

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI



TEDAVİYE DİRENÇLİ PSORİASİS PLAĞINDA FRAKSİYONEL
KARBONDİOKSİT LAZER İLE KRİYOTERAPİ ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevgi ÖZTÜRK

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Selda IŞIK MERMUTLU

Çanakkale – 2022

**T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**TEDAVİYE DİRENÇLİ PSORİASİS PLAĞINDA FRAKSİYONEL
KARBONDİOKSİT LAZER İLE KRİYOTERAPİ ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevgi ÖZTÜRK

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Selda IŞIK MERMUTLU

Çanakkale – 2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimi ve tezimin yapım sürecinde tüm şefkatiyle yardım ve desteğini esirgemeyen, karşılaştığı zorluklara karşı duruşuyla bana her zaman örnek olan, engin tecrübelerinden doyasıya faydalanabildiğim çok değerli tez danışmanı hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Selda IŞIK MERMUTLU'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, kendilerine danıştığım her konuda zamanlarını ayırıp sabırla ve sevgi ile bana faydalı olabilmek için ellerinden geleni yapan Doç. Dr. Sevilay KILIÇ, Dr. Öğr. Üyesi Özge KAYA, Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KESKİNKAYA ve tez jürimde yer alarak katkılarıyla bana destek olan Dr. Öğr. Üyesi Hülya ALBAYRAK ile tezimin istatistiksel analizlerini yapan, sonsuz anlayışıyla her zaman ulaşabildiğim Dr. Öğr. Üyesi Duygu SİDDİKOĞLU hocalarıma,

Göreve başladığım ilk günden itibaren dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım bu yolda birlikte yürüdüğüm değerli arkadaşlarım Dr. Bengisu ÖZARSLAN, Dr. Ekin Özge AYKAN, Dr. Duygu ALPTEKİN AVCI, Dr. Ceren GÜL, Dr. Alper EKİNCİ, Dr. Seda ORUÇ, Dr. Haile ÇAKIR, Dr. Derya AKDEMİR ve sevgili hemşirelerimiz Dilek BULGAN, Emine EKER KORKMAZ'a,

Beni her zaman sorgusuz sualsiz destekleyen, sonsuz sevgi ve özveriyle yetiştiren emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim Sevcan ÖZTÜRK ve Gürses ÖZTÜRK'e, meslektaşım biricik kardeşim Dr. Sabri ÖZTÜRK'e

Çanakkale'deki hayatımı anlamlı kılan Dr. Erşan YURTSEVEN, Dr. Tuğba TUNCEL ve Dr. Yasin ÖZEN'e sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Sevgi Öztürk

ÖZET

Amaç: Psoriasis yaşam kalitesini düşüren, multisistemik, inflamatuvar, kronik seyirli bir hastalıktır. Hastalar topikal ve sistemik olmak üzere uzun süreli tedavilere ihtiyaç duymaktadır. Tedavi süresince karşılaşılan zorluklardan biri de; topikal/sistemik tedaviler sonrasında lezyonların büyük ölçüde gerilemesine rağmen, sınırlı sayıda tedaviye dirençli rekalsitran plakların kalmasıdır. Bu araştırmada dirençli, rekalsitran plaklarda, kriyoterapi ile fraksiyonel karbondioksit (CO₂) lazer tedavilerinin etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya lokalize dirençli plağı mevcut olan, son dört hafta içerisinde sistemik tedavi/fototerapi, son iki hafta içerisinde topikal tedavi almamış 30 psoriasis hastası dahil edilmiştir. Hastadan benzer özelliklere sahip iki psoriasis plağı seçilerek birine kriyoterapi diğerine fraksiyonel CO₂ lazer uygulanmıştır. Hastanın tek plağı varsa plak ikiye bölünmüştür. Kriyoterapi yapılan olgular grup 1, fraksiyonel CO₂ lazer uygulanan olgular grup 2 olarak tanımlanmıştır. Hastalar 12 hafta süreyle prospektif olarak izlenmiştir. Başlangıç, birinci, ikinci, dördüncü, sekizinci ve onikinci haftadaki kontrollerinde değerlendirilen hastalarda eritem, skuamasyon, indurasyon şiddeti ve gözlenen yan etkiler kaydedilmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 40,60 ± 12,58 yıl, ortalama hastalık süresi 15,13 ± 12,0 yıl, ortalama PASİ değeri 3,60 idi. Hastaların %20'sinde aile öyküsü mevcuttu. %36,7'si daha önceden sistemik tedavi almıştı. Yapılan takiplerde, kriyoterapi ve fraksiyonel CO₂ lazer uygulanan plaklarda eritem, skuamasyon ve indurasyon şiddetinde ikinci uygulamadan itibaren belirgin gerileme gözlenmiştir (eritem p=0,015 skuamasyon p=0,001, indurasyon p=0,001). Her iki grupta tedavi bitiminde genel şiddet skorunda anlamlı azalma gözlenirken (p=0,001), gruplar kendi arasında kıyaslandığında ise tedavi başarısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda tedaviye dirençli lokalize plağı mevcut olan psoriasis hastalarında, kriyoterapi veya fraksiyonel CO₂ lazerin etkin ve güvenilir yöntemler olduğunu gözlemledik. Bu nedenle rekalsitran plaklarda bu iki yöntemin uygun alternatif seçenekler olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Tedavi, Kriyoterapi, Karbondioksit lazer

ABSTRACT

Introduction and Aim: Psoriasis is a multisystemic, inflammatory, chronic disease that reduces the quality of life. Patients might need long-course treatments, both topical and systemic. One of the challenges during the treatment is the persistence of treatment-resistant recalcitrant plaques despite the lesions regressing to a great extent after topical/systemic treatments. In this study, we aimed to evaluate the efficacy of cryotherapy and fractional carbon dioxide (CO₂) laser treatments in resistant, recalcitrant plaques.

Method: Thirty psoriasis patients with localized resistant plaques who did not receive systemic treatment/phototherapy in the last four weeks and topical treatment in the last two weeks were included in the study. After two psoriasis plaques with similar characteristics were selected from the patient, cryotherapy was applied to one of them and fractional CO₂ laser to the other. If the patient has only one plaque, the plaque is divided into two parts. The patients who underwent cryotherapy were defined as group 1, and the patients who underwent fractional CO₂ laser were defined as group 2. The patients were followed up prospectively for 12 weeks. Severity of erythema, scaling, induration and other side effects were recorded in patients at their baseline, first, second, fourth, eighth and twelfth week visits.

Results: The mean age of the patients was 40.60 ± 12.58 years, mean disease duration was 15.13 ± 12.0 years, and mean PASI value was 3.60. There was a family history in 20% of the patients. 36.7% of the patients had previously received systemic treatment. In the follow-ups, when the erythema, scaling and induration severity were evaluated in the plaques treated with cryotherapy and fractional CO₂ laser, significant regression was observed after the second application (erythema $p=0.015$ scaling $p=0.001$, induration $p=0.001$). A significant reduction was observed in the overall severity score at the end of the treatment in both groups ($p=0.001$). When the groups were compared, no statistically significant difference was found in terms of the treatment success.

Conclusion: In our study, we observed that cryotherapy or fractional CO₂ laser are effective and safe alternative treatment options in psoriasis patients with

treatment-resistant, localized plaques. Therefore, we think that, these two treatment modalities might be alternative options for recalcitrant plaques.

Key Words: Psoriasis, Treatment, Cryotherapy, Fractional Carbon dioxide laser



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	IV
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Psoriasis.....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji	4
2.1.3.1. Genetik	4
2.1.3.2. Tetikleyici Faktörler.....	5
2.1.4. Patogenez.....	9
2.1.4.1. Doğal İmmunite.....	10
2.1.4.2. Edinsel İmmunite.....	11
2.1.5. Klinik ve Fenomenler.....	13
2.1.5.1. Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Tip).....	13
2.1.5.2. Guttat Psoriasis.....	14
2.1.5.3. Eritrodermik Psoriasis	14
2.1.5.4. Püstüler Psoriasis.....	14
2.1.5.5. Psoriasis Özel Bölge Tutulumları.....	15

2.1.5.6. Psoriatik Artrit.....	16
2.1.6. Psoriasis ve Komorbiditeler.....	17
2.1.7. Histopatoloji.....	17
2.1.8. Psoriasisde Hastalık Şiddetin Değerlendirilmesi	18
2.1.9. Tedavi.....	18
2.1.9.1. Topikal Tedaviler.....	19
2.1.9.2. Fototerapi.....	21
2.1.9.3. Sistemik Tedavi.....	22
2.1.9.4. Kriyoterapi.....	27
2.1.9.5. Lazer.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Tanımlanması	32
3.2. Araştırmanın Uygulanışı.....	33
3.2.1. Psoriasis Klinik Değerlendirilmesi.....	33
3.2.2. Tedavi Öncesi Hazırlık ve Tedavi Uygulanışı.....	34
3.3. Etik İzinler ve Finansman	35
3.4. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	46
6.SONUÇ.....	52
7.KAYNAKÇA.....	53

KISALTMALAR VE SİMGELER

PASİ	Psoriasis Alan Şiddet İndeksi
CO ₂	Karbondioksit
UVB	Ultraviyole B
dbUVB	Dar Bant Ultraviyole B
gbUVB	Geniş Bant Ultraviyole B
PUVA	Psoralen Ultraviyole A
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik
TNF	Tümör Nekroz Faktör
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VYA	Vücut Yüzey Alanı
DGD	Hekimin Global Değerlendirmesi
DYKİ	Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi
DM	Diabetes Mellitus
HDL	Yüksek Konsantrasyonlu Lipoprotein
AMP	Antimikrobial peptidler
TGF	Transforme Edici Büyüme Faktörü
IFN	İnterferon
TLR	Toll Benzeri Reseptör
Mdh	Miyeloid Dendritik Hücre
Pdh	Plazmasitoid Dendritik Hücre
IL	İnterlökin
Treg	Regülatör T hücresi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
NK	Natural Killer
LL-37	Kathelisidin
Nf- KB	Nükleer Faktör Kappa Beta
CLA	Kutanöz Lenfosit Antijeni
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
FasL	Fas Ligand

İNOS	Nitrik Oksit Sentetaz
PsA	Psoriatik Artrit
RA	Romatoid Artrit
DİF	Distal İnterfalangial Eklem
PİF	Proksimal İnterfalangial Eklem
AK	Akrodermatitis Kontinua
NAPSI	Psoriatik Tırnak Şiddet İndeksi
CASPAR	Psoriatik Artrit Şiddet İndeksi
CsA	Siklosporin
PPD	Tüberkülin Deri Testi
MHC	Major Histokompatibilite Kompleksi
KTP	Potasyum Titanil Fosfat
PDL	Pulsed Dye Lazer
Nd:YAG	Neodymium-doped yttrium aluminum garnet
Er:YAG	Erbium-doped yttrium aluminum garnet

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1	Psoriatik Artrit Sınıflandırması	17
Tablo 2.2	Dermatolojide Kullanılan Lazer Terimleri	30
Tablo 2.3	Dermatolojide Kullanılan Lazer Tipleri ve Kullanım Alanları	31
Tablo 4.1	Hastaların Demografik Özellikleri	36
Tablo 4.2	Kriyoterapi (grup 1) ve Fraksiyonel Karbondioksit Lazer (grup 2) Uygulanan Lezyonların Yüzey Dağılımı	36
Tablo 4.3	Eritem Şiddetinin Haftalara Göre Seyri	37
Tablo 4.4	Skuamasyon Şiddetinin Haftalara Göre Seyri	39
Tablo 4.5	İndurasyon Şiddetinin Haftalara Göre Seyri	40
Tablo 4.6	Gruplarda Gözlenen Yan Etkilerin Dağılımı	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1	Psoriasis Patogenezinin Üç Fazlı Diagram Modeli	10
Şekil 2.2	Psoriasis Patogenez Basamakları	12
Şekil 2.3	Lazer Işığının Doku ile Etkileşiminde İzleyebileceği Yollar	29
Şekil 4.1	Her İki Gruptaki Eritem Şiddetinin Haftalara Göre Seyri	38
Şekil 4.2	Her İki Gruptaki Skuamasyon Şiddetinin Haftalara Göre Seyri	39
Şekil 4.3	Her İki Gruptaki İndurasyon Şiddetinin Haftalara Göre Seyri	40
Şekil 4.4	Haftalara Göre Kriyoterapi ve Fraksiyonel Karbondioksit Lazer Tedavileri Sonrası Genel Şiddet Skorundaki Değişim	41
Şekil 4.5	Dirsekte Lokalize Rekalsitran Plağı Olan Hastada Tedavi Öncesi ve Sonrası	42
Şekil 4.6	El Dorsalinde Lokalize Rekalsitran Plağı Olan Hastada Tedavi Öncesi ve Sonrası	42
Şekil 4.7	Dizde Lokalize Rekalsitran Plağı Olan Hastada Tedavi Öncesi ve Sonrası	43
Şekil 4.8	Dizde Lokalize Rekalsitran Plağı Olan Hastada Tedavi Öncesi ve Sonrası	43
Şekil 4.9	Fraksiyonel Karbondioksit Lazer Sonrası Koebner Fenomeni	46

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Psoriasis, yaşam kalitesini önemli ölçüde düşüren, multisistemik, inflamatuvar, belirgin komorbiditeleri olan kronik seyirli bir hastalıktır. Deri, tırnak ve eklem tutulumunun yanısıra metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, psikiyatrik bozukluklar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi komorbiditelerle birliktelik göstermesi nedeniyle günümüzde sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (1). Özellikle şiddetli psoriasis hastalarında, altta yatan inflamatuvar sürecin birçok organa zarar verdiği, bu nedenle de mortalite ve morbiditenin arttığı bildirilmektedir (2).

Geniş bir tedavi yelpazesine sahip olmasına rağmen kür sağlayan bir tedavisi yoktur. Hafif şiddetli psoriasis olgularında topikal tedaviler tercih edilirken, orta ve şiddetli olgularda artmış inflamatuvar yanıtın oluşturabileceği komorbiditeleri engellemek ve hastanın yaşam kalitesini artırmak adına sistemik tedaviye başlanması önerilmektedir (3,4). Tedavi yönetiminde yaş, eşlik eden komorbiditeler, lezyon lokalizasyonu ve yaygınlığı, hastanın psikolojik durumu, gebelik planı, tedavi ulaşılabilirliği gibi pek çok parametre göz önünde bulundurulmaktadır. Bu amaçla hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan ölçeklerden biri eritem, skuam ve indurasyon gibi bulguları anatomik lokalizasyona göre derecelendiren psoriasis alan şiddet indeksi'dir (PASİ). Uzun yıllar boyunca sistemik tedavi endikasyonunu belirleyen başlıca faktör PASİ yüksekliği iken, günümüzde hastanın psikososyal ve işlevsel durumu da tedavi seçimini önemli oranda etkilemektedir. Dolayısıyla kozmetik endişeye neden olan ve tedavi süresini uzatan dirençli rekalsitran plaklar, yaşam kalitesine büyük ölçüde etki etmekte ve tedavi yönetiminde en az PASİ kadar önemli rol oynamaktadır.

Günümüzde psoriasisın geleneksel sistemik tedavileri olan metotreksat, asitretil ve siklosporinin etkinliklerinde yetersizlik ve ciddi organ toksisiteleri gözlenmesi nedeniyle kullanımları kısıtlı hale gelmiştir. Bu nedenle psoriasis tedavisinde yeni seçeneklere ihtiyaç duyulmuş, patofizyolojisinde immünolojinin rolünün anlaşılması üzerine de moleküler hedefler belirlenmeye ve hızla hedefe yönelik ajanlar geliştirilmeye başlanmıştır. Bu ajanlar; romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi birçok kronik inflamatuvar hastalığın tedavisinde kullanılırken son yıllarda psoriasis tedavisinde de tercih

edilmektedir (5). Biyolojik ajanlar, geleneksel sistemik tedavi ajanlarına göre etkinlik ve yan etki açısından belirgin üstünlükleri olan ancak sadece belirli bir grup hastada tercih edilebilen, oldukça maliyetli tedavi seçenekleridir. Uzun dönemde malignite gelişimi, latent tüberküloz aktivasyonu gibi çeşitli riskleri vardır (6,7). Bununla birlikte alınan tüm risk ve yüksek tedavi maliyetine rağmen, tedaviye dirençli rekalsitran plaklar hasta yönetimini oldukça zorlaştırmaktadır.

Psoriasisin tedavisinde pek çok etkili tedavi seçeneği olmasına rağmen, uzun süredir iyileşmeyen, dirsek, diz, sakrum gibi özellikli lokalizasyonlarda yerleşen, tedaviye direnç gösteren plaklar, hastanın tedavi süresinin uzamasına ya da daha riskli olabilecek farklı tedavi seçeneklerinin denenmesine sebebiyet vermektedir. Bu süreçte mücadele edilen plak küçük çaplı da olsa görünür lokalizasyonda olması; hastanın kendini toplumdaki soyutlamasına, tedavi devamlılığı açısından motivasyon kaybına neden olmakta ve hastayı bilimsel dayanağı olmayan yöntemlere yöneltmektedir. Böylece klinisyen ile hasta arasındaki iletişim azalmakta, hastada oluşan güven kaybı takipsizliğe neden olmaktadır. Seksenli yıllardan bu yana hastaların yaşam kalitesini yükseltmek adına sınırlı sayıda olan rekalsitran plakları iyileştirmeye yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla dermabrazyon, elektrodissekasyon, koterizasyon, kriyoterapi, fraksiyonel karbondioksit (CO₂) lazer, neodimium-doped yttrium aluminum garnet (Nd:YAG), erbium-doped yttrium aluminum garnet (Er:YAG), pulsed dye laser (PDL), argon lazerler kullanılmıştır.

Biz de çalışmamızda, topikal ve sistemik tedavi almış ancak az sayıda dirençli plağı olan hastalarda mevcut tedavi sürelerinin uzatılması veya ek tedaviler yerine kolay uygulanabilir, ulaşılabilir lokal tedavi yöntemleri olan kriyoterapi ve fraksiyonel CO₂ lazer uygulamalarını değerlendirdik. Bu sayede hastaları çeşitli organ hasarları, enfeksiyonlar, immunsupresyon gibi sistemik tedavilerin yol açtığı ciddi yan etkilerden uzak tutabilmeyi, tedavi maliyetlerini düşürmeyi ve hasta yaşam kalitesini artırmayı hedeflemekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Psoriasis epidermal hiperplazi ve diskeratinizasyon ile karakterize keskin sınırlı, skuamalı, eritemli papül ve plaklarla seyreden tırnak ve eklem tutulumu yapabilen immun sistem aracılı kronik inflamatuvar bir hastalıktır (8). Hastalığın patogenezinde immunolojik, genetik ve çevresel multifaktöryel değişkenler rol almaktadır. Her iki cinsiyet de hastalıktan eşit oranda etkilenmektedir. Doğumdan itibaren her yaşta görülebilmekle birlikte en sık genç erişkin dönemde rastlanmaktadır. Şiddetli komorbiditelerin, morbidite ve mortalitede artışa yol açması sebebiyle psoriasis sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

Psoriasis kelimesi Yunanca'dan gelmektedir; psora, "kaşıntı" -iasis ise "durum" demektir. Yunan biliminin altın çağında Hipokrat (M.Ö. 460-377) psora ile ilk tanımlamayı yapmıştır. Psora, göz kapağı ve genital bölgede kaşıntılı kabuk anlamına gelmektedir. Yunanca'da kabuklu lezyonlar için de lepra terimi kullanıldığından dolayı, Hipokrat psora ve lepra ayrımı yapmamıştır. Tarihi Roma döneminden Cornelius Celsus, tırnaklar ve ekstremiteleri tutan impetigo formu olarak psoriasis tanımlayan ilk kişi olmuştur. Sonrasında R.Willan, psora ile lepranın iki ayrı hastalık olduğunu klinik özellikleriyle ortaya koymuştur. 1841 yılında psoriasis terimi ilk kez Ferdinand Von Hebra tarafından kullanılmıştır (9).

2.1.2. Epidemiyoloji

Avustralya, Avrupa ve Kuzey Amerika'nın katılım çokluğuyla elde edilen verilerde, psoriasis prevalansının %0,5-6,1 aralığında olduğu, hastalığın sıklığının bölge ve ırklara göre değişiklik gösterdiği bildirilmiştir. Tüm populasyon göz önüne alındığında Avustralya, Norveç, İsrail ve Danimarka en yüksek psoriasis oranına sahipken; Doğu Asya ve özellikle Tayvan en düşük psoriasis oranına sahiptir. Beyaz ırkta daha büyük bir oranda

psoriasis gözlenmektedir (10). Ülkemizde de psoriasis sıklığı %1-3 olarak bildirilmektedir (11).

Psoriasis her yaşta görülebilmese rağmen, yetişkinlerde çocuklara (%0,5-2) oranla daha sık görülmektedir. Çoğunlukla 35 yaş öncesinde ortaya çıkar ve ataklarla seyreder (8). Hastalık, kadın ve erkekte eşit oranda gözlenirken erkeklerde başlangıç yaşı daha ileridir (11).

2.1.3. Etiyoloji

Psoriasis patogenezinde rol oynayan immunolojik yolların ve genetik faktörlerin giderek daha iyi anlaşılmasına rağmen, etiyoloji belirsizliğini korumaktadır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde travma, stres, enfeksiyon, ilaçlar gibi çevresel tetikleyici faktörler ile hormonlar, immunolojik faktörler gibi intrensek faktörler de hastalığın alevlenmesine neden olabilirler (12).

2.1.3.1. Genetik

Psoriasis, yatkınlığın yaklaşık %70'inin genetik faktörlerle açıklandığı multifaktöryel bir hastalıktır (13). Dünya genelinde aile öyküsü olan bireylerde daha yüksek psoriasis insidansı bildirilmiştir (14).

İkizlerle yapılan çalışmalarda monozigot ikizlerde, dizigotik ikizlere göre iki-üç kat daha fazla psoriasis gelişme riski mevcuttur. Yine de monozigot ikizlerde psoriasis konkordansı %35 kadar düşük oranda görülmesi nedeniyle kalıtımın multigenik olduğu düşünülmektedir (13).

Ailesel psoriasisde, şüpheli lokusta *linkage* metodu kullanılarak yapılan çalışmada, PSORS 1'den 9'a haritalama yapılmıştır. Hastalıkla en çok ilişkili bulunan insan lökosit antijen (HLA) gen ailesinden, HLA-Cw6 lokusuyla ilişkili PSORS1, primer antijen sunumunu sağlar. MHC bağımlıdır ve %35-50 oranında erken başlangıçlı tip 1 ailesel psoriasisin kalıtımına yol açar. İkinci lokusta bulunan PSORS2, hematopoetik ve epitel hücreleri aktive eden uyarıdan sorumludur. Kırk yaş öncesinde başlayan tip 1 psoriasis HLA Cw6, HLA B13, HLA B57 pozitifliği ile beraberdir, aile öyküsü belirgindir ve kliniği

şiddetlidir (15). Kırk yaş sonrası başlayan, hafif seyirli tip 2 psoriasis ise MHC grubuyla ilişki saptanmamıştır (16).

Son yıllarda yapılan genom bağlantı çalışmaları ile TNF- α -208 varyant (GA) heterozigot veya homozigot polimorfizmi denen hastalıkla ilişkili olabilecek genetik değişiklikler saptanmıştır. Death receptor 3 mutasyonunun kromozom 1p'de saptanması ve özellikle TNF- α -238. pozisyonda promotor polimorfizmi bulunması durumunda psoriasis ile psoriatik artrit arasındaki ilişki güçlü bulunmuş, bu promotor polimorfizmin kendisinin veya dengesiz bir bağlantısının psoriasis gelişimine yol açabileceğini düşünülmüştür (17).

2.1.3.2. Tetikleyici Faktörler

Tetikleyici risk faktörlerini ekstrensek ve intrensek olarak iki gruba ayrılmaktadır. Ekstrensek risk faktörleri; mekanik stres, hava kirliliği, ilaçlar, aşılama, enfeksiyon, sigara ve alkol kullanımıyken, intrensek risk faktörleri; metabolik sendrom, obezite, diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve strestir (18).

Ekstrensek Risk Faktörleri

Mekanik stres

Derinin korunmuş alanlarında, travmaya sekonder psoriatik lezyonların oluşmasına Koebner fenomeni denir. Radyoterapi, ultraviyole B (UVB) ve bazen hafif bir irritasyon bile yeni lezyon oluşumunu tetikleyebilir (19). Travmaya sekonder artmış papiller dermis kan akımı ve immun mediatörlerin; özellikle de sinir büyüme faktörünün reseptör sayısının artışı ile psoriatik lezyon oluşur (20,21).

Hava Kirliliği ve Güneş Maruziyeti

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, uçucu organik bileşikler, oksitler, partikül madde, ozon, ağır metaller, UV hasarın oluşturduğu oksidatif stresin psoriasis patogenezinde yer aldığı gözlenmiştir. Özellikle şiddetli seyreden psoriasis hastalarının kanında diğer popülasyona göre yüksek konsantrasyonda kadmium saptanmıştır. Bu da hava kirliliğinin psoriasis alevlendirdiğini kanıtlamıştır (22).

Psoriasis tedavisinde 311-313 nm darbant UVB (dbUVB) ve excimer lazer (308 nm) fototerapileri uzun yıllardır birinci basamakta tercih edilmektedir. Dirençli plak

psoriasisde ikinci basamakta kullanılan bir diğer fototerapi yöntemiye psoralen UVA (PUVA)'dır (23).

Psoriasis, dermatolojide fototerapinin en fazla kullanıldığı alanlardan biri olmasına rağmen, hastaların bir kısmında fotosensitivite görülebilmektedir. Özellikle yaz aylarında fotodağılıma uygun şekilde psoriatik plaklar gelişebilmektedir. UV maruziyetinin tetikleyici rol oynadığı düşünülmektedir. Literatürde %5-20 oranında bildirilmiş olan bu grupta, kadın dominansı, erken başlangıç yaşı, aile öyküsü, HLA-Cw6 birlikteliği ve dbUVB tedavisine anormal yanıt saptanmıştır (24).

İlaçlar

Psoriasis hastalığının ortaya çıkmasına neden olabilecek ya da hastalığın kliniğini şiddetlendirebilecek ilaçların sayısı oldukça fazladır. Psoriasis ile ilişkisi güçlü olan ilaçlar; imikvimod, antiviraller, lityum, antidepresanlar, beta-blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, penisilin, tetrasiklin, terbinafin, antimalaryallerdir (25,26).

Anti-TNF ajanlar psoriasis tedavisinde kullanılmakla birlikte nükse de neden olabilmektedir, bu duruma paradoksal psoriasis denmektedir (27).

Psoriasisin ilaç ilişkili olup olmadığını histopatolojik incelemeyle anlamak mümkündür. İlaç ilişkili psoriasisde dermiste eosinofilik infiltrat ve likenoid ilaç reaksiyonu gözlenir. İlaç ile ilişkisi olmayan psoriasisde ise üst dermiste kıvrımlı ve birbirine dolanmış kapillerler bulunur (28).

Aşılama

Psoriasis hastalarında çoğunlukla aldıkları immünomodülatör ya da immünsupresif tedavilere bağlı enfeksiyon riski artmaktadır. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce seroloji bakılmalı ve spesifik bazı enfeksiyonlara karşı aşılama (örneğin; kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği, hepatit A, hepatit B) önerilmelidir. İnfluenza ve pnömokok aşısı istisnaidir. İnfluenza aşısı her yıl yinelenmelidir. Pnömomokok aşılmasına ise önce konjuge pnömokok aşısıyla başlanmalı ve bu aşından en erken 8 hafta sonra polisakkarid pnömokok aşısı uygulanmalıdır. Canlı aşılar yüksek doz

metotreksat, siklosporin ve biyolojik ajan kullanımı sırasında kontrendikedir (29). Bununla birlikte aşı sonrası aktivasyon gösteren psoriasis vakaları da bildirilmiştir. Bu aşilar; İnfluenza, Bacillus Calmette–Guerin, tetanoz-difteri, pnömokoktur (30).

COVID pandemisiyle mücadelede aktif immunizasyonun hayati önem taşıdığıının anlaşılmasıyla psoriasis hastaları da aşılarmaya başlanmıştır. Aşılarmayan psoriasis hastalarından sistemik tedavi alanlarda hastalık aktivitesinde bir artış gözlenmezken, topikal tedavi alanlarda inflamatuvar sürecin tetiklenmesiyle psoriasisde yoğun bir aktivasyon gözlenebilmektedir (31).

Enfeksiyon

Enfeksiyonların otoimmün yanıtı uyararak psoriasisde alevlendirdiği bilinmektedir. Stafilokok, streptokok, Helicobacter pylori, Candida albicans, Malassezia spp, retrovirüsler ve papillomavirüsler psoriasis etyolojisinde rol alan mikroorganizmalardır (32). Psoriasisde guttat tipi ile Streptokokus pyogenes enfeksiyonu arasındaki ilişki kanıtlanmıştır (33). Çalışmalarda tonsillektomi veya antibiyotik kullanımı sonrası kronik plak psoriasis remisyon oranının yüksek olduğu gösterilmiştir (34). İnsan immun yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte kişilerde psoriasis aktivasyonu izlenmiştir. Ayrıca HIV pozitif kişilerde psoriasis insidansı normal popülasyondan daha yüksek saptanmıştır (35).

Yaşam Tarzı

Sigara ve alkol kullanımı, sitokin salınımı ve hücresele düzeyde oksidatif strese neden olarak serbest radikal oluşumu ile psoriasisde tetikleyebilir. Sigara kullanımının psoriasisde püstüler formuyla güçlü bir ilişkisi vardır (36). Alkol kullanımı ise psoriasisde şiddetini artırırken tedavi yanıtını da azaltmaktadır (37).

İntrensek Risk Faktörleri

Obezite

Obezitede artmış intraabdominal yağ dokusu; leptin, adiponektin, interlökin (IL)-6, plazminojen aktivatör inhibitör-1, tümör nekroz faktör α (TNF α) gibi pek çok proinflamatuvar mediatör salgılayarak psoriasis oluşumunda ve alevlenmesinde rol oynamaktadır (38). Obezite ve psoriasisdeki inflamasyon mediatörlerinin benzer olması

aralarındaki güçlü ilişkiyi desteklemektedir. Psoriasis hastalarında genel populasyona göre obezite sıklığının arttığı gözlenmektedir.

Obezite hastalığının ortaya çıkışını, şiddetini ve tedaviye yanıtını etkilemektedir. Şiddet skorlamasında kullanılan PASİ değeri, vücut kitle indeksi (VKİ) artışı ile artmakta; kilo kaybı ile azalmaktadır (39). VKİ 20-24,99 arasında olan hastaların tedavi yanıtı, VKİ>30 olan hastalara göre daha yüksektir (40). Gastrik *bypass* sonrasında da hastalığın şiddetinde azalma gözlenmektedir (41).

Diabetes Mellitus

Psoriasis olan hastalarda tip 2 diabetes mellitus (DM) gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. Tip 2 DM ile hastalığın şiddeti ya da başlangıç yaşı arasında ilişki bulunamamıştır. Psoriasis ile tip 2 DM arasında hangisinin tetikleyici olduğu ilişkisi çözülememiştir. Ancak obezite tip 2 DM'u indirekt olarak tetiklediğinden patogeneizde etkisi olduğu düşünülmüştür (42).

Dislipidemi

Psoriasis hastalarında dislipidemi prevalansı artmıştır, bu da hastalığın şiddetli seyrinde etken olabileceğini düşündürmüştür (43). En sık hipertrigliseridemi (%39) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) miktarında azalma saptanmıştır (44).

Tedavide kullanılan asitretin ve siklosporin de dislipidemiye yol açabilmektedir (45,46).

Hipertansiyon

Psoriasis hastalarında genel populasyona göre daha şiddetli hipertansiyon gözlenmiştir. Bununla birlikte obezite ve sigara gibi kanıtlanmış risk faktörleriyle ortak patogeneze yolaklarını paylaştıklarından indirekt risk faktörlerinden kabul edilebileceği ileri sürülmüştür (47).

Mental Stres

Stres, vücutta anormal T hücre aktivasyonu ve immün sistemde disregülasyona yol açarak psoriasis gelişiminde veya alevlenmede etkili olabilmektedir (48). Majör bir stresin

hastalığı başlatabileceği gösterilmiştir. Stres seviyesini belirleyen ölçeklerde stresli hasta grubunda PASİ daha yüksek saptanırken, stres seviyesi düşük olan hasta grubunda PASİ daha düşük saptanmıştır (49,50).

Östrojen

Östrojen psoriasis tetikleyebilen bir diğer faktördür (51,52). Psoriasisin ataklarla ilerlemesi, östrojen tedavisi ile kötüleşmesi, antiöstrojen tedavi kullanan hastalarda remisyon gözlenmesi hipotezi desteklemektedir. Ancak menapoz sonrası da psoriasisin başlaması mümkündür. Gebelikte ataklar ve remisyonlarla seyredilse de postpartum dönemde alevlenme oldukça tipiktir (53).

Vitamin D Eksikliği

D vitamini; deride keratinositlerin proliferasyonu ve differansiasyonu, T lenfositlerin aktivasyonunun düzenlenmesi, antimikrobiyal peptid salınımı, cilt bariyer fonksiyonunun düzenlenmesinde rol alarak psoriasis patogenezinde etkisini gösterir. Psoriasisli hastaların vitamin D düzeyi daha düşük tespit edilmiştir (54). Yapılan başka bir çalışmada da vitamin D düzeyi ile PASİ değerleri kıyaslanmış, vitamin D seviyesi düşüğe hastalık şiddetinin arttığı bildirilmiştir (55).

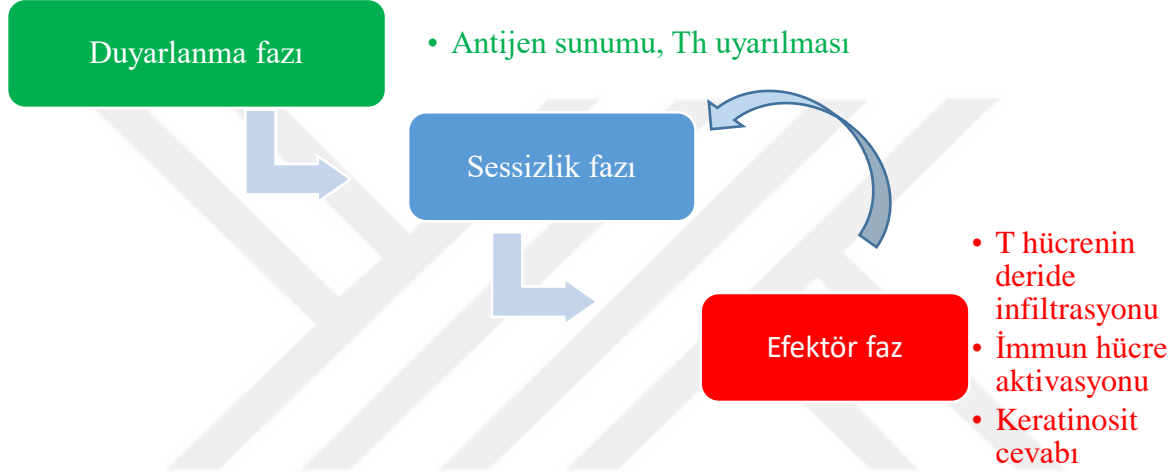
2.1.4. Patogenez

Psoriasisde keratinosit hücre siklus zamanı kısalmasıyla, keratinosit proliferasyonu artmış ve differansiasyonları işlevsizleşmiştir. Bu sebeple bazal tabakadan granüler tabakaya normal geçiş süresi 13 günden 48 saate inmiştir.

Psoriatik deri, tırnak kapilleri tutulumu ve artritli olan hastaların sinovyal membranında spesifik vasküler değişiklikler tanımlanmıştır. Anjiyogenez psoriasisin erken dönem bulgularından olup, anjiyogenik büyüme faktörleri etkisiyle elonge ve tortiyoz immatür damarlar oluşur (56).

Dendritik hücre (DH), T hücreler, keratinositler, nötrofiller ve sitokinler arasındaki etkileşim psoriasis plağının oluşumuna neden olur. Psoriasis immunopatoloji süreci; duyarlanma fazı, sessizlik fazı ve efektör faz olarak üç fazda incelenmiştir (57) (Şekil 2.1.).

Duyarlanma fazında, DH ve makrofaj gibi hücrelerin antijen sunması ile değişken uzunluktaki sessizlik fazı başlar. Eftör fazda ise deride değişikliğe yol açan devamlı sirkülasyonlar gözlenir. Böylece; Th1 ile Th17'nin derideki infiltrasyonu artar, immun hücrelerin aktivasyonu gerçekleşir, keratinosit cevabı oluşur. Başarılı tedavi alan hastalar sessizlik fazına dönüş yapar (57).



Şekil 2.1. Psoriasis patogenezinin üç fazlı diagram modeli (57).

2.1.4.1. Doğal İmmunite

Doğal immunite hücreleri dendritik hücre, Natural Killer (NK) T hücreleri, makrofaj ve nötrofillerdir. Bu mekanizmada anahtar rol oynayan sitokinler IFN- α , TNF- α ve IL-23'tür.

Dendritik hücreler (DH)

Dendritik hücrelerin temel görevi lenf nodu ile tonsillerdeki T hücrelerine antijen sunmak ve ürettikleri sitokinlerle T hücrelerinin fonksiyonunu belirlemektir.

Psoriatik lezyonlarda keratinosit regulasyonunu sağlayan LL37, β -defensin ve S100 protein gibi siklik antimikrobiyal peptitler (AMP) ile protein kinaz C, fosfolipaz C ve transforme edici büyüme faktörü (TGF)- α ekspresyonu artar (58,59). LL37, Toll benzeri reseptör 9 (TLR) aracılığıyla plazmasitoid (pDH) ve myeloid dendritik hücreleri uyarır,

pDH interferon (IFN)- α ve IFN- β aşırı üretimini gerçekleştirir (60). Böylece myeloid dendritik hücreler (mDH) aktive olur ve hastalığı başlatan naif T hücresinin Th17'e dönüşümü ile IL-12, TNF- α ve IL-23 anahtar sitokinlerin üretimi gerçekleşir.

Makrofaj ve Nötrofiller

Makrofajlar da bir diğer antijen sunucu baskın hücrelerdendir. Psoriatik lezyon gelişiminde Th17 oluşumunu sağlayan, anahtar sitokin rolündeki IL-23'ün, mDH'den çok makrofaj kaynaklı olduğu gösterilmiştir (61).

Psoriasis lezyonlarına özgü Kogoj ve Munro abseleri epidermisteki nötrofil birikimleridir. Th-17'nin oluşumundan sorumlu IL-17 ve AMP'yi salgılar (62). Ayrıca epidermise göçte nötrofilik kemotaktik faktörler görev almaktadır.

Natural Killer T hücreler

Normal deriye kıyasla psoriatik lezyonda artmış saptanan bir diğer doğal immunité hücresi olan NK T hücreleri, keratinositlerin CD1d ekspresyonu ile uyarılır ve IFN- γ , IL-22, TNF gibi sitokinleri salgılayarak keratinosit proliferasyonuna katkıda bulunur (63,64).

2.1.4.2. Edinsel İmmunité

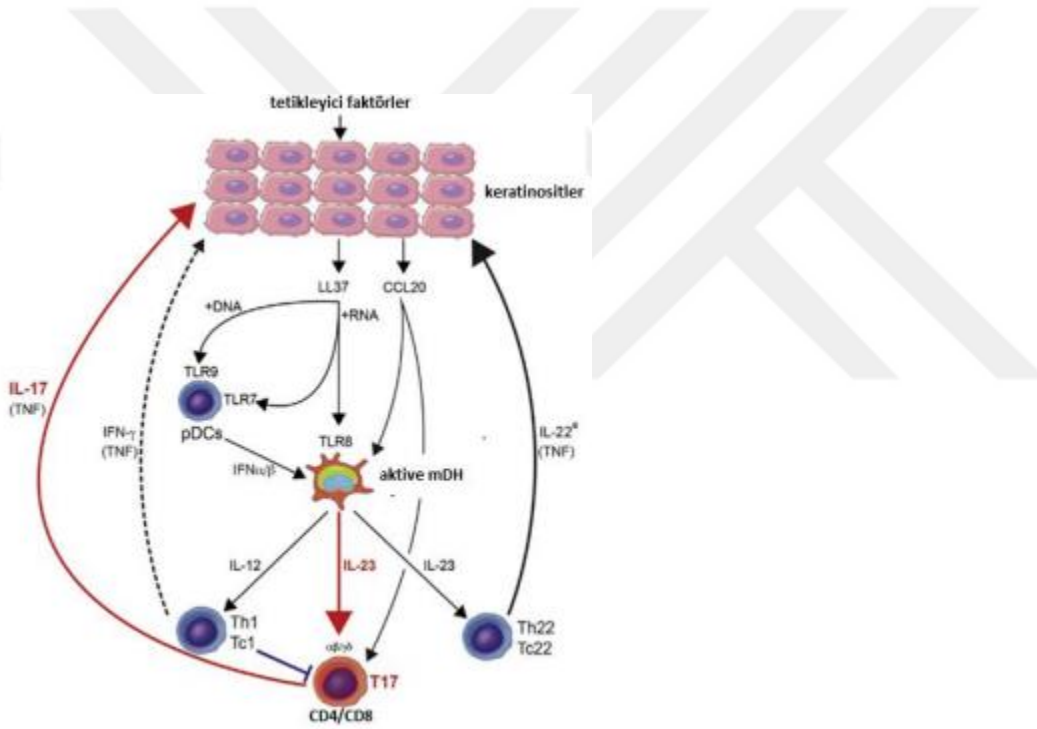
T-lenfositler; Th1, Th2, Th17 ve Treg olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır. Hastalığın oluşumunda naif T hücrelerin, Th17'e dönüşümü anahtar rol oynar. Ağır kombine immün defektli farelerle yapılan çalışmada, psoriasis olmayan sağlıklı deriye, aktive olmuş otolog T hücre enjeksiyonu sonucu psoriasis gözlemlenmiştir (65).

IL-23/Th17 temel patogenez aksı; epidermal otoantijenin naif Th'ne sunumuyla başlar. IL-23 yapısal olarak IL-12 ile bağlantılıdır. Her ikisi de aktif dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından üretilir. IL-12, Th1 ve sitotoksik T hücrelerinin gelişimini; IL-23 ise Th 17'nin oluşumunu ve çoğalmasını sağlar.

Th17'e farklılaşan hücreler, IL-17, TNF- α ve IL-22 üreterek inflamasyon ve keratinosit hiperplazisine sebep olurlar. Bu sitokinlerden IL-17, LL37 salgılanmasına ve CXCL-1 ile keratinositlerin ADAMSTL-5 üzerinden antijen üretmesini sağlayarak dokuya inflamatuvar hücre göçüne neden olur (66,67). IL-22 ise keratinosit çoğalmasını hızlandırarak inflamasyonu alevlendirir (68).

Regulatör T Hücreleri (Tregs), inhibitör sitokin salınımı, Th-1 ve Th-17 supresyonu, apoptoz indüksiyonu ve IL-2 sekresyonunun inhibisyonu gibi immün toleransın sağlanmasıyla ilgili yollarda görevlidir. IL-2 için reseptör olan CD4+CD25+ alt birimidir. Bazı çalışmalar, Treg hücrelerinin psoriasisde işlevsiz olduğunu, supresyon kabiliyetinin azaldığını göstermiş, bu sebeple de otoinflamasyonun baskılanamadığı kişilerde psoriasis gelişebildiği ileri sürülmüştür (69,70).

Sonuç olarak otoantijenlerin etkisiyle kendi kendini besleyen inflamasyon ve epidermal hiperplazi döngüsü ile kronik plak oluşumu gerçekleşir.



Şekil 2.2. Psoriasis patogenezi basamakları (71).

2.1.4.3. Psoriasis Varyantlarında Patofizyoloji

Plak psoriasisde T hücre aracılı TNFα–IL23–Th17 aksı rol alır (72). Püstüler psoriasisde IL-1β, IL-36α, ve IL-36γ ekspresyonu artar (73). Guttat psoriasisde streptokokkal superantijenlerin, derideki T hücre yanıtını artırdığı gözlenmiştir. Bununla beraber streptokokkal M protein ile insandaki kreatin 17 protein arasındaki sekans

homolojisine bağlı olarak da IFN-γ yanıtı artmıştır (74). Tırnak psoriasis ve psoriatik artritte ise lezyon üzerinde TNF-α, NFκB, IL-6 ve IL-8 artmıştır (75). Psoriatik artritli hastaların sinoviyal kompartmanda IL-1, IFN-γ, ve TNFα inflamatuvar hücreleri gözlenirken, baskın olan T hücre CD8+ lenfositlerdir (76). Normalde ise dokularda en çok bulunan T hücre CD4 iken CD4/CD8 oranı 2'dir (77).

2.1.5. Klinik ve Fenomenler

Psoriasis, T lenfosit aracılı remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik inflamatuvar bir dermatozdur. Hastalık lezyonların morfolojisine ve lokalizasyonuna göre farklı klinik alt tiplere ayrılır. Psoriasisın tipi ve şiddeti tedavi rejiminin belirlenmesinde önemli bir unsurdur.

Psoriasis tanısı klinik olarak konur. Ancak arada kalınan durumlarda histopatolojik inceleme yapılabilir. Klinik muayenede tipik yerleşimli karakteristik psoriasis lezyonları, psoriasis eşlik eden fenomenler (mum lekesi fenomeni, son zar fenomeni, Auspitz fenomeni, Woronoff halkası, Koebner fenomeni) incelenmelidir. Hastalığa özgü laboratuvar bulgusu yoktur.

Aktif inflamatuvar psoriasis lezyonuna uygulanan travma sonucu yeni lezyon oluşmasına Koebner fenomeni denir. Psoriatik plakların skuamalarının kaldırılması sonucu görülen punktat kanama odakları "Auspitz fenomeni" olarak adlandırılır; dermal papilla ucunda kapiller dilatasyona bağlı gelişir. Skuamaların künt bir cisimle kazındığında, ince beyaz pullar halinde dökülmesine mum lekesi bulgusu denir, parakeratotik hiperkeratoz bulgusudur. Skuamalar kaldırıldıktan sonra epidermisin dermal papillar üzerindeki son tabakasına son zar fenomeni denir; lezyona yapışık ve nemli bir tabakadır. Genellikle ultraviyole, katran ve antralin tedavileri sonrasında gerileyen kronik psoriasis plağının etrafındaki halka şeklinde hipopigmentasyona "Woronoff" halkası adı verilir, iyileşen lezyonda prostaglandin seviyesinin azalmasıyla açıklanmıştır (78). Auspitz ve mum lekesi bulgusu psoriasis için patognomoniktir.

2.1.5.1. Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Tip)

Yaklaşık %90 sıklıkla en yaygın görülen psoriasis tipidir. Klinik olarak eritemli zeminde keskin sınırlı, skuamlı, gümüşü plaklarla prezente olur. Lezyonlar sıklıkla diz,

dirsek gibi ekstensör yüzeyler ile saçlı deri, lumbosakral ve umblikusu tutma eğilimindedir (79).

2.1.5.2. Guttat Psoriasis

Sıklıkla çocuk ve gençlerde gözlenen, genellikle streptokokkal enfeksiyonun iki hafta kadar sonrasında ani başlayan, damla şeklinde skuamlı papüllerin olduğu psoriasis formudur. HLACw6 ilişkilidir. Antistreptolizin titresini yükselmiştir. Enfeksiyonun tedavisiyle 3-4 ayda lezyonlar da geriler. Ancak bazen genişleyip psoriatik plak şeklini alabilir (80).

2.1.5.3. Eritrodermik Psoriasis

Vücut yüzey alanının %90'ından fazlasının psoriasis plakları ile etkilenmesi sonucu hipotermi, hipoalbuminemi, artmış kardiyak yükün eşlik edebildiği hayatı tehdit eden tablodur. Hastaların %50'sinde tırnak tutulumu izlenir. En çok karşılaşılan bulgular pitting, onikoliz, yağ damlası ve distrofidir. Psoriasisli hastalarda, doğrudan gelişebildiği gibi sistemik kortikosteroid, lityum, antimalaryeller, IFN- α , trimetoprim-sulfametoksazol, bupropion, kontrast maddeler, topikal katran gibi tetikleyici kullanımı veya tedavi komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Komplikasyon olarak hemodinamik ve metabolik bozukluklar, sıvı-elektrolit dengesizliği, infeksiyonlar ve akut respiratuvar distress sendromu, sepsis gelişebilir (78,80).

2.1.5.4. Püstüler Psoriasis

Generalize ve lokalize olabilen steril püstüllerle seyreden nadir görülen psoriasis formudur.

Akut Generalize Püstüler Psoriasis (von Zumbusch varyant)

Hastalık sistemik steroid tedavisinin hızlı sonlandırılması, tetikleyici faktörler, kalsiyum düşüklüğü veya iritan tedavilere sekonder komplikasyon olarak gelişebileceği gibi, doğrudan da oluşabilir. Gövde ve ekstremitelerin proksimali, intertriginöz bölgelerde daha yoğun olmak üzere vücutta yaygın tutulum yapan eritem zeminde, 2-3 mm çaplı steril püstüllerle seyreden şiddetli psoriasis formudur. Deri ağrılıdır, tabloya yüksek ateş, artralji, halsizlik hakimdir. Günler içinde püstüller yerini yaygın skuamlanmaya bırakır.

Laboratuvar bulgularında artmış sedimentasyon hızı, lökositoz, lenfopeni gözlenebilir. Tedavisiz kalması halinde yaygınlaşıp mortal seyredebilir (78,80).

Hamileliğin Yaygın Püstüler Psoriasis (İmpetigo Herpetiformis)

Genellikle hamileliğin son üç ayında veya postpartum dönemde, fleksuralardan başlayıp birleşme eğilimi gösteren püstüllerle çevrili eritematöz lezyonlardır. Çoğunun soy ve özgeçmişinde psoriasis öyküsü yoktur. Genellikle hipokalsemiyle ilişkilidir (78,80).

Lokalize Püstüler Psoriasis (Palmoplantar püstüloz)

Genellikle simetrik olarak avuç içlerini ve ayak tabanını tutan yoğun skuamlanma ile seyreden psoriasis formudur. *Barber* tip püstüler psoriasis ve akrodermatitis continua (AK) diye iki tipi vardır. Her iki alt tip için de hastanın psoriasis vulgarisi olsun ya da olmasın, üç aydan uzun süreli makroskopik steril püstüllerin bulunması şartı vardır. Püstüller el içi ve ayak tabanına yerleşmişlerse palmoplantar püstüloz; tırnağı etkilemişse AK adını alır. Püstüller tırnak yatağını ve matriksini etkilediğinde tırnak distrofisine, kısmi ya da tam tırnak kaybına neden olabilir (81,82).

2.1.5.5. Psoriasis özel bölge tutulumları

Tutulan bölgeye spesifik psoriasis tipleri mevcuttur. İntertriginöz alanları tutan fleksural (inversa) psoriasis lezyonları, parlak kırmızı olmakla birlikte skuamsızdır. Seboreik dermatitle karışan sebopsoriasis ise saçlı deri, kaş, nasolabial oluk, postaurikular ve presternal bölgede sarımsı yağlı bir görünüme sahip skuamlanma ile karakterizedir. Yoğun saçlı deri tutulumuyla seyreden pitriyazis amiantaseada, skuamlar kalın ve birbirine yapışık olup asbest benzeri bir görünüme sahiptir, saç telleri demet demet birbirine yapışmıştır (80).

Psoriasisde tırnak tutulumu, deri tutulumu olan hastaların %40-45'inde görülmekteyken, deri bulgusu olmaksızın izole tırnak tutulum oranı %5'tir (83). Psoriasis tırnak matriksi tutulumunda toplu iğne başı büyüklüğünde çukurcuklar (pitting), lökonişi, lunulada kırmızı noktalar, transvers oluklanmalar ve ufalanma görülür. Tırnak yatağı tutulumundaysa onikoliz, salmon lekesi (yağ damlası), splinter hemoraji ve tırnak yatağı hiperkeratozu görülür (84,85). Tırnak tutulumu, psoriatik artritli hastalarda %87 oranında

gözlenirken, şiddetli artrit belirtileri olan distal interfalangeal (DİF) eklem tutulumu ile yakından ilişkilidir (86). Tırnak tutulum şiddetini değerlendirmede psoriasis tırnak şiddet indeksi (NAPSI) kullanılır (85).

2.1.5.6. Psoriatik Artrit

Psoriasisli hastalarda ortaya çıkan eroziv ve ilerleyici olabilen seronegatif inflamatuvar artrit. Psoriasisli hastaların özellikle de püstüler psoriasis tipinde %30-40 oranında gözlenir. Romatoid artrit (RA) benzer şekilde eklemde kalıcı hasara sebep olabilir. Sıklıkla 35-45 yaş aralığındaki kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler. Artrit çoğunlukla deri tutulumundan sonra başlasa da izole eklem tutulumuyla da seyredebilir. Eklem tutulumu olan hastaların %80'inde tırnak tutulumu görülür. Klinik olarak oligoartiküler ve asimetric artrit, DİF eklemlerin artrit, simetric artrit, artrit mütillans, spondiloartropati, daktilit ve entezit şeklinde görülebilir (78,83). İlk sınıflandırmayı yapan Moll ve Wright ise DİF eklem, asimetric mono/oligoartrit, simetric poliartrit, mütillan artrit ve aksiyal iskelet tutulumu şeklinde beş farklı psoriatik artrit (PsA) tipi tanımlamıştır (87). Günümüzde en sık kullanılan PsA sınıflama sistemi, CASPAR (Classification criteria for psoriatic arthritis) (Tablo 2.2) 'de gösterilmiştir (88).

Klasik Psoriatik Artrit: El ve ayakta DİF eklem tutulumu yapar, prevalansı yaklaşık %10'dur. Tırnak tutulumu genelde eşlik eder.

Asimetric Oligoartrit: En sık görülen formdur. Büyük eklemlere ek olarak diz, DİF ve proksimal interfalangeal (PİF), metakarpofalangeal, metatarsofalangeal eklem tutulumu, asimetric olacak şekilde gözlenir.

Simetric Poliartrit: RA'e benzer ancak DİF tutulumu daha yaygındır. Eklemlerde ankiloz gözlenebilir.

Artiritis Mütillans: Falangeal ve metakarpal eklemlerde ankilozla karakterizedir. Sakroileit sıkça gözlenir.

Spondilit: İzole spondilit çok nadiren gözlenir (%2-4). Bu form ankilozan spondilite benzer, prognozu daha iyi seyreder.

Tablo 2.1. Psoriatik artrit sınıflandırması (88).

PSORİATİK ARTRİT (CASPAR) ÇALIŞMA KRİTERLERİNİN SINIFLANDIRILMASI	
Kriterleri	Puanlama
Deri tutulumu	
Mevcut psoriasis	2
Psoriasis için kişisel öykü	1
Psoriasis için aile öyküsü	1
Tırnak Bulguları (onkoliz, pitting, hiperkeratoz)	1
Daktilit	
Tüm parmaklarda mevcut şişlik	1
Daktilit öyküsü	1
Romatoid faktör negatifliği	1
Radyografide juksta-artiküler yeni kemik oluşumu	1

2.1.6. Psoriasis ve Komorbiditeler

Hastaların %73'ünde psoriasise çeşitli komorbiditelerin eşlik ettiği gözlenmektedir. Artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, üveit ve psikiyatrik hastalıklar ile birlikteliğinin gösterilmesinin ardından obezite, dislipidemi ile seyreden metabolik sendrom, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditeler de tanımlanmıştır. Son yıllarda kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obstrüktif uyku apne sendromu, osteoporoz ve osteopeninin de psoriasise eşlik edebilen komorbiditeler olduğu konusundaki çalışmalar devam etmektedir (89).

2.1.7. Histopatoloji

Psoriasiste üç temel patolojik değişiklik göze çarpmaktadır: Papiller dermiste kıvrıntılı, genişlemiş kapiller damarlar, epidermal hiperplazi ve dermiste baskın inflamatuvar infiltrat yapısı. Psoriasiste görülen diğer bulgular arasında uzamış rete kenarları ile düzenli akantoz, parakeratoz (stratum korneum hücrelerinin çekirdeklerini kaybetmemesi), hipogranüloz, subkorneal tabakada nötrofillerden oluşan Munro mikroabseleri, nötrofillerin spongiotik bir püstül içinde toplanmasıyla oluşan Kogoj'un spongioform püstülleri bulunmaktadır (78,80).

2.1.8. Psoriasis Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi

Psoriasis şiddetinin değerlendirilmesi, klinik pratikte tedavinin planlanması ve takibinde ortak bir dil için gereklidir. Bu amaçla geliştirilen ilk ölçekler, hekim tarafından kullanılan objektif ölçekler iken, son yıllarda hastalıkların psikososyal, fonksiyonel ve yaşam kalitesine olan etkilerinin daha iyi anlaşılmasıyla, çok yönlü değerlendirmeyi sağlayan ölçekler geliştirilmiştir. Ancak psoriasisde uzlaşılmış tek bir global ölçek yoktur.

PASİ hesaplanmasında baş/boyun, üst ekstremitte, gövde ve alt ekstremitte lezyonlarının; eritem, skuamasyon ve indurasyon dereceleri 0-4 arasında puanlanır (3). Vücut yüzey alanı (VYA) ölçeği, lezyonların kapladığı alana göre değerlendirme yapar, %10'dan geniş tutulumlar orta-şiddetli hastalık olarak kabul edilir. Hekimin global değerlendirmesi (DGD), hastalığın aktivitesinin pratik ve hızlı bir şekilde 0'dan 5'e skorlanmasına dayanır (90). Psoriasisde özgü olmamakla birlikte, hastalığın kişinin iyilik hali üzerine etkilerini ölçmek amacıyla geliştirilen, dermatolojik yaşam kalitesi indeksi (DYKİ) ölçeği ise on sorudan oluşur, skoru 0-30 arasında değişir; 10'dan büyük skorlar yaşam kalitesinin ciddi oranda etkilendiğini gösterir. Bir diğer yaşam kalitesi ölçeği SKINDEX 17, psoriasisde spesifik olup günlük pratikten çok araştırma amaçlı kullanılan, on yedi sorudan oluşan uygulaması kolay bir ölçektir (91). Orta şiddetli ya da şiddetli kabul edilen psoriasis hastalarına sistemik tedavi kararı verilir.

2.1.9. Tedavi

Psoriasisin kesin bir tedavisi olmamasına rağmen hastanın yaşam kalitesini yükselten efektif sayılabilecek birçok tedavi seçeneği vardır. Hastalığın şiddetine, lokalizasyonuna, eşlik eden komorbidite, psikolojik durum ve tedaviye ulaşabilme olanağına göre hastanın uzun süreli kullanabileceği tedavi seçeneği belirlenir. Hafif-orta şiddetli hastalıkta, birinci basamakta topikal tedavilerden kortikosteroid, D3 vitamin analogu, kombine preparatlar öne çıkarken orta-şiddetli hastalıkta topikal tedaviye ek olarak sistemik tedavi planlanır. Psoriatik artrit gibi komorbiditeye sahip hastalarda ise doğrudan sistemik tedavi tercih edilir (92).

2.1.9.1. Topikal Tedaviler

Hafif plak psoriasisinde ($VYA \leq 10$ / $PA\mathcal{S}\mathcal{I} \leq 10$ / $DGD \leq 2$ ve $DYK\mathcal{I} \leq 10$) topikal tedavi, dirençli durumlarda ise fototerapi seçenekler arasındadır. Topikal tedavi seçimi lezyonun skuam miktarına, eritem derecesine, yerleşim yerine göre yapılmaktadır. Daha öncesinde kullanılan kömür, katran, salisilik asit gibi tedavi yöntemlerinin yerini artık daha çok topikal kortikosteroidler, vitamin D analogları, kortikosteroid/vitamin D analogu kombinasyonları, tazaroten, kalsinörin inhibitörleri almıştır. Üre, salisilik asit gibi keratolitik ajanlar ve emolyenler, diğer tedavi yöntemleriyle kombine edilip etkinliği arttırmak amacıyla kullanılabilir (93)

Topikal Kortikosteroidler

Lokalize, hafif şiddetli psoriasisde antiinflamatuvar, antiproliferatif, lokal vazokonstriktif etkisiyle tedavinin temelini kortikosteroidler oluşturur (93). Tedavi düzenlenirken plağın kalınlığına ve lokalizasyonuna göre uygun güçte kortikosteroid seçmek gerekmektedir. Kalın ve infiltrate, skuamı bol plaklarda, salisilik asit ile kombinasyon uygun olmaktadır. Vazokonstriksiyon kapasitesine göre yedi farklı kortikosteroid grubu tanımlanmıştır. Grup 1 en güçlüyken, grup 7 en düşük potense sahiptir. Yan etkilerin önüne geçmek adına gövde ve ekstremitelere orta potens; yüz, boyun, aksilla ve genital bölgeye düşük potens, palmoplantar bölge ve kalın plaklara yüksek potens tercih edilmelidir.

Uzun dönem takipsiz kalan hastaların kontrolsüz kortikosteroid kullanımı sonucu özellikle de yüksek potens tercihlerde lokal ve sistemik yan etkiler görülebilir. Lokal yan etkilere atrofi, akneiform döküntü, kılınma artışı, telenjektazi/purpura/stria oluşumu, rozasea, hipopigmentasyon, kontakt dermatit, yara iyileşmesinde gecikme örnek olarak verilebilir. Hipotalamik-pituiter-adrenal aks baskılanması sonucu iyatrojenik Cushing, epifiz plaklarının erken kapanması, osteoporoz, femur başı avasküler nekrozu, enfeksiyon riskinde artış, periorbital bölgeye kullanımda glokom gelişimi ve körlük gibi şiddetli sistemik yan etkilere de neden olabilirler. Diğer topikal tedavi yöntemleriyle kombine kullanımında, yan etkiler azaltılabilmekle beraber tedavi etkinliği de artırılabilir (94,95).

Vitamin D Analogları

Topikal D vitamini analogları, T hücreleri üzerindeki D vitamini reseptörlerine bağlanarak keratinosit proliferasyonunu engeller ve keratinosit farklılaşmasını uyarır. Üç farklı tip D vitamin analogu bulunmaktadır; kalsipotriol, kalsitriol ve takalsitol. Lokalize, hafif şiddette psoriasis tedavisinde topikal kortikosteroidlerle birlikte birinci basamak tedavi seçeneğidir (93). Kortikosteroid kombinasyonu ile hem tedavi etkinliği artırılır hem de steroidlerin atrofi gibi uzun dönem yan etkileri azaltılır. Vitamin D analogları yaygın kullanımda hiperkalsemiye yol açabildiğinden yetişkinlerde haftada 100 gr, çocuklarda 50 gr üzerinde kullanılmamalıdır.

Vitamin D analoglarının en sık görülen (%35) ve zamanla azalan yan etkileri; kaşıntı, yanma, kuruluştur. Sistemik yan etki nadir olmakla birlikte; renal yetmezlik ve kalsiyum metabolizması bozukluklarında kullanımı önerilmez (96).

Topikal Keratolitikler

Salisilik asit ve tazaroten, topikal keratolitikler arasındadır. Topikal tazaroten, keratinosit farklılaşmasını engelleyip hiperproliferasyonu sınırlar ve skuamı inceltir. Salisilik asit ise korneum tabakasında pH'ı düşürüp keratinositlerin birbirine bağlanmasını azaltarak etki gösterir.

En sık gözlenen yan etkiler; yanma ve lokal irritasyondur. Yan etkiyi azaltmak ve etkinliği güçlendirmek amacıyla steroidlerle kombinasyonu uygundur. Tazarotenin gebelik kategorisi X'tir (97,98).

Topikal kalsinörin inhibitörleri

Takrolimus ve pimekrolimus, IL-2 ile IFN- γ sentezini inhibe ederek T hücre aktivasyonunu önler. İki yaş üstü çocuk ve erişkinlerde atopik dermatit tedavisinde kullanılmaktadır. Yüz, kıvrım alanları, genital bölge tutulumu olan psoriasis olgularında topikal kortikosteroidlerin uzun dönem kullanımında oluşabilecek yan etkileri azaltmak amacıyla, topikal kalsinörin inhibitörleri tercih edilir (99).

İrritasyon en sık görülen yan etki olmakla birlikte, tedaviye topikal kortikosteroid ile başlayıp idame dönemde topikal kalsinörin inhibitörlerine geçilerek bu yan etkinin önüne geçilebilir. UV ile birlikte karsinojenite riski arttığından fototerapi alan psoriasis hastalarında dikkat edilmelidir. Gebelik kategorisi C'dir (100).

Nemlendiriciler

Etkinlikleri ile ilgili veri sınırlı olmasına rağmen, derinin yüzeyinde bir film tabakası oluşturarak deriden su kaybını engeller ve stratum korneumunun rehidratasyonunu sağlayarak diğer topikal tedavilerin etkinliğini artırır (47). Emolyen krem veya losyonlarla topikal kortikosteroidin kombine kullanımı, daha yüksek etkinlik elde edilmesine ve kortikosteroid kullanım süresinin kısılmasına yol açar (101). Gebelik, laktasyon ve çocuklarda kullanımı güvenlidir. Psoriasis hastalarında emolyen, günlük deri bakımının olmazsa olmazı olarak önerilmektedir (102).

Antralin

Antralin, T lenfosit aktivasyonunu önler ve keratinosit farklılaşmasını düzenler. Günümüzde iritasyon, temas alanlarında ve komşu deri alanlarında boyama yapması sebebiyle tercih edilmemektedir (103). Gebelik kategorisi C olup, çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır (93).

2.1.9.2. Fototerapi

Fototerapi, topikal tedaviye yanıt alınamayan, yan etki gözlenen ya da topikal tedavi uygulanamayacak kadar yaygın lezyonları olan hastalarda, oluşabilecek yan etki ve kontrendikasyonlar dikkate alınarak, hastaneye düzenli gelebilecek kişilere uygulanan bir tedavi seçeneğidir. Spesifik dalga boylarındaki ultraviyole ışınları kullanılır.

Tedavi yöntemleri arasında geniş bant UVB (290-320 nm, gbUVB), darbant UVB (311-313 nm, dbUVB), 308 nm excimer lazer hedefe yönelik tedavi, UVA1 (340-400 nm), PUVA (Psoralen+UVA) ve fotoferez yer almaktadır. Psoriasis vakalarında dbUVB genellikle ilk tercih edilen fototerapi seçeneğidir. Tedaviye yanıtızsızlık, tedaviden sonra hızlı nüks, yüksek PASİ düzeyleri ya da direnç gözleendiğinde PUVA ikinci seçenektir. Bu

yöntemlerden dbUVB; gbUVB'ye göre daha etkili olması, PUVA'ya göre ise daha güvenli olması sebebiyle üstündür (104). PUVA psoriasisde etkili bir seçenektir; ancak DNA hasarına neden olması ve deri kanseri riskini artırması gibi önemli bir dezavantaja sahiptir (105). Lokalize psoriasisde ise hedefe yönelik excimer lazer tercih edilmektedir.

Konvansiyonel sistemik tedavilerle fototerapi kombine edilerek hasta memnuniyeti artırılabilir (106). Başta asitretin olmak üzere kısa süreli metotreksat, biyolojik ajanlar, apremilast ile kombinasyonu tercih edilirken, siklosporin önerilmez (107).

Olası yan etkiler; eritem, ödem, yanık, pruritus, bül, ağrı, makülopapüler raş, fotoyaşlanmadır. Uzun dönemde deri kanseri riskini artırmaktadır. 100 seansın altında geniş ve dar bant UVB tedavisi alanlarda deri kanseri riskinde artış beklenmezken, öyküsünde PUVA tedavisi olan ve 300 seansı aşan geniş bant UVB tedavisi alanlarda, nonmelanoma deri kanseri riskinde orta derecede bir artış gözlenmiştir (108–110). Öyküsünde PUVA tedavisi olmayan hastalarda dahi dbUVB tedavisi 350 seansı aşmamalıdır.

Fototerapi kseroderma pigmentozum, lupus eritematozus ve diğer fotosensitif hastalıklarda kontrendikedir. Ayrıca fotosensitif ilaç kullanım öyküsü, kişisel ya da ailesel melanom öyküsü olanlar ve immunsuprese hastalar (organ nakli gibi nedenlerle immunsupresif tedavi alanlar veya HIV gibi immunsupresif hastalığı olanlar), arsenik alım öyküsü olanlar tedavi öncesinde dikkatli değerlendirilmelidir. Gebelik ve emzirme döneminde dbUVB ile gbUVB güvenli ve etkiliyken, PUVA kesin kontrendikedir (111).

2.1.9.3. Sistemik Tedavi

Şiddetli plak psoriasis (VYA >10 / PAŞİ >10 / DGD >2 ve DYKİ >10) ile orta şiddetli plak psoriasisinde sistemik tedavi tercih edilir. Orta şiddet tanımını yapabilmek için VYA ve PAŞİ skoru 10'un altında olmasına rağmen DYKİ'nin 10'un üzerinde olması gereklidir, bu da hastanın hayat kalitesinin düştüğü anlamına gelir. Bir takım ek belirtilerin varlığında da hastalık orta şiddetli olarak adlandırılır (Strober et al., 2020). Bu özellikler:

- Görünür alanların tutulumu,
- Saçlı deride şiddetli tutulum,

- Genital tutulum,
- Avuç içi/ayak tabanı tutulumu,
- En az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi,
- Kaşıntı, ağrı, yanma gibi şikayetlerin varlığı,
- Rekalsitran plakların varlığı,
- Artrit varlığı.

Geleneksel Tedavi

Metotreksat

Metotreksat, dihidrofolat redüktaza bağlanarak purin sentezini ve hücre proliferasyonunu azaltan folik asit antagonistidir. Ayrıca sitokin üretimini baskılayarak immunsupresif etki ve IL-1, IFN- γ , TNF- α gibi sitokinlerin sentezini azaltarak immunmodülatör etki gösterir (112). Topikal tedavi, fototerapi ve biyolojik ajanlar ile kombine tedavide kullanılabilir.

Metotreksatın orta-şiddetli plak psoriasis, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis, psoriatik artrit, lokalize ve dirençli plak varlığında tercih edilmesi uygundur (113).

Tedavi öncesinde hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hepatit paneli, HIV serolojisi, akciğer grafisi, karaciğer ultrasonu, tüberkülin deri testi (PPD) ya da quantiferon testi yapılmalıdır. Tedavi süresince de hemogram ve karaciğer–böbrek fonksiyon testleri belirli aralıklarla takip edilmelidir. Doğurganlık çağındaki kadınlardan beta-Hcg testi istenmeli ve teratojenite riskinden dolayı tedavi sırasında ve sonrasında üç ay kadar kontrasepsiyon verilmelidir. Böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon testlerinde persiste eden anomali varlığı, gebelik, hepatit, sık alkol kullanımı, ciddi enfeksiyon, myelosupresyon durumlarında kontrendikedir (114).

En sık bulantı, kusma gibi oral alımda daha fazla rastlanan gastrointestinal yan etkiler görülür. Baş ağrısı, halsizlik, ülseratif stomatit, karaciğer fonksiyonunda bozulma, transaminazlarda yükselme, alopesi, ateş diğer sık karşılaşılan yan etkilerdendir. En çok korkulan yan etki hepatotoksisitedir. Karaciğer enzimleri genellikle yükselse de karaciğerde fibrozis gelişimi açısından uyarıcı olmalıdır. Karaciğer hasarı açısından,

yüksek risk grubunda olan hastalarda kümülatif 1,5 gr dozunda; düşük risk grubunda olan hastalarda ise kümülatif 3,5-4 gr dozunda karaciğer biyopsisi yapılması önerilir. Evre 3B ve evre 4 karaciğer hasarı olan hastalarda tedavi durdurulmalıdır. Günümüzde daha çok tercih edilen invaziv olmayan yöntem ise serum prokollajen III aminoterminal peptid seviyesi ölçümüdür, hepatik fibrojenik aktivite ile paralellik gösterir ve biyopsi ihtiyacını azaltır (115). Diğer ciddi yan etkiler arasında pulmoner değişiklikler (interstisyel pnömonit, alveolit), enfeksiyon, kemik iliği supresyonu, lenfoproliferatif hastalıklar ve nefrotoksisite yer almaktadır.

Toksisiteyi azaltmak için 1-5 mg/gün folik asit desteği verilmelidir (116).

Asitretin

A vitamini etrinatin metaboliti olup, diğer sistemik psoriasis tedavilerinin aksine immunsupresif ve sitotoksik etkisi yoktur. Antiproliferatif, antianjiyojenik, antiinflamatuvar ve immunmodulator etki gösterirler (117). Topikal tedaviler, fototerapi ve biyolojik ajanlar ile kombine tedavide kullanılabilir.

Lokalize veya generalize püstüler, plak, eritrodermik tip ile tırnak psoriasisinin tedavisinde önerilir. Tedavi öncesinde tam kan sayımı, karaciğer–böbrek fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, lipid paneli ve doğurganlık çağındaki kadın hastalarda beta-HCG testleri yapılmalıdır. Tedavi süresince hemogram, karaciğer fonksiyon testleri ve lipid panelinin belirli aralıklarla takibi önerilir. Orta-ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu, ciddi böbrek yetmezliği, alkolizm problemi olanlara, gebelik ve laktasyon dönemi ile 3 yıl kontrasepsiyon sağlanamayacak üreme çağındaki hastalara kontrendikedir (118).

Asitretin tedavisi alan kişilerin gebe kalması halinde meningomyelosel, meningoensefalosel, multipl kemik malformasyonu, yüz dismorfizmi, kardiyovasküler anomali gibi çoklu major fetal anomaliler görülür. Kullanan kişide ise karaciğer enzimleri ve kan lipidlerinde yükselme, deri ve mukozalarda kuruluk, saç-tırnakta incelme, telogen effluvium, depresyon, iskelet anomalileri, psödötümör serebriye sebep olabilir (118).

Siklosporin

Başlıca IL-2 olmak üzere birçok sitokin geninin transkripsiyonunu düzenleyen aktif T-hücre nükleer faktör aktivitesinin azalmasına neden olan kalsinörin inhibitörüdür. Etkili ve hızlı iyileşme sağlamasına rağmen, immunsupresif ve nefrotoksik olması nedeniyle kısa süreli kullanılabilir. Amerika'da 1 yıla, Avrupa'da ise 2 yıla kadar kullanımı önerilir (119).

Eritrodermik psoriasis, palmoplantar püstülozis, psoriatik artrit ve kombinasyon tedavilerinde kullanılabilir (119). Siklosporin (CsA) tedavisi alan hastalarda tedavi öncesinde ve takipte tam kan sayımı, karaciğer-böbrek fonksiyon testleri, hepatit markerları, elektrolitler (K,Mg), idrar, gebelik ve HIV testi, lipidler ile kan basıncı takibi belirli aralıklarla önerilir (117). CsA, sitokrom CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilir. Bu enzimin aktivitesini bazı ilaçlar veya yiyecekler etkileyebildiğinden serum konsantrasyon düzeyi değişkenlik gösterebilir. CsA tedavisi öncesi serum düzeyini artıran makrolid, azol antifungalleri ve kalsiyum kanal blokerleri ile serumda CsA seviyesinin düşmesine sebep olan antikonvülsanlar, rifampin ve griseofulvin gibi ilaçların detaylı öyküsü alınmalıdır (120).

Nefrotoksisite, hipertansiyon ve immunsupresyon en önemli yan etkileridir. Gastrointestinal semptomlar, hiperlipidemi, hipomagnezemi, hiperkalemi, tremor, gingival hiperplazi, hipertrikoz, enfeksiyon, malignite gelişimi ve multipl ilaç ile etkileşimi diğer yan etkileri arasındadır (92).

Yetersiz renal fonksiyon, kontrolsüz arteriyal hipertansiyon, şiddetli enfeksiyon, malignitenin eşlik ettiği durumlar ve eş zamanlı PUVA tedavisi ile birlikte kullanımı kesin kontrendikedir (92,121). Biyolojik ajanlar ile kombinasyonu önerilmez (120). Major bir teratojen olmayan siklosporinin gebelik kategorisi C'dir ve sadece dirençli, şiddetli vakalarda kullanılabilir (102)

Biyolojik Tedavi

Biyolojik ajanlar; orta-şiddetli plak psoriasisde, eşlik eden psoriatik artrit varlığında, konvansiyonel tedavilere yanıtız veya bu tedavilere karşı kontrendikasyonu olan ya da

bu tedavileri tolere edemeyen hasta gruplarında tercih edilen, dramatik yanıt sağlayan ancak güvenilirliği tartışma konusu olan tedavi seçenekleridir.

Biyolojik ajanlar, TNF- α , IL-23 ve IL-17 inhibitörleri olarak üç ana gruba ayrılabilir. Infliksimab, adalimumab, etanersept, sertolizumab-pegol, golimumab TNF- α inhibitörleridir. Golimumab sadece PsA tedavisinde kullanılır. Ustekinumab IL-12/23p40 alt birimini bloke eder. Guselkumab, risankizumab, tildrakizumab, ve mirikizumab IL-23p19 blokajı yapar. Sekukinumab, iksekizumab IL-17A; brodalumab ise IL-17RA; bimekizumab ise her iki yolağın da inhibitörüdür (104).

Psoriasis tedavisine başlamadan önce hastanın psoriasis tipi, şiddeti, artrit durumu, daha önceden kullandığı tedaviler, tedavileri bırakma sebepleri, ek hastalıkları, düzenli kullandığı ilaçlar ve ailede kanser ile demiyelinizan hastalık öyküsü sorgulanmalıdır. Hastanın boy-kilo ölçümleri yapılmalı, VKİ hesaplanmalı ve fotoğrafları çekilmelidir. Kadın hastalar mutlaka gebelik açısından sorgulanmalıdır. Tam kan sayımı, tam idrar testi, karaciğer-böbrek fonksiyon testleri, viral seroloji, C-reaktif protein, anti-HIV testi, gebelik testi, akciğer grafisi, quantiferon tüberküloz testi/ PPD tahlilleri istenmelidir. Tedavi sırasında da bu tetkikler belli aralıklarla tekrarlanmalıdır (5).

Risk, yaş gruplarına göre değişse de tüm hastalar tüberküloz, hepatit B ve C ile HIV açısından taranır. Saptanması halinde önce bu hastalıkların tedavisi yapılır sonrasında organ hasarı yok ise biyolojik tedavi başlanır (122). Biyolojik ilaçların en sık karşılaşılan yan etkileri üst solunum yolu enfeksiyonu, farenjit, rinit, sinüzit, enjeksiyon yerinde ağrı, kas-iskelet ağrısı, morbiliform deri döküntüsüdür. Daha az sıklıkla enfeksiyon riskinde artış gözlenir. Konjestif kalp yetmezliğinde kötüleşme, malignite riskinde artış, tüberküloz reaktivasyonu ise çok nadir gerçekleşen yan etkiler arasındadır (123). Anti-TNF ajanlar orta ve şiddetli konjestif kalp yetmezliğinde, demiyelizan hastalığı olanlarda kontrendikedir.

Anti-TNF ajan tedavisi alan kişilerde kalp yetmezliği riski, hepatotoksisite, nötropeni, enjeksiyon yeri ve infüzyon reaksiyonu, enfeksiyon riskinde artış, kutane döküntülerden psoriasis ya da psoriasis benzeri lezyonlar, ekzematöz dermatit, lökositoklastik vaskülit, liken planus, alopesi nadir de olsa bildirilmiştir (124–126).

Ustekinumab tedavisinin en ciddi yan etkileri enfeksiyonlar ve kardiyak problemlerken; mikobakteryal enfeksiyon, lenfoma, demiyelinizan hastalık riskinde artış gözlenmemiştir (127). Anti-IL-17 tedavisi alan kişilerde fungal enfeksiyon, nötropeni, inflamatuvar bağırsak hastalığı alevlenmesi gözlenebilirken malignite, kardiyovasküler yan etki riskinde artış bildirilmemiştir (128–130). Anti-TNF ajanlar ve ustekinumab gebelerde B kategorisinde yer almaktadır. Ancak gebelik ve laktasyon döneminde biyolojik ajan kullanımı ile ilgili randomize klinik çalışmalar mevcut olmadığı için bu hastalarda biyolojik ajan kullanımı önerilmemektedir.

Hastanın yaşı, VKİ, daha önce almış olduğu tedaviler, ek patolojileri göz önünde bulundurularak en uygun biyolojik ajan tercih edilir. Yapılan çalışmalara göre IL-12/23 ve IL-17 aksını hedef alan yeni biyolojik tedaviler daha efektif bulunmuştur (131). Brodalumab, sekukinumab, ustekinumab ve etanersept ile yapılan çalışmada; brodalumabın aralarında en etkin olduğu, sekukinumabın ise ustekinumabtan etkili olduğu ve ikisinin de etanerseptten üstün olduğu bildirilmiştir (132). Başka bir çalışmada ise guselkumab, adalimumab, ustekinumab ve sekukinumab kıyaslanmış ve en etkilisinin guselkumab olduğu gösterilmiştir (5). İksekizumab ile guselkumabın kıyaslandığı bir çalışmada ise iksekizumabın, psoriasis semptomlarını daha hızlı kontrol altına aldığı bildirilmiştir (49).

2.1.9.4. Kriyoterapi

Uygun bir kriyojen ile doku üzerinde dondurucu ısı oluşturarak birçok benign, premalign ve malign lezyonun tedavisinde kullanılan ucuz, hospitalizasyon gerektirmeyen, iyi kozmetik sonuçları olan, her yaş grubuna uygulanabilen bir tedavi metodudur. En sık kullanılan kriyojen olan likit nitrojen ile doku, –18 ile –30 °C'ye kadar soğutulur. İşlem öncesi herhangi bir tahlil veya lokal anestezi gerekmez. İşlem yapılan dokudaki morfolojik bulgular donma, erime, ödem, kriyonekroz ve yara iyileşmesi olmak üzere beş fazda ilerler. Etkisini sırasıyla ısı transferi, inflamasyon ve hücre hasarı ile gerçekleştirir. Hasarın mekanizması, dondurmanın hücreler üzerine direkt nekroz ve erime sonrası gelişen vasküler staz etkisiyledir. Sonuç olarak kriyoreaksiyon fiziksel,

vasküler, immunolojik ve tamir fazlarından meydana gelir (134). T lenfositlerin aktivitesinde değişikliğe yol açar (135).

Kriyoterapi tedavisinin tercih edildiği geniş bir hastalık yelpazesi bulunmaktadır. Bunlardan benign lezyonlar; lentigo simpleks, seboreik keratoz, piyojenik granülom, verrü, molluskum, layşmanyazis, keloid, ksantelazma, mukosel, premalign lezyonlar; aktinik keratoz, aktinik keilit, porokeratoz ve malign lezyonlar; bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, Kaposi sarkomu olarak sıralanabilir (136). Kriyoterapi, psoriasis plağını tedavi etmek için ilk kez Scoggins tarafından 1985 tarihinde kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Kriyoterapiye bağlı sık görülen komplikasyonlar ağrı, bül oluşumu, ödem, hipopigmentasyon ve alopesidir. Kanama, enfeksiyon, duyuşal değişiklikler, psödoepitelyematöz hiperplazi, atrofi, ekтроpiyon gelişimi, sistemik reaksiyonlar, nitrojen amfizemi daha az sıklıkla görülmektedir.

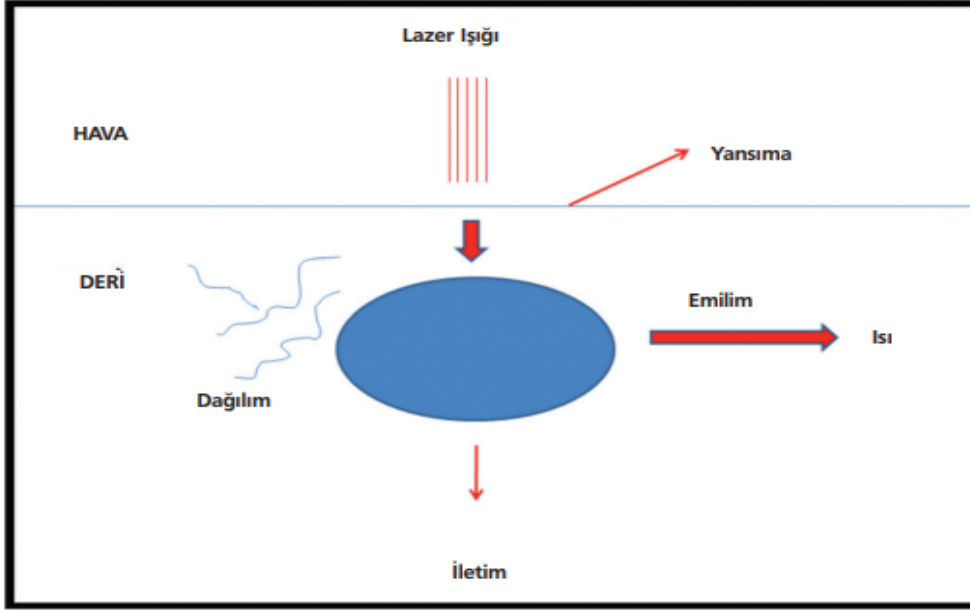
Kriyoterapinin mutlak kontrendikasyonları arasında soğuk ürtikeri, kriyoglobulinemi, kriyofibrinojenemi, kollajen vasküler hastalık öyküsü, ülseratif bağırsak hastalıkları, piyoderma gangrenosum, renal diyaliz, immunsupresif ilaç kullanımı, trombosit eksikliği, multipl myeloma ve agammaglobulinemi, bilinmeyen orjinli kan hastalığı yer almaktadır (136,137). Gebelerde kullanıma uygundur.

2.1.9.5. Lazer

Lazer sisteminde güç kaynağından çıkan enerji biriktirilip güçlendirilerek belli bir noktaya yönlendirilir. Güç kaynağından çıkan enerji ile aktif maddedeki atomların uyarılmasıyla salınan enerji (foton), optik kavitedeki aynalar arasında yansımaya başlar. Fotonlar bu yansıma sırasında uyarılmış atomlarla çarpışarak yüksek yoğunlukta ışık oluşumuna neden olur. Bu yoğun ışık, yarı geçirgen aynanın tutuculuk seviyesini aştığında lazer ışığı olarak dışarıya verilir (138). (Şekil 2.2.)'de şematize edilmiştir. Lazerin melanin, hemoglobin, su veya kolajen gibi hedef moleküller üzerinde selektif etkiyi oluşturmasında; ışığın dalga boyu, enerji yoğunluğu, çapı, uygulama süresi ve aralığı ile dokunun özellikleri etkilidir. Lazer ışığı diğer ışıklardan farklı olarak aynı dalga boyunda ve monokromatik (sadece tek bir renkten oluşan) özelliktedir (138). Kromoforlar deriye

renk veren ve belli dalga boyundaki ışığı emen atom grubudur. Derinin en önemli kromoforları hemoglobin, melanin ve sudur. Kutanöz kromoforlar selektif olarak değişik dalga boylarında emilime uğradıklarından lazerlerin klinik faydaları spesifikleşmiştir (139).

Lazerin doku ile etkileşimi dört yol ile olmaktadır; dokudan direkt geçebilir (transmisyon), dışarıya yansiyabilir (refleksiyon), doku içinde dağılıbilir veya dokudan emilebilir (absorbsiyon) (140). Dokunun absorbe ettiği kısım asıl etkiyi oluşturur. Absorbe edilen ışık, ısı enerjisine dönüşür. Hedef dokudaki ısı artışı, çevre dokulara yayıldığında, termal hasarlanma ve doku yıkımına neden olur. Koebnerizasyon oluşmaması için tedavi esnasında ideal olan kromoforda hasar oluşurken çevre dokunun korunmasıdır.



Şekil 2.3. Lazer ışığının doku ile etkileşiminde izleyebileceği yollar (50)

Lazer sistemleriyle elde edilen elektromanyetik radyasyon dalgaları, devamlı atımlı (continuous), yalancı devamlı atımlı (quasi-continuous) ve aralıklı atımlı (pulsed) olarak üç farklı şekilde dokuya iletilir. CO2 lazer ve argon lazer gibi devamlı atımlı lazerlerin tepe gücü düşüktür. Potasyum Titanil Fosfat (KTP) ve Copper vapor lazer gibi yalancı devamlı atımlı lazerler ise düşük tepe gücüne sahip olmasına rağmen, yaptıkları aralıklı atımlar kümülatif etki oluşturarak devamlı atımlı lazer etkisi gösterirler. Aralıklı

atımlı lazerler ise yüksek tepe gücüne sahip lazerlerdir. Pulsed dye (PDL), diode, ruby ve alexandrite lazerleri her atımda milisaniye veya nanosaniye süreyle atım yapmaktadırlar. Q-anahtarlı (switching) lazerler de aralıklı atım yapan bir diğer lazer sistemidir. Bu lazerler nanosaniye süreyle yaptıkları atışlar ile her atımda tüm fotonları toplayarak yoğun bir güç sağlarlar (141). (Tablo 2.3.)’te lazer terimleri açıklanmıştır.

Tablo 2.2. Dermatolojide kullanılan lazer terimleri (50)

Terim	Anlamı	Birimi
Enerji	İş ve enerjinin temel birimi	Joule (J)
Güç	Birim zamanda verilen enerji	Joule/saniye (Watt) (W)
Enerji akımı (fluens)	Birim yüzeye verilen enerji	J/cm ²
Güç yoğunluğu (irradians)	Birim yüzeye verilen güç	W/cm ²
Vuru süresi	Lazer ışınına maruz kalınan süre	saniye (s)
“Spot” büyüklüğü	Lazer ışınının çapı	mm
Kromofor	Dokuda ışığı absorbe eden maddeler	
Termal gevşeme zamanı	Isınan dokunun mevcut ısısının yarısını kaybetmesi için gereken süre	saniye (s)

Günümüzde lazerlerin dermatolojik kullanım alanları epilasyon, vasküler lezyon, pigmentasyon bozukluğu, kırışıklık, skar, enfeksiyöz hastalık, benign lezyon tedavisi, dövme silinmesi olmakla birlikte teknoloji geliştikçe yeni kullanım alanları da eklenmektedir (142,143). Dermatolojide kullanılan bazı lazerler ve endikasyonları (Tablo 2.4)’te özetlenmektedir. Dirençli psoriasis plakları, hekimleri sistemik yan etkisi olmayan, maliyeti görece düşük yeni tedavi arayışına yönlendirmiştir. Lazerler immun aracılıklı bir hastalık olan psoriasis inflamatuvar yolak üzerinden supresyona uğratarak, epidermal hücrelerin çoğalmasını önler. Bu amaçla 10600 nm CO₂, 2940 nm Er:YAG , 585 nm PDL, 1302 nm Nd:YAG ve 308 nm excimer lazer psoriasis tedavisinde denenmiştir.

Psoriasis tedavisinde ilk lazer uygulaması 1986 yılında fraksiyonel CO2 lazer ile yapılmıştır (144). Literatürde en çok çalışma 308nm excimer lazer ile yapılmıştır (39 çalışmanın 18'i). Excimer lazerin diğer lazerlere ve 311nm dbUVB tedavisine üstünlüğü kanıtlanmıştır (145).

Tablo 2.3. Dermatolojide kullanılan lazer tipleri ve kullanım alanları (50)

Lazer tipi	Dalga boyu (nm)	Kullanım endikasyonu
Excimer (ksenon klorid)	308	Psoriasis, vitiligo, AA
Argon lazer	488-514	Vasküler lezyonlar
Potasyum titanil fosfat (KTP) lazer	532	Vasküler lezyonlar
Kripton lazer	568	Vasküler lezyonlar
Pulsed dye lazer	577-600	Vasküler lezyonlar
Uzun vuru süreli Ruby lazer	694	Epilasyon
Q anahtarlı Ruby lazer	694	Pigmentasyon, dövme
Uzun vuru süreli Alexandrite lazer	755	Epilasyon
Q anahtarlı Alexandrite lazer	755	Pigmentasyon, dövme
Diod lazer	810	Epilasyon
Uzun vuru süreli Nd:YAG lazer	1064	Epilasyon
Q anahtarlı Nd:YAG lazer	1064	Pigmentasyon, dövme
Uzun vuru süreli Nd:YAG lazer	1320	Nonablatif dermal şekillenme
Diod lazer	1450	Nonablatif dermal şekillenme
Er:glass lazer	1540	Nonablatif dermal şekillenme, fraksiyonel nonablatif deri yenileme
Er:YAG lazer	2940	Epidermal ablasyon, deri yenileme
CO ₂ lazer	10600	Epidermal ablasyon, deri yenileme

Fraksiyonel Karbondioksit Lazer

Fraksiyonel CO2 lazerin, 10,600 nm dalga boyunda ışık ile su tarafından yüksek düzeyde absorbe edilmesi fototermal hasara yol açar, böylece epidermis ve derminin bir kısmı ablasyona uğrar. Kolajen ve elastin oluşumu indüklenir, doku rejuvanasyonu sağlanır (139,146). Daha çok kozmetik amaçlı kullanımı mevcuttur. Cildin genç

görünmesini, derin kırışıkların açılmasını sağlar. Ek olarak akne skar, keloid, verrü, aktinik keratoz, seboreik keratoz, akrokordon, vitiligo, ksantalezma, siringom, rinofima, sebace hiperplazi tedavisinde de kullanılır (147).

Psoriasis patogenezinde; epidermal hiperproliferasyon, anormal keratinosit diferansiasyonu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve anjiogenez yer alan multifaktöryal bir hastalıktır. Erken dönemde henüz lezyon prezente olmadan vasküler değişikliklerin meydana geldiği bilinmektedir (52). Lazer tedavisinde amaç hassas doku ablasyonu ile yüzeysel yenilenmeyi sağlarken, patogenezde altta yatan mekanizmaların ortadan kaldırılmasını sağlamaktır. Bunu da yüzeysel dermal mikrovaskülaritede hasar, üst dermiste hiperproliferasyonu uyaran fibroblastların yok edilmesi ve patogenezde etkin rol oynayan keratinositlerin apoptozu ile gerçekleştirebileceği düşünülmektedir (147).

Oluşabilecek yan etkiler ödem, yanma, sulanma, krutlanma, hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon, Koebner ve skar oluşumudur (139,146). Psoriasis Koebner pozitif hastalıklardandır. Bu sebeple ısı hasar oluşturularak yapılan travmaların psoriasis alevlendirebileceği endişe konusu olmaktadır.

Psoriatik lezyonda Koebner fenomeni gözlenebilmesi için epidermis ve dermisi içeren hasar gereklidir. Ancak dermiste hasar oluşturan her travma Koebnerizasyonu tetiklemez. Travmanın sadece duyarlı bireylerde dermisi etkilemesi halinde alevlenmeye sebep olabileceği düşünülmektedir (21).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Tanımlanması

Bu çalışma prospektif bir klinik müdahale araştırmasıdır. Çalışmamıza Ocak 2021 – Ocak 2022 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'ne başvuran gerekli kriterleri taşıyan, 18-65 yaş arası 30 psoriasis tanılı hasta dahil edildi.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri:

- 18-65 yaş aralığında olanlar
- Gövde, sırt, kol ve bacak gibi alanlarda topikal veya sistemik tedavi sonrası gerilememiş, dirençli plağı olan psoriasis hastaları

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- Palmoplantar psoriasis, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis klinik alt tiplerine sahip olanlar
- Son dört hafta içinde sistemik psoriasis tedavisi veya fototerapi almış olanlar ile son iki haftada topikal tedavi almış olanlar
- Keloid ve hipertrofik skar öyküsü olanlar
- Fotosensitif ilaç kullanımı olanlar
- Fitzpatrick cilt tipi 5 ve 6 olanlar

3.2. Araştırmanın Uygulanışı

Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'ne başvuran ve dahil edilme kriterlerini karşılayan kişilere çalışmanın amacı ve uygulanışı hakkında bilgi verildi, çalışmaya katılmayı kabul edenlerden sözlü ve yazılı onam alınıp fotoğrafları kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların; yaş, cinsiyet, psoriasis süresi, başlangıç PASİ değeri, aile öyküsü, sistemik tedavi öyküsü, lezyon sayısı, lezyon lokalizasyonu kaydedildi. Rekalsitran plakların eritem, skuamasyon ve indurasyon dereceleri takip haftalarında aynı gözlemci tarafından skorlandı.

3.2.1. Psoriasis Klinik Değerlendirilmesi

İşlem uygulanan plaklar başlangıç, birinci, ikinci, dördüncü, sekizinci ve onikinci haftalardaki değerlendirmelerde profesyonel kamera ile fotoğraflandı. Kontrol haftalarında rekalsitran plaklar takipte eritem, skuamasyon ve indurasyon derecelerine göre 0-4 arası puanlandı. Parametrelerin puanları toplandığında genel şiddet skoru elde edildi.

8.haftada yapılan değerlendirilmede;

- %95 ve üzeri iyileşme gösteren plaklar: Tam remisyon
- %94-75: Belirgin remisyon
- %74-50: Kısmi remisyon
- %50 ve altı: Etkisiz olarak değerlendirildi.

Onikinci haftada yapılan değerlendirmede ise; lezyonlar nüks açısından değerlendirildi. Ek olarak hastalar tedavi esnasında oluşabilecek; hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon, bül, erozyon, sekonder enfeksiyon, koebnerizasyon gibi yan etkiler açısından takip edildi.

3.2.2. Tedavi Öncesi Hazırlık ve Tedavi Uygulanışı

Hastalar yapılacak işlem hakkında bilgilendirilip, yazılı ve sözlü onamları alındı. Maksimum 10 cm çaplı rekalsitran plaklar seçildi. Lezyon sayısı tek ise lezyon iki eşit alana bölündü, birden fazla ise birine fraksiyonel CO2 lazer, diğerine kriyoterapi uygulandı. Lazer uygulanacak alana işlemden 15 dakika önce lidokain içerikli topikal anestezi krem sürüldü. İşlem öncesi krem silinip, bölge antiseptik solüsyonla temizlendikten sonra fraksiyonel CO2 lazer uygulandı. Fraksiyonel CO2 lazerin enerji gücü, psoriatik plağın kalınlığına bağlı olarak lazer atım süresi 1 ms sabit kalacak şekilde, 10mJ-40mJ doz aralığında düzenlendi. Tedaviye alınan cevaba göre bir ila beş seans arasında işlem uygulandı. Kriyoterapi öncesinde lokal anestezi krem uygulanmadı. Bölgeye plak kalınlığına göre iki kez, 10-20 saniye süreli -195,8 derecedeki nitrojen gazı sprey tekniğiyle uygulandı. Tedaviler başlangıç, birinci, ikinci, dördüncü ve sekizinci haftalarda uygulandı. Kür sağlanan plaklarda tedavi daha erken sonlandırıldı. Bül, erozyon, sekonder enfeksiyon gibi yan etki gelişmesi durumunda tedaviye ara verilerek takip edildi. Onikinci haftada ise hastalar son kez değerlendirilmeye alınıp, nüks ve yan etki açısından kontrol edildi.

3.3. Etik İzinler ve Finansman

E-18920478-0.50.01.04-2100026743 nolu çalışmamız 05.02.2021 tarihinde, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Rektörlüğü, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2021-01 karar numarasıyla onay almıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics Version 22 paket programında yapıldı. Nicel veriler normal dağılıma uygunluklarına bağlı olarak ortalama±standart sapma şeklinde veya ortanca (1. çeyreklik-3. çeyreklik) değeri olarak ifade edildi. Nitel veriler frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Bağımlı iki grup arasındaki karşılaştırmalarda Wilcoxon testi kullanıldı. Takipler arası değişimler Friedman test ile değerlendirildi. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 15 kadın, 15 erkek olmak üzere toplamda 30 psoriasis tanılı hasta dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması $40,6\pm 12,5$ yıl, hastalık sürelerinin ortalaması $15,13\pm 12$ yıldır. Hastaların demografik özellikleri (Tablo 4.1.)'de sunulmaktadır.

Çalışmamızda kriyoterapi uygulanan lezyonlar grup 1 (n=15), fraksiyonel CO2 lazer uygulanan lezyonlar grup 2 (n=15) diye adlandırıldı. Rekalsitran plakların lokalizasyonu (Tablo 4.2.)'de yer almaktadır.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Değişkenler (n=30)	Total (n=30)
Yaş	40,60 ± 12,58
Cinsiyet	
<i>Kadın</i>	15 (%50)
<i>Erkek</i>	15 (%50)
Aile öyküsü	6 (%20)
Hastalık süresi	15,13 ± 12
PASİ	3,60 (1,20-6,40)
Sistemik tedavi öyküsü	11 (%36,7)

Nicel veriler ortanca±ss, ortanca (1.çeyreklik-3.çeyreklik), nitel veriler n(%) olarak ifade edildi.

Tablo 4.2. Kriyoterapi (grup 1) ve Fraksiyonel CO2 Lazer (grup 2) uygulanan lezyonların yüzey dağılımı

Lokalizasyon (n=30)	Grup 1	Grup 2
Dirsek	12 (%40)	9 (%30)
Bacak	6 (%20)	7 (%23,3)
El	3 (%10)	5 (%16,7)
Diz	4 (%13,3)	4 (%13,3)
Lomber	3 (%10)	3 (%10)
Göğüs	1 (%3,3)	1 (%3,3)
Sırt	1 (%3,3)	1 (%3,3)

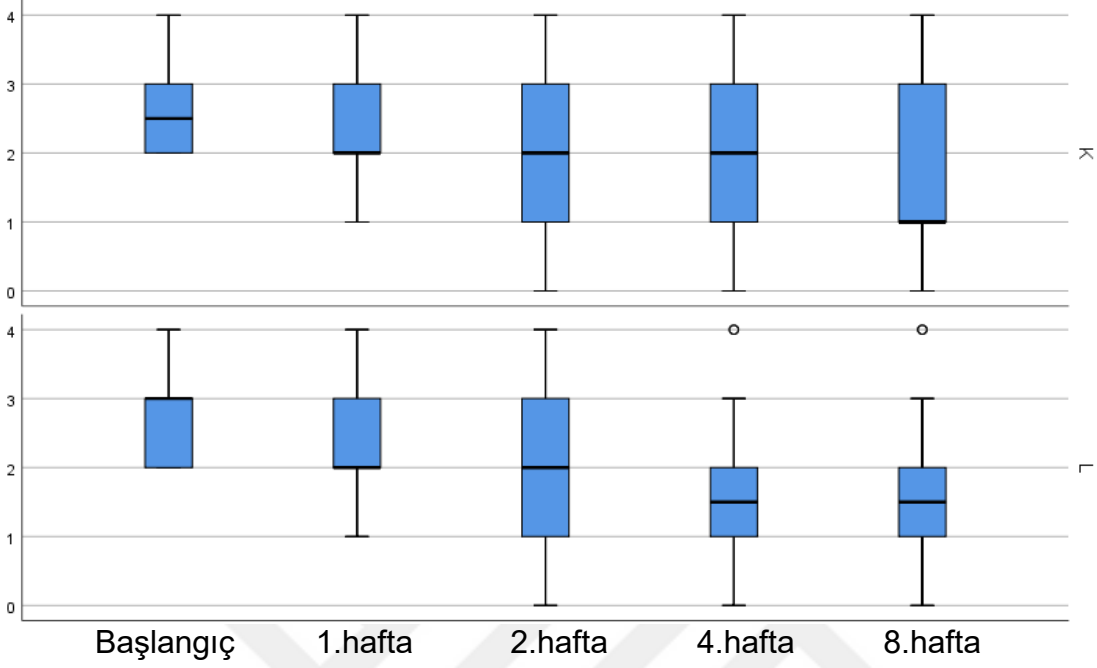
Nitel veriler n (%) olarak ifade edildi.

Grupların tedavi etkinliklerinin değerlendirilmesi

Rekalsitran plaklar başlangıç, birinci, ikinci, dördüncü ve sekizinci haftalarda eritem, skuamasyon ve indurasyon açısından değerlendirilip, 1 hafif, 2 orta, 3 şiddetli, 4 çok şiddetli olmak üzere puanlandı. Puanlar toplandığında genel şiddet skoru elde edildi. Tedavi öncesi gruplar arasında eritem, skuamasyon ve indurasyon seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (eritem $p=1$, skuamasyon $p=0,317$, indurasyon $p=0,317$). Grup 1 ve 2'de eritem, skuamasyon ve indurasyon şiddet skorlarının haftalara göre seyri (Tablo 4.3., 4.4. ve 4.5.)'te, grupların tedavi sonuçlarına göre karşılaştırılması (Şekil 4.1., 4.2. ve 4.3.)'te gösterilmektedir.

	Grup 1	Grup 2	p değeri
Başlangıç	2,5 (2-3)	3 (2-3)	1
1.hafta	2(2-3)	2 (1,75-3)	0,034
2.hafta	2 (1-3)	2(1-3)	0,782
4.hafta	2 (1-3)	1,5 (1-2.25)	0,593
8.hafta	1 (1-3)	1,5 (1-2.25)	1

Median(1.çeyreklik-3.çeyreklik) olarak gösterilmiştir. Wilcoxon testi kullanılmıştır.

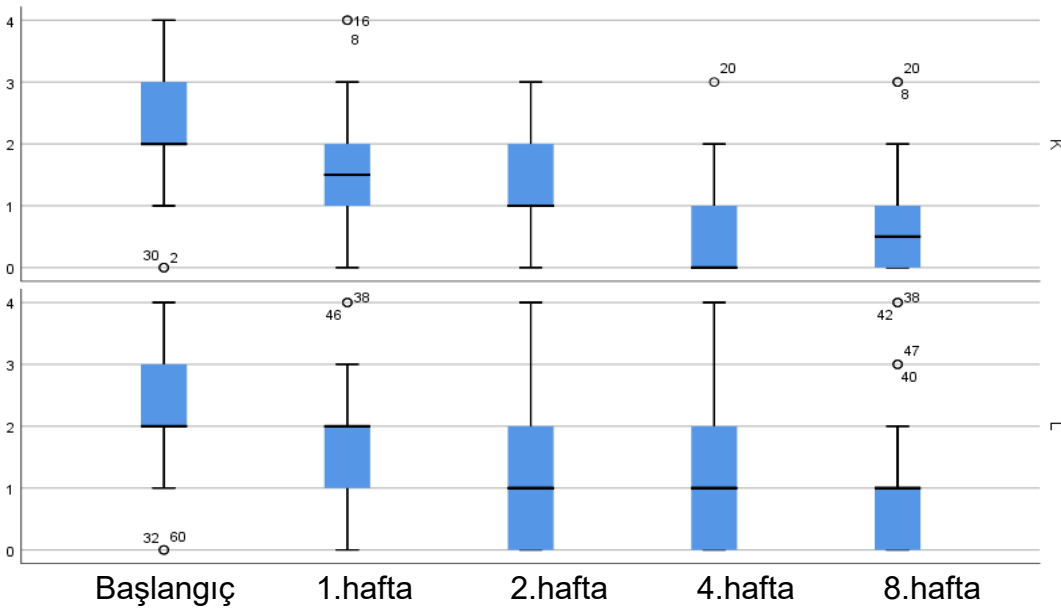


Şekil 4.1. Her iki grupta eritem şiddetinin haftalara göre seyri
(K=Kriyoterapi yapılan Grup 1, L=Fraksiyonel CO2 Lazer yapılan Grup 2)

Grup 1’de kriyoterapi işlemi sonrasında eritem şiddet skoru 2,5’tan 1’e düştü. Haftalara göre yapılan kıyaslamada ikinci haftadaki takipte istatikselsel olarak anlamlı azalma görüldü ($p=0,015$). Grup 2’de fraksiyonel CO2 lazer işlemi sonrasında eritem skoru 3’ten 1,5’a düştü. Haftalara göre yapılan kıyaslamada ise diğer gruba benzer şekilde ikinci haftadaki takipte istatikselsel olarak anlamlı azalma görüldü ($p=0,015$). Gruplar kıyaslandığında; ikinci haftadaki takipte eritem şiddetindeki azalma grup 2’de istatikselsel olarak anlamlı bir şekilde daha fazlaydı ($p=0,034$). Tedavi sonunda ise gruplar arasında istatikselsel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=1$).

Tablo 4.4. SKUAMASYON ŞİDDETİNİN HAFTALARA GÖRE SEYRİ			
	Grup 1	Grup 2	p değeri
Başlangıç	2(2-3)	2(2-3)	0,317
1.hafta	1,5(1-2)	2(1-2)	0,366
2.hafta	1(0,75-2)	1(0-2)	0,796
4.hafta	0(0-1)	1(0-2)	0,059
8.hafta	0,5(0-1)	1(0-1,25)	0,185

Median(1.çeyreklik-3.çeyreklik) olarak gösterilmiştir. Wilcoxon testi kullanılmıştır.



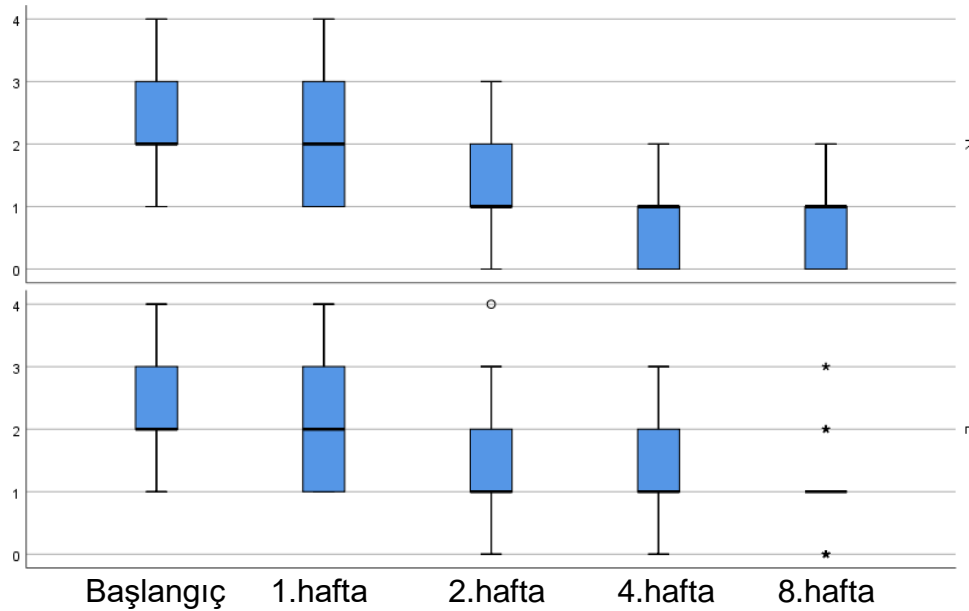
Şekil 4.2. Her iki gruptaki skuamasyon şiddetinin haftalara göre seyri.
(K=Kriyoterapi yapılan Grup 1, L=Fraksiyonel CO2 lazer yapılan Grup 2)

Grup 1'de kriyoterapi işlemi sonrasında skuamasyon şiddet skoru 2'den 0,5'a düştü. Haftalara göre yapılan kıyaslamada ikinci haftadaki takipte istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü ($p=0,001$). Grup 2'de fraksiyonel CO2 lazer işlemi sonrasında skuamasyon şiddet skoru 2'den 1'e düştü. Haftalara göre yapılan kıyaslamada ikinci

haftadaki takipte istatikselsel olarak anlamlı bir azalma görüldü ($p=0,0$). Gruplar kıyaslandığında; dördüncü haftadaki takipte skuamasyon şiddetindeki azalma kriyoterapi uygulanan grup 1'de istatikselsel olarak anlamlı bir şekilde daha fazlaydı ($p=0,059$). Tedavi sonunda ise gruplar arasında istatikselsel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,185$).

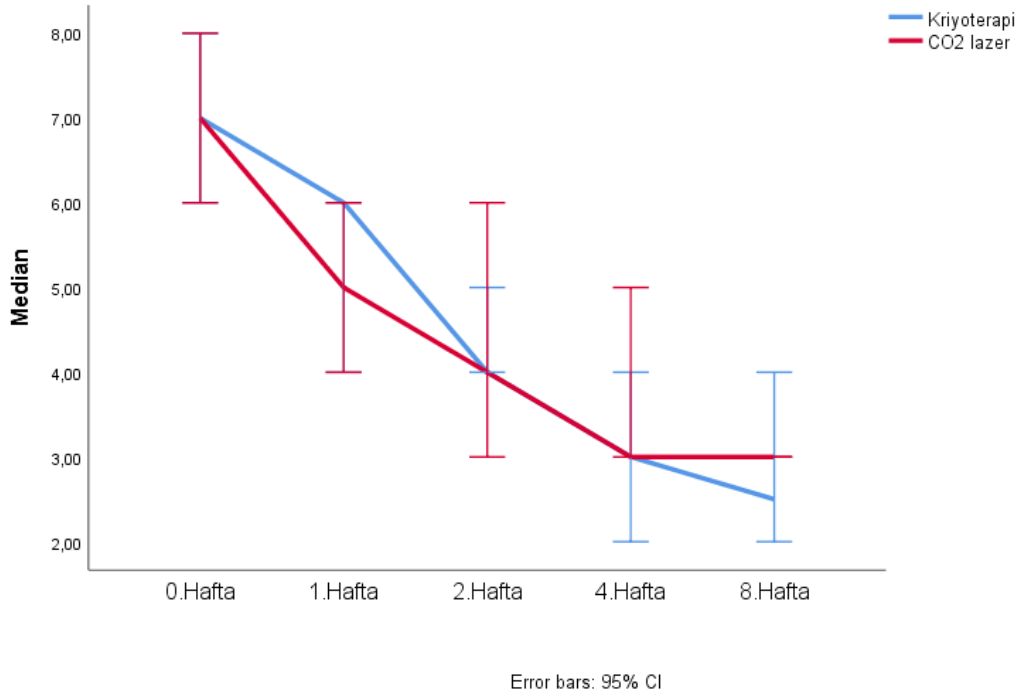
Tablo 4.5. İNDURASYON ŞİDDETİNİN HAFTALARA GÖRE SEYRİ			
	Grup 1	Grup 2	p değeri
Başlangıç	2(2-3)	2(2-3)	0,317
1.hafta	2(1-3)	2(1-3)	0,414
2.hafta	1(1-2)	1(1-2)	0,617
4.hafta	1(0-1)	1(1-2)	0,059
8.hafta	1(0-1)	1(0,75-1)	0,109

Median(1.çeyreklik-3.çeyreklik) olarak gösterilmiştir. Wilcoxon testi kullanılmıştır.



Şekil 4.3. Her iki gruptaki indurasyon şiddetinin haftalara göre seyri.
(K=Kriyoterapi yapılan 1.Grup, L=Fraksiyonel CO2 Lazer yapılan 2.Grup)

Grup 1'de kriyoterapi işlemi sonrasında indurasyon şiddet skoru 2'den 1'e düştü ($p=0$). Haftalara göre yapılan kıyaslamada ikinci ve dördüncü haftadaki takiplerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü ($p=0,0$ ve $p=0,048$). Grup 2'de fraksiyonel CO2 lazer işlemi sonrasında indurasyon şiddet skoru 2'den 1'e düştü. Haftalara göre yapılan kıyaslamada ikinci haftadaki takipte istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü ($p=0,0$). Gruplar kıyaslandığında; dördüncü haftadaki takipte indurasyon şiddetindeki azalma kriyoterapi uygulanan grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazlaydı ($p=0,059$). Tedavi sonunda ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,109$). (Şekil 4.4)'te haftalara göre grupların genel şiddet skorlarındaki değişim gösterilmektedir.

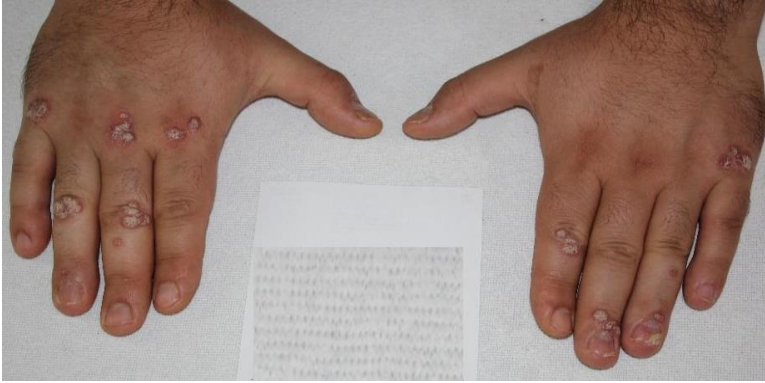


Şekil 4.4. Haftalara göre kriyoterapi ve fraksiyonel CO2 lazer tedavileri sonrası genel şiddet skorlamasında değişim



Şekil 4.5. Dirsekte lokalize rekalsitran plağı olan hastada tedavi öncesi ve sonrası

*Sağ dirseğe kriyoterapi, sol dirseğe fraksiyonel CO2 lazer uygulandı.



Şekil 4.6. El dorsalinde lokalize rekalsitran plakları olan hastada tedavi öncesi ve sonrası

*Sağ ele kriyoterapi, sol ele fraksiyonel CO2 lazer uygulandı.



Şekil 4.7. Her iki dizde lokalize rekalsitran plağı olan hastada tedavi öncesi ve sonrası.

*Sağ dize kriyoterapi, sol dize fraksiyonel CO2 lazer uygulandı.



Şekil 4.8. Her iki dizde lokalize rekalsitran plağı olan hastada tedavi öncesi ve sonrası.

*Sağ dize kriyoterapi, sol dize fraksiyonel CO2 lazer uygulandı.

Sonuç olarak grup 1 ve 2'de eritem, skuamasyon ve indurasyon şiddet skorlarında ikinci haftadaki takiplerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi (eritem $p=0,015$, skuamasyon $p=0,001$, indurasyon $p=0,001$). Üçüncü ve dördüncü uygulamalarda klinik düzelme devam etse de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Yine her iki grupta tedavi bitiminde, genel şiddet skorunda anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p=0.001$). Gruplar kendi arasında kıyaslandığında ise tedavi başarısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Onikinci haftadaki değerlendirmede kriyoterapi veya fraksiyonel CO2 lazer tedavisi uygulanmadı, genel Şiddet skoru ve nüks açısından değerlendirme yapıldı. Kriyoterapi uygulanan grupta dokuz hastada tam, on hastada belirgin, beş hastada kısmi rezolüsyon görülürken, altı hastada tedaviye yanıt alınmadı. Fraksiyonel CO2 lazer uygulanan grupta ise dört hastada tam, 17 hastada belirgin iki hastada kısmi rezolüsyon görülürken, yedi hastada tedaviye yanıt alınmadı. Onikinci haftadaki değerlendirmede 11 hastada her iki grupta da remisyon, sekiz hastada ise nüks gözlemlendi. Kalan 11 hasta farklı bir tedaviye geçildiğinden değerlendirme dışı bırakıldı.

Çalışmada birinci grupta en sık gözlenen yan etkiler; bül (%50), hiperpigmentasyon (%36,7), erozyon (%26,7) iken ikinci grupta en sık hiperpigmentasyon (%20) erozyon (%13) ve sekonder enfeksiyon (%3,3) izlendi. Bir olguda fraksiyonel CO2 lazer uygulanan alanda Koebnerizasyon (%3,3) gelişti (Şekil 4.9.). Hipopigmentasyon iki grupta da gözlenmedi. Bül oluşumu kriyoterapi uygulanan hastalarda %50 oranında görülürken, diğer yan etkiler açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=1). Yan etkilerin gruplara göre dağılımı (Tablo 4.6.)'da gösterilmektedir.

Tablo 4.6. Gruplarda gözlenen yan etkilerin dağılımı.

Yan etki	Grup 1	Grup 2	P değeri
Hiperpigmentasyon	11 (%36,7)	6 (%20)	0,152
Hipopigmentasyon	0 (%0)	0 (%0)	
Bül	15 (%50)	0 (%0)	0
Erozyon	8 (%26,7)	4 (%13,3)	0,197
Sekonder enfeksiyon	3 (%10)	1 (%3,3)	0,301
Koebner fenomeni	0 (%0)	1 (%3,3)	1

Pearson ki kare, Fisher exact test uygulanmıştır.



Şekil 4.9. Fraksiyonel CO2 lazer sonrası Koebner fenomeni.

5. TARTIŞMA

Psoriasis, yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürebilen multisistemik, inflamatuvar, belirgin komorbiditeleri olan kronik seyirli bir hastalıktır. Hastalık; deri ve eklem tutulumuyla iş gücü kaybına, kişinin toplumda stigmatizasyonuna ve ağır psikososyal morbiditeye neden olmaktadır. Kronik seyirli olması, eşlik eden komorbiditeler, uzun süreli tedaviler ve hastalığın yol açtığı kozmetik kaygılar nedeniyle yaşam kalitesini en çok düşüren hastalıklardan biridir (149,150). Psoriasisın yaşam kalitesine etkisinin en az kalp yetmezliği, diyabet, kanser ve majör depresyon gibi hastalıklar kadar olduğu gösterilmiştir (151). Yaşam kalitesinin bozulması subjektif bir semptom olmakla birlikte kişinin hastalıktan etkilenme düzeyi, hastalığın klinik şiddeti ile korelasyon göstermeyebilir (152). Hafif şiddette ya da görünür bölgelerde deri tutulumu ile seyreden psoriasis hastalarında ağır psikososyal etkilenme izlenebilir (153). Günümüzde hastalığın neden olduğu psikolojik etkilerin, bireyin hayat kalitesi üzerinde en az hastalığın deri ya da eklem tutulumu kadar etki sahibi olduğu bilinmektedir. Bu yüzden hastalar, klinik pratikte tedaviye direnç gösteren sınırlı sayıda plakların tedavisi için bile atrofi, telenjiektazi, stria

gibi deriye lokalize yan etkileri olan topikal tedaviler ile immunsupresyon, enfeksiyon ve hatta maligniteye yol açabilecek yan etkileri olan bir o kadar da yüksek maliyetli sistemik tedavileri talep etmektedirler.

Bu nedenle çalışmamızda, topikal ve sistemik tedavi almış ancak az sayıda dirençli plağı olan hastalarda tedavi süresini uzatmak veya yeni tedaviler eklemek yerine kolay uygulanabilir, ulaşılabilir, lokal tedavi yöntemleri olan kriyoterapi ve fraksiyonel CO2 lazer uygulamasını tercih ettik.

Çalışmamıza gövde, sırt, kol ve bacak gibi alanlarda topikal veya sistemik tedavi sonrası gerilememiş, dirençli plağı olan 30 psoriasis hastası dahil edildi. Bu plaklarda uzun yıllardır geniş bir dermatolojik hastalık yelpazesinde kullanılan ve sistemik yan etkiye sebep olmayan kriyoterapi ile fraksiyonel CO2 lazer tedavilerinin etkinliği kıyaslandı. Kriyoterapi uygulanan grupta dokuz hastada tam, 10 hastada belirgin, beş hastada kısmi rezolüsyon görülürken, altı hastada tedaviye yanıt alınmadı. Lazer uygulanan grupta ise dört hastada tam, 17 hastada belirgin, iki hastada kısmi rezolüsyon görülürken, yedi hastada tedaviye yanıt alınmadı. Onikinci haftadaki değerlendirmede 11 hastada her iki grupta da remisyon, sekiz hastada ise nüks gözlemlendi. Kalan 11 hasta farklı bir tedaviye geçildiğinden değerlendirme dışı bırakıldı. Asawanonda ve ark., çalışmamıza benzer şekilde iki farklı yöntem olan fraksiyonel CO2 lazer ile psoriatik plakların elektrosikasyon ve küretajını kıyaslamış, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bildirmemişlerdir. On hastanın yedisinde tama yakın, ikisinde belirgin iyileşme gözlenirken, bir hasta tedaviye yanıtızsız kalmıştır. Tedaviden 24 hafta sonra, üç hasta halen remisyondayken, yedi hastada nüks gözlenmiştir. Yan etki olarak iki hastada hipertrofik skar izlenmiştir (154).

Bizim çalışmamızda ise; literatürde psoriasis lokal tedavisinde daha önceden karşılaştırılmamış iki yöntem; kriyoterapi ve fraksiyonel CO2 lazer tedavileri uygulandı. Her iki grupta genel şiddet skorunda anlamlı azalma görülürken, iki yöntem arasında tedavi başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Beatrice ve ark., tam iyileşme için psoriatik plakta epidermis ve papiller dermis ablasyonunun gerektiği hipotezini ileri sürmüşlerdir. Oniki hasta ile yaptıkları çalışmada, aralıklı atımlı True Pulse CO2 lazer ile devamlı atım yapan Sharplan Silk Touch CO2 lazer cihazları kıyaslanmış ve anlamlı bir klinik veya histolojik farklılık tespit etmemişlerdir. On

hastada sekiz hafta içinde nüks oluştuğunu, iki hastada dördüncü aydaki kontrollerde remisyona devam ettiğini ve herhangi bir kayda değer yan etki görülmediğini bildirmişlerdir (155).

Biz de çalışmamızda psoriasis plaklarının kalınlığına göre enerji gücü 10-40 mJ arasında, atım süresi 1 ms sabit olacak şekilde üst üste iki kez atış yaparak, fraksiyonel CO2 lazerin farklı enerji güçlerini uyguladık. Seanslarda düzenli olarak kaydedilen verilerde en yüksek başarının 20 mJ (1ms) ile elde edildiği; 10 mJ'un etkisiz seyrettiği, 40 mJ'un sekonder enfeksiyon ve erozyona yol açtığını gözlemledik.

Benzer şekilde Hacker ve ark. 20 hastayla yaptıkları çalışmada, psoriasis lezyonlarına tek seans PDL ile 5,0, 7,0 ve 9,0 J/cm² (0,45 ms atım süresi) enerji gücünde tedavi uygulamışlardır. Bir seans uygulamadan sonra, 9,0 J/cm² ile atış yapılan 19 hastanın 11'inde net bir klinik iyileşme görülürken 5,0 veya 7,0 J/cm² ile tedavi edilen alanlarda belirgin bir klinik iyileşme görülmemiştir. Sonuç olarak olguların hiçbirinde tam remisyona sağlanamamıştır (156). Biz de çalışmamızda Hacker ve ark.'nı destekler biçimde farklı enerji güçlerinin tedavi yanıtını anlamlı şekilde değiştirdiğini gözlemledik.

Zelickson ve ark. PDL ile yaptıkları çalışmada, toplam 36 hastaya 7,5-8,5 J/cm² enerji gücünde kısa (0,45 ms) ve uzun darbeli (1,5 ms) atışlar uygulamış, 2-5. seanstan sonra atış yapılan lezyonlarda, atış yapılmayan kontrol lezyonlarına kıyasla anlamlı bir farklılık bildirmişlerdir. Farklı darbe boyları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (157).

Çalışmamızda Zelickson ve ark. (157)'dan farklı olarak kısa ve uzun darbeli atışlar yerine atış süresini sabitlemeyi tercih ettik. Atış süresi artışının çevre dokuda ısı artışına, koagülasyona ve sonrasında Koebner fenomenine neden olabileceğinden minimum değer olan 1 ms süresince uygulama yaptık.

Ros ve ark (158), PDL ile 10 psoriasis hastasının altısında anlamlı klinik iyileşme gözlemlemişler ve seans sayısı arttıkça iyileşme oranının arttığını bildirmişlerdir. Biz de Ros ve ark.'nın verilerine benzer şekilde seans sayısı arttıkça iyileşme oranının arttığını, klinik iyileşmenin özellikle ikinci seanstan sonra başladığını ve sonraki seanslarda da iyileşmenin devam ettiğini gözlemledik. Ek olarak üçüncü seansa kadar fayda görmeyen hastalarda enerji gücü arttırılsa da etkinlik açısından farklılık izlemedik.

Ayrıca tedaviye alınan yanıtta enerji gücü, seans sayısının yanı sıra lezyon lokalizasyonu ve plak kalınlığının da önemli olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda tedaviye en iyi yanıt alınan lokalizasyon dirsekler, en az yanıt alınan lokalizasyon ise lomber bölge idi. Diz lokalizasyonlu kalın psoriasis plaklarında kriyoterapiden kısmi yanıt alınırken, lazer tedavisi yanıtıydı.

Literatürde tedavi yanıtını etkileyen en duyarlı parametrenin plak kalınlığı olduğu bildirilmiştir (159).

Geçmişten günümüze lokalize psoriatik plakları tedavi etmek için; PDL, Nd:YAG, Er:YAG, CO2 lazer ve kriyoterapi gibi çeşitli ablatif tedaviler denenmiş, epidermis ve dermisi etkileyen bu gibi yöntemlerin hastalığın patogenezi erken evrede durdurabileceği ileri sürülmüştür. Psoriasis plaklarındaki en erken değişiklikler, papiller dermis tabakasında perivasküler lenfositik hücre infiltrasyonu ve dermal kapiller dilatasyondur. Venöz kapiller sarmallarında artış ve vasküler proliferasyon gözlenir. Permeabilite artışı nedeniyle nötrofiller ekstravaze olur ve epidermise doğru yönelirler. Erken dönem lezyonlarında dermal papillalarda oluşan değişikliklerin psoriasis patogeneziinde temel rol oynadığı gözlenmiştir (59). Bu nedenle epidermis ve papiller dermiste kontrollü destrüksiyonun, dermal mikrovaskülaritede hasara ve üst dermiste hiperproliferasyonu uyaran fibroblastların yok edilmesine yol açarak psoriasisden sorumlu olan patogenezi kesintiye uğratabileceği düşünülmüştür (155).

Boehncke ve ark, dermabrazyon ve Er:YAG lazeri kıyaslamış, tedavi başarısını otoantijen ve efektör hücrelerin aynı anda çıkarılmasına dayandırmıştır (161). Er:YAG lazer ve fraksiyonel CO2 lazerin mekanizması benzerdir. Fraksiyonel CO2 lazer, 10.600 nm, Er:YAG lazer ise 2940 nm dalga boyunda yaydıkları ışık ile su tarafından yüksek düzeyde absorbe edilir. Fototermal hasar ile epidermis ve dermisenin bir kısmını ortadan kaldırarak doku ablasyonu ve yüzeysel yenilenmeyi sağlar. Er:YAG lazer, cm²'ye düşen joule başına ortalama 2-5 µm derinliğe penetre olurken, CO2 lazer 20-60 µm derinliğe penetre olarak daha başarılı dermal yenilenme sağlar (143).

Psoriasis tedavisinde denenmiş bir diğer lazer olan PDL'nin, dermal vasküler yapıda selektif fototermolizis ile patogeneziinde etkili olduğu düşünülmüştür. Fraksiyonel CO2 lazer, PDL'e göre daha derine penetre olabilmektedir.

Literatürde argon ve Nd:YAG lazer üzerine de çalışmalar vardır (162,163). Ruiz-Esparza, 1320 nm Nd:YAG lazer ile yaptığı kozmetik uygulamalarda, tesadüfi şekilde psoriasis plaklarının gerilediğini gözlemlemiş, bu sonucun dermal fibroblast yıkımına bağlı olduğunu düşünmüştür (162). Harrison ve ark. da psoriasis hastalarına 515 nm'de 250 mW gücünde argon lazer kullanmıştır (163). Argon lazer, hemoglobini hematoporfirine parçalayarak, termolizis ile fraksiyonel CO2 lazer gibi ablatif etki gösterir, ancak daha yüzeysel ablasyona sebep olur.

Psoriasis plağını ablate etmeyi amaçlayan bir diğer grup araştırmacı da kriyoterapiyi tercih etmişlerdir. Psoriatik plağın destrüksiyonu sonucunda, elonge olmuş dermal papillanın kılalacağını ve reepitelizasyon gelişeceğini düşünmüş; bunu da ters Koebner fenomeni olarak tanımlamışlardır (164,165).

Buradan yola çıkılarak literatürde birçok çalışmada, psoriatik plaklarda çeşitli lokal ablatif tedaviler denenmiş, başarılı sonuçlar alınmış ancak remisyon süreleri hakkında net verilere ulaşılamamıştır (157–159). Çoğunlukla kısa remisyon süreleri bildirilirken, Er:YAG lazer ile yapılan 112 hastalık bir çalışmada 4 yıllık remisyon sağlanmıştır (166). Remisyon sürelerindeki bu çelişkinin, genel olarak çalışmaların az sayıda hasta ile yapılması ve takip sürelerinin kısa olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Genel olarak kriyoterapi ve fraksiyonel CO2 lazer uygulamaları sonrası en sık beklenen yan etkiler postinflamatuar hipo-hiperpigmentasyon, eritem, erozyon, bül, sekonder enfeksiyonlardır. Ek olarak psoriasis vulgaris Koebner fenomeni pozitif bir hastalık olduğundan, destrüktif etkili lokal tedavilerin Koebnerizasyona yol açma ihtimali mevcuttur. Ancak literatürde psoriasis plaklarına çeşitli ablatif tedaviler uygulanan çalışmalarda, Koebnerizasyon bildirilmemiştir (144,154,155,157,164–166).

Biz de çalışmamızda literatüre benzer şekilde kriyoterapi uygulanan grupta en sık; bül (%50), hiperpigmentasyon (%36,7), erozyon (%26,7), fraksiyonel CO2 lazer yapılan grupta en sık; hiperpigmentasyon (%20), erozyon (%13) ve sekonder enfeksiyon (%3,3) gözlemledik. Bir hastada ise tibia ön yüze uygulanan fraksiyonel CO2 lazer sonrası Koebner fenomeni gelişti.

Nadiren literatürde hipertrofik skar, atrofi gibi yan etkiler de bildirilmiştir (163). Bizim çalışmamızda ise skar, hipopigmentasyon ve atrofi oluşumu gözlenmemiştir.

2005 yılında Shamsadini ve ark. 63 psoriasis hastasında, 2 hafta boyunca hergün kriyoterapi uygulamışlar, 4 hastada (%6,35) tam, 19 hastada (%30,1) belirgin remisyon gözlemlemişler, 40 hastada (%63,5) ise değişiklik bildirmemişlerdir. Yan etki olarak bir hastada sekonder enfeksiyon gözlenmiştir. Bu nedenle kriyoterapinin lokalize plaklarda kısıtlı etkisine rağmen, güvenli bir seçenek olabileceğini ileri sürmüşlerdir (165). Bu çalışmadaki tedavi yanıtının azlığı, bir olgudaki sekonder enfeksiyon dışında yan etki gözlenmemesi, işlemin etkin dozda ve sürede uygulanmadığını düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda ise başlangıçta, birinci, ikinci, dördüncü ve sekizinci haftalarda kriyoterapi uygulandı, %50 oranında bül oluşumu gözlemlendi. Bül gelişen vakalarda tedaviye ara verilerek, deri bütünlüğünün sağlanması beklendi. Ek olarak bül gelişen olgularda tedavi başarısının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Literatürde bül gelişen hastalarda tam remisyon elde edildiğini ve özellikle bül gelişiminin etkin doza ulaşıldığının kanıtı olduğunu bildirilmiştir (164,167).

Biz de sonuçlarımıza göre kriyoterapinin, plak kalınlığına göre 10-20 saniye süreyle, iki donma halkası oluşturarak, bül geliştirecek şekilde uygulandığında psoriasis plaklarında etkili ve güvenilir sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, tedavi etkinliği ve güvenilirliğinde; plakların büyüklüğü, kalınlığı, lokalizasyonu, lazer enerji gücü, atım süresi, seans sayısı ve kriyoterapi uygulanan olgularda bül geliştirecek şekilde etkin uygulama yapılmasının önemli parametreler olduğu sonucuna vardık. Ancak bu yöntemlerin geniş alanlara uygulanmasının, ağrı, sekonder enfeksiyon, koebner fenomenine yol açabileceğini, bu nedenle sınırlı sayıda lokalize plaklarda tercih edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Ek olarak psoriasis tedavisinde kombinasyon tedavileri başarı oranını artırmaktadır. M. Hædersdal ve ark., Alegre-Sánchez ve ark., fraksiyonel CO2 lazerin vertikal mikrokanallar yoluyla etkili bir ilaç iletim mekanizması oluşturduğunu böylece topikal tedavinin deriden emiliminin daha etkin hale geldiğini bildirmişlerdir (168,169). Bu yüzden lokalize dirençli plaklarda, fraksiyonel CO2 lazerin, diğer topikal tedavilerle kombinasyonun tedavi başarısını artıracak olduğunu düşünmekteyiz.

Tüm bu bulgular eşliğinde; çalışmamızda psoriatik rekalsitran plaklarda kriyoterapi ve fraksiyonel CO2 lazer uygulamaları ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak hasta sayısının az olması ve tedavi takip süresinin 12. haftada sonlandırılması çalışmamızın önemli kısıtlayıcı faktörleridir. Bu konuda yapılacak daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Psoriasis topikal ve sistemik olmak üzere uzun süreli tedavilere ihtiyaç duyulan bir hastalıktır. Tedavi seyrinde dirençli rekalsitran plaklar hastaları ve klinisyenleri zor duruma sokmaktadır. Çalışmamız sonucunda, bu gibi dirençli plaklarda kriyoterapi ve fraksiyonel CO2 lazerin etkili ve güvenli seçenekler olabileceğini, tedavi başarısında plak kalınlığı, lokalizasyon, seans sayısı, lazer enerji gücü, atım süresi, kriyoterapininin bül oluşturacak etkin dozda uygulanmasının önemli parametreler olduğunu tespit ettik. Ancak bu konuda daha fazla hasta sayısı, daha uzun takip süreli, kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu sayede hastaların kullanmakta olduğu sistemik tedavi sürelerinin kısılacağını, yan etki potansiyeli ile tedavi maliyetinin azalacağını düşünmekteyiz.

7.KAYNAKÇA

1. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? The British journal of dermatology [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Feb 14];182(4):840–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31225638/>
2. Takeshita J, Grewal S, Langan M, Mehta NN, Ogdie A, van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases Epidemiology. Journal of American Dermatology [Internet]. 2017 [cited 2022 Feb 12];76:377–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.064>
3. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Archives of dermatological research [Internet]. 2011 Jan [cited 2021 Dec 6];303(1):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20857129/>
4. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, van der Walt J, Kimball AB, Barker J, et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. Journal of the American Academy of Dermatology. 2020 Jan 1;82(1):117–22.
5. Alper S, Koç E. Türkiye psoriasis tedavi kılavuzu 2021 [Internet]. www.psoriasisdernegi.org. 2021. p. 28–9. Available from: www.psoriasisdernegi.org
6. Cohen RB, Dittrich KA. Anti-TNF therapy and malignancy - a critical review. Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien de Gastroenterologie [Internet]. 2001 Jun 1 [cited 2021 Dec 6];15(6):376–84. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/11429667>
7. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. The New England journal of medicine [Internet]. 2001 Oct 11 [cited 2021 Dec 6];345(15):1098–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11596589/>
8. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2005 Mar [cited 2022 Feb 14];64 Suppl 2(Suppl 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15708928/>
9. Cowden A, Voorhees AS van. Introduction: History of psoriasis and psoriasis therapy. Treatment of Psoriasis [Internet]. 2008 [cited 2021 Dec 6];1–9. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-7643-7724-3_1
10. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. The Journal of investigative dermatology [Internet]. 2013 [cited 2021 Dec 6];133(2):377–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23014338/>
11. Seyhan M, Coşkun BK, Sağlam H, Özcan H, Karıncaoğlu Y. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. Pediatrics International : Official Journal of the

- Japan Pediatric Society [Internet]. 2006 Dec 1 [cited 2021 Dec 6];48(6):525–30. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/17168968>
12. Ogawa K, Okada Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020. *Journal of Dermatological Science*. 2020 Jul 1;99(1):2–8.
 13. Lønnberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, Thomsen SF. Heritability of psoriasis in a large twin sample. *The British journal of dermatology* [Internet]. 2013 Aug [cited 2021 Dec 6];169(2):412–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23574549/>
 14. Huang YH, Kuo CF, Huang LH, Hsieh MY. Familial Aggregation of Psoriasis and Co-Aggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. *Journal of Clinical Medicine* 2019, Vol 8, Page 115 [Internet]. 2019 Jan 18 [cited 2021 Dec 6];8(1):115. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/1/115/htm>
 15. Allen MH, Ameen H, Veal C, Evans J, Ramrakha-Jones VS, Marsland AM, et al. The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late-onset psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005 Jan 1;124(1):103–6.
 16. Sougrat R, Morand M, Gondran C, Barré P, Gobin R, Bonté F, et al. Functional expression of AQP3 in human skin epidermis and reconstructed epidermis. *The Journal of investigative dermatology* [Internet]. 2002 [cited 2021 Dec 6];118(4):678–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11918716/>
 17. Bruce IN, Silman AJ. The aetiology of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* [Internet]. 2001 [cited 2021 Dec 6];40(4):363–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11312371/>
 18. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk factors for the development of psoriasis. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.
 19. Verma SB. Striae: Stretching the long list of precipitating factors for “true koebnerization” of vitiligo, lichen planus and psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2009 Dec;34(8):880–3.
 20. Raychaudhuri SP, Jiang WY, Raychaudhuri SK. Revisiting the Koebner phenomenon: role of NGF and its receptor system in the pathogenesis of psoriasis. *The American journal of pathology* [Internet]. 2008 [cited 2021 Dec 7];172(4):961–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18349121/>
 21. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *JEADV*. 2002 Nov 19;16:241–8.
 22. Liaw FY, Chen WL, Kao TW, Chang YW, Huang CF. Exploring the link between cadmium and psoriasis in a nationally representative sample. *Scientific Reports* [Internet]. 2017 May 11 [cited 2021 Dec 7];7(1):1723–1723. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC5431928>
 23. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers in medical science* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 Dec 7];33(1):173–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29067616/>

24. Rutter KJ, Watson REB, Cotterell LF, Brenn T, Griffiths CEM, Rhodes LE. Severely photosensitive psoriasis: a phenotypically defined patient subset. *The Journal of investigative dermatology* [Internet]. 2009 [cited 2021 Dec 7];129(12):2861–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19536141/>
25. Balak D, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckland, NZ)* [Internet]. 2017 Dec [cited 2021 Dec 7];7:87–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29387611/>
26. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis: Recognition and management. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2000;1(3):159–65.
27. Munera-Campos M, Balleca F, Carrascosa JM. Paradoxical reactions to biologic therapy in psoriasis: A Review of the Literature. *Actas dermo-sifiliograficas* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 Dec 7];109(9):791–800. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29903464/>
28. Justiniano H, Berlingeri-Ramos AC, Sánchez JL. Pattern analysis of drug-induced skin diseases. *The American Journal of dermatopathology* [Internet]. 2008 Aug [cited 2021 Nov 2];30(4):352–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18645307/>
29. McMahan ZH, Bingham CO. Effects of biological and non-biological immunomodulatory therapies on the immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases. *Arthritis research & therapy* [Internet]. 2014 Dec 23 [cited 2022 Jan 31];16(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25587634/>
30. Rahier JF, Moutschen M, van Gompel A, van Ranst M, Louis E, Segaert S, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford, England)* [Internet]. 2010 Jun 29 [cited 2021 Nov 2];49(10):1815–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20591834/>
31. Sotiriou E, Tsentemeidou A, Bakirtzi K, Lallas A, Ioannides D, Vakirlis E. Psoriasis exacerbation after COVID-19 vaccination: a report of 14 cases from a single centre. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Feb 14];35(12):e857–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34363647/>
32. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clinics in dermatology* [Internet]. 2007 Nov [cited 2021 Dec 7];25(6):606–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18021899/>
33. Telfer NR, Chalmers RJG, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Archives of Dermatology* [Internet]. 1992 Jan 1 [cited 2021 Dec 7];128(1):39–42. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/553751>
34. Komine M, Tamaki K. An open trial of oral macrolide treatment for psoriasis vulgaris. Vol. 27, *The Journal of Dermatology*. 2000.
35. Mallon E, Bunker CB. HIV-associated psoriasis. *AIDS patient care and STDs* [Internet]. 2000 [cited 2021 Dec 7];14(5):239–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10833810/>

36. Li W, Han J, Choi HK, Qureshi AA. Smoking and risk of incident psoriasis among women and men in the United States: a combined analysis. *American journal of epidemiology* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2021 Dec 7];175(5):402–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22247049/>
37. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2021 Nov 2];71(6):1053.e1-1053.e16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25454037/>
38. Jensen P, Skov L. Psoriasis and obesity. *Dermatology (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2021 Nov 2];232(6):633–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28226326/>
39. Duarte GV, Oliveira M de FSP, Cardoso TM, Follador I, Silva TS, Cavalheiro CMA, et al. Association between obesity measured by different parameters and severity of psoriasis. *International journal of dermatology* [Internet]. 2013 Feb [cited 2022 Feb 14];52(2):177–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22998685/>
40. Hamminga EA, van der Lely AJ, Neumann HAM, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Medical hypotheses* [Internet]. 2006 [cited 2021 Dec 7];67(4):768–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16781085/>
41. Hossler EW, Maroon MS, Mowad CM. Gastric bypass surgery improves psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2021 Dec 7];65(1):198–200. Available from: <http://www.jaad.org/article/S0190962210000137/fulltext>
42. Wan MT, Shin DB, Hubbard RA, Noe MH, Mehta NN, Gelfand JM. Psoriasis and the risk of diabetes: A Prospective Population-Based Cohort Study. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2021 Dec 7];78(2):315. Available from: </pmc/articles/PMC5768452/>
43. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* [Internet]. 2001 [cited 2021 Dec 7];303(1–2):33–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11163020/>
44. Salihbegovic E, Hadzigraphic N, Suljagic E, Kurtalic N, Hadzic J, Zejcirovic A, et al. Psoriasis and dyslipidemia. *Materia Socio Medica*. 2015;27(1):15.
45. Corbetta S, Angioni R, Cattaneo A, Beck-Peccoz P, Spada A. Effects of retinoid therapy on insulin sensitivity, lipid profile and circulating adipocytokines. *European journal of endocrinology* [Internet]. 2006 Jan [cited 2021 Nov 2];154(1):83–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16381995/>
46. Grossman RM, Delaney RJ, Brinton EA, Carter DM, Gottlieb AB. Hypertriglyceridemia in patients with psoriasis treated with cyclosporine. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 1991 [cited 2021 Nov 2];25(4):648–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1791223/>
47. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of hypertension*

- [Internet]. 2013 [cited 2021 Nov 2];31(3):433–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23249828/>
48. Khaja A, Shkodrani E, Frangaj S, Kuneshka L, Vasili E. An Epidemiological study on trigger factors and quality of life in psoriatic patients. 2014;26(3):168.
 49. Devrimci-Ozguven H, Kundakci N, Kumbasar H, Boyvat A. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* [Internet]. 2000 [cited 2021 Dec 7];14(4):267–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11204514/>
 50. Sukan M, Aydemir E. Psychosomatic factors and psychologic status in psoriatic patients and approach to the psoriatic patients. 2008.
 51. Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Archives of Dermatology* [Internet]. 2005 May 1 [cited 2021 Dec 7];141(5):601–6. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/394924>
 52. Raghunath RS, Venables ZC, Millington GWM. The menstrual cycle and the skin. *Clinical and experimental dermatology* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2021 Dec 7];40(2):111–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25683236/>
 53. Lin X, Huang T. Impact of pregnancy and oestrogen on psoriasis and potential therapeutic use of selective oestrogen receptor modulators for psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 Dec 7];30(7):1085–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27072912/>
 54. Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2012 [cited 2021 Dec 7];67(5):931–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22387034/>
 55. Chandrashekar L, Krishna Kumari GR, Rajappa M, Revathy G, Munisamy M, Thappa DM. 25-hydroxy vitamin D and ischaemia-modified albumin levels in psoriasis and their association with disease severity. *British journal of biomedical science* [Internet]. 2015 [cited 2021 Dec 7];72(2):56–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26126320/>
 56. Veale DJ, Ritchlin C, FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005 Mar;64(SUPPL. 2).
 57. Sabat R, Philipp S, Hö Flich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Journal compilation[©]2007 Blackwell Munksgaard, Experimental Dermatology*,16, 779–798793 [Internet]. 2007;16:779–98. Available from: www.blackwellpublishing.com/EXD
 58. Lai Y, Gallo RL. AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends in Immunology*. 2009 Mar;30(3).

59. Morizane S, Gallo RL. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. *The Journal of Dermatology* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2021 Dec 7];39(3):225–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1346-8138.2011.01483.x>
60. Wollenberg A, Wagner M, Günther S, Towarowski A, Tuma E, Moderer M, et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *The Journal of investigative dermatology* [Internet]. 2002 [cited 2022 Feb 10];119(5):1096–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12445198/>
61. Mehta H, Mashiko S, Angsana J, Rubio M, Hsieh YCM, Maari C, et al. Differential changes in inflammatory mononuclear phagocyte and T-cell profiles within psoriatic skin during treatment with guselkumab vs. secukinumab. *Journal of Investigative Dermatology*. 2021 Jul 1;141(7):1707-1718.e9.
62. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2021 Dec 7];187(1):490–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21606249/>
63. Erkek E. Psoriasis etyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji - Özel Konular* [Internet]. 2008 [cited 2021 Dec 7];1(3):1–14. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-psoriasis-etyopatogenezi-53072.html>
64. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 1985 [cited 2021 Dec 7];13(3):450–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4056119/>
65. Wrone-Smith T, Nickoloff BJ. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *The Journal of clinical investigation* [Internet]. 1996 Oct 15 [cited 2022 Feb 14];98(8):1878–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8878440/>
66. Teunissen MBM, Koomen CW, de Waal Malefyt R, Wierenga EA, Bos JD. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *The Journal of investigative dermatology* [Internet]. 1998 [cited 2022 Feb 14];111(4):645–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9764847/>
67. Ha HL, Wang H, Pisitkun P, Kim JC, Tassi I, Tang W, et al. IL-17 drives psoriatic inflammation via distinct, target cell-specific mechanisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet]. 2014 Aug 19 [cited 2022 Feb 14];111(33). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25092341/>
68. Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, Haslett PA, Phipps KM, Cameron GS, et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *The Journal of allergy and clinical immunology* [Internet]. 2012 [cited 2021 Dec 7];130(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22677045/>
69. Cooper Garaczi KD, Shimada S, Stevens SR, Hideaki Sugiyama TS, Gyulai R, Toichi E. Pathogenic Effector T Cell Proliferation Mechanism Underlying Unrestrained Regulatory T Cells in Psoriasis: high CD25 + Dysfunctional Blood and Target Tissue CD4. *J Immunol References* [Internet].

2022;174:164–73. Available from:

<http://www.jimmunol.org/content/174/1/164><http://www.jimmunol.org/content/174/1/164.full#ref-list-1>

70. Gudjonsson JE, Elder JT. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. In: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed. 2008. p. 169–94.
71. J K, JG K. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatologic clinics* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 Nov 3];33(1):13–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25412780/>
72. Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Current opinion in immunology* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Nov 3];49:1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28738209/>
73. Johnston A, Xing X, Wolterink L, Barnes DH, Yin Z, Reingold L, et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *The Journal of allergy and clinical immunology* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 Nov 3];140(1):109–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28043870/>
74. Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, Love TJ, Valdimarsson H. Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that share sequences with streptococcal M proteins are largely restricted to skin-homing CD8(+) T cells. *Clinical and experimental immunology* [Internet]. 2004 Oct [cited 2021 Nov 3];138(1):83–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15373909/>
75. Goldminz AM, Au SC, Kim N, Gottlieb AB, Lizzul PF. NF- κ B: an essential transcription factor in psoriasis. *Journal of dermatological science* [Internet]. 2013 Feb [cited 2021 Nov 3];69(2):89–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219896/>
76. Boutet MA, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *International journal of molecular sciences* [Internet]. 2018 Feb 9 [cited 2021 Nov 3];19(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29425183/>
77. Veale DJ, Ritchlin C, FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2021 Dec 7];64(suppl 2):ii26–9. Available from: https://ard.bmj.com/content/64/suppl_2/ii26
78. Tüzün Y, Güler M, Serdaroglu S, Oğuz O, Aksungur V. No Title. 3th editio. Gülekon A, editor. *Dermatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2008. 745–764 p.
79. DA Burns, SM Breathnach, NH Cox, CEM Griffiths (Eds.), *Rook's textbook of dermatology* (7th edn.), Blackwell, Oxford (2005), pp. 35.1-35.69.
80. Sarac G, Koca TT, Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. *Northern Clinics of Istanbul* [Internet]. 2016 [cited 2021 Nov 6];3(1):79. Available from: </pmc/articles/PMC5175084/>
81. Brunasso AMG, Puntoni M, Aberer W, Delfino C, Fancelli L, Massone C. Clinical and epidemiological comparison of patients affected by palmoplantar plaque psoriasis and

- palmoplantar pustulosis: a case series study. *The British journal of dermatology* [Internet]. 2013 Jun [cited 2021 Nov 7];168(6):1243–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23301847/>
82. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2021 Nov 7];31(11):1792–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28585342/>
 83. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash O. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 2005 Mar [cited 2021 Nov 7];64(Suppl 2):ii14. Available from: </pmc/articles/PMC1766874/?report=abstract>
 84. Schons KRR, Knob CF, Murussi N, Beber AAC, Neumaier W, Monticielo OA. Nail psoriasis: a review of the literature. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 7];89(2):312. Available from: </pmc/articles/PMC4008063/>
 85. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2021 Nov 8];49(2):206–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12894066/>
 86. Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: A prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2009 May;160(5):1040–7.
 87. Liu JT, Yeh HM, Liu SY, Chen KT. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *World Journal of Orthopedics* [Internet]. 2014 Sep 18 [cited 2021 Nov 8];5(4):537–43. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC4133459>
 88. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis and rheumatism* [Internet]. 2006 Aug [cited 2022 Jan 31];54(8):2665–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16871531/>
 89. Machado-Pinto J, Diniz M dos S, Bavoso NC. Psoriasis: new comorbidities. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Jan 31];91(1):8–14. Available from: <http://www.scielo.br/j/abd/a/vfwhRrh33TwKtWvGT79vyXk/>
 90. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Covinsky KE. Convergent and discriminant validity of a generic and a disease-specific instrument to measure quality of life in patients with skin disease. *The Journal of investigative dermatology* [Internet]. 1997 [cited 2021 Nov 10];108(1):103–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8980297/>
 91. Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *The Journal of investigative dermatology* [Internet]. 2007 [cited 2021 Dec 7];127(12):2726–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17989733/>

92. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2009 Sep [cited 2021 Nov 21];61(3):451–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19493586/>
93. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2009 Apr [cited 2021 Dec 7];60(4):643–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19217694/>
94. van de Kerkhof PCM, Kragballe K, Segaert S, Lebwohl M. Factors impacting the combination of topical corticosteroid therapies for psoriasis: perspectives from the International Psoriasis Council. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* [Internet]. 2011 Oct [cited 2022 Feb 14];25(10):1130–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21564329/>
95. Ibrahim S, Amer A, Nofal H, Abdellatif A. Practical compendium for psoriasis management. *Dermatologic Therapy* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Dec 7];33(2):e13243. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dth.13243>
96. Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, Prendiville J, Krafchik B, Toole J, et al. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 1997 [cited 2021 Dec 7];36(2 Pt 1):203–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9039169/>
97. Gold LS, Lebwohl MG, Sugarman JL, Pariser DM, Lin T, Martin G, et al. Safety and efficacy of a fixed combination of halobetasol and tazarotene in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of 2 phase 3 randomized controlled trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 6366 Aug 1;79(2):287–93.
98. Lebwohl MG, Sugarman JL, Gold LS, Pariser DM, Lin T, Pillai R, et al. Long-term safety results from a phase 3 open-label study of a fixed combination halobetasol propionate 0.01% and tazarotene 0.045% lotion in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Dec 7];80(1):282–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30227193/>
99. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, Pariser D, Draelos Z, Gottlieb AB, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2004 Nov [cited 2021 Dec 8];51(5):731–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15523351/>
100. Munzenberger PJ, Montejo JM. Safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2007 Jul [cited 2022 Feb 14];27(7):1020–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17594208/>

101. Jacobi A, Mayer A, Augustin M. Keratolytics and Emollients and Their Role in the Therapy of Psoriasis: a Systematic Review. *Dermatology and Therapy* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2021 Dec 8];5(1):1. Available from: [/pmc/articles/PMC4374065/](#)
102. Bae YSC, van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012 Sep 1;67(3):459–77.
103. McGill A, Frank A, Emmett N, Leech SN, Turnbull DM, Birch-Machin MA, et al. The antipsoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. *The FASEB Journal* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2021 Dec 8];19(8):1012–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1096/fj.04-2664fje>
104. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: A Review. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 1945–60.
105. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, le Maître M, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* [Internet]. 2012 May [cited 2022 Feb 14];26 Suppl 3(SUPPL. 3):22–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22512677/>
106. Cather JC, Crowley JJ. Use of biologic agents in combination with other therapies for the treatment of psoriasis. *American Journal of Clinical Dermatology* [Internet]. 2014 Nov 21 [cited 2021 Nov 10];15(6):467. Available from: [/pmc/articles/PMC4239825/](#)
107. Mehta D, Lim HW. Ultraviolet B phototherapy for psoriasis: Review of Practical Guidelines. *American Journal of Clinical Dermatology* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2021 Nov 10];17(2):125–33. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40257-016-0176-6>
108. Lin TL, Wu CY, Chang YT, Juan CK, Chen CC, Yu SH, et al. Risk of skin cancer in psoriasis patients receiving long-term narrowband ultraviolet phototherapy: Results from a Taiwanese population-based cohort study. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Dec 8];35(3):164–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/phpp.12443>
109. Geller S, Xu H, Lebwohl M, Nardone B, Lacouture ME, Kheterpal M. Malignancy risk and recurrence with psoriasis and its treatments: A Concise Update. *American journal of clinical dermatology* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Dec 8];19(3):363–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29260411/>
110. Raone B, Patrizi A, Gurioli C, Gazzola A, Ravaioli GM. Cutaneous carcinogenic risk evaluation in 375 patients treated with narrowband-UVB phototherapy. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Dec 8];34(5):302–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/phpp.12382>

111. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2010 [cited 2021 Dec 8];62(1):114–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19811850/>
112. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: where are we now? *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2021 Dec 8];49(2 Suppl):66–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12894129/>
113. Roenigk J, Auerbach R, Maibach H, Weisntein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 1998 Mar 1 [cited 2021 Dec 8];38(3):478–85. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/9520032>
114. Şentürk N. Türkiye psoriasis tedavi kılavuzu 2021 [Internet]. www.psoriasisdernegi.org. 2021 [cited 2022 Feb 14]. p. 18–20. Available from: www.psoriasisdernegi.org
115. Chalmers RJG, Kirby B, Smith A, Burrows P, Little R, Horan M, et al. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2021 Dec 8];152(3):444–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2133.2005.06422.x>
116. Duhra P. Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 1993 [cited 2021 Dec 8];28(3):466–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8445064/>
117. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* [Internet]. 2009 [cited 2021 Nov 21];23 Suppl 2(SUPPL. 2):1–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19712190/>
118. Barygina V, Becatti M, Lotti T, Taddei N, Fiorillo C. Commentary to the review article: Subedi S, Yu Q, Chen Z, Shi Y. Management of pediatric psoriasis with acitretin: A review. *Dermatol Ther*. 2018 Jan;31(1). *Dermatologic therapy* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Nov 21];31(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30203455/>
119. Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2010 Dec [cited 2021 Nov 21];63(6):925–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21093659/>
120. Onsun N. Türkiye psoriasis tedavi kılavuzu 2021 [Internet]. www.psoriasisdernegi.org. 2021 [cited 2022 Feb 14]. p. 25–7. Available from: www.psoriasisdernegi.org
121. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*

- [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2021 Nov 21];29(12):2277–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26481193/>
122. Wendling D, Auge B, Bettinger D, Lohse A, le Huede G, Bresson-Hadni S, et al. Reactivation of a latent precore mutant hepatitis B virus related chronic hepatitis during infliximab treatment for severe spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* [Internet]. 2005 May [cited 2021 Nov 27];64(5):788–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15834064/>
 123. Stoll ML. Interactions of the innate and adaptive arms of the immune system in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* [Internet]. 2011 [cited 2021 Nov 27];29(2):322. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21311664/>
 124. Béné J, Moulis G, Auffret M, Lefevre G, Coquerelle P, Coupe P, et al. Alopecia induced by tumour necrosis factor-alpha antagonists: description of 52 cases and disproportionality analysis in a nationwide pharmacovigilance database. *Rheumatology* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2021 Nov 27];53(8):1465–9. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/53/8/1465/1777292>
 125. Hastings R, Ding T, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Moots RJ, et al. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care & Research* [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2021 Nov 27];62(6):764–9. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/20535786>
 126. Lee HH, Song IH, Friedrich M, Gauliard A, Detert J, Röwert J, et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor- α antagonists. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2021 Nov 27];156(3):486–91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2133.2007.07682.x>
 127. Papp KA, Griffiths CEM, Gordon K, Lebwohl M, Szapary PO, Wasfi Y, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2021 Nov 27];168(4):844–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.12214>
 128. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PDR, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* [Internet]. 2012 Dec [cited 2021 Nov 27];61(12):1693–700. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22595313/>
 129. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, Cameron G, Li L, Edson-Heredia E, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2012 Mar 29 [cited 2021 Nov 27];366(13):1190–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22455413/>
 130. Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. IL-17 and Th17 cells in atherosclerosis: subtle and contextual roles. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* [Internet]. 2015 Feb 2 [cited 2021 Nov 27];35(2):258–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25234818/>
 131. Ellis AG, Flohr C, Drucker AM. Network meta-analyses of systemic treatments for psoriasis: a critical appraisal: Original Articles: Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V et al. Quantitative

- evaluation of biologic therapy options for psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2017; 137:1646-54. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12:CD011535. *The British journal of dermatology* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2021 Dec 8];180(2):282–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30347448/>
132. Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, Yasmeeen N, Wright E, Sohr A, et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLOS ONE* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2021 Dec 8];14(8):e0220868. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0220868>
133. Guenther L, Potts Bleakman A, Weisman J, Poulin Y, Spelman L, Burge R, et al. Ixekizumab results in persistent clinical improvement in moderate-to-severe genital psoriasis during a 52 week, randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trial. *Acta dermato-venereologica* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Feb 14];100(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31620802/>
134. Zouboulis CC. Kryochirurgie in der Dermatologie. *Hautarzt*. 2015 Nov 1;66(11):834–48.
135. İçke İ, Başak PY. Kriyoterapinin dermatolojide kullanımı. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* [Internet]. 2004 [cited 2021 Nov 28];24(4):383–95. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-kriyoterapinin-dermatolojide-kullanimi-7200.html>
136. Tarım G, Cantürk T, Şentürk N, Turanlı AY. Dermatolojik tedavide kriyoterapi kullanımı. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* [Internet]. 2009 Dec 23 [cited 2021 Nov 28];17(3). Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/omujecm/216218>
137. Memişoğlu HR. Memişoğlu HR: Dermatolojide kriyoterapi uygulaması. XI. Prof. Dr. A. Lütfi Tat Simpozyumu. Ankara 1994: 169-181.
138. Herd RM, Dover JS, Arndt KA. Basic laser principles. *Dermatologic clinics* [Internet]. 1997 [cited 2021 Dec 2];15(3):355–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9189674/>
139. Nelson AA, Lask GP. Principles and practice of cutaneous laser and light therapy. *Clinics in Plastic Surgery*. 2011 Jul;38(3):427–36.
140. Raulin C, Karsai S. Laser and IPL technology in dermatology and aesthetic medicine. *Laser and IPL Technology in Dermatology and Aesthetic Medicine*. 2011;1–419.
141. Koç E, Dinçer D. Lazere giriş ve genel bilgiler. *Turkderm Deri Hastalıkları ve Frengi Arsivi*. 2012;46(SUPPL.1):2–6.
142. Acland KM, Barlow RJ. Lasers for the dermatologist. *The British journal of dermatology* [Internet]. 2000 [cited 2021 Dec 3];143(2):244–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10951130/>

143. Tanzi EL, Lupton JR, Alster TS. Lasers in dermatology: four decades of progress. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2021 Dec 2];49(1):1–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12833005/>
144. Bekassy Z, Astedt B. Carbon dioxide laser vaporization of plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 1986 Apr;114(4).
145. Raulin C, Grema H. Psoriasis vulgaris: Indikation für den laser? *Hautarzt* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2021 Nov 28];54(3):242–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00105-003-0491-8>
146. Tull SS, Raza S. Lasers & light therapies for skin rejuvenation. *Missouri Medicine* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2021 Nov 30];108(1):69–72. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC6188454>
147. Krupashankar DS. Recommendations standard guidelines of care: CO 2 laser for removal of benign skin lesions and resurfacing. Vol. 74, *Indian J Dermatol Venereol Leprol | Supplement*. 2008.
148. Creamer D, Sullivan D, Bicknell R, Barker & J. Angiogenesis in psoriasis. 2003 Jan.
149. Ginsburg IH, Link BG. Psychosocial consequences of rejection and stigma feelings in psoriasis patients. *International journal of dermatology* [Internet]. 1993 [cited 2022 Feb 2];32(8):587–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8407075/>
150. Kirby B, Richards HL, Woo P, Hindle E, Main CJ, Griffiths CEM. Physical and psychologic measures are necessary to assess overall psoriasis severity. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2001 [cited 2022 Feb 2];45(1):72–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11423838/>
151. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 1999 [cited 2022 Feb 2];41(3 Pt 1):401–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10459113/>
152. Kosger F, Bilgili M, Genek M, Yildiz B, Saracoglu N, Essizoglu A. The relationship between disease severity and depression, anxiety and quality of life in psoriasis patients. *Journal of Mood Disorders*. 2014;4(4):157.
153. Yildirim FE, Şeremet S, Afşar FŞ, Yildiz İ, İyidoğan E. Evaluation of social anxiety levels and related factors in psoriasis patients: A Controlled, Cross-Sectional Study. *Archives of Neuropsychiatry* [Internet]. 2020 [cited 2022 Feb 2];57(2):148. Available from: </pmc/articles/PMC7285641/>
154. Asawanonda P, Anderson RR, Taylor CR. Pendulaser carbon dioxide resurfacing laser versus electrodesiccation with curettage in the treatment of isolated, recalcitrant psoriatic plaques. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2000 Apr 1 [cited 2022 Jan 23];42(4):660–6. Available from: <http://www.jaad.org/article/S0190962200901816/fulltext>
155. Beatrice M, Alora T, Anderson RR, Quinn TR, Taylor CR. CO 2 laser resurfacing of psoriatic plaques: A Pilot Study. *Lasers Surg Med*. 1998;22:165–70.

156. Hacker SM, Rasmussen JE. The effect of flash lamp-pulsed dye laser on psoriasis - PubMed [Internet]. *Arch Dermatology*. 1992 [cited 2022 Jan 23]. p. 853–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1599282/>
157. Zelickson BD, Mehregan DA, Wendelschfer-Crabb G, Ruppman D, Cook A, O'Connell P, et al. Clinical and histologic evaluation of psoriatic plaques treated with a flashlamp pulsed dye laser. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996 Jul 1;35(1):64–8.
158. Ros A-M, Garden JM, Bakus AD, Hedblad M-A. Psoriasis response to the pulsed dye laser. *Lasers in Surgery and Medicine*. 1993;
159. Katugampola GA, Rees AM, Lanigan SW. Laser treatment of psoriasis. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 1995 [cited 2021 Nov 30];133(6):909–13. Available from: [https://www.scirp.org/\(S\(351jmbntvnsjt1aadkposzje\)\)/reference/referencespapers.aspx?referenceid=569039](https://www.scirp.org/(S(351jmbntvnsjt1aadkposzje))/reference/referencespapers.aspx?referenceid=569039)
160. Alpsoy E, Ergun T, Şendur N. Tüm yönleriyle psoriasis. *Türk dermatoloji derneği yayınları*. 2020 May;101–2.
161. Boehncke WH, Ochsendorf F, Wolter M, Kaufmann R. Ablative techniques in psoriasis vulgaris resistant to conventional therapies. *Dermatologic Surgery*. 1999;25(8):618–21.
162. Ruiz-Esparza J. Clinical response of psoriasis to low-energy Irradiance with the Nd:YAG laser at 1320 nm. *Dermatologic Surgery* [Internet]. 1999 May 1 [cited 2021 Nov 30];25(5):403–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1524-4725.1999.08247.x>
163. Tournas JA, Lowe NJ, Yamauchi PS. Laser and novel light source treatments for psoriasis. Vol. 35, *Lasers in Surgery and Medicine*. 2004. p. 165–73.
164. Nouri K., Chartier T. Cryotherapy for psoriasis. *Arch dermatology* [Internet]. 1997 Nov;133:1608–9. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/>
165. Shamsadini S, Varesvazirian M, Shamsadini A. Cryotherapy as a treatment for psoriasis. *Dermatology online journal* [Internet]. 2005 [cited 2022 Jan 23];11(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16150229/>
166. Kalashnikova NG, Lotti T, Urakova DS, Jafferany M. Treatment of psoriatic skin lesions with a new Er:Yag laser technology: A case series study. *Dermatologic therapy* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Dec 1];33(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32096324/>
167. Stone OJ. The elongated dermal papillae of psoriasis dermatome shaving, cautery, laser, pressure, tape, cryotherapy. *International journal of dermatology*. 1990;29(3):187–9.
168. Alegre-Sánchez A, Jiménez-Gómez N, Boixeda P. Laser-assisted drug delivery. Vol. 109, *Actas Dermo-Sifiliograficas*. Elsevier Doyma; 2018. p. 858–67.
169. Hædersdal M, Sakamoto FH, Farinelli WA, Doukas AG, Tam J, Anderson RR. Fractional CO2 laser-assisted drug delivery. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2010 Feb;42(2):113–22.

