



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ORTA ŞİDDETLİ VE ŞİDDETLİ PSORİASİS HASTALARINDA BİYOLOJİK
İLAÇ TEDAVİLERİNDE KALIM SÜRESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
İNCELENMESİ

Dr. Özge ZORLU

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2019



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ORTA ŞİDDETLİ VE ŞİDDETLİ PSORİASİS HASTALARINDA BİYOLOJİK
İLAÇ TEDAVİLERİNDE KALIM SÜRESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
İNCELENMESİ

Dr. ÖZGE ZORLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. Emel Bülbül BAŞKAN

BURSA-2019

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet (Summary).....	iii
Giriş.....	1
Tanım.....	3
Tarihçe.....	3
Epidemiyoloji.....	3
Etiyoloji ve Patogenez.....	4
Klinik Bulgular.....	8
Histopatolojik Bulgular.....	11
Tedavi.....	12
Anti-ilaç antikorlar.....	15
Gereç ve Yöntem.....	18
Bulgular.....	23
Tartışma ve Sonuç.....	29
Kaynaklar.....	42
Ekler.....	56
Teşekkür.....	61
Özgeçmiş.....	62

ÖZET

Psoriasis hastalarında biyolojik ajan tedavilerine klinik yanıt ve tedavide kalım süreleri hastalar arasında değişkenlik göstermektedir.

Bu çalışmada; orta şiddetli ve şiddetli psoriasis tanısıyla takipli, en az iki biyolojik ajan kullanan ve ilk biyolojik ajan kullanımı 12 aydan kısa olan toplam 89 hastada, anti-TNF α (tümör nekrozis faktör- α) ve anti-IL-12/23 (interlökin-12/23) ajanlara yanıt ile tedavide kalım sürelerini etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlandı. On iki aydan uzun süreyle tek bir biyolojik ajan kullanan 91 hasta kontrol grubu olarak belirlendi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, sigara, alkol kullanımı, komorbiditeler, başlangıç PAŞİ (psoriasis alan şiddet indeksi) değerleri, dermatoloji yaşam kalite indeksi, hastalık başlangıç yaşı, primer ve sekonder etkisizlik için geçen süreler retrospektif olarak incelendi. Her iki grupta da HLA-Cw6 analizi yapıldı. Hasta kanlarında anti-ilaç antikor (AİA) varlığı tespiti için *bridging enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) kullanıldı. İstatistiksel analizler IBM SPSS v.21 programında yapıldı.

İki veya daha fazla biyolojik ajan kullanan grupta, kullanılan birinci ilaçta tedavide kalım süresi en uzun ajan infliksimab idi ($p=0.015$). İlk sırada kullanılan anti-TNF ajanlar arasında, etanersept en az sıklıkta AİA gelişen ajandı ($p=0.001$). Duygu durum bozuklukları, psoriatik artrit ve psoriatik tırnak tutulumu sıklığı, çoklu biyolojik ajan kullanan grupta daha fazla idi (sırasıyla $p=0.006$, $p=0.013$ ve $p=0.039$). HLA-Cw6 pozitifliği, kontrol grubunda daha sıklıkta ($p=0.047$). HLA-Cw6 pozitifliği erken hastalık başlangıcı ile ilişkili bulundu ($p=0.000$).

Çalışmamız, retrospektif nitelikte ve hasta sayısı az olsa da, iki farklı hasta grubunda tedavi yanıtını etkileyen faktörleri araştırması bakımından ilktir.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, anti-ilaç antikorlar, anti-TNF, HLA-Cw6.

SUMMARY

Predictors of Drug Survival of Biologic Therapies in Patients with Moderate to Severe Psoriasis

Clinical response and drug survival of biologic therapies vary among psoriasis patients.

The aim of this study is to investigate the factors affecting the response to anti-TNF α (tumor necrosis factor- α) and IL-12/23 (interleukin-12/23) therapies and drug survivals in 89 patients with moderate to severe psoriasis patients, who were treated with at least two biologic agents and drug survival of the first agent less than 12 months. Ninety one patients who were treated with only one biologic agent for more than 12 months were enrolled as control group.

Demographic and clinical features, comorbidities, smoking and alcohol use, psoriasis area and severity index (PASI) at the onset, dermatology life quality index, the age at the onset of the disease, HLA-Cw typing were retrospectively analyzed. HLA-Cw6 was analyzed in both groups. *Bridging enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) was used for analysing anti-drug antibodies (ADA) in blood samples and IBM SPSS v.21 for statistical analysis.

Infliximab had the longest drug survival as the first biologic agent in 89 patients ($p=0.015$). Etanercept had the lowest anti-drug antibodies compared to the other anti-TNF agents ($p=0.001$). The rate of mood disorders, psoriatic arthritis and psoriatic nail dystrophy was higher in patients treated with at least two biologic agents than control group ($p=0.006$, $p=0.013$ ve $p=0.039$, respectively). HLA-Cw6 positivity was more prevalent in control group ($p=0.047$). HLA-Cw6 was found to be associated with early-onset of disease ($p=0.000$).

Although our study is retrospective with relatively low number of patients, this is a preliminary study focusing on two different patient populations based on therapy response.

Keywords: psoriasis, anti-drug antibody, anti-TNF, HLA-Cw6.



GİRİŞ

Psoriasis, toplumun yaklaşık %2-4'ünü etkileyen kronik, inflamatuvar ve hiperproliferatif deri hastalığıdır (1). Hastalık; kronik, rekürren alevlenme ve remisyonlarla giden seyri nedeniyle emosyonel ve fiziksel olarak yaşam kalitesini belirgin şekilde azaltmaktadır.

Etiyopatogenezinde genetik, çevresel ve immünolojik birçok faktör rol oynamaktadır. Genetik, çevresel ve immünolojik yolların kompleks etkileşimi nedeniyle, hastalığın klinik bulguları ve tedaviye yanıt hastalar arasında büyük farklılıklar gösterebilmektedir. Hastalığın patofizyolojisi halen net olmamakla birlikte plazmasitoid ve myeloid dendritik hücreler, interferon γ (IFN- γ), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-12 (IL-12), interlökin-17 (IL-17), interlökin-23 (IL-23) gibi proinflamatuvar sitokinler, T helper 1 (Th1) ile T helper 17 (Th17) hastalığın patogenezinde önemli role sahiptir (2,3).

Psoriasis yatkınlık allellerinin hastalığın etiyopatogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. HLA-Cw6, psoriasis ile ilişkilendirilen psoriasis yatkınlık allellerindendir (4). HLA-Cw6 pozitifliği erken hastalık başlangıç yaşı ile ilişkilendirilmiştir (3).

Psoriasis, deri tutulumu yanında eklem ve tırnak tutulumuna da neden olabilmektedir. Ayrıca; ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, duyu durum bozuklukları gibi birçok metabolik ve psikososyal komorbidite ile ilişkilidir. Bu nedenle psoriasis, günümüzde sadece deri hastalığı olarak değil "sistemik inflamatuvar hastalık" olarak kabul edilmektedir ve bazı yazarlara göre hastalığı tanımlamak için "psoriatik hastalık" isimlendirmesinin daha uygun olacağı düşünülmektedir (5–8).

Tedavide; topikal ajanlar, fototerapi ve sistemik konvansiyonel tedavilere yanıtızsızlık veya kontrendikasyon varlığında anti-TNF- α (adalimumab, etanercept, infliksimab) ve IL-12/23 (ustekinumab) gibi biyolojik ajanlar kullanılmaktadır (9). Biyolojik ajanlar, psoriasisde etkin tedavi seçenekleri arasında yer alsa da tedaviye yanıtızsızlık veya direnç gelişimi

görülebilmektedir. Bu nedenle, bu hastaların Anti-TNF tedaviye direnç gösterip göstermeyeceğini öngörecek belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada; psoriasis hastalarında biyolojik ajan (adalimumab, etanersept, infliksimab, ustekinumab) tedavilerine yanıtı etkileyen faktörler ile anti-TNF- α ajanlara karşı gelişen anti-ilaç antikörlerinin (AIA) tedaviye yanıt üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



Genel Bilgiler

Tanım

Psoriasis; genetik yatkınlığı olan bireylerde travma, enfeksiyon, ilaç kullanımı, psikososyal stres gibi çeşitli çevresel tetikleyici faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan, klinik olarak keskin sınırlı, eritemli, kalın sedefi skuamli plaklar ile karakterize kronik, inflamatuvar, immün aracılı sistemik bir hastalıktır (3,10–12).

Tarihçe

Psoriasis ile ilişkin ilk bilgiler *Hippocrates*'e (MÖ 416-377) aittir. *Hippocrates*, kuru ve kepekli lezyonları ifade eden *hypopsorodea* terimini "Epidemics" adlı kitabında kullanmıştır (13). Yunanlı filozof *Celsus* (MÖ 25-MS 45), psoriasis lezyonlarını ve *Austpitz* fenomenini tanımlamıştır. Psoriasis terimini ise ilk kez Ferdinand von Hebra (1816-1880) kullanmıştır. Psoriasis, Yunanca'da kaşıntılı, skuamli lezyonları tarif etmek üzere, ilk kez Galen (MÖ 129-99) tarafından kullanılan, "psora" sözcüğünden türetilmiştir (10).

Ondokuzuncu yüzyılın sonlarında psoriasis tedavisinde kömür katranı kullanılmaya başlanmıştır, yirminci yüzyıl ile birlikte ise fototerapi, topikal steroid, vitamin-D analogları, salisilik asit, sistemik konvansiyonel ilaçlar (metotreksat, siklosporin, retinoik asit) ve biyolojik ajanlar kullanıma girmiştir (3).

Epidemiyoloji

Psoriasis, toplumda %2-4 oranında görülmektedir (14–16). Psoriasis sıklığı etnik köken, çevresel ve coğrafik faktörlere bağlı olarak değişir; genel olarak soğuk olan kuzey iklimlerinde tropikal bölgelere göre daha yüksektir (1). Türkiye'de psoriasis prevalansı Baş ve ark.'nın (17) çalışmasında %1.2,

psoriasis insidansı ise Kundakci ve ark.'nın (18) çalışmasında %1.3 olarak belirtilmiştir.

Psoriasis, erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta görülür. Her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen erişkinlerde daha sıktır (1). Psoriasis insidans hızı, 20-30 ve 50-60 yaşları olmak üzere iki pik yapar. Hastalık insidansındaki bu bimodal dağılım, tip I (< 40 yaş, erken başlangıçlı) ve tip II (≥ 40 yaş, geç başlangıçlı) psoriasis olarak tanımlanmaktadır (3).

Etiyoloji ve Patogenez

Psoriasis, genetik yatkınlığı olan bireylerde tetikleyici faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan immün aracılı inflamatuvar bir hastalıktır. Etiyopatogenezini halen tam olarak bilinmemektedir. Psoriasis patogenezine yönelik önceki çalışmalarda daha çok keratinosit hiperproliferasyonu üzerinde durulsa da, günümüzde immün sistem disregülasyonunun hastalığın patogenezinde kritik öneme sahip olduğu düşünülmektedir (3,11).

Tetikleyici Faktörler

Hem eksternal hem de sistemik bazı faktörler, genetik yatkınlığı olan bireylerde psoriasis gelişimini tetikleyebilir(19).

Eksternal tetikleyici faktörler:

- Lokalize travma (Örn; kaşıma, güneş yanığı, Koebner fenomeni)

Sistemik tetikleyici faktörler:

- Enfeksiyonlar (*Streptococcal* enfeksiyonlar, HIV)
- Endokrinolojik faktörler (hipokalsemi)
- Psikojenik stres
- İlaçlar (lityum, interferon, anti-malaryaller, β-blokörler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar)
- Alkol ve sigara kullanımı, obezite

Genetik Faktörler

Psoriasisin genetik faktörler ile ilişkisi; ikiz ve aile çalışmaları, toplum temelli epidemiyolojik çalışmalar, HLA (*human leucocyte antigen*) ve genom assosiyasyon çalışmaları ile gösterilmiştir (20,21). Günümüzde psoriasis kalıtımının, klasik Mendel kurallarından farklı olarak, birçok lokusta multifaktöriyel ve poligenik olarak oluştuğu düşünülmektedir. Monozigot ikizlerde psoriasis konkordansının %100'e ulaşmaması ve genetik faktörlerin etkisinin hastadan hastaya değişkenlik göstermesi multifaktöriyel ve poligenik kalıtımı desteklemektedir (21,22).

Genom assosiyasyon çalışmalarında, farklı kromozomal bölgelerde yer alan en az dokuz psoriasis yatkınlık bölgesi (PSORS1-9) gösterilmiştir (23). Bu gen bölgelerinden en önemlisi kromozomun 6p21 bölgesinde yer alan ve hastalık kalıtımının %35-50'sinden sorumlu olan PSORS1'dir (24). PSORS1 bölgesinde psoriasis ile ilişkilendirilen HLA-C, CCHCR1 (*coiled-coil-alpha-helical rod protein 1*) ve CDSN (*corneodesmosin*) genleri bulunur (25). HLA-C, MHC-I'i (*major histocompatibility complex-I*) kodlamaktadır. HLA-Cw6, hastalık ile en çok ilişkilendirilen ve erken başlangıçlı psoriasis yatkınlıktan esas sorumlu olduğu düşünülen gendir (24,26). Psoriatik epidermiste CCHCR1 ve CDSN proteinlerinin ekspresyonu artmıştır (27,28).

MHC ve HLA assosiasyonları psoriasis genetik yatkınlığının sadece bir kısmını açıklamaktadır. Genom assosiyasyon çalışmalarında, insan genomu üzerinde birçok tek nükleotid polimorfizmi psoriasis ile ilişkili bulunmuştur (29). Doğal ve edinsel immün sistemde rol alan birçok gen psoriasis ile ilişkili olabilir (30). IL-12 ve IL-23 reseptörlerini kodlayan genler ile, IL-12B, IL-23A genlerindeki değişiklikler psoriasis ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca; TNF- α ve NF- $\kappa\beta$ (nükleer faktör-kappa-beta) sinyal yolağını düzenleyen TNFAIP3 (*tumor necrosis factor alpha-induced protein 3*) ve TNIP1 (*TNFAIP3-interacting protein 1*) genleri de psoriasis ile ilişkilendirilmiştir (31).

Epidermal hücre farklılaşmasında önemli rol alan kornifiye zarf proteinlerini kodlayan LCE (*late cornified envelope*) gen bölgesi, bir başka

psoriasis yatkınlık lokasyonudur. LCE gen bölgesinde yer alan LCE3B ve LCE3C genlerindeki delesyonlar, psoriasis gelişimi riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (32,33).

İmmünolojik Faktörler

Psoriasis; keratinosit hiperproliferasyonu, epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve anjioneogenez ile karakterizedir. Derideki bu değişiklikler, hem doğal hem de kazanılmış immün sistemin aktivasyonu ve etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır (34–37).

Psoriasisın, plazmositoid dendritik hücreler ve diğer doğal immün sistem hücrelerinin antijenik uyarı ile aktivasyonu sonucu başladığı düşünülmektedir (2). Plazmositoid dendritik hücreler, hasarlanmış keratinositler tarafından salınan LL-37 katelisinidin antimikrobiyal peptidi (AMP) ve DNA kompleksi üzerinden, *toll-like receptor-9* aracılığı ile aktive olur (46). Aktive olan plazmositoid dendritik hücreler, IFN- α dahil olmak üzere birçok proinflamatuvar sitokin salınımına ve IFN- α üzerinden miyeloid dendritik hücre aktivasyonuna yol açar. Miyeloid dendritik hücreler ise bölgesel lenf nodlarına göç ederek, TNF α , IL-12, IL-23 gibi proinflamatuvar sitokin salınımı ile T hücre aktivasyonu ve farklılaşmasına neden olurlar. Naif CD4+ T hücreleri, IL-12 ile Th1 hücrelerine, IL-23 ile Th17 hücrelerine farklılaşırlar (36,38,39).

Günümüzde birçok T lenfosit alt grubu (CD4+ Th1, Th17, Th22) ve sitokin psoriasis ile ilişkilendirilmiştir. İlk çalışmalarda, hastalık patogenezinde baskın rolün Th1 hücrelerine ait olduğu düşünülse de günümüzde Th17 hücrelerinin majör role sahip olduğuna inanılmaktadır (40,41). Naif CD4+ T hücreleri; IL-1, IL-6, TGF- β (*tissue growth factor- β*) ve IL-23 aracılığı ile Th17 hücrelerine, IL-12 aracılığı ile Th1 hücrelerine farklılaşır. Th17 hücreleri, IL-17A ve IL-22 salınımını sağlayarak keratinosit aktivasyonunu artırır. Th22 hücreleri IL-22, Th1 hücreleri ise IFN- γ , IL-2 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin salınımına yol açar (42,43). Şekil-1’de psoriatik lezyonların başlangıç aşaması ve kronik fazı gösterilmektedir.

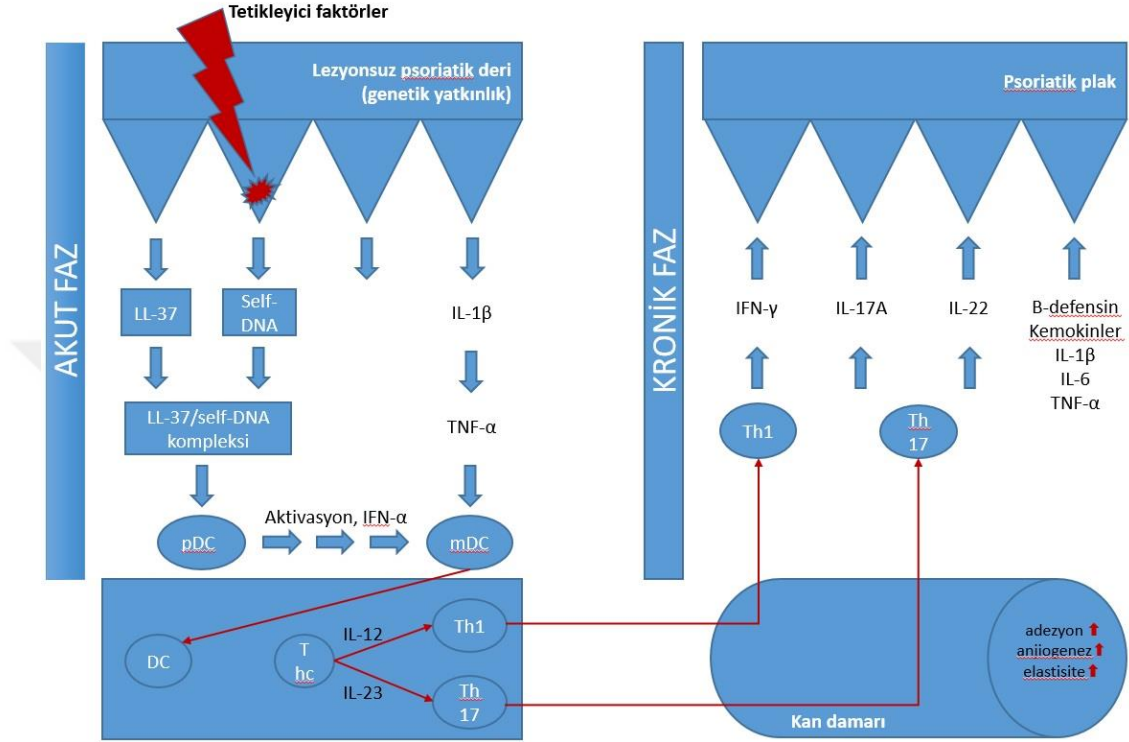
Doğal ve kazanılmış immün sistemin fonksiyonları ile hücreler arası iletişim, sitokin ve kemokinler tarafından sağlanır. Psoriasis lezyonlarında, aktive T lenfositler tarafından salınan ve tip 1 sitokinler olarak tanımlanan IL-1, IL-6, IL-8, IL12, TNF- α ve IFN- γ ve ayrıca IL-17, IL-18, IL-20, IL-23 seviyeleri yüksektir (44). IL-8, nötrofil kemotaksisini, keratinosit proliferasyonunu ve anjiogenezini uyarır. IL-12, T lenfositlerin, Th1 hücrelerine dönüşümünü sağlar. IL-20, keratinosit proliferasyonunu artırır. IFN- γ , tüm lenfosit alt grupları ve endotel hücrelerinin aktivasyonu ile çok sayıda sitokin salınımına yol açar (36,44,45). Myeloid dendritik hücreler tarafından salınan IL-23, Th17 hücrelerinden IL-17 ve IL-22 salınımını, keratinosit proliferasyonunu ve dermal inflamasyonu artırır, Th17 hücrelerinin yaşam süresini uzatır (42).

Psoriatik deride esas TNF- α kaynakları; makrofajlar, myeloid dendritik hücreler ve T lenfositler olsa da doğal öldürücü (*natural killer-NK*) hücre, nötrofil, keratinosit gibi psoriasis patogeneğinde rol alan diğer pek çok hücre tarafından da salgılanır (40,46). TNF- α , TNF-R1 ve TNF-R2 hücre yüzey reseptörleri üzerinden etki gösterir (47). Hücre büyüme ve farklılaşması ile apoptozisi düzenler. Aktive lenfosit ve keratinositlerden birçok proinflamatuvar sitokin ve kemokin salınımını artırır. Keratinositlerde sitokeratin-6 ekspresyonu üzerine direkt etkisiyle epitelde hiperproliferasyonu artırır. Ayrıca, NF- $\kappa\beta$ etkisini artırarak inflamatuvar yanıtı hızlandırır ve keratinosit apoptozisini önler. Adhezyon molekülleri üzerine etkisiyle hücre migrasyonunu sağlar. Nitrik oksit üretimini artırarak vasküler endotelial büyüme faktörü oluşumunu uyarır (40,46,48).

CXCL8 (*chemokine C-X-C motif ligand*), CXCL9-11, CCL17 (*chemokine C-C motif ligand*), CCL20, CCL27 ve kemerin kemokinleri psoriatik deride artmıştır. Kemerinin, erken psoriatik lezyonlarda plazmositoid dendritik hücre birikimine katkı sağladığı düşünülmektedir (49).

Günümüzde, keratinositlerin sadece bariyer fonksiyonu oluşturmadığı, immün fonksiyonlara sahip oldukları bilinmektedir. Psoriasisin erken dönemlerinde, epidermiste keratinositlerden salınan AMP'ler (beta-defensin, katelisinidin, psoriasin) artış gösterir. Antimikrobiyal peptidler,

dendritik ve T hücreler üzerine kemoatraktant ve immünmodulator etkileri ile kutanöz inflamasyona katkı sağlamaktadırlar (50). IL-20 ve IL-22, keratinosit proliferasyonunun yanı sıra AMP yapımını da uyarır (51).



Şekil-1: Psoriasis patogenezi. Genel olarak kabul gören hipoteze göre psoriatic plaklar, doğal ve adaptif immün sistem arasındaki bozulmuş etkileşim sonucu ortaya çıkmaktadır. IL:interlökin, DC:dendritik hücre, mDC: miyeloid dendritik hücre, pDC: plazmasitoid dendritik hücre, Th: T hepler hücre, TNF:tümör nekrozis faktör, IFN: interferon (52)

Klinik Bulgular

Psoriasis, keskin sınırlı, eritemli, beyaz sedefi skuamli papül ve plaklar ile karakterize papüloskuamöz bir hastalıktır. Tek bir lezyonun büyüklüğü iğne ucu kadar olabileceği gibi geniş alanları da kaplayabilir. Hastalığın seyri kişiden kişiye değişkenlik gösterse de genellikle remisyon ve relapslarla seyreder. Hastalığın; psoriasis vulgaris, guttat psoriasis, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis, invers psoriasis gibi çeşitli klinik formları mevcuttur (3,10–13).

1) Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Psoriasis)

Keskin sınırlı, eritemli, sedefi skuamlı plaklar ile karakterize olan psoriasis vulgaris, psoriasisin en sık görülen formudur. Sıklıkla bilateral ve simetrik olarak diz ve dirsek gibi ekstansör bölgeler, saçlı deri, lumbosakral bölge yerleşimi görülse de her bölgeyi tutabilir. İyileşme genellikle merkezden başlar ve lezyonlar annuler bir görünüm alabilir. İyileşme sonrası lezyon bölgesinde postinflamatuvar hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon görülebilir (3,10–13,53).

2) Guttat Psoriasis

Genellikle çocuklar ve adolesanlarda görülen, ani başlangıçlı, yaygın, eritemli skuamlı papüller ile karakterize psoriasis formudur. Kronik plak psoriasisin alevlenmesi şeklinde de görülebilir. Sıklıkla öncesinde streptokokkal veya viral üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü bulunmaktadır. Hastaların çoğunda antistreptolizin O, anti-DNAaz B veya streptozim seviyelerinin yüksek olması yakın zamanda streptokokkal enfeksiyon geçirildiğini göstermektedir. Prognozu diğer tiplere göre daha iyidir (3,10–13,53,54).

3) Eritrodermik Psoriasis

Vücudun %80'inden fazlasında eritem ve skuamın görüldüğü psoriasis formudur. Skuamlar, kronik plak psoriasisine göre daha yüzeyeldir. Ateş, halsizlik, lenfadenopati eşlik edebilir. Eritrodermiye bağlı ölümcül komplikasyonlar gelişebilir (3,10–13,53).

4) Püstüler Psoriasis

Jeneralize veya lokalize püstüler psoriasis olmak üzere iki klinik tipi vardır. Jeneralize püstüler psoriasis, genellikle erişkinlerde ortaya çıkan, eritemli zeminde çok sayıda steril püstüllerle karakterizedir. Yüksek ateş, halsizlik, bulantı, poliartralji gibi sistemik bulgular eşlik edebilir. Lokalize püstüler psoriasis ise el ve ayaklarda püstüler lezyonlar ile karakterizedir. Palmoplantar püstüler psoriasis ve Hallopeau'nun akrodermatitis kontinuası olmak üzere iki klinik formu mevcuttur.

5) Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit (PSA), psoriasis hastalarının %5-30'unda görülmekle birlikte olguların %10-15'inde kutanöz bulgulardan önce ortaya çıkmaktadır (2,3). Psoriatik artrit eklem tutulumuna yönelik klinik tipler tanımlanmıştır (55).

- Monoartrit ve asimetrik oligoartrit
- Distal interfalangial eklem tutulumu
- Romatoid artrit benzeri tutulum
- Artritis mutilans
- Spondilit ve sakroileit

Psoriasisın diğer klinik formları Tablo-1'de özetlenmiştir (3,10–13,56–59).

Tablo-1: Psoriasisın diğer klinik formları.

Saçlı deri psoriasisı	<ul style="list-style-type: none">- Psoriasisli hastaların %50-80'inde saçlı deride lezyon görülür- Tek başına olabileceği gibi psoriasisın diğer klinik formları ile birlikte de görülebilir- Asimetrik, keskin sınırlı, eritemli, sedefi skuamli plaklar ile karakterizedir- Yüz, ense, retroauriküler bölgelerde saç çizgisi sınırına kadar ilerleyebilir
Tırnak psoriasisı	<ul style="list-style-type: none">-Psoriasis hastalarının %10-80'inde tırnak tutulumu görülür-Tek başına tırnak psoriasisı nadirdir (%1-10)-El tırnakları, ayak tırnaklarına göre daha sık tutulur-Hem tırnak yatağı hem de matriksi tutulur-Tırnak yatağı tutulumu bulguları; yağ damlası fenomeni, splinter hemoraji, onikoliz, subungual hiperkeratoz-Tırnak matriksi tutulumu bulguları; pitting, lökonişi, lunulada kırmızı benekler
İnvers psoriasis	<ul style="list-style-type: none">- Aksilla, meme altları, inguinal bölgeler, perine gibi fleksural bölgelerde yerleşim gösteren psoriasis formudur- Lezyonlar, eritemli, keskin sınırlı plaklar şeklindedir. Sürtünme ve nemden dolayı skuam görülmez
Oral mukoza psoriasisı	<ul style="list-style-type: none">- Dil dorsumunda keskin sınırlı, annuler, gri, beyaz veya sarımsı plaklar ile karakterizedir

Psoriasisste Komorbiditeler

Psoriasis, yaşam kalitesini bozan kronik bir hastalıktır. Hastalığın neden olduğu sosyal stigmatizasyon sonucu alkol ve sigara kullanımı ile anksiyete ve depresyon sıklığı psoriasis hastalarında normal popülasyona göre artmıştır.

Sistemik inflamasyon sonucu oluşan insülin direnci, nitrik oksitte azalma, adezyon moleküllerinde artış ve sonuç olarak endotelial disfonksiyona neden olmaktadır. Psoriasis hastalarında, sistemik inflamasyon sonucu gelişen endotelial disfonksiyonun ateroskleroz, koroner arter hastalığı, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalık riskini arttırdığı düşünülmektedir (psoriatik yürüyüş fenomeni). Ayrıca, metabolik sendrom, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, duyu durum bozuklukları gibi birçok metabolik ve psikososyal komorbidite psoriasis ile ilişkilidir. Bu nedenle psoriasis, günümüzde sadece deri hastalığı olarak değil sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir ve bazı yazarlara göre hastalığı tanımlamak için "psoriatik hastalık" isimlendirmesinin daha uygun olacağı düşünülmektedir (5–8). Psoriasis ile malignite ilişkisi ise halen tartışmalıdır.

Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik olarak parakeratoz, hiperkeratoz, akantoz, stratum granulozumda incelmeye ve retelerde uzama görülür. Stratum korneumda parakeratotik alanlarda nötrofillerin toplanması sonucu Munro mikroabseleri oluşur. Dermal papillalar ödemli görünümündedir. Papiller dermiste lenfositik hücre infiltrasyonu, sayıca artmış ve kıvrımlı dilate kapillerler görülür (60).

Tedavi

Psoriasis, yaşam kalitesini ciddi derecede bozabilen, kronik ve sistemik bir hastalıktır. Günümüzde, hastalıkta kür sağlayan bir tedavi yöntemi henüz bulunmamaktadır. Tedavide ana hedefler; hastanın yaşam kalitesini arttırmak, relapsları önlemek ve remisyon süresini uzatmaktır. Tedavi seçiminde hastalığın yaygınlığı, süresi, tipi ve şiddeti, psikososyal faktörler, eşlik eden komorbiditeler, daha önce uygulanan tedaviler, uygulanacak olan tedavinin etkinliği ve güvenilirliği ile hasta uyumu göz önünde bulundurulmalıdır (9,61).

Psoriasis şiddetinin değerlendirilmesi çok yönlüdür ve hastalığın şiddetini her yönüyle değerlendirebilen tek bir ölçek yoktur. Psoriasis şiddetinin tanımlanmasında en çok kullanılan ölçeklerden biri; hastalığın eritem, kepek ve endurasyon gibi bulgularını anatomik lokalizasyonlarına göre derecelendiren Psoriasis Alan Şiddet İndeksi'dir (PAŞİ). Tutulum gösteren alanların % dağılımını gösteren vücut yüzey alanı (VYA), PAŞİ uygulanamayan durumlarda kullanılabilecek bir diğer ölçektir. Hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisinin hasta tarafından değerlendirildiği ölçeklerin en sık kullanılanı ve en çok kabul göreni ise Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi'dir (DYKİ). Bu ölçeklere göre; PAŞİ, VYA ve DYKİ skorları ≤ 10 ise "hafif plak psoriasis" olarak tanımlanır. PAŞİ, VYA ve DYKİ skorları > 10 veya PAŞİ ve VYA ≤ 10 , DYKİ > 10 ise "orta-şiddetli psoriasis" olarak tanımlanır. Ayrıca; artrit varlığı, görünür alan/ saçlı deri/ genital/ palmoplantar bölge/ tırnak tutulumu, dirençli plakların varlığı, kaşıntı/ağrı/yanma gibi şikayetlerin varlığında PAŞİ 10'un altında bile olsa orta-şiddetli psoriasis olarak tanımlanır (61).

Hafif plak psoriasisde, topikal tedaviler ve dirençli durumlarda fototerapi uygulamaları önerilmektedir. Orta-şiddetli psoriasisde ise fototerapi, sistemik konvansiyonel tedaviler (metotreksat, siklosporin, asitretin) veya kombinasyon tedavileri uygulanabilecek tedavi yöntemleridir. Konvansiyonel sistemik tedavilere yanıt vermeyen, bu tedavilerin kontendike olduğu veya

hasta tarafından tolere edilemediği orta-şiddetli psoriasis veya PSA tedavisinde ise biyolojik ajan tedavileri uygulanmaktadır (9,61).

Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ajanlar, inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde yer alan anahtar molekülleri hedef alan tedavilerdir. Psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar, TNF- α , IL-12/IL-23, IL-17 yolaklarını hedef almaktadır (62).

Psoriasis tedavisinde FDA (Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi) onayı alan ilk biyolojik ajan alefasepttir. Alefasept, T hücrelerinin yüzeyindeki CD2 molekülüne bağlanarak CD2 ile LFA-3 (*leucocyte function-associated antigen-3*) etkileşimini inhibe eder ve T hücre aktivasyonunu baskılar (63). Efalizumab, alefasept ile aynı yıl FDA onayı alan, LFA-1'in (*leucocyte function-associated antigen-1*) CD11a alt ünitesine bağlanarak LFA-1 ile ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) etkileşimini ve sonuç olarak lenfosit aktivasyonu ve hücre göçünü inhibe eden insan monoklonal IgG1 antikorudur (62). Efalizumab, progresif multifokal lökoensefalopatiye sebep olması nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır (64).

Psoriasis tedavisinde kullanılan TNF- α inhibitörleri; adalimumab, etanersept ve infliksimabtır. TNF- α , psoriasis patogeneğinde dendritik hücreler, Th1, Th22, Th17, makrofajlar, keratinositler gibi pek çok hedeften salınmaktadır. Bu nedenle TNF- α inhibitörleri hedefsel tedavi olarak kabul edilse de ikinci jenerasyon biyolojik ajanlara kıyasla daha geniş hedefe sahiptir (9,61,62).

Ustekinumab, IL-12 ve IL-23 sitokinlerinin ortak p40 alt birimini hedefleyen insan IgG1 monoklonal antikorudur. Spesifik olarak IL-12/Th1 ve IL-23/Th17 yolaklarını inhibe eder. Tablo-2'de TNF- α inhibitörleri ve ustekinumabın yapısal özellikleri, etki mekanizmaları, uygulama yöntemleri ve tedavi algoritmaları gösterilmiştir (9,61,62). Etanersept, 2004; infliksimab, 2006; adalimumab, 2008 ve ustekinumab 2009 yıllarında psoriasis tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır (62).

Tablo-2: Psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanların yapısal özellikleri, etki mekanizmaları, uygulama yöntemleri ve tedavi algoritması.

İlaç	Yapısal özellikleri	Etki mekanizması	Uygulama yöntemi	Tedavi algoritması
Etanersept	İnsan TNF reseptörünün soluble p75 subüniti ile IgG Fc fragmanının birleşmesi ile oluşan rekombinant füzyon proteini	TNF- α	Subkütan	İlk 3 ay 100mg/hafta, sonrasında 50mg/hafta
İnfliksımab	İnsan-fare kimerik IgG1 monoklonal antikoru	TNF- α	İntravenöz	5mg/kg dozunda, 0,2,6. haftalar ve sonrasında 8 haftada bir
Adalimumab	İnsan IgG1 monoklonal antikoru	TNF- α	Subkütan	80 mg başlangıç dozu, 1 hafta sonra 40 mg, sonrasında 2 haftada bir 40 mg
Ustekinumab	İnsan anti-p40 monoklonal antikoru	IL-12/IL-23 p40	Subkütan	45 mg (\leq 100kg) ya da 90 mg ($>$ 100kg) 0 ve 4. haftalar, sonrasında 12 haftada bir
Sekukinumab	İnsan IgG1 monoklonal antikoru	IL-17A	Subkütan	İlk 5 doz haftada bir 300mg, sonraki dozlar ayda bir 300mg
İksekizumab	İnsan IgG4 monoklonal antikoru	IL-17A	Subkütan	İlk doz 160mg, sonrasında 12. haftaya kadar iki haftada bir, sonrasında ayda bir 80 mg

TNF: tümör nekrozis faktör, IgG: immünglobulin G, IL:interlökin

IL-17A inhibitörü olarak 2015'te sekukinumab, 2016'da iksekizumab psoriasis tedavisinde FDA onayı almıştır (62).

Biyolojik ajanlar, psoriasis tedavisinde oldukça etkili tedavi yöntemleri olsa da tedaviye yanıt hastalar arasında değişkenlik göstermektedir. Hasta ve hastalık ilişkili faktörler (demografik özellikler, fizyolojik, genetik ve psikolojik faktörler, sigara/alkol kullanımı, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve şiddeti) ile ilaçlara karşı oluşan antikörlerin tedaviye yanıtındaki bu farklılıkta rol oynadığı düşünülmektedir.

Anti-ilaç Antikörler

Monoklonal antikörler; mürin, kimerik, humanize ve insan olarak sınıflandırılır. Mürin antikörler, fare kökenlidir ve hem değişken hem de sabit kısımlara karşı AİA oluşumuna neden olur. Ciddi immünojenite nedeniyle terapötik etkileri sınırlıdır. Kimerik antikörler, insan sabit kısım ile mürin değişken kısımdan oluşur. Mürin antikörler ile karşılaştırıldığında daha az immünojeniteye neden olurlar. Humanize antikörler sadece antijen bağlayıcı bölgelerde mürin sekansları içerir. İnsan antikörleri ise tamamen insan sekanslarından oluştuğu için teorik olarak en az immünojeniteye sahiptir (65,66).

Anti-ilaç antikörler, biyolojik ajanlar gibi yabancı proteinlere karşı doğal immünolojik yanıt sonucu ortaya çıkan antikörlerdir ve biyolojik ajan tedavilerine klinik yanıtın azalmasına neden olabilirler (65,66). Anti-ilaç antikörler, nötralize ve non-nötralize antikörler olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Nötralize antikörler, direkt olarak antijen bağlayıcı bölgelere tutunarak monoklonal antikörlerin hedeflerine bağlanmasını engeller ve bu nedenle tedavi yanıtını etkiler. Non-nötralize antikörler ise antijen bağlayıcı bölgeler dışındaki yerleri hedef alır, bu nedenle monoklonal antikörlerin hedeflerine bağlanmasını engellemez. Tedavi yanıtı üzerine belirgin etkileri olmasa da immün kompleks oluşumuna neden olabileceğinden monoklonal antikörlerin vücuttan atılımını hızlandırabilirler (66,67).

Anti-ilaç antikörü oluşum mekanizması halen net olarak bilinmemektedir. Genetik yapı, farmakokinetik, hastalık tipi, hastalık süresi, hastalık şiddeti, C-reaktif protein (CRP) yüksekliği gibi hasta ilişkili faktörler

ile kullanılan biyolojik ajan, ilaç uygulama yöntemi, uygulama sıklığı, ilaç kullanım süresi gibi tedavi ilişkili faktörlerin AİA oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmektedir (65,68).

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ve radioimmunoassay (RIA) serum AİA düzeyini saptamak için en sık kullanılan yöntemlerdir; ancak, bu yöntemler arasında standardizasyon yoktur ve değişken *cut-off* değerleri kullanılmaktadır (66,69). ELISA yöntemi spesifiktir; ancak, IgG4 antikorlarını saptayamaz. Ayrıca, ELISA yönteminde AİA tespiti için, monoklonal antikorların her iki Fab kolunun da teste tutunması gerekmektedir. Eğer AİA, biyolojik ajanla immün kompleks oluşturduysa ELISA ile tespit edilemez. Bu nedenle yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir. RIA ise daha çok klinikle uyumlu antikor tespit eder; ancak, yanlış pozitif sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (65,66).

Psoriasis, romatoid artir ve ankilozan spondilitli hastalarda yapılan çalışmalarda, etanersepte karşı gelişen antikorların tedavi yanıtında azalmaya neden olduğuna yönelik kesin veri bulunmamaktadır. Etanerseptin TNF bağlayıcı bölgesi, TNF reseptörünün p45 alt ünitesini içermektedir, Fab kısmı yoktur. Antikorlar, büyük olasılıkla füzyon bölgesine tutunacağından TNF bağlanmasını engellemediği düşünülmektedir. Etanersepte karşı gelişen antikorlar non-nötralizan kabul edilir, bu nedenle tedavi yanıtı üzerine belirgin etkisi olmadığı düşünülmektedir (65–67) .

Psoriasis, romatoid artrit, Crohn hastalığı ve ankilozan spondilitli hastalarda yapılan birçok çalışmada infliksimaba karşı gelişen antikor varlığı, düşük serum ilaç düzeyi ve klinik yanıtta azalma ile ilişkilendirilmiştir. İnfliksimabın mürin yapılı bağlayıcı bölgesi antijenik yapıdadır ve immünojeniteden sorumlu olduğu düşünülmektedir (65,66).

Adalimumaba karşı gelişen antikorlar, direkt antijen bağlayıcı bölgeye tutunduğundan, nötralizan antikor olarak kabul edilmektedir (70). Psoriasis, Crohn hastalığı, romatoid artritli hastalarda yapılan çalışmalarda adalimumaba karşı gelişen antikor varlığı, düşük serum adalimumab düzeyi ve düşük PAŞİ 75 yanıtı ile ilişkili bulunmuştur (65,66).

Psoriasis hastalarında ustekinumaba karşı gelişen antikorların, serum ilaç düzeyi ve tedavi yanıtı üzerine etkisi halen tartışmalıdır. Bazı yazarlar, ustekinumaba karşı gelişen antikorların nötralizan tipte olduğunu öne sürmüş ve azalmış klinik yanıt ile ilişkilendirmişlerdir (65,66).

Anti-ilaç antikorların klinik etkilerine yönelik farklı teoriler öne sürülmüştür. Bu teorilerden biri; anti-ilaç antikorların biyolojik ajanlar ile immün kompleks oluşturduğu ve sonuç olarak ilaç atılımının hızlanmış olacağıdır. IgG antikorlarının yarı ömrü yaklaşık 3 haftadır; ancak, immün kompleksler boyutları nedeniyle daha hızlı temizleneceğinden serum ilaç düzeylerinde ve klinik yanıtta azalma olacağı ileri sürülmüştür (65,66,70,71).

Yukarıdaki bilgiler ışığında; bu çalışmada, psoriasis hastalarında biyolojik ajan (adalimumab, etanersept, infliksimab, ustekinumab) tedavilerine yanıtı etkileyen faktörler ile anti-TNF- α ajanlara karşı gelişen otoantikorların tedaviye yanıt üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, 2005-2017 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı psoriasis polikliniğinde orta şiddetli veya şiddetli psoriasis tanısı ile takip edilen ve sistemik konvansiyonel tedavilere yanıtızlık veya kontrendikasyon nedeniyle en az iki biyolojik ajan kullanan ve ilk biyolojik ajan kullanımı 12 aydan kısa olan toplam 89 hasta ile en az 12 ay süreyle tek bir biyolojik ajan kullanan 91 hasta dahil edildi.

Çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21 Temmuz 2016 tarihli ve 2016-13/6 nolu kararı ile onaylandı. Çalışma kriterlerine uyan hastaların tümüne çalışmanın amacı anlatılıp gerekli izinleri alınarak bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve şiddeti, hastalık başlangıç yaşı, PSA varlığı, tırnak tutulumu, aile öyküsü, sigara ve alkol kullanımı gibi demografik ve klinik verileri hasta arşiv kayıtları üzerinden elde edildi. Ayrıca, eşlik eden koroner arter hastalığı, dislipidemi (total kolesterol >200 mg/dL, trigliserid >150 mg/dL, LDL >130 mg/dL), hipertansiyon, diyabetes mellitus, duymu durum bozukluğu varlığı kayıt edildi. Boy ve kilo ölçümleri yapılarak beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı. Hastalarda, kullanılan biyolojik ajanlara primer/sekonder direnç gelişimi kayıt edildi. Primer direnç, indüksiyon fazı sonunda PAŞİ skorunda %50 ve üzeri iyileşme sağlanamaması; sekonder direnç, indüksiyon fazında tedaviye yanıt alınmış olgularda, idame tedavi sırasında başlangıç PAŞİ'ye göre iyileşme oranının %50 veya altına inmesi şeklinde kabul edildi (61).

En az iki biyolojik ajan kullanan gruptaki, çalışma için onamları alınabilen 49 hastada adalimumab, etanersept ve infliksimab için AİA oluşumu incelendi. Anti-ilaç antikor oluşumunun tayini için *bridging ELISA* yöntemi kullanıldı.

Genetik yatkınlık alleli olarak her iki grupta da HLA-Cw6 analizi yapıldı. HLA-Cw6 tayini için ELISA yöntemi kullanıldı. Biyolojik ajanlara

primer/sekonder direnç gelişimi ile hastaların klinik ve demografik özellikleri, AİA gelişimi ve HLA-Cw6 pozitifliğinin ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirildi.

Anti-ilaç Antikorlarının Tespiti İçin Örnek Toplanması

Hastalardan EDTA'lı tüplere yaklaşık 3cc'lik kan örneği alınarak 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonrası ayrılan plazma kısmı eppendorf tüplerine alınarak -20°C'de saklandı. Anti-ilaç antikor tayini için Proteomika Promonitor anti-adalimumab, anti-inflksimab ve anti-etanersept kitleri (Progenika Biopharma S.A., İspanya) kullanıldı.

Anti-Adalimumab Kit Protokolü

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	CAL-A	CAL-A	S1 1	S5 1	S9 1	S13 1	S17 1	S21 1	S25 1	S29 1	S33 1	S37 1
B	CAL-B	CAL-B	S1 1:10	S5 1:10	S9 1:10	S13 1:10	S17 1:10	S21 1:10	S25 1:10	S29 1:10	S33 1:10	S37 1:10
C	CAL-C	CAL-C	S2 1	S6 1	S10 1	S14 1	S18 1	S22 1	S26 1	S30 1	S34 1	S38 1
D	CAL-D	CAL-D	S2 1:10	S6 1:10	S10 1:10	S14 1:10	S18 1:10	S22 1:10	S26 1:10	S30 1:10	S34 1:10	S38 1:10
E	CAL-E	CAL-E	S3 1	S7 1	S11 1	S15 1	S19 1	S23 1	S27 1	S31 1	S35 1	S39 1
F	CAL-F	CAL-F	S3 1:10	S7 1:10	S11 1:10	S15 1:10	S19 1:10	S23 1:10	S27 1:10	S31 1:10	S35 1:10	S39 1:10
G	PC	PC	S4 1	S8 1	S12 1	S16 1	S20 1	S24 1	S28 1	S32 1	S36 1	S40 1
H	NC	NC	S4 1:10	S8 1:10	S12 1:10	S16 1:10	S20 1:10	S24 1:10	S28 1:10	S32 1:10	S36 1:10	S40 1:10

Kalibratör A-F, pozitif ve negatif kontrollerden 100 µL ilgili kuyucuklara ikişer sıra olacak şekilde eklendi. Hasta örneklerinden 100 µL (dilüe edilmemiş ve 1:10 dilüe) ilgili kuyucuklara eklendi. Plate tamamlandıktan sonra üzeri film örtü ile kapatılıp oda sıcaklığında bir saat inkübe edildi. Sonrasında 200 µL *Diluted Wash Buffer* eklenerek plate yıkama işlemine alındı. Yıkama işlemi 3 kez tekrarlandıktan sonra filtre kağıdı ile kurulandı. Her kuyucuğa 100 µL homojenize *pre-diluted ADL HRP*

konjugat eklendi. Platein üstü örtülerek oda sıcaklığında bir saat inkübe edildi. Sonrasında tekrar 200 µL *Diluted Wash Buffer* eklenerek plate yıkama işlemine alındı ve kurulandıktan sonra her kuyucuğa 50 µL *Substrate Solution* eklendi. Karalılık alanda 30 dk inkübe edildi. Sonrasında her kuyucuğa 50 µL *Stop Solution* eklendi. Karanlık alanda 30 dk inkübasyonun ardından 15 dk içerisinde 450 nm'de absorban okuması yapıldı.

Anti-ADL konsantrasyonu >3.5 AU/mL olanlar pozitif olarak kabul edildi.

Anti-Inflksimab Kit Protokolü

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	CAL-A	CAL-A	S1 1	S5 1	S9 1	S13 1	S17 1	S21 1	S25 1	S29 1	S33 1	S37 1
B	CAL-B	CAL-B	S1 1:10	S5 1:10	S9 1:10	S13 1:10	S17 1:10	S21 1:10	S25 1:10	S29 1:10	S33 1:10	S37 1:10
C	CAL-C	CAL-C	S2 1	S6 1	S10 1	S14 1	S18 1	S22 1	S26 1	S30 1	S34 1	S38 1
D	CAL-D	CAL-D	S2 1:10	S6 1:10	S10 1:10	S14 1:10	S18 1:10	S22 1:10	S26 1:10	S30 1:10	S34 1:10	S38 1:10
E	CAL-E	CAL-E	S3 1	S7 1	S11 1	S15 1	S19 1	S23 1	S27 1	S31 1	S35 1	S39 1
F	CAL-F	CAL-F	S3 1:10	S7 1:10	S11 1:10	S15 1:10	S19 1:10	S23 1:10	S27 1:10	S31 1:10	S35 1:10	S39 1:10
G	PC	PC	S4 1	S8 1	S12 1	S16 1	S20 1	S24 1	S28 1	S32 1	S36 1	S40 1
H	NC	NC	S4 1:10	S8 1:10	S12 1:10	S16 1:10	S20 1:10	S24 1:10	S28 1:10	S32 1:10	S36 1:10	S40 1:10

Kalibratör A-F, pozitif ve negatif kontrollerden 100 µL ilgili kuyucuklara ikişer sıra olacak şekilde eklendi. Hasta örneklerinden 100 µL (dilüe edilmemiş ve 1:10 dilüe) ilgili kuyucuklara eklendi. Plate tamamlandıktan sonra üzeri film örtü ile kapatılıp oda sıcaklığında bir saat inkübe edildi. Sonrasında 200 µL *Diluted Wash Buffer* eklenerek plate yıkama işlemine alındı. Yıkama işlemi 3 kez tekrarlandıktan sonra filtre kağıdı ile kurulandı. Her kuyucuğa 100 µL homojenize *pre-diluted IFX HRP konjugat* eklendi. Platein üstü örtülerek oda sıcaklığında bir saat inkübe edildi. Sonrasında tekrar 200 µL *Diluted Wash Buffer* eklenerek plate yıkama işlemine alındı ve kurulandıktan sonra her kuyucuğa 50 µL *Substrate*

Solution eklendi. Karalılık alanda 30 dk inkübe edildi. Sonrasında her kuyucuğa 50 µL *Stop Solution* eklendi. Karanlık alanda 30 dk inkübasyonun ardından 15 dk içerisinde 450 nm'de absorbans okuması yapıldı.

Anti-IFX konsantrasyonu >3.5 AU/mL olanlar pozitif olarak kabul edildi.

Anti-Etanersept Kit Protokolü

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	CAL-A	CAL-A	S1 1:2	S5 1:2	S9 1:2	S13 1:2	S17 1:2	S21 1:2	S25 1:2	S29 1:2	S33 1:2	S37 1:2
B	CAL-B	CAL-B	S1 1:10	S5 1:10	S9 1:10	S13 1:10	S17 1:10	S21 1:10	S25 1:10	S29 1:10	S33 1:10	S37 1:10
C	CAL-C	CAL-C	S2 1:2	S6 1:2	S10 1:2	S14 1:2	S18 1:2	S22 1:2	S26 1:2	S30 1:2	S34 1:2	S38 1:2
D	CAL-D	CAL-D	S2 1:10	S6 1:10	S10 1:10	S14 1:10	S18 1:10	S22 1:10	S26 1:10	S30 1:10	S34 1:10	S38 1:10
E	CAL-E	CAL-E	S3 1:2	S7 1:2	S11 1:2	S15 1:2	S19 1:2	S23 1:2	S27 1:2	S31 1:2	S35 1:2	S39 1:2
F	CAL-F	CAL-F	S3 1:10	S7 1:10	S11 1:10	S15 1:10	S19 1:10	S23 1:10	S27 1:10	S31 1:10	S35 1:10	S39 1:10
G	PC	PC	S4 1:2	S8 1:2	S12 1:2	S16 1:2	S20 1:2	S24 1:2	S28 1:2	S32 1:2	S36 1:2	S40 1:2
H	NC	NC	S4 1:10	S8 1:10	S12 1:10	S16 1:10	S20 1:10	S24 1:10	S28 1:10	S32 1:10	S36 1:10	S40 1:10

Kalibratör A-F, pozitif ve negatif kontrollerden 100 µL ilgili kuyucuklara ikişer sıra olacak şekilde eklendi. Bir tüpte 100 µL hasta örneği, 100 µL anti-ETN *dilüsyon buffer* ile sulandırılarak 1:2 dilüsyon elde edildi. Ayrıca; bu tüpten 50 µL dilüe edilmiş örnek çekilip başka bir tüpteki 200 µL *dilüsyon buffer* içerisine pipetlenerek aynı hasta serumu 1:10 dilüe edilmiş oldu. Her iki tüpten de 100 µL hasta serumu çekilerek ilgili kuyucuklara eklendi. Plate tamamlandıktan sonra üzeri film örtü ile kapatılıp oda sıcaklığında bir saat inkübe edildi. Sonrasında 200 µL *Diluted Wash Buffer* eklenerek plate yıkama işlemine alındı. Yıkama işlemi üç kez tekrarlandıktan sonra filtre kağıdı ile kurulandı. Her kuyucuğa 100 µL *homogenize pre-diluted ETN HRP konjugat* eklendi. Platein üstü örtülerek oda sıcaklığında bir saat inkübe edildi. Sonrasında tekrar 200 µL *Diluted Wash Buffer* eklenerek plate yıkama işlemine alındı ve kurulandıktan sonra her kuyucuğa 50 µL *Substrate*

Solution eklendi. Karalık alanda 30 dk inkübe edildi. Sonrasında her kuyucuğa 50 µL *Stop Solution* eklendi. Karanlık alanda 30 dk inkübasyonun ardından 15 dk içerisinde 450 nm'de absorbans okuması yapıldı.

Anti-ETN konsantrasyonu >3.5 AU/mL olanlar pozitif olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Analizler IBM SPSS v.21 programında yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uygun değişkenler için betimleyici istatistikler ortalama ± standart sapma, normal dağılıma uygun olmayan değişkenler için betimleyici istatistikler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler için ise betimleyici istatistikler frekans ve yüzde olarak verilmiştir.

Kategorik değişkenlerin bağımsız gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılırken; bağımlı gruplar arasında karşılaştırılmasında Mc-Nemar testi kullanılmıştır.

Primer ve sekonder etkisizlik için geçen süreler Kaplan-Meier analizi ile bulunmuş, primer ve sekonder etkisizlik için geçen süre gruplar arasında logrank testi ile araştırılmıştır. Tedavide kalım sürelerini etkileyen risk faktörleri forward stepwise Cox regresyon analizi ile araştırılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda iki grup oluşturuldu. İlk gruba, en az iki biyolojik ajan kullanan ve ilk biyolojik ajan kullanımı 12 aydan kısa olan 38'i erkek (%42.7), 51'i kadın (%57.3) olmak üzere 89 hasta; ikinci gruba ise en az 12 ay süreyle tek bir biyolojik ajan kullanan 55'i erkek (%60.4), 36'sı kadın (%39.6) 91 hasta dahil edildi. Hastaların klinik ve demografik verileri EK-1'de özetlenmiştir. Tek biyolojik ajan kullanılan grupta erkek/kadın oranı (1.5/1) daha fazlaydı ($p=0.017$). Tek biyolojik ajan kullanılan grupta yaş ortalaması, ≥ 2 biyolojik ajan kullanılan gruba göre daha düşüktü (sırasıyla 45.73, 49.82, $p=0.038$).

Çoklu biyolojik ajan kullanılan grupta duyu durumu bozukluğu, PSA ve psoriatik tırnak tutulumu sıklığı kontrol grubuna göre daha fazlaydı (sırasıyla $p=0.006$, $p=0.013$ ve $p=0.039$). İki grup arasında diğer parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Gruplar arasındaki HLA-C allel dağılımları EK-2'de gösterilmiştir. Tek biyolojik ajan kullanılan grupta en sık görülen HLA-C alleli 06:12 (%13.5) iken çoklu biyolojik ajan kullanılan grupta 06:07 idi (%14.7); ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.289$).

Tablo-3'te gruplardaki HLA-Cw6 sıklıkları belirtilmiştir. Tek biyolojik ajan kullanılan grupta HLA-Cw6 pozitifliği, çoklu biyolojik ajan kullanılan gruba göre daha fazlaydı (sırasıyla %52.8, %37.3, $p=0.047$). Tek biyolojik ajan kullanılan grupta HLA-Cw6 pozitifliği olan hastaların %95.7'sinde hastalık başlangıç yaşının <40 olduğu saptandı ($p=0.000$) (Tablo 4). Çoklu biyolojik ajan kullanılan grupta ise HLA-Cw6 pozitif olan hastaların %85.7'sinde, negatif olanların %74.5'inde hastalık başlangıç yaşı <40 'tı; ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.250$). Her iki grupta da HLA-Cw6 pozitifliği ile ailede psoriasis öyküsü, psoriatik tırnak tutulumu, psoriatik artrit, hastalık tipi (psoriasis vulgaris, guttat psoriasis, diğer) ve şiddeti ya da biyolojik ajan tedavilerinde kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Tablo-3: Gruplardaki HLA-Cw6 görülme sıklıkları.

Grup		HLA-Cw6	
		Negatif	Pozitif
Tek biyolojik ajan	n	42	47
	Grup içinde %	%47.2	%52.8
≥2 biyolojik ajan	n	47	28
	Grup içinde %	%62.7	%37.3

p=0.047

Tablo-4: Tek biyolojik ajan kullanılan grupta hastalık başlangıç yaşı ile HLA-Cw6 ilişkisi.

HLA-Cw6		Başlangıç Yaşı	
		<40 yaş	≥40 yaş
Negatif	n	28	14
	HLA-Cw6 içerisinde %	%66.7	%33.3
Pozitif	n	45	2
	HLA-Cw6 içerisinde %	%95.7	%4.3

p=0.000

Tek biyolojik ajan kullanılan grupta, 91 hastanın 45'inde (%49.5) adalimumab kullanılmıştı (EK-3). Çoklu biyolojik ajan kullanılan grupta, kullanılan ilk biyolojik ajanlar ve primer ve sekonder etkisizlik gelişim sıklıkları Tablo-5'te belirtilmiştir. İlaça karşı direnç gelişimi ve/veya yan etki nedeniyle, bu gruptaki 89 hastanın 58'inde iki biyolojik ajan, 18'inde üç biyolojik ajan, 13'ünde 4 biyolojik ajan kullanılmıştı. Kullanılan birinci ve ikinci biyolojik ajanlarda ilaca bağlı yan etkilerin en sık infliksimaba karşı geliştiği görüldü. İnfliksimaba karşı gelişen yan etkilerin çoğu infüzyon reaksiyonuydu. Ayrıca; bir hastada motor ve duysal nöropati, bir hastada ise milier tüberküloz gelişimi nedeniyle infliksimab tedavisi kesilmişti. Diğer yan etkiler EK-4'te belirtilmiştir.

Tablo-5: Çoklu biyolojik ajan kullanılan grupta, uygulanan ilk biyolojik ajanlar ile primer ve sekonder etkisizlik gelişimi.

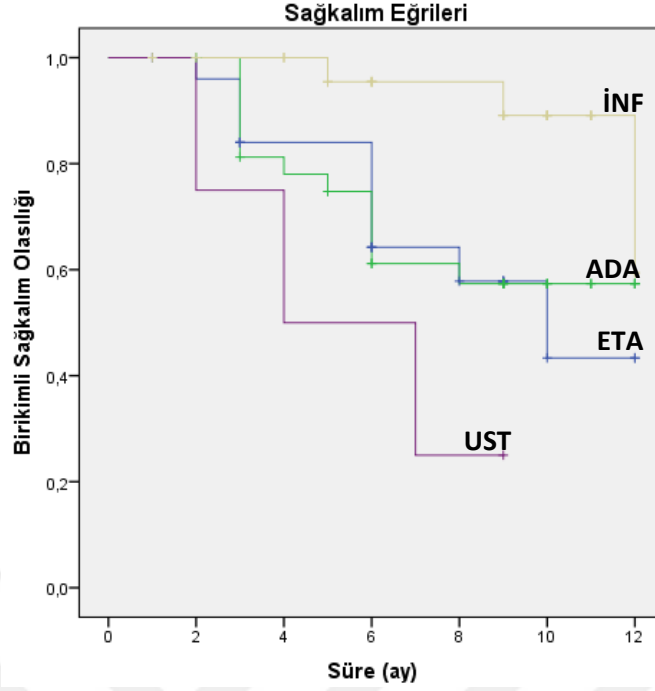
İlk biyolojik ajan	n (%)	Primer etkisizlik (n,%)	Sekonder etkisizlik (n,%)
Adalimumab	33 (%37.1)	13 (%39.4)	17 (%85.0)
Etanersept	26 (%29.2)	10 (%38.5)	11 (%68.8)
İnfliksımab	26(%29.2)	3 (%11.5)	18 (%78.3)
Ustekinumab	4 (%4.5)	3 (%75.0)	1 (%100)
p		0.022	0.644

Çoklu biyolojik ajan kullanılan grupta birinci biyolojik ajanlarda en uzun tedavide kalım süresi infliksımab ile görüldü (11.49 ay) (Tablo-6). İnfliksımab ile diğer biyolojik ajanların tedavide kalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Etanersept ve infliksımab, $p=0.014$; adalimumab ve infliksımab $p=0.027$; ustekinumab ve infliksımab $p=0.000$) (Şekil-2). Kullanılan ikinci, üçüncü ve dördüncü biyolojik ajanlarda tedavide kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo-6: Çoklu biyolojik ajan kullanılan grupta ilk biyolojik ajanlar ile tedavide kalım süreleri (n=89).

İlk biyolojik ajan	Tedavide kalım süresi, ay (ortalama)	%95 CI
Etanercept	8.788	7.289-10.288
Adalimumab	8.857	7.514-10.20
İnfliksımab	11.491	10.641-12.340
Ustekinumab	5.500	2.861-8.139
Genel	9.457	8.660-10.255

Kaplan-Meier sağkalım analizi. $p=0.015$. CI:confidence interval



Şekil-2: Kaplan-Meier Sağkalım Analizi ortalama tedavide kalım süreleri arasında fark. İnfliksımab tedavisinde kalım süresi, diğer ajanlara göre daha uzun bulundu ($p=0.015$). INF: infliksımab, ADA: adalimumab, ETA: etanersept, UST: ustekinumab

Çoklu biyolojik ajan kullanılan grupta ilk biyolojik ajanlarda primer etkisizlik riskinde; alkol kullananlarda kullanmayanlara göre 13.7 kat, HLA-CW6 negatif olanlarda pozitif olanlara göre 8.9 kat artış saptandı (Tablo-7). Çoklu biyolojik ajan kullanılan grupta birinci biyolojik ajanlarda genel etkisizlik (primer veya sekonder) riskinde; sigara kullananlarda kullanmayanlara göre 1.99 kat, hastalık başlangıç yaşı ≥ 40 olanlarda < 40 olanlara göre 3.2 kat artış saptandı (Tablo-8). Tek başına sekonder etkisizlik riskini arttıran, istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü tespit edilmedi.

Tablo-7: Çoklu biyolojik ajan kullanılan grupta ilk biyolojik ajanlarda primer etkisizlik için risk faktörleri.

Risk Faktörü	p	HR	%95 CI
Alkol	0.004	13.75	2.3-82.1
HLA-Cw6			
Referans: var	0.007		
yok	0.007	8.95	1.8-44.5

HR: hazard ratio, CI:confidence interval

Tablo-8: Çoklu biyolojik ajan kullanılan grupta ilk biyolojik ajanlarda genel etkisizlik (primer veya sekonder) için risk faktörleri.

Risk Faktörü	p	HR	%95 CI
Sigara	0.035	1.99	1.04-3.78
Hastalık başlangıç yaşı	0.003	3.27	1.48-7.22

HR: hazard ratio, CI:confidence interval

Çoklu biyolojik ajan kullanılan grupta ikinci biyolojik ajanlarda; HLA-Cw6 negatif olanlarda pozitif olanlara göre sekonder etkisizlik riskinde 3.4 kat, genel etkisizlik (primer veya sekonder) riskinde ise 3.49 kat artış saptandı (sırasıyla p=0.019, p=0.007) (Tablo-9).

Çoklu biyolojik ajan kullanılan grupta üçüncü biyolojik ajanlarda, genel etkisizlik (primer veya sekonder) riskinde, koroner arter hastalığı olanlarda olmayanlara göre 19.34 kat, PSA olmayanlarda olanlara göre 4.26 kat artış saptandı (sırasıyla p=0.022, p=0.03) (Tablo-9).

Tablo 9: Çoklu biyolojik ajan kullanılan grupta ikinci ve üçüncü biyolojik ajanlarda etkisizlik için risk faktörleri.

Biyolojik Ajan Sırası	Risk Faktörü	p	HR	%95 CI
İkinci biyolojik ajan	HLA-Cw6			
	Sekonder etkisizlik	0.019		
	Referans: var	0.019		
	yok	0.019	3.405	1.228-9.438
	Genel etkisizlik	0.007		
	Referans: var	0.007		
	yok	0.007	3.493	1.40-8.708
Üçüncü biyolojik ajan	KAH			
	Genel etkisizlik	0.022	19.34	1.52-245.06
	PSA			
	Genel etkisizlik			
	Referans:var	0.03		
	yok	0.03	4.267	1.146-15.88

KAH: koroner arter hastalığı, PSA: psoriatik artrit, HR: hazard ratio, CI: confidence interval

Çoklu biyolojik ajan kullanılan grupta dördüncü biyolojik ajanlarda primer ve/veya sekonder etkisizlik üzerine istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü tespit edilmedi.

Çoklu anti-TNF ajan kullanılan grupta, kullanılan ilk ajanlar incelendiğinde, adalimumab kullananların %51.9'unda, infliksimab kullananların %47.1'inde AİA gelişirken etanersept kullananların hiçbirinde antikor gelişimi saptanmadı (p=0.001). Kullanılan ikinci ve üçüncü biyolojik ajanlar içerisinde; AİA oluşum sıklıkları açısından ilaçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-10).

Tablo-10: Çoklu anti-TNF ajan kullanılan grupta anti-ilaç antikor gelişim sıklığı.

Biyolojik ajan sıralaması	Biyolojik Ajan			p
	Etanersept	Adalimumab	İnfliksımab	
Birinci biyolojik ajanlarda	%0	%51.9	%50	0.001
İkinci biyolojik ajanlarda	%16.7	%60	%44.4	0.135
Üçüncü biyolojik ajanlarda	%12.5	%42.9	%66.7	0.176

Anti-TNF ajanlar birinci, ikinci veya üçüncü ajan olarak uygulandığında AİA gelişim sıklıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmadığı tespit edildi (Tablo-11). Ayrıca; kullanılan birinci ajana karşı antikor gelişimi ile sonraki biyolojik ajanlara karşı antikor gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo-11: Anti-TNF ajanların (etanersept, adalimumab, infliksımab) kullanım sıralamalarına göre anti-ilaç antikor gelişim sıklıkları.

Kullanım sırası	Etanersept	Adalimumab	İnfliksımab
1. ilaç	%0	%51.9	%50
2. ilaç	%16.7	%60	%44.4
3. ilaç	%12.5	%42.9	%66.7
p	0.250	0.755	0.894

TARTIŞMA VE SONUÇ

Psoriasis, etiopatogenezinde genetik, çevresel ve immünolojik birçok faktörün rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Orta şiddetli ve şiddetli psoriasisde sistemik konvansiyonel ajanlara yanıtızsızlık ve/veya kontrendikasyon varlığında biyolojik ajanlar (anti-TNF, anti-IL12/23, anti-IL17 gibi) kullanılmaktadır. Biyolojik ajanların psoriasis tedavisindeki etkinliği birçok randomize kontrollü çalışma ile gösterilmiştir; ancak, hastaların bir kısmında biyolojik ajanlara karşı primer veya sekonder direnç gelişebilmektedir. Direnç geliştiğinde; kimyasal yapısı, farmakokinetik ve etki mekanizması farklı olan diğer biyolojik ajanlar ile tedaviye devam edilebilmektedir. Bizim çalışmamızda 89 hasta birden fazla biyolojik ajan kullanmıştı.

Zaman içerisinde biyolojik ajan tedavilerinde etkinlik kaybı ve AİA oluşumuna yönelik birçok çalışma bildirilmiş olsa da biyolojik ajanlara karşı direnç gelişim mekanizması halen kesin değildir. Fizyolojik, davranışsal, psikososyal, immünolojik ve genetik faktörler ile hastanın demografik özellikleri biyolojik ajanlara yanıtı ve tedavide kalım sürelerini etkileyebilmektedir (72). Ayrıca; tedavide etkinsizlik, yan etki gelişimi veya tolerabilite, klinik remisyon ve biyolojik ajan naif/non-naif hastada kullanım tedavide kalım oranlarını etkilemektedir (73,74). Güncel literatürlere göre biyolojik ajan tedavilerine yanıtı ve tedavide kalım sürelerini etkileyen faktörler Tablo-12'de özetlenmiştir.

Tablo-12: Biyolojik ajan tedavilerine yanıtı ve tedavide kalım sürelerini etkileyen faktörler.

Hasta, hastalık ve genetik ilişkili faktörler	Biyolojik ajan tedavisine yanıt ve tedavide kalım süresi üzerine etki
Cinsiyet	Etkisi yok(75)
Yaş	Etkisi yok(76–78)
Yüksek BKİ	Azalmış yanıt(74,79–82)
Sigara	Etkisi yok(75,83,84)
Alkol	Etkisi yok(75,83,84)
Hastalık başlangıç yaşı	Etkisi yok(72,75)
Hastalık süresi	Adalimumab ve etanersept üzerine etkisiz(76,83,85). Uzun hastalık süresi, ustekinumab tedavisine azalmış yanıt (78).
Hastalık şiddeti	Etkisi yok (76,83,86), azalmış yanıt(87,88)
PSA	Etkisi yok (76,83,86,89), azalmış yanıt (78,85)
Ardışık biyolojik tedavi	Etkisi yok(76,83–85,90,91), azalmış yanıt (78,89)
HLA-Cw6	Adalimumab, etanersept ve infliksimab üzerine etkisiz (92–95). Ustekinumab tedavisine artmış yanıt (96–100).

Psoriasis, kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta görülmesine rağmen erkeklerde daha şiddetli seyretmektedir; ancak, yapılan çalışmalarda cinsiyetin tedavi yanıtı üzerine herhangi bir etkisi gözlenmemiştir (72,75). Bir diğer faktör olarak, ileri yaşın da tedavi yanıtını etkileyebileceği öne sürülse de çalışmalarda yaş ile tedavi yanıtı arasında ilişki saptanmamıştır(76–78). Çalışmamızda da cinsiyet ve yaşın, biyolojik ajan tedavilerine yanıt veya tedavide kalım süreleri üzerine etkisi saptanmadı; ancak, tek biyolojik ajan kullanan grupta erkek, çoklu biyolojik ajan kullanan grupta ise kadın hasta sıklığı daha fazlaydı. (sırasıyla %60.4, %57.3, $p=0.017$). Ayrıca, çoklu biyolojik ajan kullanılan grupta ortalama yaş, kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p=0.038$) (EK-1).

Yapılan çalışmalarda, tedavi öncesi yüksek BKİ, biyolojik ajan tedavilerine azalmış yanıt ve kısa tedavide kalım süresi ile ilişkilendirilmiştir (74,79–82). Ayrıca, biyolojik ajan tedavisi sırasında kilo kaybının, tedavi etkinliğinde artışa yol açtığı randomize kontrollü çalışmalar ile gösterilmiştir (101,102). Beden kitle indeksi ve obezitenin tedavi etkinliği üzerine etki

mekanizması halen net değildir. Ancak, obez hastalarda artan inflamasyon, adipositede artış nedeniyle ilaçların biyoulaşılabilirliğinde azalma ve bozulan farmakokinetik nedeniyle ilaç etkinliklerinde azalma olabileceği öne sürülmektedir (84,103,104). Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak BKİ veya obezite ile biyolojik ajanlara yanıt ve tedavide kalım süreleri arasında ilişki saptanmadı.

Sigara ve alkol kullanımının biyolojik ajan tedavilerine yanıt veya tedavide kalım süreleri üzerine etkisi olmadığını belirten çalışmalar mevcuttur (75,83,84). Çalışmamızda literatürden farklı olarak, çoklu biyolojik ajan kullanılan grupta, kullanılan birinci ajanlar için, alkol kullanımının primer etkisizlik gelişme riskini 13.7 kat arttırdığı, sigara kullanımının ise genel etkisizlik (primer veya sekonder) riskini 1.99 kat arttırdığı gözlemlendi (sırasıyla $p=0.004$, %95 CI 2.3-82.1 ve $p=0.035$, %95 CI:1.04-3.78). Sigara ve alkol kullanımının psoriasis gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olabileceğini belirten çalışmalar göz önüne alındığında, tedaviye yanıt veya direnç gelişimi üzerine etkileri prospektif ve geniş olgu serili çalışmalar ile araştırılmalıdır (105,106).

Literatürde hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi ile biyolojik ajan tedavilerine yanıt arasındaki ilişkiye yönelik az sayıda çalışma mevcuttur. Naldi ve ark. (84) hastalık başlangıç yaşı ile tedavi yanıtı arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardır. Hastalık süresi ile adalimumab ve etanersept tedavilerine yanıt arasında ilişki saptanmazken, hastalık süresi kısa olanların ustekinumab tedavisine daha iyi yanıt verdiği öne sürülmüştür (76,78,83,85). Çalışmamızda çoklu biyolojik ajan kullanılan grupta, kullanılan birinci ajanlar için, geç başlangıçlı (≥ 40 yaş) olgularda genel etkisizlik (primer veya sekonder) riskinin 3.27 kat arttığı saptandı ($p=0.003$, %95 CI 1.48-7.22). Ancak, hastalık süresi ile biyolojik ajan tedavilerine yanıt arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

PAŞİ75 yanıtları, hekimin global değerlendirmesi veya etkilenen vücut yüzey alanı dikkate alınarak incelendiğinde, birçok çalışmada hastalık şiddetinin biyolojik ajan tedavilerine yanıt üzerine etkisi olmadığı öne sürülmüştür (76,78,83,90). Ancak, az sayıda çalışmada hastalık şiddeti

arttıkça, biyolojik ajan tedavilerine yanıtın azaldığı belirtilmiştir (84,87,88). Çalışmamızda hekimin global değerlendirmesi ve PAŞİ 75-90 yanıtları incelendiğinde hastalık şiddeti ile tedavi yanıtı veya tedavide kalım süresi arasında ilişki saptanmadı. Hastalık şiddeti bulgularından biri olarak psoriatik tırnak tutulumu sıklığının çoklu biyolojik ajan kullanan grupta tek biyolojik ajan kullanan gruba göre daha sık olduğu görüldü (sırasıyla %71.9, %57.1, $p=0.039$). Ancak, psoriatik tırnak tutulumunun tedavide kalım süresi üzerine herhangi bir etkisi saptanmadı. Bu durumun, hasta sayısının azlığı ve çalışmanın retrospektif özelliğine bağlı olabileceği düşünüldü.

Güncel çalışmaların çoğunda PSA ile biyolojik ajan tedavilerine yanıtın ilişkili olmadığı öne sürülmektedir (76,83,86,89). Ancak, bunu desteklemeyen yayınlar da mevcuttur. Papp ve ark. (78) ustekinumab tedavisine tam yanıt veren olgularda PSA öyküsünün kısmi yanıt verenlere göre daha az sıklıkta olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, Antoniou ve ark.'nın (85) yaptığı çalışmada PSA, etanersept tedavisine azalmış yanıt ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise çoklu biyolojik ajan kullanan grupta, kullanılan üçüncü biyolojik ajanlar için, PSA olmayanlarda genel etkisizlik riskinde 4.26 kat artış saptandı ($p=0.03$, %95 CI:1.146-15.88). Benzer şekilde BADBIR çalışmasında da psoriatik artrit varlığı, tedavide kalım için belirleyici faktör olarak belirtilmiştir (107). Diğer taraftan, çoklu biyolojik ajan kullanan grupta, tek biyolojik ajan kullanan gruba göre PSA'nın daha sık olduğu görüldü ($p=0.013$).

Önceden kullanılan biyolojik ajan tedavilerinin, sonraki biyolojiklere yanıtı azalttığına yönelik az sayıda çalışma mevcuttur. Papp ve ark. (78) önceden kullanılan en az bir biyolojik ajana yetersiz yanıt veren olguların, ustekinumaba tam yanıt verenlerde, kısmi yanıt verenlere göre daha az olduğunu saptamışlardır. Mazzotta ve ark. (89) ise etanersept alan hastalarda 24. haftada PAŞİ 50 yanıtının, önceden biyolojik ajan kullananlarda daha düşük olduğunu belirtmişlerdi. Ancak, diğer birçok çalışmada ardışık biyolojik tedavilerin, sonraki biyolojik ajanlara yanıtı etkilemediği bildirilmiştir (76,83–85,90,91). Çalışmamızın retrospektif olması

ve ulaşılabilir verilerin kısıtlılığından, ardışık tedavilerin, tedavi yanıtı üzerine etkisi araştırılmamıştır.

HLA-Cw6, hastalık ile en çok ilişkilendirilen ve erken başlangıçlı psoriasisle yatkınlıktan esas sorumlu olduğu düşünülen alleldir (24,26). Farklı etnik kökenlerde HLA-C allel dağılımı ve HLA-Cw6 sıklığı değişkenlik göstermektedir. Psoriasisli hastalarda HLA-Cw6 taşıyıcılığı sıklığının %10.5-77.2 arasında değiştiği bildirilmektedir (4). Çalışmamızda ise hastaların %45.7'sinde HLA-Cw6 pozitifliği saptandı. Direskeneli'nin (108) yaptığı çalışmada Türkiye'de normal sağlıklı popülasyonda HLA-C lokusunda en sık görülen alleller; HLA-Cw*04:01/02/03, HLA-Cw*07:01, HLA-Cw*02:02 ve HLA-Cw*06:02 olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda en sık görülen alleller ise 06:02, 06:07, 04:06 ve 12:12'ydi.

HLA-Cw6 ile ailesel psoriasis ilişkisi iyi bilinse de bunu desteklemeyen yayınlar da mevcuttur (4,109–111). Çalışmamızda hem tek hem de çoklu biyolojik ajan kullanan grupta HLA-Cw6 pozitifliği ile ailede psoriasis öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. HLA-Cw6, psoriasis ile yakından ilişkili olsa da allel sıklığı, psoriasis prevalansını yansıtmamaktadır ve olası resesif kalıtım ile diğer allellerin varlığı psoriasis kalıtımını etkileyebilir. Bu durum, psoriasisin genetik, çevresel ve immunolojik faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkışını desteklemektedir.

HLA-Cw6 ile erken başlangıçlı psoriasis ilişkisi birçok çalışma ile gösterilmiştir (112–117). Çalışmamızda da literatür verilerini destekleyici şekilde HLA-Cw6 pozitif olan olguların %95.7'sinde erken başlangıçlı psoriasis geliştiği görüldü (Tablo-6).

Psoriasis, farklı fenotiplerle ortaya çıkabilen heterojen bir hastalıktır. Literatürde, HLA-Cw6 ile psoriasis tipleri arasındaki ilişkiye yönelik birçok çalışma bulunmaktadır. Guttat psoriasisli hastalarda HLA-Cw6 insidansı, etnik kökene göre %73-100 arasında değiştiği bildirilmiştir (118–122). Fotosensitif psoriasis, HLA-Cw6 ile ilişkilendirilen bir diğer psoriasis tipidir (123,124). Çalışmamızda ise HLA-Cw6 ile hastalık tipleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Bu durum, çalışmadaki hasta sayısının azlığına veya olguların büyük çoğunluğunda psoriasis vulgaris oluşuna bağlı olabilir.

Literatürde, HLA-Cw6 taşıyıcılarının daha geniş alanda psoriasis tutulumuna sahip olduğu öne sürülmüştür (4). Ancak, distrofik tırnak değişiklikleri ve saçlı deri tutulumunun HLA-Cw6 taşıyıcılarında daha nadir görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (109,112,113,119). Ayrıca, birçok çalışmada psoriatik artritli hastalarda HLA-Cw6 sıklığının arttığı gösterilmiştir; ancak, çoğu zaman psoriasis ve PSA bir arada olduğundan PSA ile HLA-Cw6'nın primer ilişkisinin ortaya konulması güçtür (4,125). Çalışmamızda HLA-Cw6 ile hastalık şiddeti, psoriatik tırnak tutulumu, psoriatik artrit ya da saçlı deri tutulumu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi.

HLA-Cw6 ile biyolojik ajanlara yanıt arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Gallo ve ark. (92) 109 biyolojik naif hastada adalimumab, etanersept ve infliksimab tedavilerine yanıt ile HLA-Cw6 arasında anlamlı ilişki tespit etmemişlerdir. Farklı çalışmalarda da HLA-Cw6 taşıyıcılığının, adalimumab ve etanersept tedavilerine yanıtı etkilemediği gösterilmiştir (93–95). Diğer taraftan, HLA-Cw6 pozitif hastalarda ustekinumab tedavisine yanıtın daha iyi ve hızlı olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (96–100). Ancak, ustekinumab tedavisine yanıt ile HLA-Cw6 ilişkisini desteklemeyen çalışmaların varlığı da göz ardı edilmemelidir (126,127). Çalışmamızda, çoklu biyolojik ajan kullanan gruptaki olgularda, kullanılan birinci ajanlar için, HLA-Cw6 negatifliğinin primer etkisizlik riskini 8.9 kat arttırdığı görüldü ($p=0.007$) (Tablo-7). Ayrıca; kullanılan ikinci ajanlar için HLA-Cw6 negatifliğinin sekonder etkisizlik riskini 3.4 kat, genel etkisizlik riskini ise 3.49 kat arttırdığı tespit edildi (sırasıyla $p=0.019$, $p=0.007$) (Tablo-9). Ayrıca, HLA-Cw6 pozitif olan olguların %62.7'sinin tek biyolojik ajan kullanan grupta yer aldığı görüldü. Sonuç olarak HLA-Cw6 taşıyıcılığı, biyolojik ajan tedavilerinde daha uzun kalım süresi ile ilişkilendirildi.

Biyolojik ajan tedavilerine yanıt ve tedavide kalım sürelerini etkileyen faktörlere yönelik çoğu çalışmada, çalışmaya dahil edilen hasta kriterleri net olarak belirtilmemiştir. Bu durum, özellikle psoriasis ile ilişkilendirilmiş komorbiditesi (diyabetes mellitus, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom gibi) olan hasta gruplarında önem taşımaktadır.

Çalışmamızda her iki grup arasında diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, hipertansiyon ve obezite sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. İncelenen komorbiditeler arasında sadece koroner arter hastalığı ile tedavi etkinsizliği arasında ilişki saptandı (Tablo-9). Duygu durum bozukluğu, çoklu biyolojik ajan kullanılan grupta kontrol grubuna göre daha sıklıkla (sırasıyla %27, %9.9, $p=0.006$). Bu durum, tedaviye uyumsuzluk ve hastalığın psikososyal etkileri ile ilişkilendirildi. Eşlik eden komorbiditelerin biyolojik ajan tedavilerine yanıt ve tedavide kalım süresi üzerine uzun ve kısa dönem etkileri, spesifik hasta gruplarında, prospektif ve daha geniş olgu serili çalışmalar ile araştırılmalıdır.

Literatürde biyolojik ajan tedavilerinde kalım süreleri ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların çoğunda ustekinumab, daha uzun tedavide kalım süresi ile ilişkilendirilmiştir (73,74,107,128–141). Genellikle en kısa tedavide kalım süresi ile ilişkilendirilen biyolojik ajan ise etanersepttir (73,74,107,132,133,142).

Çalışmamızda çoklu biyolojik ajan kullanılan grupta, birinci biyolojik ajanlarda en uzun tedavide kalım süresinin infliksimab ile elde edildiği görüldü ($p=0.015$, Tablo-6). İnfliksimab ile diğer ajanların tedavide kalım süreleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Kullanılan ikinci ve üçüncü biyolojik ajanların tedavide kalım süreleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. İnfliksimab tedavisinde kalım süreleri ile ilgili veriler çelişkilidir. Dört çalışmada, adalimumab, etanersept ve ustekinumaba göre daha kısa tedavide kalım süresi olduğu gösterilmiştir (131,134,140,143). Adalimumab ile karşılaştırıldığında, bir çalışmada tedavide kalım süreleri arasında fark saptanmazken, başka bir çalışmada infliksimabta daha uzun tedavide kalım süresi saptanmıştır (139,144).

Literatürde biyolojik ajan tedavilerine uyum ve tedavide kalım süreleri bakımından ustekinumab üstün görünse de yüksek doz (90mg) ustekinumab ile tedaviye başlanması, daha kötü tedavide kalım süresi için prediktif faktör olarak belirtilmiştir (145). Çalışmamızda ise ustekinumab kullanan hasta sayısı az olduğundan, tedavide kalım süresi üzerine etkisi değerlendirilemedi.

Biyolojik ajanların keşfiyle birlikte konvansiyonel tedavilere yanıtız birçok kronik inflamatuvar hastalığın prognozunda olumlu gelişmeler sağlanmıştır. Ancak, biyolojik ajan tedavisi altındayken gelişen immünojenisite nedeniyle hastaların bir kısmında aktif hastalık devam edebilmekte, relaps, infüzyonla ilişkili veya alerjik reaksiyonlar gelişebilmektedir (146). İlacın moleküler yapısı, tedavi rejimi ve hasta özellikleri immünojenisiteyi etkileyebilmektedir (147). Tüm biyolojik ajanlar, tamamen insan monoklonal antikorı olsalar bile immünojeniktirler (148). Adalimumab, infliksimab ve ustekinumaba karşı gelişen otoantikörlerin, TNF bağlayıcı bölgeye karşı geliştiğinden, nötralizan antikor olduğu; füzyon proteini olan etanerseptte karşı gelişen otoantikörlerin ise TNF bağlayıcı bölgeyi etkilemediğinden, non-nötralizan olduğu kabul edilmektedir (148,149). Ayrıca, hem nötralizan hem non-nötralizan antikorların, immün kompleksler oluşturarak ilaç atılımını hızlandırdıkları ve bu yolakla tedavi etkinlik ve güvenilirliğini etkiledikleri öne sürülmektedir (66,67,148).

Literatürde AİA'nın klinik açıdan önemi ve biyolojik ajan tedavilerine yanıt üzerine etkileri ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalarda AİA sıklıkları; infliksimab için %5.4-43.6, etanersept için %0-18.3) ve adalimumab için %6-45 olarak bildirilmiştir (Tablo-13, 14, 15). Anti-infliksimab antikor (AINA) pozitifliği, düşük serum infliksimab konsantrasyonu ve psoriasis, romatoid artrit, Crohn hastalığı ve ankilozan spondilite azalmış klinik yanıt ile ilişkilendirilmiştir (148,150–159). Psoriasis, romatoid artrit veya ankilozan spondilitli hastalarda yapılan çalışmaların hiçbirinde anti-etanersept antikor (AEA) oluşumu ile tedavi etkinliğinde azalma arasında ilişki saptanmamıştır (160–167). Psoriasis hastalarında anti-adalimumab antikor (AAA) pozitifliği, düşük serum adalimumab konsantrasyonu ve azalmış klinik yanıt ile ilişkilendirilmiştir (151,167–170). Yapılan çalışmalarda AINA ve AAA'ların nötralizan durumu ile ilgili veri bulunmazken tüm çalışmalarda AEA'ların non-nötralizan olduğu belirtilmiştir. Ancak, çalışmalarda kullanılan ELISA veya RIA yöntemleri standardize değildir ve tüm AİA tiplerini tespit edememektedir. Yöntemler, spesifisite ve sensitivite açısından farklılık göstermektedir. ELISA yönteminde, serum ilaç düzeyine göre sonuç

değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle testlerin “*drug trough level*” (ilaç uygulama anından hemen önce) zamanında yapılması önemlidir (146,148).

Çalışmamızda AINA, AEA ve AAA oluşum sıklıkları, literatür ile karşılaştırmalı olarak, sırasıyla Tablo-13, Tablo-14 ve Tablo-15’te belirtilmiştir. Anti-ilaç antikorların, tedavi yanıtı üzerine herhangi bir etkisi saptanmadı. Ayrıca; anti-TNF ajanların birinci, ikinci ya da üçüncü sıklıkta kullanıldığında AİA gelişim sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Günümüzde, anti-TNF ajanlar arasında AİA’nın çapraz reaksiyon gösterdiğine dair kanıt bulunmamaktadır; ancak, AİA gelişen hastaların, diğer biyolojik ajanlara karşı da antikor gelişimine yatkın oldukları öne sürülmektedir (169,171,172). Çalışmamızda, kullanılan birinci ajana karşı antikor oluşumu ile ikinci, üçüncü ya da dördüncü ajanlara karşı antikor gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Çalışmamızın retrospektif özelliğinden dolayı serum ilaç düzeyleri ölçülemediği olup AİA ile serum ilaç düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmamıştır.

İlacın dozu, uygulama sıklığı, tedavi süresi, hasta ilişkili faktörler (genetik, yaş), benzer ilaçların önceden uygulanması, eş zamanlı konvansiyonel tedavi kullanımı gibi faktörlerin immünojeniteyi etkilediği bilinmektedir (146,147). Ayrıca, çalışmamızda uygulanan *bridging* ELISA yöntemi ile nötralizan/non-nötralizan antikor ayrımı yapılamamaktadır. Bu nedenlerle, AİA’nın tedavi yanıtı üzerine etkisi daha geniş olgu serilerinde, immünojeniteyi etkileyebilen diğer olası faktörler de dikkate alınarak incelenmelidir. Serum ilaç düzeyleri ile birlikte AİA’nın tespiti, psoriasisite biyolojik ajan tedavilerinin optimizasyonuna yardımcı olabilir.

Tablo-13: Psoriasis hastalarında anti-inflksimab antikör oluşumu ve tedavi yanıtı üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar (149-157, 171).

Çalışma	Yıl	Yöntem	AİA sıklığı	Test periyodu	Test	Collected at trough	Klinik etki
Gottlieb (173)	2004	RCT	%23.3 (38/163)	26. haftaya kadar	ELISA	?	?
Reich (152)	2005	RCT	%26.5 (70/264)	0,46,66. haftalarda	?	?	Yanıta azalma (p=?)
Krathen (153)	2006	R	%16 (22/73)	12. ve sonrası etkinlik kaybı olanlar	?	?	Yanıta azalma
Menter (154)	2007	RCT	%43.6 (237/543)	0,30,50,66. haftalarda	?	+	Yanıta azalma (p=?)
Adışen (155)	2010	PC	%33 (5/15)	84. haftaya kadar	ELISA	+	Yanıta azalma (p=0.02)
Torii (156)	2010	RCT	%20 (10/50)	78. haftaya kadar	?	+	?
Hoffmann (157)	2011	RVK	%21 (6/29)	11. infüzyon sonrası	ELISA	+	Yanıta azalma (p=?)
Torii (158)	2011	PC	%30 (19/64)	54. haftaya kadar	?	?	?
Gottlieb (159)	2012	PC	%5.4 (9/168)	22. haftada	?	+	?
Takahashi (151)	2013	PC	%30 (6/20)	48. haftada	ELISA	+	?
Çalışmamız	2019	R	%50 (8/16) %44.4 (8/18) %66.7 (2/3)	>1 biyolojik ajan kullananlar	ELISA	-	Etkisi yok

RCT: randomize kontrollü çalışma, R: retrospektif, PC: prospektif kohort, RVK: retrospektif vaka kontrollü çalışma

Tablo-14: Psoriasis hastalarında anti-etanersept antikör oluşumu ve tedavi yanıtı üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar (160-165).

Çalışma	Yıl	Yöntem	AİA sıklığı	Test periyodu	Test	Collected at trough	Klinik etki
Leonardi (162)	2003	RCT	8 hasta	24. haftada	ELISA	?	Etki yok (p=?)
Papp (163)	2005	RCT	%2.7 (15/549)	12 ve 24. haftalarda	ELISA	?	Etki yok (p=?)
Gordon (164)	2006	RCT	%4.7 (14/297)	En az 60. haftaya kadar	ELISA	?	Etki yok (p=?)
Tyring (165)	2007	RCT	%18.3 (111/606)	96 hafta	ELISA	+	Etki yok
Leonardi (166)	2010	PC	%15.2 (130/857)	72 hafta	?	?	Etki yok (p=?)
Mahil (167)	2013	PC	%0 (0/25)	?	ELISA	?	Antikör yok
Çalışmamız	2019	R	%0 (0/18) %16.7 (1/6) %12.5 (1/8)	>1 biyolojik ajan kullananlar	ELISA	-	Etkisi yok

RCT: randomize kontrollü çalışma, R: retrospektif, PC: prospektif kohort

İnfliksimaba karşı gelişen nötralizan antikörlerin, immün kompleksler aracılığı ile infüzyon reaksiyonu sıklığını arttırabileceği düşünülmektedir (174). Etanersept tedavisi sırasında, T lenfosit aracılı gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonuna bağlı geliştiği düşünülen enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar gelişebilir (175). Çalışmamızda ise en sık yan etki gelişen biyolojik ajan infliksimabtı.

Tablo-15: Psoriasis hastalarında anti-adalimumab antikoru oluşumu ve tedavi yanıtı üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar (157, 165-168).

Çalışma	Yıl	Yöntem	AİA sıklığı	Test periyodu	Test	Collected at trough	Klinik etki
Menter (168)	2008	RCT	%8.8 (73/825)	52 hafta boyunca 1 veya 2 kez ve 70.gün	?	?	Yanıta azalma
Lecluse (169)	2010	PC	%45 (13/29)	12 ve 24. haftalarda	RIA	+	Yanıta azalma (p<0.001)
Asahina (170)	2010	RCT	%10.6 (13/123)	0,16,24. haftalarda	ELISA	+	Yanıta azalma (p<0.001)
Takahashi (151)	2013	PC	%16 (5/32)	48. haftada	ELISA	+	?
Mahil (167)	2013	PC	%6 (2/31)	?	ELISA	?	Yanıta azalma
Çalışmamız	2019	R	%51.9 (14/27) %60 (15/25) %42.9 (3/7)	>1 biyolojik ajan kullananlar	ELISA	-	Etkisi yok

RCT: randomize kontrollü çalışma, R: retrospektif, PC: prospektif kohort

Özet olarak; çalışmamızda HLA-Cw6 taşıyıcılığı erken hastalık başlangıcı ile ilişkili bulundu. Tedavide kalım süresi en uzun olan biyolojik ajan infliksimabtı. HLA-Cw6 taşıyıcılığı ve PSA varlığı, tedavi etkisizliği riskinde azalma; sigara ve alkol kullanımı, tip 2 psoriasis ile koroner arter hastalığı ise etkisizlik riskinde artış ile ilişkili bulundu. Anti-ilaç antikoru oluşumu ile tedavide kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak; fizyolojik, immunolojik, davranışsal, psikososyal ve demografik özellikler, tedavi yanıtını ve tedavide kalım sürelerini etkileyebilmektedir. Çalışmamız, biyolojik ajan kullanan hastaların klinik yanıt ve tedavi şemasına göre gruplandırılarak ele alındığı ve gruplar arasındaki farklı parametrelerin incelendiği ilk çalışmadır. Biyolojik ajan tedavilerine yanıtı ve tedavide kalım sürelerini etkileyen faktörlerin daha geniş olgu serili,

randomize kontrollü çalışmalar ile belirlenmesi, tedavi yanıtının öngörülebilmesi ve hastalık yükünün azaltılabilmesi için önemlidir.



KAYNAKLAR

1. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377–85.
2. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496–509.
3. Van de Kerkhof PCM, O Nestle F. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL Rapini RP et al (eds). *Dermatology.* 3rd edition. London: Elsevier; 2012. 135–57.
4. Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018;178(4):854–62.
5. Kalkan G. Comorbidities in psoriasis: The recognition of psoriasis as a systemic disease and current management. *Turkderm-Archives Turkish Dermatology Venerol.* 2017;51(3):71–7.
6. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol.* 2014;32(3):343–50.
7. Boehncke WH, Boehncke S. More than skin-deep: The many dimensions of the psoriatic disease. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:1–8.
8. Aurangabadkar S. Comorbidities in psoriasis. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol.* 2013;79(7):10-7.
9. Nast A, Boehncke W-H, Mrowietz U, et al. S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft.* 2012;10(267):1-95.
10. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (eds). *Dermatoloji.* 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2008: 745–56.
11. Christophers E MU. Psoriasis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA KS (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 6th edition. New York: McGraw-Hill; 2003. 407–27.
12. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology.* 2nd edition. Berlin: Springer- Verlag; 2000. 585-607.
13. Özdemir M. Tarihçe. Özdemir M, Koç E (eds). *Psoriasis Güncel Yaklaşımlar.* 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2012: 1–2.
14. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: A population-based study. *Arch Dermatol.* 2005;141(12):1537–41.
15. Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and

- undiagnosed psoriasis in US adults: Results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(2):218–24.
16. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004;9(2):136–9.
 17. Baş Y, Seçkin HY, Kalkan G, et al. Prevalence and related factors of psoriasis and seborrheic dermatitis: A communitybased study. *Turkish J Med Sci.* 2016;46(2):303–9.
 18. Kundakci N, Türsen Ü, Babiker MOA, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol.* 2002;41(4):220–4.
 19. Van de Kerkhof PCM, Nestle FO. Psoriasis. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L (eds). *Dermatology.* 4th edition. London: Elsevier; 2018. 138–60.
 20. AlShobaili HA, Shahzad M, Al-Marshood A, Khalil A, Settin A and Barrimah I. Genetic Background of Psoriasis. *Int J Health Sci (Qassim).* 2010;4(1):23–9.
 21. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:37–9.
 22. Lønnberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, Thomsen SF. Heritability of psoriasis in a large twin sample. *Br J Dermatol.* 2013;169(2):412–6.
 23. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: The immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(9):699–711.
 24. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet.* 2006;78(5):827–51.
 25. Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol.* 2002;118(5):745–51.
 26. Mallon E, Bunce M, Wojnarowska F, Welsh K. HLA-CW*0602 Is a Susceptibility Factor in Type I Psoriasis, and Evidence Ala-73 Is Increased in Male Type I Psoriatics. *J Invest Dermatol.* 1997;109(2):183–6.
 27. Asumalahti K, Laitinen T, Itkonen-Vatjus R, et al. A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8), is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. *Hum Mol Genet.* 2000;9(10):1533–42.
 28. Allen MH, Veal C, Faassen A, Powis SH, Vaughan RW, Trembath RC. A non-HLA gene within the MHC in psoriasis. 1999;353:1998–9.

29. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009;461(7265):747–53.
30. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of Psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015;33(1):1–11.
31. Nair RP, Duffin KC, Helms C, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF- κ B pathways. *Nat Genet*. 2009;41(2):199–204.
32. Zhang XJ, Huang W, Yang S, et al. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nat Genet*. 2009;41(2):205–10.
33. De Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PLJM, et al. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet*. 2009;41(2):211–5.
34. Bos JD, De Rie MA, Teunissen MBM, Piskin G. Psoriasis: Dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol*. 2005;152(6):1098–107.
35. Li YYY, Zollner TM, Schön MP. Targeting leukocyte recruitment in the treatment of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2008;26(5):527–38.
36. Lowes MA, Bowcock AM KJ. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445(7130):666–73.
37. Sabat R, Philipp S, Höflich C, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol*. 2007;16(10):779–98.
38. Liu Y-J. IPC: Professional Type 1 Interferon-Producing Cells and Plasmacytoid Dendritic Cell Precursors. *Annu Rev Immunol*. 2005;23(1):275–306.
39. McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol*. 2006;27(1):17–23.
40. Brotas AM, Cunha JMT, Lago EHJ, Machado CCN, Carneiro SCS. Tumor necrosis factor-alpha and the cytokine network in psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2012;87(5):673–83.
41. Blauvelt A. New concepts in the pathogenesis and treatment of psoriasis: Key roles for IL-23, IL-17A and TGF- β 1. *Expert Rev Dermatol*. 2007;2(1):69–78.
42. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(6):1339–50.
43. Murphy KM, Reiner SL. The lineage decisions of helper T cells. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(12):933–44.
44. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ. The cytokine and chemokine

- network in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):568–73.
45. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:67–80.
 46. Fantuzzi F, Del Giglio M, Gisondi P, Girolomoni G. Targeting tumor necrosis factor α in psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Opin Ther Targets.* 2008;12(9):1085–96.
 47. Bradley J. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol.* 2008;214(2):149–60.
 48. Gottlieb AB. Psoriasis Immunopathology and Immunomodulation. *Dermatol Clin.* 2001;19(4):649–57.
 49. Albanesi C, Scarponi C, Pallotta S, et al. Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. *J Exp Med.* 2009;206(1):249–58.
 50. Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):616–24.
 51. Wolk K, Witte E, Warszawska K, et al. The Th17 cytokine IL-22 induces IL-20 production in keratinocytes: A novel immunological cascade with potential relevance in psoriasis. *Eur J Immunol.* 2009;39(12):3570–81.
 52. Boehncke WH. Etiology and Pathogenesis of Psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(4):665–75.
 53. Habif TP. Psoriasis and other papulosquamous diseases. In: Habif TP (ed). *Clinical Dermatology.* 6th edition. Philadelphia: Elsevier - Health Sciences Division; 2016. 263–328.
 54. Ko HC, Jwa SW, Song M, Kim MB, Kwon KS. Clinical course of guttate psoriasis: Long-term follow-up study. *J Dermatol.* 2010;37(10):894–9.
 55. Moll JMH. Psoriatic arthropathy. In: Mier PD, van de Kerkhof PCM, (eds). *Textbook of Dermatology.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986. 55–82.
 56. Papp K, Berth-Jones J, Kragballe K, Wozel G, de la Brassinne M. Scalp psoriasis: A review of current topical treatment options. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2007;21(9):1151–60.
 57. Langley RG, Daudén E. Treatment and management of psoriasis with nail involvement: A focus on biologic therapy. *Dermatology.* 2010;221:29–42.
 58. Baran R. The burden of nail psoriasis: An introduction. *Dermatology.* 2010;221:1–5.
 59. Armesto S, Esteve A, Coto-Segura P, et al. Nail psoriasis in individuals with psoriasis vulgaris: A study of 661 patients. *Actas Dermosifiliogr.*

- 2011;102(5):365–72.
60. Fung MA. Inflammatory Diseases of the Dermis and Epidermis. In: Busam KJ, Goldblum JR (eds). *Dermatopathology*. 2nd edition. Philadelphia:Elsevier Inc; 2016. 11-78
 61. Alper S, Akyol M, Atakan N, et al. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2012. *Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*. 2012; 46(Özel): 1-36
 62. Rønholt K, Iversen L. Old and new biological therapies for psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2297
 63. Jenneck C, Novak N. The safety and efficacy of alefacept in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(3):411–20.
 64. Seminara NM, Gelfand JM. Assessing Long-Term Drug Safety: Lessons (Re) Learned from Raptiva. *Semin Cutan Med Surg*. 2010;29(1):16–9.
 65. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: A systematic review. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):261–73.
 66. Hsu L, Armstrong AW. Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(10):949–58.
 67. Harding FA, Stickler MM, Razo J, DuBridgde RB. The immunogenicity of humanized and fully human antibodies: Residual immunogenicity resides in the CDR regions. *MAbs*. 2010;2(3):256–65.
 68. Bartelds G, Krieckaert C, Nurmohamed M, et al. Development of Antidrug Antibodies Against Adalimumab and Association. *JAMA Intern Med*. 2011;305:1460–8.
 69. Hart MH, de Vriese H, Wouters D, et al. Differential effect of drug interference in immunogenicity assays. *J Immunol Methods*. 2011;372(1–2):196–203.
 70. Van Schouwenburg PA, Van De Stadt LA, De Jong RN, et al. Adalimumab elicits a restricted anti-idiotypic antibody response in autoimmune patients resulting in functional neutralisation. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):104–9.
 71. Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1947–55.
 72. Karczewski J, Poniedziałek B, Rzymiski P. Factors affecting response to biologic treatment in psoriasis. *Dermatologic Ther*. 2014;27(7):323–30.
 73. Dávila-Seijo P, Dauden E, Carretero G, et al. Survival of classic and

biological systemic drugs in psoriasis: results of the BIOBADADERM registry and critical analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016;30(11):1942–50.

74. Zweegers J, van den Reek JM, van de Kerkhof PC, et al. Body mass index predicts discontinuation due to ineffectiveness and female sex predicts discontinuation due to side-effects in patients with psoriasis treated with adalimumab, etanercept or ustekinumab in daily practice: a prospective, comparative, long-term drug-survival study from the BioCAPTURE registry. *Br J Dermatol.* 2016;175(2):340-7.
75. Edson-Heredia E, Sterling KL, Alatorre CI, et al. Heterogeneity of response to biologic treatment: Perspective for psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2014;134(1):18–23.
76. Gordon K, Korman N, Frankel E, et al. Efficacy of etanercept in an integrated multistudy database of patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:101–11.
77. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: Results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2005;125(1):61–7.
78. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008; 371(9625):1675–84.
79. Puig L, Ruiz-salas V. Long-term efficacy , safety and drug survival of ustekinumab in a spanish cohort of patients with moderate to severe plaque psoriasis. 2015;230(1):46–54.
80. Spertino J, Lopez-Ferrer A, Vilarrasa E, Puig L. Long-term study of infliximab for psoriasis in daily practice: drug survival depends on combined treatment, obesity and infusion reactions.2014;28(11):1514–21.
81. Carrascosa JM, Vilavella M, Garcia-Doval I, et al. Body mass index in patients with moderate-to-severe psoriasis in Spain and its impact as an independent risk factor for therapy withdrawal: results of the Biobadaderm Registry. 2014;28(7):907–14.
82. Zweegers J, Roosenboom B, van de Kerkhof PC, et al. Frequency of and predictors for a high clinical response in psoriasis patients on biologic therapy in daily practice. *Br J Dermatol.* 2017;176(3):786–93.
83. Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, Gu Y, Goldblum OM. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(3):448–56.
84. Naldi L, Addis A, Chimenti S, et al. Impact of body mass index and

- obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. Evidence from the Psocare project. 2008;217(4):365–73.
85. Antoniou C, Dessinioti C, Stratigos A, Avgerinou G, Stavropoulos P, Katsambas A. Etanercept in severe, recalcitrant psoriasis: clinical response, safety profile and predictors of response based on a single institution's experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(8):979–82.
 86. Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2012;166(1):179–88.
 87. Na JI, Kim JH, Park KC, Youn SW. Low-dose etanercept therapy in moderate to severe psoriasis in Korean. *J Dermatol*. 2008;35(8):484–90.
 88. Rakkhit T, Panko JM, Christensen TE, et al. Plaque thickness and morphology in psoriasis vulgaris associated with therapeutic response. *Br J Dermatol*. 2009;160(5):1083–9.
 89. Mazzotta A, Esposito M, Costanzo A, Chimenti S. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis after switching from other treatments: an observational study. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(5):319–24.
 90. Reich K, Menter A, Plotnick M, et al. Consistency of Infliximab Response across Subgroups of Patients With Psoriasis: Integrated Results from Randomized Clinical Trials. *Psoriasis Forum*. 2007;13(1):21-7.
 91. Driessen RJ, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome. 2009;160(3):670–5.
 92. Gallo E, Cabaleiro T, Román M, et al. The relationship between tumour necrosis factor (TNF)- α promoter and IL12B/IL-23R genes polymorphisms and the efficacy of anti-TNF- α therapy in psoriasis: A case-control study. *Br J Dermatol*. 2013;169(4):819–29.
 93. Ryan C, Kelleher J, Fagan MF, et al. Genetic markers of treatment response to tumour necrosis factor- α inhibitors in the treatment of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(4):519–24.
 94. Caldarola G, Sgambato A, Fanali C, et al. HLA-Cw6 allele, NFkB1 and NFkBIA polymorphisms play no role in predicting response to etanercept in psoriatic patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(9):423–7.
 95. van den Reek JMPA, Coenen MJH, van de L'Isle Arias M, et al. Polymorphisms in CD84, IL12B and TNFAIP3 are associated with response to biologics in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017;176(5):1288–96.

96. Galluzzo M, Boca AN, Botti E, et al. IL12B (p40) Gene Polymorphisms Contribute to Ustekinumab Response Prediction in Psoriasis. *Dermatology*. 2016;232(2):230–6.
97. Talamonti M, Galluzzo M, Chimenti S, Costanzo A. HLA-C*06 and response to ustekinumab in Caucasian patients with psoriasis: Outcome and long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(2):374–5.
98. Talamonti M, Botti E, Galluzzo M, et al. Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab. *Br J Dermatol*. 2013;169(2):458–63.
99. Talamonti M, Galluzzo M, van den Reek JM, et al. Role of the HLA-C*06 allele in clinical response to ustekinumab: evidence from real life in a large cohort of European patients. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):489–96.
100. Chiu HY, Wang TS, Chan CC, Cheng YP, Lin SJ, Tsai TF. Human leucocyte antigen-Cw6 as a predictor for clinical response to ustekinumab, an interleukin-12/23 blocker, in Chinese patients with psoriasis: A retrospective analysis. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1181–8.
101. Al-mutairi N, Nour T. The effect of weight reduction on treatment outcomes in obese patients with psoriasis on biologic therapy: a randomized controlled prospective trial. 2014;14(6):749–56.
102. Naldi L, Conti A, Cazzaniga S, et al. Diet and physical exercise in psoriasis : a randomized controlled trial. 2014;170(3):634–42.
103. Xie KK, Braue A, Martyres R, Varigos G. Baseline patients' characteristics as predictors for therapeutic survival and response in patients with psoriasis on biological treatments. *Australas J Dermatol*. 2018;59(4):e247-e252.
104. Puig L. Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. 2011;25(9):1007–11.
105. 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. *Am J Epidemiol*. 2012;175(5):402–13.
106. Zhu KJ, Zhu CY, Fan YM. Alcohol consumption and psoriatic risk : a meta-analysis of case-control studies. 2012;39(9):770-3.
107. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2015;135(11):2632–40.
108. Direskeneli GS. Türkiye’de HLA-C Alel Dağılımı. İstanbul Tıp Fakültesi

Mecmuasi. 2001;64(4):290–5.

109. Oostveen AM, Bergboer JGM, van de Kerkhof PCM, et al. Genotype–phenotype correlations in a prospective cohort study of paediatric plaque psoriasis: Lack of correlation between HLA-C*06 and family history of psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(6):667–71.
110. Schmitt-Egenolf M, Eiermann TH, Boehncke WH, Ständer M, Sterry W. Familial juvenile onset psoriasis is associated with the human leukocyte antigen (HLA) class I side of the extended haplotype Cw6-B57-DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0303: a population- and family-based study. *J Invest Dermatol.* 1996;106(4):711–4.
111. Cibulova A, Zajacova M, Fojtikova M, et al. The HLA-Cw*06 allele and -21149 G/T polymorphism of extrapituitary promoter of PRL gene as a possible common genetic predisposing factors to psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in Czech population. *Rheumatol Int.* 2013;33(4):913–9.
112. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, et al. Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients - An analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol.* 2006;126(4):740–5.
113. Fan X, Xiao FL, Yang S, et al. Childhood psoriasis: A study of 277 patients from China. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2007;21(6):762–5.
114. Bergboer JGM, Oostveen AM, De Jager MEA, et al. Paediatric-onset psoriasis is associated with ERAP1 and IL23R loci, LCE3C-LCE3B deletion and HLA-C*06. *Br J Dermatol.* 2012;167(4):922–5.
115. Lu Y, Kane S, Chen H, et al. The role of 39 psoriasis risk variants on age of psoriasis onset. *ISRN Dermatol.* 2013;2013:203941.
116. Queiro R, Tejón P, Alonso S, Coto P. Age at disease onset: a key factor for understanding psoriatic disease. *Rheumatol (Oxford).* 2014;53(7):1178–85.
117. Alonso S, Tejón P, Sarasqueta C, Coto P, Alperi M, Queiro R. Age at disease onset may help to further characterize the disease phenotype in psoriatic arthritis. *Jt Bone Spine.* 2016;83(5):533–7.
118. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br J Dermatol.* 2003;148(1):233–5.
119. Fan X, Yang S, Sun LD, et al. Comparison of clinical features of HLA-Cw*0602-positive and -negative psoriasis patients in a Han Chinese population. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(4):335–40.
120. Fry L, Powles AV, Corcoran S, Rogers S, Ward J, Unsworth DJ. HLA

- Cw*06 is not essential for streptococcal-induced psoriasis. *Br J Dermatol.* 2006;154(5):850–3.
121. Maciejewska-Radomska A, Szczerkowska-Dobosz A, Rębała K, et al. Frequency of streptococcal upper respiratory tract infections and HLA-Cw*06 allele in 70 patients with guttate psoriasis from northern Poland. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015;32(6):455–8.
 122. Mallon E, Bunce M, Savoie H, et al. HLA-C and guttate psoriasis. *Br J Dermatol.* 2000;143(6):1177–82.
 123. Wolf P, Weger W, Patra V, Gruber-Wackernagel A, Byrne SN. Desired response to phototherapy vs photoaggravation in psoriasis: what makes the difference? *Exp Dermatol.* 2016;25(12):937–44.
 124. Rutter KJ, Watson REB, Cotterell LF, Brenn T, Griffiths CEM, Rhodes LE. Severely photosensitive psoriasis: A phenotypically defined patient subset. *J Invest Dermatol.* 2009;129(12):2861–7.
 125. Chandran V, Bull SB, Pellett FJ, Ayearst R, Rahman P, Gladman DD. Human leukocyte antigen alleles and susceptibility to psoriatic arthritis. *Hum Immunol.* 2013;74(10):1333–8.
 126. Prieto-Pérez R, Llamas-Velasco M, Cabaleiro T, et al. Pharmacogenetics of ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2017;18(2):157–64.
 127. Burlando M, Cozzani E, Campisi C, di Costanzo A, Parodi A. Different responses to ustekinumab of two HLA-Cw6-positive homozygous twins with psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(6):858–9.
 128. No DJ, Inkeles MS, Amin M, Wu JJ. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(5):460–6.
 129. Lin PT, Wang SH, Chi CC. Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. *Scientific Reports.* 2018;8(1):1–7.
 130. Iskandar IYK, Warren RB, Lunt M, et al. Differential Drug Survival of Second-Line Biologic Therapies in Patients with Psoriasis: Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2018;138(4):775–84.
 131. Menter A, Papp KA, Gooderham M, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016;30(7):1148–58.
 132. van den Reek JM, Zweegers J, Kievit W, et al. 'Happy' drug survival of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis in daily practice care: results from the BioCAPTURE network. 2014;171(5):1189–96.

133. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2015;172(1):244–52.
134. Arnold T, Schaarschmidt ML, Herr R, Fischer JE, Goerdts S, Peitsch WK. Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(11):1089–99.
135. Goren A, Carter C, Lee S. Patient reported health outcomes and non-adherence in psoriasis patients receiving adalimumab or ustekinumab for moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(1):43–50.
136. Marinas JEC, Kim WB, Shahbaz A, Qiang JK, Greaves S, Yeung J. Survival rates of biological therapies for psoriasis treatment in real-world clinical practice: A Canadian multicentre retrospective study. *Australas J Dermatol*. 2018;59(1):e11–4.
137. Doshi JA, Takeshita J, Pinto L, et al. Biologic therapy adherence, discontinuation, switching, and restarting among patients with psoriasis in the US Medicare population. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(6):1057–65.
138. Ross C, Marshman G, Grillo M, Stanford T. Biological therapies for psoriasis: Adherence and outcome analysis from a clinical perspective. *Australas J Dermatol*. 2016;57(2):137–40.
139. Umezawa Y, Nobeyama Y, Hayashi M, et al. Drug survival rates in patients with psoriasis after treatment with biologics. *J Dermatol*. 2013;40(12):1008–13.
140. Inzinger M, Wippel-Slupetzky K, Weger W, et al. Survival and effectiveness of tumour necrosis factor-alpha inhibitors in the treatment of plaque psoriasis under daily life conditions: Report from the psoriasis registry Austria. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(2):207–12.
141. Clemmensen A, Spon M, Skov L, Zachariae C, Gniadecki R. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2011;25(9):1037–40.
142. Hsu DY, Gniadecki R. Patient Adherence to Biologic Agents in Psoriasis. *Dermatology*. 2016;232(3):326–33.
143. Jacobi A, Rustenbach SJ, Augustin M. Comorbidity as a predictor for drug survival of biologic therapy in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2016;55(3):296–302.
144. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2011;164(5):1091–6.
145. Cao Z, Carter C, Wilson KL, Schenkel B. Ustekinumab dosing,

- persistence, and discontinuation patterns in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(2):113–20.
146. Carrascosa JM, van Doorn MBA, Lahfa M, Nestle FO, Jullien D, Prinz JC. Clinical relevance of immunogenicity of biologics in psoriasis: Implications for treatment strategies. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014;28(11):1424–30.
 147. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin Ther.* 2002;24(11):1720–40.
 148. Wolbink GJ, Aarden LA DB. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(3):211–5.
 149. Jullien D. Anti-drug antibodies, auto-antibodies and biotherapy in psoriasis. *Ann Dermatol Venereol.* 2012;139:58–67.
 150. Svenson M, Geborek P, Saxne T BK. Monitoring patients treated with anti-TNF-alpha biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. *Rheumatol (Oxford).* 2007;46(12):1828–34.
 151. Takahashi H, Tsuji H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Plasma trough levels of adalimumab and infliximab in terms of clinical efficacy during the treatment of psoriasis. *J Dermatol.* 2013;40(1):39–42.
 152. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005;366(9494):1367–74.
 153. Krathen RA, Berthelot CN, Hsu S. Sustained efficacy and safety of infliximab in psoriasis: a retrospective study of 73 patients. *J Drugs Dermatol.* 2006;5(3):251–4.
 154. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(1):e1-15.
 155. Adışen E, Aral A, Aybay C GM. Anti-infliximab antibody status and its relation to clinical response in psoriatic patients: A pilot study. *J Dermatol.* 2010;37(8):708–13.
 156. Torii H, Nakagawa H, Japanese Infliximab Study investigators. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Dermatol Sci.* 2010;59(1):40–9.
 157. Hoffmann JH, Hartmann M, Enk AH, Hadaschik EN. Autoantibodies in psoriasis as predictors for loss of response and anti-infliximab antibody induction. *Br J Dermatol.* 2011;165(6):1355–8.
 158. Torii H, Nakagawa H, Japanese Infliximab Study Investigators. Long-term study of infliximab in Japanese patients with plaque psoriasis,

- psoriatic arthritis, pustular psoriasis and psoriatic erythroderma. *J Dermatol.* 2011;38(4):321–34.
159. Gottlieb AB, Kalb RE, Blauvelt A, et al. The efficacy and safety of infliximab in patients with plaque psoriasis who had an inadequate response to etanercept: results of a prospective, multicenter, open-label study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(4):642–50.
 160. Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfá E. Immunogenicity of Anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;38(2–3):82–9.
 161. Dore RK, Mathews S, Schechtman J, et al. The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(1):40–6.
 162. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. *N Engl J Med.* 2003; 349(21):2014–22.
 163. Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: Safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* 2005;152(6):1304–12.
 164. Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J Dermatolog Treat.* 2006;17(1):9–17.
 165. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term Safety and Efficacy of 50 mg of Etanercept Twice Weekly in Patients With Psoriasis. *Arch Dermatol.* 2015;143(6):719–26.
 166. Leonardi C, Strober B, Gottlieb AB, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with psoriasis: an open-label study. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(8):928–37.
 167. Mahil SK, Arkir Z, Richards G, Lewis CM, Barker JN, Smith CH. Predicting treatment response in psoriasis using serum levels of adalimumab and etanercept: A single-centre, cohort study. *Br J Dermatol.* 2013;169(2):306–13.
 168. Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis : A randomized , controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):106–15.
 169. Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, et al. Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2010;146(2):127–32.
 170. Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M, Adalimumab M04-688 Study Group. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis : Efficacy and safety results from a

- Phase II / III randomized controlled study. *J Dermatol.* 2010;37(4):299–310.
171. Garcês S, Antunes M, Benito-Garcia E, da Silva JC, Aarden L, Demengeot J. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1138–43.
 172. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: A cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):817–21.
 173. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(4):534–42.
 174. van der Laken CJ, Voskuyl AE, Roos JC, et al. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):253–6.
 175. Zeltser R, Valle L, Tanck C, Holyst MM, Ritchlin C, Gaspari AA. Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: A recombinant tumor necrosis factor (alpha) receptor: Fc fusion protein. *Arch Dermatol.* 2001;137(7):893–9.

EKLER

EK-1: Hastaların klinik ve demografik özellikleri.

	≥2 biyolojik ajan	Tek biyolojik ajan	p
n	89	91	
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	38/51	55/36	0.017
Yaş (ortalama ± SD)	49.82 ± 13.78	45.73 ± 12.41	0.038
Hastalık başlangıç yaşı (yıl) (ortanca; min-max)	28; 3-82	23.0; 7-68	0.127
Hastalık süresi (yıl) (ortanca; min-max)	18;3-52	18.0; 2-53	0.589
BKİ (ortanca; min-max)	29.3; 19.7-58	27.5;17.9-41.5	0.070
Sigara (n,%)	33 (%37.5)	40 (%44.0)	0.060
Alkol (n, %)	3 (%3.4)	7 (%7.7)	0.330
Obezite (n,%)			0.272
Obezite	32 (%36.4)	31 (%34.1)	
Morbid obezite	7 (%8.0)	2 (%2.2)	
Öğrenim Durumu (n,%)			0.625
İlk öğrenim	44 (%50.0)	39 (%42.9)	
Orta öğrenim	29 (%33.0)	31 (%34.1)	
Yüksek öğrenim	14 (%15.9)	18 (%19.8)	
Komorbidite (n,%)			
Hipertansiyon	26 (%29.5)	17 (%18.7)	0.127
Diyabetes mellitus	11 (%12.4)	5 (%5.5)	0.175
Koroner arter hastalığı	8 (%9.0)	2 (%2.2)	0.056
Hiperlipidemi	15 (%16.9)	21 (%23.1)	0.353
Duygudurum bozuklukları	24 (%27.0)	9 (%9.9)	0.006
Ailede psoriasis (n,%)	25 (%28.4)		0.981
Hastalık tipi	65 (%73)	76 (%83.5)	0.127
Psoriasis Vulgaris (n,%)			
Psoriatik artrit (n,%)	30 (%33.7)	15 (%16.5)	0.013
Tırnak tutulumu (n,%)	64 (%71.9)	52 (%57.1)	0.039

BKİ: beden kitle indeksi, SD: standart deviasyon, min: minimum, max:maksimum

EK-2: Gruplar arasında HLA-C allel dağılımları.

Grup		HLA-C				
		06:12	06:07	04:06	12:12	Diğer
Tek biyolojik ajan	n	12	8	10	5	54
	Grup içerisinde %	%13.5	%9.0	%11.2	%5.6	%60.7
≥2 biyolojik ajan	n	7	11	3	3	51
	Grup içerisinde %	%9.3	%14.7	%4	%4	%68.0

p=0.289

EK-3: Tek biyolojik ajan kullanılan grupta, uygulanan biyolojik ajanlara göre hasta sayıları.

Biyolojik ajan	Hasta sayısı (n)
Adalimumab	45 (%49.5)
Etanersept	16 (%17.6)
İnfliksimumab	16 (%17.6)
Ustekinumab	14 (%15.4)

EK-4: Çoklu biyolojik ajan kullanılan grupta biyolojik ajanlara karşı yan etki gelişim sıklıkları.

1. Biyolojik Ajanlar	Yan Etki (n)	
Adalimumab	3 (%27.3)	Allerjik reaksiyon:3
Etanersept	3 (%27.3)	Enjeksiyon yeri reaksiyonu:2 Sık ÜSYE:1
İnfliksimab	5 (%45.5)	İnfüzyon reaksiyonu:5
Ustekinumab	0 (%0)	
Toplam	11	
2. Biyolojik Ajanlar		
Adalimumab	1 (%12.5)	KCFT artışı:1
Etanersept	0 (%0)	
İnfliksimab	6 (%75)	İnfüzyon reaksiyonu:4 Motor ve duyuşal nöropati:1 Milier tüberküloz:1
Ustekinumab	1 (%12.5)	Ellerde tremor:1
Toplam	8	
3. Biyolojik Ajanlar		
Adalimumab	2 (%40)	Duyusal nöropati:1
Etanersept	2 (%40)	Taşikardi:1 Diyare:1
İnfliksimab	0 (%0)	
Ustekinumab	1 (%20)	Makülopapüler döküntü:1
Toplam	5	

KCFT: Karaciğer fonksiyon testi, ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

EK-5: Kısaltmalar ve simgeler.

AAA: Anti-adalimumab antikor

ADA: Adalimumab

AEA: Anti-etanersept antikor

AİA: Anti-ilaç antikor

AİNA: Anti-infliksimab antikor

AMP: Anti-mikrobial peptid

Ark: Arkadaşları

BKİ: Beden kitle indeksi

CCHCR1: Coiled-coil-alpha-helical rod protein 1

CCL: Chemokine C-C motif ligand

CDSN: Corneodesmosin

CI: Confidence interval

CXCL: Chemokine C-X-C motif ligand

DC: Dendritik hücre

DYKİ: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

ETA: Etanersept

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi

HLA: Human leukocyte antigen

HR: Hazard ratio

ICAM-1: Intercellular adhesion molecule-1

IFN: İnterferon

IgG: İmmünglobulin G

IL: İnterlökin

INF: İnfliksimab

LCE: Late cornified envelope

LFA: Leukocyte function associated antigen

mDC: Miyeloid dendritik hücre

MHC: Major histocompatibility complex

NF- κ B: Nükleer faktör-kappa-beta

PAŞİ: Psoriasis alan şiddet indeksi

PC: Prospektif kohort

pDC: Plazmasitoid dendritik hücre

PSA: Psoriatik artrit

R: Retrospektif

RCT: Randomize kontrollü çalışma

RIA: Radioimmunoassay

RVK: Retrospektif vaka kontrollü çalışma

TGF- β : Tissue growth factor- β

Th: T helper

TNF: Tümör nekrozis faktör

TNFAIP3: Tumor necrosis factor alpha-induced protein 3

TNIP1: TNFAIP3-interacting protein 1

UST: Ustekinumab

VYA: Vücut yüzey alanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübelerinden daima faydalandığım, yakın desteğini gördüğüm sayın hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Emel Bülbül Başkan'a; eğitimim boyunca bana büyük emeği geçen ve her zaman destek olan sayın hocalarım Prof. Dr. Hayriye Sarıcaoğlu ve Prof. Dr. Kenan Aydoğan'a; çalışmalarım ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini her zaman bizlerle paylaşan Dr. Öğretim Üyesi Serkan Yazıcı'ye; dört yıl boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım araştırma görevlisi arkadaşlarım ve tüm Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına; tez çalışmamda ilgilerini esirgemeyen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ferah Budak'a ve değerli doktora öğrencisi arkadaşım Laçın Cevhertaş'a; sevgili aileme ve mesleki gelişimime katkıda bulunan tüm hastalarımın en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

30.11.1990'da Samsun'da doğdum. Edirne Ferah İlköğretim Okulu'nda başladığım ilkokul ve orta öğrenimimi Ankara Fatih İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi ise Ankara Gazi Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2008 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitim görmeye hak kazandım. Haziran 2014'te tıp fakültesinden mezun oldum. Ocak 2015'te Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı bölümde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.