

**T.C**  
**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**DERMATOLOJİ ANABİLİMDALI**

**Prof. Dr. İnci MEVLİTOĞLU**  
**ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**METOTREKSAT, SİKLOSPORİN İLE TEDAVİ EDİLEN PSORİASİSLİ**  
**HASTALARDA PSORİATİK TIRNAK DEĞİŞİKLİKLERİNİN**  
**NAPSI İLE TAKİP EDİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Munise GÜMÜŞEL**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Yrd. Doç.Dr.Mustafa ÖZDEMİR**

**KONYA-2009**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	III
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TIRNAK.....	3
2.2. TIRNAK PSORİASİSİ VE PATOFİZYOLOJİSİ.....	7
2.3. PSORİYATİK TIRNAK BULGULARINI SKORLAMA YÖNTEMLERİ	9
2.4. İLAÇLARIN İNDÜKLEDİĞİ TIRNAK PSORİASİSİ .....	10
2.5. AYIRICI TANI.....	10
2.6. TEDAVİ.....	11
3. 2.7. PROGNOZ.....	16
4. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	17
5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	18
6. BULGULAR.....	19
7. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	27
8. ÖZET.....	30
9. SUMMARY.....	31
10. KAYNAKLAR.....	32
TEŞEKKÜR.....	36

## KISALTMALAR

<b>PASI</b>	: Psoriasis alan ve şiddet indeksi
<b>NAPSI</b>	: Tırnak psoriasis şiddet indeksi
<b>PUVA</b>	: Psorolen ultraviyole A
<b>COX2</b>	: Siklooksijenaz 2
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrozis faktör alfa
<b>VYA</b>	: Vucut yüzey alanı
<b>VKİ</b>	: Vucut Kitle İndeksi
<b>INF- <math>\alpha</math></b>	: İnterferon alfa
<b>PIIINP</b>	: Prokollojen 3
<b>IL-2</b>	: İnterlökin 2
<b>INF-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon gama
<b>8-MOP</b>	: 8 metoksipsoralen
<b>IgG1</b>	: İmmunglobulin G1
<b>%95 CI</b>	: % 95 güven aralığı

## 1. GİRİŞ

Psoriasis, keskin sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş parlak, sedefi-beyaz skuamlarla karakterize, anormal epidermal hiperproliferasyon ve differansiyasyon ile oluşan inflamatuvar kronik bir deri hastalığıdır. Etyolojisi üzerinde çok çalışılmış olmasına karşın psoriasis, günümüzde de nedeni bilinmeyen hastalıklar arasındaki yerini korumaktadır (1, 2, 3).

Psoriasisli hastalarda tırnak tutulumu % 10-83 olarak bildirilmiştir ve psoriatik artritli hastalarda sık gözlenen bir bulgudur. İzole tırnak tutulumu psoriasisli hastaların sadece % 1-5'inde görülmektedir. Tırnak tutulumu sıklıkla pitting (yüksük tırnak), subungual hiperkeratoz, onikoliz, distrofi, renk değişikliği, yağ damlası, tırnak kaybı olarak görülmekle birlikte pitting ve subungual hiperkeratoz en sık rastlanan tırnak tutulumudur. Tırnak tutulumunun deride lezyon varlığıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (3, 4).

Tırnak psoriasisinde tedavide; topikal ve intralezyonel steroid enjeksiyonu, vitamin D analogları, 5-fluorourasil, üre, antralin, topikal siklosporin, radyoterapi, sistemik siklosporin, metotreksat, biyolojik ajanlar, retinoik asit türevleri, PUVA (psorolen ultraviyole A) kullanılmaktadır (5, 6, 7, 8,).

Tırnak psoriasis şiddet indeksi (NAPSI) Riche ve Scher (9) tarafından 2003 yılında geliştirilmiş bir skora sistemidir.

Çalışmamızda Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Psoriasis polikliniğine Ocak-Kasım 2007 tarihleri arasında başvuran, tırnak psoriasis de olan psoriasis vulgarisli, metotreksat veya siklosporin tedavisi başlanan hastaların NAPSI ile tırnak psoriasis takibini ve karşılaştırılmasını amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

Psoriasis ırklara ve tanı kriterlerine göre popülasyonun % 1-5' ini etkilemektedir. Beyazlarda hastalık sık görülürken, yerli Amerikalılarda nadir görülmektedir (1).

Çoğu hastada lezyonların ilk görülmesi üçüncü dekatta olmaktadır. 2400 hastada psoriasis başlangıç yaşını araştıran çalışmada 22.5 yaşında birinci tepe insidansı, daha az sayıdaki hastada da 55 yaş civarında ikinci tepe insidansı saptanmıştır (2).

2147 hastayla yapılan çalışmada rastgele seçilen 112 hastanın HLA tiplendirilmesi yapılmış ve erken başlangıçlı psoriasisli hastaların % 85.3'ünde, geç başlangıçlı psoriasis hastalarının ise % 14.7'sinde HLA-Cw6+ saptanmıştır. Erken başlangıçlı psoriasisli olan hastaların anne veya babalarında % 50 psoriasis varlığı saptanırken, geç başlangıçlı psoriasisli olan hastaların anne veya babalarında psoriasis saptanmamıştır. Erken başlangıçlı psoriasisli olan hastalarda daha düzensiz seyir ve yaygınlaşmaya daha çok eğilim saptanmıştır. Bunların sonucunda, erken başlangıçlı psoriasisde kalıtımın ön plana çıktığı, geç başlangıçlı psoriasisin de sporadik olduğu belirtilmiştir. 75 psoriasis hastasının katıldığı bir çalışmada; erken ve geç başlangıçlı psoriasis hastaları arasında lezyon yaygınlığı açısından erken başlangıçlı hastaların yönünde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Yine aynı çalışmada erken başlangıçlı psoriasis hastalarında aile öyküsü varlığında, erken başlangıçlı ancak sporadik vakalara göre yaygın seyir görülmesi anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (2, 10).

Kronik plak tip psoriasis, guttat psoriasis, eritrodermik psoriasis, püstüler psoriasis psoriasisin klinik tiplerini oluşturmaktadır. Psoriasis saçlı deri, fleksural alanlar, oral mukoza ve tırnakları da etkileyebilmektedir (3).

Psoriasisli hastalarda tırnak tutulumu bütün klinik tiplerle birliktelik gösterebilir ve en sık artropatili hastalarda saptanır. Cinsiyet ayrımı yapmaz fakat 40 yaşından büyük hastalarda 20 yaşından küçük hastalara göre iki kat fazla görülür (11). Psoriasisli hastalarda tırnak tutulumu % 10-83 olarak bildirilmiştir. İzole tırnak tutulumu psoriasisli hastaların sadece % 1-5'inde görülmektedir (3, 4). Bir kaynakta tırnak psoriasis tutulumunun % 10-55 olduğu bildirilmiştir. Tırnak psoriasisli çocuklarda da sık (%7-17) görülmektedir. Konjenital tırnak psoriasisli olgular da bildirilmiştir (12, 13, 14). Artropatik hastalarda tırnakların tutulma sıklığı çeşitli yazarlara göre değişmekle birlikte sıklık % 20 ile % 90 arasında değişmektedir (15). % 10-15 hastada psoriatik artrit öncesi tırnak bulguları mevcuttur (3). El tırnakları ayak tırnaklarından daha sık tutulur. Tırnak psoriasisli genellikle birkaç tırnağı etkiler. Tırnak tutulum şiddetiyle deri bulguları arasında ilişki

yoktur (16). Psoriasisin süresi ile tırnak tutulum insidansı arasında ilişki vardır (17). Bir çalışmada 1728 psoriasisli hastanın % 93'ünde tırnak psoriasisinin kozmetik bir sıkıntı olduğu, % 48'inde hastaların işlerini olumsuz etkilediği, % 52'sinde ağrıyla birlikte olduğu bildirilmiştir (6, 18).

## **2.1. TIRNAK**

Tırnak, her bir parmağın distalinde, dorsal yüzeye yerleşmiş bir organ olup oluşturduğu kompleks yapılarla tırnak ünitesi adını alır. Parmakların büyük ölçüde rahat hareket etmesini sağlar. İnsanda tırnağın başlıca fonksiyonu korumadır. Falanksın yumuşak ucunu travmalardan korur. Parmak ucu hassasiyetinde çok gerekli olan ve küçük objelerin tutulmasına yardım eden tırnak, ayrıca kaşınmak için de kullanılır. Tırnaklarda meydana gelen herhangi bir deformiteden yakınmanın asıl nedeni kozmetik olmaktadır (7, 19, 20, 21, 22).

### **2. 1. 1. TIRNAK ÜNİTESİNİN YAPILARI**

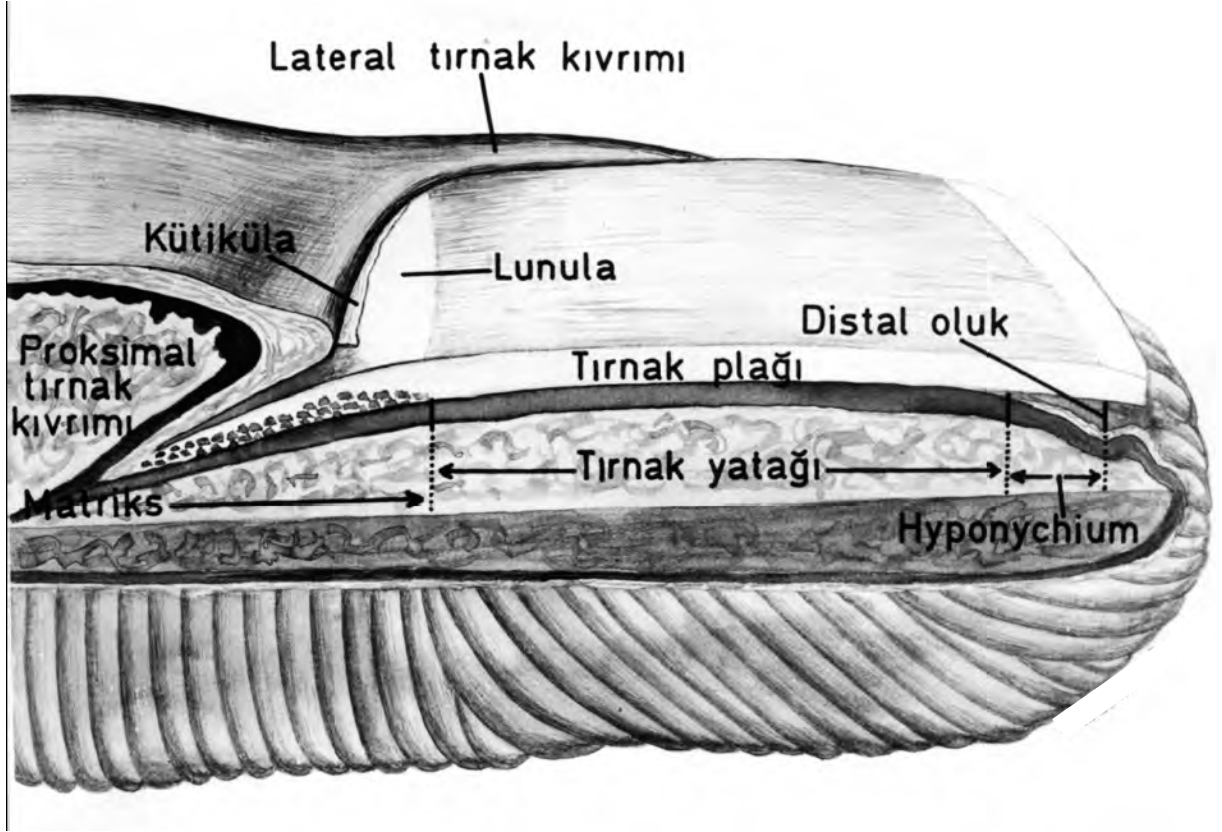
#### **2. 1. 1. a. TIRNAK PLAĞI**

Tırnak; kabaca dikdörtgen şeklinde, yarı saydam, sert boyuna düz, enine konveks lamalar halinde bulunur. Bu oluşum, tırnak yatağı üzerinde parmağın ön distal ucuna doğru serbestçe uzar (23). **Şekil 1'de** tırnağın anatomik yapısı görülmektedir (24). Yarı saydam tırnaktan, alttaki geniş damar ağına bağlı olan, tırnak yatağının pembe rengi görülür. Beyazımsı, yarımay şeklindeki "lunula", proksimal tırnak kıvrımının altından dışarı çıkar. Lunula, matriksin en distal kısmıdır ve tırnağın serbest kenarının şekli buna uyar. Tırnağın dış yüzü parlaktır. Alt yüzünde ise, uzunlamasına çizgiler bulunur. Bu çizgiler, tırnak yatağının oluklarına uyarlar (13, 23).

Histolojik olarak tırnak plağı, eozinle boyanmayan, kuvvetli asit-fast hücrelerden oluşmuştur. Onikosit adını alan bu hücreler, matriksin keratojen zonundan kaynaklanır. Bu hücrelerin ürünü onikokeratin adını alır. Onikokeratin oluşumu tırnak ünitesinin en spesifik olgunlaşma yoludur. Onikositler tırnak plağının tabanında en büyük boyda olup, plağın yüzeyine doğru giderek küçülürler (23).

Tırnak plağı matriksten üretilir ve tırnak yatağı boyunca büyür. Tırnak plağı dorsal, orta, ventral olmak üzere üç bölümden oluşur. Tırnak plağı yapışık birbiri içine geçmiş

nukleus ve organel içermeyen onikositlerden oluşur. Proksimal matriks dorsal bölümü, distal matriks ise orta bölümü oluşturur. Çok ince olan ventral bölümün oluşmasına tırnak yatağı katkıda bulunur. Matriksin boyu tırnak plağını belirlemektedir (25).



Şekil 1. Tırnağın yapısı

### 2.1.1.b. TIRNAK MATRİKSİ

Matriks, proksimal tırnak kıvrımının ventral kısmında yerleşmiş olan, tırnağın doğduğu bölgedir. Büyüme proksimalden distale doğrudur (13, 19, 20, 23). Matriks epitelini vertikal dizilmiş olan bazal hücrelerden oluşur. Matriks bazal hücreleri alttaki dermise uzanacak şekilde villöz pattern gösterir. Bazal hücre katının altında birkaç melanosit görülebilir. Aktif melanositler proksimal matrikse göre distalden daha çok sayıdadırlar ve çoğu pigmente çizgiler bu alandan oluşur. Matriks bazal hücrelerinin son ürünleri sert keratin, tırnak plağı hücreleri ve onikositlerdir (25).

### **2.1.1.c. TIRNAK YATAĞI**

Tırnak yatağı lunula ile hiponişyum arasında uzanan bölgedir. Tırnak, büyüme sırasında bu yatakta kayar ve ona sıkıca yapışır (26).

Tırnak yatağı, tırnak plağının altında yer alan ve damarsal yapıdan dolayı pembe görünen alandır. Damarlara uygun longitudinal oluk ve tepeler tırnak yatağının yapısını oluşturur. Bu yapı splinter hemorajilerin oluşumunu açıklar. Tırnak yatağı tırnak matriksinden hiponişyuma uzanır. Tırnak yatağında subkutan doku yoktur ve distal falanksın periostunun üstünde yer alır (19, 20).

Bu bölge birkaç hücre tabakasından oluşur. Epitel güçlükle proliferere olabilen, mitoz göstermeyen stratifiye hücrelerden ibaret olup yatak boyunca oldukça yavaş keratinize olmaktadır. Her ne kadar birkaç boynuzsu hücre tırnağın ventral yüzüne karışırsa da normal erişkinlerde yatağın, tırnak yapımına katkısı çok azdır (23).

### **2.1.1.d. TIRNAK KIVRIMLARI**

Tırnak plağının kenarları, distal kısım hariç olmak üzere, deri kıvrımlarıyla örtülmüştür. Bunlar iki lateral bir de proksimal tırnak kıvrımından ibarettir (19, 20, 21). Proksimal tırnak kıvrımı altta yatan epidermisin bir uzantısıdır. Proksimal tırnak kıvrımını tutan hastalıklar, yeni yapılmış tırnağı da etkilerler. Bu etkinin en olağan belirtileri çukurlar ve oluklardır. Proksimal tırnak kıvrımının dorsal ve ventral yüzeyleri bulunmaktadır. Dorsal yüzey klinik olarak tırnağın proksimal sınırında gördüğümüz deriyi oluşturur. Ventral yüzey dorsal sınıra doğru kıvrılır ve tırnak plağının proksimal dorsal yüzeyinde uzanan kama şekilli yapıyı oluşturur. Proksimal tırnak kıvrımının ventral yüzeyinin kütikula oluşturma yeteneği vardır (23, 27).

### **2.1.1.e. HIPONİŞYUM**

Hiponişyum, tırnak ünitesinin en distal bölümüdür (19, 20, 28). Tırnak plağının serbest alt ucu altında uzanır (19, 20, 27). Tırnak plağı ile tırnak yatağı epiteli arasında uzanan keratinöz ürünün dışarı doğru uzantısı olan, transparan, renksiz veya camsı gri ventral kütikula onikodermal band olarak değerlendirilir (19, 20, 23).



### **2.1.1.f. TIRNAK OLUKLARI**

Tırnak kıvrımları ile tırnak plağı arasındaki oluklardır (21).

### **2.1.1.g. KÜTİKÜLA VE EPONİŞYUM**

Proksimal tırnak kıvrımı epidermisinin, tırnak plağı üzerine doğru olan uzantısına kütiküla denir ve bariyer gibi davranarak tırnak ünitesini eksternal travmalardan korur. Eponişyum ise, proksimal tırnak kıvrımının dorsal kısmının daha az oranda da lateral kısmının ortokeratinizasyonu ile oluşur (23, 25).

### **2.1.2. TIRNAĞIN KANLANMASI**

Tırnak ünitesi zengin kanlanma ağına sahiptir. Yan parmak arterleri arklar yaparak tırnak matriksi ve tırnak yatağını besler. Duysal sinirler arterlere paralel olarak yerleşir (19, 20, 22).

### **2.1.3. TIRNAĞIN BÜYÜMESİ**

Tırnakların büyümesi saçtan farklı olarak hayat boyu devam eder ve ölümle kesilir. Gençlerde yaşlılardan daha hızlı olmaktadır. Yaşlandıkça tırnak kalınlaşmaktadır. Bir tırnağın matriksten parmağın ucuna kadar büyümesi, 6-8 ayda olmaktadır. El tırnakları, ayak tırnaklarına oranla daha hızlı uzar. Aynı elin parmaklarındaki tırnakların da büyüme oranları değişiktir. Sağ eldeki tırnaklar sol ele göre daha hızlı uzarlar. El tırnaklarının ortalama büyüme hızı günde 0.1 mm kadardır (21, 23). Mevsimin, mesleğin, yaşın tırnağın büyümesi üzerine etkileri vardır (29). Tırnağın büyümesi birçok sistemik bozukluk tarafından etkilenebilir (21). Cerrahi uygulamalardan sonra, tırnak yiyenlerde, hamilelik süresince, psoriasis ya da onikolizis olan insanlarda tırnak büyümesi normale göre daha hızlıdır (25).

### **2.1.4. EMBRİYOLOJİ**

Embriyonal hayatın 10'uncu haftasında tırnak yapısı oluşmaya başlar. El tırnakları ayak tırnaklarından dört hafta önce oluşmaya başlar (30). 11'inci haftada primer tırnak alanı

oluşmaya başlar. 13'üncü haftada tırnak alanı proksimal tırnak kıvrımı altında uzanan matriks primordium ile belirginleşir. 14'üncü haftayla beraber, proksimal tırnak kıvrımının yakınından çıkan tırnak plağı ayırt edilebilir. 17'inci haftada tırnak plağı bütün tırnak yatağını kaplar. 25'inci haftayla beraber, tırnak ünitesinin yapımı hemen hemen tamamen biter (23, 25).

Psoriasis, tırnağın tüm katmanlarını etkileyebilmektedir (6).

## **2.2. TIRNAK PSORIASİSİ VE PATOFİZYOLOJİSİ**

Psoriasisde görülen tırnak değişikliklerinin her biri, proksimal veya lateral tırnak kıvrım derisinde veya parmakların volar yüzünde psoriatik lezyon olduğu durumlar hariç spesifik ve tanı koydurucu değildir (16).

Bir kaynakta, en sık görülen tırnak bulgularının pitting, tırnak yatağında renk değişikliği, onikoliz, subungual hiperkeratoz, tırnak plağı anormallikleri, splinter hemoraji olduğu belirtilmiştir. Fakat bir başka kaynakta pittingin en sık, onikolizisin, subungual hiperkeratozun, pittingden sonra sıklıkla gözlenen bulgular olduğu belirtilmiştir (7, 22). Aktan ve arkadaşları (31), 25 tırnak psoriasisli hastayı takip ettikleri bir çalışmada, hastalarda en sık subungual hiperkeratoz, pitting ve yağ damlası tırnak bulgularını saptamışlardır. Bu bulguları onikoliz, tırnak ufalanması, splinter hemoraji, lunulada kırmızı lekelenme, lökonişi takip etmektedir. Kundakçı ve arkadaşlarının (32), 54 psoriasis hastasında en sık saptadığı bulgu ise pittingdir.

El tırnak psoriasisinde sıklık sırasına göre: Pitting, kırmızı- yağlı leker, onikoliz, subungual hiperkeratoz, şiddetli tırnak anomalileri, splinter hemoraji ve ayak tırnak psoriasisinde genellikle subungual hiperkeratoz ve tırnak plağında diffüz sarı-kahverengi diskolorasyon, onikolizis, splinter hemoraji bulguları görülür (16). Bir başka kaynakta yine pittingin en sık bulgu olup bunu onikoliz, subungual hiperkeratoz, tırnak plağı renk değişiklikleri, splinter hemoroji, paronişi, enine oluklanma bulgularının izlediği belirtilmektedir (22).

### **2.2.1. Tırnak Matriks Psoriasisinin Karakteristik Özellikleri:**

**Pitting:** Süperfisyel matriksteki parakeratoz sonucu oluşur. Alopesi areata, ekzema gibi proksimal tırnak matriks keratinizasyonunu etkileyen hastalıklarda da görülür. Psoriasisde

çukurlar genellikle derin dağınık lokalizasyonludur. Ayak tırnağında daha nadir görülür (16).

**Lökonişi:** Distal matriks tutulumu lökonişi ile sonuçlanır. Diffüz ve uzun süre devam eden proksimal matriks tutulumu tırnak plağının kolay ufalanır ve gevrek bir hal almasına neden olur (16).

**Lunulada kırmızı noktalar:** Aktif distal matriks psoriasisini gösterir (15).

**Tırnak plağının ufalanması:** Matriksin fazla üretimi sonucu oluşur (25).

### 2.2.2.Tırnak Yatağının Karakteristik Özellikleri:

**Yağ damlası (salmon lekesi) :** Tırnak plağının yataktan lokal olarak ayrılması sonucu buraya serum ve debris göçüyle oluşur. Bu bulgu psoriasis dışında pek görülmez. dolayısıyla psoriatik tırnak tanısında değerlidir (15, 25).

**Splinter hemorajiler:** Epidermis tırnak plağı arasında dermal ridgelerden eritrosit ekstrasvazasyonu ile oluşmaktadır. Psoriasisde genellikle tırnak distalindedir. Psoriatik tırnak hastalarının % 42'sinde el, % 6'sında ayak tırnakları tutulur (12).

Onikoliz ve subungual hiperkeratoz hiponişyum psoriasisinin göstergesidir (6).

**Onikoliz:** Tırnak plağının tırnak yatağından ayrılmasıdır. Onikolize neden olan ayrılma tırnak yatağının üst parakeratozik hücre tabakası içindedir. Ayrılan alanın altında hava birikimi nedeniyle beyazımsı görülür. Onikolitik alan, normal görünümlü tırnak plağından eritematöz bir görünümle ayrılmaktadır (15, 19, 20, 25).

**Proksimal tırnak kıvrımı psoriasis:** Genellikle parmakların dorsal yüzünde tipik deri lezyonlarıyla birlikte. Kütikula hasara uğramış ve proksimal tırnak kıvrımında eritem skuam, ödemle birlikte tipik bir kronik paronişi görünümü oluşur. Proksimal tırnak kıvrımını ventral yüzünün tutulumu tırnak plağı yüzeyinde hafif anormalliklerle kendini gösterebilir (15, 19, 20, 25).

**Hiponişyum tutulumu:** subungual hiperkeratoz ve onikolize neden olur. Genellikle hiponişyum tutulumu olmadan tırnak tutulumu nadirdir.(15, 19, 20, 25).

**Tırnak plağı yüzey bozukluğu:** Proksimal tırnak matriksinin tutulumu tırnak plağı yüzeyinde enine çizgilenmeler, boyuna oluklanmalar, yüzeysel çukurlar gibi bozukluklara neden olur. Akut eritrodermik psoriasis sonrasında Beau çizgileri sıklıkla görülür.

Tırnak bulguları ve tutulumların anatomik yerleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir (33).

**Tablo 1.** Tırnak bulguları ve hastalığın anotomik yeri

<b>TIRNAK YATAĞI PSORİASİSİ</b>	<b>TIRNAK MATRİKS PSORİASİSİ</b>
Onikoliz	Pitting
Splinter hemoraji	Lökonişi
Yağ damlası diskolorasyonu	lunulada kırmızı noktalar
Tırnak yatağı hiperkeratozu	tırnak plağı kalınlaşması tırnak plağı ufalanması

### **2.3. PSORİATİK TIRNAK BULGULARINI SKORLAMA YÖNTEMLERİ**

Psoriasis ve psoriatik artrit için yüksek etkinlikte tedavilerin mevcut oluşu tırnak psoriasis tedavisinin mümkün olabilme ihtimalini artırmaktadır. Tedaviye yanıtın sayısal karşılığını saptamak için çeşitli sayısal skalalar geliştirilmiştir. Bu sayısal parametreler hastalık ve cevabın takibinde kolaylık sağlamaktadır. NAPSI, psoriatik tırnakta tutulumun skorlamasını yapmak için Rich ve Scher (9) tarafından oluşturulmuştur (6, 18, 33).

Buna göre tırnak matriks psoriasis bulguları (pitting, lökonişi, lunulada kırmızı lekeler, tırnak plak ufalanması), tırnak yatak psoriasis bulguları (onikoliz, splinter hemoraji, yağ damlası, tırnak yatağı hiperkeratozu ) varlığına göre:

0: yok, 1: 1/4 tırnakta var, 2: 2/4 tırnakta var, 3: 3/4 tırnakta var, 4: 4/4 tırnakta var şeklinde puanlandırılıp toplam skor NAPSI olarak kaydedilir. Her tırnak için hesaplanan NAPSI değerleri toplanıp total skor olarak alınmaktadır. Bir tırnak için skor (0-8) olabileceken tüm tırnak için total skor (0-160) olarak hesaplanabilmektedir (9). Aktan ve arkadaşları (31), 25 tırnak psoriasisli hastada üç dermatolog ile NAPSI skoru hesaplamışlar ve sonuç olarak bu skorlamanın tırnak yatağı bulgularını skorlamada tırnak matriks özelliklerini skorlamadan daha güvenilir olduğunu gözlemlemişlerdir. Cannavo's skorlamasında (34), tırnak bulguları 0-3 arasında bulguların yok ve varlığına göre yapılmaktadır. Kaçar ve arkadaşları (35), 45 tırnak psoriasisli hastada iki dermatolog tarafından tırnak bulgularını skorlamada hem NAPSI hemde Cannova skorunu kullanmışlar ve sonuç olarak birbirlerine yakın NAPSI değerleri buldukları için Cannova yönteminin daha pratik ve daha az zaman alıcı olduğunu bildirmişlerdir.

Baran (36), tüm tırnak ünitesinin patolojisini hedef alan skorlama sistemi oluşturmuştur. Buna göre 1: hafif, 2: orta, 3 : yaygın bulgular için verilen puanlar olmuştur. 10'dan az

pitting varsa 1 puan, 10-20 arasında ise 2 puan, 20' den fazlaysa 3 puan, Beau çizgileri için yine aynı şekilde 1 enine çizgi varsa 1 puan, 2 enine çizgi varsa 2 puan, 3'ten fazlaysa 3 puan verilmiştir. Subungual hiperkeratoz için cetvel kullanılmış kalınlık 1 mm ise 1 puan, 2 mm ise 2 puan, 3 'ten fazlaysa 3 puan, onikoliz için tırnak 8 alana bölünüp her segmetin % 12.5'lük alan olması sağlanıp % 25 'lik alana 1 puan, % 25-50 'lik alana 2 puan, % 50' den fazla alan varsa 3 puan verilmiştir. Bu skorlamada trakionişi, lökonişi ve yağ damlası skorlanabilir fakat splinter hemoraji, onikomadez, tırnak kaybı skorlanamamıştır.

Parrish ve arkadaşlarının (37) tanımladığı Modifiye NAPSI' da sık görülen özelliklerin skorlanması esasına dayanır. Pitting sayısına göre 0-3 arasında skorlama yapılmaktadır. Eğer hiç pitting yoksa 0, 1-10 arası pitting varsa skor 1, 11-49 arası pitting varsa skor 2, 50'den fazla pitting varsa skor 3 olarak kaydedilir. Ufalanma ve onikoliz varsa 0-3 skorları bu bulguların yüzdesine göre verilmektedir. Eğer hiç ufalanma yoksa 0, % 1-25 tırnak ufalanma varsa 1 puan, % 26-50 tırnak ufalanma varsa 2 puan, 50 den fazla tırnak ufalanması varsa 3 olarak puanlanır. Onikoliz içinse; hiç onikoliz yoksa 0, % 1-10 onikoliz varsa 1 puan, % 11-30 arasında onikoliz varsa 2 puan, % 30'un üstünde onikoliz varsa 3 puan olarak skorlanır. Bunun dışında splinter hemoraji, lökonişi, kırmızı noktalar, yağ damlası, tırnak yatağı hiperkeratozu varlığında 1, yokluğunda 0 skoru verilmektedir. Sonuç olarak her tırnak için olası modifiye NAPSI skoru 0-14, veya 10 tırnak için 0-140 arasında hesaplanabilmektedir. Casel ve arkadaşları 29 psoriatik hastada hem NAPSI hem de modifiye NAPSI yöntemini kullanmışlar ve çalışmada her 2 yöntem arasında güvenilirlik saptamışlardır (6).

#### **2.4. İLAÇLARIN İNDÜKLEDİĞİ TIRNAK PSORIASİSİ**

Tırnak psoriasis, beta blokerler ve lityum tedavisi sonrasında gözlenmiştir. Son yıllarda INF- $\alpha$  (interferon alfa) tedavisinden sonra gelişen psoriasisli bir olgu bildirilmiştir (12, 14).

#### **2.5. AYIRICI TANI**

Tırnağı tutan pek çok hastalık psoriatik tırnak tutulumu ile karışmaktadır. Travma, onikomikoz, pitriazis rubra pilaris, palmoplantar keratoderma, Norveç uyuzu, Reiter sendromu, Bazex paraneoplastik sendromu, alopesi areata, ekzema, liken planus, Darier hastalığı, pakionişya konjenita, CHILD sendromu veya konjenital homolateral epidermal displazi, psoriasisform durumlar ayırıcı tanıda düşünülmelidir (12, 13, 18).

## **2.6. TEDAVİ**

Tırnak psoriasisinin tedavisi hastaya ve doktora bağlıdır. Tırnak bakımı önemlidir. İş yaparken eldiven giyilirse tırnaklar daha az travmaya maruz kalacaktır. Eldiven varlığında Candida spp. kolonizasyonu da önlenmiş olur. Psoriatik tırnaklarda Candida spp. daha sık görülürken dermatofitlere daha az rastlanır. Yumuşak tırnak fırçası debrisleri uzaklaştırmak için kullanılabilir. Tırnak sulkuslarına ve yüzeyine nemlendiriciler uygulanmalıdır (16, 22). Manikür, pedikür köbner reaksiyonu nedeniyle sakıncalıdır ve her türlü travmadan kaçınmak gerekir (13).

### **2.6.1. TOPİKAL TEDAVİLER**

#### **2.6.1.a. TOPİKAL STEROİDLER**

Yüksek potensli topikal kortikosteroidler tırnak matriksinin veya tırnak kıvrımlarının etkilendiği olgularda açık olarak veya oklüzyonla faydalı olabilirler (8, 38). Tırnak yatağında etkili olduğuna dair veriler bulunmaktadır. Özellikle de klobetazol propiyonat gibi yüksek potent steroidlerin gece oklüzyonsuz 3-4 ay kullanımı önerilmektedir (7, 16). Daha uzun süreli kullanımlarında kemik kaybıyla seyreden parmak incelmesi, tırnak kıvrımlarında atrofi, telenjektazi görülmektedir (8, 16, 39).

#### **2.6.1.b. VİTAMİN D**

Tırnak yatağının etkilendiği olgularda topikal steroidlerle birlikte kullanımı önerilmektedir (16).

Tosti ve arkadaşları tırnak yatağı psoriasisine odaklı çift kör randomize çalışmalarında topikal kalsipotriol ile betametazon dipropiyonat + salisilik asit tedavilerini karşılaştırmış; 3-6 aylık süreçlerde günde 2 kez merhemlerin kullanımında subungual hiperkeratozisin azaltılmasında her iki ajanın benzer etkiye sahip olduğunu saptamışlardır (7, 40).

#### **2.6.1.c. 5-FLUOROURASİL**

5-fluorourasilin propilen glikol içindeki solüsyonu veya % 20 üredeki solüsyonu pitting ve tırnak kalınlaşması için kullanılmıştır. Bu kombinasyon akrodermatitis hallopeuda iyi

sonuç vermiştir. Topikal % 1 veya %5, 5 florourasil subungual hiperkeratoziste ve pitting te etkiliyken onikoliziste kontrendikedir (7, 8).

#### **2.6.1.d. ANTRALİN**

Yamamoto ve arkadaşlarının (41), 20 hastalık serisinde subungual hiperkeratoz ve onikolizde pittingten daha etkili olduğu saptanmıştır. Antralinin tırnak matriks penetransı iyi değildir (7, 16).

#### **2.6.1.e. TAZAROTENE**

Bir çalışmada 31 hastada % 0.1 tazaratene jel bir gruba oklüzyonlu, bir gruba oklüzyonsuz 24 hafta kullanılmıştır. Ayda bir 7 point skalası ile hastaları takip etmişler ve oklüzyonlu tedavi kullanan grupta onikolizde anlamlı gerileme saptamışlardır (7).

#### **2.6.1.f. TOPİKAL SİKLOSPORİN**

Bir çalışmada siklosporinin % 10'luk preparatının üç ay topikal kullanımında, psoriatik tırnak bulgularında tamamen silinme gözlemlenmiştir. Takrolimus ve pimekrolimus diğer kalsinörin inhibitörleri olmasına rağmen tırnak psoriasisinde kullanımına dair çalışma bulunmamaktadır (7).

#### **2.6.1.g. İNTRALEZYONEL STEROİD ENJEKSİYONU**

Triamsinolon asetonid 2.5-10 mg/ml ince uçlu enjektör yardımıyla uygulanmaktadır. Bu yöntem parmak kaybı, epidermoid inklüzyon kisti oluşması nedeniyle kullanılmamaktadır. Matriks en sık tedavi edilen alandır ve üç aya bir atrofi yoksa enjeksiyonlara devam edilebilir. Yüksek doz 10 mg/ml triamsinolon asetonid enjeksiyonu tırnak sırtlanmasına ve subungual hiperkeratoza yaklaşık 9 aylık sürede, pitting ve onikolizden daha iyi yanıt verir. Atrofi dışında intralezyonel steroid enjeksiyonunun nadir de olsa digital tendon rüptürüne neden olduğu bildirilmiştir (38, 42).

### **2.6.1.h. SÜPERFİSYEL RADYOTERAPİ**

Çift kör bir çalışmada süperfisyel radyoterapi psoriatik tırnak distrofisinde elektron beamdeki gibi geçici yarar sağlamıştır (7). Tırnak yatakları radyoterapiye fazla dayanamadığından 1000 r'dan fazla önerilmemektedir (16).

Grenz ışınlarının da faydalı olduğu bildirimiştir (8). Grenz ışını ve elektron beam tedavilerine ilişkin sonuçlar ise tartışmalıdır (7).

Topikal tedaviden fayda görmeyen hastalarda sistemik tedavi seçimine gidilir.

### **2.6.2. SİSTEMİK TERAPİLER**

#### **2.6.2.a. RETİNOİDLER**

Retinoidler tırnak psoriasisinde 0.5 mg / kg / gün dozunda 4-6 ay kullanım ile faydalı olabilmektedir. Özellikle subungual hiperkeratozda ve tırnak psoriasisinin püstüler formlarında etkilidir (42, 43, 44).

Tırnaklarda kolay kırılma, piyojenik granülom ve kronik paronişi gibi istenmeyen komplikasyonlar gelişebileceğinden ve tırnak bulgularını özellikle pitting ve onikolizi kötüleştirebileceğinden önerilmemektedir (13, 16, 22).

Bir çalışmada tırnak ve eklem hastalığı olanlar 10 ay boyunca asitretin veya siklosporinle tedavi edilmiş ve 0.5 mg/kg/gün ve 3 mg/kg/gün düşük dozda önemli tırnak düzelmesi sağlanmıştır. Asitretin tırnak kalınlaşması olanda daha başarılı bulunmuştur. Eğer tırnaklar kalın değilse daha kırılğan ve ince hale gelirler (42).

#### **2.6.2.b. METOTREKSAT**

Metotreksat tırnak psoriasisinde faydalıdır ve asitretin gibi tırnağı inceltmez (16, 17, 42, 43, 45, 46).

Metotreksat psoriatik artritte ve ciddi psoriasisde sık kullanılan bir ajandır. Metotreksat tırnak büyüme hızını azaltmakta ve böylece tırnakların iyileşmesi çok yavaş gerçekleşmektedir (16). Etkinliğini dihidrofolat reduktazı inhibe ederek DNA sentezini engelleyerek göstermektedir. Haftada 7.5-25 mg tek doz veya 12 saatte bir 3 doz şeklinde verilir. Genellikle oral olarak verilir fakat subkutan uygulanımı da mevcuttur. Daha az



yorgunluk yapar, biyoavibiletisi daha da yükselir. Yorgunluk dışında anemi ve nadiren pansitopeni görülen diğer yan etkileridir. Bütün bu yan etkiler folik asit ekleyerek giderilebilir. Uzun dönemde karaciğer fibrozu gelişimi açısından hastaların takibinde karaciğer biyopsilerini azaltmak için çalışmalar yapılmaktadır. PIIINP (Prokollejen 3) seviyesi normale karaciğer biyopsisine gerek yoktur (11, 47, 48). PIIINP fibrogenezin nonspesifik belirteçidir. Güncel olarak önerilen 3 ayda bir PIIINP seviyesine bakıp anormalse biyopsi yapılmasıdır (49).

### **2.6.2.c. SİKLOSPORİN**

Siklosporin toprak mantarı *Tolypocladium inflatum*' dan elde edilmiş olan undekapeptit kalsinörin inhibitörü immunsüpresan ilaçtır. T hücrelerinden IL-2 (interlökin-2) ve INF- $\gamma$  (interferon-gama) üretimini engeller. Bazı araştırmacılar siklosporinin keratinosit proliferasyonunda direkt etkili olduğunu belirtmektedir. Çalışmalar ortalama 12 haftalık tedavi süresini önermektedir. 2.5-5 mg / kg siklosporin dozu 12-16 haftada belirgin düzelme hatta bazı vakalarda tamamen silinme sağlamaktadır. Organ toksisitelerinden dolayı kısa dönem ve aralıklı kullanım mevcuttur. Aralıklı kısa dönem kullanım şekliyle psoriasis iki yıl kontrol altına alınabilmektedir (50).

Siklosporin başlanmadan önce siklosporin alımıyla alevlenebilecek olan hipertansiyon, böbrek hastalığı, kanser, migren ve vasküler hastalık öyküsü sorgulanmalıdır. Tedaviye başlamadan önce elektrolit paneli, böbrek fonksiyon testleri (kalsiyum, fosfat, magnezyum, üre, serum kreatinin) ürik asit, karaciğer fonksiyon testleri, trigliseridler, tam kan sayımı bakılmalıdır. Serum kreatinin düzeyinde % 30'luk artış tedaviyi kesmeyi veya doz azaltımına gitmeyi gerektirmektedir. Önce ikinci haftada sonra 12 haftalık tedavi sürecinde aylık testlerle takip, tansiyon takibi, 2 yıl düşük doz tedavisi alacak hastalarda glomerüler filtrasyon hızına bakılmalıdır. İlaça bağlı yan etkiler sıklıkla doz bağımlıdır. Başlangıçta halsizlik, baş ağrısı, yorgunluk, miyalji, artmış dozlarda tremor, parestezi, uç ekstremitelerde sıcağa soğuğa hassasiyet, hipertrikoz, gingival hiperplazi görülür. Hipertansiyon, nefrotoksisite, böbrek yetmezliği, hiperkolesterolemi, hipomagnezemi, hiperkalemi, deri kanseri, lenfoproliferatif hastalıkların riskinde artış gözlenir. Kutanoz malinite riskinde artıştan dolayı PUVA almış hastalarda kullanılmaması önerilmektedir (51, 52, 53).

#### **2.6.2.d. ORAL FOTOKEKOTERAPİ**

PUVA tedavisi bazı olgularda başarı sağlayabilmekte, topikal PUVA sistemik PUVA'ya tercih edilmektedir. PUVA tedavisi psoriasisde tırnak uzamasını yavaşlatmakta pitting ve onikoliz haricindeki değişiklikleri geri döndürebilmektedir (42, 43).

UVA tırnak plağını geçip distal matriks ve tırnak yatağına kısıtlı olarak geçmekte buradaki bozuklukları düzeltmekte fakat proksimal matrikse penetre olamamaktadır (14).

Ayrıca PUVA tedavisi sırasında fotoonikoliz, ağrı, melanonişı olabileceği de unutulmamalıdır (14, 16).

#### **2.6.2.e. SULFASALAZİN**

Psoriyatik artrit nedeniyle kullanımı sırasında tırnak psoriasisinde yararlı olduğunu bildiren bir olgu bildirilmiştir. İyileşme tedavinin üçüncü ayından sonra başlamıştır (16, 44).

#### **2.6.2.f.NİMESULİD**

Bir COX2 (siklooksijenaz 2) inhibitörü olan nimesulid 100 mg/gün dozda psoriatik tırnak tedavisinde fayda sağlayabilmektedir (43).

#### **2.6.2.g.BİYOLOJİK AJANLAR**

##### **ETANERCEPT**

TNF- $\alpha$ ' ya bağlanan füzyon proteinidir. Bu bağlanmayla birlikte psoriasisin birçok oluşum basamağı inaktive edilmektedir. Etanercept 50 mg haftada iki kez subkutan ile başlanıp üç ay sonra haftada 50 mg' a düşölmektedir (54).

Tırnak psoriasisinde biyolojik ajanlardan, alefasept ve etanerseptle ilgili çalışmalar bildirilmiştir (55).

## **İNFLİKSİMAB**

TNF- $\alpha$ ' ya karşı geliştirilmiş kimerik monoklonal antikordur. İntravenöz olarak uygulanır. İnfüzyonlar 5 mg / kg olacak şekilde 0, 2, 6 'ıncı haftalarda sonra 8 haftada bir devam edilmelidir. Önemli tırnak düzelmesi tedavinin 10'uncu haftasından itibaren başlamaktadır. Ciddi yan etkiler oldukça azdır (33).

## **ADALİMUMAB**

TNF- $\alpha$ ' ya yüksek spesifitede olan insan IgG1 (immungloblin1) antikordur. Etkilerini yüzey reseptörü p55 ve p75'e bağlanarak yapmaktadır. Psoriatik artritte iki haftada 40 mg subkutan yapılmaktadır. Plak psoriasisde 80 mg yükleme dozundan sonra iki haftada bir, 40 mg dozlarda kullanılmaktadır. Yarılanma ömrü 2 haftadır. Ciddi enfeksiyon da iki kat artış mevcuttur. Günümüzde tırnak psoriasisine üstüne olan etkisini ortaya koyan çalışma bulunmamaktadır (33, 54).

## **ALEFACEPT**

İnsan lökosit fonksiyonuyla ilgili antijen 3 / IgG1 füzyon proteini ve memory T hücrelerindeki CD2' ye bağlanır. Derideki CD45R0-pozitif T hücrelerin apoptozunu sağlar (56). 15 mg intramüsküler haftada bir başlanıp 12 hafta kullanılırlar. CD4 seviyesi 2 haftada bir takip edilmelidir. Mikrolitrede 250' nin altına indiğinde tedavi kesilmelidir. Tırnak psoriasisine olan küçük hasta gruplarında iki hastada iyileşme, iki hastada cevapsızlık ve bir hastada tırnak bulgularının kötüleştiği saptanmıştır (33).

## **2.7. PROGNOZ**

Olguların çoğunda hastalık kroniktir. Travma hastalığı arttırabileceğinden travmadan hastalar kaçınılmalıdır. Bazı ilaçlar tırnak psoriasisini tetiklediği için bu tarz ilaçların kullanımına dikkat edilmelidir (2). Psoriasisde tırnak tutulumu şiddetli bile olsa geri dönüşümlüdür. Deri bulguları iyileştiğinde tırnakta remisyon indüklenir. Ancak inflamasyon matriks ve yatakta şiddetli harabiyete neden olursa agresif tedavilerle bile tırnağın normale dönmesi zordur (14).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Psoriasis polikliniğine Ocak –Kasım 2007 tarihleri arasında başvuran 18 erkek, 16 kadın toplam 34 hasta çalışmaya alındı. Prospektif çalışmamız randomize ve tek kör olarak planlandı.

Çalışmamıza VYA (vücut yüzey alanı) ve PASI  $\geq 10$  ve beraberinde tırnak tutulumu olan veya topikal tedavilere dirençli fakat tırnak tutulumlarından dolayı sosyal ve psikolojik sıkıntının eşlik ettiği VYA ve PASI  $< 10$  olan 18 yaşından büyük psoriasis vulgarisli hastalar alındı.

Tırnak nativi pozitif olan (17, 43), karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan, kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan, hematolojik hastalığı bulunan, kanser öyküsü olan, immünsüpresif, gebe veya gebelik planı olan, emziren ve ilacı kötüye kullanabilecek hastalar çalışma dışı bırakıldı (57). Daha önce fototerapi, sistemik medikasyon veya topikal tedavi alma öyküsü olan hastalardan topikal tedaviyi en az 4 ay önce bırakmış ve bütün sistemik tedavileri en az 6 ay önce almış hastalar çalışmaya dahil edildi (58). Son 2 yılda asitretin alan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi (56).

Hastaların yaş, cinsiyet, VKİ (vücut kitle indeksi), cilt tipleri, hastalık süreleri, psoriasis klinik tipleri, kaşıntı semptomu, eklem tutulumu olup olmadığı kaydedildi. Başlangıç NAPSI ve PASI (59) skorları hesaplandı. NAPSI skoru, Rich ve Scher (9) tarafından oluşturulan hesap skalasına göre yapıldı. Buna göre her tırnak sanal enine ve boyuna çizgiler ile dört kadrana bölünerek, her tırnak matriks ve yatak bulgularının varlığına göre 1'den 4'e kadar puanlandırıldı. İki değer toplamıyla tırnak NAPSI değeri hesaplandı. Buna göre tırnak matriks psoriasis bulguları (pitting, lökonişi, lunulada kırmızı lekeler, tırnak plak ufalanması), tırnak yatak psoriasis bulguları (onikoliz, splinter hemoraji, yağ damlası, tırnak yatağı hiperkeratozu ) varlığına göre: 0: yok, 1: 1 / 4 tırnakta var, 2: 2 / 4 tırnakta var, 3: 3 / 4 tırnakta var, 4 : 4 / 4 tırnakta var şeklinde puanlandırılıp toplam skor NAPSI olarak kaydedildi. Her tırnak için hesaplanan NAPSI değerleri toplanıp total skor olarak alındı. Bir tırnak için skor (0-8) olabilecekken tüm tırnaklar için total skor (0-160) olarak hesaplanabilmektedir.

İlaçlar hastalara randomize olarak verildi. Randomizasyon için zar atma yöntemi uygulandı. Tüm tek numaralar siklosporin verilecek hastaları, tüm çift numaralar metotreksat verilecek hastaları belirledi. Metotreksat 15 mg / hafta subkutan, siklosporin 5 mg / kg / gün dozunda peroral başlandı. Hastalara metotreksat almadığı günlerde 5 mg /gün folik asit verildi (48, 57). İlaçlara bağlı herhangi bir yan etki oluşmadıysa ilk üç ay bu

dozlarda kullanılması planlandı. PASI %75 yanıt elde edilen hastalarda ikinci üç ayda metotreksat 10 mg / hafta, siklosporin 2.5-3.5 mg / kg / gün (60) olarak verilmesi planlandı. Metotreksat alacak hastalara hemogram ve aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalın fosfataz, serum kreatinin, kan üre nitrojeni başlangıçta 2, 4, 8 haftalarda sonra 6'ncı aya kadar ayda bir bakıldı (57, 58). Siklosporin alacak hastalara hemogram, serum kreatinini, kan üre nitrojeni, aspartat aminotransferaz, alkalın fosfataz, alanin aminotransferaz, kolesterol, trigliserid, magnezyum, potasyum, tansiyon arteryelleri başlangıçta ve sonra 2 haftada bir 12 hafta, ayda bir tedavi bitimine kadar bakıldı. Kreatinin değeriindeki % 30 'luk artış tedaviyi kesme veya doz azaltma kriteriydi (51, 57, 60) Çalışmamız için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurul komitesinden onay ve her hastadan aydınlatılmış onam alındı.

NAPSI ve PASI değerlendirmeleri ilk üç ay ayda bir ve en son 6. ayda kör bir gözlemci tarafından yapıldı. Çalışma süresince ilaçlarla ilişkili saptanan klinik ve serolojik yan etkiler kaydedildi.

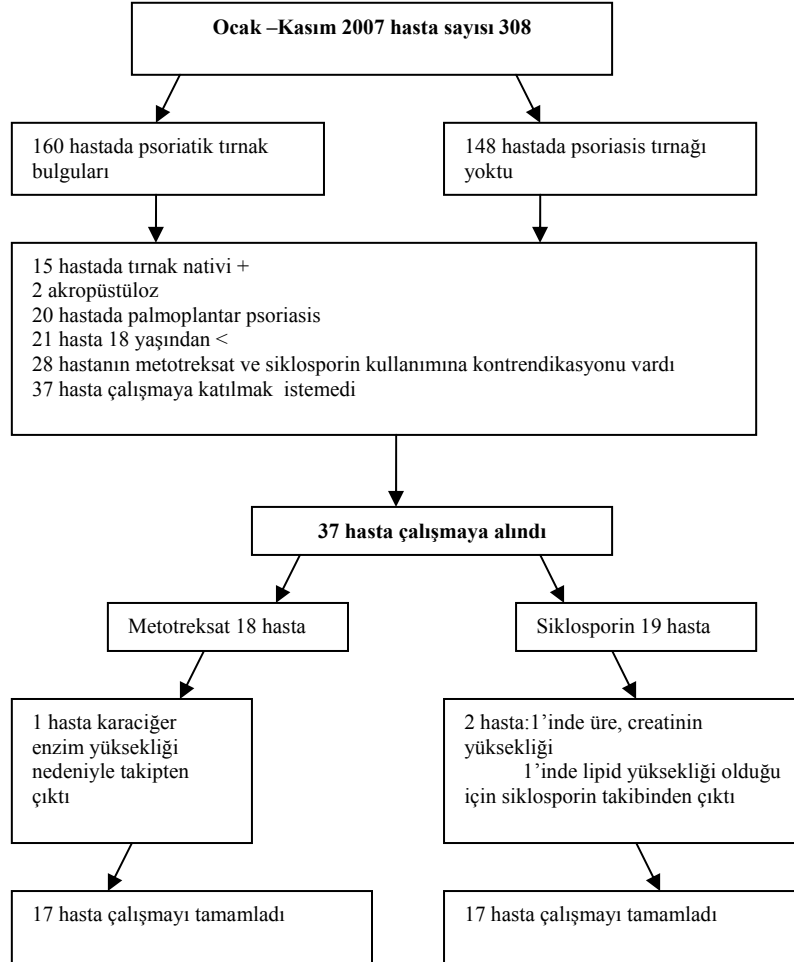
#### **4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Çalışmamız 0.80 güç ile metotreksat ve siklosporin arasında fark bulmak amacıyla planlandı. Alfa=0.05 ve beta=0.020 standart deviasyonlarla daha önce yapılmış çalışma temeline oturtuldu. Her tedavi grubuna 17'şer hasta alındığında %80'nin çalışmayı bitirmesi planlandı. Her tedavi grubundaki PASI, NAPSI azalma değerleri Wilcoxon Signed Ranks teste göre hesaplandı. PASI %75 değerleri (ki kare testi), SPSS programı kullanılarak %95 güven aralıkları hesaplanarak, hastaların tedaviye cevap hızları hesaplandı. Yaş, cinsiyet, hastalık süreleri, vücut kitle indeksleri PASI, NAPSI değerleri NPar test, Mann–Whitney U testi ile hesaplandı. Hastaların tedavilerinin matris ve yataklara olan etkileri Wilcoxon Signed Ranks, Mann Whitney U testleriyle hesaplandı. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

## 5. BULGULAR

Toplam 37 hasta çalışmaya alındı. Metotreksat grubuna 18 hasta, siklosporin grubuna 19 hasta alındı. Fakat bu hastalardan metotreksat başlanan bir hastada karaciğer enzim yüksekliği, siklosporin alan bir hastada böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk, bir hastada hiperkolesterolemi gelişmesi nedeniyle 3 hasta çalışma dışı kaldı (Çalışma Diyagramı Şekil 2). Çalışmaya dahil edilen 19 hastanın VYA ve PASI skoru 10'dan büyüktü. Diğer 15 hastanın VYA ve PASI skoru 10'dan küçük olmasına rağmen topikal tedavilere dirençli tırnak tutulumları ve bundan dolayı sosyal, psikolojik ve kozmetik sıkıntıları mevcuttu.

Şekil 2. Çalışma Diyagramı



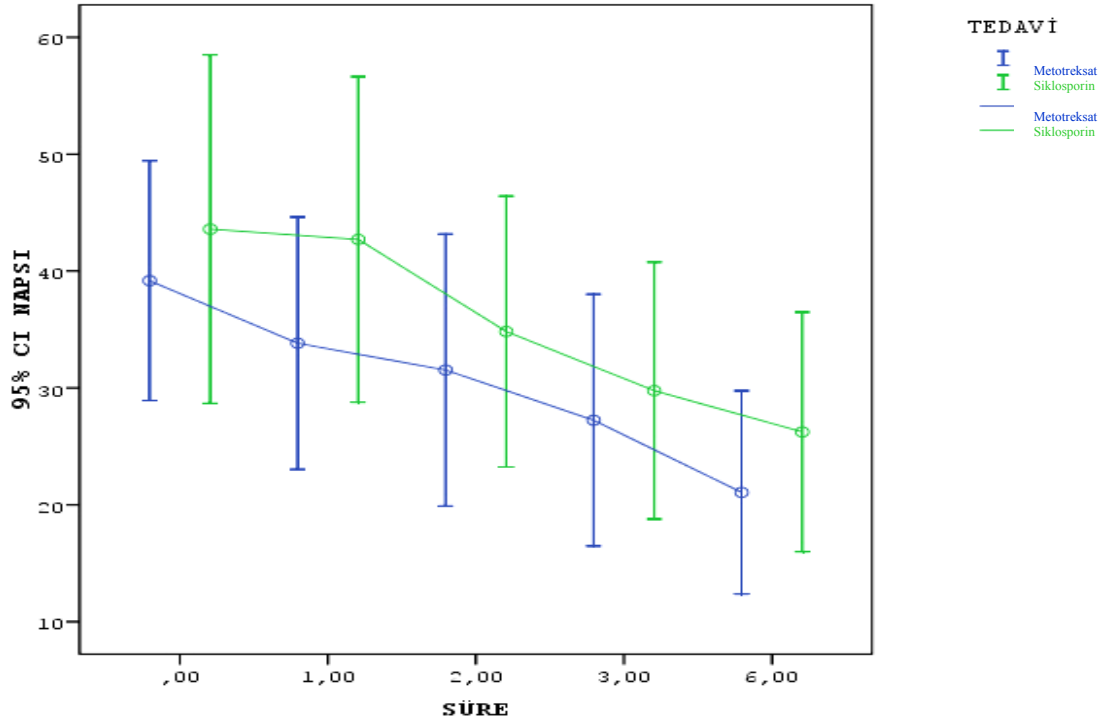
Tedaviye alınan toplam 34 hastanın 18'i erkek (%52.9), 16'sı kadındı (%47.05). Tüm hastaların yaş ortalaması 40.09±11.33 SD / yıl ( 25-68 yıl aralığında) idi. Kadın hastaların yaş ortalaması 34.56±7.19 SD/yıl (24-47 aralığında) idi. Erkek hastaların yaş ortalaması 45±12.55 SD/yıl (25-68 aralığında) idi. Hastalık süresi ortalaması tüm hastalar genelinde 149.82±107.14 SD/ay (4-420 aralığında), kadın hastalarda 135±72.99 SD / ay (12-240 aralığında) ve erkek hastaların ki 163±131,12 SD / ay (4-420 aralığında) idi. Hastaların 5'inde (%14.7) eklem tutulumu mevcuttu. Hastaların 28'inde (%82.3) kaşıntı semptomu mevcutken 6'sında (%17.6) yoktu Hastaların vücut kitle indeksleri ortalama 27.10 (19,5-41.6 aralığında)' idi.

Tedavi grupları arasında cinsiyet, yaş, VKİ, hastalık süresi, PASI ve NAPSİ skorları açısından istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 2). Grupların tedavi öncesi el matriks (p=0.863), ayak matriks (p=0.295), el yatak (p=0.205), ayak yatak (p=1.00) skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tedavi bitiminde gruplar arasında PASI skoru (p=0.160) ve PASI %75 iyileşme oranları (p=0.493) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tedavi bitiminde gruplar arasında NAPSİ skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.593).

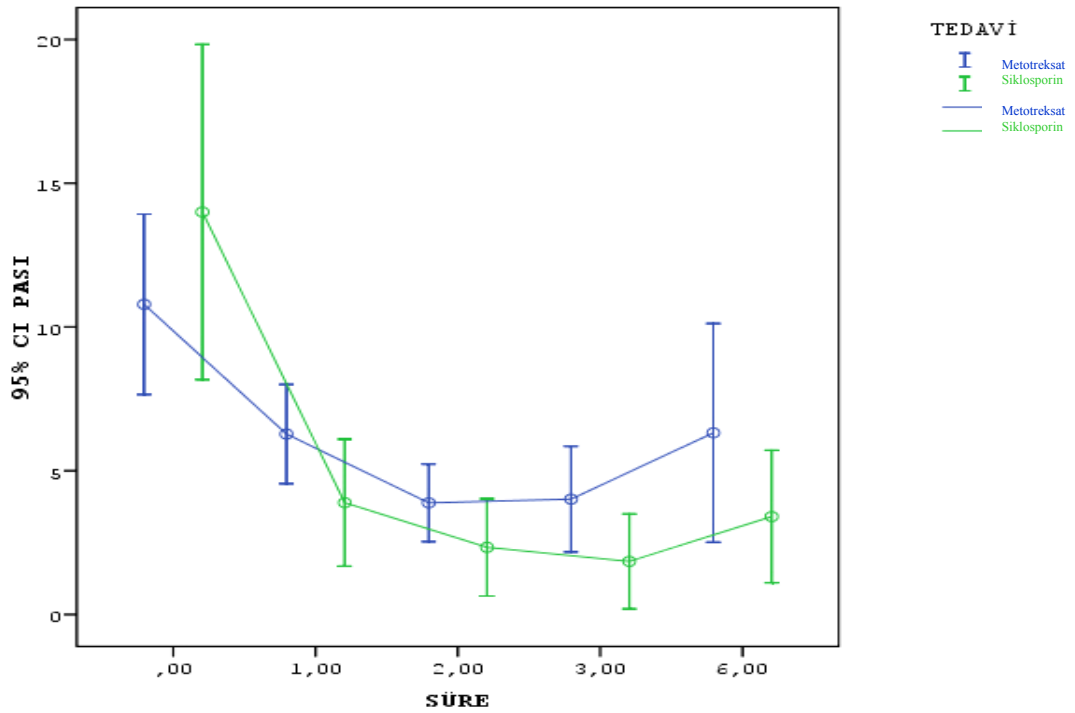
**Tablo 2.** İki tedavi grubunun temel karakteristikleri

	<b>Metotreksat n=17</b>	<b>Siklosporin n=17</b>	<b>P- değeri</b>
<b>Cinsiyet(erkek/kadın)</b>	10/7	8/9	
<b>Yaş(Ortalama ± SD/yıl)</b>	42.53±12.5	37.65±10.17	0.248
<b>VKİ(kg/m<sup>2</sup> ± SD)</b>	27.83±4.14	26.38±5.78	0.221
<b>Hastalık süresi (ay)</b>	152.12±101.1	147.53±115.921	0.691
<b>Başlangıç PASI</b>	10.79±6.09	14.00±11.3	0.190
<b>Başlangıç NAPSİ</b>	39.18±19.93	43.59±28.98	0.796
<b>El matriks skor</b>	14.53±10.013	13.65±9.905	0.863
<b>El yatak skor</b>	8.24±6.447	11.59±8.945	0.205
<b>Ayak matriks skor</b>	5.53±8.102	3.41±4.784	0.295
<b>Ayak yatak skor</b>	11.18±9.402	14.94±15.122	1.00

Metotreksat ve siklosporin alan hastaların aylara göre NAPSİ ve PASİ skorlarındaki değişimler Grafik 1 ve Grafik 2' de gösterilmiştir.



**Grafik 1.** NAPSİ skorunun gruplar arasında aylara göre azalması  
%95 CI (%95 güvenlik aralığı)

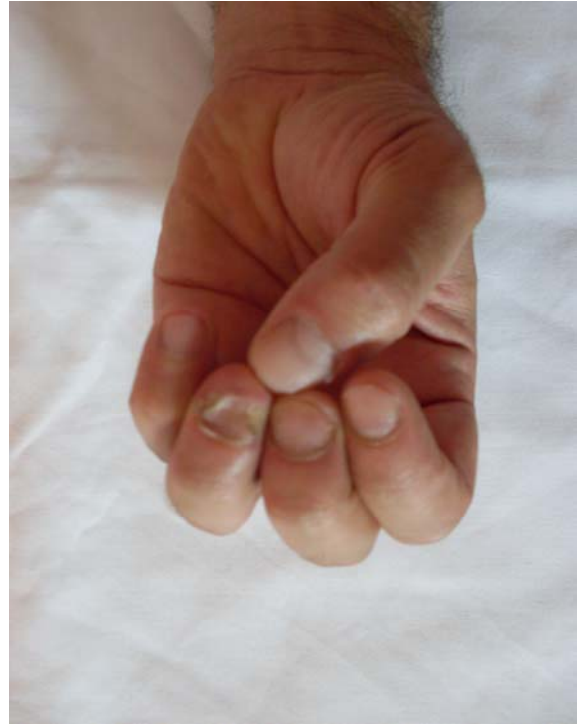


**Grafik 2.** PASİ skorunun gruplar arasında aylara göre azalması  
%95 CI (%95 güvenlik aralığı)



Metotreksat kullanan hastaların başlangıca göre el ortalama NAPSI skoru %49.3, ayak ortalama NAPSI skoru %43.1 azaldı. Metotreksat alan hastaların 2'sinde (%11.7) psoriatik artrit ve plak tip psoriasis bulunmaktaydı. Hastaların 15'inde(%88.2) kaşıntı şikayeti vardı. 2 hastada tedavi süresince bulantı, 1 hastada telogen efluvium yan etki olarak gelişti.

Metotreksat alan hastalarda ortalama başlangıç PASI'ları 10.79 (5.2-14.4 aralığında), tedavi bitiminde 6.32 (0-27.9 aralığında) idi. 3'üncü ayda PASI %75 yanıtı 8 (%47) hastada elde edildi ve bu hastalarda metotreksat dozu ikinci 3 ayda 10 mg /haftaya azaltıldı. Altıncı ayda PASI %75 azalma oranı başlangıca göre %41.2 (%95 güven aralığı 20.7-64.4) idi. Metotreksat alan hastaların ortalama başlangıç NAPSI'ları 39.18 (19-69 aralığında), tedavi bitiminde ortalama 21.06 (4-69 aralığında) idi. NAPSI skorunda başlangıca göre azalma %46.2. İstatistiksel olarak metotreksat alan grupta el ve ayak tırnak toplam matriks skorunda (p=0.001) belirgin azalma saptanırken yatak skorunda (p=0.093) anlamlı azalma saptanmadı. Metotreksat alan hastanın başlangıç ve tedavi bitimindeki resimleri **Resim 1 ve 2**'de gösterilmiştir. Ellerin ve ayakların matriks, yatak skorları istatistiksel olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde; el matriks skorunda (p=0.002), ayak matriks skorunda (p=0.031) belirgin azalma saptanırken, benzer şekilde el yatak skorunda (p=0.036) anlamlı azalma saptanırken, ayak yatak skorunda (p=0.070) istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmadı (Tablo 3).



**Resim 1.**Metotreksat tedavisine başlamadan önce.**Resim 2.**Metotreksat tedavisinin bitiminde(6. ay)

**Tablo 3.** Metotreksat NAPSİ skor değişimi

NAPSİ skoru	Başlangıç	6.ay	P değeri
El matriks	14.53±10.013(1-38)	6.94±8.906 (0-29)	0.002
El yatak	8.24±6.447 (0-19)	4.59±4.214 (0-13)	0.036
Ayak matriks	5.53±8.102 (0-26)	2.88±5.476 (0-20)	0.031
Ayak yatak	11.18±9.402 (1-29)	6.65±5.915 (0-23)	0.070

Siklosporin kullanan hastaların başlangıca göre el ortalama NAPSİ skoru %45.2, ayak ortalama NAPSİ skoru %32.7 azaldı. Siklosporin alan hastaların 3'ünde (%17.6) psoriatik artrit ve plak tip psoriasis bulunmaktaydı. Hastaların 13'ünde (%76.4) kaşıntı şikayeti vardı. Tedavi süresince bir hastada hiperkolesterolemi, bir hastada menstrusyon siklusunda düzensizlik, bir hastada hirsutizm, iki hastada bulantı yan etki olarak gelişti.

Siklosporin alan hastalarda ortalama başlangıç PASİ'ları 14 (0.8-30.7 aralığında), tedavi bitiminde 3.41 ( 0-10.8 aralığında) idi. 3'üncü ayda PASİ %75 yanıtı 13 (%76.4) hastada elde edildi ve bu hastalarda siklosporin dozu ikinci 3 ayda 2,5-3,5 mg / kg / gün'e azaltıldı. Altıncı ayda PASİ%75 azalma oranı başlangıca göre % 58.8 (%95güven aralığı 35.3-81.3)'tü. Siklosporin alan hastalarda başlangıç ortalama NAPSİ'ları 42.71 (6-104 aralığında), tedavi bitiminde ortalama NAPSİ 26.24 (0-68 aralığında) idi. NAPSİ skorunda azalma başlangıca göre % 38.5' ti. Siklosporin alan hastalarda matriks skorunda (p=0.147) istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmazken, yatak skorunda (p=0.001) belirgin azalma saptandı. Siklosporin kullanan hastanın başlangıç ve tedavi bitimindeki resimleri resim 3 ve 4' te gösterilmiştir. Ellerin ve ayakların matriks, yatak skorları ayrı ayrı değerlendirildiğinde el matriks skoru (p=0.059) ve ayak matriks (p=0.154) skorunda anlamlı azalma saptanmadı. El yatak (p=0.006), ayak yatak skorunda (p=0.020) istatistiksel olarak belirgin azalma saptandı.(Tablo 4)

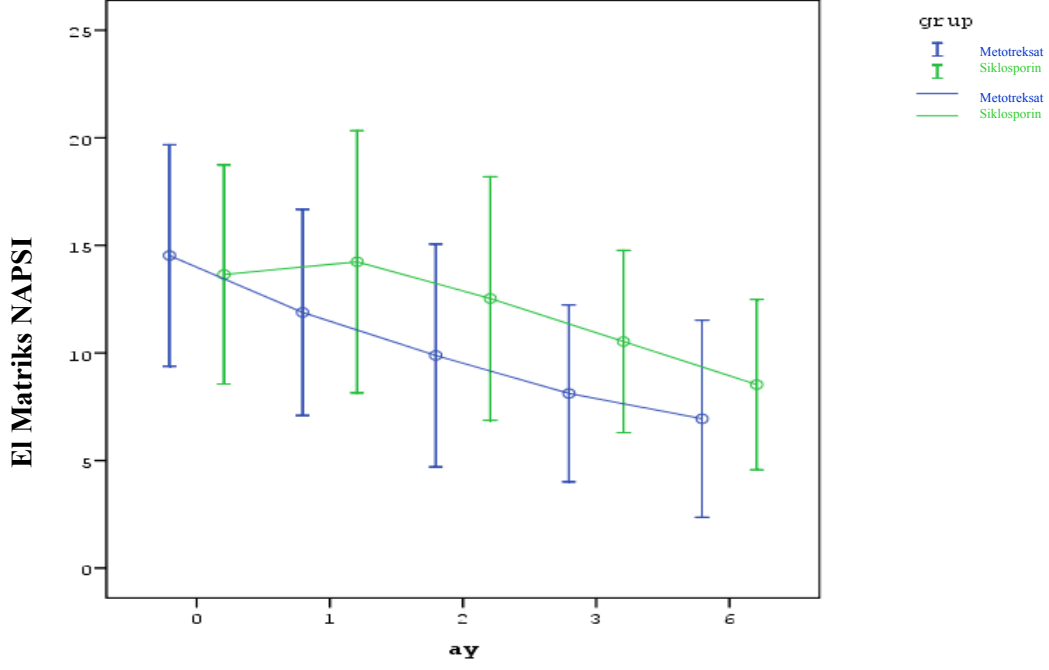


**Resim 3.**Siklosporin tedavisine başlamadan önce.**Resim 4.** Siklosporin tedavisinin bitiminde(6. ay)

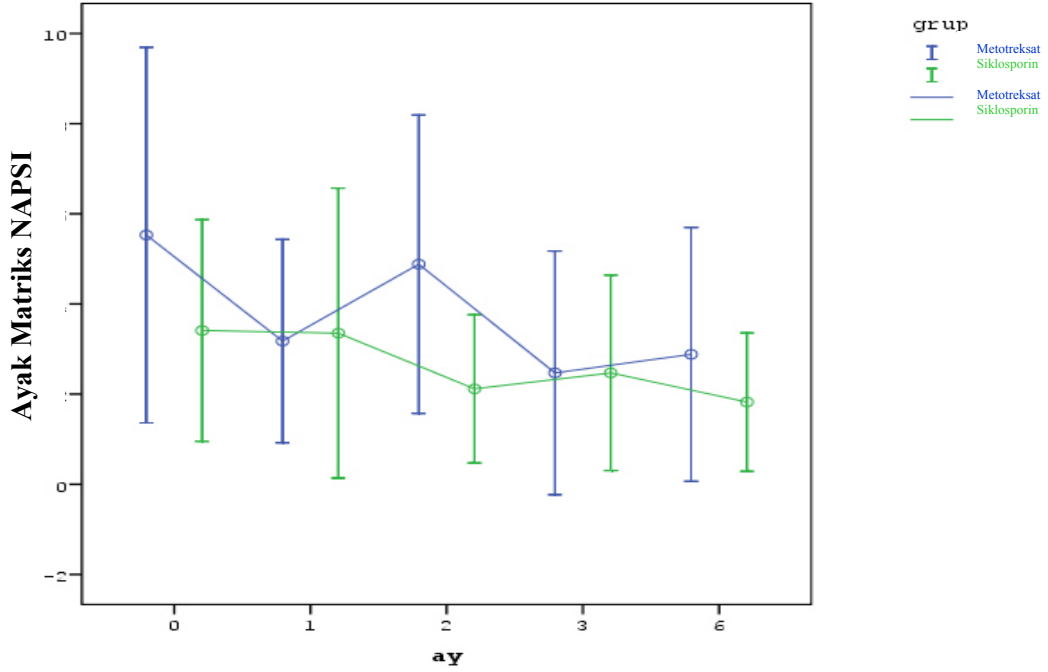
**Tablo 4.** Siklosporin NAPSI skor değişimi

NAPSI skoru	Başlangıç	6.ay	P değeri
El matriks	13.65±9.905 (0-29)	8.53±7.706 (1-29)	0.059
El yatak	11.59±8.945 (0-22)	5.35±5.776 (0-20)	0.006
Ayak matriks	3.41±4.784 (0-14)	1.82±2.984 (0-8)	0.154
Ayak yatak	14.94±15.122 (0-48)	10.53±10.459 (0-30)	0.020

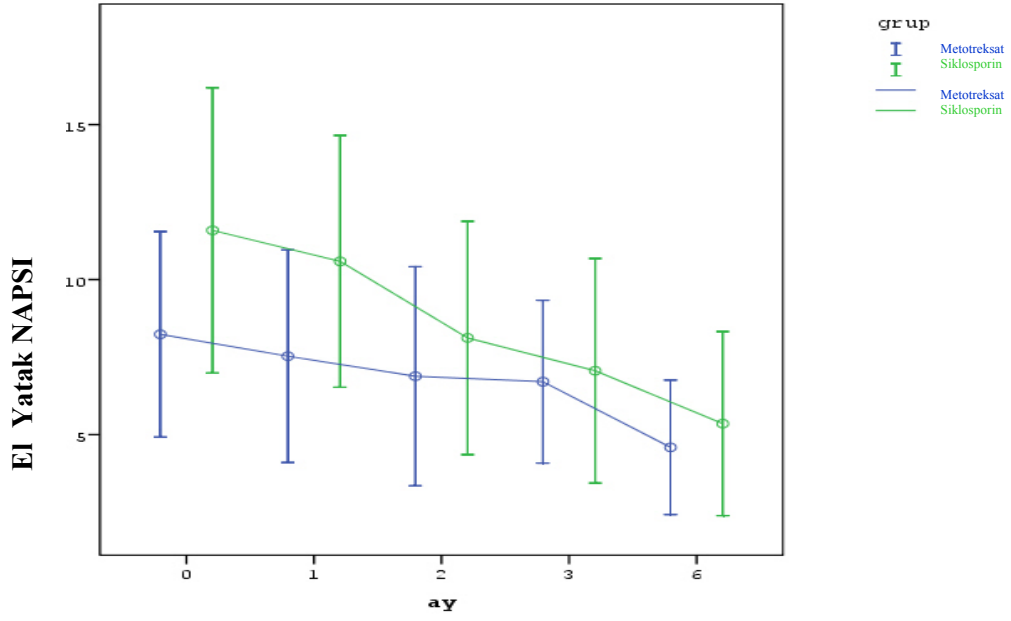
Hastaların metotreksat ve siklosporin tedavisiyle aylara göre tırnak matriks, tırnak yatağında el ve ayak tırnakları için ayrı ayrı NAPSI değişim grafileri yapıldı (**Grafik 3,4,5,6**).



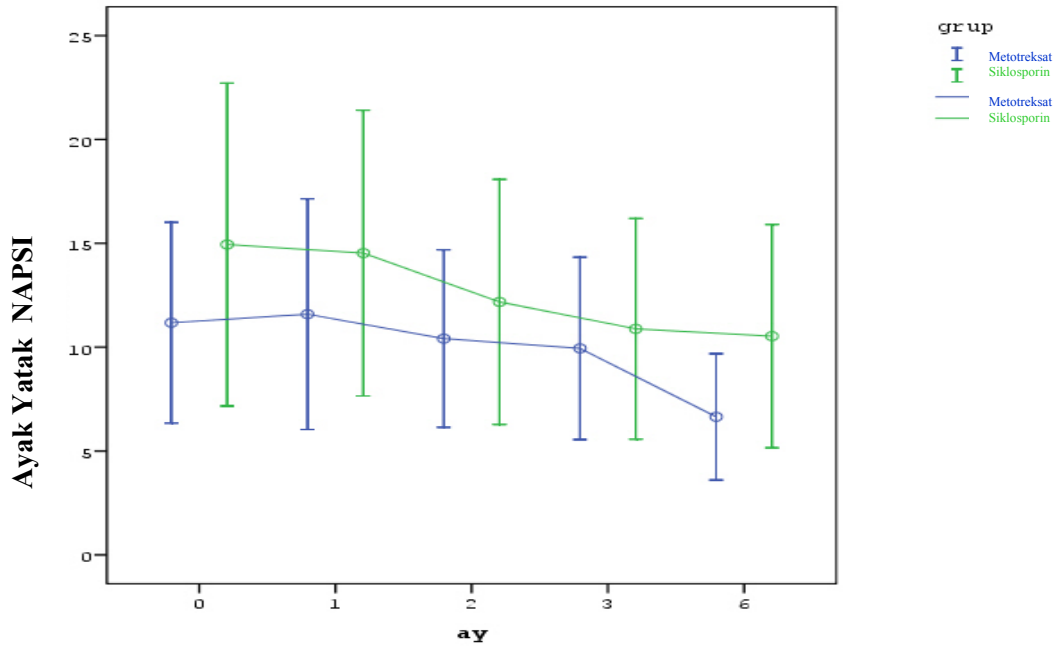
**Grafik 3.** El matriks metotreksat ve siklosporin tedavisiyle aylara göre NAPSİ değişimi %95 CI (%95 güvenlik aralığı).



**Grafik 4.** Ayak matriks metotreksat ve siklosporin tedavisiyle aylara göre NAPSİ değişimi %95CI (%95 güvenlik aralığı)



**Grafik 5.** El yatak metotreksat ve siklosporin tedavisiyle aylara göre NAPSI değişimi %95CI (%95 güvenlik aralığı)



**Grafik 6.** Ayak yatak metotreksat ve siklosporin tedavisiyle aylara göre NAPSI değişimi %95 CI (%95 güvenlik aralığı)

## 6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Metotreksat ve siklosporin eskiden beri psoriasis tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Her iki tedavi de psoriatik tırnak bulguları üzerine etkinlik sağlamaktadır. İzole veya mevcut psoriasisle birlikte tırnak psoriasisinin tedavisi zordur ve sıklıkla yüz güldürücü sonuçlar elde edilememektedir. Çoğu çalışma sistemik tedavilerin psoriasisin deri bulgularına olan etkilerini araştırmak için yapılırken tırnak psoriasisindeki değişimler üstüne yapılan çalışmalar sınırlı kalmıştır (44).

Literatürde şimdiye kadar bu iki ilacın psoriatik tırnak bulguları üzerine olan etkilerini skorlama sistemi kullanarak karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. NAPSI psoriatik tırnakta tutulumun skorlamasını yapmak için Rich ve Scher (9) tarafından oluşturulmuştur. Buna göre tırnak matriks psoriasis bulguları, tırnak yatak psoriasis bulguları varlığına göre yapılmaktadır (6, 33). Cannavo 'nın skorlamasında (34) tırnak bulguları 0-3 arasında bulguların yok ve varlığına göre yapılmaktadır. Parrish ve arkadaşlarının (37) tanımladığı Modifiye NAPSI skorunda her tırnak çeyreğinde tırnak matriks ve tırnak yatak bulgularının yokluğunu ve varlığını 0 ile 3 arasında skorlanarak yapılmaktadır. Baran (36), tüm tırnak ünitesinin patolojisini hedef alan skorlama skalası oluşturmuştur. Bu skorlamada trakionişi, lökonişi ve yağ damlası skorlanabilir fakat splinter hemoraji, onikomadez, tırnak kaybı skorlanamamıştır (6, 31, 35, 36, 37). Bütün bu veriler ışığında skorlama sistemlerinin birbirine major üstünlüğünün olmaması ve skorlamanın pratik olması nedeniyle çalışmamızda NAPSI skoru için Rich ve Scher tarafından oluşturulan skalayı kullandık.

Sistemik metotreksat psoriasis, psoriatik artrit, püstüler psoriasis tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır (50). Metotreksat 15 mg /hafta ve siklosporinin 3 mg/ kg/gün verilerek 16 hafta takip edilen, 43 ve 42 psoriatik hastadan oluşan bir çalışmada siklosporin alan hastalarda PASI %75 yanıtı % 71 iken metotreksat için bu değer % 60 olarak saptanmıştır. Siklosporin ve metotreksatın psoriasisde remisyonu başlatmakta istatistiksel olarak anlamlı farklı olmadığı gösterilmiştir (61). Çalışmamızda metotreksat alan hastaların altıncı ayda PASI%75 azalma oranı başlangıca göre % 41.2, siklosporin alan hastaların altıncı ayda PASI%75 azalma oranı başlangıca göre % 58.8 'di. PASI'da azalmanın birinci aydan itibaren başladığı ve tedavi süresince devam ettiği gözlemlendi. Çalışmamızda her iki tedavi psoriasis tedavisinde etkiliydi. Gruplar arasında PASI%75 iyileşme oranları arasında fark saptanmadı.

Lokalize tırnak şikayeti olan hastalarda çeşitli topikal ajanlar tedavide kullanılmaktadır. Matriks tutulumu olduğunda topikal veya intralezyonel steroidler etkiliyken, tırnak yatağı tutulumunda topikal kalsipotriyol ve siklosporin solusyonun daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (5, 8, 42, 44). Topikal tazoratene hem matriks hemde tırnak yatağında etkili olarak bulunmuştur (5, 62).

Literatürlere bakıldığında genellikle tırnak psoriasisine üstüne olan çalışmalar topikal ajanlar ve sistemik biyolojik ajanlarla yapılmıştır. 2003 yılında Rich ve Scherin tırnak psoriasisine tutulumunu numerik olarak değerlendirilmesine yönelik oluşturulan NAPSI skalası tırnak için yapılan tedaviler hakkında objektif yorumlar yapılmasına olanak sağlamıştır (9). Riggapolus ve arkadaşlarının (5) yaptığı bir çalışmada 18 hastaya 5 mg/kg infliksimab infüzyonu uygulanmış, 14'üncü haftada NAPSI 55.8'den 29.8'e düşmüştür. Reich ve arkadaşlarının (63) yaptığı çok merkezli çift kör plasebo kontrollü çalışmada 378 tırnak psoriasisli hastada infliksimab 5 mg/kg infüzyon kullanılmış, 10'uncu haftada NAPSI da azalma % 26, 24'üncü haftada % 56.3, 50'inci haftada % 56.3 olarak saptanmıştır. Rich ve arkadaşlarının (64) yaptığı 378 orta ve ciddi psoriasisli hastasına 50 hafta izlendiği faz 3 çalışmasında 5mg/kg infliksimab kullanılmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre sağ başparmak tırnağı en sık tutulan tırnak olup, pitting ve onikolizin en sık saptanan bulgu olduğu saptanmıştır. Tırnak psoriasisinde 10, 24, 50'inci haftalarda % 6.9, % 26.2, % 44.7 azalma saptanmıştır. 24'üncü haftada ise tırnak matriks ve yatağında ortalama iyileşme % 52.9, % 69.2 olarak saptanmıştır. Bianchi ve arkadaşlarının (65) yaptığı bir çalışmada infliximab kullanılmış ve NAPSI skorundaki anlamlı azalmanın 22'inci haftada olduğu saptanmıştır. Bir çalışmada, 15 psoriatik tırnaklı hastada alefacept kullanılmış ve 12'inci haftada NAPSI skorunda %30 iyileşme saptanmıştır (66). Tosti ve arkadaşları (67) 36 tırnak psoriasisli hastaya, düşük doz asitretin (0.2-0.3 mg/kg/gün) 6 ay süresince kullandırmışlardır. NAPSI ile iyileşme düzeylerini takip etmişler ve azalmanın % 41 olduğunu tespit etmişlerdir.

Metotreksat psoriasis tırnak ünitesine deri bulgularındaki düzelmeyeyle birlikte etki etmektedir (42). Literatürlerde metotreksatın tırnak psoriasisine üstüne olan etkinliği konusunda anekdotal raporlar dışında progresif ve metrik verileri içeren çalışmalar bulunmamaktadır. Metotreksat tırnak ünitesindeki etkisini tırnağı asitretin gibi inceltmeden yapar (16, 17, 42, 43, 45, 46). Metotreksat alan hastalarımızın başlangıca göre NAPSI skorları çalışmanın birinci ayından itibaren azalmaya başladı. Tedavinin 3'üncü ayı ve doz azaltılarak takip edildikleri 6'ncı ayında da istatistiksel olarak anlamlı azalmanın devam

ettiği ve bu azalmanın başlangıca göre % 46.3 olduğu kaydedildi. Ayrıca metotreksatın el ve ayak tırnak matriks, el yatak değerleri üstüne olan etkisinin belirgin olduğu saptandı.

Siklosporin moleküler yapısı stratum korneumdan penetrasyona izin vermemektedir (68). Feliciani ve arkadaşlarının (60) yaptığı bir çalışmada, bir grup hastaya tek başına siklosporin 3,5 mg/kg/gün, bir grubada siklosporin ve kalsipotriyol pomad kombinasyonu verilmiştir. Siklosporini tek başına alan grupta tırnak bulgularında 3'üncü ay sonunda düzelmelerin % 47, kombinasyon tedavisi verilen gruptaki düzelmelerin % 79 olduğunu saptanmıştır. Bu çalışmadaki tırnak tutulumları bulguların tırnak yüzeyindeki yüzdelere göre her bir özellik için ayrıca hesaplanarak oluşturulan NAPSI skorlamasına göre yapılmıştır. Düşük doz sistemik siklosporin 3mg/kg/gün ile 16 hastalık bir çalışmada, 10 hastada anlamlı düzelmeye gözlenmiştir fakat bu gözlem klinik olarak saptanmış, NAPSI kullanılmamıştır (69). Arnold ve arkadaşlarının (68) bir olgusunda siklosporin 3 mg/kg/gün kullanılmış anlamlı düzelmelerin metrik değerlendirme olmadan klinik gözlemlerle 4 aydan sonra başladığı bildirilmiştir. Çalışmamızda 5 mg /kg siklosporin hastalara 3 ay verildi. 3 aydan sonra klinik yanıtı göre siklosporin dozu azaltılarak 6. aya kadar devam edildi. Siklosporin alan hastalarda başlangıç ortalama NAPSI 42.71, tedavi bitiminde ortalama NAPSI 29.76 idi. Başlangıca göre NAPSI'da azalma 1'inci aydan itibaren istatistiksel anlamlı olarak başlayıp tedavi sonuna kadar devam etti. Ayrıca siklosporinin el matriks ayak matriks bulguları üzerine etkisi olmamakla birlikte el ve ayak yatak bulgularında anlamlı azalma oluşturduğu gözlemlendi.

Literatürde siklosporin ve metotreksat tedavisinin NAPSI ile psoriatik tırnaklardaki etkinliğini karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda her 2 grubun NAPSI karşılaştırmasında başlangıca göre tedavi bitiminde anlamlı fark saptanmadı. Sonuç olarak her iki ajanda tırnak psoriasis üzerine etkili olarak bulundu. Bununla birlikte metotreksat hem matriks hem de yatak bulguları üzerine etkiliyken, siklosporin sadece yatak bulgularına etkili olarak saptandı. Bundan dolayı psoriatik tırnak için metotreksat tedavisinin daha uygun bir seçenek olduğunu düşünüyoruz. Yatak tutulumuna bağlı klinik bulgusu fazla olan hastalarda siklosporin tedavisinin kullanılabilceğini öneriyoruz.



## 7. ÖZET

Metotreksat ve siklosporin eskiden beri psoriasis tedavisinde kullanılan iki ajandır. Her iki ilacın tırnak psoriasis üzerine olan etkinlikleri için yapılan çalışmalar sınırlıdır. Özellikle literatürlerde her iki ilacın tırnak psoriasis üstüne olan etkinliğini NAPSI skalası ile takip edip karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda metotreksat ve siklosporin tedavilerinin psoriatik tırnak üzerine olan etkinliklerinin karşılaştırılmasını amaçladık. 34 psoriatik tırnak değişikliği olan psoriasis vulgarisli hasta çalışmamıza alındı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. İlaçlar hastalara randomize olarak verildi. İlaçların etkinliği NAPSI skoru ile kör bir gözlemci tarafından değerlendirildi. Veriler istatistiksel olarak analiz edildi. Metotreksat alan hastaların NAPSI skorunda başlangıca göre azalma %46.2 iken, siklosporin alan hastaların %38.5'ti. Metotreksat ve siklosporin tedavisinin psoriatik tırnak üzerine olan etkinlikleri NAPSI skoru ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Metotreksat grubunda el matriks skorunda, ayak matriks skorunda ve el yatak skorunda anlamlı azalma saptanırken, ayak yatak skorunda anlamlı azalma tespit edilmedi. Siklosporin grubunda el matriks skoru ve ayak matrix skorunda anlamlı azalma saptanmazken, el yatak ve ayak yatak skorunda belirgin azalma saptandı. Her iki tedavide psoriatik tırnak bulguları üzerine etkinlik sağlamaktadır. Bununla birlikte metotreksat hem matriks hem de yatak bulguları üzerine etkili bulunurken, siklosporin sadece yatak bulgularına etkili olarak saptandı. Bundan dolayı psoriatik tırnak için metotreksat tedavisinin daha uygun bir seçenek olduğunu düşünüyoruz. Yatak tutulumuna bağlı klinik bulgusu fazla olan hastalarda siklosporin tedavisinin kullanılabileceğini öneriyoruz.

Anahtar sözcükler: psoriatik tırnak, NAPSI, metotreksat, siklosporin

## **8. SUMMARY**

### **Follow-up with NAPSI of psoriatic nail changes in psoriatic patients treated with methotrexate and cyclosporine**

Methotrexate and cyclosporine are being used for psoriasis from the past. The researches for evaluating efficacy of these drugs on psoriatic fingernail findings are limited. Especially there are no reports which had used NAPSI score for evaluating and comparing efficacy on psoriatic nails with methotrexate and cyclosporine treatment. We have evaluated the efficacy of methotrexate and cyclosporine on psoriatic nails and have evaluated 34 patients with psoriasis vulgaris who have nail findings. Demographic and clinic features of the patients has been noted. The drugs were given to the patients randomly. The efficacy of the drugs on psoriatic nails has been measured by a blind observer. The results were analyzed statistically. The decrease in NAPSI score of patients who used methotrexate had 46,2 % but, who used cyclosporine 38,5 % from the beginig. At the end of the study there was no statistically important difference between NAPSI scores of the patients who used methotrexate and cyclosporine. The important decrease in hand nail matrix, foot nail matrix, hand nail bed NAPSI scores has been observed who used methotraxate, but there was no decrease in feet nail bed scores. There was no decrease in hand nail matrix, feet nail matrix NAPSI scores of patients who used ciclosporin but there was important decrease in hand nail bed and feet nail bed NAPSI scores. At the end of the study we found that both of the two treatments on psoriatic nails were efficient. Nail matrix and nail bed psoriasis has been treated with methotrexate succesfully, cyclosporine treatment was succesful only on nail bed findings. That's why we think that the methotrexate treatment is more useful for the psoriatic nails and we recomend cyclosporine treatment for the patients who have nail bed psoriasis.

Key words: psoriatic nail, NAPSI, methotrexate, cyclosporine

## 9. KAYNAKLAR

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Erythema-Papulo-Squamous Diseases. Dermatology. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 2000: 571- 647.
2. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2004: 407- 27.
3. Kerkhof PCM, Schalkwijk J. Psoriasis. In: Callen JP, Horn TD, Mancini AJ, Salasche SJ, Schaffer JV, Schwarz T, Stingl G, Stone MS, eds. Dermatology. 2nd ed. New York: Mosby Elsevier, 2008: 115- 35.
4. Soy M, Karaca N, Umit EU, Bes C, Pıskın S. Joint and nail involvement in Turkish patients with psoriatic arthritis. Rheumatol Int 2008; 29(2): 223- 25.
5. Rigopoulos D, Gregoriou S, Stratigos A, Larios G, Korfitis C, Papaioannou D, et al. Evaluation of the efficacy and safety of infliximab on psoriatic nails: an unblinded, nonrandomized, open-label study. Br J Dermatol 2008; 159: 453- 56.
6. Cassel SE, Bieber JD, Rich P, Tutuncu ZN, Lee SJ, Kalunian KC, et al. The Modified Nail Psoriasis Severity Index: Validation of an Instrument to Assess Psoriatic Nail Involvement in Patients with Psoriatic Arthritis. J of Rheumatol 2007; 34: 123- 29.
7. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: Anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. J Am Acad Dermatol 2007; 57: 1- 27.
8. Berker D. Management of nail psoriasis. Clin Exp Dermatol 2000; 25: 357- 62.
9. Rich P, Scher RK. Nail psoriasis severity index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. J Am Dermatol 2003; 49: 206- 12.
10. Taşkentli L. Psoriasisli hastalarda hastalığın başlangıç yaşı, aile öyküsü ve lezyon yaygınlığı arasındaki ilişki ve serum prolaktin düzeyleri (Uzmanlık Tezi). Konya: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, 2003.
11. Camp RDR. Psoriasis. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, editors. Text Book of Dermatology. 6th ed. Oxford: Blackwell Science; 1998; (4): 1589- 649.
12. Berker DAR, Baran R, Dawber. The nail in dermatological disease. In: Baran R, Dawber RPR, Haneke E, Tosti A, editors. Disease of the nails and their management. 3rd ed. Oxford: Blackwell science; 2001: 172- 93.
13. Baran R, Tosti A. Nails. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. Dermatology in General Medicine. 6th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2003: 656- 71.
14. Yazıcı AC. Tırnak Psoriazisi ve Tedavisi. Türkiye klinikleri J Dermatol-Special Topics 2008; 1(3): 31- 7.
15. Tüzün Y, Kotoğyan A. Psoriasis. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Onsun N, editörler. Tırnak Hastalıkları. İstanbul: Teknografik Matbaacılık; 1993: 65- 73.

16. Şanlı H. Tırnak psoriasis ve tedavisi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1(13): 39- 45.
17. Salomon F, Szepietowski FC, Proniewicz A. Psoratic Nails: A Prospective Clinical Study. *J Cutan Med Surg* 2003; 7: 317- 21.
18. Tosti A, Piraccini BM. Nail Disorders. In: Callen JP, Horn TD, Mancini AJ, Salasche SJ, Schaffer JV, Schwarz T, Stingl G, Stone MS, ed. *Dermatology*. 2nd ed. New York: Mosby Elsevier; 2008: 1019- 36.
19. Dawber RPR. Science of the nail apparatus. In: Baran R, Dawber RPR, Haneke E, Tosti A, Bristow Ivan, eds. *A Text Atlas of Nail Disorders Techniques in Investigation and Diagnosis*. 3rd ed. London: MD Martin Dunitz; 2003: 1- 7.
20. Rich P, Scher RK. Nail Anatomy and basic science. In: Rich P, Scher RK, eds. *An Atlas of Diseases of the Nail*. 1st ed. USA: The Parthenon Publishing Group, 2003: 7- 9.
21. Tüzün Y. Derinin yapısı ve Gelişmesi. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur, editörler. *Dermatoloji*. 3'üncü baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: (1): 17- 32.
22. Dawber RPR, Baran and Berker D. Disorders of Nails. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. *Text Book of Dermatology*. 6th ed. Oxford: Blackwell Science, 1998: (4) : 2815- 68.
23. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Kotoğyan A. Tırnağın Yapısı. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Onsun N, editörler. *Tırnak Hastalıkları*. İstanbul: Teknografik Matbaacılık, 1993: 9- 27.
24. Tüzün Y. Onikomikoz vakalarında klinik ve etyopatolojik araştırmalar (Uzmanlık tezi). İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 1977.
25. Tüzün Y, Maraşoğlu Ö. Tırnağın yapısı ve gelişimi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3(30): 1- 4.
26. Achten G, Parent D. The normal and pathologic nail. *Int J Dermatol* 1983; 22: 556- 65.
27. Zaiac MN, Weiss E. Mohs micrographic surgery of the nail unit and squamöz cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2001; 27: 246- 51.
28. Nicolopoulos J, Goodman GJ, Howard A. Diseases of the generative nail apparatus. Part I: Nail matrix. *Austral J Dermatol* 2002; 43: 81- 92.
29. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Diseases of the Nails*. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 2000: 1141- 62.
30. Moore KL, Persaud TVN. The integumentary system. In: *The Developing Human Clinically Oriented Embryology*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998; 513- 30.
31. Aktan Ş, İlknur T, Akin Ç, Özkan Ş. Interobserver reliability of the nail Psoriasis Severity Index. *Clin Exp Dermatol* 2006; 32: 141- 44.
32. Kundakçı N, Türsen Ü, Babiker MOA, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002; 41: 220- 24.
33. Lawry M. Biological therapy and nail psoriasis. *Dermatologic Therapy* 2007; 20: 60- 7.

34. Cannova SP, Guarneri F, Vaccaro M, Borgia F, Guarneri B. Treatment of psoriatic nails with topical cyclosporin: a prospective, randomized placebo controlled study. *Dermatology* 2003; 206: 153- 56.
35. Kaçar N, Ergin Ş, Erdoğan BŞ. The comparison of Nail Psoriasis Severity Index with a less time-consuming qualitative system. *JEADV* 2008; 22: 219- 222.
36. Baran RL. A Nail Psoriasis severity index. *Br J Dermatol* 2004; 150: 568- 69.
37. Parrish CA. Modification of the nail psoriasis severity indeks. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 745- 46.
38. Tosti A, Baran R, Dawber RPR, Haneke E. Treatment of common nail disorders. In: Baran R, Dawber RPR, Haneke E, Tosti A, Bristow Ivan, eds. *A Text Atlas of Nail Disorders Techniques in Investigation and Diagnosis* 3rd ed. London: MD Martin Dunitz, 2003: 225- 35.
39. Schmults CA. Psoriasis confined to the nails. *Dermatol Online J* 2003; 9: 7
40. Tosti A, Piraccini BM, Cameli N, et all. Calsipotriol ointment in nail psoriasis: A controlled double-blind comparison with betamethasone dipropionate and salicylic acid. *Br J Dermatol* 1998; 139: 665- 69.
41. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Topikal anthralin therapy for refractory nail psoriasis. *J Dermatol* 1998; 25: 231- 33.
42. Berker D. Management of Psoriatic Nail Disease. *Semi Cutan Med Surg* 2009; 39- 43.
43. Erkek E. Dermatolojik hastalıklarda tırnak- 1: psoriazis ve liken planus. *Turkiye klinikleri Jınt Med Sci* 2007; 3(30): 12- 9.
44. Tosti A, Piraccini bm. Treatment of common nail disorders. *Derm Clin* 2000;18: 339- 48.
45. Obadiah J, Scher R. Nail disorders: Unapproved treatments. *Clin Dermatol* 2002;20: 643- 48.
46. Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, et al. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis-clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatol* 2004; 43: 790- 94.
47. Taylor WJ, Korendwych E, Nash P, et al. Drug Use and Toxicity in Psoriatic Disease: Focus on Methotrexate. *J Rheumatol* 2008; 35: 1454- 57.
48. Carolyn A, Costner BMI. Methotrexate in dermatology. *Dermatologic Therapy* 2007; 20: 216- 28.
49. Collin B, Srinathan SK, Finch TM. Methotrexate. Prescribing and monitoring practices among the consultant membership of the British Association of Dermatologists. *Br J Dermatol* 2008; 158: 793- 800.
50. Warren RB, Griffiths CEM. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol* 2008; 26: 438- 47.
51. Feldman SR, Garton R. Cyclosporin in psoriasis. how?. *JEADV* 2004; 18: 250- 53.
52. Berth-Jones J. The use of ciclosporin in psoriasis. *J Dermatol Treat* 2005; 16: 258- 77.

53. Ho VC. The use of ciclosporin in psoriasis: a clinical review. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1- 10.
54. Mössner R, Schön M, Reich K. Tumör Necrosis factor antagonists in the therapy of psoriasis. *Clin Dermatol* 2008; 26: 486- 502.
55. Wozel G. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clin in Dermatol* 2008; 26: 448- 59.
56. Menter A, Griffiths CEM. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 272- 84.
57. Flyström I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 116- 21.
58. Özdemir M, Engin B, Baysal İ, Mevlitoğlu İ. A Randomized Comparison of Acitretin- narrow-band TL- 01 Photo-therapy and Acitretin plus Ultraviolet A Psoriasis. *Acta Derm Venerol* 2008; 88: 589- 93.
59. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assesment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1165- 68.
60. Feliciani C, Zampetti A, Forleo P, Carritelli L et all. Nail Psoriasis: Combined Therapy with Systemic Cyclosporin and Topical Calcipotriol. *J Cutan Med Surg* 2004; 8: 122- 25.
61. Naldi L, Griffiths CEM. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol* 2005; 152: 597- 615.
62. Cher RK, Stiller M, Zhu YI. Tazarotene 0. 1 % gel in the treatment of fingernail psoriasis: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *Cutis* 2001; 68: 355- 58.
63. Reich K, Nestle FO, Papp K, et all. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate to severe psoriasis: A phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366: 1367- 74.
64. Rich P, Griffith CEM, Reich K, Nestle FO, Scher RK, Li S, et all. Baseline nail disease in in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 224- 31.
65. Bianchi L, Bergamin A, Felice C, Capriotti E, Chimenti S. Remission and time of resolution of nail psoriasis during infliximab therapy. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 736- 37.
66. Cassel S, Kavanaugh A. Therapies for Psoriatic Nail Disease. A Systematic Review. *J Rheumatol* 2006; 33: 1452- 56.
67. Tosti A, Ricotti C, Romanelli P, Cameli N, Piraccini BM. Evaluation of the Efficacy of Acitretin Therapy for Nail Psoriasis. *Arch Dermatol* 2009; 269- 71.
68. Arnold WP, Gerritsen MJP, van de Kerkhof PCM. Response of nail psoriasis to cylosporin. *Br J Dermatol* 1993; 129: 750- 51.
69. Syuto T, Abe M, Ishibuchi H, Ishikawa O. Succesful treatment of psoriatic nails with low – dose cyclosporine administration. *Eur J Dermatol* 2007; 17(3): 248- 49.

## **10. TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, eğitimimde emeği geçen hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İnci Mevlitoğlu'na, tez danışmanım Yrd. Doç. Mustafa Özdemir'e, istatistiksel analizler için Prof. Dr. Said Bodur'a, tüm çalışma arkadaşlarıma, yardımlarından dolayı klinik hemşire ve personelimize ve tüm uzmanlık sürecimde bana destek olan aileme saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Munise GÜMÜŞEL**