

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PSORİASİSİN KADIN HASTALARDA FARKLI HORMONAL DÖNEMLERLE  
İLİŞKİSİ**

**DR. SEDA CEBECİ**

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİN  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PSORİASİSİN KADIN HASTALARDA FARKLI HORMONAL DÖNEMLERLE  
İLİŞKİSİ**

**DR. SEDA CEBECİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. REBİAY KIRAN**

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ETİK KURUL ONAY TARİHİ:08/05/2019**

**PROJE NO:2019/1612020**

**2020**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanmasında bilgi ve tecrübeleriyle büyük katkıları olan sayın hocam Prof. Dr. Rebiay Kıran'a;

Eğitimimde emeği geçen ve asistanlığım boyunca beni her konuda, her zaman bilgi ve deneyimleriyle destekleyen başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Dilek Bayramgürler'e, Prof. Dr. Nilgün Sayman'a, Prof. Dr. Aysun Şikar Aktürk'e, Doç. Dr. Evren Odyakmaz Demirsoy'a;

Tez döneminde istatistik çalışmalarımdayardımlarından dolayı Prof. Dr. Canan Baydemir'e, Dr.Öğr. Üyesi Sibel Balcı'ya;

Burada geçirmiş olduğum güzel yıllar boyunca beraber çalıştığım, bana değerli bilgilerini aktaran Uzm. Dr. F. Cansu Alakbarov'a, asistan arkadaşlarım Dr. Ayşe Topçu Dursun, Dr. Didem Kazan, Dr. Muhammed Adak, Dr. Damla Aydoğan, Dr. Selin İlchan, Dr. Göktuğ Eren Aslankoç ve Dr. Hatice Eloğlu'na;

Tez döneminde manevi desteğini her zaman hissettiğim değerli arkadaşlarım Bengüsü Turan'a, Dr. Yunus Emre Görkem'e;

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve her zaman güzel anılar ile hatırlayacağım tüm poliklinik ve servis hemşirelerimize, personel arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca varlığını hep yanımda hissettiğim, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen ve bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan canım anneme; sonsuz minnet, teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Seda Cebeci

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ii</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>v</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Psoriasis .....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Etyolojide Genetik Faktörler.....	3
2.4. Patogenez .....	4
2.4.1. Psoriasisde Doğal İmmun Cevap.....	5
2.4.1.1. Nötrofiller ve Dendritik Hücreler .....	5
2.4.1.2. Antimikrobiyal Peptidler ve Keratinositler .....	5
2.4.1.3. Patojen Tanıma Reseptörleri .....	6
2.4.2. Psoriasisde Kazanılmış İmmun Cevap.....	6
2.4.2.1. T hücreler .....	6
2.4.2.2. Kemokinler ve Sitokinler .....	6
2.5. Tetikleyici Faktörler .....	7
2.5.1. Enfeksiyonlar.....	7
2.5.2. Travma .....	8
2.5.3. İlaçlar .....	8
2.5.4. Emosyonel stres .....	8
2.5.5. Sigara ve Alkol Kullanımı.....	9
2.5.6. Ultraviyole.....	9
2.5.7. Endokrin Sebepler.....	9
2.5.7.1. Hormonlar .....	9
2.5.7.2. Obezite ve Diyet .....	10
2.6. Klinik .....	11
2.6.1. Psoriasis Vulgaris .....	12

2.6.2. Guttat Psoriasis .....	12
2.6.3. İnvers Psoriasis .....	12
2.6.4. Püstüler Psoriasis .....	13
2.6.4.1. Jeneralize Püstüler Psoriasis (JPP) .....	13
2.6.4.2. İmpetigo Herpetiformis .....	14
2.6.4.3. Lokalize Püstüler Psoriasis.....	14
2.6.4.3.1. Palmoplantar Püstüloz .....	14
2.6.4.3.2. Akrodermatitis Continua (Hallopeau Hastalığı) .....	15
2.7. Kadın Hastalarda Farklı Hormonal Dönemler .....	15
2.7.1. Psoriasisin Puberte ve Menstruasyon Dönemi ile İlişkisi .....	15
2.7.2. Gebelik ve Psoriasis .....	17
2.7.2.1. Gebelik Döneminde Görülen Hormonal ve İmmun Değişiklikler ....	17
2.7.2.3. Psoriasisde İmmunomodülatör Olarak Östrojen.....	20
2.7.2.4. Psoriasisde Keratinositler Üzerinde Östrojenin Etkileri .....	21
2.7.2.5. Östrojen ve Psoriasisde Anjiogenez.....	22
2.7.3. Emzirme ve Postpartum Dönemde Görülen Hormonal Değişiklikler ve Psoriasisle İlişkisi .....	22
2.7.4. Menapoz Dönemindeki Hormonal ve İmmun Değişiklikler ve Psoriasisle İlişkisi .....	23
2.8. Gebelikte Psoriasis Tedavisi .....	24
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>27</b>
3.1. Çalışma Grubu.....	27
3.2. Çalışma Planı .....	27
3.3. İstatistiksel Değerlendirme .....	27
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>29</b>
4.1. Genel Bulgular .....	29
4.1.1. Tüm Hastaların Demografik Özellikleri ve Psoriasis ile İlgili Verileri .....	29
4.1.2.1. Tüm Hasta Grubunda Psoriasis ve Gebelik Öyküsünün Değerlendirilmesi .....	30
4.1.2.2. Gebelik Öyküsü Olan Hasta Grubunda Gebelik Sayısı .....	31
4.1.2.3. Abortus Verileri .....	31
4.2. Psoriasis Gebelik İlişkisi.....	32

4.2.1. Gebelik İlişkisinin Değerlendirildiği Grubun Demografik Verileri .....	32
4.2.2. Gebelik İlişkisininin Değerlendirildiği Grupta Gebeliğin Psoriasis Üzerine Etkisi.....	33
4.2.2.1. Psoriasis Lezyonlarının Birinci, İkinci, Üçüncü ve Diğer Gebeliklerdeki Durumu.....	34
4.2.2.2. Psoriasis lezyonlarında değişiklik olan hastaların lezyonlarının trimestrlara göre değerlendirilmesi.....	35
4.2.2.3. Hastaların Kendi Gebeliklerindeki Değişikliklerin Birbiriyle Karşılaştırılması.....	36
4.2.2.4. Gebelik Sırasında Psoriasis Tedavisi İle İlgili Veriler.....	36
4.2.3. Psoriatik Artrit ile Gebelik İlişkisi .....	37
4.3. Psoriasis Diğer Hormonal Değişim Dönemleri İlişkisi .....	38
4.3.1. Psoriasis ve Postpartum Dönem İlişkisi.....	38
4.3.2. Psoriasis Emzirme Dönemi İlişkisi.....	38
4.3.3. Psoriasis ile Menarş İlişkisi.....	39
4.3.4. Psoriasis ve Oral Kontraseptif (OKS) Kullanımı İlişkisi.....	39
4.3.5. Psoriasis ve Menapoz İlişkisi .....	40
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>42</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>50</b>
<b>7. ÖZET .....</b>	<b>52</b>
<b>8. ABSTRACT .....</b>	<b>54</b>
<b>9. EKLER .....</b>	<b>56</b>
<b>10. KAYNAKÇA.....</b>	<b>62</b>

## KISALTMALAR

FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLA	: İnsan Lökosit Antijenleri
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
LH	: Luteinizan Hormon
MHC	: Major Histouyumluluk Kompleksi
NFKB	: Nükleer Faktör Kabba B
NK hücreler	: Doğal Öldürücü Hücreler
OKS	: Oral Kontraseptif
PRR	: Patojen Tanıma Reseptörleri
PsA	: Psoriatik Artrit
PSORS 1-9	: Psoriasis Susceptibility Gen 1-9
SS	: Standart Sapma
Th1	: T helper 1
Th17	: T helper 17
TLR	: Toll Like Reseptör
VACTERL	: Vertebral Anomali, Anal Atrezi, Kardiyak Anomaliler, Trakeaözofagial Fistül, Özofagial Atrezi, Renal Anomaliler, Ekstremitte Anomalileri

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1:	Değerlendirmeye katılan tüm hastaların yaş dağılımları ve psoriasis başlangıç yaşı .....	29
Tablo 2:	Değerlendirilmeye katılan tüm hastaların aile öyküsü açısından değerlendirilmesi .....	30
Tablo 3:	Tüm hasta grubunda psoriasis ve gebelik öyküsü .....	30
Tablo 4:	Gebelik öyküsü olan hasta grubunda gebelik sayısı verileri.....	31
Tablo 5:	Abortus verileri.....	31
Tablo 6:	Gebelik ilişkisi değerlendirme grubunda yaş ve psoriasis başlangıç yaşı dağılımları .....	32
Tablo 7:	Gebelik ilişkisinin değerlendirildiği grupta psoriasis aile öyküsü .....	32
Tablo 8:	Gebelik ilişkisinin değerlendirildiği grupta gebelik sayısı .....	33
Tablo 9:	Gebelik ilişkisinin değerlendirildiği grupta yer alan hastaların tüm gebeliklerinde psoriasis lezyonlarının durumu.....	33
Tablo 10:	Psoriasis lezyonlarının birinci, ikinci, üçüncü ve diğer gebeliklerdeki durumu .....	34
Tablo 11:	Psoriasis lezyonlarında oluşan değişikliklerin trimestrlara göre dağılımı .....	35
Tablo 12:	Hastaların gebelik sırasında psoriasis için aldıkları tedaviler .....	36
Tablo 13:	Gebelik sırasındaki eklem bulgularının durumu .....	37
Tablo 14:	Hastalarda postpartum dönemde psoriasis lezyonlarının durumu.....	38
Tablo 15:	Hastalarda emzirme döneminde psoriasis lezyonlarının durumu.....	38
Tablo 16:	Hastalarda menarş döneminde psoriasis lezyonlarının durumu.....	39
Tablo 17:	OKS kullanımı ile psoriasis lezyonlarında değişiklik durumu.....	40
Tablo 18:	Hastalarda psoriasis ile menapoz ilişkisi .....	41



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Gebelik sırasında oluşan hormonal değişiklikler.....	18
Şekil 2: Östrojenin immun sistem üzerindeki etkileri .....	21



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis klinik olarak eritemli zemin üzerinde skuamlar ile karakterize immun aracılı kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır.<sup>1</sup> Tüm deri hastalıklarının %5'ine yakınına oluşturmaktadır.<sup>2</sup> Bazı kaynaklarda erkeklerde daha sık görüldüğü, bazı kaynaklarda ise kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilse de çalışmaların çoğunda cinsiyet farkı saptanmamıştır.<sup>3</sup>

Prevelansı farklı etnik toplumlar ve coğrafik alanlarda değişiklik gösterir. Psoriasis farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalara göre prevalansı % 0.2-4.8 arasında değişmektedir. İskandinav ülkelerinden Norveç % 4 prevalans ile psoriasis dünyada en sık görüldüğü ülkelerden biridir.<sup>4</sup> Ülkemizde yapılan araştırmalarda psoriasisin dermatozlar arasında nispeten sık görülen bir hastalık olduğu ve görülme sıklığının yapılan çalışmalara göre % 0.5-4 arasında olduğu tespit edilmiştir.<sup>5</sup>

Tipik olarak eritemli, skuamlı plak lezyonlar şeklinde görülen psoriasis multifaktöryel bir hastalık olup, genetik ve çevresel faktörler de hastalık üzerinde etkili olmaktadır. Gelişiminde enfeksiyonlar, stres ve travma gibi tetikleyici faktörlerin rol oynadığı psoriasisin patogenezinde, genetik olarak yatkın kişilerde gerçekleşen immun aracılı bir yolağın rol oynadığı düşünülmektedir. Günümüz literatür bilgileriyle psoriasisin büyük olasılıkla T helper 1 (Th1) ve T helper 17 (Th17) ile indüklenmiş inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmektedir.<sup>6</sup>

Ülkemizde yapılan bir çalışmada kadınlarda hastalık başlangıç yaşı  $26.94 \pm 14.94$  olarak bildirilmiş ve ortalama tanı yaşı 28 olarak saptanmıştır.<sup>7</sup> Bir kadının yaşamı boyunca menarş, gebelik, hormonal kontraseptif kullanımı, menapoz gibi hormonal değişiklik yaşadığı birçok dönem vardır. Psoriasis semptomları ilk olarak bu dönemlerde ortaya çıkabilir ve hastalığın şiddeti hormonal değişimlerden etkilenebilir. Yapılan çalışmalara göre psoriasis lezyonlarının östrojen seviyelerinin düştüğü postpartum dönem ve menapoz döneminde artması, östrojen seviyelerinin yükseldiği gebelik döneminde ise azalması beklenmektedir.<sup>8</sup> Ancak literatürde bu konuda yapılmış çalışmaların sonuçları çelişkili olup ülkemizde de kadın hastalarda psoriasisin hormonal dönemlerle ilişkisini inceleyen bir yayı bulunmamaktadır.

Hormonal faktörlerin yanı sıra stresli yaşam koşullarının hastalığın alevlenmesine yol açtığı iyi bilinmektedir. Bir kadının yaşamında multipl psikolojik stres faktörü içeren

gebelik döneminde hormonların yanısıra stres de psoriasisin ortaya çıkmasına ya da klinik görünümünün değişmesine yol açabilmektedir. Psoriasis tetikleyen mekanizması tam olarak bilinmese de stres faktörünün hem hormonlar hem de immün sistemle karşılıklı etkileşim halinde olduğu bilinmektedir.<sup>9</sup>

Toplumda psoriasisli hastaların yarısının kadın hastalardan oluşması, çoğunlukla bu hastalarda gebelik ihtimalinin yüksek olması ve hormonal değişikliklerin olması nedeniyle çalışmamızda psoriasis ile başta gebelik olmak üzere menarş, menapoz gibi farklı hormonal değişim dönemleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Psoriasis**

Psoriasis deri, tırnaklar ve eklemleri tutan, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık her yaşta görülebilmekle beraber 30-39 ve 50-69 yaşları arasında pik yapmaktadır ve kadın-erkek cinsiyetini eşit oranda etkilemektedir.<sup>10</sup> Hastalık tipik olarak keskin sınırlı eritemli-skuamlı plaklarla karakterizedir. Bu plaklar üzerinde yer alan sedefi renkte skuamlar nedeniyle hastalık sedef hastalığı olarak da bilinir. Yaygın veya lokalize püstüler form, eritroderma ile seyreden atipik klinik formları da mevcuttur.<sup>11,12</sup>

### **2.2.Epidemiyoloji**

Tüm dünya genelinde 125 milyondan fazla insanı etkileyen psoriasisin görülme sıklığı % 1-3 arasında değişmektedir.<sup>13</sup> Hastalığın prevalansının çalışmalarda %0.2-%4.8 arasında değiştiği bildirilmiştir ve en yüksek prevalans Norveç'te saptanmıştır.<sup>14</sup> Prevalansının varyasyonundaki önemli faktörler genetik ve çevresel faktörlerden dolayı yaş, cinsiyet, coğrafya ve etnik kökendir. Bununla birlikte mevcut popülasyona dayalı çalışmaların incelenmesi hastalığın % 0.2 ile % 4.8 arasında, ortalama % 2 oranında gözlendiğini ortaya koymaktadır. Avrupa ve Kuzey Amerika'da psoriasis sıklığı yaklaşık olarak % 2'dir.<sup>15</sup> Psoriasis beyaz ırkta daha fazla gözlenmektedir. Japonlar, kızıl derililer ve sarı ırkta daha az gözlenmekte olup, Eskimolar'da neredeyse hiç görülmemektedir.

Ülkemizde 2002 yılında Kundakçı ve ark.'nın<sup>13</sup> yaptığı çalışmada psoriasis prevalansı % 1.3 olarak bulunmuştur. Serdaroğlu ve arkadaşlarının<sup>16</sup> 2012 yılında yaptığı çalışmada ise % 0.5 olarak saptanmıştır. Yaylı ve arkadaşları<sup>7</sup> Trabzon il merkezinde yaptıkları çalışmada psoriasis prevalansını % 1.1 olarak saptamışlardır. Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların % 6-8'ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır.<sup>17</sup> Her yaşta görülebilen bir hastalık olan psoriasis kadın ve erkeklerde hemen hemen eşit oranda saptanmakla birlikte bazı çalışmalarda kadınlarda daha erken yaşta başladığı saptanmıştır.<sup>18</sup>

### **2.3.Etyolojide Genetik Faktörler**

İkizler ve aileler üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda psoriasisin genetik altyapısı olan bir hastalık olduğu gösterilmiştir. Literatürde hastaların %35-%90'ında

pozitif bir aile öyküsü olduğu bildirilmiştir.<sup>19</sup> Hastalığın monozigot ikizlerde (%73), dizigot ikizlere (%20) göre daha yüksek oranda görülmesi psoriasisin genetik zeminde geliştiğinin kanıtı olarak görülmektedir.<sup>20</sup>

Yapılan bir çalışmada ebeveynlerin ikisinde psoriasis öyküsü varsa çocuklarında psoriasis gelişme riski % 41, yalnızca bir ebeveynde psoriasis öyküsü varsa çocuğunda psoriasis gelişme riski % 14.5, sadece bir kardeşte psoriasis öyküsü varsa diğer kardeşte psoriasis gelişme riski %6 olarak bulunmuştur.<sup>21</sup>

Hastalık ile ilgili toplamda tanımlanan 70'den fazla gen olmakla birlikte bu genlerin % 30'u genetik yatkınlık ile ilgidir.<sup>22</sup> Genetik altyapı insan lökosit antijenlerini (HLA) kodlayan majör histouyumluluk kompleksinde (MHC) konumlanmakta olup çeşitli toplumlarda yapılan HLA allel analizlerinde HLA-A2, HLA-B13, HLA-B17, HLA-B27, HLA-B39, HLA-B57, HLA-Bw57, HLA-Cw2, HLA-Cw6, HLA-Cw7, HLA-DR4, HLA-DR7 ile psoriasis hastalığı arasında ilişki gösterilmiştir. Ülkemizde Kundakçı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HLA-A30, HLA-Cw3, HLA-Cw6, HLA-DR7, HLA-DR14, HLA-DQ8 ve HLA-DQ9 birlikteliğinin anlamlı derecede fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>23</sup>

Yapılan gen çalışmalarında farklı kromozomal bölgelerde yer alan dokuz (PSORS 1-9) psoriasis yatkınlık geni gösterilmiştir. Bunlardan 6. kromozom p kolu üzerinde yer alan HLA genlerinden PSORS 1(HLA- Cw06) geni majör gen olarak kabul edilmektedir ve bu gen hastalığın erken başlangıcı ve daha şiddetli seyretmesi ile ilişkilendirilmiştir.<sup>24</sup> Diğer psoriasis genleri 17q üzerinde PSORS2, 4q üzerinde PSORS3, 1q21,3 üzerinde PSORS4, 3q21 üzerinde PSORS5, 19 p üzerinde PSORS6, 1 p üzerinde PSORS, 16 q üzerinde PSORS8, 4q28-32 üzerinde PSORS9 ve 18p11 üzerinde PSORS10 olma üzere belirlenmiştir.<sup>20</sup>

## **2.4.Patogenez**

Psoriasis multifaktöriyel bir hastalık olup histopatolojisinde epidermiste keratinosit hiperproliferasyonu, epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu, dermiste vaskülarite artışı görülmektedir. Ortaya çıkan bu değişiklikler hem doğal ve hem de kazanılmış immun yanıtla doğrudan ilişkilidir. Tetikleyici faktör ile doğal immun yanıt ilk birkaç saat içerisinde ortaya çıkarken, kazanılmış immun cevap T lenfositler tarafından günler içerisinde oluşturulmakta ve bellek hücreleri gelişmektedir.<sup>6</sup>

Psoriasisin patogenezinde T-lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller ve keratinositler gibi birçok hücre grubu rol oynamaktadır.<sup>25</sup>

#### **2.4.1. Psoriasisde Doğal İmmun Cevap**

Nötrofiller, antimikrobiyal peptitler, sitokinler, dendritik hücreler, keratinositler, doğal öldürücü hücreler (NK hücreler), psoriasis patogenezinde doğal immün cevapta rol oynamaktadır.<sup>6</sup>

##### **2.4.1.1. Nötrofiller ve Dendritik Hücreler**

Psoriasis plaklarında nötrofiller yoğun olarak görülmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde aktif rol oynayan nötrofiller epidermal alanda birikerek mikroabsel odaklarını (Munro mikroabseleri) oluşturmaktadır ve lökosit elastaz enzimi ile keratinosit proliferasyonuna neden olmaktadır.<sup>26</sup> Son zamanlarda yapılan çalışmalarda nötrofillerin IL-17A üretimini artırarak psoriasis patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>27</sup>

Normal insan derisinde bulunmayan plazmositik dendritik hücrelerin erken dönemde psoriasis plak lezyonlarında arttığı, psoriasis etyolojisinde yer alan önemli bir sitokin olan Tip 1 IFN salgılamasına yol açtığı gösterilmiştir.<sup>28</sup> Psoriatik plaklarda myeloid dendritik hücrelerin normal insan derisinden 30 kat daha fazla bulunduğu saptanmıştır. Bu hücre T hücre farklılaşmasına yol açan TNF- $\alpha$ , IL-23 ve IL-12 gibi sitokinlerin üretimini artırmaktadır.<sup>29</sup>

##### **2.4.1.2. Antimikrobiyal Peptitler ve Keratinositler**

Psoriatik lezyonlarda travma, enfeksiyonlar gibi tetikleyiciler sonucunda antimikrobiyal proteinler salınır. Bunlardan en iyi bilinenleri, katelisidin (LL-37),  $\beta$ -defensinler veya S100'dür. Bu antimikrobiyal peptitlerin salınması sonucu dendritik hücreler ve T lenfositler aktive olmaktadır.<sup>30</sup>

Psoriasisde keratinositler anormal diferansiasyona uğramakta ve hiperproliferasyon göstermektedirler.<sup>31</sup> Psoriatik keratinositler normal keratinositlere göre apoptoza dirençlidirler.<sup>32</sup> Lezyonlu derideki dendritik hücreler ve T hücreleri proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler üreterek keratinosit hiperproliferasyonuna yol açmaktadır.<sup>33</sup>

### 2.4.1.3.Patojen Tanıma Reseptörleri

Doğal bağışıklık sisteminin enfeksiyonu saptaması patojen tanıma reseptörleri (*Pathogen recognition receptors* -PRRs) aracılığıyla gerçekleşmektedir. Üzerinde en çok çalışılan PRR; *Toll like* reseptörler (TLR) olarak tanımlanmıştır; dendritik hücre, makrofaj, T hücreleri, B hücreleri, epitelyal hücreler ve fibroblastlar tarafından eksprese edilmektedir. TLR aktivasyonu ile inflamatuvar sitokinler, MHC ve ko-stimulatuar molekül aktivasyonu, kemokinler oluşur.<sup>34</sup> Yapılan çalışmalarda normal keratinositlerle karşılaştırılan psoriatik deri keratinositlerinde TLR1,2,4,9 seviyelerinde yükseklik saptanmıştır. TLR7 agonisti olarak bilinen imikimodun topikal uygulanması sonucunda psoriasisın induklendiği gösterilmiştir.<sup>35</sup>

### 2.4.2. Psoriasiste Kazanılmış İmmun Cevap

#### 2.4.2.1.T hücreler

T hücreler; Th1, Th2, Th17 ve Treg lenfositler olmak üzere dörde ayrılmaktadır. Dendritik hücrelerden üretilen IL-12 aracılığıyla aktive olan naif T hücresi proinflamasyon ve otoimmün yanıtta sorumlu olan Th1 hücresine dönüşür ve IL-2, TNF- $\alpha$  ile INF- $\gamma$  üretimi ortaya çıkar. Dendritik hücrelerden üretilen IL-1, IL-6, IL-23 ve TGF- $\beta$  aracılığı ile de naif T hücreleri Th17 hücrelerine dönüşmektedir. Th17 hücreleri psoriasis patogeneğinde önemli derecede rol oynayan IL-17, IL-21, IL-22 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler üretmektedir.<sup>36</sup>

Psoriasis lezyonlarında; IL-2, IFN-gama, IL-17, IL-22, IL-23 miktarları artarken; Th2 lenfosit sitokinlerinden anti-inflamatuvar etkisi olan IL-10 miktarı azalır. Hastalığın şiddeti ile dolaşımdaki IL-22 sitokin miktarının orantılı olduğu gösterilmiştir.<sup>37</sup>

#### 2.4.2.2.Kemokinler ve Sitokinler

Normalde lenf nodlarında ve lenfoid dokularda izlenen kemokinler, psoriatik lezyonlarda artmış olarak bulunmaktadır.<sup>38</sup> T hücreleri ve dendritik hücrelerde çoğalma sonucu CCL19/MIP-3, CCL21/SLC, CXCL12 /SDF1, CCL18/ PARC, CXCL16 gibi birçok kemokin ekspresyonu olur.<sup>31</sup>

INF- $\gamma$  ve TNF-  $\alpha$ , keratinositlerden büyüme faktörlerinin ve IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 gibi sitokinlerin üretimini artırır. IL-18 ve IL-12 sinerjik etki sonucunda

dendritik hücreleri uyarırlar ve bunun sonucunda IFN- $\gamma$  üretimini artırır. Aktif T hücrelerinden üretilen IL-17, IFN  $\gamma$  ile sinerjistik çalışarak keratinositlerden IL-6 ve IL-8'i içeren proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır.<sup>39</sup> Psoriasis lezyonlarında yüksek seviyede IL-23 ekspresyonu saptanmıştır ve anti-IL-12/IL-23 ve anti-IL-23 ajanları psoriasis tedavisinde etkilidirler.<sup>24</sup> IL-17A, inflamatuvar yanıtın devamından sorumludur. Ayrıca epidermal hiperplazi ve kutanöz inflamatuvar yanıtın devam ettirilmesi ve güçlendirilmesi için pozitif feedback döngüsünde oldukça önemlidir.<sup>37</sup>

## 2.5. Tetikleyici Faktörler

Psoriasisin genetik zemini olan kişilerde bazı çevresel ve endojen faktörler tarafından da tetiklendiği gösterilmiştir. Bu faktörler hastalığın ortaya çıkmasında, kliniğin alevlenmesinde, seyrinin şiddetinde ve tedavinin başarısızlığında rol oynamaktadırlar<sup>40</sup>. En iyi bilinenleri travma, enfeksiyonlar, cerrahi girişimler, ultraviyole (UV), iritan özellikteki kimyasal maddeler, X ışınları gibi radyasyon, ilaçlar, sigara, alkol, hormonal faktörler ve psikolojik stresir<sup>41</sup>.

### 2.5.1. Enfeksiyonlar

Literatürde yapılan çalışmalarda psoriasis hastalarının kutanöz mikrobiyomunun farklı olduğu gösterilmiştir. Hem genel popülasyonda hem de psoriasis hastalarının derisinde en yaygın olarak gösterilen bakteri türleri; Firmicutes, (% 39 psoriasis hastalığı, % 43 normal cilt), Proteobakteriler (% 38 psoriasis hastalığı, % 27 normal cilt) ve Actinobacteria (% 5 psoriasis hastalığı, % 16 normal cilt) (P = 0.034)'dır. Mikrobiyatada en sık görülen bakteri cinsi, hem psoriasisde (% 32) hem de normal ciltte (% 26) streptokoklardır. Stafilokoklar, psoriasisde (% 5), Propionibakterilerle (% 0.0001, kontrol% 0.025) olduğu gibi kontrollerden (% 16) daha az sıklıkta görülür. Mikrobiyolojideki bu farklılıkların önemi açık olmasa da, derinin düzensiz mikrobiyotasından immun toleransının bozulmasının, bağırsak mikrobiyota ve Crohn hastalığının rolünün mevcut hipotezine benzer şekilde, psoriasisin başlangıcına katkıda bulunabileceği önerilmiştir. Bununla birlikte, mikrobiyomdaki değişikliklerin derecesi, psoriasisin şiddeti ile ilişkili görünmemektedir.<sup>42</sup>

Bakteriyel süperantijenlerin, antijen sunucu hücrelere ihtiyaç olmadan T hücre proliferasyonunu stimüle ederek hastalığı tetiklediği düşünülmektedir. Bunlardan en iyi bilineni B-hemolitik streptokoklarla boğaz enfeksiyonu olup, literatürde psoriasis



hastalığının hem başlaması hem de akut alevlenmesi ile ilişkilendirilmiştir.<sup>42</sup>

Streptokokların yol açtığı boğaz enfeksiyonları dışında diş abseleri, perianal selülit tabloları da hastalığı tetikleyebilmektedir.<sup>42</sup>

Ayrıca *Candida albicans* ve Hepatit C virüsünün de psoriasis hastalığını tetiklediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>41</sup> *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) daha önce var olan psoriasisin şiddetlenmesinde ve ortaya çıkışında tetikleyici bir enfeksiyon olarak bildirilmiştir. Bu hastalarda hastalık şiddeti artmakta ve tedaviye daha fazla direnç görülmektedir.<sup>43</sup>

### **2.5.2. Travma**

Koebner fenomeni travma uygulanan alanlarda yeni psoriasis plaklarının ortaya çıkmasıdır ve hastaların %25'inde gözlenmektedir. Hastalığı aktif olan kişilerde ve atak döneminde daha sık görülmekle birlikte genellikle travmadan 7-14 gün sonra ortaya çıkar. Dirençli hastalarda ve erken başlangıçlı psoriasisde daha sık karşılaşılmaktadır.<sup>24</sup> Böcek ve hayvan ısırıkları, yanıklar, strialar, donma, elektrodesikasyon, laserasyonlar, dövme, enfeksiyon, deri greftleri, cerrahi insizyonlar, kronik iritan dermatit, sürtme kaşıma, traşlama gibi fiziksel, kimyasal, inflamatuvar birçok etkenin Koebner yoluyla psoriasis tetiklediği bildirilmiştir.<sup>44</sup>

### **2.5.3. İlaçlar**

Psoriasis tetikleyen birçok ilaç bulunmakla birlikte bunlardan en sık saptananlar; beta blokörler, lityum, ACE inhibitörleri, antimalaryal ilaçlar, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI ilaçlar), amoksisilin, interferon, interlökinler, amiodaron, imikimodur.<sup>45</sup>

### **2.5.4. Emosyonel stres**

Literatürde yapılan çalışmalarda hastaların üçte birinde stres, endişe, anksiyete varlığı gösterilmiştir.<sup>46</sup> Psikojenik stres hem psoriasis hastalığının gelişiminde rol oynamakta hem de varolan lezyonların şiddetlenmesine neden olabilmektedir. Emosyonel stresin psoriasis nasıl tetiklediği henüz tam olarak bilinmemekle beraber emosyonel stresi fazla olan kişilerde hastalığın daha şiddetli seyrettiği iyi bilinmektedir. Stres immün cevabı etkilemektedir ve ortaya çıkan nöroendokrin yanıtlar sonucu kronik otoimmün hastalıkların patogenezi katkıda bulunabileceğine dair görüşler vardır. Yapılan çalışmalarda

hastaların yaklaşık %60'ı stresin hastalıklarını tetiklediğini veya artırdığını ifade etmektedir. Psoriasisın alevlenmesine kadar geçen süre, stresli bir olaydan sonra iki günden bir aya kadar değişim göstermektedir.<sup>9</sup>

### **2.5.5. Sigara ve Alkol Kullanımı**

Sigara kullanımının hastalık başlangıcında rolü olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Günde 20 sigaradan fazla –yüksek yoğunluklu -sigara içimi 2 kattan fazla şiddetli hastalık riskine yol açtığı, özellikle bu artışın püstüler formda ve kadınlarda ön planda olduğu belirtilmektedir.<sup>47</sup> Alkol kullanan bireylerde psoriasis hastalığının daha sık görüldüğü ve hastalığın şiddetinde artış olduğu gözlenmiştir. Alkolizm sebebiyle tedavi alan hastalarda psoriasis prevalansının normal popülasyona göre üç kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Sigara ve alkol reaktif oksijen radikallerinin üretimini artırarak sonucuyla Nükleer Faktör Kabba B (NFkB) yolağını uyarmakta ve inflamatuvar yolakları aktive etmektedir.<sup>17</sup>

### **2.5.6. Ultraviyole**

Ultraviyole radyasyon, orta -şiddetli psoriasis hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak bazı hastalarda güneşe maruz kalan alanlarda yeni lezyonlar gelişmektedir. Yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık %5-20'sinde ultraviyole ışınlarına maruz kalmanın hastalığı tetiklediği tespit edilmiştir.<sup>48</sup>

### **2.5.7. Endokrin Sebepler**

#### **2.5.7.1. Hormonlar**

Kadınların yaşamları boyunca menarş, gebelik, menapoz gibi önemli hormonal değişimler yaşadıkları dönemler mevcuttur. Gebelik östrojen ve progesteron seviyelerinde önemli değişikliklerin görüldüğü fizyolojik bir dönemdir.<sup>8</sup> Gebelik sırasında hem östrojen hem de progesteron seviyelerinde artış olmaktadır ve bu hormonların immun sistem üzerine baskılayıcı etkileri nedeniyle gebelik sürecinde lezyonlarda iyileşme beklenmektedir. Progesteron seviyelerindeki değişikliklerin tek başına sorumlu olmadığı, progesterona oranla östrojen seviyelerindeki göreceli artışın psoriasis semptomlarının gerilemesinden sorumlu olan mekanizma olduğu ileri sürülmektedir. Gebelik sırasında

östrojen/progesteron oranı düşük olan hastalarda psoriasisde kötüleşme olma ihtimalinin potansiyel olarak daha fazla olduğu düşünülmektedir.<sup>49</sup>

Gebelik döneminde allogreft fetüs rejeksiyonunu engellemek ve fetal sağkalımı sürdürmek için Th1 yanıtından daha çok Th2 yanıtının ön planda olduğu bir immun modülasyon ortaya çıkmaktadır. İmmun yanıtındaki bu değişiklik nedeniyle Th1 aracılı immun hastalıklarda (psoriasis, romatoid artrit, multiple skleroz gibi) gebelik döneminde iyileşme beklenmektedir.<sup>50</sup> Bu da hormonların psoriasis üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir. Tersine, östrojen ve progesteron seviyelerinin düştüğü menapoz döneminde ve hormon seviyelerinin dalgalandığı postpartum ile menarş dönemlerinde psoriasisde kötüleşme olduğu bildirilmiştir.<sup>8</sup>

Kadın hastalarda değişik dönemlerde görülen hormonal değişiklikler ve bu durumun psoriasis üzerine olası etkileri ayrıntılı olarak kadın hastalarda farklı hormonal dönemler başlığı altında incelenmiştir.

Th1 yanıtından Th2 yanıtına geçiş hem östrojen hem de vitamin D3 ile birlikte nükleer reseptör süper ailesinin etkilenmesi sonucu ortaya çıkar ve bu mekanizma ile Th1 aracılı psoriasis gibi hastalıklarda gerileme gözlemlenir.<sup>51,52</sup>

Generalize püstüler psoriasis için hipokalsemi özellikle gebelik sırasında tetikleyici olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda D3 vitamin seviyelerinin psoriasis ile ilişkisi gösterilememekle birlikte aktif D3 vitamininin hastalığın iyileşmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Kadınlarda psoriasis ergenlik ve menapoz döneminde olmak üzere 2 pik yapmaktadır. Gebelik dönemi hastalığın seyrini hormonal sebeplerle etkilemektedir. Bir çalışmada gebelik sırasında hastaların %38.5'inde iyileşme görüldüğü, %41.5'inde değişiklik olmadığı, %12.3'ünde ise kötüleşme olduğu gösterilmiştir.<sup>53</sup>

### **2.5.7.2.Obezite ve Diyet**

Psoriasis ile obezite ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Gastrik bypass cerrahisi sonrasında ve düşük kalorili diyetle psoriasis lezyonlarında gerileme olduğu bildirilmiştir. Obezitesi bulunan psoriasis hastalarında düşük kalorili diyet uygulaması tedavi yanıtını artırmakta ve hastalık prognozunu olumlu etkilemektedir.<sup>54</sup>

## 2.6. Klinik

Psoriasis; papüloskuamöz bir hastalık olup, değişken dağılım, morfoloji, şiddet ve seyir göstermektedir.<sup>46</sup> En yaygın şekli olarak bilinen kronik plak tip; keskin sınırlı, eritemli, üzeri beyaz skuamlı papül ya da plaklar ile karakterizedir. Daha az sıklıkla görülen formlar; eritrodermik, guttat, püstüler lezyonlardır. Bir lezyonun boyutu toplu iğne başından büyük plaklara kadar değişebilmektedir. Lezyon sınırları ise çoğunlukla yuvarlak, oval ya da polisiklik olarak görülür. Yeni başlayan lezyonlarda skuamlar daha az iken kronik lezyonlarda skuamlar daha kalın ve alttaki lezyona daha yapışık olarak görülmektedir.<sup>11,12,55,56</sup> Lezyon çevresinde, damardan daha zengin olan tutulum yerlerinde Woronoff halkası olarak adlandırılan soluk beyaz bir halka görülebilir. Bu görünümün etyolojisinde lokal olarak PGE2'nin sentezlenmemesi sonucunda oluşan vazokonstriksiyonun olduğu düşünülmektedir.<sup>11,55,56</sup>

Psoriatik lezyon üzerindeki beyaz renkli skuamların künt bir cisimle kazınması sonucu beyaz lameller halinde dökülmesi olarak tanımlanan "Mum lekesi belirtisi" histopatolojik olarak saptanan parakeratotik hiperkeratoz sonucu gelişmektedir.<sup>11,55-57</sup>

Skuamlar kaldırıldıktan sonra ince, nemli translusen tabakaya ulaşılır. Kazımaya devam edilirse nemli, yapışık bir tabaka kaldırılabilir. Bu bulgu son zar fenomeni olarak bilinir. Bu tabaka epiderminin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olarak bilinir.<sup>56,57</sup>

Eğer son tabaka kaldırılırsa küçük kırmızı noktacıklar şeklinde kanama odakları görülür. Bu bulgu Auspitz fenomeni olarak isimlendirilir; uzamış dermal papillalardaki kapillerlerin ve suprapapiller incelmenin klinik göstergesidir.<sup>11, 56, 57</sup>

Lezyonlara eşlik eden subjektif semptomlar genelde bulunmamakla birlikte bazen kaşıntı ve yanma hissedilebilir.<sup>57</sup> Lezyonlar merkezden iyileşmeye başlar. İyileşme sonrası postinflamatuvar hipo ya da hiperpigmentasyon görülebilmektedir.<sup>11</sup>

Psoriasis nadiren dili ve oral mukozayı tutabilmektedir. Dil dorsalinde anüler–girat, sarı-beyaz sınırlı çevrili kırmızı yamalar gözlenebilir. Yamalar zamanla değişik şekillerde izlenebilmektedir, anüler lezyonlarda genişleme ve harita benzeri şekiller ortaya çıkabilir ve bu durum coğrafik dil (harita dili) olarak adlandırılır.<sup>46</sup>

Hastalar, hastalık başlangıç yaşına göre tip 1 (40 yaşından önce psoriasis gelişimi) ve tip 2 (40 yaş ve sonrasında psoriasis gelişimi) olmak üzere iki gruba ayrılır. Tip 1 psoriasis HLA antijenleriyle ilişkili ve generalize olabilen tiptir, tip 2 psoriasis ise HLA antijenleri

ile ilişki zayıf olup tırnak ve eklem tutulumu daha sık izlenir. Tip 1 psoriasis hastalarında aile öyküsü daha fazla olup hastalık erken yaşta başlamaktadır.<sup>19</sup>

### **2.6.1. Psoriasis Vulgaris**

En sık görülen tip olup keskin kenarlı, eritemli, skuamli plaklarla karakterizedir. Saçlı deri, diz, dirsek, presakral alan, el ve ayaklar yerleşim yerleridir. Hastaların en fazla %30'unda genital bölge tutulumu görülür. Umblikus ve intergluteal alanda da lezyonlar ortaya çıkabilir. İnvers psoriasis; aksilla, meme altı, perine, inguinal bölge gibi fleksural bölgelerin tutulduğu, genellikle obez ve seboreik kişilerde %8-36 oranında görülmektedir. Kıvrım yerlerinde oluşan lezyonlar sürtünme ve nemden dolayı skuamsız, eritemli, keskin kenarlı plaklar şeklinde görülür. Dermatofit, kandidal, bakteriyel enfeksiyonlar invers psoriasis için tetikleyici olabilir.<sup>11,12,56,58</sup> Seboreik alan (saçlı deri ve yüz) tutulumu baskın ve seboreik dermatitten ayırımı zor ise tablo sebopsoriasis olarak adlandırılmaktadır.<sup>58</sup>

### **2.6.2. Guttat Psoriasis**

Genellikle gövde ve ekstremitelerin proksimalinde yerleşen küçük, yaygın, eritemli skuamli papüllerdir.<sup>57</sup> Genelde aile öyküsü pozitif olan çocuk ve genç erişkinlerde streptokokal enfeksiyon ya da stresli bir yaşam olayı sonrasında ortaya çıkmaktadır.<sup>58</sup> HLA-Cw6 ve yüksek ASO titreleri ile guttat psoriasis güçlü bir birliktelik göstermektedir.<sup>57</sup> Spontan iyileşebileceği gibi kronik plak tip psoriasis de ilerleyebilmektedir.<sup>58</sup> Ancak prognozu diğer tiplere göre daha iyidir.<sup>57</sup>

### **2.6.3. İnvers Psoriasis**

İnvers psoriasis; intertriginöz alanlar ve deri kıvrımlarını tutan, parlak kırmızı ve çoğunlukla skuamsız plaklar şeklinde görülür. Bu bölgelerin nemli oluşu nedeni ile skuam çok azdır. En sık tutulan yerler aksilla, genital, perine, intergluteal ve submamarian bölgedir. Antekubital fossa gibi bazı fleksural alanlar da tutulabilir. Sıklıkla nasolabial sulkus, kaşlar, kulak arkaları ve presternal bölgede yağlı skuamlar şeklinde tutulum yapan sebopsoriasis seboreik dermatitle karışır.<sup>59</sup>

#### 2.6.4. Püstüler Psoriasis

Psoriasisin tüm formlarında histopatolojik olarak stratum korneumda nötrofiller görülmektedir. Bu nötrofil birikimi çok fazla olduğunda klinik olarak da görülebilir hale gelir ve püstüler psoriasis olarak tanımlanır.<sup>60</sup> Hastalığın herhangi bir döneminde psoriasis hastalarında püstüllerin görülme oranı %20'dir. Bunların çoğu plak psoriasis lezyonları üzerinde izole püstüller şeklinde görülür. Gerçek püstüler psoriasisin gelişme riski ise yapılan çalışmalarda %2-5 olarak bildirilmiştir.<sup>58</sup>

##### 2.6.4.1. Jeneralize Püstüler Psoriasis (JPP)

Daha önce psoriasis hikayesi olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki grup hastada, eritemli zeminde steril püstüller, ateş yüksekliği, halsizlik, poliartralji gibi sistemik semptomlarla ve tekrarlayan ataklarla karakterize olan psoriasis tipidir. Nadir görülmektedir ve fatal seyirli olabilir.<sup>56,57</sup> Tetikleyici faktörler arasında gebelik, kortikosteroidlerin hızlı bir şekilde kesilmesi, hipokalsemi, topikal iritanlar ve enfeksiyonlar bulunmaktadır.<sup>11</sup> Antimalaryal, beta bloker, lityum, NSAİ ilaçlar, oral kontraseptifler, fluoksetin, paroksetin, interferon ve terbinafin jeneralize püstüler psoriasis (JPP) neden olabilen ilaçlardır.<sup>56</sup>

Hastalığın akut atak başlangıcında deri hassas ve eritemli görülür. Sistemik semptomlar eşlik edebilir. Saatler içerisinde çok sayıda toplu iğne başı büyüklüğünde püstüller ortaya çıkar ve küçük püstüller birleşerek pü gölcükleri oluşturur. Daha sonra püstüller kurumaya başlar ve deride deskuamasyon izlenir. Püstül atakları günlük ya da haftalık aradan sonra tekrar oluşur, daha çok fleksural alanlarda lezyonlar izlenir. Oral mukozada tutulum veya coğrafik dil görülebilir. Akut atağın remisyonu sırasında hasta eritrodermik durumda kalabilir ya da püstüler atağı takiben plak lezyonlar görülebilir. Tırnak değişiklikleri olarak kalınlaşma, subungual püstül, tırnak kaybı ve uzamış hastalık seyrinde parmak uçlarında atrofi ortaya çıkabilir.<sup>55-58</sup>

Laboratuvar bulguları arasında eritrosit sedimentasyon hızı artışı, lökositoz, anemi, lenfopeni, hipokalsemi, hipoalbuminemi görülebilir. Şiddetli hastalıkta sekonder enfeksiyon gelişimi, akut tübüler nekroza bağlı böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği görülebilir. Hastalar sistemik komplikasyonlar nedeniyle hastanede takip edilmelidir.<sup>56,57</sup>

#### 2.6.4.2. İmpetigo Herpetiformis

İmpetigo herpetiformis jeneralize püstüler psoriasisin gebeliğe eşlik eden klinik formudur. Gebelikte görülen hipokalsemi tetikleyici bir faktör olabilmektedir.<sup>11</sup> Genellikle daha önce kendisinde ya da ailesinde psoriasis öyküsü olmayan kadınlarda ortaya çıkar ve doğumdan hemen sonra kaybolur. Sonraki gebeliklerde tekrar edebilir ve gebelik sonrası menstrüel periyotlarda ortaya çıkabilir. Fleksural alanlarda eritemli yama ve plaklar üzerinde püstüller şeklinde ortaya çıkar. Mukozal tutulum görülebilmektedir. Ateş, terleme, titreme, halsizlik, kusma gibi sistemik semptomlar ortaya çıkar. Lökositoz, sedimentasyon yüksekliği, hipokalsemi, serum vitamin D seviyelerinde düşüklük ve hipoparatiroidi eşlik edebilir.

Hastalık seyri sırasında sistemik komplikasyonlara bağlı maternal kardiyak ve renal fonksiyonlarda bozulma olabilir. Fetal komplikasyonlar genelde plasental yetmezliğe bağlı ortaya çıkar. Fetal büyüme geriliği, fetal hipoksi, ölü doğum veya yenidoğan ölümleri görülebilir. Fetal/maternal komplikasyon görülürse erken doğum endikasyonu vardır.<sup>61</sup>

#### 2.6.4.3. Lokalize Püstüler Psoriasis

##### 2.6.4.3.1. Palmoplantar Püstüloz

Çalışmalarda psoriasis ile ilişkili HLA tiplerinde artış gözlenmediğinden palmoplantar püstüloz (PPP) psoriasisden ayrı bir antite olarak değerlendirilmektedir.<sup>12,55</sup> Genellikle kadınlarda ve 20-60 yaş arasında daha sık görülür. Sık tekrarlama ve tedaviye dirençli olması karakteristik özelliklerindedir. Bilateral, palmoplantar alanda, normal görünümlü deride ortaya çıkar ve 2-4 mm çapında steril püstüller şeklinde görülür. Zamanla püstüllerin sarı rengi kahverengiye döner. Püstüller 8-10 gün içinde kurur, deskuamasyon ve hiperkeratozla iyileşir. Tırnak tutulumu nadirdir ve subungual püstüller görülebilir. Yanma ve kaşıntı hissi eşlik edebilir.<sup>12,56</sup> Tekrarlayan ataklar sonunda fissürlerinde olduğu hiperkeratotik el dermatiti ortaya çıkabilir. Kronik plak psoriasis hastalarının %25'inde görülebilir.<sup>62</sup>

Çalışmalarda sigara alışkanlığı ile belirgin ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Metallerle yapılan yama testi sonrası, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, tiroid hastalıkları ve anksiyete nedeniyle hastalığın provake olabileceği gösterilmiştir. Tonsillit, aşırı sıcaklık ve nem ile de hastalık tetiklenebilir.<sup>63</sup>

Palmoplantar püstüloz, SAPHO (sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteit) sendromu, steril inflamatuvar kemik lezyonlarına ve rekürren multifokal osteomyelitelere eşlik eden bir antitedir. Göğüs ön duvarında (manubrosternal, sternoklavikuler ve sternokostoklavikuler eklemler) ve sakroiliak eklemlerde tutulum görülebilir.<sup>11,64</sup>

#### **2.6.4.3.2. Akrodermatitis Kontinua (Hallopeau Hastalığı)**

Steril püstüllerle karakterize, nadir görülen, el ve ayak parmaklarının distal kısımlarından başlayarak yavaşça proksimale yayılan, kronik bir tablodur. Genellikle tek parmakta ve tırnak çevresinde ağrılı, keskin sınırlı, eritemli plaklar şeklinde başlar. Hızla oluşan püstüller birleşerek pü gölcüklerini oluşturur. Püstül etrafında epidermis parlak kırmızı nemli bir zemin bırakarak deskuame olur. Deri atrofik ve parlak gözükür. Eritem, püstül, deskuamasyon aşamaları tekrar eder; tırnak yatağı ve matriks tutulumuna bağlı tırnak kaybı ve onikodistrofi ortaya çıkabilir.<sup>12,55-57</sup> Distal falanksta atrofik incelme, yumuşak dokuda skleroz ve distal falanksta osteoliz oluşabilir.<sup>12</sup> Direk grafide distal falanksta osteoporoz görülebilir.<sup>55</sup> Lezyonlar zamanla proksimale yayılım gösterebilir ve jeneralize püstülsü psoriasis görülebilir.<sup>12</sup> Oral mukozada dil tutulumu ile dilin anulus migransı eşlik edebilir.<sup>11</sup>

#### **2.6.4.3.3. Eritrodermik Psoriasis**

Psoriasisın bu varyantı generalize eritem ve skuam ile karakterizedir. Hastalık akut veya yavaş yavaş başlayabilir. Hastalığın 2 klinik formu olup birincisinde tipik psoriasis plakları yaygınlaşarak tüm vücut yüzey alanını kaplar. Arada sağlam deri adacıkları bulunabilir. İkinci form ise çeşitli tetikleyiciler sonrası tüm vücut yüzey alanını kapsayan eritem şeklinde izlenir. Skuam daha azdır. Tetikleyiciler olarak kortikosteroidlerin ani kesilmesi, enfeksiyonlar, hipokalsemi ve antimalaryal ilaç kullanımı olabilir. Hastalığın ikinci formunda prognoz daha kötü seyredir.<sup>46</sup>

### **2.7. Kadın Hastalarda Farklı Hormonal Dönemler**

#### **2.7.1. Psoriasisın Puberte ve Menstruasyon Dönemi ile İlişkisi**

Puberte; sekonder seks karakterlerinin geliştiği ve psikososyal olgunlaşmanın da eşlik ettiği bir geçiş dönemi olarak bilinmektedir. Bu dönemde birçok hormonal değişiklik



ortaya çıkmaktadır. Pubertede üretimi başlayan seks hormonları derideki inflamasyonu etkilemektedir.<sup>65</sup> Menarş döneminde artan östrojen seviyeleri Th1 ve Th2 immun yanıtını etkileyebilir.<sup>66</sup> Bu değişiklikler TNF- $\alpha$  aracılı inflamatuvar süreci etkilemekte ve psoriasis patogenezine katkı sağlamaktadır.<sup>67,68</sup>

Çocuklukta folikül stimulan hormon (FSH)'un üretimi luteinizan hormon (LH)'dan daha erken bir yaşta başlamaktadır. FSH ortalama 6. yaştan itibaren yükselmeye başlar ve LH 'da puberteye doğru artış gösterir. Folikülün salgıladığı esas hormon olan östrojen puberte boyunca artar ve menarşın oluşmasıyla erişkindeki düzeye ulaşır. Androjenler arasında testosteron puberte boyunca yavaş yavaş artar ancak kadınlar için erkeklerdeki kadar önemli değildir. Menarş sırasında kadınlarda progesteron düzeyleri çok düşük olduğundan ilk adet çoğunlukla anovulatuvardır. İlk bir yılda genelde progesteron düzeyi yetersiz olup zamanla miktarı artar ve normal luteal dönem süresi oluşur. Prolaktin düzeyleri östradiol düzeyleri ile karşılıklı ilişki gösterir ve bu nedenle, prolaktin puberte boyunca yavaş yavaş artar.<sup>69,70</sup>

Genel olarak östrojenin yüksek seviyeleri immun yanıt üzerinde inhibe edici etkilere sahipken, düşük seviyelerinde immun yanıt stimüle olabilmektedir.<sup>71</sup> Seks steroidlerinin değişken etkileri ile puberte ve adolesan dönemde oluşan bu hormonal değişiklikler sonucunda psoriasis gibi birçok deri hastalığı ortaya çıkabilir.<sup>72</sup> Çocukluk ve ergenlik döneminde de psoriasis hastalığı görülmekte ve 18 yaşına kadar hastaların üçte birinde bulgular oluşmaktadır.<sup>73</sup>

Kanda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kadın menstrüel siklusu sırasında meydana gelen hormonal değişimlerin deride biyolojik ve immun etkilere yol açtığı gösterilmiştir.<sup>72</sup>

Menstrüel siklus sırasında, ovaryumdaki foliküller, eşik değere ulaşana kadar östrojen sekrete etmektedirler. Ovülasyondan yaklaşık 10 gün sonra, siklusun son günlerinde korpus luteumun dejenerasyonu ile östrojen ve progesteron seviyeleri azalmaya başlar. LH seviyeleri ise yükselmeye başlar ve yeni siklus için yeni folikül matürasyonu indüklenir. Kanda ve arkadaşları, menstürasyonun psoriasis doğal seyri ile ilişkili olduğu, derideki bu inflamasyonun hormonlar tarafından indüklendiğini öne sürmüşlerdir. Bu etkilerin daha çok östrojen üzerinden olduğu düşünülmektedir. Östrojen; nötrofil, T lenfosit ve makrofaj stimüle edici kemokinlerin salınımını azaltmakta, antiinflamatuvar etkili IL-10 üretimini artırmaktadır.<sup>72</sup> Yapılan başka bir çalışmada, menstrüel siklusları düzensiz olan kişilerde

siklusları düzenli olan kişilere göre, psoriasis riskinin anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>74</sup>

## 2.7.2. Gebelik ve Psoriasis

### 2.7.2.1. Gebelik Döneminde Görülen Hormonal ve İmmun Değişiklikler

Gebelik döneminde varolan kutanöz hastalıkların seyrini değiştirebilecek veya kutanöz hastalıkların başlamasına neden olabilecek çok sayıda hormonal ve immunolojik değişiklik ortaya çıkmaktadır. Bu immün değişiklikler, fetüsün allogreft rejeksiyonunu engellemek amacıyla Th1 yanıtının azalması ve Th2 aracılı immün yanıtta geçiş şeklinde görülmektedir. Gebelik sırasında aynı zamanda Th17 yanıtında da azalma görülür.<sup>75</sup>

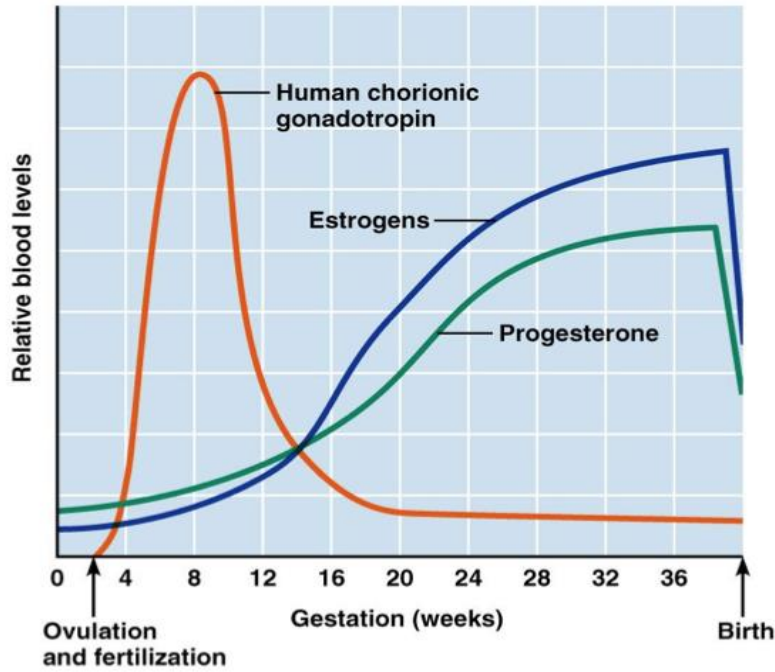
Gebelik ilerledikçe hem östrojen hem progesteron seviyeleri term döneme kadar kademeli olarak artmaktadır. Bilindiği gibi gebelik hiperöstrojenik bir dönemdir ve östrojenin bu dönemde primer üretim kaynağı plasentadır.<sup>76</sup> Maternal dolaşımdaki östrojen konsantrasyonu gestasyonel yaş ilerledikçe önemli ölçüde artar ve normal seviyelere kıyasla 3-8 kat daha yüksek seviyelere ulaşır. Bu artış fetomaternal ünitenin etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Fetüs plaseenta tarafından üretilen pregnolonu kullanır ve adrenal dehidroepiandrostenedion üretilir. Bu hormonlar plasentada androstenediona metabolize olur. Sonunda ortaya çıkan metabolitler östron ve östradiol dönüştürülür ve maternal dolaşıma salınırlar.<sup>77</sup>

Östron (E1), östradiol (E2), ve östriol (E3) olmak üzere üç majör endojen östrojen üretilmektedir. Sadece gebelerde bulunan ve plaseenta tarafından üretilen östrojen östrioldür ve etkisi östradiol ile benzerdir.<sup>78</sup> Östradiol ile östron maternal ve fetal androjenik prekürsörlerden üretilirken, östriol fetal androjenik prekürsörlerden üretilir. Östradiol östrojenler arasında en potent olan, östriol ise en zayıf etkili olandır.<sup>79</sup> Gebeliğin erken döneminde östradiol ve östron ön plandayken, gebeliğin sonuna doğru östriol ana östrojen olarak saptanmaktadır.<sup>80</sup>

Östrojenler uterus gelişimi ve fonksiyonu için gerekli olup doğumda uterin kontraktilitede anahtar rol oynamaktadır. Östrojen/progesteron oranına bakıldığında, gebelik sonlarında östrojenin daha fazla artışına bağlı olarak bu oranın arttığı ve östrojen lehine kaydığı bilinmektedir. (Şekil 1).<sup>81,82</sup>

Progesteron da gebeliğin ana hormonlarından biridir. Gestasyonun ilk 6-8 haftası korpus luteum tarafından salgılanır ve gebelik sonlarına doğru plaseenta tarafından

üretilmektedir. Fizyolojik bir gebelik sırasında, gebe olmayanlara göre progesteron seviyeleri 4-6 kat yükselir. Progesteron gebeliğin devamı için gerekli temel hormondur ve bazı fetal hormonların öncüsüdür. Gebelikteki etkileri dışında hala bilinmeyen başka işlevleri de bulunmaktadır.<sup>77</sup> Progesteron gebeliğin erken dönemlerinde uterin kontraktiletiyi azaltarak abortus riskini azaltmaktadır. Gestasyonun 7. ayından itibaren progesteron seviyeleri plato çizer ve düşmeye başlar. Artan östrojen/progesteron oranı ile uterus kontraksiyonlara duyarlı hale gelir ve doğum indüksiyonu başlar.<sup>81</sup>



**Şekil 1. Gebelik sırasında oluşan hormonal değişiklikler<sup>82</sup>**

Gebelik sırasında trofoblastlar tarafından sunulan antijenlerin tanınmasını takiben, periferik kan lenfositleri ve desidial hücrelerde spesifik progesteron reseptörleri gelişir. In vitro yapılan çalışmalarda, gebelik sırasında mevcut progesteron serum konsantrasyonlarında anlamlı ve doza bağımlı olarak lenfosit sitotoksitesi üzerine inhibe edici etki gösterdiği ve immun sistemi baskıladığı gösterilmiştir. Progesteron immun sistem üzerindeki etkilerini bir aracı molekül aracılığı ile ortaya çıkarmaktadır. Progesteronla uyarılan inhibe edici faktör isimli protein, immunmodulator olarak görev almaktadır. Bu protein etkilerini B hücrelerini ve antikor üretimini baskılayarak ortaya çıkarmaktadır. Aynı protein Th2 sitokinlerinden IL-3, IL-4 ve IL-10 üretimini arttırmakta,

Th1 sitokinlerinden IL-12 üretimini azaltmaktadır. Progesteron inhibe edici faktörün IFN- $\alpha$  ve TNF- $\alpha$  üretimini azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>83</sup>

Gebelik sırasında Th1 yanıtından Th2 yanıtına geçiş görülmezse spontan abortuslar ortaya çıkmaktadır.<sup>84</sup> Bu dönemde gelişen immunolojik değişiklikler hem fetomaternal ünite de lokal olarak hem de sistemik olarak görülmektedir.<sup>85</sup> Başarılı tamamlanmış gebeliklerde trofoblast antiijenlerinin periferik mononükleer hücreleri uyarması sonucu IL-10 üretiminin arttığı bilinmektedir.<sup>84</sup>

### **2.7.2.2. Psoriasis Gebelik Dönemi ile İlişkisi**

Gebelik döneminde Th1 ve Th17 immun yanıtlarında oluşan baskılanma nedeniyle bu yanıtların patogenezinde rol oynadığı psoriasis, romatoid artrit, multiple skleroz, otoimmün ensefalomyelit ve tiroidit gibi hastalıklarda iyileşme görülebilmektedir.<sup>75</sup>

Bazı çalışmalarda gebelikte psoriasis lezyonlarının gerilemesinden hem östrojen hem de progesteron seviyelerindeki artışın sorumlu olduğu düşünülmektedir.<sup>8,86</sup> Östrojenler B hücre aracılı immunitiyi stimüle ederken T hücrelerini baskırlar. Progesteron da T hücre proliferasyonunu baskılamaktadır. Gebelik sırasında progesteron miktarında östrojene göre daha dramatik bir artış olması nedeniyle Carlsten ve arkadaşları immunsupresyonda temel rol oynayan faktörün progesteron artışı olduğunu ileri sürmüşlerdir.<sup>87</sup> Ancak Murase ve arkadaşları<sup>49</sup> yaptıkları çalışmada östrojen seviyelerindeki artışın psoriasis lezyonlarının gerilemesiyle daha ilişkili olduğunu göstermişler ve progesteron seviyelerinin ise tek başına psoriatik lezyonların durumunu etkilemediğini göstermişler ve bu hipotez geçerliliğini yitirdiği yorumunu yapmışlardır. Bu çalışmada iyileşen hastalarda östrojen/progesteron oranının daha fazla olduğu saptanmış ve iyileşme ile bu oranın daha ilişkili olduğu öne sürülmüştür.<sup>49</sup>

Östrojenin psoriasis patogenezindeki rolü kompleks olmasına rağmen genel olarak gebelik sırasında lezyonlarında azalma olanların sayısının artış olanlara göre iki kat daha fazla olduğu bildirilmektedir.<sup>88</sup> Kadın hastalarda östrojenin artmış seviyeleri gebelik sırasında psoriasisın iyileşmesi ile koreledir.<sup>49</sup> Yapılan bir çalışmada erkek hastalarda da östradiol seviyesi ile psoriasis şiddetinin etkilendiği gösterilmiştir.<sup>89</sup>

Murase ve arkadaşları<sup>49</sup> tarafından gebeler üzerinde yapılan prospektif çalışmada psoriatik vücut yüzey alanındaki azalmanın östrojen tipleri seviyeleri ile ilişkisi incelenmiş ve psoriatik vücut yüzey alanındaki azalmanın önemli ölçüde östradiol ve östriol ile korele

olduğu, östron ile korele olmadığı bulunmuştur. Yine aynı çalışmada postpartum dönemde psoriasis lezyonlarında kötüleşme olanların iyileşme olanlara göre 7 kat daha fazla olduğu bulunmuştur.<sup>49</sup>

### 2.7.2.3. Psoriasisde İmmunmodülatör Olarak Östrojen

Th1 ve Th17 hücreleri psoriasis immunpatogenezinde kritik rol oynamaktadır. Psoriatik lezyonlarda Th1 ve Th17 hücreleri çok sayıda bulunur ve IL-17, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve IL-22 gibi inflamatuvar sitokinler salgırlar. Bu sitokinler keratinositler üzerindeki inflamatuvar döngüye aracılık etmektedir. Östrojen antiinflamatuvar etkisini lenf nodlarında Th1 ve Th17 hücre gelişimini inhibe ederek göstermektedir.<sup>90</sup> Östradiolün Th1 ve Th17 sitokinlerinden olan IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve IL-17'yi inhibe ettiği fare çalışmalarında gösterilmiştir.<sup>91-93</sup>

Th2 hücreleri, IL-4 ve IL-13 aracılığı ile Th1 ve Th17 aktivitelerini baskılayabilmektedir. Th2 hücrelerinin psoriatik lezyonlarda azalması sonucu bu baskılanma ortadan kalkmaktadır.<sup>94</sup> İlginç olarak östradiolün gebelik sırasında Th2 tarafından üretilen antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini stimüle ettiği gösterilmiştir.<sup>95</sup>

Regülatuar T hücreleri (Tregs) immuntoleransı sağlayan, Th1 ve Th17 hücrelerinin aktivitelerini düzenleyen bir T hücre alt grubudur. Psoriasis hastalarında bu hücrelerin hem sayıları hem de aktiviteleri azalmıştır.<sup>96,97</sup> Gebelik sırasında Treg hücrelerinin oranındaki artış, östradiol miktarının artması ile ilişkilidir. Bundan dolayı östrojenin yüksek seviyelerinin Treg hücrelerinin üretimini arttırdığı ve gebelerde immun fonksiyonları etkilediği düşünülmektedir.<sup>98</sup>

Östrojenin psoriatik lezyonlardaki inflamasyon üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda, nötrofillerin, T hücrelerin, keratinositler tarafından üretilen bazı kemokinlerin (CXCL8, CXCL10 ve CCL5) üretimini azalttığı, IL-12 sekresyonunu suprese ettiği ortaya koyulmuştur. Dendritik hücrelerden antiinflamatuvar etkili IL-10 üretimini artırması da östrojenin derideki etkileri arasında saptanmıştır.<sup>72</sup>

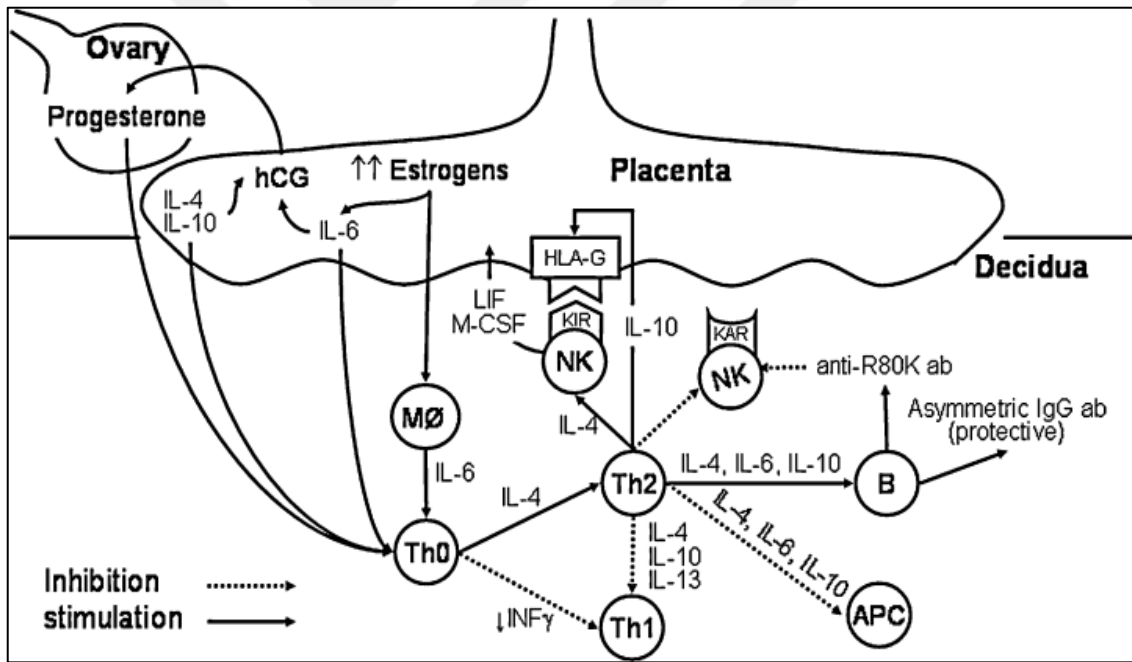
Östrojenin düşük seviyeleri ve gebelik sırasındaki yüksek seviyeleri immun sistem üzerinde bifazik etkilere sahiptir. Gebe olmayan kadınlarda östradiol T hücrelerinden IFN- $\gamma$  üretimini stimüle ederken, gebelik sırasındaki yüksek östradiol ve östriol seviyeleri T hücrelerinden TNF- $\alpha$  üretimini baskılamaktadır.<sup>99</sup> Bir çalışmada östradiolün gebelik sırasındaki yüksek değerlerinde Th1 ve Th17 hücreleri azaltırken, periferal immun sistemde Treg ve Th2 hücrelerini artırdığı gösterilmiştir.<sup>100</sup> Östrojenin bu

immunomodulator etkilerinin gebelik sırasında psoriasisin gerilemesine neden olduğu düşünülmektedir.

Östrojen aynı zamanda psoriasis lezyonlarında oksidatif stresi azaltmaktadır. Oksidatif stres psoriasis patogenezinde anahtar faktörlerden biri olarak bilinmektedir.<sup>101</sup>

Çalışmalarda psoriasis hastalarında plazma lipid peroksidasyon markerlarının arttığı, antioksidan seviyelerinin azaldığı bulunmuştur.<sup>102-104</sup>

Literatürdeki çalışmalara baktığımızda östradiol ve östriolün antioksidan etkilerinin olduğu, dolaşımdaki reaktif oksijen radikallerinin (ROS) östradiol seviyeleri ile yakından ilişkili olduğu görülmektedir.<sup>105,106</sup> Östrojen antioksidan proteinlerin üretimi için gerekli mRNA ekspresyonunu arttırmaktadır.<sup>107</sup> Bütün bu veriler eşliğinde, östrojenin ROS üretimini azaltması ve antioksidan enzimlerin gen ekspresyonunu artırması yoluyla, psoriasis iyileşmesine katkı sağladığı düşünülmektedir (Şekil 2).<sup>108</sup>



Şekil 2: Östrojenin immün sistem üzerindeki etkileri<sup>108</sup>

#### 2.7.2.4. Psoriasisde Keratinositler Üzerinde Östrojenin Etkileri

Epidermal keratinositlerde hiperplazi ve farklılaşma psoriatik lezyonların klasik bulgularındandır. Literatürde östrojenin keratinosit proliferasyonuna etkilerini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Kanda ve arkadaşları östradiolün siklin D2 ekspresyonu yolu ile keratinosit proliferasyonu arttırdığını göstermişlerdir.<sup>109</sup> Psoriasis epidermal

hiperplazi ile karakterize olduğundan, östrojenin keratinositler üzerindeki bu stimulatuar etkisinin gebelik sırasında bazı hastalarda psoriasis lezyonlarını açıklamaktadır.<sup>109</sup>

Psoriasis etyolojisine bakıldığında bir diğer önemli faktör epidermal bariyer fonksiyonunun bozulmasıdır.<sup>110</sup> Bazı hayvan çalışmalarında östrojenin deri bariyer fonksiyonunda rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>111</sup>

Psoriasisde keratinositler, dendritik hücrelerden ve T hücrelerinden proinflamatuvar sitokin salınımından sorumludur. Östradiol keratinositlerden sitokin ve kemokin salınımını etkilemektedir. Bir çalışmada travma ve hemoraji sonrası keratinositlerden IL-6 ile TNF- $\alpha$  üretiminin östrojen aracılığı ile engellediği gösterilmiştir.<sup>112</sup>

Bu çalışmaların hepsi birlikte değerlendirildiğinde psoriasis patogenezinde östrojenin keratinositleri her iki yönlü de etkilediği görülmektedir. Keratinosit proliferasyonu psoriasis alevlenmesine yol açarken, keratinositlerden kemokin salınımının inhibisyonu ve epidermal bariyer fonksiyonlarının artışı, lezyonların gerilemesine katkı sağlamaktadır.<sup>78</sup>

#### **2.7.2.5. Östrojen ve Psoriasisde Anjiogenez**

Psoriatik deride anjiogenez artmıştır ve bu durum psoriatik lezyonlarda keratinositlerin lenfositler tarafından infiltrasyonunun artışına yol açmaktadır.<sup>113</sup> Yine psoriasis sırasında keratinositlerden vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) salınımı artmıştır. Bu mekanizmadan dolayı paklitaksel gibi anti-anjiogenik ilaçlardan psoriasis hastaları fayda görmektedir.<sup>114</sup>

Östrojen; fibroblast büyüme faktörü (FGF), VEGF ve nitrik oksit (NO) gibi pro-anjiogenik faktörlerin salınımını arttırmaktadır.<sup>115</sup> Östrojenin bu proanjiogenik etkileri keratinosit proliferasyonunu arttırmakta ve psoriasis patogenezinde katkı sağlamaktadır.<sup>78</sup> Bu da östrojenin düşük miktarlarda psoriasis lezyonlarını artırma mekanizmasını açıklamaktadır.

#### **2.7.3. Emzirme ve Postpartum Dönemde Görülen Hormonal Değişiklikler ve Psoriasisle İlişkisi**

Laktogenez için gerekli olan faktörler, tamamen gelişmiş bir meme bezi, östrojen ile progesteronun azalması ve süt yapımı için gerekli hormon olan prolaktinin salınımıdır. Prolaktin süt yapımı ve sütün kanal sistemine salgısından sorumludur ve hipofiz bezinden salınır. Prolaktin seviyeleri gebeliğin 8. haftasından itibaren artmaya başlayarak normal

düzeyi olan 10-25 ng/ml'den daha yüksek konsantrasyonlara ve termde en üst düzeyi olan 200-400 ng/ml'ye erişir. Bu artış östrojen seviyesindeki artışa paraleldir. Östrojen ve progesteron gebelik süresince meme bezlerinin gelişimi için mutlak gerekli olmakla birlikte her iki hormonda sütün sekresyonunu inhibe edici özelliğe sahiptir.<sup>116</sup>

Prolaktin gebelik boyunca gittikçe artan miktarlarda sekrete edilir, gebelikteki yüksek östradiol seviyeleri, plazma prolaktin seviyesindeki artıştan sorumludur. Hipofizden prolaktin sentez ve salınımını östrojenler stimüle ederler.<sup>116</sup>

Plasentanın ayrılmasından sonra plazma östrojenleri düşer, sonuçta emziren ve emzirmeyen kadında prolaktin seviyeleri de azalır. Prolaktin düzeyi emziren kadında postpartum ilk haftada yaklaşık %50 azalır. Doğum sonrası 2-3 aya kadar bazal seviyesi 40-50 ng/ml düzeyine iner ve her emzirme periyodunda dopamin inhibisyonu ortadan kalkar, prolaktin 20-40 dakikada pik yapar. Yaklaşık 1 saat süreyle prolaktin sekresyonu 20- 40 kat artar ve 3-4 saatte bazal değerlerine döner. Bu prolaktinde gelecek emzirme periyoduna kadar sütün oluşumunu sağlar. Emzirme periyodu 16-24 saatten daha fazlaysa plazma prolaktin seviyesinde anlamlı düşüş olur. Bu nedenle prolaktin seviyesini korumak için sık sık emzirme tavsiye edilir.<sup>116</sup>

Seks hormonlarından prolaktin immun yanıtın etkilenmesinde önemli bir role sahiptir. Hücreler üzerinde immun stimulatuar etki ile otoimmunitiyi artırarak etki göstermektedir. B hücre toleransını antijenlere ve mitojenlere olan cevabını uyararak artırır ve immun globulin, sitokin ve antikor üretimini arttırmaktadır. Hiperprolaktinemisi olan hastaların bazıları psoriasis ile prezente olabilmektedir.<sup>117</sup> Literatürde prolaktin seviyesi ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Carreras ve arkadaşlarının<sup>118</sup> yaptığı bir çalışmada, serum prolaktin seviyelerini düşüren bir ajan olan topikal takalsitol tedavisi ile psoriasis lezyonlarında gerileme olduğu saptanmış ve serum prolaktin seviyeleri ile PAŞI skorlarının korele olduğu gösterilmiştir.

#### **2.7.4. Menapoz Dönemindeki Hormonal ve İmmun Değişiklikler ve Psoriasisle İlişkisi**

Perimenapozal dönemde birçok farklı hormonal değişiklik ortaya çıkmaktadır. Hormonal durumdaki bu değişiklikler, gebelik ya da menstürasyona benzer şekilde psoriasisin doğal seyrini etkilemektedir.<sup>72,119</sup> Menapoza geçiş dönemi menstürel siklusun sonlanması ile başlar ve ovaryan inhibe edici hormonların üretiminde azalma görülür.<sup>120</sup>



Menstrüel siklusun erken foliküler fazında FSH seviyelerinde hafifçe yükselme görülür ancak bu yükselme fazı dalgalı seyretmektedir. FSH seviyesi geç perimenapozal ve postmenapozal döneme kadar kademeli olarak yükselmekte iken östrojen ve progesteron seviyeleri azalmakta, menapoz dönemine ulaşıldığında ise LH seviyesi artmaktadır. Postmenapozal periyod erken ve geç faz olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bu dönemlerin ayrılması östrojen üretiminin önemli derecede azalması ile belirlenmekte olup, tüm menapoz döneminde hipogonadizm ve FSH seviyesinde artış görülmektedir.<sup>121</sup>

Menapoz sonrasında en yüksek konsantrasyonda bulunan östrojen östrondur. Menapoz öncesi baskın olan östrojen ise östradioldür. Reprodüktif ve nonreprodüktif dokularda östrojenik etkilerin çoğundan östradiol sorumludur.<sup>122</sup>

Menapoz sırasında östrojenin azalmasının ilk olarak bu dönemde psoriasis lezyonu ortaya çıkmasından ya da menapoz döneminde psoriasis alevlenmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Azalmış östrojen seviyelerinin, Th1 aracılı immun yanıtın baskılanmasını azalttığı, bunun da psoriasis patogenezinin katkı sağladığı öne sürülmektedir. Kanda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada estradiolün IL-12 ve TNF- $\alpha$  üretimini inhibe ettiği, Th1 aracılı immun yanıtı baskıladığı ve antiinflamatuvar etkili IL-10 seviyesini arttırdığı gösterilmiştir. Bundan dolayı postmenapozal kadınlarda östrojen konsantrasyonlarındaki azalmanın psoriasis alevlenmesine katkı sağladığı düşünülmektedir.<sup>72</sup>

## **2.8. Gebelikte Psoriasis Tedavisi**

Kronik hastalıkları olan gebe kadınların tedavi seçimleri yapılırken hem fetüs hem de annenin iyilik hali göz önünde bulundurulmalıdır. Dermatologlar gebelik ve doğum açısından göreceli olarak daha az deneyime sahip olduklarından fetüsa zarar vermek korkusu içerisinde konservatif bir tedavi yaklaşımı seçebilirler. Bununla birlikte anne açısından da hastalık kontrolü oldukça önemlidir.<sup>123</sup>

Şiddetli psoriasis, inflamatuvar barsak hastalığı ve romatoid artrit benzer şekilde sistemik inflamasyonla ilişkilidir ve bu hastalıklarda olduğu gibi bebekte düşük doğum ağırlığı veya erken doğum gibi artmış obstetrik komplikasyonlar görülebilmektedir. Literatürde gebelik sırasındaki sistemik tedaviler ile ilgili veriler çoğunlukla gastroenteroloji ve romatoloji kaynaklarından gelmektedir. Agresif bir sistemik tedavi yaklaşımı ile komplikasyonların kontrol altında tutulup tutulamayacağı bilinmese de,

psoriasis olan hamile kadınların tedavisinde bu kar ve zarar dengesi göz önünde tutulmalıdır.<sup>123</sup>

Gebelik döneminde psoriasis tedavi ajanlarına karşı potansiyel problem doğabileceği unutulmamalıdır ve özellikle sistemik tedavi endikasyonu doğduğunda potansiyel riskler hastaya anlatılmalı ve onamı alındıktan sonra tedaviye başlanmalıdır. Doğurgan çağda ve korunmayan kadın hastada konsepsiyonun ne zaman gerçekleşeceği tahmin edilemeyeceğinden ve birçok ilaca ait riskler özellikle ilk trimestirde yüksek olduğundan bu döneme özellikle dikkat edilmelidir. Topikal yüksek potentli steroidler ve topikal kalsipotriol kullanımı bu dönemde önerilmezken özellikle 3. trimestirden itibaren kullanılabilirler ancak kalsipotriol ve kalsipotrienin topikal olarak emilimi az olsa da güvenliği ile ilgili veri bulunmadığından kullanımı konusunda çekinceler vardır.<sup>124,125</sup>

Teratojenik etkisi iyi bilinen retinodlerin gerek topikal gerekse sistemik kullanımı gebeliğin hiçbir döneminde ve laktasyon döneminde önerilmez. Mutajenik, teratojenik ve abortojenik olan metotreksatta hem gebelik hem de laktasyon döneminde kaçınılması gereken ajanlardan biridir. Psoralen + ultraviyole A (PUVA) tedavisi de mutajenik potansiyeli nedeniyle hem gebelik hem de laktasyon döneminde tercih edilmemelidir. Ancak topikal PUVA tedavisinin özellikle 3. trimestirden itibaren göreceli olarak daha güvenli olabileceği ileri sürülmektedir.<sup>126</sup> Bu dönemlerde topikal tedaviden sonra en uygun tedavi ultraviyole B (UVB) fototerapisidir. Ancak UVB fototerapisine yanıt alınamayan durumlarda ve özellikle 3. trimestirde görülen impetigo herpetiformis tablosu varlığında sistemik kortikosteroidler kullanılabilir. Bununla birlikte sistemik kortikosteroidlerin ilk trimestirda kullanılması durumunda yarık damak/dudak tablosu, diğer dönemlerde de düşük doğum ağırlığı ve büyüme gelişme geriliği yapabileceği unutulmamalıdır.<sup>127</sup> Ayrıca tedavi kesilirken rebound tablosu da gelişebilmektedir.<sup>125</sup> Laktasyon döneminde kullanılırken yarı ömrü nedeniyle alımından 4 saat sonrasına kadar emzirmeden kaçınılması gerekir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) gebelik C kategorisinde olmasına rağmen siklosporin dirençli olgularda gebelik döneminde kullanılabilir diğer bir seçenektir. Teratojen değildir ancak transplant olgularında düşük doğum ağırlığı ve prematürite ile ilişkili bulunmuştur.<sup>128</sup> Laktasyon döneminde süte geçiş oranı değişkenlik gösterdiğinden kullanımı önerilmez (125). Gebelik ve laktasyonda anti-tümör nekroz faktörü kullanımına dair literatürde farklı öneriler bulunmaktadır. FDA gebelik B kategorisinde olmalarına rağmen VACTERL (vertebral anomali, anal atrezi, kardiyak

anomaliler, trakeaözofagial fistül, özofagial atrezi, renal anomaliler, ekstremiteler (örneğin, anomaliler) gibi anomalilerin görüldüğü vaka bildirileri vardır. Bununla birlikte kesin bir kanıya varmak için elde edilen veriler henüz yeterli düzeyde değildir.<sup>129</sup> Monoklonal antikor yapısında ve uzun yarılanma ömürlü biyolojiklerin 16. haftadan itibaren plasentadan geçtiği bilinmektedir. Gebeliğin son trimesterinde bu grup tedavilerin kullanımından kaçınılmalı ve tercihen füzyon proteini olan ve kısa yarı ömürlü olan sertolizumab tercih edilmelidir.<sup>130,131</sup> Biyolojik kullanılan gebelerden doğan bebeklerde canlı aşılardan kaçınılmalıdır.<sup>131</sup> Biyolojik ajanların laktasyonda kullanımı orta derecede güvenli olarak kabul edilmektedir.<sup>132</sup>

Literatürde psoriasisın farklı hormonal dönemlerle olan ilişkisini inceleyen çalışmaların sonuçlarının çelişkili olması ve ülkemizde bu konuda yapılmış bir çalışma olmaması nedeniyle psoriasis ile başta gebelik olmak üzere menarş, menapoz gibi farklı hormonal değişim dönemleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Grubu**

Çalışma grubu Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniği'ne Mayıs 2019- Temmuz 2020 tarihleri arasında başvuran, psoriasis tanısı alan ve çalışmaya katılmayı (kendisi ve/veya ailesi tarafından) kabul eden 10 yaşın üzerindeki kadın hastalardan oluşturuldu. Bu sürenin bir kısmı Covid pandemi sürecini kapsadığı için hasta sayısı beklenen düzeye ulaşmadı. Kontrol grubu oluşturulmadı. Çalışma öncesinde Kocaeli Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Etik kurul no:2019/161).

Tüm katılımcılara bilgilendirilmiş onam formu okutularak imzalatıldı (Form 1). Değerlendirilen toplam 120 kadın hasta; yaş, aile öyküsü, ilaç kullanımı, medeni durumunun yanısıra i) menarş döneminde, ii) öykü varsa gebelik, postpartum (doğum sonrası plasentanın çıkışını takiben başlayan 6-8 haftalık süreç) ve emzirme döneminde ve ayrıca iii) öykü varsa menapoz döneminde psoriasis lezyonlarının durumu açısından sorgulandı.

Psoriasisle gebelik ilişkisi, gebelik öncesi psoriasis öyküsü olan 40 hasta ile çalışma sırasında gebe olan 1 hastanın katılımıyla toplam 41 hastada değerlendirildi.

#### **3.2. Çalışma Planı**

Değerlendirmeye alınan tüm hastalarda şu parametreler araştırıldı:

1. Hastanın yaş, meslek, boy, kilo özellikleri,
2. Psoriasis başlangıç yaşı, aile öyküsü,
3. Menarş yaşı,
4. Hastalığı menarş öncesi başlayanlarda menarş döneminde psoriasis lezyonlarının durumu,
5. Gebe olup olmadığı,
6. Daha önceki gebelik/gebeliklerin öyküsü,
7. Abortus- ölü doğum öyküsü,
8. Gebelik ile psoriasis başlangıcı arasında ilişki olup olmadığı,

9. Gebelik öncesi psoriasis öyküsü olanlarda gebelik sırasında psoriasis lezyonlarının durumu,
10. Gebelik sürecinde geçirilen enfeksiyonlar ve gebelikte ilaç kullanımı,
11. Gebelik sırasında psoriasis için tedavi gerekip gerekmediği,
12. Eklem bulguları olarak ağrı, şişlik, sabah tutukluğunun olup olmadığı,
13. Gebelik öncesi psoriatic artrit varsa gebelik/gebelikler döneminde eklem bulgularının (ağrı, şişlik, sabah tutukluğu) durumu,
14. Postpartum dönemde psoriasis lezyonlarının durumu,
15. Emzirme döneminde psoriasis lezyonlarının durumu,
16. Oral kontraseptif kullanım öyküsü ve kullanım sırasında psoriasis lezyonlarının durumu,
17. Öykü varsa menapoz yaşı ve menapoz ile hastalık başlangıcı arasındaki ilişki ve menapoz döneminde lezyonlarının durumu soruldu.

Elde edilen bilgiler her hasta için ayrı formlara kaydedildi (Form 2). Ayrıca gebelik ve psoriasis ilişkisi değerlendirilen 41 hastanın bütün gebelikleri ayrı ayrı değerlendirildi. Gebelik sırasında lezyonlarında değişiklik olduğunu bildirenlere değişikliklerin hangi trimesterde ortaya çıktığı soruldu ve forma kaydedildi.

Çalışmaya katılan tüm hastaların saç, tırnak ve genital bölge dahil dermatolojik muayeneleri yapıldı.

### **3.3. İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 25.0 paket programı ile yapılmıştır. Sürekli (Nümerik) değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile, 2x2 kategorilerin olması durumunda Fisher'in Exact testi ile değerlendirilmiştir. Bağımlı iki gruptan elde edilen kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise McNemar testi kullanılmıştır. İki yönlü hipotezlerin testinde  $p < 0.05$  istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1.Genel Bulgular

#### 4.1.1. Tüm Hastaların Demografik Özellikleri ve Psoriasis ile İlgili Verileri

**Tablo 1: Değerlendirmeye katılan tüm hastaların yaş dağılımları ve psoriasis başlangıç yaşı**

<b>Tüm hastaların yaş dağılımı</b>	<b>n (120)</b>	<b>%</b>	<b>Ortalama yaş ± SS</b> 44.77 ± 15.33
10-19 yaş	8	6.7	
20-29 yaş	19	15.8	
30-39 yaş	16	13.3	
40-49 yaş	23	19.2	
50-59 yaş	31	25.8	
60 yaş ve üzeri	23	19.2	
<b>Hastalık başlangıç yaşı</b>			<b>Ortalama başlangıç yaşı ± SS</b> 29.38 ± 17.53
0-9 yaş	13	10.8	
10-19 yaş	31	25.8	
20-29 yaş	20	16.7	
30-39 yaş	17	14.2	
40-49 yaş	20	16.7	
50-59 yaş	15	12.5	
60 yaş ve üzeri	4	3.3	

Psoriasis tanılı, yazılı onamı kendisi veya ailesinden alınan 10 yaş ve üzeri 120 kadın hasta çalışmamıza kabul edildi. Tablo 1’de gösterildiği gibi hastaların demografik özellikleri incelendiğinde:

- Çalışma kapsamında değerlendirmeye alınan hastaların yaşları 13 ile 72 arasında değişmekteydi, yaş ortalamaları 44.77±15.33 idi.
- Psoriasisin ortalama başlangıç yaşı 29.38±17.53 idi. 18 yaş ve 18 yaş altında psoriasis lezyonları başlayan toplam 42(%35) hasta vardı. Bu hastaların tümünde hastalığın puberte öncesinde başladığı öğrenildi. Başlangıç yaş dağılımına bakıldığında, hastalık başlama yaşının en sık 10 ile 19 yaş arasında olduğu görüldü.
- Hastaların 91(%75.8)’i evli, 29(%24.2)’u bekardı. Hastalardan 73(%60.8)’ü ev hanımı, 7(%5.9)’si öğrenci idi ve 40 (%33.3)’ı bir işte çalışmaktaydı.

- Hastaların kilo ortalaması  $73.55 \pm 14.71$  idi. Hastaların boy ortalaması  $161.64 \pm 6.02$  olarak saptandı.
- Çalışma sırasında ve/veya öncesinde oral kontraseptif kullanım öyküsü olan  $9(\%7.5)$  hasta vardı.

**Tablo 2: Değerlendirilmeye katılan tüm hastaların aile öyküsü açısından değerlendirilmesi**

	<b>n(120)</b>	<b>%</b>
<b>Ailede psoriasis öyküsü</b>		
Yok	73	60.9
Anne/Baba	15	12.5
Kardeş	12	10.0
2. Kuşak	4	3.3
Uzak akraba	16	13.3

Psoriatik artrit  $21(\%17.5)$  hastada mevcuttu. Psoriasis aile öyküsü sorgulamasında  $47(\%39.1)$  hastanın ailesinde psoriasis olduğu öğrenildi (Tablo 2).

Daha önceden jeneralize püstüler psoriasis veya eritrodermik psoriasis tanısı olsa bile gebeliği sırasında impetigo herpetiformis, eritrodermik psoriasis atağı yaşayan hasta yoktu.

#### 4.1.2. Tüm Hasta Grubunda Gebelik ile İlgili Veriler

##### 4.1.2.1. Tüm Hasta Grubunda Psoriasis ve Gebelik Öyküsünün Değerlendirilmesi

**Tablo 3: Tüm hasta grubunda psoriasis ve gebelik öyküsü**

	<b>n (120)</b>	<b>%</b>	<b>Total Gebelik Sayısı</b>
Gebelik öyküsü yok	<b>29</b>	<b>24.2</b>	-
Gebelik öncesi psoriasis öyküsü olan	<b>41</b>	<b>34.2</b>	<b>100</b>
Gebelik öncesi psoriasis öyküsü olmayan	<b>50</b>	<b>41.6</b>	<b>123</b>

Çalışmaya katılan 120 hastanın  $29(\%24.2)$ 'unda gebelik öyküsü yoktu,  $91(\%75.8)$  hastada gebelik öyküsü bulunmaktaydı. Hastaların  $41(\%34.2)$ 'inde gebelik öncesi psoriasis öyküsü varken,  $50(\%41.6)$  hastada gebelik öncesi psoriasis öyküsü bulunmamaktaydı (Tablo 3). Gebelik öncesi psoriasis öyküsü olan hastalardan 1'i çalışma sırasında gebeydi. Gebelik öyküsü olan 91 hastanın toplam gebelik sayısı 223 olup bunlardan 100'ü gebelik öncesi psoriasis öyküsü olan hastaların toplam gebelik sayısı idi.

#### 4.1.2.2. Gebelik Öyküsü Olan Hasta Grubunda Gebelik Sayısı

**Tablo 4: Gebelik öyküsü olan hasta grubunda gebelik sayısı verileri**

	<b>n (91)</b>	<b>%</b>
1 gebelik	<b>21</b>	<b>23.1</b>
2 gebelik	<b>35</b>	<b>38.5</b>
3 gebelik	<b>19</b>	<b>20.9</b>
4 gebelik	<b>9</b>	<b>9.9</b>
5 gebelik	<b>3</b>	<b>3.3</b>
6 ve daha fazla gebelik	<b>4</b>	<b>4.3</b>

Bir gebelik geçiren 21(%23.1) hasta, iki gebelik geçiren 35(%38.5) hasta, üç gebelik geçiren 19(%20.9) hasta, dört ve daha fazla gebelik geçiren 16(%17.5) hasta saptandı. Hastalar geçirilmiş gebelik sayısına göre değerlendirildiğinde en yoğun hastanın 35 hasta ile 2 gebelik grubunda olduğu görüldü (Tablo 4).

#### 4.1.2.3. Abortus Verileri

**Tablo 5: Abortus verileri**

	<b>n (36)</b>	<b>%</b>
1 abortus	<b>22</b>	<b>61.2</b>
2 abortus	<b>7</b>	<b>19.4</b>
3 abortus	<b>5</b>	<b>13.9</b>
4 ve daha fazla abortus	<b>2</b>	<b>5.5</b>

Çalışmaya katılan hastaların 36(%30)'sında abortus öyküsü vardı ve 22(%61.2) hasta ile en çok bir abortus öyküsü olduğu görüldü (Tablo 5). Ayrıca hastaların 3(%2.5)'ünde ölü doğum öyküsü vardı. Gebelik öncesi psoriasis öyküsü olan 41 hastadan 16 (%39)'sında toplam 21 abortus öyküsü vardı. Gebelik öncesi psoriasis öyküsü olmayan 90 hastadan 20 (%40)'sinde abortus öyküsü vardı.

Gebelik sırasında 87(%72.5) hasta d vitamini, demir ve folik asit replasmanı dışında ek ilaç kullanmamıştı. Psoriasis dışı hastalıklar için sistemik tedavi alan 3(%2.5) hasta vardı. Abortus verileri tamamlanmayan gebelik olarak kabul edildiği için yaşanan gebelik sayılarına dahil edilmedi.



## 4.2. Psoriasis Gebelik İlişkisi

### 4.2.1. Gebelik İlişkisinin Değerlendirildiği Grubun Demografik Verileri

**Tablo 6: Gebelik ilişkisi değerlendirme grubunda yaş ve psoriasis başlangıç yaşı dağılımları**

Hastaların yaş dağılımı	n (41)	%	Ortalama ± SS 46.51 ± 12.4
10-19 yaş	-	-	
20-29 yaş	4	9.8	
30-39 yaş	9	22	
40-49 yaş	12	29.2	
50-59 yaş	9	22	
60 yaş ve üzeri	7	17.0	
Başlangıç yaşı			Ortalama ± SS 18.8 ± 10.2
0-9 yaş	5	12.2	
10-19 yaş	17	41.5	
20-29 yaş	8	19.5	
30-39 yaş	10	24.4	
40-49 yaş	1	2.4	
50-59 yaş	0	0	
60 yaş ve üzeri	0	0	

Psoriasis ve gebelik ilişkisi değerlendirme grubu; gebelik öncesi psoriasis ve çalışma öncesi geçirilmiş gebelik öyküsü olan 40 hasta ile çalışma sırasında gebelik ve psoriasis olan 1 hastanın katılımıyla toplam 41 hastadan oluşmaktadır. Bu hastada da psoriasis gebelik öncesinde başlamıştı.

Bu gruptaki hastaların yaşları 24 ile 70 yaş arasında değişmekteydi ve yaş ortalamaları 46.51±12.4' idi. Psoriasis başlangıç yaşı ortalama 18.8±10.2' idi ( Tablo 6).

**Tablo 7: Gebelik ilişkisinin değerlendirildiği grupta psoriasis aile öyküsü**

	n(41)	%
Ailede psoriasis öyküsü		
Yok	21	51.2
Anne/Baba	8	19.5
Kardeş	5	12.2
2. Kuşak	1	2.5
Uzak akraba	6	14.6

Psoriasis ve gebelik ilişkisini değerlendirme grubunu oluşturan 41 hastadan 9(%21.9)'unda psoriatik artrit öyküsü vardı. Ailede psoriasis öyküsü olan hasta sayısı ise

20 (%48.8) idi. Gebelik öncesi psoriasis öyküsü olmayan toplam 50 hastanın ise psoriasis başlangıç yaş ortalamaları  $44.38 \pm 11.46$  idi ve hastaların 13(%26)'ünün ailesinde psoriasis öyküsü vardı. Her iki grubu karşılaştırdığımızda, gebelik ve psoriasis ilişkisi incelenen hasta grubunun aile öyküsü, diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı ( $p=0.022$ ).

**Tablo 8: Gebelik ilişkisinin değerlendirildiği grupta gebelik sayısı**

	n=41,%	Toplam Gebelik Sayısı n=100	Toplam Abortus Sayısı n=16
1 gebelik	9(21.9)	9	1 abortus (12 hasta)
2 gebelik	18(43.9)	36	2 abortus (3 hasta)
3 gebelik	7(17.1)	21	3 abortus (1 hasta)
4 ve daha fazla gebelik	7(17.1)	34	

Bu grupta 41 hastanın toplam 100 gebelik öyküsü vardı. Ancak hastalardan birinde psoriasis 3.gebeliğinden önce başladığından değerlendirme toplam 98 gebelik üzerinden yapıldı. Dört ve daha fazla gebelik geçiren 7 hastanın toplam gebelik sayısı 34' idi. Çalışma grubunda 16 kişide toplam 21 abortus öyküsü vardı. (Tablo 8)

#### 4.2.2. Gebelik İlişkisinin Değerlendirildiği Grupta Gebeliğin Psoriasis Üzerine Etkisi

**Tablo 9: Gebelik ilişkisinin değerlendirildiği grupta yer alan hastaların tüm gebeliklerinde psoriasis lezyonlarının durumu**

	n (41)	%	Toplam gebelik sayısı n (98)	%
Değişiklik olmayan	24	58.5	77	78.6
Artan	10	24.4	13	13.3
Azalan	7	17.1	8	8.1

Çalışma grubunda, kaçınıcı gebelik olduğu farketmeksizin, 24(%58.5) hastanın geçirdiği toplam 77 (%78.6) gebelikte değişiklik olmadığı, 10(%24.4) hastanın geçirdiği toplam 13 (%13.3) gebelikte lezyonlarının arttığı, 7(%17.1) hastanın geçirdiği toplam 8 (%8.1) gebelikte lezyonlarının azaldığı öğrenildi (Tablo 9). Psoriasis tetikleyici faktör

olarak gebelik sırasında geçirilmiş enfeksiyonlar sorgulandığında 1(%0.8) hastada üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü öğrenildi.

Gebelik ilişkisinin değerlendirildiği grupta yer alan 16 hastada toplam 21 abortus öyküsü vardı. Onbeş hastada abortus sonrası lezyonlarda herhangi bir değişiklik olmazken 1 hasta lezyonlarında artış olduğunu bildirdi.

#### 4.2.2.1. Psoriasis Lezyonlarının Birinci, İkinci, Üçüncü ve Diğer Gebeliklerdeki Durumu

**Tablo 10: Psoriasis lezyonlarının birinci, ikinci, üçüncü ve diğer gebeliklerdeki durumu**

	<b>Birinci gebelik (n=40)</b>	<b>İkinci gebelik (n=31)</b>	<b>Üçüncü gebelik (n=14)</b>	<b>Diğer gebelikler (n=7)</b>	<b>p</b>
Değişiklik olmayan, n (%)	31(%77.5)	23(%74.2)	11(%78.6)	6(%85.7)	0.762
Artan, n (%)	5(%12.5)	5(%16.1)	3(%21.4)	0	
Azalan, n (%)	4(%10)	3(%9.7)	0	1(%14.3)	

Birinci gebeliklerinde psoriasis değişikliklerine bakılan toplam 40 hastadan, 31(%77.5)'inin lezyonlarında herhangi bir değişiklik olmamıştı. Birinci gebelik sırasında lezyonları artan 5(%12.5) hasta, lezyonlarında azalma olan 4(%10) hasta olduğu saptandı. İkinci gebelikleri değerlendirilen toplam 31 hastadan 23(%74.2)'ünün lezyonlarında değişiklik görülmezken, 5(%16.1)'inin lezyonlarında artış, 3(%9.7)'ünün lezyonlarında azalma olduğu öğrenildi. Üçüncü gebelikleri sırasında 11(%78.6) hasta lezyonlarında herhangi bir değişiklik olmadığını, 3(%21.4) hasta ise lezyonlarında artış olduğunu bildirdi. Üçüncü gebeliğinde lezyonları azalan hasta yoktu (Tablo 10).

Üçten fazla gebelik geçiren hastalar diğer gebelikler başlığı altında toplandı. Bu gebeliklerde psoriasis lezyonları açısından sorgulandıklarında 6 (%85.7) hastada değişiklik olmadığı, 1(%14.3) hastada ise lezyonların azaldığı öğrenildi. Gebelik öncesi psoriasis öyküsü olmayıp gebelik sırasında psoriasis başlayan hasta yoktu. Birinci, ikinci, üçüncü gebelikler sırasında oluşan değişiklikler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.762).

Bir hastanın ilk iki gebelik öncesi psoriasis öyküsü yoktu. Üçüncü gebelik öncesinde psoriasis şikayetleri başlayan hastanın bu gebeliğinde şikayetlerinin arttığı öğrenildi.

#### 4.2.2.2. Psoriasis Lezyonlarında Değişiklik Olan Hastaların Lezyonlarının Trimestirlere Göre Değerlendirilmesi

**Tablo 11: Psoriasis lezyonlarında oluşan değişikliklerin trimestirlere göre dağılımı**

	I. Trimestir		II. Trimestir		III. Trimestir	
	n	Gebelik Sayısı	n	Gebelik Sayısı	n	Gebelik Sayısı
<b>Artan (n=10)</b>	4	5	1	1	6	7
<b>Azalan (n=7)</b>	2	2	5	6	0	0

Psoriasis lezyonlarında değişiklik olan hastalarda farklı trimestirlere görülen değişiklikler ile ilgili verileri Tablo 11’de gösterilmiştir. Toplam 17 hastanın 21 gebeliğinde psoriasis lezyonlarında değişiklik olduğu öğrenildi.

Birinci trimestirde 4 (%23.5) kişinin toplam 5 gebeliğinde lezyonlarda artış görüldü. Bu artışlar hastalardan birinde ikinci gebeliğinde, ikisinde üçüncü gebeliğinde, bir kişinin ise hem birinci hem ikinci gebeliğindeydi. Birinci trimestirde 2(%11.8) hastanın toplam 2 gebeliğinde lezyonlarda azalma olduğu öğrenildi. Bu hastalardan biri birinci, diğeri dördüncü gebeliğindeydi.

İkinci trimestirde lezyonları artan 1(%5.9) hastanın toplam iki gebelik öyküsü vardı ve birinci gebeliği sırasında artış olduğu öğrenildi. İkinci, üçüncü ve diğerk gebeliklerinde ikinci trimestirde artış olan hasta görülmedi. İkinci trimestirde lezyonları azalan 5(%29.4) hastanın toplam 6 gebeliğinde azalma olduğu öğrenildi ve trimestirler arasında en çok azalan hasta sayısı bu grupta izlendi. Bu hastalardan 2’sinin birinci gebeliğinde, 2’sinin ikinci gebeliğinde, bir hastanın hem birinci hem ikinci gebeliğinde ikinci trimestirde azalma olduğu öğrenildi. Üçüncü ve diğerk gebeliklerin ikinci trimestirinde azalma olan hasta görülmedi.

Üçüncü trimestirde 6 (%35.3) kişinin toplam 7 gebeliğinde lezyonlarda artış görüldü. Bu artışlar sırasında hastalardan 3’ü birinci gebeliğinde, 3’ü ikinci gebeliğinde, 1 kişi ise üçüncü gebeliğindeydi. Üçüncü trimestirde şikayetleri azalan hasta izlenmedi. Hastalar arasında bir kişinin farklı gebeliklerinin birinde birinci, birinde üçüncü trimestirde lezyonlarında artış olduğu öğrenildi.

#### 4.2.2.3. Hastaların Kendi Gebeliklerindeki Değişikliklerin Birbiriyle Karşılaştırılması

Psoriasis ve gebelik ilişkisi değerlendirme grubunu oluşturan 41 hastadan 31'inde birden fazla gebelik öyküsü vardı. Bu hastaların gebelikleri kendi içinde karşılaştırıldığında 21(%67.7)'inin tüm gebeliklerinde psoriasis lezyonları benzer bir seyir göstermişti. Farklı gebeliklerinde psoriasis lezyonlarının durumu değişiklik gösteren hasta sayısı ise 10(%32.2)'du. Tüm gebeliklerinde psoriasis lezyonu azalan hasta sayısı 1, tüm gebeliklerinde psoriasis lezyonu artan hasta sayısı 3'dü. Tüm gebeliklerinde psoriasis lezyonlarında değişiklik görülmeyen hasta sayısı ise 17 (%54.8) idi.

Çalışmaya katılan hastalardan 2'si, birinci ve ikinci gebelik sırasında psoriasis semptomlarında değişiklik olmadığını, üçüncü gebelik sırasında lezyonlarının arttığını belirtti.

Bir hasta ilk üç gebeliğinde psoriasis lezyonlarında değişiklik olmadığını, dördüncü gebeliği sırasında lezyonlarında azalma olduğunu belirtti.

İki hastadan ilk gebelik sırasında lezyonlarının arttığı, ikinci gebelikte psoriasisinin etkilenmediği öğrenildi. İki hasta da ilk gebeliklerinde değişiklik olmadığını, ikinci gebeliklerinde ise lezyonlarının arttığını belirtti. İlk gebeliklerinde değişiklik yokken, ikinci gebelik sırasında lezyonları azalan üç hasta saptandı. Farklı gebeliklerinde hem artma hem de azalma olduğunu bildiren hasta yoktu.

#### 4.2.2.4. Gebelik Sırasında Psoriasis Tedavisi İle İlgili Veriler

Hastalar gebelik sırasında psoriasis için başlanan ve devam ettirilen tedavileri açısından sorgulandıklarında, 39 (%95.2) hastanın gebelik sırasında psoriasis için herhangi bir tedavi almadığı öğrenildi. Bir hastada gebelik öncesi başlanan fototerapi tedavisine gebelik sırasında devam edildiği, bir hasta için de topikal kortikosteroid tedavisine gebelik sırasında şikayetlerinde artış olduğundan dolayı başlanıldığı öğrenildi (Tablo 12).

**Tablo 12: Hastaların gebelik sırasında psoriasis için aldıkları tedaviler**

	<b>n (41)</b>	<b>%</b>
Tedavi uygulanmayan	39	95.2
Fototerapi	1	2.4
Topikal kortikosteroid	1	2.4

#### 4.2.3. Psoriatik Artrit ile Gebelik İlişkisi

Çalışmaya katılan 120 hastadan 21(%17.5)'inde psoriatik artrit saptandı. Hastaların yaşları 18 ile 70 yaş arasında değişmekteydi ve ortalama yaşları  $46.7 \pm 14.4$ ' idi. Bu hastalardan 17(%14.1)'sinin geçirilmiş gebelik öyküsü vardı, ancak gebelik öncesi psoriatik artrit tanısı alan hasta sayısı 6(%5) idi. Bu hastalardan geçirdikleri gebeliklerde eklem bulgularında bir değişiklik olmadığı öğrenildi. Bir başka hasta ise daha önce artrit bulgusu yokken ikinci gebeliği sırasında eklem bulgularının ortaya çıktığını bildirdi. Gebelik sırasında eklem bulguları değerlendirilen 6 hasta ve eklem bulguları ilk olarak gebelik sırasında ortaya çıkan bir hasta ile toplam 7 hastanın gebelikler sırasındaki eklem bulguları verileri Tablo 13' de gösterildi. (Tablo 13)

**Tablo 13: Gebelik sırasındaki eklem bulgularının durumu**

	n (7)	%
<b>İlk gebelik sırasında eklem bulgularında değişiklik</b>		
Değişiklik olmadı	6	85.7
Artan	0	0
Azalan	0	0
<b>İkinci gebelik sırasında eklem bulgularında değişiklik</b>		
Değişiklik olmadı	4	57.1
Gebelik sırasında artrit bulguları oluştu	1	14.2
Artan	0	0
Azalan	0	0
<b>Üçüncü gebelik sırasında eklem bulgularında değişiklik</b>		
Değişiklik olmadı	3	42.8
Artan	0	0
Azalan	0	0
<b>Diğer gebelikler sırasında eklem bulgularında değişiklik</b>		
Değişiklik olmadı	2	28.5
Artan	0	0
Azalan	0	0

### 4.3.Psoriasis Diğer Hormonal Değişim Dönemleri İlişkisi

#### 4.3.1. Psoriasis ve Postpartum Dönem İlişkisi

**Tablo 14: Hastalarda postpartum dönemde psoriasis lezyonlarının durumu**

Postpartum dönemde psoriasis lezyonlarının durumu	n (43)	%
Değişiklik olmayan	34	79.0
Artan	9	21.0
Azalan	0	0

Hastalar postpartum dönemde, psoriasis lezyonlarının durumu hakkında sorgulandı. Çalışma sırasında gebe olan ve sonrasında doğum yapan bir hasta da doğum sonrası telefonla aranarak lezyonlarının durumu öğrenildi ve bu gruba dahil edildi. Ayrıca gebelik öncesi dönemde ve gebelik sürecinde psoriasis öyküsü olmayan iki hastadan lezyonların postpartum dönemde başladığı, emzirme döneminde de artarak devam ettiği öğrenildi. Hastalardan 34(%79)'ü bu süreçte lezyonlarında bir değişiklik olmadığını, 9(%21.0)'u doğum sonrasında şikayetlerinde alevlenme olduğu bildirdiler (Tablo 14). Bu dönemde lezyonlarında azalma olan hasta yoktu.

#### 4.3.2. Psoriasis Emzirme Dönemi İlişkisi

**Tablo 15: Hastalarda emzirme döneminde psoriasis lezyonlarının durumu**

Emzirme döneminde psoriasis lezyonlarının durumu	n (38)	%
Değişiklik olmayan	27	71
Artan	11	29
Azalan	0	0

Gebelik sonrası 43 kişiden alınan verilere göre emzirme öyküsü olmayan 5(%11.6) hasta vardı ve bu hastaların lezyonlarında herhangi bir değişiklik olmadığı öğrenildi.

Bebeğini emziren 38 hastadan 27(%71)'sinde herhangi bir değişiklik olmazken, 11(%29)'inde psoriasis lezyonlarında artış olduğu öğrenildi. Emzirme döneminde semptomlarında azalma olan hasta görülmedi (Tablo 15).

Beş hastada hem postpartum hem emzirme döneminde lezyonlarda artış görüldü. İki hastada postpartum dönemde lezyonlarında artış olduğu, emzirme döneminde değişiklik

olmadığı öğrenildi. Altı hastada ise postpartum dönemde psoriasis lezyonlarında değişiklik yokken emzirme döneminde artış görüldü.

#### 4.3.3. Psoriasis ile Menarş İlişkisi

Psoriasis lezyonları puberte öncesi başlayan 42 (%35) hasta vardı. Hastaların yaşları 13 ile 70 arasında değişmekteydi ve ortalama yaşları 34.4 idi. Bu hastalarda puberte başlangıç yaşı 11 ile 20 arasında değişmekte olup ortalama puberte başlangıç yaşı 13.4 idi. Hastalarda psoriasis başlangıç yaşları 1 ile 18 arasında değişmekte olup ortalama psoriasis başlangıç yaşı 10.3’ idi. Hastalarda pubertenin psoriasis başlangıcından ortalama 4.3 yıl sonra başladığı saptandı. Menarş ile psoriasis lezyonları aynı yaşta başlayan 1 hasta vardı. Bu hastalara menarş ile psoriasis lezyonları arasındaki ilişki sorulduğunda 28 (%66.7)’inde menarş ile psoriasis lezyonlarında değişiklik olmadığı, 10 (%23.8)’unda psoriasis lezyonlarında menarş ile artış olduğu, 4 (%9.5) hastada ise lezyonlarda menarş ile azalma olduğu öğrenildi (Tablo 16).

Menarş öncesi psoriasis başlayan ve gebelik yaşamış 21 hasta saptandı. Bu hastalarda her 2 dönemdeki psoriasis lezyonları karşılaştırıldığında hem menarş hem gebelik döneminde lezyonları artan 2 kişi saptandı ve bu hastaların postpartum ve emzirme dönemindeki durumları sorulduğunda postpartum dönemde de lezyonlarının arttığı öğrenildi. Menarş döneminde lezyonlarda değişiklik olmayıp gebelik döneminde artış görülen 3 kişi ve azalma görülen 3 kişi saptandı. Menarş döneminde lezyonları artıp gebelik ile lezyonları azalan hasta ya da menarş ile lezyonları azalıp gebelik ile lezyonları artan hasta saptanmadı.

**Tablo 16: Hastalarda menarş döneminde psoriasis lezyonlarının durumu**

Menarş ile psoriasisde değişiklik	n (42)	%
Değişiklik olmayan	28	66.7
Artan	10	23.8
Azalan	4	9.5

#### 4.3.4. Psoriasis ve Oral Kontraseptif (OKS) Kullanımı İlişkisi

Çalışma sırasında ve/veya öncesinde oral kontraseptif kullanım öyküsü olan 9(%7.5) hasta vardı. OKS kullanan 9 kişiden 7’sinde psoriasis lezyonlarında değişiklik olmazken, 2



hastanın psoriasis lezyonlarında ilaç kullanımını sırasında artış olduğu görüldü (Tablo 17). OKS kullanan hastalar arasında lezyonlarında azalma olan hasta saptanmadı.

**Tablo 17: OKS kullanımı ile psoriasis lezyonlarında değişiklik durumu**

	n(9)	%
Değişiklik olmayan	7	77.8
Artan	2	22.2
Azalan	0	0

#### 4.3.5. Psoriasis ve Menapoz İlişkisi

Çalışmaya alınan 43(%35.8) katılımcı menopoz döneminde idi. Hastaların yaşları 45 ile 72 arasındaydı ve yaş ortalamaları  $58.2 \pm 6.9$ ' du. Psoriasis başlangıç yaşları ortalama  $40.7 \pm 16.5$ ' idi. Bu kişilerin menopoz süreleri 1 ile 32 yıl arasındaydı ve ortalama olarak  $9.98 \pm 7.48$ ' di. Menapoz dönemindeki hastalar, hormon replasman tedavisi (HRT) kullanım öyküsü açısından sorgulandıklarında HRT almadıkları öğrenildi.

Menapoz öncesi psoriasis başlayan 24(%20) hastanın yaş aralığı 45 ile 72 arasındaydı ve yaş ortalamaları  $58 \pm 6.9$ ' di. Ortalama psoriasis başlangıç yaşları  $30.67 \pm 15.1$ , ortalama menopoz süreleri ise  $8.5 \pm 7.2$ ' du. Menapoz ile psoriasis başlangıcı arasındaki yıl aralığı 1 ile 52 arasındaydı ve ortalama  $18.8 \pm 14.1$  olarak saptandı. Bu hastaların menopoz ile 15 (%62.5)' inde lezyonlarında değişiklik olmadığı, 9(%37.5) ' unda ise lezyonlarda artış olduğu saptandı (Tablo 18).

Hastalığı menopoz sonrası başlayan 19(%15.8) hastanın, yaş aralığı 47 ile 72 arasındaydı ve ortalama  $58.6 \pm 7$  idi. Psoriasis başlangıç yaşı ortalama  $58.6 \pm 6.4$ , ortalama menopoz süreleri ise  $11.8 \pm 7.4$  olarak saptandı. Menapoz ile psoriasis başlangıcı arasındaki yıl aralığı 0 ile 22 arasında değişmekteydi ve ortalama olarak psoriasisin menopoz başlangıcından 6.5 yıl sonra ortaya çıktığı görüldü.

Hastalığı menarş öncesi başlamış ve menapoza girmiş 7 (%5.8) hasta vardı. Bu hastalardan 1' inde psoriasis lezyonları hem menarş hem menopoz döneminde artmıştı. İki hastada menarş döneminde psoriasis lezyonlarında değişiklik yokken menopoz döneminde artış olduğu öğrenildi. Dört hasta ise hem menarş hem menopoz dönemlerinde psoriasis lezyonlarında değişiklik olmadığını bildirdi.

**Tablo 18: Hastalarda psoriasis ile menapoz ilişkisi**

	<b>n (24)</b>	<b>%</b>
Değişiklik olmayan	15	62.5
Artan	9	37.5
Azalan	0	0

Menapoza girmiş hastalardan psoriasis gebelik öncesi başlayan ve gebelik yaşamış hasta sayısı 40 (%33.3) idi. Bu hastalarda menapoz ile gebelikteki psoriasis lezyonlarının durumu karşılaştırıldığında 33 (%82.5)'ünde her 2 dönemde de bir değişiklik olmamıştı. Gebeliğinde lezyonları artan 3 hastada menapoz döneminde değişiklik görülmediği, menapoz döneminde lezyonları artan 4 kişide ise gebelik döneminde lezyonlarda değişiklik olmadığı saptandı.

## 5. TARTIŞMA

Psoriasis patogenezi kompleks ve dinamik bir süreç olup hastalık gelişimini tetikleyen birçok faktör arasında hormonal etkilerden de bahsedilmektedir. Yapılan çalışmalarda kadın hormonlarının deride biyolojik ve immunolojik değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir.<sup>72</sup> Kadın seks hormonlarının psoriasis patogenezindeki olası rollerinden dolayı gebelik, menstürasyon, menapoz ile psoriasis seyri etkilenebilmektedir.<sup>8,72</sup> Biz de çalışmamızda bu hormonal değişim dönemlerinin psoriasis üzerine olan olası etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza, polikliniğimize başvuran 10 yaş üzeri kadın psoriasis hastalarından oluşan 120 hasta dahil edildi ve bu hastaların yaşamlarındaki değişik hormonal dönemlerdeki psoriasis durumu değerlendirildi. Değerlendirilen hastaların yaşları 13 ile 72 arasında değişmekteydi ve hastalarda psoriasis başlangıç yaş ortalaması  $29.38 \pm 17.53$  olup mevcut literatür bilgileriyle uyumluydu.<sup>133</sup> Hastalık başlangıç yaş dağılımlarına bakıldığında en yoğun başlangıç yaş grubunun 10-19 yaşları arasında olduğu görüldü. Literatür verilerine bakıldığında kadınlarda psoriasis başlangıç yaşının adolesan ve menapoz döneminde pik yaptığı bildirilirken,<sup>134</sup> bizim hastalarımızda en yoğun psoriasis başlangıç yaşının adolesan yaş aralığında olduğu saptandı. Çalışmamızda 18 yaş ve 18 yaş altında psoriasis lezyonları başlayan toplam 42 (%35) hasta olup bu veriler literatür bilgileriyle uyumlu idi. Yine yapılan bir çalışmada bizim verilerimizle uyumlu olarak psoriasis lezyonlarının hastaların yaklaşık üçte birinde 18 yaşından önce başladığı gösterilmiştir.<sup>73</sup>

Psoriasisin gebelikteki durumunu değerlendirdiğimiz grubu oluşturan 41 hastanın psoriasis başlangıç yaş ortalaması  $18.8 \pm 10.2$  olarak saptandı ve bu hastaların %48.8'inde ailesinde psoriasis öyküsü vardı. Gebelik öncesi psoriasis öyküsü olmayan toplam 50 hastanın ise psoriasis başlangıç yaş ortalamaları  $44.38 \pm 11.46$  idi ve hastaların 13(%26) 'ünde ailesinde psoriasis öyküsü olduğu öğrenildi. Her iki grubu karşılaştırdığımızda, gebelik ve psoriasis ilişkisi incelenen hasta grubunun psoriasis başlangıç yaşının, diğer gruba göre 26 yıl daha erken olduğu görüldü. Yine aynı grupta aile öyküsü istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı ( $p=0.022$ ). Bu sonuçlar literatürdeki hastalığın erken yaşta başladığı kişilerin ailesinde psoriasis öyküsünün daha fazla pozitif olduğu bilgisi ile uyumluydu.<sup>73</sup>

Çalışmamızda gebelik sırasında oluşan değişiklikler ile ilgili verileri elde ettiğimiz psoriasisli gebelik öncesi başlayan 41 hastanın toplam 100 gebelik öyküsü olmasına rağmen hastalardan birinde psoriasis 3. gebeliğinden önce başladığından değerlendirme toplam 98 gebelik üzerinden yapıldı. Hastaların abortus verileri de toplandı, ancak tamamlanmayan gebelik olarak kabul edildiği için hormonal değişikliklere maruz kalma süresinin kısalığından dolayı abortus verileri yaşanan gebeliklerin grubuna dahil edilmeyip ayrı değerlendirildi.

Gebelik ile psoriasis ilişkisi incelenen grupta, 24(%58.5) hasta gebeliklerinde lezyonlarında değişiklik olmadığını, 10(%24.4) 'u lezyonlarda artış olduğunu, 7(%17.1)'si ise lezyonlarda azalma olduğunu bildirdi. Lezyonlarında artış olan 10 hastada sistemik tedavi başlama ihtiyacı olmadığı, bir hastada gebelik öncesi başlanılan fototerapiye gebelik sırasında da devam edildiği öğrenildi. Gebelik sayısı üzerinden durum değerlendirildiğinde 98 gebelikten 77 (%78.6)'sinde bir değişiklik olmamıştı. Literatürde bizim çalışmamıza benzer şekilde yapılan, 100 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, hastaların 90'ından alınan verilere göre, 69(%76.7)'unda gebelik sırasında psoriasisde değişiklik izlendiği, bunların 57 (%63.3)'sinde iyileşme görüldüğü saptanmıştır.<sup>135</sup> Çalışmamızda hastaların çoğunluğu gebelik süresince lezyonlarında bir değişiklik olmadığını bildirdiler. Değişiklik olduğunu bildirenlerde de artış olanların sayısı azalma olanların sayısından fazla idi. Verilerimiz Boyd ve arkadaşlarının verileri ile uyumlu değildi. Çalışmamızda psoriasis lezyonları artan hastaların birinde, tetikleyici faktör olarak gebelik sırasında geçirilmiş enfeksiyon öyküsü vardı.

Gebeliğin etkilerini araştıran 9 çalışmanın sonuçlarının değerlendirdiği ve toplamda 1822 kadın hastayı içeren sistematik derlemede bizim çalışmamıza benzer şekilde hastaların çoğunluğunun (%44) lezyonlarında gebelik sırasında değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada hastaların %37'sinde iyileşme, %18'inde ise lezyonlarda kötüleşme olduğu bildirilmiştir.<sup>50</sup> Bizim çalışmamızda da bu sistematik derleme sonuçlarına benzer şekilde lezyonlarında değişiklik olmayan hasta sayısı daha fazlaydı, ancak lezyonlarında artış olanların sayısının azalma olanlara göre daha fazla olması sistematik derleme sonuçlarına zıttı. Raychaudhuri ve arkadaşlarının<sup>86</sup> yaptığı başka bir çalışmada hastaların %56'sında gebelik sırasında iyileşme, %26.4'ünde ise kötüleşme olduğu bildirilmiştir. Her 2 çalışmada bizimki gibi retrospektif çalışmalardı ve her iki çalışmada da lezyonlarda iyileşme olanların sayısı kötüleşme olanlardan fazlaydı. Murase

ve arkadaşları, gebelik ve postpartum periodda vücut yüzey alanı hesaplayarak, 47 gebe psoriasis hastası ile 27 gebe olmayan psoriasis hastasını karşılaştırmışlardır. Prospektif olarak yapılan bu ilk çalışmaya göre gebelik sırasında hastaların %55'inin iyileştiği, %21'inde herhangi bir değişiklik görülmediği, %23 'ünde kötüleşme, postpartum dönemde ise %65'inde kötüleşme, %9'unda iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir.<sup>49</sup> Prospektif olarak yapılan bu çalışmanın sonuçları bizim verilerimiz ile uyumlu değildi.

Östrojenin psoriasis üzerindeki etkileri birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Hastalığın farklı dönemlerdeki hücre tipleri ve bağışıklık cevabı, hastalık seyrinde östrojen maruziyeti zamanı, östrojen konsantrasyonu, östrojen reseptörlerinin ekspresyonundaki değişkenlikler sonucunda östrojenin psoriasis üzerinde hem pozitif hem de negatif etkileri bulunmaktadır.<sup>71</sup> Murase ve arkadaşları<sup>49</sup> yaptıkları çalışmada gebelikte östrojen seviyelerindeki artışın psoriasis lezyonlarının gerilemesiyle ilişkili olduğunu, özellikle östrojen/progesteron oranının psoriasis lezyonlarının gerilemesiyle korele olduğunu saptamışlardır. Bizim hastalarımızın yarısından fazlasında gebeliklerinde lezyonlarda bir değişiklik olmamıştı ve azalma beklenen düzeyde değildi. Bu hastaların lezyonlarında değişiklik görülmemesinin nedeninin gebeliklerinde östrojen seviyelerindeki artışın progesterona oranla göreceli olarak daha az olması ve dolayısıyla östrojen/progesteron oranının daha düşük olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Ayrıca daha önce yapılan çalışmalarda, gebelik sırasında iyileşme görülen psoriasis hastalarında HLA- Cw 0602 pozitifliği bildirilmiş olup, psoriasisde kötüleşme görülen hastalarda bu allel negatif olarak saptanmıştır.<sup>12</sup> Bizim hastalarımızda da beklenen oranda iyileşme olmaması veya lezyonlarında artış olması genetik bir farklılıktan da kaynaklanıyor olabilir.

Hastalarımız arasında, birden fazla gebelik öyküsü olan hastalarda, birinci, ikinci, üçüncü gebeliklerin, psoriasis lezyonları üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farka neden olmadığını saptadık ( $p=0.762$ ). Literatürde farklı gebeliklerin psoriasis üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda gebelik öncesinde psoriasis öyküsü olmayıp, ilk olarak gebelik sırasında psoriasis hastalığı başlayan hastamız yoktu. Bu durumun gebelikteki yüksek östrojen ile progesteron seviyelerinin psoriasis patogenezinde rol oynayan Th1 ve Th17 immun yanıtları üzerine olan baskılayıcı etkisinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda istatistiksel değerlendirme yapılabilecek sayıda hasta olmamasına rağmen değişiklik görülen hastalarda psoriasis lezyonlarında artışın özellikle 1. ve 3. trimestırda, azalmanın ise 2.trimestırda olduğu dikkat çekmekteydi. Murase ve arkadaşlarının<sup>49</sup> yaptığı çalışmada psoriasis vücut yüzey alanı tutulumundaki azalmanın özellikle gebeliğin 10.- 20. haftalar arasında olduğu gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda Murase ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarına benzer şekilde gebelik süresince lezyonlarında azalma olduğunu bildiren hastalarda azalmanın en çok ikinci trimestırda olduğunu saptadık. Lezyonları artan hastalarımızda ise, artışın en çok üçüncü trimestırda oluşu dikkat çekiciydi. Literatüre baktığımızda Marzi ve arkadaşlarının<sup>77</sup> yaptığı çalışmada gebeliğin üçüncü trimestırında periferik mononükleer hücrelerden IL-2 ve IFN- $\gamma$  üretiminin arttığı, IL-4 ve IL-10 üretiminde azalma olduğu bildirilmiştir. Bu sitokinlerin psoriasis patogenezinde rol oynaması ve gebelik sırasında meydana gelen immun modülasyon sonucu hastalarda klinik değişikliklerin ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Çalışmamıza katılan hastaların lezyonlarında üçüncü trimestırda görülen artışa gebelik sonlarına doğru ana östrojenin daha zayıf etkili olan östriol olmasının ve 3. trimestır sonuna doğru östrojen miktarının azalmasının da neden olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca gebelik sonunda azalan progesteronun Th1 immun yanıtı üzerindeki baskılayıcı etkisinin azalması da bu duruma neden olabilir.

Yine Murase ve arkadaşlarının<sup>49</sup> çalışmasında gebelik döneminde psoriasis lezyonlarında ortaya çıkan değişikliklerin sonraki gebeliklerde de benzer şekilde olduğu bildirilmiştir. Biz de hastalarımızdan 23 (%56,09)'ünde ilk gebeliklerinde psoriasis lezyonlarında varolan durumun sonraki gebeliklerinde de benzer şekilde olduğunu saptadık. Bulgularımız Murase ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile uyumluydu.

Çalışma grubumuzda abortus öyküsü olan 16 hastadan 1'sinde abortus sonrası psoriasis lezyonlarında artış olduğu öğrenildi. Yapılan bir çalışmada açıklanamayan rekürren spontan abortuslarda, Th17 oranının periferik kanda normal gebe kadınlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>136</sup> Hastamızda abortus sonrası lezyon artışına psoriasis patogenezinde de rol oynayan Th17 oranındaki artışın neden olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca literatür verilerine göre psoriasis hastalarında spontan abortus riski sağlıklı popülasyona göre 2.1 kat daha fazla bulunmuştur.<sup>137</sup> Çalışmamızda gebelik öncesi psoriasis öyküsü olan hastalarda abortus oranı %39 iken, gebelik öncesi psoriasis öyküsü

olmayan hastalardaki abortus oranları %40 dı. Çalışma sonuçlarımız bu veriyi desteklememektedir.

Çalışmamızda gebelik öncesinde psoriatik artrit tanısı olan 6 (%5) hasta vardı. Bu hastaların geçirdikleri gebeliklerinde eklem bulgularında bir değişiklik olmadığı ve psoriatik artrit için sistemik tedavi gerekmediği öğrenildi. Literatür verilerine baktığımızda, bir çalışmada, 103 gebe psoriatik artrit hastasının, gebelik sırasında %75’inde remisyon geliştiği ya da düşük hastalık aktivitesinde seyir gösterdiği bildirilmiştir. Aynı çalışma grubunda postpartum 6. aydaki hastalık aktivitesinin, postpartum 6. haftadaki hastalık aktivitesine göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır.<sup>138</sup> Bizim hastalarımızda psoriatik artriti olanların gebelikleri sırasında eklem bulgularına ek olarak psoriasis lezyonlarında da değişiklik olmadığı öğrenildi. Eklem bulgularında değişiklik görülmemesi mevcut literatür bulguları ile uyumlu saptandı. Bununla birlikte bir başka hastamızda psoriatik artrit gebelik sırasında başlamıştı.

Postpartum dönemde hastalarımızın çoğunluğunda (%79.0) psoriasis lezyonlarında değişiklik olmadığını saptadık. Murase ve arkadaşlarının<sup>49</sup> çalışmasında postpartum dönemde hastaların %9’unda iyileşme, %26’sında ise lezyonlarda değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Hastaların %65’inde ise alevlenme görüldüğü, lezyonların özellikle postpartum 6. haftada arttığı saptanmıştır. Murase ve arkadaşlarının sonuçlarıyla karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda postpartum dönemde lezyonlarında artış görülen hasta oranı (%21) daha düşüktü ancak postpartum dönemde lezyonlarında iyileşme olan hiç hasta yoktu. Gebelik döneminden önce psoriasis öyküsü olmayan iki hastada da hastalığın postpartum dönemde başladığını ve emzirme döneminde artarak devam ettiğini saptadık. Emzirme döneminde psoriasis lezyonu artan hasta sayısı ise 11(%29)’di. Literatür verilerine baktığımızda, yapılan bir çalışmada, gebelik ve emzirme dönemi dışındaki kadın ve erkek psoriasis hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre serum prolaktin seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu, bu yüksekliğin de hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>139</sup> Çalışmamızdaki hastalarda, psoriasis lezyonlarının ilk olarak postpartum dönemde ortaya çıkmasının ya da bu dönemde lezyonlarda artış olmasının prolaktin seviyesinin artışı ile ilişkili olabileceği gibi bu dönemdeki östrojen ve progesteron seviyelerinde azalmaya bağlı olabileceğini de düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki postpartum ve emzirme dönemi birlikte değerlendirildiğinde 2 hastada postpartum alevlenme izlenip emzirme döneminde değişiklik olmadığı; 6 hastada

postpartum dönemde değişiklik yokken emzirme döneminde artış olduğunu saptadık. Bu dönemlerde psoriasisın farklı seyir izlemesinin, hastaların serum prolaktin seviyelerindeki değişikliklere bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.<sup>140</sup> Yapılan bir çalışmada emzirme sürelerindeki değişikliklerin psoriatik riski değiştirmedeği gösterilmiştir. Çalışmamızda emzirme sürelerine ilişkin veri toplamadığımız için ilgili bir karşılaştırma yapamadık.<sup>73</sup>

Çalışmamızda puberte öncesinde psoriasis lezyonu olan toplam 42 hasta ve psoriasis hastalığı ile menarş dönemi aynı yıl başlayan 1 hasta vardı. Psoriasis menarş öncesi başlayan hastalarımızda menarş ile psoriasis başlangıç yaşı arasındaki sürenin ortalama 4.3 yıl olduğunu saptadık. Bu hastaların menarş ile birlikte %23.8'inde psoriasis semptomlarında artış olduğunu, çoğunluğunda (%66.7) ise lezyonlarda değişiklik olmadığını saptadık.

Seks hormonlarından özellikle östrojen perimenarşiyal dönemde artmaktadır ancak gebelikteki kadar immunsupresif etki oluşturabilecek miktara ulaşmamaktadır. Östrojen perimenarşiyal dönemdeki seviyesinde keratinosit proliferasyonunu uyarabilmektedir. Bu veriler menarş öncesinde psoriasis lezyonlarının artışını açıklayabilir.<sup>141</sup> Yine psoriasisde görülen epidermal hipertrofiye östrojenin bu etkileri katkı sağlamaktadır.<sup>142</sup> Literatürdeki bilgilere göre pubertenin psoriasis lezyonlarını kötüleştirdiği öne sürülmektedir ancak bizim çalışmamızda lezyonlarda değişiklik olmayan hasta sayısı daha fazla idi. Menarş ile gebelik dönemi değişikliklerini karşılaştırdığımız 21 hastadan 2'sinde hem menarş hem de gebelik döneminde lezyonlarının arttığını saptadık.

Literatürde düşük seviyelerde östrojenin immun sistemi stimule ettiği, yüksek seviyelerde östrojenin ise immun sistemi suprese ettiğini gösteren yayınlar vardır. Bir çalışmada yüksek doz östrojen içeren oral kontraseptif kullanan kadınlarda psoriasis semptomlarında iyileşme olduğu gösterilmiştir.<sup>8</sup> Ancak Vessy ve arkadaşlarının<sup>143</sup> yaptığı bir çalışmada 92 hastada, oral kontraseptiflerin psoriasis üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamız sırasında ve/veya öncesinde oral kontraseptif kullanım öyküsü olan 9 (%7.5) hastada da OKS kullanımı ile lezyonları azalan olmamıştı. Bulgularımız Vessey ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumluydu.

Postmenapozal dönemde hormon replasman tedavisi alan kadınlarda östrojen, stratum korneumun su tutma kapasitesini arttırarak epidermisin bariyer fonksiyonunu arttırmaktadır. Bazı çalışmalarda östrojenin stratum korneumdaki lipid bileşimini, yapısını ve organizasyonunu modüle ederek cilt bariyer homeostazisini arttırdığı, bunun da



psoriasis için koruyucu bir mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>144</sup> Çalışmamızda menapoz döneminde hormon replasman tedavisi alan hastamız olmadığı için bu konuda değerlendirme yapılamadı.

Menapoz döneminde östrojen seviyelerinin belirgin şekilde düştüğü gösterilmiştir.<sup>89</sup> Th2 yanıtının östrojen tarafından indüklendiği ve IL-4, IL-5 ve IL-10 seviyelerini artırdığı, androjenlerin ise Th1 yanıtını artırarak IL-2 seviyelerini artırdığı ve CD8+ T hücreleri aktive ettiği gösterilmiştir. Bu değişiklikler reproduktif yaşlarda ortaya çıkarken menapoz sonrası dönemde görülmezler.<sup>145</sup>

Psoriasisın değerlendirildiği bir çalışmada menapoz döneminde östrojen seviyelerindeki düşüşün psoriasis alevlenmesinde majör faktör olduğu ileri sürülmüştür.<sup>50</sup> Aynı çalışmada menapoz döneminde hastaların %48'inde alevlenme, sadece %2' sinde iyileşme olduğu ve %50'sinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir.<sup>8</sup> Bizim çalışmamızda 43 katılımcı menapoz döneminde idi. Bu hastalardan 24'ünde menapoz öncesi psoriasis öyküsü bulunmaktaydı. Hastaların 9 (%37.5)'unda menapoz ile lezyonlarında artış olduğu öğrenildi. Bu sonuç literatürdeki sonuçlarla karşılaştırıldığında daha az oranda olmakla birlikte çalışmamızda menapoz döneminde lezyonları gerileyen hasta olmaması da dikkat çekmekteydi.

Swanbeck ve arkadaşları<sup>146</sup>, geç başlangıçlı psoriasisın, kadın hastalarda erkek hastalara göre daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir ve menapoz dönemindeki hormonal değişikliklerin psoriasis gelişiminde potansiyel faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda daha önce psoriasis öyküsü olmayıp menapoz döneminde lezyonları ortaya çıkan hasta oranı %15.8 idi. Menapoz dönemindeki hormonal değişikliklerin psoriasis için potansiyel bir tetikleyici olması bu veriyi desteklemektedir. Hastalarımızda ortalama olarak psoriasisın başlangıcının menapoz başlangıcından ortalama olarak 6.5 yıl sonra olduğunu saptadık. Literatürde bununla ilgili bir veriye rastlamadık.

Genel olarak, tüm literatür verilerine bakıldığında, östrojenin yüksek seviyeleri immun yanıtta daha çok inhibitör etkilere yol açarken, düşük seviyeleri lezyonları stimüle edici etki göstermektedir.<sup>71, 147, 148</sup> Postmenapozal kadınlarda düşük östrojen seviyelerinin TNF- $\alpha$  üretimini stimüle ettiği bildirilmiştir. Bu da postmenapozal kadınlardaki psoriasis alevlenmelerini açıklamaktadır.<sup>145</sup>

Cemil ve arkadaşlarının<sup>149</sup> yaptığı çalışmada 47 erkek psoriasis hastası ile 20 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılarak serum seks hormonları seviyeleri ile PAŞI korelasyonu araştırılmış. Çalışmalarda östradiol seviyeleri ile PAŞI arasında ters korelasyon olduğu

saptanmış ve bu sonuçların psoriasis patogeneğinde erkek hastalarda dahil olmak üzere östrojenin rolünü destekler nitelikte olduğu yorumu yapılmıştır.

Literatür verilerine göre kronik bir hastalık olan psoriasisin hormonal değişiklikler tarafından etkilenebileceği hastalara anlatılmalıdır.<sup>150</sup> Psoriasis hastalarının yaklaşık yarısının kadın hastalardan oluşması, olguların çoğunlukla 40 yaşından önce semptom vermesi nedeniyle bu hastaların büyük çoğunluğunun gebe kalma potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır. Potansiyel fetal etkiler nedeniyle, hamilelikte psoriasisin tedavisi, hastalığın şiddetinin tedaviyi gerektirip gerektirmediği göz önünde bulundurularak ve mevcut en güvenli tedavi seçilerek planlanmalıdır.

Hormonlar ve psoriasis arasındaki olası ilişki nedeniyle, psoriasis tedavisinde östrojen ve/ veya progesteronun potansiyel kullanabileceği hipotezi öne sürülmektedir.<sup>72</sup> Ancak literatürde seks hormonlarının deri üzerine olan etkilerini araştıran birçok çalışma olmasına rağmen psoriasis tedavisinde ekzojen östrojen verilerek yapılan bir prospektif klinik çalışma bulunmamaktadır.

Bu bilgilere dayanarak östrojenin ve diğer hormonların psoriasis üzerindeki etkilerini araştırmak için daha fazla hayvan çalışmasına ve klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca östrojen ve SERM (selektif östrojen reseptör modülatörü)'in psoriasis tedavisinde potansiyel kullanımı da araştırmaya değer bir konudur.<sup>72, 151</sup>

Psoriasisli kadın hastalarda farklı hormonal dönemlerde hastalığın durumunu değerlendirdiğimiz çalışmamızın kısıtlı yönü verilerin geçmiş döneme ait olması ve bunların anket yoluyla derlenmesiydi. Aradan geçen süre hastaların o dönemlerde lezyonlarının durumunu tam olarak hatırlamalarını güçleştirmektedir. Bu nedenle hormonal etkileri tam olarak değerlendirebilmek için daha geniş hasta serilerinde ve prospektif olarak yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. SONUÇ

1. Çalışmamızda toplam 120 kadın hastanın farklı hormonal dönemlerdeki psoriasis lezyonlarının durumu anket yoluyla değerlendirildi. Bu hastalardan gebelik öncesi psoriasis öyküsü olan 40 hasta ve çalışma sırasında gebe olan bir hastada psoriasis ve gebelik ilişkisi araştırıldı.
2. Çalışmaya dahil edilen 120 hastanın psoriasis ortalama başlangıç yaşı  $29.38 \pm 17.53$  idi.
3. Gebelik ve psoriasis ilişkisini incelediğimiz gruptaki 41 hastanın psoriasis başlangıç yaşları ortalama  $18.8 \pm 10.2$  olarak saptandı ve bu hastaların %52.5'sinin ailesinde psoriasis öyküsü vardı. Gebelik öncesi psoriasis öyküsü olmayan toplam 50 hastanın ise psoriasis başlangıç yaş ortalamaları  $44.38 \pm 11.46$  idi ve hastaların 13(%26)'ünde ailesinde psoriasis öyküsü vardı. Her iki grubu karşılaştırdığımızda, gebelik ve psoriasis ilişkisi incelenen hasta grubunun psoriasis başlangıç yaşının, diğer gruba göre 26 yıl daha erken olduğu görüldü. Yine aynı grupta aile öyküsü diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı ( $p= 0.022$ ).
4. Gebelik öncesi psoriasis öyküsü olan 41 hastada 24 (%58.5)'ü gebelik sırasında lezyonlarında değişiklik olmadığını, 10(%24.4)'u artış olduğunu, 7(%17.1)'si ise lezyonlarında azalma olduğunu bildirdi. Üç grup arasındaki dağılıma bakıldığında gebelik sırasında lezyonlarda değişiklik olmayan hastaların daha fazla olduğu görüldü.
5. Hastaların farklı gebeliklerinde oluşan değişiklikler karşılaştırıldığında; birinci, ikinci, üçüncü gebelikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p =0.762$ ).
6. Gebelik sırasında lezyonları azalan hastalardan, bu değişikliklerin en sık 2. trimestırda olduğu saptandı. Gebelik sırasında lezyonları artan hastalarda ise artışın en çok 3.trimestırda olduğu öğrenildi.
7. Gebelik öncesi psoriasis öyküsü olan hastalarda abortus oranı %39 iken, gebelik öncesi psoriasis öyküsü olmayan hastalardaki abortus oranları %40' dı.
8. 120 hastadan 21(%17.5)'inde psoriatik artrit saptandı. Gebelik öncesi psoriatik artrit tanısı alan hasta sayısı 6(%5) idi. Bu hastaların geçirdikleri gebeliklerde eklem bulgularında bir değişiklik olmadığı öğrenildi. Bir hastanın ise daha önce artrit bulgusu yokken ikinci gebeliği sırasında eklem bulgularının ortaya çıktığı öğrenildi.

9. Postpartum ve emzirme döneminde hastaların büyük çoğunluğunun lezyonlarında bir değişiklik olmamıştı. Lezyonlarında artış olanların oranı sırasıyla %21 ve %29'du. Buna karşın lezyonlarında azalma olduğunu bildiren hasta yoktu ve öncesinde psoriasis olmayan 2 hastada hastalık postpartum dönemde başlamıştı.
10. Psoriasis hastalığı menarş öncesi başlayan 42 hastadan menarş ile lezyonları artan 10(%23.8), azalan 4(%9.5) hasta olduğu saptandı. Lezyonlarda artış olan hasta sayısının azalma olanlara göre daha fazla olduğu görüldü.
11. OKS kullanım öyküsü olan 9 hastadan 7(%77.8)'sinde psoriasis lezyonlarında değişiklik olmadığı, 2(%22.2)'sinde ise ilaç kullanımını sırasında lezyonlarında artış olduğu öğrenildi.
12. Menapoz öncesi psoriasis öyküsü olan 24 hastanın, 15(%62.5)'inde menopozla lezyonlarında değişiklik olmazken, 9(%37.5)'unda lezyonlarda artış olduğu saptandı. Menapoz ile lezyonlarında azalma olduğunu bildiren hasta olmadı. Hastalığı menopoz sonrası başlayan 19( %15.8) hasta vardı.

## 7. ÖZET

**Giriş ve amaç:** Psoriasis kronik ve immun aracılı inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalık çoğunlukla 40 yaşından önce başlamaktadır ve kadın hastaların çoğu çocuk doğurma potansiyeline sahip yaş aralığındadır. Östrojen ve progesteron seviyelerinin yükseldiği gebelik döneminde psoriasis lezyonlarının azalması, buna karşın bu hormonların azaldığı dönemlerde (menapoz gibi) lezyonların artması beklenmektedir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda çelişkili sonuçlar karşımıza çıkmaktadır. Biz de çalışmamızda kadın hastalarda psoriasisin farklı hormonal dönemlerle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** On yaşın üzerindeki toplam 120 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalığı menarş, gebelik veya menopoz öncesi başlayan hastalara, bu dönemlerde psoriasis lezyonlarının durumu ve öykü varsa gebelik süresince psoriatik artrit durumu anket yoluyla değerlendirildi ve hastalardan elde edilen bilgiler ayrı formlara kaydedildi.

**Bulgular:** Gebelikle psoriasis ilişkisinin incelendiği hasta grubunda psoriasis, gebelik öncesi psoriasis olmayan hasta grubuna göre ortalama 26 yıl daha erken başlamıştı ve yine bu grupta pozitif aile öyküsü diğer gruba göre daha fazlaydı. Menarş, gebelik ve menopoz döneminde lezyonlarında değişiklik olmayan hasta oranları sırasıyla %66.7, %58.5 ve %62.5 iken lezyonları artan hasta oranları sırasıyla %23.8, %24.4 ve %37.5, lezyonları azalanlar sırasıyla %9.5, %17.1 ve %0 olarak saptandı. Postpartum dönemde hastalığı başlayan 2 hasta vardı. Ayrıca postpartum, emzirme ve menopoz döneminde lezyonları azalan hasta yoktu. Birinci, ikinci, üçüncü gebelikler sırasında oluşan değişiklikler karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Gebelik döneminde lezyonları azalan hastalardan, bu değişikliklerin en sık 2.trimesterde, lezyonları artan hastalarda ise artışın en çok 3.trimesterde olduğu öğrenildi. Birden fazla gebelik yaşayan hastaların %67.7'sinde tüm gebeliklerinde psoriasis lezyonları benzer bir seyir göstermişti. Gebelik öncesi psoriasis öyküsü olan hasta grubuyla psoriasis öyküsü olmayan hasta grubunda abortus benzer oranlardaydı. Gebelik öncesi psoriatik artrit olan 6 hastanın bulgularında gebelikle önemli bir değişiklik olmamıştı.

**Sonuç:** Çalışmamızda hastaların çoğunluğunda farklı hormonal dönemlerde lezyonlarında önemli bir değişiklik olmadığı saptandı. Değişiklik olan hastalar değerlendirildiğinde ise lezyonlarında artış olanların oranı, azalma olanlara göre daha fazlaydı. Lezyonlarda artışın en yüksek oranda görüldüğü dönem menopozdu. Ayrıca

postpartum ve menapoz döneminde lezyonlarında azalma olan hasta olmaması da ilgi çekiciydi.

**Anahtar sözcükler:** Psoriasis, gebelik, postpartum, emzirme, östrojen, menarş, menapoz.



## 8. ABSTRACT

**Introduction and Aim:** Psoriasis is a chronic and immune-mediated inflammatory skin disease. The disease often begins before the age of 40, and most female patients are in the age range of childbearing potential. It is expected that psoriasis lesions will decrease in the pregnancy phase when estrogen and progesterone levels increase, whereas it is expected to increase in periods such as menopause when these hormones decrease. However, contradictory results are encountered in some studies. In our study, we aimed to evaluate the relationship of psoriasis with different hormonal periods in female patients.

**Materials and Methods:** A total of 120 patients over the age of ten were included in the study. Patients whose disease started in menarche, pregnancy or pre-menopause, the status of psoriasis lesions during these periods and if there is a history, were evaluated through a questionnaire of psoriatic arthritis during pregnancy and the information obtained from the patients was recorded on separate forms.

**Results:** Psoriasis started 26 years earlier in the patient group in which the relationship between pregnancy and psoriasis was examined, compared to the patient group without psoriasis before pregnancy, and positive family history was higher in this group than in the other group. The rates of patients whose lesions did not change during menarche, pregnancy and menopause were 66.7%, 58.5% and 62.5%, respectively, while the rates of patients with increased lesions were 23.8%, 24.4% and 37.5%, and those with reduced lesions were 9.5%, 17.1% and 0%, respectively. There were 2 patients whose disease initiated in the postpartum period. In addition, there was no patient whose lesions decreased during the postpartum, breastfeeding and menopause periods. When the changes during the first, second and third pregnancies were compared, no statistically significant difference was found. It was learned that among the patients whose lesions decreased during pregnancy, these changes were mostly in the second trimester, and in patients with increased lesions, the increase was mostly in the third trimester. Psoriasis lesions showed a similar course in all pregnancies in 67.7% of the patients who had more than one pregnancy. In addition, the abortion rates during the pregnancy period of the patients with psoriasis were 1.5 times higher than the psoriasis group before pregnancy. There was no significant change in the findings of 6 patients who had psoriatic arthritis before pregnancy.

**Conclusion:** In our study, it was found that there was no significant change in the lesions of the patients in different hormonal periods. When the patients with changes were evaluated, the rate of those with an increase in lesions was higher than those with a decrease. The period in which the increase in lesions was highest was menopause. It was also interesting that there were no patients whose lesions were reduced during the postpartum and menopause periods.

**Key words:** Psoriasis, pregnancy, postpartum, breastfeeding, estrogen, menarche, menopause.





## 9. EKLER

### 1.Ek. Form 1: Katılımcı Bilgilendirme Formu

#### 1. Çalışmanın adı:

Psoriasis hastalığı ve gebelikle ilişkisi

#### 2. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.

Prof. Dr. Rebiay Kıran, Kocaeli Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Tel: 0(262) 303 74 02

Arş. Gör. Dr. Seda Cebeci, Kocaeli Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Tel: 0(262) 303 81 63

#### 3. Araştırma amacının anlaşılır ve özet açıklaması:

Psoriasis (sedef) kronik bir deri hastalığıdır. Dünyada sıklığı %1-3, ülkemizde sıklığı %1-5 oranında bildirilmiştir. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. Sebebi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Her hastada farklı görünüm ve seyir göstermekte ve pek çok hastada yaşam kalitesini bozmaktadır. Kadınlarda gebelik dönemi, gebelik sonrası ve emzirme dönemleriyle hastalık seyri etkilenmektedir. Bu çalışmada bölgemizde gebelik yaşamış olan kadın hastalarda sedef hastalığının seyirindeki değişikliklerin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

#### 4. Neden ben seçildim?

Polikliğinimize başvuran ve Sedef hastalığı tanısı konulan bir hasta olduğunuz için

#### 5. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım? Hayır

#### 6. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak?

Dermatolojik muayene, boy, kilo ölçümü ve tarafımızca düzenlenen anket formu doldurulacaktır.

#### 7. Araştırmaya katılmanın olası dezavantajları ve riskleri nelerdir?

Araştırmaya katılmanızın herhangi bir dezavantajı veya riski yoktur.

#### 8. Araştırmaya katılmanın olası yararları nelerdir?

Araştırmaya katılmanın size hemen dönecek bir faydası bulunmamakla beraber, araştırma sonuçlarımız gebelik ve psoriasis ilişkisini göstererek daha sonra bilimsel yayın ve uzmanlık tezi olarak sunulacaktır.

#### 9. Araştırma masrafları:

Çalışma için kullanılacak görüşme formlarının bastırılması ve telefon giderleri gibi tüm giderler yardımcı araştırmacı tarafından karşılanacaktır. Araştırma kapsamında sizden veya bağlı olduğunuz SGK'dan herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Bağımsız Denetimde Kalite Kültürü Anlayışı ve Kalite Kontrol Standardının Uygulama Etkinliğinin Belirlenmesi: Bağımsız Denetim Şirketlerine Yönelik Ampirik Bir Araştırma

**10. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?**

Hastanemizde ve bölümümüzde tüm hasta muayenelerinde uygulanan prosedür uygulanacaktır.

**11. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?**

Klinik muayene sonrasında bilgi verilecektir.

**12. Araştırma sonuçlarına ne olacak?**

Uzmanlık tezi ve yayın olarak kullanılacaktır.

**13. Daha ayrıntılı bilgi için,**

Dr. Seda Karabatak' a 0(262)303 81 63 numaralı telefondan ulaşabilirsiniz.

**14. Teşekkür:**

Çalışmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.

**15. Şikâyet için başvuru adresi;**

Araştırmaya katılımınızla ilgili herhangi bir şikâyetiniz varsa Kurula Etik Kurul raportörü Yrd. Doç. Dr. Aslıhan Akpınar (Tel: 02623037450) vasıtasıyla ulaşabilirsiniz. Her tür şikâyetiniz gizlilikle değerlendirilecek, araştırılacak ve sonuç hakkında tarafınıza bilgi verilecektir.

**ONAM FORMU**

(Araştırmacı nüshası ve Katılımcı nüshası olmak üzere iki nüsha halinde basılmalı ve imzalı araştırmacı nüshası saklanmalıdır. Gerekli olduğunda Etik Kurul tarafından onam formları istenebilir)

Araştırmanın Adı: PSORİASİS VE GEBELİKLE İLİŞKİSİ	Evet	Hayır
Gönüllü Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayımlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırmada elde edilen biyolojik örneklerin madde 6'da belirtilen şartlarda gelecekte de kullanılmasına onay veriyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı?	
Gönüllü	Araştırmacı
İmza:	İmza:
Adı / Soyadı:	Adı / Soyadı:
Tarih:	Tarih:

## 2. Ek. Form-2: Psoriazis ve Gebelik İlişkisi

### Tez Çalışması Anket Formu

TARİH: ..../..../

2019

Dosya no:

Telefon:

Doğum tarihi:

Kilo:

Doğum yeri:

Boy:

Meslek:

Medeni durum: Evli  Bekar

Hastalığın başlangıç yaşı:

PsA:

İlaç kullanımı (OKS dahil):

Gebe: Evet (kaçıncı hafta?)  Hayır

Emzirme: Evet  Hayır

Gebelik- ölü doğum- abortus öyküsü:

Gebelik sırasında kullandığı ilaçlar:

Gebelik sırasında geçirdiği enfeksiyonlar:

Gebelik öncesi psoriazis öyküsü: Evet  Hayır

**Şikâyeti:**

**Özgeçmiş: Alerji:** yok  var  solunum ..... gıda .....ilaçları

**Solunum sistemi hastalıkları:** Alerjik rinit  Alerjik konjunktivit  Astım  Kr bronşit  Bronşial hiperreaktivite  KOAH

**GIS:** yok  var  PU/DU  gastrit  GER  mide fitiği  Laktoz intoleransı  divertiküloz  CD  UC  spastik kolon

**Metabolik hastalık:** yok  HT  DM  insülin direnci  hiperlipidemi  obezite (VKİ >30)

**KardiyoVasküler Hastalık:** yok  KoronerAH  KKYetmezliği  SerebroVH  Periferik AH

**Dermatolojik Hastalık:** yok  atopik dermatit  psoriazis  vitiligo  kontakt dermatit  DLE  diğer:

**Ürogenital Hastalık:** yok  kronik / rekürren İYE ( $\geq 2$  atak/6 ay veya  $\geq 3$  atak/yıl)  ürolitiazis  İdrar inkontinansı  nefrit  polikistik böbrek hastalığı

**Hormonal hastalık:** yok  hipertiroidi  hipotiroidi  hashimoto tiroiditi   
multinodüler G  tiroid ca  Adrenal yetmezlik  hipofiz adenomu  infertilite

**Kadın** yok  PCOS  over kisti  endometriozis  miyoma uteri  meme fibrokistik hast  İnfertilite  premenstruel sendrom  gebelik  emzirme  Menopoz  .....yıl  
Perimenopoz

**Kas iskelet sistemi:** yok  fibromiyalji  Lomber HNP  CervicalHNP   
Osteoatropati  Romatizma  .....

**Hepatobilier sistem:** yok  HBV  HCV  hepatit  steatohepatoz  siroz   
kolelitiazis

**Nörolojik hastalık:** yok  epilepsi  periferik nöropati  Parkinson hast   
Alzheimerhast  Intra Kranial kitle  geçirilmiş ensefalit / menenjit  vertigo   
depresyon  anksiyete  Migren  sık başağrısı  Multiple skleroz

**Onkolojik hastalık:** yok  cilt ca  cilt hariç diğer ca

**Soygeçmiş:** Aile psoriasis öyküsü: Evet  Hayır

**İlk gebelik sırasında psoriasis lezyonlarında değişiklik:**

- Arttı (arttıysa kaçınıcı trimestrda ortaya çıktı?)
- Azaldı (azalma kaçınıcı trimestrdan itibaren görülmeye başlandı?)
- Değişiklik olmadı

**İkinci gebelik sırasında psoriasis lezyonlarında değişiklik:**

- Arttı (arttıysa kaçınıcı trimestrda ortaya çıktı?)
- Azaldı (azalma kaçınıcı trimestrdan itibaren görülmeye başlandı?)
- Değişiklik olmadı

**Üçüncü gebelik sırasında psoriasis lezyonlarında değişiklik:**

- Arttı (arttıysa kaçınıcı trimestrda ortaya çıktı?)
- Azaldı (azalma kaçınıcı trimestrdan itibaren görülmeye başlandı?)
- Değişiklik olmadı

**Diğer gebelikler sırasında psoriasis lezyonlarında değişiklik:**

- Arttı (arttıysa kaçınıcı trimestrda ortaya çıktı?)
- Azaldı (azalma kaçınıcı trimestrdan itibaren görülmeye başlandı?)
- Değişiklik olmadı

**İlk gebelik sırasında eklem ağrılarında değişiklik:**

- Arttı (arttıysa kaçınıcı trimestrda ortaya çıktı?)
- Azaldı (azalma kaçınıcı trimestrdan itibaren görölmeye başlandı?)
- Değişiklik olmadı
- Gebelik sırasında artrit bulguları oluştu

**İkinci gebelik sırasında eklem ağrılarında değişiklik:**

- Arttı (arttıysa kaçınıcı trimestrda ortaya çıktı?)
- Azaldı (azalma kaçınıcı trimestrdan itibaren görölmeye başlandı?)
- Değişiklik olmadı
- Gebelik sırasında artrit bulguları oluştu

**Üçüncü gebelik sırasında eklem ağrılarında değişiklik:**

- Arttı (arttıysa kaçınıcı trimestrda ortaya çıktı?)
- Azaldı (azalma kaçınıcı trimestrdan itibaren görölmeye başlandı?)
- Değişiklik olmadı
- Gebelik sırasında artrit bulguları oluştu

**Diğer gebelikler sırasında eklem ağrılarında değişiklik:**

- Arttı (arttıysa kaçınıcı trimestrda ortaya çıktı?)
- Azaldı (azalma kaçınıcı trimestrdan itibaren görölmeye başlandı?)
- Değişiklik olmadı
- Gebelik sırasında artrit bulguları oluştu

**Gebelik sırasında psoriazis için sistemik tedavi ihtiyacı:**

- Evet (Hangi ilaçlar? fototerapi?)
- Hayır

**Postpartum dönemde psoriazis lezyonlarında değişiklik:**

- Arttı
- Azaldı
- Değişiklik olmadı

**Emzirme döneminde psoriazis lezyonlarında değişiklik:**

- Arttı
- Azaldı
- Değişiklik olmadı

**Menarş ile psoriazis lezyonlarında değişiklik:**

- Arttı
- Azaldı
- Değişiklik olmadı

**Menapoz döneminde psoriazis lezyonlarında değişiklik:**

- Arttı
- Azaldı
- Değişiklik olmadı

**DERMATOLOJİK MUAYENE:**

**Lezyon tipi:**

**PASI:**

- Eritemli skuamli
- Papül
- Plak
- Püstül
- Lokalize
- Generalize
- Annüler
- Guttat
- Eritrodermi
- Palmoplantar
- İnverse

**Tırnak tutulumu:**

**Saçlı deri tutulumu:**

**Genital bölge tutulumu:**

## 10. KAYNAKÇA

1. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31: 205-212.
2. Mitchell JC. Proportionate distribution of skin diseases in a dermatological practice: enumeration by standard nomenclature of 12,578 cases from clinic and private practice. *Can Med Assoc J.* 1967;97:1346–1350.
3. Barker J. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:321–325.
4. Danielsen K, Duvetorp A, Iversen L ve ark. Prevalence of psoriasis and psoriatic arthritis and patient perceptions of severity in Sweden, Norway and Denmark: Results from the Nordic patient survey of psoriasis and psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol.* 2019;99:18-25.
5. Gürer MA, Adışen E. Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji. *Türkderm.* 2008;2:15-17.
6. Ergun T. Psoriasisın etyopatogenezi. *Turkderm.* 2008;42:18–22.
7. Yaylı S, Topbaş M, Arıca DA ve ark. The prevalence of psoriasis in Trabzon. *Turkderm.* 2016;50:141-144.
8. Ceovic R, Mance M, Bukvic Mokos Z ve ark. Psoriasis: female skin changes in various hormonal stages throughout life—puberty, pregnancy, and menopause. *Biomed Res Int.* 2013;2013:571912
9. Rousset L, Halioua B. Stress and psoriasis. *Int J Dermatol.* 2018;57:1165-1172
10. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE ve ark. Identification and management of psoriasis and associated comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133: 377-385.
11. Kerkhof PCM, Schalkwijk J. Papüloskuamoz ve Ekzematöz Dermatozlar. Callen JP, Horn TD, Mancini AJ ed. Sarıcaoğlu H, Başkan EB çeviri ed. *Dermatology.* 3.basım. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012;115-136.
12. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI ed. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine,* 7.basım. New York, Mc Graw-Hill. 2008;169-193.

13. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO ve ark. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol.* 2002;41:220-224.
14. Springate DA, Parisi R, Kontopantelis E ve ark. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a UK population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2017;176:650-658.
15. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol.* 2007; 25: 535-546.
16. Serdaroğlu S, Parlak AH, Engin B ve ark. The prevalence of psoriasis and vitiligo in a rural area in Turkey. *J Turk Acad Dermatol.* 2012;6:2-6.
17. Braun FO, Plewig G, Wolff HH, ve ark. Erytemato-papulo-squamous diseases. *Dermatology*, 2. basım. Berlin: Springer-Verlag. 2000:585-610.
18. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386:983-994.
19. Peter CM, Van de Kerkhof, Frank ON. Psoriasis. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV ed. *Dermatology*, 4. basım. New York: Saunders Elsevier. 2017;138–160.
20. Şentürk N. Psoriyasis etyopatogenezi: Son görüşler. *Türkiye Klin Dermatol - Spec Top* 2012. 2018;5:8–20.
21. Andressen CT. İnheritance of psoriasis. *Hautarzt.* 1982;33:214-217.
22. Chapman A, Miedany EL. Psoriasis. Miedany EL ed. *Comorbidity in Rheumatic Diseases*, 1. basım. Springer, Cham. 2017;81-124.
23. Kundakci N, Oskay T, Ölmez Ü ve ark. Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population, according to the age at onset. *Int J Dermatol.* 2002;41:345-348.
24. Alshobaili HA, Shahzad M, Marshood A ve ark. Genetic background of psoriasis. *Int J Health Sci.* 2010;4:23–29.
25. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MBM ve ark. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol.* 2005;152:1098-1107.
26. Rogalski C, Hoffert UM, Proksch E ve ark. Human leukocyte elastase induces keratinocyte proliferation in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol.* 2002;118:49-54.
27. Reich K, Papp KA, Mantheson RT ve ark. Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2015;24:529-535.



28. Wollenberg A, Wagner M, Günther S ve ark. Plasmacytoid dendritic cells: A new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol.* 2002;119:1096-1102.
29. McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL17 immune pathway. *Trends Immunol.* 2006;27:17-23.
30. Kim J, Krueger JG. The Immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin* 2015; 33: 13-23.
31. Jullien D. Psoriasis physiopathology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:10-23.
32. Nestle FO, Conrad C, Kyi TA ve ark. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon- $\alpha$  production. *J Exp Med.* 2005;202:135-143.
33. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: The immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol.* 2005;5:699-711.
34. Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2011;303:691-705.
35. Miller LS. Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol.* 2008;24:71-87.
36. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immuno pathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol.* 2016;38:11–27.
37. Eichenfield LF, Paller AS, Tom WL ve ark. Pediatric psoriasis: Evolving perspectives. *Pediatr Dermatol.* 2018;35:170-81.
38. Chamian F, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: An interplay of T lymphocytes, dendritic cells, and inflammatory cytokines in pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:331-337.
39. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V ve ark. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature.* 2007;449:564-569.
40. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 1999;135:1490-1493.
41. Özdemir M, Koç E. Hastalığı provake eden faktörler. Özdemir M, Koç E ed. *Psoriasis Güncel Yaklaşımlar*, 1. basım. Nobel Tıp Kitabevleri, 2012;25–28.
42. Agnew K, Anagnostou N, Andrews M ve ark. Psoriasis and infection. A clinical practice narrative. *Australas J Dermatol.* 2019;60:91-98.

43. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007;25:606-615
44. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: Review of the literature. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2002;16:24-248.
45. Odom R, James W, Berger T. Seborrheic dermatitis, psoriasis, recalcitrant palmoplantar eruptions, pustular dermatitis, and erythroderma. *Andrew's Diseases of the Skin.* 6. basım. Philadelphia: WB Saunders:2000;214-218.
46. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:18-23.
47. Küçüktürk E, Yorulmaz F, Piskin S ve ark. Psoriasisde psikiyatrik belirtiler ve aleksitimi. *Türkderm.* 1996;30:183-186.
48. Nalluri R, Arun B, Rhodes LE. Photoaggravated hand and foot psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2010;265:261-262.
49. Murase JE, Chan KK, Garite TJ ve ark. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol.* 2005;141:601-606.
50. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM ve ark. Pregnancy in multiple sclerosis group. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1998;339:285-291.
51. Alroy I, Towers TL, Freedman LP. Transcriptional repression of the interleukin-2 gene by vitamin D3: direct inhibition of NFATp/AP-1 complex formation by a nuclear hormone receptor. *Mol Cell Biol.* 1995;15:5789-5799.
52. Adorini L. Immunomodulatory effects of vitamin D receptor ligands in autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol.* 2002;2:1017-1028.
53. Park BS, Youn JI. Factors influencing psoriasis: an analysis based upon the extent of involvement and clinical type. *J Dermatol.* 1998;25:97-102.
54. Jensen P, Skov L. Psoriasis and obesity. *Dermatology.* 2016;232:633-639.
55. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. *Braun-Falco's Dermatology.* Burgdorf WH, Plewig G ed. 3. basım; Heidelberg. Springer:2009;506-526.
56. Canbolat F. Psoriasis deri lezyonları. *Psoriasis Güncel Yaklaşımlar.* Özdemir M, Koç E ed. 1. basım. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2012;29-47.
57. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S ve ark. ed. *Dermatoloji,* 3. basım. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 745-764.

58. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:510-518.
59. Traub M, Marshall K. Psoriasis-pathophysiology, conventional, and alternative approaches to treatment. *Altern Ther Health Med.* 2007;12:319-330.
60. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR ve ark. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:826-850.
61. Bröms G, Haerskjold A, Granath F ve ark. Effect of maternal psoriasis on pregnancy and birth outcomes: A Population-based cohort study from Denmark and Sweden. *Acta Derm Venereol.* 2018;98:728-734.
62. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370:263-271.
63. Quaranta M, Eyerich S, Knapp B ve ark. Allergic contact dermatitis in psoriasis patients: typical, delayed, and non-interacting. *PLoS One.* 2014;9:e101814.
64. de Vries AC, Bogaards NA, Hooft L ve ark. Interventions for nail psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD007633.
65. Thornton MJ. Oestrogen functions in skin and skin appendages. *Expert Opin Ther Targets.* 2005;9:617–629.
66. Bryld LE, Sorensen TI, Andersen KK ve ark. High body mass index in adolescent girls precedes psoriasis hospitalization. *Acta Dermato Venereologica.* 2010;5:488-493.
67. Hirano S, Furutama D ve Hanafusa T. Physiologically high concentrations of  $17\beta$ -estradiol enhance NF- $\kappa$ B activity in human T cells. *Am J Physiol.* 2007;292:1465-1471.
68. Xing D, Feng W, Miller AP. Estrogen modulates TNF- $\alpha$ -induced inflammatory responses in rat aortic smooth muscle cells through estrogen receptor- $\beta$  activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;6:607-612.
69. Myles, Margaret FA. *Textbook For Midwives.* 7. basım. Longman Group Limited. London;1972:24.
70. Towler J, and Butler M. *Modern Obstetrics For Student Midwives.* Lloyd, Luke Ltd., London;1976:18-20.
71. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endoc Rev.* 2007;28:521-574.

72. Kanda N, Watanabe S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci.* 2005;38:1–7.
73. Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2000;17:174–178.
74. Wu S, Cho E, Li W ve ark. Hormonal factors and risk of psoriasis in women: A cohort study. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:927-931.
75. Abramsky O. Pregnancy and multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994;36:38–41.
76. Weiss G. Endocrinology of parturition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85: 4421-4425.
77. Marzi M, Viganò A, Trabattoni D ve ark. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunol.* 1996;106: 127–133.
78. Lin X, Huang T. Impact of pregnancy and oestrogen on psoriasis and potential therapeutic use of selective oestrogen receptor modulators for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30:1085-1091.
79. Yen SSC, Jaffe RB. Physiology, pathophysiology and clinical management. *Reproductive Endocrinology*, 3. basım. Philadelphia, Pa: WB Sanders Co. 1991;976-981.
80. Tulchinsky D, Little AB, ed. *Maternal Fetal Endocrinology*, 2. basım. Philadelphia: WB Saunders; 1994;193-261.
81. Snegovskikh V, Park JS, Norwitz ER. Endocrinology of parturition. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006; 35:173-191.
82. Zakar T, Hertelendy F. Progesterone withdrawal: key to parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:289-296.
83. Druckmann R. Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97:389-396.
84. Hill JA, Polgar K, Anderson DJ. T-helper 1-type immunity to trophoblast in women with recurrent spontaneous abortion. *JAMA.* 1995;273:1933–1966.
85. Elenkov IJ, Wilder RL, Bakalov VK ve ark. IL-12, TNF-alpha, and hormonal changes during late pregnancy and early postpartum: implications for autoimmune disease activity during these times. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4933–4938.
86. Raychaudhuri SP, Navare T, Gross J ve ark. Clinical course of psoriasis during pregnancy. *Int J Dermatol* 2003; 42: 518–520.

87. Carlsten H, Nilsson N, Jonsson R ve ark. Estrogen accelerates immune complex glomerulonephritis but ameliorates T cell mediated vasculitis and sialadenitis in autoimmune. *Cell Immunol.* 1992;144:190-202.
88. Oumeish OY, Al- Fouzan AW. Miscellaneous diseases affected by pregnancy. *Clin Dermatol.* 2006; 24: 113–117.
89. Al-Azzawi F, Palacios S. Hormonal changes during menopause. *Maturitas.* 2009; 63: 135–137.
90. Lelu K, Laffont S, Delpy ve ark. Estrogen receptor a signaling in T lymphocytes is required for estradiol-mediated inhibition of Th1 and Th17 cell differentiation and protection against experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2011; 87: 2386–2393.
91. Liu HB, Loo KK, Palaszynski K ve ark. Estrogen receptor alpha mediates estrogen's immune protection in autoimmune disease. *J Immunol* 2003; 171: 6936–6940.
92. Ito A, Bebo BF Jr, Matejuk A ve ark. Estrogen treatment down-regulates TNF-alpha production and reduces the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis in cytokine knockout mice. *J Immunol.* 2001;167: 542–552.
93. Wang C, Dehghani B, Li Y ve ark. Oestrogen modulates experimental autoimmune encephalomyelitis and interleukin-17 production via programmed death 1. *Immunology.* 2009;126:329–335.
94. Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2010; 29: 3–9.
95. Matalka KZ. The effect of estradiol, but not progesterone, on the production of cytokines in stimulated whole blood, is concentration-dependent. *Neuro Endocrinol Lett.* 2003; 24: 185–191.
96. Mattozzi C, Salvi M, D'Epiro S ve ark. Importance of regulatory T cells in the pathogenesis of psoriasis: review of the literature. *Dermatology.* 2013; 227: 134–145.
97. Karamelic J, Zecevic L, Resic H ve ark. Immunophenotype lymphocyte of peripheral blood in patients with psoriasis. *Med Arch.* 2014; 68: 236–238.
98. Xiong YH, Yuan Z, He L. Effects of estrogen on CD4(+) CD25(+) regulatory T cell in peripheral blood during pregnancy. *Asian Pac J Trop Med.* 2013; 6: 748–752.
99. Ostensen M, Villiger PM. The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Semin Immunopathol.* 2007; 29:185–191.

100. Haghmorad D, Amini AA, Mahmoudi MB ve ark. Pregnancy level of estrogen attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis in both ovariectomized and pregnant C57BL/6 mice through expansion of Treg and Th2 cells. *J Neuroimmunol.* 2014;277:85–95.
101. Zhou Q, Mrowietz U, Rostami-Yazdi M. Oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis. *Free Radic Biol Med.* 2009;47:891–905.
102. Kadam DP, Suryakar AN, Ankush RD ve ark. Role of oxidative stress in various stages of psoriasis. *Indian J Clin Biochem.* 2010;25:388–392.
103. Pujari VM, Ireddy S, Itagi I ve ark. The serum levels of malondialdehyde, vitamin e and erythrocyte catalase activity in psoriasis patients. *J Clin Diagn Res.* 2014;8:14–16.
104. Nemati H, Khodarahmi R, Sadeghi M ve ark. Antioxidant status in patients with psoriasis. *Cell Biochem Funct.* 2014;32:268–273.
105. Reyes MR, Sifuentes-Alvarez A, Lazalde B. Estrogens are potentially the only steroids with an antioxidant role in pregnancy: in vitro evidence. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85: 1090–1093.
106. Bellanti F, Matteo M, Rollo T ve ark. Sex hormones modulate circulating antioxidant enzymes: impact of estrogen therapy. *Redox Biol.* 2013;1:340–346.
107. Rattanasopa C, Phungphong S, Wattanapermpool J ve ark. Significant role of estrogen in maintaining cardiac mitochondrial functions. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;147:1–9.
108. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63:425-33.
109. Kanda N, Watanabe S. 17beta-estradiol stimulates the growth of human keratinocytes by inducing cyclin D2 expression. *J Invest Dermatol.* 2004; 123: 319–328.
110. Mattozzi C, Richetta AG, Cantisani C ve ark. Psoriasis: new insight about pathogenesis, role of barrier organ integrity, NLR / CATERPILLER family genes and microbial flora. *J Dermatol.* 2012; 39: 752–760.
111. Shu YY, Maibach HI. Estrogen and skin: therapeutic options. *Am J Clin Dermatol.* 2011; 12: 297–311.
112. Moeinpour F, Choudhry MA, Kawasaki T ve ark. 17 Beta-estradiol normalizes Toll receptor 4, mitogen activated protein kinases and inflammatory response in epidermal keratinocytes following trauma-hemorrhage. *Mol Immunol.* 2007; 44: 3317–3323.

113. Weidemann AK, Crawshaw AA, Byrne E ve ark. Vascular endothelial growth factor inhibitors: investigational therapies for the treatment of psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013; 6: 233–244.
114. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of Psoriasis. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:227–255.
115. Arnal JF, Fontaine C, Billon-Gales A ve ark. Estrogen receptors and endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30: 1506–1512.
116. Feride S, Müge A, İbrahim T. Laktasyonun endokrinolojisi. *DİRİM*. 2002:22-27.
117. Langan EA, Griffiths CE, Paus R. Exploring the role of prolactin in psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(2):115-118.
118. Dilme CE, Martin EG, Sanchez RM ve ark. Serum prolactin levels in psoriasis and correlation with cutaneous disease activity. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36:29–32.
119. Wojas PA, Nastalek M, Sułowicz J. Estrogens and the skin—slowing down the aging process. *Proverbs Menopauz*. 2008;12:314–318.
120. Santoro N. The menopausal transition. *Am J Med*. 2005; 118: 8-13.
121. Soules MR, Sherman SE, Parrott E ve ark. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Menopause*. 2001;76: 874–878.
122. Files JA, Ko MG, Pruthi S. Bioidentical hormone therapy. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86:673–680.
123. Bangsgaard N, Rorbye C, Skov L. Treating psoriasis during pregnancy: safety and efficacy of treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16:389-398.
124. Weatherhead S, Robson SC, Reynolds NJ. Management of psoriasis in pregnancy. *BMJ*. 2007;334:1218-1220.
125. Bae YS, Van Voorhees AS, Hsu S ve ark. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:459-477.
126. Pham CT, Koo JY. Plasma levels of 8- methoxypsoralen after topical paint PUVA. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28:460-466.
127. Reinisch JM, Simon NG, Karow WG, Gandelman R. Prenatal exposure to prednisone in human and animals retards intrauterine growth. *Science*. 1978;202:436-438.
128. Lamarque V, Leleu MF, Monka C ve ark. Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients with Sandimmune. *Transplant Proc*. 1997;29:2480.

129. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Tumor necrosis factor-alpha inhibition and VATER association: a causal relationship. *J Rheumatol*. 2006;33:1014-1017.
130. Marchioni RM, Lichtenstein GR. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review. *World J Gastroenterol*. 2013;19:2591-2602.
131. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD ve ark. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris-Update 2015-Short versionEDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:2277-2294.
132. Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:401.
133. Islam MT, Paul HK, Zakaria SM ve ark. Epidemiological determinants of psoriasis. *Mymensingh Med J*. 2011;20:2015-2011.
134. Swanbeck G, Inerot A, Martinssonetal T. Age at onset and different types of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1995;133:768-773.
135. Boyd AS, Morris LF, Phillips CM ve ark. Psoriasis and pregnancy: hormone and immune system interaction. *Int J Dermatol*. 1996;35:169-172.
136. Wang WJ, Hao CF, Yi-Lin ve ark. Increased prevalence of T helper 17 (Th17) cells in peripheral blood and decidua in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *J Reprod Immunol*. 2010;84:164-170.
137. David G, Sheiner E, Hallak M ve ark. Pregnancy outcome in women with psoriasis. *J Reprod Med*. 2008;53:183-187.
138. Ursin K, Lydersen S, Skomsvoll JF ve ark. Psoriatic arthritis disease activity during and after pregnancy: a prospective multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71:1092-1100.
139. Lee YH, Song GG. Association between circulating prolactin levels and psoriasis and its correlation with disease severity: a meta- analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43:27-35.
140. Khatri G, Mahajan VK, Mehta KS ve ark. Serum prolactin levels in patients with psoriasis: Results of a pilot study. *Indian J Med Res*. 2017;145:250-252.
141. Bertil E, Bolzinger MA, Andre V ve ark. Expression of oestrogen-related receptor alpha in human epidermis. *Exp Dermatol*. 2008; 17:208-213.
142. Gilliver SC, Ashcroft GS. Sex steroids and cutaneous wound healing: the contrasting influences of estrogens and androgens. *Climacteric*. 2007; 10; 276-288.



143. Vessey MP, Painter R, Powell J. Skin disorders in relation to oral contraception and other factors, including age, social class, smoking and body mass index. Findings in a large cohort study. *Br J Dermatol.* 2000; 143: 815–820.
144. Shu YY, Maibach HI. Estrogen and skin: therapeutic options. *Am J Clin Dermatol.* 2011; 12: 297–311.
145. Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. Sex affects immunity. *J Autoimmu.* 2012;38:282-291.
146. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T. ve ark. A population genetic study of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1994; 131; 32-39.
147. Cutolo M, Brizzolara R, Atzeni F ve ark. The immunomodulatory effects of estrogens: clinical relevance in immune-mediated rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1193; 36–42.
148. Verthelyi D. Sex hormones as immunomodulators in health and disease. *Int Immunopharmacol.* 2001; 1:983-993.
149. Cemil BC, Cengiz FP, Atas H ve ark. Sex hormones in male psoriasis patients and their correlation with the psoriasis area and severity index. *J Dermatol.* 2015; 42: 500-503.
150. The Psoriasis Association Milton House, <http://www.psoriasis-association.org.uk>.
151. Lin X, Huang T. Impact of pregnancy and oestrogen on psoriasis and potential therapeutic use of selective oestrogen receptor modulators for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30:1085-1091.