyona ve restriksiyona yol açan hastalıkların birlikte bulunduğu durumlarda görülebilir.

2.2.2 Karbonmonoksit Difüzyon Testi

Solunum fonksiyonun komponentlerinden biri olan difüzyon, alveolokapiller membrandaki O_2 ve CO_2 geçişidir. Gazların parsiyel basınç farkına göre gerçekleşir. Difüzyon kapasitesi ölçümünde hemoglobine bağlanma oranı oksijenden 210 kat daha fazla olan, kanda çözünürlüğü yüksek olan ve venöz kanda bulunmayan karbonmonoksit(CO) kullanılır[123].

Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi(DLCO): İnterstisyel, obstrüktif ve vasküler akciğer hastalıklarının tanı ve takibinde önemli bilgiler sağlar. DLCO ölçümünde farklı yöntemler kullanılabilmeyle birlikte en sık tek soluk yöntemidir. Bu yöntemde hasta önce rezidüel volüm düzeyine kadar ekspirasyon yaptıktan sonra, sistemde bulunan gaz karışımından TLC düzeyine kadar hızlı bir şekilde inspirasyon yapar ve 10 saniye kadar bekleme süresi sonrasında tam olarak ekspirasyon ile akciğerlerdeki havayı boşaltır. İnspire ve ekspire edilen havadaki CO konsantrasyonları analiz edilerek DLCO ölçümü yapılır. Ölçümler, sağlıklı populasyonlarda yapılan ölçümlerle oluşturulan referans değerler ile kıyaslanarak değerlendirilmektedir[124].

DLCO sigara ve alkol kullanımı, hemoglobin düzeyi, vücut pozisyonu ve egzersiz, inspirasyon ve ekspirasyon manevraları, yükseklik, oksijen konsantrasyonu, akciğer volümleri, diüurnal değişiklikler, menstrüel siklus gibi birçok faktörden etkilenebilen bir parametredir. Hemoglobin(Hb) düzeyi düşük olduğunda DLCO daha düşük hesaplanırken, yüksek olduğunda DLCO daha yüksek olarak hesaplanır. Bu nedenle

ölçülen DLCO değerleri kişilerin Hb düzeylerine göre düzeltilmesi gerekmektedir (DLCOadj)[123].

Alveoler volüme göre düzeltilmiş DLCO(DLCO/VA): Belirli bir volümde alveoler CO alım verimliliğini yansıtan bir parametredir. Akciğer volümlerinde azalma olduğunda DLCO daha düşük olarak hesaplanmaktadır. Bu düşüklük CO'nın kana geçişi azaldığından değil, inspire edilen CO volümü azaldığından ve dolayısıyla absorbe edilen CO miktarı azaldığından dolayıdır. Ancak DLCO ile VA arasındaki ilişki doğrusal bir ilişki değildir[124].

2.2.2.1 Karbonmonoksit Difüzyon Testi Değerlendirilmesi

Testin değerlendirilmeye alınabilmesi için tanımlanmış olan yapılaş standartlarına, kabul edilebilirlik, tekrar edilebilirlik kriterlerine uygun olarak yapılmış olması gerekmektedir[124]. Ölçülen DLCO değerinin, beklenenin %81-140'ı olması normal sayılır. Yüzde 61- 80 olduğunda hafif, %42-60'ı olduğunda orta, % 40'ın altında olduğunda ise ileri derecede azalma olduğu kabul edilir.

DLCO polisitemi ile giden hastalıklarda, alveolar hemorajilerde ve pulmoner kan akımının arttığı durumlarda beklenenden yüksek bulunur. Astımda ise difüzyon testi genelde normal bulunurken, ataklarda DLCO'da artış görülebilir[125]. Obezite, yatar pozisyon, egzersiz gibi durumlarda artan pulmoner kan akımı nedeniyle DLCO değeri yine yüksek bulunur[124].

DLCO düşüklüğü difüzyon yüzey alanını azaltan veya alveolokapiller membranın kalınlaşmasına yol açan durumlarda saptanmaktadır. Amfizem, akciğer rezeksiyon cerrahisi, bronşial obstrüksiyon, multipl pulmoner emboli, anemi gibi durumlar difüzyon yüzey alanını azaltarak DLCO düşüklüğüne neden olurlar. İdiyopatik pulmoner fibrozis, asbestozis, sarkoidoz gibi akciğer parankimini etkileyen hastalıklar, metoreksat, bleomisin, nitrofurantoin, amiadoron gibi ilaçlar, konjestif kalp yetmezliği, skleroderma, sistemik lupus eritematozus gibi kollajen doku hastalıkları gibi durumlar alveolokapiller membranın kalınlaşmasına neden olarak DLCO düşüklüğüne neden olurlar. Ayrıca sigara içimi, gebelik, hafif solunum yolu enfeksiyonlarında da DLCO'da düşüklük saptanır. Obstüriktif akciğer hastalıklarında DLCO ile birlikte DLCO/VA'da da azalma görülebilirken, restriktif patolojilerde alveoler volümün azalmasının sonucu DLCO/VA sabit kalır veya artabilir[124].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul Onamı

Çalışma için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan 16.02.2021 tarihli 03/66 karar nolu etik kurul onayı alındı.(EK - 1)

3.2 Çalışma Dizaynı

Retrospektif-kesitsel olarak tasarlanan çalışmaya 2015-2016 yılları arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi dermatoloji polikliniğinde takip ve tedavi edilen psoriasis hastalarından solunum fonksiyon testi ve karbonmonoksit difüzyon testi yapılmış olan 91 hasta dahil edildi. Hastalar hafif ve orta-şiddetli psoriasis hastaları olarak 2 gruba ayrıldı. Bu ayırım yapılırken; PASI skorları, saçlı deride şiddetli tutulum, genital tutulum, avuç içi/ayak tabanı tutulumu, rekalsitran plakların varlığı ve psoriatik artrit varlığı gözönünde bulundurularak verilen sistemik tedaviler ve/veya fototerapi ile tedavi edilen psoriasis hastaları orta-şiddetli, sistemik tedavi veya fototerapi ihtiyacı olmayıp sadece topikal tedavi ile tedavi edilen hastalar hafif psoriasis olarak kabul edildi. Akciğerler üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinen ve psoriasis tedavisinde kullanılan ilaçlardan biri olan metotreksatın solunum fonksiyon parametrelerindeki olası etkilerini görebilmek ve psoriasis ile solunum fonksiyon testi ve karbonmonoksit difüzyon testi arasındaki ilişkiyi daha net olarak ortaya koyabilmek amacıyla şiddetli grupta yer alan hastalar kendi içerisinde en az 3 ay süreyle metotreksat kullanılmış olanlar ve hiç metotreksat kullanılmamış olanlar olarak 2 alt gruba ayrıldı. Her 3 gruptaki psoriasis hastalarının yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi(VKI) gibi demografik özellikleri, psoriasis başlangıç yaşı, hastalık süreleri, PASI skorları, olası psoriatik artrit ve diyabet varlığı ve kullanmakta oldukları tedaviler kaydedildi. Hafif ve orta-şiddetli psoriasis hastalarındaki solunum fonksiyon parametreleri karşılaştırılarak, hastalık şiddetinin bu parametreler üzerine etkisi ortaya kondu. SFT ve DLCO değişiklikleriyle PASI skorlarının, hastalık sürelerinin, hastalık başlangıç yaşının, psoriatik artrit, diyabetin ve metotreksat tedavisinin ilişkisi araştırıldı.

3.3 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

18-70 yaş arasında, herhangi bir solunum sistemi hastalığı tanısı veya şikayeti olmayan, sigara kullanmamış olan, VKİ<40 kg/m² olan psoriasis hastaları çalışmaya dahil edildi.

3.4 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Büyük cerrahi operasyon geçiren, herhangi bir solunum sistemi hastalığı tanısı veya şikayeti olan, sigara kullanmış veya kullanmakta olan, VKİ>40 kg/m² olan hastalar solunum fonksiyon parametreleri bu durumlardan etkilenebileceği için çalışmadan çıkarıldı. Doğru bir solunum fonksiyon testi değerlendirmesi için gerekli ilk basamak olan akım volüm eğrisi ideal olmayan ve solunum fonksiyon testlerine uyum sağlayamamış 5 hastanın spirometrik değerlendirmesi çalışmaya dahil edilmedi.

3.5 PASI Skorlarının Hesaplanması

Hastaların baş, gövde, üst ve alt ekstremitelerindeki tutulan alan yüzdeleri hesaplandı. Tutulum yüzdesi %10'dan az ise 1, %10-29 arası ise 2, %30-49 arası ise 3, %50-69 arası ise 4, %70-89 arası ise 5, %90-100 arası ise 6 puan verildi. Tutulan alanlardaki eritem(E), indurasyon(I) ve deskuamasyon(D) bulguları şiddetlerine göre hiç tutulum yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, şiddetli ise 3, çok şiddetli ise 4 puan verilerek derecelendirildi. Her bölge için ayrı ayrı bulunan toplam skor, bölgenin tutulum yüzdesi puanı ve bölgenin tutulum alanı için düzeltme faktörü katsayısı ile çarpıldı. Son olarak 4 bölgeden elde edilen skorlar toplandı ve PASI skoru elde edildi. PASI hesaplama formülü: Baş:0,1xAx(E+I+D)+Gövde:0,3xAx(E+I+D)+Üst ekstremiteler:0,2xAx(E+I+D) + Alt ekstremiteler:0,4xAx(E+I+D)

3.6 Solunum Fonksiyon Testleri ve Karbonmonoksit Difüzyon Testinin Yapılması ve Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, DLCO ve DLCO/VA değerleri kaydedildi. Değerlendirilen parametreler hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo ve ırk faktörlerine göre olması öngörülen normal değerlere oranlandı ve yüzde(%) olarak ifade edildi. Difüzyon testi değerlendirmesinde hemoglobin değerleri göz önüne alınarak düzeltme yapılmıştı. SFT ve DLCO ölçümleri Vmax Encore Sensor Medics, Carefusion, Yorba Linda, CA USA cihazı ile yapılmıştı. DLCO ölçümü için tek soluk yöntemi kullanılmıştı. FEV₁/FVC %70'den düşük olanlar obstrüktif, FEV₁/FVC oranı normal olup FVC değeri

%80'den düşük olanlar ise restriktif patern olarak değerlendirildi. Küçük hava yolu obstrüksiyonunu(KHYO) değerlendirmede kullanılan FEF₂₅₋₇₅ parametresi için kılavuzlarda farklı farklı değerler bildirilmekte olup tek bir sınır değer bildirilmemiştir[126-129]. Çalışmamızda FEF₂₅₋₇₅ düzeyi %70'den düşük olanlar KYHO olarak kabul edildi. FEF₂₅₋₇₅ ve FEV₁/FVC için 70'in diğer parametreler için 80'nin altındaki oranlar anormal kabul edildi.

3.7 İstatistiksel Analiz

Veri analizi için SPSS (versiyon 26) programı kullanıldı. Verilerin Shapiro-Wilk testi ile normal dağılım veya normal olmayan dağılımları belirlendi. Normal dağılım gösteren veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan veriler için medyan(minimum - maksimum), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Kategorik yapıdaki verilerin analizinde Ki kare testi kullanıldı. Nicel değişkenlerin ikili grup karşılaştırılmasında normal dağılıma uygunluğuna göre student-t veya Mann Whitney U testleri, ikiden fazla grup karşılaştırılmasında normal dağılıma uygunluğuna göre Kruskal-Wallis veya ANOVA testleri kullanıldı. Post Hoc test olarak Dunn ve Bonferroni testleri kullanıldı. Spearman korelasyon analizi yapıldı. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken üzerindeki etkisi lineer regresyon analizi ile incelendi. Çok değişkenli lineer regresyon modeli oluşturulurken tek değişkenli lineer regresyon sonucu bulunan p değeri için 0,20 üst sınır olarak belirlendi. Analiz sonucuna göre p<0,20 bulunan değişkenlerle çok değişkenli lineer regresyon analizi yapıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1 Hastalar

91 psoriasis hastasının 69'u(%75,8) kadın, 22'si(%24,2) erkekti. Yaş ortalaması 41,2±14 ve ortalama VKİ 30±6,3 kg/m² idi. Medyan PASI skoru 2,2(0-12,5) olup, PASI 74(%81,3) hastada 5'ten küçük, 12(%13,2) hastada 5-10 arasında ve 5(%5,5) hastada 10'dan büyüktü. Medyan hastalık süresi 10(1-38) yıl idi. Ortalama tanı yaşı 28±14,2 idi. Hastaların 69'u(%75,8) 40 yaş altı başlangıçlı olup Tip I psoriasis iken, 22'si(%24,2) 40 yaş üstü başlangıçlı Tip II psoriasisti. Hastaların 21'inde(%23,1) PsA eşlik ederken, 70(%76,9) hastada PsA saptanmamıştı. 10(%11) hastada DM eşlik ediyordu. Hastaların 7'si asitretin, 2'si db-uvb, 2'si db-uvb ve asitretin, 12'si metotreksat, 6'sı siklosporin,7'si etanercept, 4'ü infliksimab, 4'ü adalimumab, 4'ü ustekinumab, 1'i metotreksat ve adalimumab, 1'i metotreksat ve ustekinumab, 1'i sulfasalazin 1'i kolşisin ve 34'ü yalnızca topikal tedavi kullanırken, 5 hasta herhangi bir tedavi kullanmıyordu.

Hastaların 34'ü hafif psoriasis iken, 57'si orta-şiddetli psoriasis idi. Orta-şiddetli psoriasis grubundaki 57 hastadan 30'u en az 3 ay süreyle metotreksat kullanmışken, 27'si hiç metotreksat kullanmamıştı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından anlamlı fark saptanmadı(sırasıyla p=0,383, p=0,223, p=0,172). Medyan hastalık süresi MTX kullanan orta-şiddetli grupta 18(3-51), MTX kullanmayan orta-şiddetli grupta 8(1-33) ve hafif grupta 6,5(0-38) yıl olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0,014). MTX kullanan orta-şiddetli gruptaki ortalama tanı yaşı diğer gruplara göre daha erken olmakla birlikte gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(p=0,585). Aynı şekilde bu gruptaki 40 yaş altında tanı konan erken başlangıçlı psoriasis oranı diğer gruplara göre daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark anlamlı değildi(p=0,654). Medyan PASI skoru MTX kullanan orta-şiddetli grupta 3,6(0-12), MTX kullanmayan orta-şiddetli grupta 4,2(0,5-12,5) ve hafif grupta 0,5(0-2) idi ve PASI skoru açısından gruplar arasındaki fark anlamlıydı(p<0,001). MTX kullanan orta-şiddetli grupta 14, MTX kullanmayan orta-şiddetli grupta 7 hastada PsA eşlik ediyorken, hafif psoriasis grubunda PsA tanılı hasta yoktu, PsA açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı(p<0,001). DM eşlik eden hastaların 8'i(%80) MTX kullanan orta-şiddetli grupta yer alırken

2'si(%20) hafif psoriasis grubunda yer almaktaydı. MTX kullanmayan orta-şiddetli grupta diyabet tanılı hasta yoktu. Gruplar arasında DM eşlik etmesi bakımından anlamlı fark saptandı(p=0,002). Grupların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4-1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Psoriasis hastalarının gruplara göre demografik ve klinik özellikleri

	Orta-şiddetli psoriasis n=57		Hafif psoriasis n=34	p değeri
	MTX var n=30	MTX yok n=27		
Cinsiyet n(%)				
Erkek	8(26,7)	9(33,3)	5(14,7)	0,223
Kadın	22(73,3)	18(66,7)	29(85,3)	
Yaş (ort. ± ss)	43,9±13,4	38,8±12,1	40,7±15,7	0,383
VKİ (ort. ± ss)	32,1±6	29±6,4	28,9±6,1	0,172
PASI (med.(min-max))	3,6 (0-12)	4,2 (0,5-12,5)	0,5(0-2)	<0,001
Hastalık süresi (med.(min-max))	18(3-51)	8(1-33)	6,5(1-38)	0,014
Hastalık tanı yaşı (ort.± ss)	26,5±11,9	27,2±14,7	29,9±15,6	0,585
Tip I (n,(%))	24(80)	21(77,8)	24(70,6)	0,654
Tip II (n,(%))	6(20)	6(22,2)	10(29,4)	
PsA (+) (n(%))	14(66,7)	7(33,3)	-	<0,001
DM (+) (n(%))	8(80)	-	2(20)	0.002

* ort. ± ss: ortalama ± standart sapma

**med.(min-max): medyan(minimum-maksimum)

4.2 Solunum Fonksiyon Testi ve Karbonmonoksit Difüzyon Testi

Çalışmaya dahil edilen 91 hastanın 5'i solunum fonksiyon testine uyum sağlayamadığı için spirometrik değerlendirmeden hariç tutuldular. Spirometrik değerlendirme geriye kalan 86 hasta arasında yapılırken, karbonmonoksit difüzyon testi değerlendirmesi 91 hasta arasında yapıldı.

Solunum fonksiyon parametreleri hastaların yaş, cinsiyet, boy ve ağırlıklarına göre olması beklenen normal değerlere oranı(%) olarak ifade edildi ve ortalama ± standart sapma veya medyan(minimum-maksimum) olarak sunuldu. FEF₂₅₋₇₅ ve FEV₁/FVC için 70'in diğer parametreler için 80'nin altındaki oranlar anormal kabul edildi.

91 hastanın 53'inde(%58,2) en az 1 solunum fonksiyon parametresinde anormallik saptandı. 86 hastanın spirometrik değerlendirmesinde 21(%24,4) hastada küçük havayolu obstrüksiyonu(KHYO), 1(%1,2) hastada restriktif paternde SFT anormalliği saptandı. Büyük havayolu obstrüksiyonu hiçbir hastada saptanmadı. KHYO saptanan 21 hastanın 10'u(%35,7) MTX kullanan orta-şiddetli psoriasis, 9'u(%36) MTX kullanmayan orta-şiddetli psoriasis, 2'si(%6,1) hafif psoriasis grubunda olup gruplar arasında KHYO açısından anlamlı fark saptandı(p=0,006). Hastaların solunum fonksiyon testi sonuçları ve gruplara göre dağılımı Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2: Hastaların solunum fonksiyon testi sonuçları ve gruplara göre dağılımı.

		Orta-Şiddetli n=53				Hafif n=33		Toplam n=86		p
		MTX var n=28		MTX yok n=25		sayı %		sayı %		
		sayı	%	sayı	%					
SFT	Normal	18	64,3	16	64	30	90,9	64	74,4	0,006
	KHYO FEF ₂₅₋₇₅ <70	10	35,7	9	36	2	6,1	21	24,4	
	Restriktif					1	3	1	1,2	

91 hastanın 35'inde(%38,5) DLCO'da azalma olduğu ve 12'sinde(%13,2) DLCO/VA'da azalma olduğu görüldü. DLCO ve DLCO/VA azalması açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı(sırasıyla p=0,69, p=1). Hastaların karbonmonoksit difüzyon testi sonuçları ve gruplara göre dağılımı Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3: Hastaların karbonmonoksit difüzyon testi sonuçları ve gruplara göre dağılımı

		Orta-Şiddetli n=57				Hafif n=34		Toplam n=91		p
		MTX var n=30		MTX yok n=27		sayı %		sayı %		
		sayı	%	sayı	%					
DLCO	Normal	20	66,7	15	55,6	21	61,8	56	61,5	0,69
	Azalmış <%80	10	33,3	12	44,4	13	38,2	35	38,5	
DLCO/VA	Normal	26	86,7	23	85,2	30	88,2	79	86,8	1
	Azalmış <%80	4	13,3	4	14,8	4	11,8	12	13,2	

MTX kullanan orta-şiddetli psoriasis, MTX kullanmayan orta-şiddetli psoriasis ve hafif psoriasis gruplarındaki SFT ve DLCO değerleri karşılaştırıldığında FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla p<0,001, p=0,033, p=0,041, p=0,012). Diğer parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark yoktu (hepsi için p>0,05). Psoriasis gruplarına göre SFT ve DLCO değerleri Tablo 4.4’de verilmiştir.

Tablo 4.4: Psoriasis gruplarına göre SFT ve DLCO değerlerinin karşılaştırılması

	Orta-Şiddetli Psoriasis n=57/53		Hafif Psoriasis n=34/33	p
	MTX var n=30/28	MTX yok n=27/25		
FEV₁ (med.(min-max))	100 (86-138)	98 (87-124)	111 (78-130)	<0,001
FVC (med.(min-max))	105,5 (84-144)	105 (87-136)	111 (80-129)	0,033
FEV₁/FVC (med.(min.-max))	80 (72-91)	81 (73-98)	83 (77-94)	0,041
FEF₂₅₋₇₅ (med.(min-max))	79,5 (55-133)	77 (51-125)	89 (65-131)	0,012
PEF (med.(min-max))	89 (76-125)	90 (80-136)	96(65-139)	0,092
DLCO (ort. ± ss)	87 ± 13,8	85 ± 15,2	85,4 ± 12,1	0,844
DLCO/VA (ort. ± ss)	100,5 ± 14,8	95,2± 15	92,9±12,8	0,1

Metotreksatın parametreler üzerine etkisini daha net olarak ortaya koyabilmek için MTX kullanan orta-şiddetli psoriasis ve MTX kullanmayan orta-şiddetli psoriasis gruplarındaki demografik, klinik özellikler, SFT ve DLCO değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında DM varlığı ve medyan hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(sırasıyla p=0,005, p=0,019). Diğer demografik, klinik özelliklerde ve SFT, DLCO değerlerinin hiçbirinde anlamlı fark saptanmadı(hepsi için p>0.05). Orta-şiddetli psoriasis gruplarındaki demografik, klinik özellikler, SFT ve DLCO değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.5’te verilmiştir.

Tablo 4.5: Orta-şiddetli psoriasis gruplarındaki demografik, klinik özellikler, SFT ve DLCO değerlerinin karşılaştırılması

Orta – Şiddetli Psoriasis n=57/53			
	Mtx var n=30/28	Mtx yok n=27/25	P
Cinsiyet n(%))			
Erkek	8(26,7)	9(33,3)	
Kadın	22(73,3)	18(66,7)	0,583
Yaş (ort. ± ss)	43,9±13,4	38,8±12,1	0,141
VKİ (ort. ± ss)	32,1±6	29±6,4	0,127
DM (n(%))	8(100)	-	0,005
Hastalık süresi (med.(min-max))	18(3-51)	8(1-33)	0,019
Hastalık tanı yaşı (ort.± ss)	26,5±11,9	27,2±14,7	0,848
Tip 1 (n,(%))	24(80)	21(77,8)	0,837
Tip 2 (n,(%))	6(20)	6(22,2)	
PASI (med.(min-max))	3,6 (0-12)	4,2(0,5-12,5)	0,392
PsA (+) (n(%))	14(66,7)	7(33,3)	0,105
FEV1 (med.(min-max))	100 (86-138)	98 (87-124)	0,505
FVC (med.(min-max))	105,5 (84-144)	105 (87-136)	0,311
FEV₁/FVC (med.(min-max))	80 (72-91)	81 (73-98)	0,421
FEF₂₅₋₇₅ (med.(min-max))	79,5 (55-133)	77 (51-125)	0,709
PEF (med.(min-max))	89 (76-125)	90 (80-136)	0,568
DLCO (ort. ± ss)	87 ± 13,8	85 ± 15,2	0,611
DLCO<%80 (n(%))	10(45,5)	12(54,5)	0,390
DLCO/VA (ort. ± ss)	100,5 ± 14,8	95,2± 15	0,184
DLCO/VA<%80 (n(%))	4(50)	4(50)	1
FEF₂₅₋₇₅<70 (n(%))	10 (52,6)	9(47,4)	0,983

PASI skorları 5'ten küçük, 5 ile 10 arasında ve 10'dan büyük olan hastaların SFT ve DLCO değerleri karşılaştırıldığında çoğu parametrenin değeri PASI>10 grupta daha düşük olmasına rağmen gruplar arasında herhangi bir parametrede istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı(hepsi için p>0.05). PASI skoruna göre SFT ve DLCO verilerinin karşılaştırılması Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6: Psoriasis hastalarında SFT ve DLCO verilerinin PASI skoruna göre karşılaştırılması

	PASI<5 n=74/69	PASI 5-10 n=12	PASI>10 n=5	p
FEV1(ort. ± ss)	105,3± 11,6	104,8±13	98±12,4	0,395
FVC(ort. ± ss)	108,4±12,1	110,8±16,5	102,8±20,2	0,526
FEV ₁ /FVC(ort. ± ss)	82,8±5,4	79,6±4,7	80,8±6,9	0,145
FEF ₂₅₋₇₅ (ort. ± ss)	87,3±20,5	80,9±18,7	77,6±21,5	0,393
PEF(med.(min.-max)	93 (65-139)	93,5 (79-112)	86 (82-94)	0,248
DLCO(ort. ± ss)	85,6 ±12,8	87,6 ±19,2	85,4±8,8	0,893
DLCO/VA(ort. ± ss)	95,7± 14	98,5 ±15,7	96 ±19	0,825
DLCO<%80 (n(%))	28(80)	6(17,1)	1(2,9)	0,482
DLCO/VA<%80 (n(%))	10(83,3)	1(8,3)	1(8,3)	0,691
FEF ₂₅₋₇₅ <70(n(%))	15(71,4)	4(19)	2(9,5)	0,516

Hastaların PASI skoru ve hastalık süresi ile SFT ve DLCO değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında; PASI skoru ile FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ değerleri arasında negatif yönde anlamlı düzeyde korelasyon olduğu saptandı(sırasıyla r=-0,234, p=0,030; r= -0,225 p=0,037; r=-0,215,p= 0,047). Diğer parametreler ile PASI arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı(hepsi için p>0,05). Hastalık süresi ile hiçbir SFT ve DLCO parametresi arasında herhangi anlamlı düzeyde bir korelasyon saptanmadı(hepsi için p>0,05).(Tablo 4.7)

Tablo 4.7: PASI ve hastalık süresi ile SFT, DLCO parametreleri arasındaki korelasyon

		FVC	FEV ₁	FEV ₁ /FVC	FEF ₂₅₋₇₅	PEF	DLCO	DLCO/VA
PASI	r	-0,162	-0,234	-0,225	-0,215	-0,185	0,079	0,147
	p	0,137	0,030	0,037	0,047	0,089	0,458	0,164
	n	86	86	86	86	86	91	91
Hastalık süresi	r	0,197	0,126	-0,174	-0,073	0,079	0,113	0,059
	p	0,069	0,247	0,109	0,507	0,467	0,288	0,581
	n	86	86	86	86	86	91	91

Psoriasis başlangıç yaşı 40 yaşından küçük Tip 1 ve 40 yaşından büyük Tip 2 psoriasis hastalarının yaş, VKİ, SFT ve DLCO parametreleri karşılaştırıldığında yaş, VKİ, FEV₁/FVC ve FEF₂₅₋₇₅ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulundu(sırasıyla p=0,001, p=0,008, p=0.001, p=0,026). Ayrıca DLCO/VA değeri 80'nin altında olan 12 hastanın tamamı Tip 1 psoriasis olan grupta yer almaktaydı. Bu sonuç tip 1 ve tip 2 psoriasis grupları arasında anlamlı bir farklılık oluşturmaktadır(p=0,035). Diğer parametrelerde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı(hepsi için p>0,05). Psoriasis hastalarında hastalık başlangıç yaşına göre yaş, VKİ, SFT ve DLCO verileri Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8: Psoriasis hastalarında yaş, VKİ, SFT ve DLCO verilerinin hastalık başlangıç yaşına göre karşılaştırılması

	<40 Yaş (Tip1) n=69/67	>40 Yaş (Tip2)n=22/19	p
FEV1 (ort. ± ss)	104,2± 10,8	107±14	0,358
FVC (ort. ± ss)	107 ±12,6	113 ±14,4	0,064
FEV₁/FVC (ort. ± ss)	83,3 ±5,4	78,7 ±4,1	0,001
FEF₂₅₋₇₅ (ort. ± ss)	88,4 ±19,9	76,8 ±19,4	0,026
PEF (med.(min-max))	92(65-136)	93(85-139)	0,317
DLCO (med.(min-max))	86 (53-122)	91(63-105)	0,908
DLCO/VA (ort. ± ss)	95,5 ±15,5	97,9 ±10,3	0,509
DLCO<%80 (n(%))	25(71,4)	10(28,6)	0,439
DLCO/VA<%80 (n(%))	12(100)	0	0,035
FEF₂₅₋₇₅<70 (n(%))	13(61,9)	8(38,1)	0,067
Yaş (ort. ± ss)	36,6±12,8	55,4±6,8	0,001
VKİ (ort. ± ss)	28,9 ±5,9	33,2±6,1	0.008

PsA görülen ve PsA görülmeyen psoriasis hastaları arasındaki yaş, VKİ, SFT ve DLCO parametreleri karşılaştırıldığında yaş, VKİ, FEV₁/FVC ve FEF₂₅₋₇₅ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulundu (sırasıyla p=0,007, p=0,016, p=0,001, p=0,027). Diğer parametrelerde gruplar arasında

anlamli bir fark saptanmadı (hepsi için $p>0,05$). Psoriasis hastalarında PsA varlığına göre yaş, VKİ, PASI, SFT ve DLCO verileri Tablo 4.9’de gösterilmiştir.

Tablo 4.9: Psoriasis hastalarında yaş, VKİ, SFT ve DLCO verilerinin PsA varlığına göre karşılaştırılması

	PsA (+) n=21/20	PsA (-) n=70/66	p
FEV1(ort. ± ss)	104,6±14,2	105± 10,7	0,900
FVC(ort. ± ss)	110,9±14,4	107,7±12,8	0,331
FEV ₁ /FVC(ort. ± ss)	78,9±4,4	83,3±5,4	0,001
FEF ₂₅₋₇₅ (ort. ± ss)	77,1±19,3	88,5±19,9	0,027
PEF(med.(min-max))	91,5(82-136)	92(65-139)	0,546
DLCO(ort. ± ss)	87,2±15,8	85,4±12,8	0,603
DLCO/VA(ort. ± ss)	100±13,9	94,9±14,3	0,151
DLCO<%80 (n(%))	7(20)	28(80)	0,582
DLCO/VA<%80 (n(%))	2(16,7)	10(83,3)	0,726
FEF ₂₅₋₇₅ <70(n(%))	8(38,1)	13(61,9)	0,079
Yaş(ort. ± ss)	48,5±11	39±14,1	0.007
VKİ (ort. ± ss)	33±5,4	29,1±6,3	0.016

Diyabeti olan ve diyabeti olmayan psoriasis hastalarının yaş, VKİ, SFT ve DLCO değerleri kıyaslandığında yaş ve FEV₁/FVC oranında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulundu(sırasıyla $p=0.001$, $p=0,025$). Diğer parametrelerde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı(hepsi için $p>0,05$). Psoriasis hastalarında DM varlığına göre yaş, VKİ, SFT ve DLCO verileri Tablo 4.10’da gösterilmiştir.

Tablo 4.10:Psoriasis hastalarında yaş, VKİ, SFT ve DLCO verilerinin DM varlığına göre karşılaştırılması

	DM (+) n=10/9	DM (-) n=81/77	p
FEV1 (ort. ± ss)	106± 16,2	104,7± 11	0,972
FVC (ort. ± ss)	111,7±16,8	108±12,8	0,439
FEV₁/FVC (ort. ± ss)	78,4±3,9	82,7±5,4	0,025
FEF₂₅₋₇₅ (med.(min-max))	73(55-96)	87(51-133)	0,061
PEF (med.(min-max))	87(79-139)	93(65-136)	0,112
DLCO (ort. ± ss)	84,7±16	85,9±13,3	0,780
DLCO/VA (ort. ± ss)	100,2±13,6	95,6±14,5	0,340
DLCO<%80 (n(%))	4(11,4)	31(88,6)	1
DLCO/VA<%80 (n(%))	1(8,3)	11(91,7)	1
FEF₂₅₋₇₅<70 (n(%))	3(14,3)	18(85,7)	0,682
Yaş (ort. ± ss)	57,8±7	39,1±13,3	0.001
VKİ (ort. ± ss)	33,7±6,3	29,5±6,1	0.058

FEV₁/FVC ile yaş, tanı yaşı ve VKİ arasındaki korelasyona bakıldığında; üç parametrenin hepsi ile FEV₁/FVC arasında negatif yönde anlamlı düzeyde korelasyon saptandı(sırasıyla $r=-0,597, p=0,000$; $r=-0,399, p=0,000$; $r=-0,366, p=0,001$). Yaş, başlangıç tipi, DM, PsA, VKİ faktörlerinin FEV₁/FVC düşüklüğü üzerinde olan etkileri lineer regresyon analizi ile incelendiğinde tekli lineer regresyon analizinde tüm faktörlerin anlamlı olarak FEV₁/FVC düşüşü üzerinde etkisi saptandı(sırasıyla $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0,023$, $p=0.001$, $p<0.001$). Tek değişkenli lineer regresyonda $p<0.20$ olan değişkenlerle oluşturulan çok değişkenli lineer regresyon analizinde yalnızca yaş faktörünün FEV₁/FVC düşüklüğünde anlamlı bir etkisi olduğu saptanırken ($p<0.000$), diğer faktörlerin FEV₁/FVC düşüklüğü üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı (hepsi için $p>0,05$). (Tablo 4.11)

Tablo 4.11: Yaş, başlangıç tipi, DM, PsA, VKİ faktörlerinin FEV₁/FVC oranı üzerine etkilerinin lineer regresyon analizi ile gösterilmesi

	Tek değişkenli lineer regresyon analizi				Çok değişkenli lineer regresyon analizi			
	B	%95 GA alt sınır	%95 GA üst sınır	p	B	%95 GA alt sınır	%95 GA üst sınır	p
Yaş	-0,23	-0,30	-0,17	<0,001	-0,20	-0,29	-0,11	<0,000
Tip2	-4,26	-6,78	-1,75	0,001	-0,01	-2,69	2,68	0,788
DM	-4,26	-7,92	-0,60	0,023	0,45	-2,84	3,73	0,747
PsA	-4,29	-6,85	-1,72	0,001	-1,92	-4,18	0,34	0,066
VKİ	-0,33	-0,50	-0,17	<0,001	-0,13	-0,29	0,03	0,075

FEF₂₅₋₇₅ ile yaş, tanı yaşı ve VKİ arasındaki korelasyon bakıldığında yaş ve tanı yaşı ile FEF₂₅₋₇₅ arasında negatif yönde anlamlı düzeyde bir korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0,325$ $p=0,002$; $r=-0,222$, $p=0,040$). Yaş, başlangıç tipi, DM, PsA, VKİ faktörlerinin FEF₂₅₋₇₅ düşüklüğü üzerinde olan etkileri lineer regresyon analizi ile incelendiğinde tekli lineer regresyon analizinde DM hariç tüm faktörlerin anlamlı olarak FEV₁/FVC düşüşü üzerinde etkisi saptandı(sırasıyla $p=0,004$, $p=0,022$, $p=0,25$, $p=0,001$, $p=0,050$). Tek değişkenli lineer regresyonda $p<0,20$ olan değişkenlerle oluşturulan çok değişkenli lineer regresyon analizinde hiçbir faktörün FEF₂₅₋₇₅ düşüklüğü üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı (hepsi için $p>0,05$). (Tablo 4.12)

Tablo 4.12: Yaş, başlangıç tipi, DM, PsA, VKİ faktörlerinin FEF₂₅₋₇₅ değeri üzerine etkilerinin lineer regresyon analizi ile gösterilmesi

	Tek değişkenli lineer regresyon analizi				Çok değişkenli lineer regresyon analizi			
	B	%95 GA alt sınır	%95 GA üst sınır	p	B	%95 GA alt sınır	%95 GA üst sınır	p
Yaş	-0,44	-0,73	-0,15	0,004	-0,15	-0,55	0,26	0,361
Tip 2	-11,31	-20,97	-1,64	0,022	-7,45	-19,62	4,73	0,349
DM	-13,65	-27,38	0,07	0,051	-7,46	-22,36	7,44	0,353
PsA	-11,26	-21,10	-1,41	0,025	-6,18	-16,43	4,07	0,168
VKİ	-0,67	-1,33	-0,00	0,050	-0,15	-0,87	0,56	0,546

5. TARTIŞMA

Psoriasis toplumda ortalama %2 sıklıkla görülen kronik, immun aracılı inflamatuvar bir hastalıktır. Birkaç dekat öncesine kadar deriye sınırlı bir hastalık olarak düşünülürken günümüzde artık sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak değerlendirilmektedir[2].

Psoriasis eşlik eden başta psoriatik artrit, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kronik böbrek hastalığı olmak üzere çok sayıda kronik sistemik inflamatuvar hastalık bildirilmiştir[3,98].

Son yıllarda artan verilerle birlikte KOAH psoriasis ile ilişkili yeni bir komorbidite olarak kabul edilmektedir[2,7,112,113]. Chiang ve arkadaşları 2096 psoriasis 8384 kontrol hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında psoriasis hastalarında KOAH riskinin 2.35 kat arttığını, bu riskin şiddetli psoriasis hastalarında daha fazla (2.81 kat) olduğunu ve özellikle erkeklerde kadınlara göre, 50 yaş üzeri hastalarda 50 yaş altı hastalara göre daha yüksek risk saptandıklarını bildirmişlerdir[7]. Ungprasert ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde psoriasis hastalarında KOAH gelişme riskinin 1.45 kat arttığı bildirilmiştir[112]. Li ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka meta-analizde psoriasis hastalarında KOAH gelişme riskinin 1.9 kat daha fazla olduğu ve bu riskin psoriasis şiddeti arttıkça daha fazla arttığı(2,15 kat) bildirilmiştir[113]. Ancak bu çalışmalar veri tabularından elde edilen verilerle yapılan çalışmalar olup hastalara herhangi bir solunum fonksiyon testi uygulanmamıştır.

SFT ve DLCO solunum sistemi hastalıklarının tanı, ayırıcı tanı ve takibinde, sistemik hastalıkların akciğer üzerine etkilerinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan testlerdir. Literatürde diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit, ankilozan spondilit, juvenil idyopatik artrit gibi kronik inflamasyonla karakterize hastalıkların pulmoner fonksiyonlar üzerine etkilerinin araştırıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur[130-133].

Psoriasis hastalarında solunum fonksiyon testlerinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma vardır ve bu çalışmalarda da sadece SFT yapılmış olmakla birlikte başta hastalık şiddeti olmak üzere hastalığa ait diğer özellikler ile solunum fonksiyonları arasındaki olası ilişkiler değerlendirilmemiştir[8-10].

Biz çalışmamızda 30 MTX kullanmış orta-şiddetli psoriasis, 27 MTX kullanmamış orta-şiddetli psoriasis ve 34 hafif psoriasis olmak üzere 3 gruptaki toplam 91 hastanın DLCO, 86 hastanın SFT parametrelerini değerlendirdik ve gruplar arasındaki olası farklılıkları araştırdık. Psoriasis grupları arasında yaş, cinsiyet, VKİ indeksi açısından anlamlı fark yoktu. Medyan PASI skoru ve hastalık süresi, PsA ve DM varlığı orta-şiddetli psoriasis grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı. 21 hastada(%23,1) PsA eşlik ediyorken, 10 hastada (%11) DM eşlik ediyordu. Literatür ile uyumlu şekilde psoriasis şiddeti arttıkça eşlik eden hastalık görülme sıklığı da artmıştı[3]. Hastalarımızın 69'u (%75,8) 40 yaş altı başlangıçlı tip 1 psoriasis iken 22'u(%24,2) 40 yaş üzeri başlangıçlı tip 2 psoriasis idi. Literatür ile uyumlu olarak bizim hastalarımızın da yaklaşık %75'i 40 yaş altı başlangıçlıydı[44].

91 hastanın 53'inde (%58,2) en az 1 solunum fonksiyon parametresinde anormallik saptandı. Değerlendirilen SFT parametrelerinden FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ değerleri orta-şiddetli psoriasis gruplarında hafif psoriasis grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Literatürde bildirilen 3 çalışmada da psoriasis hastalarında bu parametrelerin en az birinde düşüklük saptanmıştı. Balcı ve arkadaşları 96 psoriasis ve 60 kontrol hastasının SFT değerlerini kıyasladıkları çalışmalarında, psoriasis hastalarda FEV₁/FVC ve FEF₂₅₋₇₅ değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmaya dahil edilen hastalar arasında aktif veya eski kullanıcı olmak üzere sigara kullanımı mevcuttur. Sigara kullanmayan hastalar arasında yapılan alt grup analizinde ise psoriasis hastalarının sadece FEV₁/FVC oranında anlamlı düşüklük olduğunu bildirmişlerdir[8]. Hansen ve arkadaşları 1173 psoriasis ve 19 249 kontrol hastasının FEV₁, FVC, FEV₁/FVC değerlerini kıyasladıkları çalışmalarında; psoriasis hastalarındaki sigara kullanımını ve VKİ'ni anlamlı olarak daha yüksek saptamakla birlikte FEV₁ ve FEV₁/FVC değerlerinde anlamlı düşüklük olduğunu bildirmişlerdir. Sigara kullanımı açısından yapılan ayarlamalar sonrasında psoriasis hastalardaki FEV₁ değerinin kontrol grubuna göre hâlâ anlamlı olarak düşük olduğunu bildirmişlerdir[9]. Saranya ve arkadaşları sigara kullanımı olmayan sadece topikal tedavi ile tedavi edilen 40 hafif psoriasisli erkek hasta ve yaş, cinsiyet ve VKİ'leri arasında anlamlı fark olmayan 40 kontrol hastası arasındaki SFT ve IL-23 değerlerini kıyasladıkları çalışmalarında gruplar arasındaki SFT değerleri ölçülen ham volüm(litre) veya akım hızı(litre/saniye) değerlerine göre kıyaslandığında FEV₁, FVC, FEF₂₅₋₇₅ ve PEF

değerlerinin psoriasisli hastalarda anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ancak çalışmaya dahil edilen psoriasis hastalarının boyları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Boy uzunluğunun SFT değerlerini etkileyen faktörlerden biri olduğu bilinmektedir[126]. Hastaların solunum fonksiyonu parametrelerini boy, ağırlık, yaş ve cinsiyetlerine göre beklenen normal değerlere oranı (%) olarak kıyaslamamızın daha doğru olacağını düşünmekteyiz. Aynı çalışmada hastaların SFT değerleri % beklenen olarak değerlendirildiğinde, psoriasis hastalarındaki FEF₂₅₋₇₅ değerinin anlamlı olarak düşük olduğunu bildirmişlerdir[10]. Bizim çalışmamızda da SFT değerleri % olarak değerlendirilmekle birlikte orta-şiddetli psoriasis gruplarındaki FEF₂₅₋₇₅ değeri hafif psoriasis grubundakilere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Tüm bu sonuçlara göre literatürde bildirilmiş olan 3 çalışmada, sigara kullanımı açısından ayarlanmış şekliyle psoriasis hastalarındaki FEV₁/FVC⁸ FEV₁⁹ ve FEF₂₅₋₇₅¹⁰ değerlerinin kontrol gruplarına göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ değerlerinin orta-şiddetli psoriasis gruplarında hafif psoriasis grubuna göre daha düşük olduğunu saptadık. Aynı zamanda FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ değerleri ile PASI skorları arasında negatif yönde anlamlı düzeyde korelasyon olduğu saptandı. Bu sonuçlara göre psoriasisli hastaların SFT testlerindeki bozulmaların hastalık şiddeti arttıkça daha fazla görüldüğü sonucuna vardık.

Hastalık süresi ile FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, PEF değerleri arasında herhangi anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Başlangıç tipi (tanı yaşına), göre yapılan subgrup analizlerinde tip 2 psoriasis hastalarında, tip 1 psoriasis hastalarına göre FEV₁/FVC ve FEF₂₅₋₇₅ değerlerinde anlamlı olarak düşüklük saptandı. Ancak çalışmamızdaki tip 2 psoriasis hastalarının ortalama yaşı 55,4 iken, tip 1 psoriasis hastalarının ortalama yaşı 36,6 idi ve gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark vardı. Yine tip 2 psoriasis hastalarının ortalama VKİ 33,2 iken, tip 1 psoriasis hastalarının ortalama yaşı 28,9 idi ve gruplar arasında VKİ açısından da anlamlı fark bulunmaktaydı.

PsA eşlik etmesine göre yapılan subgrup analizlerinde PsA eşlik eden grupta PsA olmayan gruba göre FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ değerlerinde anlamlı olarak düşüklük saptandı. Yine çalışmamızdaki PsA olan grubun yaş ortalaması 48,5 ve PsA olmayan

grubun yaş ortalaması 39 olup gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark saptandı. Benzer şekilde yine gruplar arasında VKİ açısından da anlamlı fark bulunmaktaydı.

DM varlığına göre yapılan subgrup analizlerinde DM eşlik eden grupta DM olmayan gruba göre FEV₁/FVC değerinde anlamlı olarak düşüklük saptandı. Ancak yine DM olan grubun yaş ortalaması DM olmayan gruba göre daha yüksekti ve gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark vardı. Literatürde yaşla birlikte hem FEV₁/FVC hem de FEF₂₅₋₇₅ değerlerinin azaldığı bildirilmektedir[116]. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde yaş ile FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ değerlerinin her ikisini arasında da negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı.

Yaş, başlangıç tipi, DM, PsA, VKİ faktörlerinin FEV₁/FVC düşüklüğü üzerine olan etkileri lineer regresyon analizi ile incelendiğinde tekli lineer regresyon analizinde tüm faktörlerin anlamlı olarak FEV₁/FVC düşüşü üzerinde etkisi saptanırken, çoklu lineer regresyon analizinde yalnızca yaş faktörünün FEV₁/FVC düşüklüğünde anlamlı bir etkisi olduğu saptandı. Aynı faktörlerin FEF₂₅₋₇₅ düşüklüğü üzerine olan olası etkileri incelendiğinde ise tekli lineer regresyon analizinde DM hariç tüm faktörlerin anlamlı olarak FEF₂₅₋₇₅ düşüşü üzerinde etkisi saptanırken, çoklu lineer regresyon analizinde hiçbir faktörün FEF₂₅₋₇₅ düşüklüğünde anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı. Tüm bu veriler ışığında çalışmamızda psoriasis başlangıç tipinin, PsA ve DM varlığının SFT parametreleri üzerinde etkili olmadığı sonucuna vardık.

SFT değerlendirilme sonuçlarına göre çalışmamızda 21(%24,4) hastada (FEF₂₅₋₇₅<%70) KHYO ve 1(%1,2) hastada restriktif paternde SFT anormalliği saptandı. Büyük havayolu obstrüksiyonu hiçbir hastada saptanmadı(FEV₁/FVC> 70). Literatürde hem veri tabanlarından yapılan çalışmalarda hem de SFT değerlendirilmesinin yapıldığı 2 çalışmada KOAH'ın psoriasis hastarında daha sık olarak görüldüğü bildirilmiştir[7-9,112,113]. Balcı ve arkadaşları 96 psoriasis hastasının 7'sinde(%7,3), 60 kontrol hastasının 3'ünde(%5) KOAH (FEV₁/FVC<70) saptadıklarını bildirmişlerdir[8]. Hansen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da sigara kullanımı ayarlanmış şekliyle psoriasis hastalarında KOAH riskinin 1.19 kat artığı bildirilmiştir[9]. Saranya ve arkadaşları da çalışmalarındaki 40 erkek psoriasis hastasının 3'ünde KOAH saptadıklarını bildirmişlerdir[10]. Bizim çalışmamızda FEV₁/FVC oranı orta-şiddetli psoriasis hastalarında anlamlı olarak daha düşük olmasına rağmen, bu oran hiçbir hastamızda 70'den küçük değildi dolayısıyla biz

çalışmamızda hiçbir hastada KOAH tespit etmedik. Literatürde sigara kullanımı, erkek cinsiyet, 50 yaş üzeri olmak KOAH için bildirilmiş risk faktörleri arasındadır[7,134,135]. Bu verilerden hareketle elde ettiğimiz sonucun çalışmamıza dahil edilen hastaların hiçbirinde aktif veya önceden sigara kullanımının ve herhangi bir solunum sistemi şikayetinin(nefes darlığı, öksürük, balgam gibi) olmaması, hastalarımızın ortalama yaşlarının daha düşük olması ve hastamızın 69'nun(%75,8) kadın hasta olması gibi faktörlerle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda 86 hastanın 21'inde (%24,4) KHYO ($FEF_{25-75} < 70$) saptanmıştı. Bu 21 hastanın 10'u (%35,7) MTX kullanan orta-şiddetli psoriasis, 9'u (%36) MTX kullanmayan orta-şiddetli psoriasis, 2'si (%6,1) hafif psoriasis grubunda olup gruplar arasında KHYO açısından anlamlı fark vardı. Ayrıca çalışmamızda FEF_{25-75} değeri ile PASI skoru arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu da saptanmıştı. KHYO saptanan hastalarımızın PASI skorlarına göre dağılımına baktığımızda; PASI skoru < 5 olan 69 hastanın 15'inde(%21,7), PASI skoru 5-10 arasında olan 12 hastanın 4'ünde(%33,3) ve PASI skoru > 10 olan 5 hastanın 2'sinde(%40) KHYO saptanmış olup her ne kadar PASI skoru arttıkça KHYO sıklığı artmış olsa da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Literatürde psoriasis hastalarında FEF_{25-75} değerinin araştırıldığı 2 çalışma mevcuttur. Her iki çalışmada da ortalama FEF_{25-75} değerinin psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu bildirilmiş olmasına rağmen KHYO açısından herhangi bir ileri yorum yapılmamıştır. Bu noktada çalışmamız psoriasis hastalarında KHYO görüldüğünü ve bu SFT bozukluğunun orta-şiddetli psoriasis hastalarında hafif psoriasislilere göre belirgin olarak daha fazla olduğunu belirleyen ilk çalışmadır.

FEF_{25-75} orta ve küçük havayollarındaki hava akımı hakkında bilgi veren, yaşla ve sigara kullanımıyla azalabilen bir parametredir[116]. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde FEF_{25-75} değerinin yaş arttıkça azaldığı saptanmıştır. Obstrüktif hastalıkların erken döneminde, FEV_1 ve FVC normal iken FEF_{25-75} 'de düşme saptanabilmektedir[116,121,136]. Kwon ve arkadaşları 10 yıl önce yapılmış SFT'ler arasından FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC değerleri normal olan ve herhangi bir KOAH, astım, restriktif hastalık tanısı olmayan 307 hastayı 10 yıl sonrasında inceledikleri çalışmalarında önceki FEF_{25-75} değeri düşük saptanmış olan 91 hastanın 38'inde(%41,8) ve normal saptanmış olan 216 hastanın 16'sında(%7,4) KOAH geliştiğini, FEF_{25-75} düşük olan gruptaki KOAH insidansının FEF_{25-75} normal olan

gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirerek FEF₂₅₋₇₅ değerinin KOAH gelişimde bir prediktör olabileceğini bildirmişlerdir[137].

KOAH hem hava yolları hem de akciğer parankimini etkileyen bir hastalıktır[138]. Hastalıktaki alveol destrüksiyonu sonucunda ortaya çıkan amfizemde akciğerlerdeki yüzey alanı azalarak difüzyon kapasitesi azalır[124, 138,139]. DLCO literatürde KOAH gelişimi için bildirilen bir diğer prediktör testtir. Harvey ve arkadaşları 107 sigara içicisini SFT sonuçları normal DLCO değerleri düşük olanlar ve SFT, DLCO testlerinin her ikisi de normal olanlar olarak karşılaştırdıkları çalışmalarında, SFT normal/DLCO düşük gruptaki sigara kullanıcılarında anlamlı olarak daha fazla KOAH geliştiğini bildirmişlerdir[140].

Ulaşabildiğimiz verilere göre literatürde psoriasis hastalarında akciğer difüzyon kapasitesinin değerlendirildiği bir çalışma yoktur. Çalışmamızdaki karbonmonoksit difüzyon testi sonuçlarına göre 91 hastanın 35'inde(%38,5) DLCO, 12'sinde (%13,2) DLCO/VA parametrelerinde azalma(<%80) olduğu saptanmıştı. 35 hastanın 10'u (%33,3) MTX kullanmış orta-şiddetli psoriasis, 12'si(%44,4) MTX kullanmamış orta-şiddetli psoriasis, 13'si(%6,1) hafif psoriasis grubunda olup gruplar arasında DLCO azalması açısından anlamlı fark yoktu. Aynı şekilde DLCO/VA parametresinde de 12 hastanın 4'ü(%13,3) MTX kullanmış orta-şiddetli psoriasis, 4'ü(%14,8) MTX kullanmamış orta-şiddetli psoriasis, 4'ü(%11,8) hafif psoriasis grubunda olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu. DLCO ve DLCO/VA değerlerinin gruplar arasındaki ortalamaları kıyaslandığında yine herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi. Ayrıca bu parametreler ile PASI skoru veya hastalık süresi arasında da herhangi bir ilişki saptanmadı. Bu sonuçlara göre psoriasis hastalarında DLCO ve DLCO/VA parametrelerinin normal beklenen değerlere göre azaldığı ve bu azalmanın şiddetten bağımsız olarak her 3 grupta da benzer şekilde olduğu, PASI skoru ve hastalık süresi ile herhangi bir korelasyonu olmadığı sonucuna vardık.

Başlangıç tipi (tanı yaşına), göre yapılan subgrup analizinde tip 1 ve tip 2 psoriasis hastaları arasında DLCO ve DLCO/VA değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. DLCO değeri(<80) azalmış olan 35'nin 25'i tip 1 psoriasis grubunda iken 10'u tip 2 psoriasis grubunda olup gruplar arasında DLCO azalması açısından anlamlı fark yoktu(p=0,439) ancak DLCO/VA değeri (<80) azalmış olan 12 hastanın tamamı, tip 1 psoriasis grubunda yer almaktaydı ve dolayısıyla gruplar arasında azalmış DLCO/VA değeri açısından anlamlı fark saptandı(p=0,035). Çalışmamızda

hastalarımızın toraks radyolojisinin ve total akciğer volümünün değerlerlendirilmesi yapılamadığı için DLCO/VA açısından ileri yorum yapılamamıştır.

PsA ve DM varlığına göre yapılan subgrup analizlerinde PsA(+) olan grup ile PsA(-) olan grup arasında veya DM (+) olan grup ile DM(-) olan grup arasında hem DLCO hem de DLCO/VA değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Difüzyon yüzey alanını azaltan veya alveolokapiller membranın kalınlaşmasına yol açan her durum, DLCO'da düşüşe neden olmakla birlikte psoriasis hastalarındaki azalmış difüzyon kapasitesinin hangi mekanizmalarla ortaya çıktığını bilmemekteyiz[124]. Kawamoto ve arkadaşları 392 psoriasis hastasının bilgisayarlı tomografi sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, 8(%2) hastada interstisyel pnömoni ile uyumlu radyografik bulgular saptadıklarını ve psoriasis hastalarındaki interstisyel pnömoni sıklığının toplum genelindeki sıklığa göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir[141]. Kronik sistemik inflamasyonun etkisi ile alveolar destrüksiyon gelişip yüzey alanı azalabileceği gibi, yine inflamasyonun etkisi ile interstisyumun etkilenmesi ve alveolokapiller membranın kalınlaşması sonucu difüzyon testinin azalmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Psoriasis tedavisinde kullanılan ilaçlardan metotreksatın başlıca karaciğer ve hematolojik yan etkilerinin yanı sıra daha az oranda akciğer toksisitesinine de sebep olduğu bildirilmiştir. Toksiteye bağlı akciğer hasarının mekanizması bilinmemektedir. Dispne, öksürük, kanda eozinofili, bilateral pulmoner infiltrat ve restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu ile prezente olabilen hızlı başlangıçlı akut pnömonitise neden olabileceği gibi daha sinsi seyirli kronik interstisyel pnömonitise ve pulmoner fibrozise neden olabileceği bildirilmektedir[142,143]. Metotreksat pnömonitisi sürecinde solunum fonksiyon testlerinde başlıca bozulmuş difüzyon kapasitesi ile birlikte restriktif tip solunum fonksiyon bozukluğu görülebilmektedir[144]. Çalışmamızda 18'i aktif 12'si önceden olmak üzere 30 psoriasis hastasının en az 3 ay süreyle düşük doz MTX(haftalık 7,5mg-20 mg) kullanımı mevcuttu. Medyan metotreksat kullanım süresi 9 ay (3-66), medyan kümülatif doz 480 mg(120-3840) idi. 30 MTX kullanan orta-şiddetli psoriasis ve 27 MTX kullanmayan orta-şiddetli psoriasis hastasının SFT ve DLCO parametrelerinin değerlerini karşılaştırdığımızda gruplar arasında SFT ve DLCO parametrelerinin hiçbirinde anlamlı fark yoktu(hepsi için $p>0,05$). Literatürde psoriasis hastalarındaki metotreksat kullanımının solunum fonksiyon testleri üzerine etkilerinin

değerlendirildiği birkaç çalışma mevcuttur. Phillips ve arkadaşları düşük doz, uzun dönem MTX kullanımı olan 10 psoriasis hastası ile yaş, cinsiyet, sigara öyküsü açısından aralarında anlamlı fark olmayan ve herhangi bir sistemik tedavi kullanmayan 10 psoriasis hastasının SFT ve DLCO parametrelerini kıyasladıkları çalışmalarında gruplar arasında hiçbir parametrede anlamlı fark saptamadıklarını bildirmişlerdir[143]. Bedi ve arkadaşları 1 yıldır MTX kullanmakta olan 10 psoriasis tanılı hasta ve MTX kullanılmaya yeni başlanan 10 psoriasis hastasının tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki solunum fonksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında 1 yıldır MTX kullanımı olan 10 hastanın solunum fonksiyon parametrelerinin hiçbirinde ölçülen değerler ile olması beklenen değerler arasında istatistiksel fark saptamadıklarını, ilaveten yeni MTX tedavisi başlanan 10 hastanın da başlangıçtaki ve 6. ay sonundaki solunum fonksiyon parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadıklarını sonuç olarak MTX tedavisinin hastaların solunum fonksiyonlarında anlamlı bir bozulmaya neden olmadığını bildirmişlerdir[145]. Biz de çalışmamızda metotreksat kullanımının gruplar arasındaki herhangi bir solunum fonksiyon parametresinde anlamlı bir farklılığa neden olmadığı sonucuna vardık ve bu noktada çalışmamız literatür ile uyumluydu.

Psoriasis hastalarındaki artmış KOAH riskinin ve azalmış SFT ve DLCO değerlerinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Önerilen birkaç mekanizma vardır. Bunlardan ilki her iki hastalık için de ortak risk faktörleri olan sigaradır[7]. Ancak bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamı sigara kullanmayan hastalardı, bu şekilde çalışmamız sigaranın SFT ve DLCO testlerine üzerine olan olumsuz etkilerinden arındırılmış olup, SFT ve DLCO verilerimizin daha doğru yorumlanması sağlanmıştır. Önerilen diğer bir mekanizma her iki hastalığın patogenezinde rol oynayan ortak inflamatuvar yolaklar ve hücresel mediyatörlerdir. IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , gibi inflamatuvar sitokinler, IFN- γ , IL-17, IL-23, IL-13 gibi T hücre sitokinleri, kemokinler, adezyon molekülleri, proteazlar her iki hastalığın patogenezinde de rol oynamaktadırlar[2,8].

Her ne kadar çalışmamızda KOAH tanısı konulan hasta olmamasına rağmen KOAH açısından prediktif olabilen FeF₂₅₋₇₅ ve DLCO değerlerinde düşüklükler saptanmıştır. Psoriasis'deki kronik sistemik inflamasyonun etkileri sadece deri ile sınırlı olmayıp birçok organ ve sistemi etkileyebildiği gibi solunum sisteminde de bozukluklara neden olabilir. Hastalık patogenezindeki temel mekanizmanın IL-

23/Th17 aksındaki patolojiler olduğu bildirilmektedir. Artan IL-23 varlığında T hücreleri Th-17 yönünde farklılaşır ve psoriasis patogenezindeki anahtar sitokin olan IL-17A salgırlarlar[59]. Yapılan bir hayvan çalışmasında IL-23'ün psoriasisdeki artan havayolu inflamasyonunda rol oynayabileceğini bildirmiştir[146]. Tan ve arkadaşlarının IL-17'nin akciğer üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında; IL-17'in TNF- α , IL-1 β , IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükleyebildiğini ve IL-8'in de nötrofillerin aktivasyonu ve akciğerlere migrasyonunda etkili olduğunu, ayrıca IL-17'nin profibrotik sitokinler ve matriks metalloproteinaz 9 ekspresyonunu da indükleyerek hava yolu yeniden düzenlenmesinde etkili olabileceğini bildirmişlerdir[147]. Sonuç olarak IL-17'nin nötrofilik inflamasyon ve hava yolu yeniden düzenlenmesi ile karakterize kronik respiratuvar durumların patogenezinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir.

Damiani ve arkadaşları 59 sigara kullanmayan FEV₁/FVC oranı>%80 ve FEF₂₅₋₇₅ değeri>%65 olan orta ve şiddetli psoriasis hastasında, literatürde hava yolu inflamasyonunun indirekt bir göstergesi olarak kabul edilen FeNO(fractional exhaled NO) seviyesini değerlendirdikleri çalışmalarında hastalardaki FeNO düzeyinin normalden yüksek olduğunu dolayısıyla psoriasis hastalarında subklinik bir hava yolu inflamasyonunun varlığını bildirmişlerdir. Ayrıca çalışmalarında hastalardaki bu FeNO yüksekliğinin PASI skoru ile korele olduğunu ve yapılan tedaviler sonrasında da anlamlı olarak düştüğünü bildirerek hava yolu inflamasyonun hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu ve tedaviler sonrasında inflamasyonun kontrol altına alınması ile hava yolu inflamasyonun da gerilediğini bildirmişlerdir[148].

Sonuç olarak biz de çalışmamızda psoriasis hastalarında kronik sistemik inflamasyonun solunum sisteminde hem hava yollarında hem de alveolokapiller membranda etkilerinin olabileceği ve bununla ilişkili olarak SFT ve DLCO testlerinde bozulmalara sebep olabileceği sonucuna vardık. Hava yolundaki fonksiyon bozuklukları hastalık şiddeti ile ilişkili iken alveolokapiller membrandaki difüzyon kapasitesinin şiddetten bağımsız olarak hastalığın hafif dönemlerinde bile ortaya çıkabildiğini gözlemledik. Hastaların takiplerinde -sigara kullanımları ve herhangi bir şikayeti veya bulgusu olmasa da- solunum sistemi hastalıkları açısından da dikkatli olunması gerektiğini ve hastalardaki latent solunum sistemi hastalıklarının erken teşhisinde SFT ve DLCO testlerinin faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

- ✓ Psoriasis hastalarında herhangi bir solunum sistemi hastalığı veya semptomu ve sigara kullanımı olmamasına rağmen SFT ve DLCO parametreleri bozulabilmektedir.
- ✓ SFT bozuklukları içerisinde en sık patoloji olarak KHYO tespit edilmiş olup bu bozukluk orta-şiddetli psoriasis hastalarında hafif hastalara göre daha sık olarak görülebilmektedir.
- ✓ Difüzyon kapasitesindeki azalma açısından hafif ve orta-şiddetli psoriasis grupların arasında anlamlı fark saptanmamış olup bu bozukluğun şiddetten bağımsız olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.
- ✓ SFT ve DLCO parametreleri ile PASI skorları, psoriasis tanı yaşı, hastalık süresi, metotreksat tedavisi, psoriatik artrit varlığı ve diyabet varlığı arasındaki ilişkiler araştırıldığında; FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ değerleri ile PASI skorları arasında negatif yönde anlamlı düzeyde korelasyon olduğu saptanmıştır. Diğer parametrelerin SFT ve DLCO parametreleri üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Dogra S, Mahajan R. (2016). Psoriasis: Epidemiology, clinical features, comorbidities, and clinical scoring. *Indian Dermatol Online J.* 7(6): 471–480.
2. Machado-Pinto J, Diniz Mdos S, Bavoso NC. (2016) Psoriasis: new comorbidities. *An Bras Dermatol.* 91(1):8-14.
3. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. (2017) Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 76(3):377-390.
4. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, Ogdie A, Margolis DJ, et al. (2013) Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol.* 149(10):1173-9
5. Kao LT, Lee CZ, Liu SP, Tsai MC, Lin HC. (2014) Psoriasis and the risk of pneumonia: a population-based study. *PLoS One.* 9(12):e116077.
6. Fang HY, Liao WC, Lin CL, Chen CH, Kao CH. (2015)Association between psoriasis and asthma: a population-based retrospective cohort analysis. *Br J Dermatol.* 172(4):1066-71.
7. Chiang YY, Lin HW. (2012) Association between psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 26(1):59-65.
8. Balci DD, Celik E, Genc S, Çelik MM, Inan MU. (2016) Impaired Pulmonary Function in Patients with Psoriasis. *Dermatology.* 232(6):664-667.
9. Hansen PR, Isaksen JL, Jemec GB, Kanters JK, Ellervik C. (2018). Pulmonary function in patients with psoriasis: across-sectional population study. *Br J Dermatol.* 179(2): 518-519.
10. Saranya V, Kuppusamy S, Pal P, Malathi M, Rajappa M, Fredrick J. (2020). Pulmonary function severity in relation to interleukin-23 levels in patients with psoriasis vulgaris. *J Basic Clin Physiol Pharmacol,* 31(6).
11. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM.(2020) National, regional and worldwide estimates of the epidemiology of psoriasis: a systematic analysis and modelling study. *BMJ.* 369:m1590.
12. Michalek IM, Loring B, John SM. (2017) A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 31(2):205-12.
13. Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, Furberg AS. (2013) Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br J Dermatol.*168(6):1303–10.(kuzey avrp verisi)

14. Bø K, Thoresen M, Dalgard F. (2008) Smokers report more psoriasis, but not atopic dermatitis or hand eczema: results from a Norwegian population survey among adults. *Dermatology*. 216(1):40–5.(kuzey avrp verisi
15. Chang YT, Chen TJ, Liu PC, Chen YC, Chen YJ, Huang YL, et al. (2009) Epidemiological study of psoriasis in the national health insurance database in Taiwan. *Acta Derm Venereol*. 89(3):262–6.doğu asya verisis
16. Kubota K, Kamijima Y, Sato T, Ooba N, Koide D, Iizuka H, et al.(2015) Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. *BMJ Open*. 5(1):e006450. Doğu asya verisi
17. Gülekon A. (2008) Psoriyazis ve benzeri dermatozlar. Editörler: Tüzün Y, Gürel MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji*. 3.baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri s:745–64.
18. Yaylı S, Topbaş M, Aksu Arıca D, Tuğcugil S, Çapkın E, Bahadır S. (2016) Trabzon ilinde psoriasis prevalansı. *Turkderm*. 50:141-4.
19. Gelfand JM, Weinstein R, Perter SB. (2005) Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol*; 141(12):1537-41.
20. Barker JN. (2001). Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 26(4):321-5.
21. Henseler T, Christophers E. (1985) Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 13(3):450-6.
22. Van Steensel MAM, Steijlen PM. (1997). Genetics of psoriasis. *Clin Dermatol* 15(5):669-75.
23. Neimann AL, Porter SB, Gelfand JM. (2006). The epidemiology of psoriasis. *Expert Rev. Dermatol*. 1(1): 63-75.
24. Lønnberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, Thomsen SF. (2013) Heritability of psoriasis in a large twin sample. *Br J Dermatol*. 169(2):412-6.
25. Ogawa K, Okada Y. (2020) The current landscape of psoriasis genetics in 2020. *J Dermatol Sci*. 99(1):2-8
26. Kundakçı N, Oskay T, Olmez U, Tutkak H, Gürgey E. (2002) Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population, according to the age at onset. *Int J Dermatol*. 41(6):345-8.
27. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, Antonsdottir AA, Hauksson VB,

- Jónsson HH, Gulcher J, Stefansson K, Valdimarsson H. (2006) Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients--an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol.* 126(4):740-5.
28. Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, Simpson MA, Barker JN. (2020) Psoriasis and Genetics. *Acta Derm Venereol.* 100(3):adv00030.
 29. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. (2004). Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. *Br J Dermatol* 151(1): 3-15.
 30. Ji YZ, Liu SR. (2019). Koebner phenomenon leading to the formation of new psoriatic lesions: evidences and mechanisms. *Biosci Rep.* 39(12):BSR20193266.
 31. Türsen Ü. (2007) Psoriasis etyolojisi. *Dermatoz* 6:195-214.
 32. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. (2004) Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol.* 135(1):1–8.
 33. Morar N, Willis-Owen SA, Maurer T, Bunker CB. (2010) HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management. *Lancet Infect Dis.* 10(7):470-8.
 34. Ozaras R, Berk A, Ucar DH, Duman H, Kaya F, Mutlu H. (2020) Covid-19 and exacerbation of psoriasis. *Dermatol Ther.* 33(4):e13632.
 35. Gananandan K, Sacks B, Ewing I.(2020) Guttate psoriasis secondary to COVID-19. *BMJ Case Rep.* 13(8):e237367.
 36. Rouai M, Rabhi F, Mansouri N, Jaber K, Dhaoui R. (2021) New-onset guttate psoriasis secondary to COVID-19. *Clin Case Rep.* 9(7): e04542.
 37. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. (2019) Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 20(18):4347.
 38. Onsun N, Kaya G, Işık BG, Güneş B. (2021) A generalized pustular psoriasis flare after CoronaVac COVID-19 vaccination: Case report. *Health Promot Perspect.* 11(2):261-2.
 39. Sotiriou E, Tsentemeidou A, Bakirtzi K, Lallas A, Ioannides D, Vakirlis E. (2021) Psoriasis exacerbation after COVID-19 vaccination: a report of 14 cases from a single centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Aug 7.
 40. Farkas A, Tonel G, Nestle FO. (2008) Interferon-alpha and viral triggers promote functional maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Br J Dermatol.* 158(5):921–9.

41. Fry L, Baker BS. (2007). Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatology* 25(6):606–615
42. Brown G, Wang E, Leon A, Huynh M, Wehner M, Matro R, et al. (2017) Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol.* 76(2):334-341.
43. Yonei T, Watanabe K, Sato T, Yamadori I. (2001) Induction of psoriasis by human recombinant granulocyte colony stimulating factor in a patient with small cell lung cancer. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 39(6):438-41.
44. Van De Kerkhof PCM, Nestle FO. (2018) Psoriasis. Editors: Bologna JL, Scaffer JV, Cerroni L. *Dermatology.* 4th, Elsevier, 138-60.
45. Lee EJ, Han KD, Han JH, Lee JH. (2017) Smoking and risk of psoriasis: A nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 77(3):573-5.
46. Svanström C, Lonne-Rahm SB, Nordlind K. (2019) Psoriasis and alcohol. *Psoriasis (Auckl).* 9:75-9.
47. Snast I, Reiter O, Atzmony L, Leshem YA, Hodak E, Mimouni D, et al. (2018) Psychological stress and psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 178(5):1044-1055.
48. Benhadou F, Mintoff D, Del Marmol V. (2019) Psoriasis: Keratinocytes or Immune Cells - Which Is the Trigger? *Dermatology.* 235(2):91-100.
49. Ergun T.(2020) Psoriasis etyopatogenezinde güncel bilgiler. Editörler: Alpsoy E, Ergun T, Şendur N. *Tüm Yönleriyle Psoriasis.* İstanbul, Galenos yayınevi s: 19-29
50. Kim J, Krueger JG. (2015) The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin.* 33(1):13-23.
51. Ergun T. (2008). Psoriasisin etyopatogenezi. *Türkderm.* 42(2): 18-22
52. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, et al. (2007). Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature.* 449(7162):564– 9.
53. Hawkes JE, Gonzalez JA, Krueger JG. (2017) Autoimmunity in Psoriasis: Evidence for Specific Autoantigen. *Curr Derm Rep* 6(2):104-12.
54. Johnson-Huang LM, McNutt NS, Krueger JG, Lowes MA. (2009) Cytokine-producing dendritic cells in the pathogenesis of inflammatory skin diseases. *J Clin Immunol.* 29(3):247-56.
55. Deng Y, Chang C, Lu Q. (2016) The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 50(3):377-89.

56. Alwan W, Nestle FO. (2015). Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol.* 33(5 Suppl 93): 2-6
57. Reich K, Papp KA, Matheson RT, Tu JH, Bissonnette R, Bourcier M, et al. (2015) Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol.* 24(7):529-35.
58. Michalak-Stoma A, Pietrzak A, Szepietowski JC, Zalewska-Janowska A, Paszkowski T, Chodorowska G. (2011) Cytokine network in psoriasis revisited. *Eur Cytokine Netw.* 22(4):160-8.
59. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S. (2014) Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 71(1):141-50.
60. Wolk K, Sabat R. (2006). Interleukin-22: A novel T- and NK-cell derived cytokine that regulates the biology of tissue cells. *Cytokine Growth Factor Rev.* 17(5):367-80.
61. Albanesi C, Madonna S, Gisondi P, Girolomoni G. (2018) The interplay between keratinocytes and immune cells in the pathogenesis of psoriasis. *Front Immunol.* 9:1549.
62. Naldi L, Gambini D.(2007)The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 25(6):510-8
63. Varma S, Finlay AY.(2003)The Woronoff ring in psoriasis. *Br J Dermatol.* 148(1):170.
64. Bernhard JD. (1990) Auspitz sign is not sensitive or specific for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 22(6 t1):1079-81.
65. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. (1992) The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol.* 128(1):39–42.
66. Gudjonsson JE, Elder JT. (2008) Psoriasis. Editors: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (7th ed). New York, Mc Graw Hill Inc, 169-193.
67. Gündüz K.(2020) Eritrodermik psoriasis. Editörler: Alpsoy E, Ergun T, Şendur N. *Tüm Yönleriyle Psoriasis.* İstanbul, Galenos yayınevi s: 52-57
68. Alpsoy E. (2020) Yaygın Püstüler Psoriasis. Editörler: Alpsoy E, Ergun T, Şendur N. *Tüm Yönleriyle Psoriasis.* İstanbul, Galenos yayınevi s: 67-74
69. Adışen E. (2020) Palmoplantar Psoriasis. Editörler: Alpsoy E, Ergun T, Şendur N. *Tüm Yönleriyle Psoriasis.* İstanbul, Galenos yayınevi s: 58-66

70. Micali G, Verzi AE, Giuffrida G, Panebianco E, Musumeci ML, Lacarrubba F. (2019) Inverse Psoriasis: From Diagnosis to Current Treatment Options. Clin Cosmet Investig Dermatol. 12:953-959.
71. Kulluk P, Utaş S. (2009) Psoriatik Tırnak Tanı ve Tedavisi. Türk Dermatoloji Dergisi 3: 83-8
72. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. (2015) Psoriasis: classical and emerging comorbidities. An Bras Dermatol. 90(1):9-20.
73. Haneke E. (2017) Nail psoriasis: clinical features, pathogenesis, differential diagnoses, and management. Psoriasis (Auckl). 7:51-63.
74. Kartal SP, Gökçe A. (2020) Psoriasis Histopatolojisi. Editörler: Alpsoy E, Ergun T, Şendur N. Tüm Yönleriyle Psoriasis. İstanbul, Galenos yayınevi s: 101-106
75. Cribier BJ. (2006). Psoriasis under the microscope. JEADV. 20:3-9
76. Okun MM. (2008). Psoriasis Area and Severity Index: Nuts and bolts of measuring disease severity in psoriasis. Clin Dermatol. 26(6):653-6.
77. Onsun N. (2008) Psoriasis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım Türkderm. 42 Özel Sayı 2: 31-41
78. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al.; (2009) American Academy of Dermatology. 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. 60(4):643-59.
79. Yaylı S. (2016) Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu: Topikal tedavi. Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology; 50(1):9-14.
80. Akyol M. (2016) Fototerapi Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology; 50(Suppl 1):13-7
81. Gönül M, Canpolat F, Öztürk G. (2018) Dar Bant UVB Fototerapisi. Editörler: Kundakçı N, Öztürk G. Fototerapi Tedavi Kılavuzu İstanbul, Galenos Yayınevi, s:65-72
82. Adışen E, Kundakçı N, Çelik E. (2018) PUVA Tedavisi Editörler: Kundakçı N, Öztürk G. Fototerapi Tedavi Kılavuzu İstanbul, Galenos Yayınevi, S:73-89
83. Özarmağan G. (2016) Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu: Sistemik Retinoidler. Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology; 50(1): 22-5.
84. Lebwohl M, Ting PT, Koo JY. (2005) Psoriasis treatment: traditional therapy. Ann Rheum Dis. 64 Suppl 2(Suppl 2):ii83-6.

85. Şentürk N. (2016) Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu: Metoreksat. Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology 50(1): 18-21.
86. Onsun N. (2016) Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu: Siklosporin. Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology 50(1):26-8
87. Koç E. (2016) Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu: Psoriasisste Biyolojik Ajan Kullanımı Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology 50(Suppl 1):29-32
88. Alper S. (2016) Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu: Etanersept. Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology 50(Suppl 1):33-6
89. Rønholt K, Iversen L. (2017) Old and New Biological Therapies for Psoriasis. Int J Mol Sci. 18(11): 2297).
90. Gürer MA (2016) Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu: İnfliksimab. Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology 50(Suppl 1):37-9
91. Atakan N. (2016) Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu: Adalimumab. Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology 50(Suppl 1):40-2
92. Schadler ED, Ortel B, Mehlis SL. (2018) Biologics for the primary care physician: Review and treatment of psoriasis. Dis Mon. 14(21): 25-26.
93. Abrouk M, Gandy J, Nakamura M, Lee K, Brodsky M, Singh R et al. (2017) Secukinumab in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: A review of the literature. Skin Therapy Lett. 22(4): 1-6.
94. Sağduyu İE. (2021) Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu: İksekizumab s:52-54
95. Puig L. (2017) Brodalumab: the first anti-IL-17 receptor agent for psoriasis. Drugs Today. 53(5): 283-297
96. Adışen E. (2021) Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu: İnterlökin-23 İnhibitörleri s:57-63
97. Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M. (2010) Comorbidities associated with psoriasis: an experience from the Middle East. J Dermatol. 37(2):146-55.
98. Shapiro J, Cohen AD, David M, Hodak E, Chodik G, Viner A, et al. (2007) The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. J Am Acad Dermatol. 56(4):629-34.
99. Moll JM, Wright V. (1973) Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 3(1):55-78.
100. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group.(2006) Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum.

54(8):2665-73.

101. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. (2013) Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 68(4):654–662.
102. Armstrong AW, Guerin A, Sundaram M, Wu EQ, Faust ES, Ionescu-Ittu R, et al. (2015) Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. *J Am Acad Dermatol.* 72(6):968–977.
103. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Margolis DJ, Gelfand JM. (2012) Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 148(9):995-1000.
104. Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, Jörg PC, Puig L, Emery P, et al. (2010) Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol.*130(7):1785–96
105. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, Vecchio FM, et al. (2009) Prevalence, characteristics, and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 51(4):778-86.
106. Wenk KS, Arrington KC, Ehrlich A. (2011) Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 25(4):383-91
107. Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM. (2013) Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ.* 347:f5961.
108. Wakkee M, de Vries E, van den Haak P, Nijsten T. (2011) Increased risk of infectious disease requiring hospitalization among patients with psoriasis: a population-based cohort. *J Am Acad Dermatol.* 65(6):1135-44.
109. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. (2010) The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol.* 146(8):891-5.
110. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2007) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 176(6):532-55.
111. Johns DP, Walters JA, Walters EH. (2014) Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. *J Thorac Dis.* 6(11):1557-69.
112. Ungprasert P, Srivali N, Thongprayoon C. . (2016) Association between psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*27(4):316-21.

113. Li X, Kong L, Li F, Chen C, Xu R, Wang H, et al. (2015) Association between Psoriasis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. PLoS One. 10(12):e0145221.
114. Ulubay G. (2015) Solunum Fonksiyon Testleri. Editörler: Dalar L, Süerdem M, Öztürk C.Saygı A. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği. Göğüs hastalıkları. İstanbul Medikal Yayıncılık s:141-153
115. Coşkun F. (2017) Solunum Fonksiyon Testleri Fizyopatolojisi. Editörler: Ulubay G, Küpeli E, Metintaş M. Solunum Fizyolojisi ve Fizyopatolojisi İstanbul Medikal Yayıncılık s:429-35.
116. Ulubay G, Dilektaşlı AG, Börekçi Ş, Yıldız Ö, Kıyan E, Gemicioğlu B, et al. (2019) Turkish Thoracic Society Consensus Report: Interpretation of Spirometry. Turk Thorac J. 20(1):69-89.
117. Saryal S. (2017) Akciğer Volümleri. Toraks Cerrahisi Bülteni 10: 21-28
118. El kitabı: Hancox B, Whyte K. (2004). Akciğer Fonksiyon Testleri Elkitabı(T. Ülker, Çev.). 1. Baskı. Düzey Matbaacılık. İstanbul
119. Tatlıcıoğlu T. (1990) Solunum fonksiyon testlerinin klinik uygulaması. Yeni Tıp Dergisi, Akciğer Hastalıkları özel Sayısı 7 (2):17- 33.
120. Mirza S, Clay RD, Koslow MA, Scanlon PD. (2018) COPD Guidelines: A Review of the 2018 GOLD Report. Mayo Clin Proc. 93(10):1488-1502.
121. Yılmaz S, Küçükuyurt SNA, Oner KSD, Erginel MS. (2021) Solunum Fonksiyon Testinde FEF%25-75 Düşüklüğü Saptanan Hastaların Polikliniğe Başvuru Nedenlerinin Değerlendirilmesi ve KOAH'ın Erken Teşhisindeki Önemi, Osmangazi Tıp Dergisi
122. Ulubay G, Köktürk N, Görek AD, Şen E, Çiftçi F, Demir T, et al. (2017) Türk Toraks Derneği ulusal spirometri ve laboratuvar standartları[Turkish Thoracic Society national spirometry and laboratory standards]. Tuberk Toraks. 65(2):117-130.
123. Çiftçi F, Köktürk N. (2017) Difüzyon Testleri. Editörler: Ulubay G, Küpeli E, Metintaş M. Solunum Fizyolojisi ve Fizyopatolojisi İstanbul Medikal Yayıncılık s:447-53.
124. Saryal S, Börekçi Ş, Gemicioğlu B, Dilektaşlı AG, Kıyan E, Köktürk N. Türk Toraks Derneği Akciğer Difüzyon Kapasitesi Değerlendirme Uzlaş Raporu[Turkish Thoracic Society Consensus Report: Interpretation of Pulmonary Diffusion Capacity]
125. Greening AP, Hughes JM. (1981) Serial estimations of carbon monoxide diffusing capacity in intrapulmonary haemorrhage. Clin Sci (Lond). 60(5):507-12.

126. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. (1991) *Am Rev Respir Dis.* 144(5):1202-18.
127. Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. (1993) *Eur Respir J Suppl.* 16:1-100.
128. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. (2005) Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 26(5):948-68.
129. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al; ERS Global Lung Function Initiative. (2012) Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 40(6):1324-43.
130. Shah SH, Sonawane P, Nahar P, Vaidya S, Salvi S. (2013). Pulmonary function tests in type 2 diabetes mellitus and their association with glycemic control and duration of the disease. *Lung India,* 30(2):108-12.
131. Herrlinger KR, Noftz MK, Dalhoff K, Ludwig D, Stange EF, Fellermann K. (2002). Alterations in pulmonary function in inflammatory bowel disease are frequent and persist during remission. *Am J Gastroenterol.* 97(2):377-81.
132. Ayhan-Ardic FF, Oken O, Yorgancıoğlu ZR, Ustun N, Gokharman FD (2006). Pulmonary involvement in lifelong non-smoking patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis without respiratory symptoms. *Clin Rheumatol.* 25(2):213-8.
133. Attanasi M, Lucantoni M, Rapino D, Petrosino MI, Marsili M, Gasparroni G, et al. (2019). Lung function in children with juvenile idiopathic arthritis: A cross-sectional analysis. *Pediatr Pulmonol.* 54(8):1242-9.
134. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. (2002) Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States, 1971–2000. *Respir Care* 47(10): 1184–99.
135. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, Chapman HA, Carey V, Campbell EJ, et al. (2000) Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 162(6):2152-8.
136. Sposato B, Scalese M, Migliorini MG, Di Tomassi M, Scala R. (2014) Small airway impairment and bronchial hyperresponsiveness in asthma onset. *Allergy Asthma Immunol Res.* 6(3):242-51.
137. Kwon DS, Choi YJ, Kim TH, Byun MK, Cho JH, Kim HJ, et al. (2020) FEF_{25-75%} Values in Patients with Normal Lung Function Can Predict the Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 15:2913-21.
138. Hogg JC. (2004) Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive

pulmonary disease. *Lancet*. 27;364(9435):709-21.

139. Kakavas S, Kotsiou OS, Perlikos F, Mermiri M, Mavrovounis G, Gourgoulisanis K, et al. (2021) Pulmonary function testing in COPD: looking beyond the curtain of FEV1. *NPJ Prim Care Respir Med*. 31(1):23.
140. Harvey BG, Strulovici-Barel Y, Kaner RJ, Sanders A, Vincent TL, Mezey JG. (2015) Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity. *Eur Respir J*. 46(6):1589-97.
141. Kawamoto H, Hara H, Minagawa S, Numata T, Araya J, Kaneko Y, et al. (2018) Interstitial Pneumonia in Psoriasis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2(4):370-377.
142. McKenna KE, Burrows D. (2000) Pulmonary toxicity in a patient with psoriasis receiving methotrexate therapy. *Clin Exp Dermatol*. 25(1):24-7.
143. Phillips TJ, Wallis PJ, Jones DH, Baker H. (1986) Pulmonary function in patients on long-term, low-dose methotrexate. *Br J Dermatol*. 115(6):657-62.
144. Cottin V, Tébib J, Massonnet B, Souquet PJ, Bernard JP. (1996) Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate. *Chest*. 109(4):933-8.
145. Bedi GK, Kaur I, Behera D. (1999) Pulmonary function changes in patients with psoriasis on methotrexate therapy. *J Dermatol*. 26(7):423-7.
146. Nadeem A, Al-Harbi NO, Ansari MA, Al-Harbi MM, El-Sherbeeny AM, Zoheir KMA, et al. (2017) Psoriatic inflammation enhances allergic airway inflammation through IL-23/STAT3 signaling in a murine model. *Biochem Pharmacol*. 124:69-82.
147. Tan HL, Rosenthal M. (2013) IL-17 in lung disease: friend or foe? *Thorax*. Aug;68(8):788-90.
148. Damiani G, Pacifico A, Rizzi M, Santus P, Bridgwood C, Bragazzi NL, et al. (2020) Patients with psoriatic arthritis have higher levels of FeNO than those with only psoriasis, which may reflect a higher prevalence of a subclinical respiratory involvement. *Clin Rheumatol*. 39(10):2981-2988.