

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

PSORİASİSTE SUPRABASİN VE SPEXİN
İMMÜNREAKTİVİTESİNİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
OLARAK İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Adrian TÜRKOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Betül DEMİR

ELAZIĞ
2024

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Demek ÇİÇEK

Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Betül DEMİR _____ Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŞEKKÜR

Birlikte çalışma onuruna eriştiğim, uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her konuda yardım ve desteklerini gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Demet Çiçek'e, Anabilim Dalı öğretim üyemiz Prof. Dr. Betül Demir'e saygılarımı ve içten teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmamın histolojik analizlerini yapan Histoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Tuncay Kuloğlu hocama değerli katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışma şansı bulduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellerine yardım ve destekleri için teşekkür ederim.

Beni her zaman ve koşulda destekleyen canım aileme çok teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada psoriasis tanısı konmuş hastalardan alınan doku örneklerinden spexin ve suprabasin immünoaktivitelerinin immünohistokimyasal olarak incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada hasta grubunu oluşturacak 20 adet psoriasis tanısı konmuş doku örneği, kontrol grubunu oluşturacak 20 adet hastalıklı doku komşuluğundaki sağlıklı doku örneği olmak üzere toplam 40 adet doku örneği kullanıldı. Diğer dermatolojik hastalık veya malignite tanısı konmuş ve diabetes mellitusu olan hastaların doku örnekleri çalışmadan dışlandı. Elde edilen deri örneklerinin tanıları doğrulandıktan sonra parafin bloklardan 5-6 µm kalınlığında alınan doku kesitlerine suprabasin ve spexin için indirekt immünohistokimyasal boyama yapıldı. Bu yöntemle primer antikörle nemli ortamda inkübe edilmiş dokulara biyotinli sekonder antikör uygulanacak ve streptavidinli enzimle (peroksidaz veya alkalin fosfataz) inkübasyon yapıldı ve enzim substratı olan 3-Amino-9-Ethylcarbazole (AEC) veya 3, 3'-diaminobenzidine (DAB) kromojenleri uygulandı. Boyamada immünoaktivitenin yaygınlığı (0.1: <%25, 0.4: %26-50, 0.6: %51-75, 0.9: %76-100) ve şiddeti (0: yok, +0.5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli) kriter alınarak bir histoskor oluşturuldu. Hesaplamalarda histoskor = yaygınlık x şiddet formülü kullanıldı. Elde edilen veriler statistical package for the social sciences (SPSS, version 22.0) (Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak analiz edildi. Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri yapıldıktan sonra iki grupta değişkenlerde bağımsız örneklem t testi iki gruptan fazla değişkenlerde ise varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Bu çalışmada psoriasisli hasta grubunun suprabasin histoskorlarının ortalaması 0.26 ± 0.07 , kontrol grubunun suprabasin histoskorlarının ortalaması ise 0.87 ± 0.17 olarak tespit edildi. Psoriasisli hasta grubunun spexin histoskorlarının ortalaması 1.60 ± 0.59 , kontrol grubunun spexin histoskorlarının ortalaması ise 0.32 ± 0.09 olarak tespit edildi. Psoriasisli hasta grubunun 9 (%45)'u kadın, 11 (%55)'i erkek, kontrol grubunun ise 10 (%50)'u kadın, 10 (%50)'u erkekti. Psoriasisli hasta grubunda 30 yaş altında 12 (%60), 31-42 yaş aralığında 4 (%20), 43-54 yaş aralığında 3 (%15), 54 yaş üzerinde ise 1 (%5) hasta mevcuttu. Kontrol grubunda ise 30 yaş altında 9

(%45), 31-42 yaş aralığında 6 (%20), 43-54 yaş aralığında 3 (%15), 54 yaş üzerinde ise 2 (%10) katılımcı mevcuttu.

Psoriasisli hasta grubunun suprabasin histoskorları kontrol grubunun suprabasin histoskorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi ($p=0.000$). Psoriasisli hasta grubunun spexin histoskorları kontrol grubunun spexin histoskorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p=0.000$). Suprabasin ve spexin histoskorları cinsiyet açısından incelendiğinde spexin histoskorları erkeklerde kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0.05$). Suprabasin ve spexin histoskorları yaş dağılımı açısından incelendiğinde ise hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$).

Sonuç: Sonuç olarak bu çalışmada psoriasis patogenezinde katkıda bulunabileceği düşünülen iki molekül suprabasin ve spexinin immünreaktivitesi incelendi. Suprabasin sağlıklı deriye göre azalmış, spexin ise artmış immünreaktivite gösterdi. Suprabasinin benign proliferasyon giden psoriasis için malignitelerdeki gibi bir biyobelirteç olmadığı düşünüldü. Spexinin ise bilinen metabolik ve inflamatuvar pek çok biyolojik fonksiyonu içinde psoriasis patogenezinde katkı sağlamış olması kuvvetle muhtemeldir. Gelecekte yapılacak çalışmalar bu konuda daha net veriler sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, spexin, suprabasin

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the immunohistochemical effects of spexin and suprabasin immunoreactivity from tissue samples taken from patients diagnosed with psoriasis.

Materials and Methods: With this method, secondary antibodies with biotin were applied to tissues incubated in moist media with primary antibody and incubation was performed with streptavidinic enzyme (peroxidase or alkaline phosphatase) and AEC or DAB chromogens, which are the enzyme substrate, were administered. A histoscore was created by taking the diffusiveness (0.1: <25%, 0.4: 26-50%, 0.6: 51-75%, 0.9: 76-100%) and severity (0: none, +0.5: very little, +1: little, +2: medium, +3: severe) of immunoreactivity on staining as criteria. The formula histoscore = diffusiveness x severity was used in the calculations. The obtained data were analyzed by using statistical package for the social sciences (SPSS, version 22.0) (Chicago, IL, USA) package program. After Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk normality tests were performed, independent sample t test was used in two-group variables and analysis of variance (ANOVA) was used in more than two groups of variables. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: In this study, the mean suprabasin histoscores of the patients with psoriasis were 0.26 ± 07 and the mean of the suprabasin histoscores of the control group was 0.87 ± 17 . The mean spexin histoscores of the patients with psoriasis were 1.60 ± 59 and the mean of the control group of spexin histoscores was 0.32 ± 09 . The group of patients with psoriasis was 9 (45%) female and 11 (55%) male, while the control group was 10 (50%) female and 10 (50%) male. In the group of patients with psoriasis, there were 12 (60%) patients under the age of 30, 4 (20%) patients in the age range of 31-42, 3 (15%) patients in the age range of 43-54 years, and 1 (5%) patient over the age of 54. In the control group, there were 9 (45%) participants under the age of 30, 6 (30%) participants in the age range of 31-42, 3 (15%) participants in the age range of 43-54, and 2 (10%) participants over the age of 54. Suprabasin histoscores of the patient group with psoriasis were statistically significantly lower than the suprabasin histoscores of the control group ($p=0.000$). The spexin histoscores of the psoriasis patient group were statistically significantly higher than the spexin histoscores of the control group ($p=0.000$). When suprabasin and spexin histoscores were examined in

terms of gender, spexin histoscores were found to be statistically significantly higher in men than in women ($p < 0.05$). When suprabasin and spexin histoscores were examined in terms of age distribution, there was no statistically significant difference between the patient and the control group ($p > 0.05$).

Conclusions: In conclusion, this study examined the immunoreactivity of two molecules suprabasin and spexin, which are thought to contribute to the pathogenesis of psoriasis. Suprabasin showed decreased immunoreactivity compared to healthy skin, while spexin showed increased immunoreactivity. Since psoriasis is a disease with a benign proliferation, it was thought that suprabasin was not a biomarker as in malignancies. It is highly probable that spexin, among many known metabolic and inflammatory biological functions, has contributed to the pathogenesis of psoriasis. Future studies may provide clearer data on this topic.

Key words: Psoriasis, spexin, suprabasin

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Psoriasis	2
1.1.1.1. Tanım	2
1.1.1.2. Epidemiyoloji	2
1.1.1.3. Etyoloji	2
1.1.1.3.1. Genetik	3
1.1.1.3.2. Tetikleyici faktörler	3
1.1.1.3.2.1. Dış tetikleyici faktörler	3
1.1.1.3.2.2. Sistemik tetikleyici faktörler	3
1.1.1.3.2.2.1. Enfeksiyonlar	3
1.1.1.3.2.2.2. Endokrinolojik faktörler	4
1.1.1.3.2.2.3. Psikojenik stres	4
1.1.1.3.2.3.4. Alkol ve sigara maruziyeti	4
1.1.1.3.2.3.5. İlaçlar	4
1.1.1.4. Patogenez	4
1.1.1.4.1. Keratinositler ve endotelial aktivasyon	4
1.1.1.4.2. Doğal immün sistem	5
1.1.1.4.3. Edinsel immün sistem	5
1.1.1.5. Klinik	6

1.1.1.5.1. Psoriasis vulgaris (Kronik plak tipi)	7
1.1.1.5.2. Guttat psoriasis	7
1.1.1.5.3. Püstüler psoriasis	7
1.1.1.5.3.1. Generalize püstüler psoriasis	7
1.1.1.5.3.1.1. Von zumbusch paterni.....	7
1.1.1.5.3.1.2. İmpetigo herpetiformis.....	8
1.1.1.5.3.2. Palmoplantar püstüler psoriasis.....	8
1.1.1.5.3.3. Akrodermatitis continua Hallopeau	8
1.1.1.5.4. Eritrodermik psoriasis	9
1.1.1.5.5. Saçlı deri psoriasis	9
1.1.1.5.6. İnvers psoriasis	10
1.1.1.5.7. Mukoza tutulumu	10
1.1.1.6. Psoriasis eşlik eden komorbiditeler	10
1.1.1.7. Ayırıcı Tanı	11
1.1.1.8. Histopatoloji.....	11
1.1.1.9. Klinik Skorelama	12
1.1.1.10. Tedavi.....	12
1.1.1.10.1. Topikal tedavi	13
1.1.1.10.1.1. Kortikosteroidler.....	13
1.1.1.10.1.2. Vitamin D3 analogları	14
1.1.1.10.1.3. Antralin.....	14
1.1.1.10.1.4. Katran preparatları.....	14
1.1.1.10.1.5. Salisilik asit	14
1.1.1.10.1.6. Topikal retinoidler	15
1.1.1.10.1.7. Topikal kalsinörin inhibitörleri.....	15
1.1.1.10.1.8. Nemlendiriciler	15
1.1.1.10.2. Fototerapi	16
1.1.1.10.3. Sistemik Tedaviler	16
1.1.1.10.3.1. Metotreksat	16
1.1.1.10.3.2. Asitretin	16
1.1.1.10.3.3. Siklosporin.....	17
1.1.1.10.3.4. Apremilast	17
1.1.1.10.3.5. Biyolojik Tedaviler.....	17

1.1.1.10.3.5.1. Tümör nekrozis faktör alfa inhibitörleri.....	18
1.1.1.10.3.5.2. Etanersept	18
1.1.1.10.3.5.3. İnfliksimab	18
1.1.1.10.3.5.4. Adalimumab.....	19
1.1.1.10.3.5.5. Sertolizumab	19
1.1.1.10.3.5.6. İnterlökin 12/23 inhibitörleri.....	19
1.1.1.10.3.5.6.1. Ustekinumab.....	19
1.1.1.10.3.5.6.2. Guselkumab.....	20
1.1.1.10.3.5.6.3. Risankizumab	20
1.1.1.10.3.5.7. İL17 inhibitörleri.....	20
1.1.1.10.3.5.7.1. Sekukinumab	20
1.1.1.10.3.5.7.2. İksekizumab.....	21
1.1.2. Spexin ve Suprabasin	21
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
2.1. Etik Kurul.....	23
2.2. Materyal ve Metod	23
2.3. İmmünohistokimyasal Analiz	23
2.4. İstatistiksel Analiz.....	24
3. BULGULAR.....	25
4. TARTIŞMA.....	27
5. KAYNAKLAR	35
6. ÖZGEÇMİŞ	52

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Psoriasisde görülen komorbid durumlar 10
- Tablo 2.** Psoriasisli hasta ve kontrol grubunun suprabasin ve spexin histoskorları . 25



ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Kontrol ve psoriasisli hasta gruplarının suprabasin immünreaktivitesi..... 26
Şekil 2. Kontrol ve psoriasisli hasta gruplarının spexin immünreaktivitesi 26



KISALTMALAR

AEC	: 3-Amino-9-Ethylcarbazole
AMPs	: Antimikrobiyal peptidler
ASO	: Antistreptolizin O
DAB	: 3, 3'-diaminobenzidine
DGD	: Doktorun global değerlendirmesi
DYKİ	: Dermatolojik yaşam kalite indeksi
ERK	: Extracellular signal-regulated kinase
IFNγ	: İnterferon gama
IL	: İnterlökin
MHC	: Majör histokompatilite kompleksi
MAPK	: Mitogen-activated protein kinaz
ERK	: Extracellular signal-regulated kinase
GLUT	: Glukoz taşıyıcı
HCV	: Hepatit C virüsü
HIV	: İnsan immünyetmezlik virüsü
HLA	: Human leukocyte antigens
HOMA-IR	: Homeostasis model assessment of insulin resistance
IgG1λ	: İmmüoglobulin G1 λ
JNK	: c-Jun N-terminal kinaz
MAPK	: Mitogen-activated protein kinaz
Mrna	: Mesajcı ribonükleik asit
mTOR	: Mechanistic target of rapamycin
NK	: Natural killer
PASİ	: Psoriasis area severity index
pDC	: Plazmasitoid dendritik hücreler
Treg	: Regülatuvar T
TGFβ	: Transforme edici büyüme faktörü beta
Th	: T helper
TNFα	: Tümör nekrozis faktör alfa
UV	: Ultraviolet
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
VYA	:Vücut yüzey alanı

1. GİRİŞ

Psoriasis multisistemik bir hastalık olup deride eritemli zemin üzerinde gümüş skuamli, keskin sınırlı plaklarla karakterize tekrarlayıcı kronik bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Türkiye'deki psoriasis hastalarının sayısı yaklaşık olarak 1 milyondur. Tüm dünyada ise bu sayının 125 milyondan fazla olduğu öngörülmektedir (2). Psoriasisin tam etyolojisi net değildir. Genetik zemini olan bireylerde zamanla oluşan enfeksiyon, kullanılan ilaçlar, stres gibi çevresel faktörlerin de katkısıyla geliştiği düşünülmektedir. Psoriasis yalnızca deriyi değil, aynı zamanda tüm sistemleri etkilediği için pek çok komorbidite ile ilişkili bulunmuştur (3). Psoriasis etyopatogenezinde en çok araştırılan moleküllerden bazıları T helper (Th) ve dendritik hücrelerden salınan tümör nekrozis faktör (TNF) α , interferon (INF)-gama, interlökin (IL) 12, IL17, IL22, IL23 gibi proinflamatuvar sitokinlerdir. Bu sitokinler yalnızca hastalığın başlangıcında değil hastalığın devamında da görev alırlar (4).

Suprabasin çok katlı epitelin bazal tabakasında eksprese edilen ve invazyon, proliferasyon, metastaz, migrasyon, anjiogenesis, apoptoz gibi birçok selüler prosesi indükleyen bir proteindir. Epidermal farklılaşmada önemli rolü olduğuna inanılmaktadır (5). Bariyer bozukluğu ile giden hastalıklar dışında yapılan çalışmalarda suprabasinin maligniteler için potansiyel bir tümör belirteci olduğu bildirilmiştir (6). Suprabasinin bazı malign tümörlerin hücre proliferasyonunu, invazyonunu ve metastazını teşvik ettiği bildirilmiştir (7).

Spexin ise antiinflamatuvar etki gösteren bir moleküldür. Bu özelliğini de sitokin seviyelerinin düzeylerini değiştirerek ortaya çıkarır (8). Ek olarak beslenme, üreme, nosisepsiyon, glukoz/lipid metabolizması, gastrointestinal motilite ve stres ile ilişkili biyolojik fonksiyonlara sahiptir. Obezite, anoreksiya nervoza, diabetes mellitus, mental hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi patolojik süreçlerde de rol oynar (9).

Psoriasis fizyopatogenezinde yer alan ve keşfedilen moleküllerin her birinin tanımı, tedavisi ve ilerdeki çalışmalara ışık tutması anlamında büyük önemi vardır (10). Bu çalışmada sağlıklı deri dokusunda ve psoriasisli onkogen olarak kabul edilen suprabasinin ve bir nöropeptid olan spexinin immünreaktivitesinin değerlendirilmesi ve psoriasis patogenezindeki olası rolünün araştırılması amaçlandı.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Psoriasis

1.1.1.1.Tanım

Psoriasis immün sistem aracılı gelişen, deriyi, eklemi veya her ikisini de tutabilen, genetik bir hastalıktır (11). Genetik ve epigenetik faktörlerin predispozisyonuna ek olarak psoriasisin oluşumuna katkı sağlayan en önemli faktörlerin başında epidermisteki ve immün sistemdeki birlikteliğin ve arasındaki ilişkinin bozulması yer alır (12).

1.1.1.2.Epidemiyoloji

Psoriasisin tüm dünyadaki prevalansı %2 olmakla birlikte bölgeden bölgeye değişkenlik göstermektedir. Asya ve Afrika popülasyonunda daha düşük prevalans gösterirken, beyaz ırkta ve İskandinav popülasyonunda prevalans %11'lere kadar çıkmaktadır (13). Tüm dünyada 125 milyon kişiyi etkilediği bilinmektedir (14). Psoriasis yaygınlığı etnik gruplara göre değişkenlik göstermekte ve Asya ülkelerinde 0.4% iken Norveçte 8.5% bulunmuştur (15). Mudurnu'da 8502 kişi üzerinde yapılan kesitsel çalışmada psoriasis prevalansı 0.5%, Trabzon'da 7885 kişi üzerinde yapılan çalışmada ise prevalans %1.1 olarak bulunmuştur (16).

Psoriasisin 2 pik dönemi olduğu kabul edilmektedir. Psoriasis tip 1'in ortalama 40-45 yaşından önce, psoriasis tip 2'nin ortalama 40 yaşından sonra başladığı düşünülmektedir (17). Psoriasis tip 1'in etyolojisinde ana faktörler genetik faktörler (HLA-CW6, B57, IL23R) iken ve sıklıkla aile öyküsü bulunurken, psoriasis tip 2'de ise aile öyküsü nadiren görülür ve tip 1'e göre daha farklı genler (HLA-CW2, HLA-B27) etkilenmiştir (18,19).

1.1.1.3.Etyoloji

Psoriasisin etyopatogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik ve epigenetik faktörler, deri ve immün sistem arasına ilişkin patolojilerin tümü hastalık oluşumuna katkı sağlayabilir (20).

1.1.1.3.1. Genetik

Psoriasisdeki etyopatogeneizde genetiğin önemi aile ve ikiz çalışmalarıyla gösterilmiştir. 1963 yılında Faroe Adaları'nda yapılan bir çalışmada psoriasis hastalarının 1. veya 2. derecedeki akrabalarında psoriasis görülme sıklığı %91 bulunmuştur (10). Monozigot ikizi olan psoriasis hastalarında yine psoriasis konkordans oranı %70, dizigotik ikizlerde ise bu oran %20 olarak tespit edilmiştir (21).

Psoriasisdeki genetik bölgelerin en önemlisi olarak 6. kromozomdaki majör histokompatilite kompleksi (MHC) alanında bulunan HLA-Cw6 kabul edilmektedir. Psoriasisli kişilerin %30'unda bu gen tespit edilmiştir. Bu allelin hastalığın gelişimini 20 kat artırdığı gösterilmiştir (22-24). MHC-1 kompleksindeki HLA-B13, HLA-B17, HLA-B57, HLA-B27 gibi gen allellerinin de psoriasis ile ilişkisi gösterilmiştir. Psoriatik artritli hastalarda HLA-B27, HLA-B38, HLA-B39'un çok daha fazla bulunduğu tespit edilmiştir. Özellikle HLA-B27'nin aksiyel tutulum yapan psoriatik artrit ve püstüler psoriasis ile ilişkili olduğu bulunmuştur (25,26). MHC genleri dışında da IL23 reseptörü ve IL12B gibi psoriasis ile ilişkili birçok gen tanımlanmıştır (27,28).

1.1.1.3.2. Tetikleyici faktörler

Psoriasisde tetikleyici faktörleri dışardan gelen tetikleyiciler ve organizma sistemik tetikleyicileri olarak ikiye ayırmak mümkündür.

1.1.1.3.2.1. Dış tetikleyici faktörler

Koebner fenomeni deriye hasar veren uyarılar sonucunda hastalığın tetiklenmesi olarak açıklanabilir ve psoriasis hastalarının neredeyse %25'inde görülür. Viral erupsiyonlar, morbiliform ilaç reaksiyonu, güneş yanığı gibi dış faktörler de hastalığı tetikleyebilir. Travma ve hastalığın tetiklenme süresi arasındaki zaman yaklaşık 2-6 hafta arasındadır (29).

1.1.1.3.2.2. Sistemik tetikleyici faktörler

1.1.1.3.2.2.1. Enfeksiyonlar

Psoriasis lezyonlarının artışında Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Heliobacter pylori gibi bakteriler suçlanır. İlâveten mantarlar ve virüslerin de

tetikleyici rolü bulunur. Ancak en kuvvetli ilişki Streptococcus pyogenes ile tanımlanmıştır (30,31).

1.1.1.3.2.2.2. Endokrinolojik faktörler

Püstüler psoriasis gelişiminde hipokalseminin bir risk faktörü oluşturduğu bulunmuştur. Gebelerde impetigo herpetiformisin hipokalsemi sebebiyle gelişebildiği bilinmektedir (32).

1.1.1.3.2.2.3. Psikojenik stres

Stresin hastalığın remisyon dönemindeki hastalarda hastalığın alevlenmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (32).

1.1.1.3.2.3.4. Alkol ve sigara maruziyeti

Alkol tüketen hastalarda psoriasis gelişme sıklığı sağlıklı bireylere kıyasla daha fazladır(33). Sigara içen psoriasis hastalarında hastalığın daha aktif ve şiddetli seyrettiği gösterilmiştir. Bunun sigaranın TNF α , transforme edici büyüme faktörü beta (TGF β) üretimini artırmasıyla yaptığı düşünülmektedir (34,35).

1.1.1.3.2.3.5. İlaçlar

İlaçlar arasında lityum, interferonlar, beta blokerler, antimalaryaller gibi birçok ilacın psoriasis artırdığı veya tetiklediği bilinmektedir (36). Diğer taraftan TNF α blokeri içeren ilaçlara bağlı olarak %2-5 oranında paradoksal psoriasis olarak isimlendirilen psoriasis benzeri lezyonlar meydana gelebilir (37).

1.1.1.4. Patogenez

1.1.1.4.1. Keratinositler ve endotelial aktivasyon

Proinflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri, kemokinler, eikasonoidler gibi inflamatuvar maddelerin, katelidisin, defensin gibi doğal immün sistem mediatörlerinin, S100 gibi mikrobisidal maddelerin ana üreticisi keratinositlerdir (38). Psoriasisteki keratinositlerin normal keratinositlerle karşılaştırıldığında, apoptoza karşı koyuyor olması, bu hastalığın en önemli mekanizmalarından biridir. (39).

Deride meydana gelen travma, enfeksiyon veya ilaç gibi tetikleyici faktörlerle hasarlanan keratinositlerden S100 ve LL37 gibi antimikrobiyal peptidler (AMPs) açığa çıkar. AMP, kemokinler, IL1 ailesinin sitokinleri, nötrofiller, makrofajlar ve mast hücreleri ve plazmasitoid dendritik hücreler (pDC) gibi doğal immün sistem hücrelerinin meydana çıkmasını ve bir araya gelmesini uyarır. Bu da keratinositlerin nasıl endotelial aktivasyon yapabildiğini açıklamaktadır (40).

1.1.1.4.2. Doğal immün sistem

Doğal immün sistem elemanlarının psoriasis patogenezinde birçok önemli görevler aldığı çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur. Nötrofillerin psoriasisin erken evrelerinde rolü olduğu düşünülmektedir. Psoriasisin erken evrelerinde histopatolojik olarak epidermiste görülen kogojun spongiform püstülleri ve munro mikroapselerinde birçok nötrofil izlenmiştir ve lezyon eskidikçe sayılarında azalma olmaktadır (41).

Yapılan çalışmalarda nötrofillerin salgıladığı lökosit elastaz enzimi keratinosit hücrelerini prolifer olmaya ittiği ve epidermisteki antijenleri meydana çıkardığı gösterilmiştir. Ayrıca patogeneze büyük öneme sahip IL17'nin T helper (Th) 17 hücrelere ek olarak nötrofillerden de üretildiği düşünülmektedir (42). Psoriasis patogenezindeki yerine ilişkin diğer bir veri de ilaca bağlı agranüloz gibi durumlarda psoriasis kliniğinde iyileşmenin görülmesidir (43). Nötrofillerin guttat psoriasisde ve püstüler psoriasisde de önemli anahtar hücreler olduğu bilinmektedir (42). Makrofajların ise patogeneze katkıları fazla miktarda TNF α üretmelerine bağlıdır ek olarak vascular endotelial growth factor (VEGF) de salgılamaları sebebiyle anjiyogeneze de katkıları olduğu düşünülmektedir (44).

1.1.1.4.3. Edinsel immün sistem

Birçok genetik çalışmada anormal T hücre aktifleşmesinin HLA-Cw6 alleli bulunan bireylerde hastalığın görülmesi sebebiyle vurgulanan bir nokta olmuştur. Anormal IL23 sinyali ve Th17 aktivasyonu psoriasisde kronik inflamasyona katkıda bulunur (45). Herbiri belli bir sitokin üreten CD4+ Th1, Th17 ve Th22 (sırasıyla interferon (IFN) γ /TNF α , IL17/IL22 ve IL22 salgılayıcılar) mevcut olmak üzere birden fazla T hücre alt grubu hastalık sürecinin oluşumu ve gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (46). IL12 varlığında naif CD4+ T hücreleri Th1'lere dönüşür (47). Th17 hücreleri

farklılaşmak için IL6, IL1 β , ve TGF β (48,49), Th22 hücreleri ise TNF α ve IL6'ya (51,52) ihtiyaç duyarlar. Daha sonra IL23 ve IL21 maruziyeti olgun inflamatuvar Th17'lerin aktifleşmesi ve büyümesini başlatır (49). Th1 ve natural killer (NK) hücreleri tarafından üretilen bir diğer önemli ve esans sitokin olan IL22 ise keratinosit hareketini, antimikrobiyal cevabı ve akut faz cevabını geliştirerek, keratinositlerin büyümesini ve çoğalmasını sağlayarak patogenezi ortaya çıkarmaktadır (52). Psoriasis oluşumunda inflamasyonu düzenleyen regülatuar T (Treg) hücrelerinin de disfonksiyonundan bahsedilmektedir (53).

1.1.1.5.Klinik

Psoriasis hastalığının genellikle klinikte ortaya çıkış şekli eritem üzerinde bulunan skuamli lezyonlar olup psoriasis hastalığının tipik görünümünü oluşturur. Bu oluşumlar genelde dirsek, diz, lumbosakral alan ve saçlı deri gibi yerlerde görülse de tüm vücut tutulabilir. Ek olarak Koebner fenomeni adı verilen travma alanlarında yeni lezyonlar oluşabilir. Tırnakları ve eklemleri de tutabilir (54).

Psoriasisin çeşitli kriterlere bağlı olarak çeşitli tipleri mevcuttur. Neredeyse tüm vücudu saran eritrodermik tipi, ufak ama genele yaygın papül ve plaklarla seyreden guttat tip, püstüllerle seyreden palmoplantar veya generalize püstüler psoriasis gibi çeşitli klinik antitelere sahip tipleri mevcuttur. Lezyonlar kaşıntılı olabilir. Lezyonlardaki eritem histopatolojik olarak dilate damarları, kalınlaşma epidermal akantozu ve hücreli birikimi gösterir. Gri renkteki skuamler kazınmak istenirse eğer beyaz lamellenme şeklinde skuam dökülmesi meydana gelir ve buna "mum belirtisi" denir. Kazımaya devam edilmesi halinde papiller üstü epidermin incelmesine ve tahriplenmesinin sonucunda dermis içi papillalardaki genişlemiş damarların sebebiyet verdiği kanama bölgeleri izlenir bunun adı da "auspitz fenomeni"dir (55). Psoriasis lezyonlarının çevresinde bazen woronoff halkası denen soluk beyaz halka meydana gelir (56). Sebebi tam bilinmemekle beraber prostaglandin E2 sentez inhibisyonuna bağlı olarak vazokonstriksiyonun bir sonucu olduğu kabul edilmektedir. Fototerapi yapılan lezyonların iyileşmeye başlamasının ilk göstergesi olarak da ortaya çıkabilir (57,58). Lezyonlar iyileştikten kısa süre sonra hipopigmentasyon gelişebilir ve hiperpigmentasyon gelişimine kıyasla hipopigmentasyon daha çabuk düzelir (59).

1.1.1.5.1. Psoriasis vulgaris (Kronik plak tipi)

Hastaların %90'ında görülen formdur. Ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde yerleşir ve en başta da dirsek ve dizlerde, lumbosakral alan, saçlı deri, kalçalar ve genital bölgedeki eritemli, skuamlı plaklarla karakterizedir. Umblikal ve intergluteal alan da tutulabilir (60). Plaklar genelde anuler karakterdedir. Simetrik dağılımlı ve kronik seyirlidir (61).

1.1.1.5.2. Guttat psoriasis

Çocuk ve genç erişkinde daha sık olarak görülen bu form bir streptokok enfeksiyonundan sonra ani başlangıç göstermektedir ve lezyonlar görüntü olarak küçük damlacık görüntüsünü andırmaktadır. Lezyonlar çoğunlukla gövdede, ekstremitelerin proksimal kısmında bulunurlar. Bu psoriasis formunun HLA-Cw6 geni ile ilişkili olduğu savunulmaktadır. Streptokok enfeksiyonu dolayısıyla antistreptolizin O (ASO) antikor değeri yüksek bulunabilir. Enfeksiyonun iyileşmesi sonrasında lezyonlar genellikle kendiliğinden kaybolur. Bazen lezyonlar büyür ve psoriatik plağın şeklini alırlar (62-63).

1.1.1.5.3. Püstüler psoriasis

Püstüler psoriasis eritemli zeminde püstüllerle kendini gösterir ve iki farklı alt tipi vardır: Palmoplantar püstüloz adı verilen avuç içi ve ayak tabanlarında lokalize hastalık ve generalize püstüler psoriasis. Püstüler psoriasis nadir görülmesi tanı koyma zorluğunu da beraberinde getirir (64).

1.1.1.5.3.1. Generalize püstüler psoriasis

Eritem ve püstüllerin ön planda olduğu psoriasis tipidir (65).

1.1.1.5.3.1.1. Von zumbusch paterni

Eritemli zeminde steril püstüller ile kendini gösteren bu form nadir olmakla birlikte fatal seyredebilir. Enfeksiyon, sistemik kortikosteroidlerin birden kesilmesi, gebelik, fototerapi, BCG aşısı, hipokalsemi, lityum, terbinafin, salisilatlar, penisilin, IFN α grubu ilaçlar gibi tetikleyiciler tarafından tetiklenebilmektedir (66). Aniden

başlayan eritem ve psoriatik plakların kenarında başlayan püstüller oluşur ve daha sonra yaygınlaşmaya başlar. Mukozal membran tutulabilir. Deride hassasiyet, ateş yükselmesi ve genel sistemik belirtiler ve bulgularla birlikte görülür. Sepsis, pnömoni, karaciğer hasarı, böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar görülebilir (67).

1.1.1.5.3.1.2. İmpetigo herpetiformis

Eritematöz yamaların üzerinde yerleşen steril püstüllerle karakterize lezyonlarla seyreden bu form gebeliğin ilk aylarında daha sık gelişir. Genellikle kıvrım bölgelerinde başlayıp yayılan bu alt tipin hipokalsemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ateş, terleme, halsizlik ve artralji eşlik edebilir. Fetüs ve anne için de tehlikeli ve zararlı olabilir. Doğum yapıldıktan sonra düzelmesi beklenir fakat ilerleyen gebeliklerde tekrarlama ihtimali vardır (67).

1.1.1.5.3.2. Palmoplantar püstüler psoriasis

Avuçta ve ayak tabanında yerleşen eritemli ve skuamli hiperkeratozun da eşlik ettiği püstüllerle kendini gösteren bir form olarak karşımıza çıkmaktadır. Genellikle simetrik palmoplantar tutulum olur ve tenar bölge tutulumu hipotenar bölgeden daha fazladır. Lezyonlardaki en öne çıkan oluşum skuamlanma olup kalın skuamlar keratoderma görünümü verebilir. Kadın ve erkek kıyasında kadınlarda erkeklere oranla görülme sıklığı daha fazladır ve sigara ile yakın ilişkisi gösterilmiştir. Sigara vücuttaki IL17 seviyelerini artırarak inflamasyonun artmasına sebep olur (67,68). Enfeksiyonlarla da ilişkisi olduğu düşünülen bu formun tonsillektomi işleminden sonra da iyileşme gördüğü bilinmektedir (69). Osteoartiküler değişikliklerle karakterize entesitine de SAPHO (Sinovit, akne, püstüloz, hiperosteoz ve osteit) sendromu adı verilir (70).

1.1.1.5.3.3. Akrodermatitis kontinua Hallopeau

Hallopeau tarafından tanımlanan bu hastalık ayak ve elleri tutmaktadır ve distal kısımlarda daha fazla görülmektedir. Rekürrens gösteren, steril püstüllerle kendini göstermektedir. Tekrarlayan şekilde akut püstülasyon atakları ile seyreden hastalık tüm yaş gruplarında görülebilir fakat orta yaşındaki kadınlarda görülme sıklığı çok daha fazla bulunmuştur. Tırnaklarda onikodistrofi görülmesinin sebebi, tırnak plağının

büyümesini kontrol eden matriks ve tırnak yatağında püstülasyonların oluşmasıdır. Püstülasyonun ardından skuamlanma ve kurut oluşur. Hastalık genelde aynı yerde uzun süre devam edebileceği gibi ele yayılım görülebilir ve diğer psoriasis tiplerine dönüşebilir (71).

1.1.1.5.4. Eritrodermik psoriasis

Psoriasis hastalığının nadir ve şiddetli seyreden bir formudur. Lezyonlar vücut yüzey alanının (VYA) en az %75-90'ını kaplamaktadır. Psoriasisli hastaların %1-2'si arasında görülür.

Hastaların yapılan dermatolojik muayenesinde, yaygın kızarıklık ve eritem, ödem, skuam, psoriatik plakların mevcut olması, saç köklerinin etkilenmesi nedeniyle dökülmesi ve palmoplantar deskuamasyon görülür. Püstüler psoriasisli hastalarda sistemik bir çok anomali ve semptom da tespit edilmekte olup bunlardan bazıları ateş, taşikardi, üşüme, titreme, lenfadenopati, dehidratasyon, halsizlik, artralji, miyalji, terleme, sıvı kaybı, nadir de olsa yüksek debili kalp yetmezliğidir (72). Laboratuvar bulgularında ise anemi, lökositoz, sıvı kaybı ve protein kaybı, C-reaktif protein yükselmesi, eritrosit sedimentasyon hızında artış, hipotermi veya hipertermi, artmış karaciğer fonksiyon testi görülebilir (73).

Eritrodermik psoriasisin gelişmesinde başlıca mevcut psoriasis lezyonlarının alevlenmesi veya kontrol edilememesinin yanı sıra, sistemik kortizon tedavisinin hızlı bir şekilde kesilmesi, ilaç advers reaksiyonu veya sistemik enfeksiyonlar etken olabilir. Psoriasis lezyonlarının önceden var olması eritrodermik psoriasisin tanısını kolaylaştırmaktadır. Tanı konulmamış fakat eritrodermi ile başvuran bir hastada tırnak değişiklikleri eritrodermik psoriasis için bir ipucu olabilir (74). Hem septik hem de kardiyovasküler şok yapabilmesi sebebiyle bu bulgular yakından takip edilmelidir. Tedaviye direnç gösterebilen, prognozu kötü olan bir tablodur ve mortal olabilmektedir (75).

1.1.1.5.5. Saçlı deri psoriasis

Saçlı deriye sınırlı veya saçlı deri dışına taşabilen, keskin sınırlı, gümüş renkli skuamlı plaklar ile karakterize bu tutulum biçimi hastaların %80'inde görülmektedir (76).

1.1.1.5.6. İnvers psoriasis

Vücutun fleksural yüzeylerinde eritemli, sınırları keskin, genelde kalın olmayan hafif ince plaklarla kendini gösterir ve skuamlanma az görülür. En sık yerleşim yerleri aksiller, inguinal, perineal, gluteal, retroauriküler alanlardır (77).

1.1.1.5.7. Mukoza tutulumu

Psoriasisde oral mukozanın nadir tutulduğu düşünülmektedir fakat psoriasis hastalarında coğrafi dil ve fissürlü dil sıklığı artmıştır. Özellikle coğrafi dil generalize püstüler psoriasisle ilişkili bulunmuştur (78).

1.1.1.6. Psoriasisde eşlik eden komorbiditeler

Psoriasis günümüzde birçok komorbiditenin eşlik edebildiği, sistemik, ayrı bir entite ve hastalık olarak kabul edilmektedir (79).

Tablo 1. Psoriasisde görülen komorbid durumlar (80)

Klasik	Psoriatik artrit İnflamatuvar bağırsak hastalıkları Psikiyatrik hastalıklar Üveit
Kronik inflamasyon	Metabolik sendrom Kardiyovasküler hastalıklar Ateroskleroz Lenfoma Alkolik olmayan karaciğer yağlanması Uykuda apne Kronik obstrüktif akciğer hastalığı Osteoporoz Çölyak hastalığı Parkinson hastalığı
Yaşam tarzına bağlı	Sigara içicilik Alkolizm Anksiyete
Tedavi sebebiyle oluşan	Dislipidemi (Asitretin, Siklosporin) Nefrotoksitite (Siklosporin) Hipertansiyon (Siklosporin) Hepatotoksitite (Metotreksat, Leflunomid, Asitretin) Deri kanseri (PUVA)

1.1.1.7.Ayırıcı Tanı

Psoriasisde ayırıcı tanıda en belirgin olanları, kontakt dermatit, atopik dermatit, sekonder mikozis fungoides, liken planus, tinea corporis, subakut kutanöz lupus eritematozus ve pitriasis roseadır (81). Eğer saçlı deri tutulumu ön planda ise seboreik dermatit, çocuk ve bebeklerde tinea kapitis, pemfigus foliaceus düşünülmelidir. Palmoplantar tutulumda ise tinea enfeksiyonu, pitriasis rubra pilaris, edinsel keratodermalar, kronik hiperkeratotik ekzema ayırıcı tanıda düşünülebilir. Fleksural bölgelerin tutulumunda ise ön plana çıkan ön tanılar bakteriyel intertrigo, seboreik dermatit, kontakt dermatit ve tinea inguinalistir (82).

1.1.1.8.Histopatoloji

Klinik olarak psoriasis düşünülen hastalarda genelde patolojik incelemeye gerek yoktur ancak düşünülen tanının doğruluğundan emin olmak ya da ayırıcı tanılarla karışmasını önlemek gerektiğinde yapılması gereken inceleme patolojik incelemedir (83). Psoriasisdeki klinik lezyonların var olma süresine göre histopatolojide görülen bulgular değişmektedir. Tanı koymada sorun ve eksiklik görülmemesi için üzerinde skuam görülen erken evre lezyonlarının veya ileri evrelerde görülen aktif kenarlara sahip psoriasis plaklarının histopatoloji için tercih edilmesi daha doğru olacaktır. Erken lezyonlarda genelde parakeratoz görülmez. Bir miktar epidermis akandozu mevcuttur. Epidermis tabakasında erken dönemde nötrofiller görülmezken, lenfosit ve makrofajlar epidermiste yer yer görülmektedir. Dermiste yer alan kapiller damarlar sayıca artmış ve uzunluk olarak da daha uzun gözlenmektedir. Bunun yanı sıra kıvrık görünüm de almışlardır. Perivasküler olarak lenfosit, makrofaj ve nötrofil infiltrasyonu izlenir. Epidermis nötrofil ve lenfositlerin birikmesi sebebiyle akantotiktir. Tipik psoriasis histopatolojisinde granüler tabakada incelme veya yokluk görülmektedir. Stratum korneumda çekirdekli hücreler mevcuttur (parakeratoz). Kogoj'un spongioform püstülü tanımı spongiotik bir püstül oluşumunun içinde nötrofil kümelerinin toplanmasıdır. Stratum korneumdaki nötrofil debrislerinin parakeratozla birlikte olduğu histopatolojik terim ise 'munro mikroabseleri'dir. Dermis içinde yer alan kapiller damarlar yine dermiste bulunan papillaların içinde yukarıya doğru uzanmaktadır. Auspitz fenomeninin sebebi ise ilgili dermal papillaların üzerinin hafif ve az bir şekilde epidermisin mevcut olmasıdır (84,85).

1.1.1.9. Klinik Skorelama

Psoriasis hastalık şiddetini belirlemede en yaygın olarak psoriasis alan şiddeti indexi (PASİ) kullanılır. PASİ hesaplanmasında eritem, endurasyon ve deskuamasyon şiddeti 0-4 puan üzerinden değerlendirilir ve vücudun çeşitli bölgelerine göre farklı katsayılarla çarpılarak belirli bir sonuç elde edilir. Vücut yüzey alanı (VYA) değerlendirmesi de psoriasis şiddeti için kullanılabilir ve daha çok PASİ uygulanamadığı durumlarda kullanılır.

Hastalık şiddetini belirlemek için kullanılacak olan bir diğer bir hesaplama metodu da hastalığın şiddetini doktorun global değerlendirmesidir (DGD). Temizden çok şiddetliye kadar derecelendirilen DGD 16 iyileşmeyi ölçmek için kullanılmaktadır (dinamik DGD). Belirli bir zamandaki hastalık şiddeti ve klinik durumu belirlemede de kullanılabilir (statik DGD). DGD klinik araştırmalarda PASİ ile korelasyon göstermesi sebebiyle kolay ve pratik bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır (86,87). Hastaların kendi hastalığının şiddetini kendileri belirleyebildikleri skorelama sistemleri de mevcuttur. Bunlardan en sık kullanılanı ve en çok kabul göreni Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi'dir (DYKİ). Psoriasis şiddeti, hafif şiddetli plak psoriasis vücut yüzey alanı (VYA) ≤ 10 / PASİ ≤ 10 / DGD ≤ 2 ve DYKİ ≤ 10 , orta şiddetinde plak psoriasis VYA ≤ 10 / PASİ ≤ 10 / DGD > 2 ve DYKİ > 10 , şiddetli plak psoriasis VYA > 10 / PASİ > 10 / DGD > 2 ve DYKİ > 10 olarak değerlendirilir (88).

1.1.1.10. Tedavi

Psoriasis yaşam kalitesini, fiziksel aktiviteyi ve bilişsel fonksiyonları önemli derecede azalttığı için ve beraberinde pek çok komorbiditenin görülmesi, sık görülen kronik ve sistemik bir inflamatuvar hastalık olması dolayısıyla etkin bir şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir (89). Hastalara tedavi planlarken eşlik eden hastalıkları, sosyoekonomik durumu, daha önce uygulanan tedavileri, psoriasis yaygınlığı, genel durumu, yaşı ve cinsiyeti de dikkate alınmalıdır (90). Tedavinin etkinliğini belirleyen en önemli durumlardan biri de tedavinin hasta uyumu ve tedavinin kolay uygulanabilir olmasıdır. Hafif plak tip psoriasis başlangıç seçeneği olarak topikal tedaviler ve dirençli hastalarda fototerapi verilmekte iken, orta şiddetteki psoriasis hastalarında fototerapi, sistemik konvansiyonel tedaviler ve kombinasyon tedavileri verilebilmektedir. Şiddetli psoriasis ise sistemik konvansiyonel tedavilerden

başlanarak, dirençli durumlarda kombinasyon tedavilerine veya biyolojik tedavilere yer verilmelidir (91). Psoriasis tedavisinde hedef genelde PASİ değerine göre belirlenir. PASİ değerinin %75'e ulaşması iyileşmenin göstergesidir. Bu nedenle PASİ50'nin altında kalınması tedavi başarısızlığını gösterir ve verilen tedavinin değiştirilmesi uygun olacaktır. İyileşme oranı PASİ50 ve PASİ 75 arasında olur ise DYKİ'ye bakılması ve tedavinin değiştirilmesine ya da devamına bu şekilde karar verilmesi uygundur (92).

1.1.1.10.1. Topikal tedavi

Psoriasisli hastaların çoğu sınırlı bir hastalığa sahiptir (VYA<%5) ve genellikle sadece topikal tedaviler verilir. Fototerapi planlanan veya sistemik tedaviler uygulanan hastalarda topikal tedavilerin tedavi modalitesine eklenmesi uygun olacaktır. Bununla birlikte, yaygın psoriasis olgularında veya sınırlı ancak tekrarlama özelliği gösteren hastalarda tek başına topikal tedavilerin rutinde kullanılması uygun değildir (92).

1.1.1.10.1.1. Kortikosteroidler

Lokalize ve hafif şiddetteki psoriasis hastalarında ilk tedavi seçeneği topikal kortikosteroid ürünlerdir. En çok krem, merhem, losyon formu mevcut olmakla birlikte sprej, köpük, jel ve şampuan gibi birçok farklı formu da mevcuttur. Antiinflatuar, vazokonstriktif, immünsüpresif, antiproliferatif etkileri vardır. Vazokonstriksiyon yapma kuvvetine göre Stoughton-Cornell sınıflandırmasında yedi farklı kuvvet sınıfı oluşturulmuştur (92). Lokal ve sistemik yan etkileri sebebiyle en kuvvetli topikal kortikosteroidlerin en fazla 2-4 kullanılması gerektiği düşünülmektedir (93). Çok güçlü ve güçlü sınıftaki topikal kortikosteroidlerin kullanımı en fazla 4 hafta olmalı, topikal tedaviden fayda gören hastalarda haftada bir iki defaya inen sıklıkta daha zayıf kortikosteroidlerle tedaviye devam edilmelidir (94). Gebelik kategorisi C olmakla birlikte zayıf ve orta kuvvetteki kortikosteroidlerin güvenli olduğu düşünülmektedir. Kuvvetli topikal kortikosteroidlerin uzun süre kullanılması durumunda yan etkilerin oluşma sıklığı artar. Lokal yan etkiler arasında kontakt dermatit, atrofi, telenjektazi, purpura, rozasea, stria, purpura yer almaktadır. Sistemik yan etkilerin görülmesi için ise orta ve güçlü sınıftaki kortikosteroidlerin uzun süre kullanımı gerekli olup bunlar arasında cushing sendromu, hipotalamik-

pituitar-adrenal aksın baskılanması, femur başı avasküler nekrozu görülmektedir. Göz etrafına uzun süre kullanım olursa katarakt, glokom gibi durumlar meydana gelebilir (92).

1.1.1.10.1.2. Vitamin D3 analogları

Vitamin D3 analogları, hafif ve orta derecedeki plak psoriasis hastalığında ve saçlı deri plak psoriasisinin tedavisinde birinci basamak topikal ajandır. Keratinosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını modüle ederek ve T lenfosit aktivitesini inhibe ederek semptomları azaltır (95). Etkinlik ve güvenlik profilleri göz önüne alındığında, D3 vitamini analogları genellikle monoterapi veya daha sık kombinasyon tedavisi olarak kullanılır. Yan etkiler arasında hafif iritan kontakt dermatit ve nadiren aşırı kullanıma bağlı hiperkalsemi bulunur. Bu ajanlar salisilik asit ile kombinasyon halinde veya fototerapiden önce kullanılmamalıdır (96).

1.1.1.10.1.3. Antralin

T lenfositlerin aktifleşmesine ve keratinosit farklılaşmasına yardımcı olarak etki gösterirler. Etkileri topikal kortikosteroidlere veya vitamin D türevlerine göre daha azdır. %1'in altındaki konsantrasyonları hafif plak psoriasisde gece boyunca bekletilebilir veya kısa süreli temas şeklinde uygulanabilir. En sık karşılaşılan yan etkisi irritasyon ve kıyafetleri boyamasıdır. Kısa süreli temas şeklinde uygulanırsa irritasyon riski azaltılabilir (97).

1.1.1.10.1.4. Katran preparatları

Katran preparatlarının etkisini inflamatuvar sitokinleri azaltarak gösterdiği düşünülmektedir. Uygulaması güç ve kötü kokuya sahip olması sebebiyle günümüzde pek tercih edilmemektedir ancak etkinliği mevcuttur. Kontakt dermatit ve folikülit yan etkileri arasında gösterilebilir (98).

1.1.1.10.1.5. Salisilik asit

Salisilik asitin özellikleri arasında keratolitik etki göstermesi, deri pH'sini düşürmesi ve keratinositlerin bağlarını zayıflatması gösterilebilir. Genellikle topikal kortikosteroidlerle birlikte kullanılır ve kortikosteroidlerin emilimini ve bu nedenle

etkinliğini artırdığı düşünülmektedir. Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda ve tutulum vücut yüzey alanı (VYA) %20'nin üzerinde ise toksisite riski gösterebilir. UV (ultraviyole) filtre etmesi sebebiyle fototerapiden önce kullanılmaz. Çocuklarda sistemik emilim ve toksisite riski sebebiyle tercih edilmemektedir (99).

1.1.1.10.1.6. Topikal retinoidler

İnflamasyonu azaltması, keratinosit farklılaşmasını düzeltmesi, epidermal kalınlaşmayı azaltması şeklinde etkileri mevcuttur. Plak psoriasisde topikal kortikosteroidler ve kalsipotrien ile birlikte kombinasyon olarak kullanılabilir. Bununla birlikte oklüzyon yapılması halinde tırnak psoriasisinde de etkili olduğu gösterilmiştir (100).

Yan etkileri arasında yanma hissi ve tahriş yapması bulunmaktadır. Gebelik kategorisi X'tir (100).

1.1.1.10.1.7. Topikal kalsinörin inhibitörleri

Kalsinörin fosfataz enzimini inhibe ederek IL2 salgılanmasını baskılayarak etki gösterirler. Topikal kalsinörin inhibitörleri olarak takrolimus ve pimekrolimus kullanılmaktadır. Özellikle kıvrım alanlarında dahi yan etkileri daha az olması sebebiyle topikal kortikosteroidlere göre tercih sebebi olmaktadır (92). Topikal steroidlere göre etkilerinin az olması sebebiyle psoriatik plaklara oklüzyonla uygulanmaları uygun olacaktır. En sık görülen yan tesirleri arasında yanma ve batma hissiyatı gösterilmektedir. Gebelik kategorisi C'dir (101).

1.1.1.10.1.8. Nemlendiriciler

Deri bariyerini güçlendirerek, kaşıntıyı ve skuamlanmayı azaltarak öteki yerel tedavilere destek vermektedirler (92). Ayrıca öteki yerel tedavilerin cilde penetrasyonunu da artırmaktadırlar. Gebelerde ve çocuk psoriasislerde ön plana çıkmakla birlikte, kıvrım alanlarda yan etkisinin neredeyse olmaması ve koebner fenomenini azaltması düşünülmeleri sebebiyle adjuvan tedavilerde yerini almıştır (102).

1.1.1.10.2. Fototerapi

Yerel tedavilerin uygulanmasında güçlük olabilecek, orta şiddetli plak psoriasisli hastalarda kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Bu amaçla psoralen UVA (PUVA), genişbant UVB (280-320 nm) ve darbant UVB (dUVB) (311-313 nm) kullanılmaktadır. DARBANT UVB'nin penetrasyon derinliği PUVA'ya kıyasla daha az olması sebebiyle kalın plak psoriasisinde etkinliği kısıtlıdır. PUVA ise kalın plak psoriasisinde tercih edilmektedir. Fakat tırnak psoriasisinde etkinlikleri kısıtlıdır (103). Fototerapinin kısa vadede görülen yan etkileri eritem, ödem, kaşıntı, ağrı, purpura, geçici peteşi, bül ve kurutlanma olarak sayılabilir. Uzun vadeli yan etkiler arasında pigment bozukluğu, fotoyaşlanma, katarakt ve karsinogenez bulunur (104).

1.1.1.10.3. Sistemik Tedaviler

1.1.1.10.3.1. Metotreksat

Folik asit biyosentezini inhibe ederek etki gösteren ajan orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde endikedir. T hücre popülasyonunu azalttığı bilinmektedir. Psoriatik artrit ve tırnak psoriasisinde de etkilidir (105). Çocuk hastalarda da düşük doz olarak kullanılabilir (106). Gastrointestinal sistem sorunları, mukoza ve kutanöz alanlarda ülserleşme, mide bulantısı, transaminazlarda yükselme, tüberküloz reaktivasyonu, miyelosupresyon, hematolojik değişiklikler başlıca yan etkileri olarak karşımıza çıkmaktadır. İlacı bıraktıktan 3 ay sonraya kadar hem kadın hem de erkek hastaların kontrasepsiyon kullanması gerekmektedir (107).

1.1.1.10.3.2. Asitretin

Asitretin bir A vitamini analogu olup psoriasisde tedavisinde kullanılmaktadır. Keratinositlerin proliferasyonunu baskılayarak ve diferansiasyonuna etki ederek etki gösterir. Polimorf nüveli lökositlerin aktivitesi üzerinden de antiinflamatuvar etki gösterdikleri bilinmektedir (108). İmmünsüprese etkisi olmamakla birlikte dikkat edilmesi gereken yan etkileri arasında teratojenite, hepatotoksisite, hiperlipidemi gelmektedir. En sık görülen yan tesiri ise deri ve mukozalardaki kuruluksudur. Diğer sistemik ajanlarla veya fototerapiyle kombine kullanılabilir. Gebelik kategorisi X'tir ve tedavi bittikten sonra 3 yıl sonraya kadar gebe kalınmamalıdır (92).

1.1.1.10.3.3. Siklosporin

En önemli etki mekanizmasını T hücrelerinin aktive olmasının önüne geçmesi ve sitokin üretmesinin engellenmesi olarak gösterir (109). Orta ve şiddetli psoriasisde hızlı etki başlangıcı avantajı olan bir ajan olarak kullanılmaktadır. Psoriatik artritte de etkisi vardır (110). Süre olarak hem kısa hem uzun süreli terapi olarak uygulanabilmektedir. Kısa süreli tedavi ortalama 10-16 hafta sürmektedir. Uzun süreli tedavide ise düşük doz olacak şekilde sürekli veya aralıklı olarak verilmektedir (81). İmmünsupresif bir ajandır fakat miyelospresif özelliği bulunmamaktadır. Nefrotoksik olması ve hipertansiyon yapabilmesi tedavi süresini kısıtlayabilmektedir. Ek olarak gingiva hiperplazisi, lipid profilinde yükselme, gastrointestinal sistem problemleri, enfeksiyon ve maligniteye sebep olabilmesi gibi yan etkileri de vardır (110). Gebelik kategorisi C olmakla birlikte fetal ağırlığın azlığı ve erken doğum riski yaratması ile ilişkilidir (92).

1.1.1.10.3.4. Apremilast

Fosfodiesteraz 4 enzim inhibitörü olarak görev yapan ve oral biyoyararlanımı olan bir moleküldür. Genel olarak iyi tolere edilmesi avantajıdır. İmmünsupresif etkisi belirgin olmamakla birlikte antiinflamatuvar etki gösterir. Plak psoriasis, palmoplantar psoriasis, saç ve tırnak psoriasisinde etkilidir (111). Ciddi bir yan etkisi veya organ toksisite durumu bulunmamaktadır. Laboratuvar anomaliliği görülmemiştir. Bu sebeple takip gerektirmemektedir (112).

1.1.1.10.3.5. Biyolojik Tedaviler

Biyolojik tedaviler, orta ve şiddetli psoriasis olarak kabul edilen hastalarda genel konvansiyonel tedavilere veya fototerapiye yanıtızsız kalınması veya yan etki gelişmesi durumunda başlanabilecek tedavilerdir (113). Yan etki profilleri olan ilaçlar olup, dikkatle kullanılması önerilmektedir. Yan etkileri arasında ciddi enfeksiyonlar, maligniteler, hepatit B ve C reaktivasyonu, inflamatuvar barsak hastalığı, multipl skleroz, konjestif kalp yetmezliği alevlenmesi olarak gösterilebilir (114).

1.1.1.10.3.5.1. Tümör nekrozis faktör alfa inhibitörleri

Tümör nekrozis faktör alfaya veya TNF α reseptörüne bağlanarak, aradaki etkileşimi bloke eden ajanlardır. TNF α keratinosit apoptozunu inhibe eder, keratinosit proliferasyonunu indükler, lenfositlerin aktivasyon ve proliferasyonunu sağlar. Bu nedenle TNF α 'nın inhibisyonu psoriasis ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Başlıca etanersept, infliksimab, adalimumab ve sertolizumab bu grupta bulunan ajanlardır (115).

1.1.1.10.3.5.2. Etanersept

Etanersept TNF α reseptörü olup psoriasis ve psoriatik artrit başta olmak üzere TNF'in görev aldığı çeşitli inflamatuvar hastalıklarda kullanılmaktadır. Etanersept kısa yarılanma ömrüne sahiptir (116). Hepatit C virüsü (HCV) ve insan immünyetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu gibi kronik enfeksiyona sahip olan hastalarda tercih edilebilecek bir biyolojik ajandır. Etanercept diğer TNF α inhibitörlerine göre daha az tüberküloz riski ile ilişkilidir. Üst solunum yolu enfeksiyonları, enjeksiyon yerinde reaksiyon, kilo alımı, ürtiker, anjioödem, pansitopeni, vaskülit, aplastik anemi gibi yan etkileri vardır (117). Diğer TNF α inhibitörleri gibi aktif enfeksiyon, malignite, evre 3-4 kalp yetmezliğinde kullanımı kontrendikedir (116).

1.1.1.10.3.5.3. İnfliksimab

İnfliksimab IgG1 yapısındaki TNF α monoklonal antikorunu olan infliksimabın dozajlaması kiloya göre yapılabileceğinden kullanım avantajı oluşturur (118). Şiddetli ve hemen tedavi etkisi istenen psoriasis tiplerinde hızlı etki başlangıcı olması nedeniyle tercih sebebidir. Psoriatik artrit ve tırnak psoriasisinde de etkilidir. İnfüzyon esnasında ortaya çıkabilecek yan etkiler açısından hastalar yakın takipte tutulmalıdır. Bu infüzyon reaksiyonu en sık 2 veya 3. İnfüzyon reaksiyonu esnasında gelmektedir (119,120). İnfliksimab kullanımında oluşan bir diğer problem ise infliksimaba karşı nötrale antikor gelişmesi sebebiyle ilaç etkinliği ilerleyen dozlarda azalabilmektedir. Diğer istenmeyen etkiler arasında fırsatçı enfeksiyon gelişimi, latent tüberküloz aktifleşmesi, kalp yetmezliği artışı, demiyelizan hastalık alevlenmesi, malignitedir (119).

1.1.1.10.3.5.4. Adalimumab

Adalimumab soluble ve membranla ilişkili TNF α 'ya bağlanarak etkisini gösteren monoklonal antikordur. İnflksimab benzeri olarak nötralizan antikor gelişimi görülebilmektedir. Generalize püstüler psoriasis, kronik plak psoriasis, eritrodermik psoriasisde etkilidir (121). 4 yaş üzeri pediatrik psoriasis hastalarında tedavi onayı almıştır (122). En sık görülen yan etkileri arasında, enjeksiyon yeri reaksiyonu, baş ağrısı, karaciğer transaminazlarında artış, lökopeni, trombositopeni, tüberküloz aktifleşmesi, kardiyak fonksiyonlarda kötüleşme, malignite bulunmaktadır (121).

1.1.1.10.3.5.5. Sertolizumab

Sertolizumab, TNF α 'ya karşı humanize bir monoklonal antikorun polietilen glikol ile pegilize edilmiş Fab (fragment antigen binding) kısmından oluşur. Fc (fragment crystallizable) kısmının olmaması ve pegile oluşu ile diğer TNF α inhibitörlerinden ayrılır (123). TNF alfanın hem çözünür hem de membrana bağlı formlarını bağlar. Fc kısmının olmaması, kompleman aracılı sitotoksik ve antikor bağımlı hücrel sitotoksik reaksiyonları önlerken, neonatal Fc reseptörüne bağlanmayışı ile de gebelikte plasental geçişin ihmal edilebilir düzeyde olmasını sağlar. Pegilasyon, sertolizumabın dolaşımdaki yarı ömrünü uzatıp 14 gün civarına çıkarmaktadır (124).

1.1.1.10.3.5.6. İnterlökin 12/23 inhibitörleri

1.1.1.10.3.5.6.1. Ustekinumab

Ustekinumab IL12 ve IL23'ün p40 alt birimini hedef alan ve IL12 ve 23'ü bloke ederek psoriasis tedavisinde etkili olan bir ajandır. Th1 ve Th17 hücrelerinin olgunlaşma ve dağılmasını engeller (125). 12 yaşın üzerindeki çocuk hastalarda kullanımı onay almıştır (126). Püstüler ve eritrodermik psoriasisde de yararlı olduğu tespit edilmiştir. Ustekinumab tedavisi öncesinde tarama diğer biyolojik tedavilerdeki gibidir. Ancak buna rağmen malignite ve ciddi enfeksiyon riskinde artış plaseboya oranla daha fazla bulunmamıştır. TNF α inhibitörleriyle kıyaslanacak olursa kardiyak hastalıkların şiddetini artırmadığı bulunmuştur. En sık görülen yan etkileri ise enjeksiyon alanı reaksiyonları, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır (127).

1.1.1.10.3.5.6.2. Guselkumab

Guselkumab IL23'ün p19 alt birimine bağlanarak İL-23'ün çeşitli immün hücrelerin yüzeyindeki IL23 reseptörüne bağlanmasını önleyen, subkutan yolla uygulanan immünoglobulin G1λ (IgG1λ) izotipinde tamamen insan monoklonal antikordur (128). Guselkumab generalize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasisde de etkili bulunmuştur (129). Guselkumab, eklem semptomlarında, fiziksel fonksiyonlarda, entezitte, daktilitte ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşme sağlamıştır. Malignite ve ciddi enfeksiyon riski oranında anlamlı artış bulunamamıştır fakat en sık yan etkileri arasında enjeksiyon alanı yan etkileri ve üst solunum yolu enfeksiyonları gösterilebilir (130).

1.1.1.10.3.5.6.3. Risankizumab

Risankizumab IL23'ün p19 alt birimine bağlanarak, İL-23'ün IL-23 reseptörü ile etkileşmesini önlemek üzere geliştirilen humanize IgG1 monoklonal antikordur. Orta-şiddetli psoriasis tedavisinde onay almıştır. Etkili bir ajan olmasına rağmen ciddi enfeksiyon riskini artırmadığı gösterilmiştir (131). Ancak risankizumaba karşı anti ilaç antikorları oluştuğu gösterilmiştir (132).

1.1.1.10.3.5.7. IL17 inhibitörleri

1.1.1.10.3.5.7.1. Sekukinumab

Sekukinumab IL17A'ya karşı geliştirilmiş, tümü insan kaynaklı olan bir monoklonal antikordur (133). Çocuklardaki orta ve şiddetli psoriasisde 6-18 yaş için onay almıştır (134). Psoriatik artritte de etkinliği gösterilmiştir (135). Etki başlangıcı hızlıdır. Kendisinde veya birinci derece yakınında inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda IL17 inhibitörlerinin hastalık seyrini kötüleştirebileceği veya tetikleyebileceğine dair uyarıların olması nedeniyle dikkatli kullanılması gerekmektedir. Mukokutanöz kandidiazisi artırabileceği görülmüştür ancak tedavinin durdurulmasını gerektirmez (136). İmmünojenite sekukinumab kullanan hastalarda daha az görülmüştür (137).

1.1.1.10.3.5.7.2. İksekizumab

İksekizumab IL17A'yı nötralize eden insan IgG4 monoklonal antikorudur. Orta ve şiddetli psoriasis ve psoriatik artritte kullanılmaktadır. Ayrıca genital, saçlı deri, tırnak, palmoplantar, eritrodermik, invers ve generalize püstüler psoriasisde etkili bulunmuştur (138). Çocuklardaki orta ve şiddetli psoriasisde, 6-18 yaş için onay almıştır (139). İnflamatuvar barsak hastalığı olanlarda hastalık aktivitesini kötüleştirebileceğinden kullanılmamalıdır (140).

1.1.2. Spexin ve Suprabasin

Suprabasin 19. kromozomun q13 bölgesinde yer alan işlevi bilinmeyen bir gendir. İlk olarak fare ve insan dokularında çok katlı epitelin bazal tabakasında eksprese edildiği bilinmektedir (141). Suprabasin, farede epidermin suprabazal tabakası, dil, yemek borusu, damak, mide, uterus, tiroid, trakea, akciğer, vajina, timus ve idrar yolları epitelinde fizyolojik olarak eksprese edilir. İnsanda ise epidermis, timus, uterus, tonsiller, vajina ve özefagusta eksprese edildiği tespit edilmiştir. Suprabasinin patolojik şartlarda insan astrositlerinde yükseldiği bildirilmiştir. Suprabasin izoformları, hücrel sinyalleşmeyi (AKT, WNT/ β -katenin ve/veya p38 mitogen-activated protein kinaz (MAPK) sinyali, migrasyon, proliferasyon, invazyon, neovaskülarizasyon, apoptozis ve immünite ve immün direnç gibi çeşitli hücrel süreçleri indüklediği düşünülen sinyal molekülleridir. Suprabasin ekspresyonunun özofagus karsinomu, glioblastoma multiforme ve miyelodisplastik sendromlu hastalarda kötü prognozla ilişkisi, tümörögenезisinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Onkogen olarak kabul edilir ve akciğer karsinomu ve miyelodisplastik sendromlar için bir biyobelirteçtir (142). Nöropsikiyatrik sistemik lupus eritematozusta ise antisuprabasin antikorları tespit edilmiş ve bozulmuş kan-beyin bariyerinden geçerek hastalık patogeneğinde rol alabileceği düşünülmüştür (143).

Spexin Mirabeau ve arkadaşları tarafından tanımlanan 14 amino asitli bir nöropeptiddir (144). Galanin/kisspeptin peptid ailesi ile ilişkilidir. Etkilerine galanin reseptörleri (özellikle galanin reseptör 2) bir dereceye kadar da galanin reseptörü 3 aracılık eder (145). Önceki çalışmalarda spexin deri ve solunum, sindirim, üriner ve üreme sistemlerinin epitel ve bezlerinde farklı boyama yoğunluklarında ve düz kas

hücrelerinde immünohistokimyasal olarak zayıf immün boyama olduğu bildirilmiştir. Bunun dışında merkezi sinir sisteminde hem trigeminal hem de superior servikal ganglionların gangliyonik hücrelerinde, retinanın fotoreseptör, iç nükleer ve gangliyonik katmanlarında, endokrin sistemde, hipotalamik paraventricüler ve supraoptik çekirdeklerde, adenohipofiz, tiroid ve paratiroid bezleri, adrenal korteks ve medulla, Leydig hücreleri, over teka, luteal ve interstisyel hücrelerinde de spexin immünohistokimyasal olarak tespit edilmiştir. Spexin, yaygın ekspresyonu nedeniyle birçok farklı fizyolojik fonksiyonda yer aldığı, özellikle de nöronlar ve endokrin hücrelerdeki konumu, nörotransmitter/nöromodülatör veya endokrin faktör olarak rol oynadığı belirtilmiştir (146). Daha sonraki çalışmalarda da spexinin hipofiz bezi, kalp, over, uterus, testis, gastrointestinal sistem, akciğer ve insan ve fare böbreklerini içeren hem periferik hem de merkezi dokularda büyük ölçüde eksprese edildiği, ayrıca sistemik dolaşımında da tespit edildiği bildirilmiştir (147). Spexin beslenme, üreme, nosisepsiyon, glukoz/lipid metabolizması, gastrointestinal motilite ve stres ile ilişkili biyolojik fonksiyonlara sahiptir. Obezite, anoreksiya nervoza, diabet, mental hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıkla gibi patolojik süreçlerde rol oynar. Örneğin spexin ve obezite arasında negatif korelasyonlar bulunmuştur (148). Hiperglisemili obez fare modelinde, spexin tedavisinin vücut ağırlığını, insülin direncini ve hemoglobin A1c seviyelerini azalttığı ve glukoz toleransını iyileştirdiği bildirilmiştir (149).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Etik Kurul

Bu çalışma 22.02.2022 tarih ve 149628 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra Dermatoloji, Patoloji ve Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalları tarafından yürütüldü. Veri toplanması için gerekli idari izin Fırat Üniversitesi Hastanesi Başhekimliği'nden alındı.

Bu çalışmada sağlıklı deri dokusunda ve psoriasisde onkogen olarak kabul edilen suprabasinin ve bir nöropeptid olan spexinin immünreaktivitesinin değerlendirilmesi ve psoriasis patogenezindeki olası rolünün araştırılması amaçlandı.

2.2. Materyal ve Metod

Çalışmada Patoloji Anabilim Dalına ait biyolojik materyaller arşivindeki 2020-2022 yılları arasında psoriasis tanısı konmuş deri örnekleri kullanıldı.

Çalışmada hasta grubunu oluşturacak 20 adet psoriasis tanısı konmuş doku örneği, kontrol grubunu oluşturacak 20 adet hastalıklı doku komşuluğundaki sağlıklı doku örneği olmak üzere toplam 40 adet doku örneği kullanıldı. Diğer dermatolojik hastalık veya malignite tanısı konmuş ve diabetes mellitusu olan hastaların doku örnekleri çalışmadan dışlandı.

2.3. İmmünohistokimyasal Analiz

Elde edilen deri örneklerinin tanıları doğrulandıktan sonra parafin bloklardan 5-6 µm kalınlığında alınan doku kesitlerine suprabasin ve spexin için indirekt immünohistokimyasal boyama yapıldı. Bu yöntemle primer antikorla nemli ortamda inkübe edilmiş dokulara biyotinli sekonder antikor uygulanacak ve streptavidinli enzimle (peroksidaz veya alkalin fosfataz) inkübasyon yapıldı ve enzim substratı olan 3-Amino-9-Ethylcarbazole (AEC) veya 3, 3'-diaminobenzidine (DAB) kromojenleri uygulandı. Boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı (0.1: <%25, 0.4: %26-50, 0.6: %51-75, 0.9: %76-100) ve şiddeti (0: yok, +0.5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli) kriter alınarak bir histoskor oluşturuldu. Hesaplamalarda histoskor = yaygınlık x şiddet formülü kullanıldı.

2.4. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler statistical package for the social sciences (SPSS, version 22.0) (Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak analiz edildi. Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri yapıldıktan sonra iki gruplu değişkenlerde bağımsız örneklem t testi iki gruptan fazla değişkenlerde ise varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



3. BULGULAR

Bu çalışmada psoriasisli hasta grubunun suprabasin histoskorlarının ortalaması 0.26 ± 07 , kontrol grubunun suprabasin histoskorlarının ortalaması ise 0.87 ± 17 olarak tespit edildi. Psoriasisli hasta grubunun spexin histoskorlarının ortalaması 1.60 ± 59 , kontrol grubunun spexin histoskorlarının ortalaması ise 0.32 ± 09 olarak tespit edildi. Psoriasisli hasta grubunun 9 (%45)'u kadın, 11 (%55)'i erkek, kontrol grubunun ise 10 (%50)'u kadın, 10 (%50)'u erkekti. Psoriasisli hasta grubunda 30 yaş altında 12 (%60), 31-42 yaş aralığında 4 (%20), 43-54 yaş aralığında 3 (%15), 54 yaş üzerinde ise 1 (%5) hasta mevcuttu. Kontrol grubunda ise 30 yaş altında 9 (%45), 31-42 yaş aralığında 6 (%20), 43-54 yaş aralığında 3 (%15), 54 yaş üzerinde ise 2 (%10) katılımcı mevcuttu. Psoriasisli hasta ve kontrol grubunun suprabasin ve spexin histoskorları Tablo 2'de sunuldu.

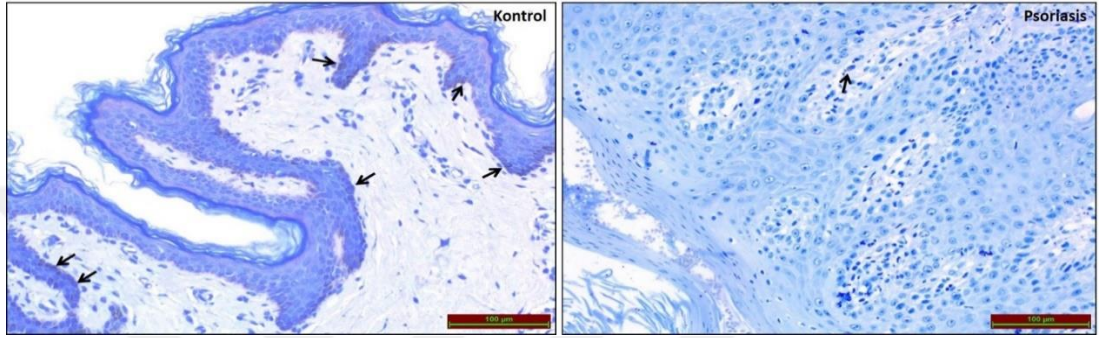
Tablo 2. Psoriasisli hasta ve kontrol grubunun suprabasin ve spexin histoskorları

Parametre		(n) (%)	Suprabasin (mean \pm SD)	Spexin (mean \pm SD*)	
Grup	Hasta	(20) (100)	(0.26 \pm 07)	(1.60 \pm 59)	
	Kontrol	(20) (100)	(0.87 \pm 17)	(0.32 \pm 09)	
Cinsiyet	Hasta	Kadın	(9) (45)	(0.28 \pm 07)	(1.76 \pm 62)
		Erkek	(11) (55)	(0.24 \pm 06)	(1.47 \pm 56)
	Kontrol	Kadın	(10) (50)	(0.91 \pm 15)	(0.26 \pm 06)
		Erkek	(10) (50)	(0.83 \pm 18)	(0.39 \pm 08)
Yaş	Hasta	<30	(12) (60)	(0.25 \pm 06)	(1.62 \pm 06)
		31-42	(4) (20)	(0.25 \pm 05)	(1.65 \pm 79)
		43-54	(3) (15)	(0.35 \pm 08)	(1.4 \pm 34)
		>54	(1) (5)	(0.20 \pm 00)	(1.8 \pm 00)
	Kontrol	<30	(9) (45)	(0.93 \pm 21)	(0.31 \pm 11)
		31-42	(6) (30)	(0.83 \pm 12)	(0.32 \pm 08)
		43-54	(3) (15)	(0.83 \pm 05)	(0.30 \pm 10)
		>54	(2) (10)	(0.75 \pm 21)	(0.42 \pm 35)

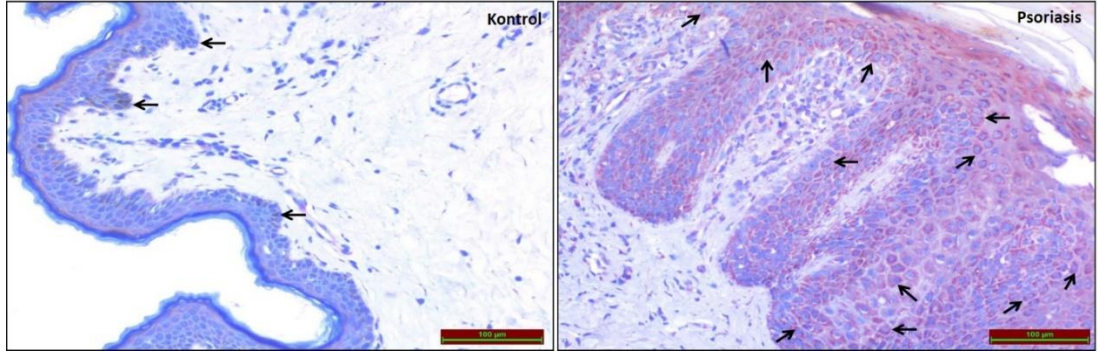
*SD: Standart deviation

Psoriasisli hasta grubunun suprabasin histoskorları kontrol grubunun suprabasin histoskorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi

($p=0.000$) (Şekil 1). Psoriasisli hasta grubunun spexin histoskorları kontrol grubunun spexin histoskorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p=0.000$) (Şekil 2). Suprabasin ve spexin histoskorları cinsiyet açısından incelendiğinde spexin histoskorları erkeklerde kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0.05$). Suprabasin ve spexin histoskorları yaş dağılımı açısından incelendiğinde ise hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$).



Şekil 1. Kontrol ve psoriasisli hasta gruplarının suprabasin immünreaktivitesi



Şekil 2. Kontrol ve psoriasisli hasta gruplarının spexin immünreaktivitesi

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada psoriasisli hastaların lezyonlu deri örneklerinde suprabasin ve spexin immünreaktiviteleri immünhistokimyasal olarak incelendi. Psoriasisli hastalarda suprabasin immünreaktivitesi sağlıklı kontrol deriye göre anlamlı azalmış ve spexin immünreaktivitesi ise sağlıklı kontrol deriye göre anlamlı artmış olarak tespit edildi.

Psoriasis genetik yatkınlık zemininde travma, enfeksiyon, ilaç, alkol alımı, emosyonel stres gibi çeşitli çevresel faktörler varlığında tetiklenen, doğal ve adaptif immünitinin işlev gördüğü, keratinositlerin düzensiz proliferasyonu ile sonuçlanan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tetikleyicilerle hasarlanan keratinositlerden, katelisidin, β -defensinler, S100 proteinleri gibi antimikrobial peptidler, self DNA ve proinflamatuvar sitokinler salınır. Antimikrobial peptidler özellikle de katelisidin ve proinflamatuvar sitokinler plazmasitoid dendritik hücreleri ve doğal öldürücü hücreleri aktive eder. Aktive edilmiş hücrelerden $IFN\alpha$, $IFN\gamma$ ve $TNF\alpha$ salgılanır ve miyeloid dendritik hücrelerin lenf nodlarına göçüne neden olur. Mieloid dendritik hücrelerden IL12 ve IL23 salınır ve naif T hücreler Th1 ve Th17'ye dönüşür. Th1'den $TNF\alpha$ ve $IFN\gamma$, Th17'den ise IL22, IL17 ve $TNF\alpha$ salınır. Ortamdaki sitokinler keratinosit proliferasyonu ve diferansiasyona neden olur. Diğer taraftan antimikrobiyal peptitlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini tekrar indükler (150).

Keratinosit proliferasyonu ve diferansiasyonundaki anormallikler hastalığının ana patofizyolojik belirtisidir. Epidermal diferansiasyon kompleksi insan epidermisinin terminal farklılaşması üzerinde etkili yapısal ve fonksiyonel proteinleri kodlar. Psoriasis patogenezinde filaggrin, late-cornified envelope, involucrin, loricrin ve S100 gibi epidermal diferansiasyon komplekslerindeki mutasyonlar da yer almaktadır. Filaggrin deri bariyeri oluşumunda kritik rol oynar. Psoriasis fare modelinde IL17A, $TNF\alpha$, oncostatin M ve IL36 γ gibi inflamatuvar sitokinlerin, filaggrin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (151). İmiqumod ile psoriasis oluşturulmuş fare modelinde zerdeçalın IL17, $TNF\alpha$, $INF\gamma$ ve IL6 gibi proinflamatuvar sitokinleri inhibe ettiği, epidermal deri bariyerinin düzenleyicileri involucrin ve filagrini artırdığı tespit edilmiştir (152). Yakın zamanlı bir çalışmada deri bariyerinin topikal nemlendiricilerle korunmasının psoriasis tedavisini desteklediği bildirilmiştir (153).

Suprabasin çok katlı epitelin bazal tabakasında eksprese edilen ve keratinize kapsüllerin potansiyel öncüsü olduğu düşünülen bir gendir. Epidermal farklılaşmada önemli rolü olduğuna inanılmaktadır (141). Deneysel çalışmalarda fare modellerinde normal deri bariyer fonksiyonunun etkilenmediği gösterilmiş olsa da (154), suprabasin transkriptlerinin fare keratinositlerinin in vitro diferansiasyonunu artırdığı, keratin zarfının birkaç geninin suprabasin eksikliğinden sonra azaldığı gösterilmiştir (155). Psoriasis patogenezinde yeri olan mekanizmalardan biri de lezyonlu deride p38 MAPK ve extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2'nin fosforile edilmiş formlarının seviyelerinin artmış olmasıdır (156). p38 MAPK, ERK 1/2 ve c-Jun N-terminal kinaz (JNK)'lar hücre çoğalması, farklılaşması, gen ekspresyonu ve apoptoz gibi önemli hücre içi işlevleri kontrol eden yollardır. Psoriatik derideki epidermisin aşırı kalınlaşması, bu yolaklardaki yani proliferasyon ve apoptozis dengesindeki bozulmanın bir göstergesidir (157).

Protein kinaz B olarak da bilinen serin/treonin kinaz Akt, ökaryotik hücrelerde çok önemli bir sinyalleşme noktasını temsil eder ve büyüme, çoğalma ve metabolizma gibi hücresel süreçlerin düzenlenmesinde merkezi rol oynar. PI3-K/Akt/mTOR (mechanistic target of rapamycin) sinyal yolunun, epidermal homeostazın kontrolünde oldukça önemli rol oynadığı tespit edilmiştir. Psoriatik lezyonlarda Akt inhibisyonu yapan hücre döngüsü düzenleyicisi FOXO'nun azalması periferik kan hücrelerinde PI3K/Akt yolunun aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur. IL1 β , IL17A ve TNF α mTORC1 sinyal yolunu aktive eder (158). T hücresi proliferasyonu ve fonksiyonundaki etkisinin yanında mTOR, proinflamatuvar sitokinlere ve büyüme faktörlerine cevap olarak keratinositlerde artış göstererek hücre proliferasyonunu ve kusurlu diferansiasyonu destekler (159).

Akt, Wnt ve MAPK yolları dahil olmak üzere hücresel süreçleri etkileyen çoklu moleküler sinyal yollarında suprabasinin düzenleyici olduğu belirtilmektedir (141). Burada psoriatik keratinositlerde suprabasin immünreaktivitesinin düşük olmasının psoriasis patogenezindeki artan keratinosit proliferasyonu ve diferansiasyon bozukluğunu desteklediği düşünülmüştür. Literatüre bakıldığında suprabasinin keratinizasyondaki işlevine dair çalışmalar mevcuttur. Atopik dermatitte kornifiye zarfın kusurlarında suprabasinin etkili olduğu tespit edilmiştir. Suprabasin mesajcı ribonükleik asit (mRNA) seviyelerinin IL4 uygulanan insan epidermal keratinosit

hücrelerinde IL4 uygulanmayan hücrelere göre anlamlı azaldığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla IL4 etkisiyle suprabasin azalmasının epidermal konifikasyonun bozulmasına neden olduğu ve suprabasinin epidermal farklılaşmada etkin rol oynadığı savunulmuştur (155). Deneysel bir çalışmada suprabasinin stratum granulosum gelişimini ortadan kaldırdığı, Keratohyalin granüllerinin oluşumunu bozduğu ve bazı keratinositlerin morfolojisini etkilediği tespit edilmiştir. Dolayısıyla suprabasinin antiapoptotik aktiviteye sahip olduğu ve eksikliğinin atopik dermatit patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (160). Başka bir deneysel çalışmada suprabasin eksikliği olan farelerin üst sindirim sistemi epitel hücrelerinde normal bariyer işlevinin korunduğu ancak intrinsik atopik dermatit özellikleri ve nikel allerjisi olan üst sindirim sistemi epitelinde bozulma olduğu tespit edilmiştir (154). Daha sonra insanda yapılan bir çalışmada nikel allerjisi olan hastaların herhangi bir metale allerjisi olmayan hastalara göre serum suprabasin düzeylerinin önemli oranda düşük tespit edildiği bildirilmiştir (161). Çok yakın zamanlı bir çalışmada ise vahşi-tip farelerde psoriatik deride suprabasin türevli polipeptitlerin (suprabasin 50-63), önemli ölçüde arttığı, toll benzeri reseptör 4'ün suprabasinin mast hücreleri üzerindeki reseptörü olduğu ve suprabasin 50-63'ün toll benzeri reseptör 4 üzerinden mast hücrelerini aktive ederek psoriasisteki inflamatuvar cevabın artışına katkıda bulunduğu bildirilmiştir (162). Bu bulgu suprabasinin patolojik durumlarda keratinosit ve mast hücrelerindeki ekspresyon paternlerinin veya işlevlerinin farklı olabileceğini akla getirmektedir.

Bariyer bozukluğu ile giden hastalıklar dışında yapılan çalışmalarda suprabasinin maligniteler için potansiyel bir tümör belirteci olduğu bildirilmiştir (141). Suprabasinin bazı malign tümörlerin hücre proliferasyonunu, invazyonunu ve metastazını teşvik ettiği bildirilmiştir. Zhu ve ark.'nın çalışmasında suprabasinin aşırı ekspresyonunun özefagus skuamöz hücreli kanserde Wnt/ β -katenin sinyal yolunu aktive ettiği, malign hücrelerin hem proliferasyonu hem de tümörejenitesini, indüklediği, ileri klinik evre, tümör-nod-metastaz sınıflandırması, histolojik farklılaşma, tümör boyutu ve kötü survey ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak da suprabasin aşırı ekspresyonunun özefagial skuamöz hücreli kanserde hücre proliferasyonunu etkileyen bir onkoprotein gibi davrandığı bildirilmiştir (163). Başka bir çalışmada ise malign glioblastomaların invazivliği ile ilişkili proteinlerden birinin suprabasin olduğu belirtilmiştir (164). Suprabasinin insan (renal ve kolon

karsinomları) ve fare (melanom ve renal karsinom) tümör endotel hücrelerinde de belirgin şekilde arttığı, suprabasin mRNA ekspresyon seviyelerinin, tümör-lenf-metastaz sistemi sınıflandırmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca suprabasin yıkımının, fare tümör endotel hücrelerinde Akt yolunu baskıladığı tespit edilmiştir (165). Suprabasin ve tümör ilişkisine dair başka bir çalışmada ise skuamöz hücreli kanserde suprabasin ekspresyonunun arttığı ancak tümör derecesi arttıkça suprabasin ekspresyonunun azaldığı ve suprabasinin skuamöz hücreli kanser için sebir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir. Tümör derecesi arttıkça suprabasin ekspresyonunun azalması ise düşük evreli bir tümör kötü diferansiye veya ileri evre bir tümör iyi diferansiye olabileceğinden derece, klinik ve patolojik evre ile her zaman paralellik göstermeyebileceği şeklinde yorumlanmıştır. Aynı çalışmada bazal hücreli kanserde suprabasin ekspresyonunun gözlenmediği de bildirilmiştir (166). Yine endometrium kanser için de suprabasin izoform 2'nin bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir (167). Yakın zamanlı bir çalışmada da suprabasinin oral skuamöz hücreli karsinomda hücre surveyi, proliferasyonu, invazyonu ve anjiyogenezinin sürdürülmesinde önemli olduğu ve hipoksik şartlarda anjiogenezisi daha fazla indüklediği vurgulanmıştır (168).

Genel olarak onkoprotein veya tümör belirteci olarak bilinen ve aşırı ekspresyonu tümör proliferasyonu ve invazyonu ile ilişkili bulunan suprabasinin inflamasyon ve keratinosit proliferasyonu ile giden psoriasisde düşük immünreaktivite göstermesi suprabasinin psoriasis için bir biyobelirteç olmadığını düşündürmektedir. Bu da gelecekte proliferasyonlarda malignite potansiyelinin ortaya konmasında suprabasin kullanılabileceğini göstermektedir.

Psoriasisin yaygın komorbiditelerinden biri, insülin direnci, obezite, diabetes ve dislipidemi gibi ilgili kardiyometabolik bozuklukları içeren metabolik sendromdur. Endoplazmik retikulum stresi, reaktif oksijen radikalleri, bağırsak mikrobiotası ve adipokin seviyeleri, psoriasis patogenezini metabolik sendromla ilişkilendiren ana faktörlerdir (169). İnsülin direnci diabetes öncesi ortaya çıkan metabolik bir rahatsızlıktır. Psoriasisde hastalık şiddeti, metabolik sendromdan bağımsız insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir (170). Keratinositler enerji üretmek için glukoz kullanır ve glukoz büyük ölçüde glukoz taşıyıcı (GLUT) 1'e bağlıdır. Psoriasisdeki keratinosit hiperplazisinde artan metabolik ve biyosentetik ihtiyacı karşılamak için GLUT1

ekspresyonunun arttığı, GLUT1 inhibisyonu ile inflamatuvar gen ekspresyonu ve hücre infiltrasyonunun baskılandığı tespit edilmiştir. GLUT1'in inhibisyonunun psoriasis gibi hiperproliferatif deri hastalıklarında terapötik hedef olabileceği düşünülmektedir (171, 172).

Farklı hastalıklar ve metabolik durumlarda yapılan çalışmalar spexinin inflamatuvar cevabı etkilediğini göstermektedir. Spexinin pankreastan insülin sekresyonunun azaltılması, renal inflamasyonun azaltılması ve renal fonksiyonların iyileşmesi, kalp hızının azalması, kanda inflamasyonun azalması, kaslarda insülin duyarlılığının ve fiziksel aktivitenin artması, beyne etkileri ile gıda alımının azaltılması, adipoz dokuya etkileri ile kilo kaybı ve enerji harcanması ve karaciğerde lipid birikiminin azalması gibi pek çok santral ve periferik dokuda koruyucu metabolik fonksiyonu olduğu bilinmektedir. Düşük spexin seviyeleri obezite, diyabet, polikistik over sendromu, metabolik sendrom, böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığıyla ilişkili bulunmuştur (173). Spexinin obezite veya tip2 diyabetli hayvanların iskelet kaslarında glukoz alımını ve lipid metabolizmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Dolayısıyla yağ dokusunda yaşlanmayla birlikte spexin azalmasının kastaki insülin direnci için çok önemli olduğu ve diyabet ve diğer metabolik hastalıkların başlamasıyla bağlantılı olabildiği belirtilmiştir. Nitekim obezite ve tip2 diyabette plazma spexin seviyeleri düşük bulunmuştur. Ekzojen spexin uygulamasının diyete bağlı obezite ve tip2 diyabetli kemirgenlerde glukoz ve insülin toleransını iyileştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca, tip2 diyabeti olan ve olmayan obez hastalarda spexin seviyeleri beden kitle indeksi, hemoglobin A1c ve HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) ile ters orantılı bulunmuştur (174). Spexin tedavisinin, insüline dirençli farelerin iskelet kasındaki insülin duyarlılığını artırmak için GALR2 ve p38 MAPK'yı aktive edip GLUT4 gibi genlerin ekspresyonunu artırdığı tespit edilmiştir (175). Spexinin GLUT4 gibi glukoz taşıyıcı üzerindeki artırıcı etkilerin keşfedilmiş olması psoriasisteki keratinositlerin artan glukoz ihtiyacını karşılamak için artan GLUT1 ile spexin artışının muhtemel ilişkili olabileceğini akla getirmektedir.

Psoriasis gibi inflamatuvar deri hastalıkları ile insülin direnci arasındaki ilişkinin altında yatan moleküler mekanizmanın keratinosit ve fibroblastlar üzerindeki insülin seviyelerine cevap veren insülin ve insülin büyüme faktörleri reseptörlerinin varlığı

olduğu belirtilmektedir. İnsülin direnci ile ilişkili olan hiperinsülinemi keratinosit ve fibroblast proliferasyonunu teşvik etmektedir (170).

Spexinin metabolik etkilerinin yanında inflamatuvar etkileri de tespit edilmiştir. Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının patogeneğinde insülin direnci, lipid metabolizması bozuklukları, kronik inflamasyon ve oksidatif stres rol oynamaktadır. Deneysel bir çalışmada spexin tedavisinin karaciğer yağlanmasını tersine çevirdiği ve karaciğer enzimlerini azalttığı tespit edilmiştir (176). Benzer şekilde tip 2 diyabetli fare modelinde (177) ve yüksek yağlı diyetle bağlı metabolik sendromlu hayvan modelinde (178) spexinin inflamatuvar cevabı etkilediği, serumda ve karaciğerde TNF α ve IL6 seviyelerini düşürerek enflamasyonu azalttığı bildirilmiştir. Çocuk hastalarda obezitenin risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada spexinin TNF α ve IL6 ile negative, IL1 β ile pozitif korelasyon gösterdiği (179), başka bir çalışmada ise spexinin IL1 β ile ilişkisinin gestasyonel diabette bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (180). Obez fare modelinde spexin tedavisinin vücut ağırlığını, yağ dokudaki hipertrofiyi, IL1 β , TNF α ve IL6 üretimini azalttığı, IL10 üretimini artırdığı ve inflamatuvar makrofajları azalttığı görülmüştür (181). İlâveten kronik böbrek yetmezliği oluşturulmuş fare modelinde ise spexin tedavisi ile matriks metalloproteinaz 2 ve IL33 gen ekspresyonlarında azalma tespit edilmiştir (182). Yakın zamanlı yapılan bir çalışmada spexinin yüksek yağ ve fruktoz diyetinin neden olduğu metabolik değişiklikleri ve böbrek fonksiyon bozukluğunu belirgin bir şekilde azalttığı tespit edilmiş ve insülin direncini, dislipidemi, renal oksidatif stresi, inflamasyonu, apoptozu ve fibrozu iyileştirdiği ve böbrek fonksiyon bozukluğunu tedavi etmek için prospektif terapötik ajan olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir (183). Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar genel olarak spexinin sitokin seviyelerini değiştirerek antiinflamatuvar etki ortaya çıkardığını göstermektedir. Bu çalışmada ise diyabeti olmayan hastaların doku örnekleri kullanıldı. Diabetin dokulardaki etkileri dışlandıktan sonra psoriatik lezyondaki artmış spexin immünreaktivitesinin inflamatuvar ortama reaksiyonel olabileceğini düşündürmüştür. Retrospektif yapıldığı için bu çalışmada hasta serumlarında eş zamanlı spexin düzeyi ölçülemedi. Bu durum bu çalışmanın bir kısıtlılığıdır.

Epidermis ve sinir uçlarının yakın etkileşimi inflamatuvar dermatozlarda rol oynamaktadır. Psoriasiste yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda immün sistem

modulasyonu yapabilen substance P, vazoaktif intestinal peptid, somatostatin, b-endorfin gibi çeşitli nöropeptitlerin ve reseptörlerinin değişken ekspresyonları ve deride belirgin şekilde çoğaldıkları gösterilmiştir. Bu nöropeptitler psoriasisteki kaşıntıdan sorumlu tutulmuştur. Substance P psoriasis erken evrelerinde T lenfosit proliferasyonu ve mast hücre degranülasyonuna yol açan inflamatuvar süreci başlattığı, sinir büyüme faktörü ve reseptörlerinin ekspresyonunun psoriasisin kaşıntılı lezyonlarında arttığı ve kaşıntının yoğunluğu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Sinir büyüme faktörünün sinir innervasyonunu ve nöropeptit salınımını modüle ettiği, endotel hücreleri için mitojenik olduğu, lenfositleri aktive ettiği, mast hücrelerini degranüle ettiği ve keratinositlerin hiperproliferasyonunu indüklediği bildirilmiştir (184). Psoriasisde nöronlar, immün hücreler, nöroendokrin ve vasküler sistemler arasındaki karmaşık etkileşimlerin bir sonucu olarak kaşıntı ortaya çıktığı bildirilmektedir (185).

Spexin fonksiyonlarının galanin reseptörleri aracılığı ile gösteren bir nöropeptiddir. Galanin reseptörleri keratinositlerde, ekrin ter bezlerinde, kan damarlarının çevresinde ve dermisin makrofajlarında, hipofiz bezi ve hipotalamus gibi merkezi ve periferik sinir sisteminde yaygın olarak eksprese edilmektedir. Asetilkolin, serotonin, glutamat, GABA, noradrenalin ve dopamin dahil olmak üzere bir dizi klasik nörotransmitterin yanısıra enkefalin, nöropeptid Y, P maddesi, vasopressin, kalsitonin tarafından düzenlenen peptid ve gonadotropin salgılayan hormon gibi diğer nöropeptitler ile birlikte bulunur (186). Galanin 1 esas olarak kalp nöronlarında asetilkolin salınımını azaltma, nöropatik ağrı üzerinde analjezik etki, gastrointestinal sistem çevresinde değişmiş dış afferent sinyallerle hastalıkların tedavisi, antikonvülsan, nöbetleri azaltma gibi işlevlerde etkilidir. Galanin 2 nöroprotektif, anksiyolitik ve antidepresan özellik taşır ve Alzheimer hastalığına karşı antikonvülsan etkileri vardır. Galanin 3 oksitosin sekresyonunu inhibe eder, anksiyolitik ve antidepresandır, alkol alımını azaltır ve akut pankreatitin şiddetini azaltır. Ayrıca galanin reseptörleri hücre içi sinyal yollarında farklı etkiler gösterebilir. Örneğin galanin 2'in MAPK aktivitesini uyarabildiği bildirilmiştir (176). Deneysel bir çalışmada galanin reseptörü 3'ün psoriasis benzeri deri inflamasyonunda önemli bir rol oynadığı, ancak galanin reseptörü 2'nin etkisi olmadığı gösterilmiştir (187). Bu bilgiler

ışığında spexinin galanın reseptörleri üzerinden psoriasisin kaşıntısında da farklı mekanizmalarla rol oynuyor olması muhtemeldir.

Sonuç olarak bu çalışmada psoriasis patogenezinde katkıda bulunabileceği düşünölen iki moleköl suprabasin ve spexinin immünreaktivitesi incelendi. Suprabasin sağlıklı deriye göre azalmış, spexin ise artmış immünreaktivite gösterdi. Suprabasinin benign proliferasyon giden psoriasis için malignitelerdeki gibi bir biyobelirteç olmadığı düşünöldü. Spexinin ise bilinen metabolik ve inflamatuvar pek çok biyolojik fonksiyonu içinde psoriasis patogenezinde katkı sağlamış olması kuvvetle muhtemeldir. Gelecekte yapılacak çalışmalar bu konuda daha net veriler sağlayabilir.



5. KAYNAKLAR

1. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol* 2020; 182:840-848.
2. Yaylı S, Baykal Selçuk L. Psöriyazis: Epidemiyoloji. Alpsoy E, editör. *Psöriyazis*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018:1-5.
3. Babaie F, Omraninava M, Gorabi AM, Khosrojerdi A, Aslani S, Yazdchi A, et al. Etiopathogenesis of Psoriasis from Genetic Perspective: An updated Review. *Curr Genomics* 2022; 23:163-174.
4. Wu M, Dai C, Zeng F. Cellular Mechanisms of Psoriasis Pathogenesis: A Systemic Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2023; 16:2503-2515.
5. Zhou Z, Zhang Z, Chen H, Bao W, Kuang X, Zhou P, et al. SBSN drives bladder cancer metastasis via EGFR/SRC/STAT3 signalling. *Br J Cancer* 2022; 127:211-222.
6. Tan H, Wang L, Liu Z. Suprabasin: Role in human cancers and other diseases. *Mol Biol Rep* 2022; 49: 1453-1461.
7. Shao C, Tan M, Bishop JA, Liu J, Bai W, Gaykalova DA, et al. Suprabasin is hypomethylated and associated with metastasis in salivary adenoid cystic carcinoma. *PLoS One* 2012; 7:e48582.
8. Memi G, Yazgan B. Adropin and spexin hormones regulate the systemic inflammation in adenine-induced chronic kidney failure in rat. *Chin J Physiol* 2021; 64:194-201.
9. Gallagher DM, O'Harte FPM, Irwin N. An update on galanin and spexin and their potential for the treatment of type 2 diabetes and related metabolic disorders. *Peptides* 2023:171096.
10. Chuang SY, Lin CH, Sung CT, Fang JY. Murine models of psoriasis and their usefulness for drug discovery. *Expert Opin Drug Discov* 2018; 13:551-562.
11. Kimmel GW, Lebwohl M. Psoriasis: Overview and Diagnosis. *Evidence-Based Psoriasis* 2018: 1-16.
12. Benhadou F, Mintoff D, Del Marmol V. Psoriasis: Keratinocytes or Immune Cells - Which Is the Trigger? *Dermatol Basel Switz* 2019; 235:91-100.
13. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci* 2019; 20:1475.

14. Bu J, Ding R, Zhou L, Chen X, Shen E. Epidemiology of Psoriasis and Comorbid Diseases: A Narrative Review. *Front Immunol* 2022; 13:880201.
15. Armstrong AW, Mehta MD, Schupp CW, Gondo GC, Bell SJ, Griffiths CEM. Psoriasis Prevalence in Adults in the United States. *JAMA Dermatol* 2021; 157:940-946.
16. Serdaroğlu S, Engin B, Bahçetepe N, Keskin S, Antonova M, Tüzün Y et al. The Prevalence of Psoriasis and Vitiligo in a Rural Area in Turkey. *J Turk Acad Dermatol* 2012; 6:1261a2.
17. Queiro R, Tejón P, Alonso S, Coto P. Age at disease onset: a key factor for understanding psoriatic disease. *Rheumatol Oxf Engl* 2014; 53:1178-1185.
18. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. *Clin Med* 2021; 21:170-173.
19. Huang YW, Tsai TF. HLA-Cw1 and Psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2021; 22:339-347.
20. Gupta R, Debbaneh MG, Liao W. Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Curr Dermatol Rep* 2014; 3:61-78.
21. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *J Dermatol* 2018; 45:264-272.
22. Alexander H, Nestle FO. Pathogenesis and immunotherapy in cutaneous psoriasis: what can rheumatologists learn? *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29:71-78.
23. Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *Br J Dermatol* 2018; 178:854-862.
24. Lee EB, Wu KK, Lee MP, Bhutani T, Wu JJ. Psoriasis risk factors and triggers. *Cutis* 2018; 102:18-20.
25. Queiro R, Morante I, Cabezas I, Acasuso B. HLA-B27 and psoriatic disease: a modern view of an old relationship. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55:221-229.
26. Kavanaugh A, Baraliakos X, Gao S, Chen W, Sweet K, Chakravarty SD, et al. Genetic and Molecular Distinctions Between Axial Psoriatic Arthritis and Radiographic Axial Spondyloarthritis: Post Hoc Analyses from Four Phase 3 Clinical Trials. *Adv Ther* 2023; 40:2439-2456.

27. Singh TP, Zhang HH, Hwang ST, Farber JM. IL-23- and Imiquimod-Induced Models of Experimental Psoriasis in Mice. *Curr Protoc Immunol* 2019; 125:e71.
28. Indhumathi S, Rajappa M, Chandrashekar L, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, Negi VS. Investigation of association of the IL-12B and IL-23R genetic variations with psoriatic risk in a South Indian Tamil cohort. *Hum Immunol* 2016; 77:54-62.
29. Ji YZ, Liu SR. Koebner phenomenon leading to the formation of new psoriatic lesions: evidences and mechanisms. *Biosci Rep* 2019; 39:BSR20193266.
30. Zhou S, Yao Z. Roles of Infection in Psoriasis. *Int J Mol Sci* 2022; 23:6955.
31. Rademaker M, Agnew K, Anagnostou N, Andrews M, Armour K, Baker C, et al. Psoriasis and infection. A clinical practice narrative. *Australas J Dermatol* 2019; 60:91-98.
32. Namazi N, Dadkhahfar S. Impetigo Herpetiformis: Review of Pathogenesis, Complication, and Treatment. *Dermatol Res Pract* 2018; 2018:5801280.
33. Musumeci ML, Nasca MR, Boscaglia S, Micali G. The role of lifestyle and nutrition in psoriasis: Current status of knowledge and interventions. *Dermatol Ther* 2022; 35:e15685.
34. Petrescu F, Voican SC, Silosi I. Tumor necrosis factor-alpha serum levels in healthy smokers and nonsmokers. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5:217-222.
35. Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005; 141:1580-1584.
36. Milavec-Puretić V, Mance M, Ceović R, Lipozenčić J. Drug induced psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2011; 19:39-42.
37. Nidegger A, Mylonas A, Conrad C. [Paradoxical psoriasis induced by anti-TNF - a clinical challenge]. *Rev Med Suisse* 2019; 15:668-71.
38. Zhou X, Chen Y, Cui L, Shi Y, Guo C. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective. *Cell Death Dis* 2022; 13:81.

39. Thatikonda S, Pooladanda V, Sigalapalli DK, Godugu C. Piperlongumine regulates epigenetic modulation and alleviates psoriasis-like skin inflammation via inhibition of hyperproliferation and inflammation. *Cell Death Dis* 2020; 11:21.
40. Albanesi C, Madonna S, Gisondi P, Girolomoni G. The Interplay Between Keratinocytes and Immune Cells in the Pathogenesis of Psoriasis. *Frontiers in immunology* 2018; 9:1549.
41. Wang WM, Jin HZ. Role of Neutrophils in Psoriasis. *J Immunol Res* 2020; 2020:3709749.
42. Chiang CC, Cheng WJ, Korinek M, Lin CY, Hwang TL. Neutrophils in Psoriasis. *Front Immunol* 2019; 10:2376.
43. Toichi E, Tachibana T, Furukawa F. Rapid improvement of psoriasis vulgaris during drug-induced agranulocytosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 391- 395.
44. Fuentes-Duculan J, Suarez-Farinas M, Zaba LC, Nograles KE, Pierson KC, Mitsui H. A subpopulation of CD163-positive macrophages is classically activated in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2010; 130:2412-2422.
45. Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF- κ B pathways. *Nat Genet* 2009; 41:199.
46. Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2010; 130:1373-1383.
47. Manetti R, Parronchi P, Giudizi MG, Piccinni MP, Maggi E, Trinchieri G, et al. Natural killer cell stimulatory factor (interleukin 12 [IL-12]) induces T helper type 1 (Th1)-specific immune responses and inhibits the development of IL-4-producing Th cells. *J Exp Med* 1993; 177:1199-1204.
48. Bettelli E, Korn T, Oukka M, Kuchroo VK. Induction and effector functions of T (H)17 cells. *Nature* 2008; 453:1051.
49. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol* 2014; 14:585.

50. Duhon T, Geiger R, Jarrossay D, Lanzavecchia A, Sallusto F. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol* 2009; 10:857.
51. Trifari S, Kaplan CD, Tran EH, Crellin NK, Spits H. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T (H)17, T (H)1 and T (H)2 cells. *Nat Immunol* 2009; 10:864.
52. Wolk K, Sabat R. Interleukin-22: a novel T- and NK-cell derived cytokine that regulates the biology of tissue cells. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17:367-380.
53. Bovenschen HJ, van de Kerkhof PC, van Erp PE, Woestenenk R, Joosten I, Koenen HJ. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin. *The Journal of investigative dermatology* 2011; 131:1853-1860.
54. Rajguru JP, Maya D, Kumar D, Suri P, Bhardwaj S, Patel ND. Update on psoriasis: A review. *J Family Med Prim Care*. 2020; 9:20-24.
55. Yan BX, Chen XY, Ye LR, Chen JQ, Zheng M, Man XY. Cutaneous and Systemic Psoriasis: Classifications and Classification for the Distinction. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8:649408.
56. Sarac G, Koca TT, Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. *North Clin Istanbul* 2016; 3:79-82.
57. Prinz JC. The Woronoff Ring in Psoriasis and the Mechanisms of Postinflammatory Hypopigmentation. *Acta Derm Venereol* 2020; 100:adv00031.
58. Ambooken B, Asokan N, Jithendran S, Ashique KT. Wolf isotopic nonresponse: sunburn sparing Woronoff ring in healed psoriatic lesions. *Clin Exp Dermatol* 2021; 46:741-742.
59. Amico S, Barnette T, Dequidt L, Fauconneau A, Gérard E, Boursault L, et al. Characteristics of postinflammatory hyper- and hypopigmentation in patients with psoriasis: A survey study. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:1188-1191.
60. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet* 2021; 397:1301-1315.

61. Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G. Topographic Differential Diagnosis of Chronic Plaque Psoriasis: Challenges and Tricks. *J Clin Med* 2020; 9:3594.
62. Hall SL, Haidari W, Feldman SR. Resolution of Guttate Psoriasis Plaques After One-time Administration of Guselkumab. *J Drugs Dermatol* 2019; 18:822-823.
63. Pflingstler LF, Maroon M, Mowad C. Guttate psoriasis outcomes. *Cutis* 2016; 97:140-144.
64. Menter A, Van Voorhees AS, Hsu S. Pustular Psoriasis: A Narrative Review of Recent Developments in Pathophysiology and Therapeutic Options. *Dermatol Ther* 2021; 11:1917-1929.
65. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32:1645-1651.
66. Choon SE, Navarini AA, Pinter A. Clinical Course and Characteristics of Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2022; 23:21-29.
67. Benjegerdes KE, Hyde K, Kivelevitch D, Mansouri B. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis Auckl NZ* 2016; 6:131-44.
68. Murakami M, Hagforsen E, Morhenn V. Patients with palmoplantar pustulosis have increased IL-17 and IL-22 levels both in the lesion and serum. *Exp Dermatol* 2011; 20:845-847.
69. Takahara M. Clinical outcome of tonsillectomy for palmoplantar pustulosis and etiological relationship between palmoplantar pustulosis and tonsils. *Adv Otorhinolaryngol* 2011; 72:86-88.
70. Kishimoto M, Taniguchi Y, Tsuji S, Ishihara Y, Deshpande GA, Maeda K, et al. SAPHO syndrome and pustulotic arthro-osteitis. *Mod Rheumatol* 2022; 32:665-674.
71. Smith MP, Ly K, Thibodeaux Q, Bhutani T, Liao W, Beck KM. Acrodermatitis continua of Hallopeau: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckl)* 2019; 9:65-72.
72. Stinco G, Errichetti E. Erythrodermic psoriasis: current and future role of biologicals. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther* 2015; 29:91-101.

73. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, Brodsky M, Atanelov Z, Farahnik B, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis Auck NZ* 2016; 6:93-104.
74. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmunity reviews* 2014; 13:490-495.
75. Carrasquillo OY, Pabón-Cartagena G, Falto-Aizpurua LA, Santiago-Vázquez M, Cancel-Artau KJ, Arias-Berrios G, Martín-García RF. Treatment of erythrodermic psoriasis with biologics: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:151-158.
76. Wang TS, Tsai TF. Managing Scalp Psoriasis: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18:17-43.
77. Micali G, Verzì AE, Giuffrida G, Panebianco E, Musumeci ML, Lacarrubba F. Inverse Psoriasis: From Diagnosis to Current Treatment Options. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2019; 12:953-959.
78. Talaae B, Hajheydari R, Moghaddam Z, Morajevi A. Y, Ravandi S. A. Prevalence of oral mucosal lesions and their association with severity of psoriasis among psoriatic patients referred to dermatology clinic: A cross-sectional study in Kashan/Iran. *Maced J Med Sci* 2017; 5:978-982.
79. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014; 32:343-350.
80. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol* 2015; 90:9-20.
81. Balato N, Di Costanzo L, Balato A. Differential diagnosis of psoriasis. *J Rheumatol Suppl* 2009; 83:24-25.
82. Haneke E. Nail psoriasis: clinical features, pathogenesis, differential diagnoses, and management. *Psoriasis Auckl NZ* 2017; 7:51-63.
83. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet* 2015; 386:983-994.
84. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25:524-528.
85. De Rosa G, Mignogna C. The histopathology of psoriasis. *Reumatismo* 2007; 59:46-48.

86. Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:369-375.
87. Radtke MA, Reich K, Spehr C, Augustin M. Treatment goals in psoriasis routine care. *Arch Dermatol Res* 2015; 307:445-449.
88. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 (Suppl. 11):64-85.
89. Beksaç B, Adışen E, Gürer AM. Psoriasis Tedavisinde Gelişmeler. *Dermatoz* 2018; 9: dermatoz18093d1.
90. Lee HJ, Kim M. Challenges and Future Trends in the Treatment of Psoriasis. *Int J Mol Sci* 2023; 24:13313.
91. Adışen E, Borlu M, Akyol M, Atakan N, Gürer MA, Alper S ve ark. Türkiye Psoriasis Tedavi Klavuzu. 2021:7-8.
92. Akyol M, Alper S, Atakan N, Bülbül Başkan E, Gürer M. A, Koç E. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol* 2016; 50:1-1.
93. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:643-659.

94. American Academy of Dermatology Work Group; Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Leonardi CL, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Ryan C, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:137-174.
95. Ghafoor R, Patil A, Yamauchi P, Weinberg J, Kircik L, Grabbe S, Goldust M. Treatment of Scalp Psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2022; 21:833-837.
96. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician* 2017; 63:278-285.
97. Chat VS, Kearns DG, Uppal SK, Han G, Wu JJ. Management of Psoriasis With Topicals: Applying the 2020 AAD-NPF Guidelines of Care to Clinical Practice. *Cutis* 2022; 110:8-14.
98. Fitzmaurice S, Bhutani T, Koo J. Goeckerman regimen for management of psoriasis refractory to biologic therapy: The University of California San Francisco experience. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69:648-649.
99. Draelos ZD. The Efficacy and Tolerability of Turmeric and Salicylic Acid in Psoriasis Treatment. *Psoriasis Auckl NZ* 2022; 12:63-71.
100. Torsekar R, Gautam MM. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian dermatology online journal* 2017; 8:235-245.
101. Malecic N, Young H. Tacrolimus for the management of psoriasis: clinical utility and place in therapy. *Psoriasis (Auckl)* 2016; 6:153-163.
102. Purnamawati S, Indrastuti N, Danarti R, Saefudin T. The Role of Moisturizers in Addressing Various Kinds of Dermatitis: A Review. *Clin Med Res* 2017; 15:75-87.
103. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci* 2018; 33:173-180.
104. Racz E, Prens EP. Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. *Dermatol Clin* 2015; 33:79-89.

105. Siegfried EC, Arkin LM, Chiu YE, Hebert AA, Callen JP, Castelo-Soccio L, et al. Methotrexate for inflammatory skin disease in pediatric patients: Consensus treatment guidelines. *Pediatr Dermatol* 2023; 40:789-808.
106. Panda G, Sahoo JP, Mohanty P, Swain TR. Apremilast or Methotrexate: The Arrows in the Quiver for Psoriasis. *Cureus* 2023; 15:e38802.
107. Mazhar F, Krantz Å, Schalin L, Lysell J, Carrero JJ. Occurrence of adverse events associated with the initiation of methotrexate and biologics for the treatment of psoriasis in routine clinical practice. *J Dermatolog Treat* 2023; 34:2215354.
108. Kaushik SB, Lebwahl MG. Review of safety and efficacy of approved systemic psoriasis therapies. *Int J Dermatol* 2019; 58:649-658.
109. Chernov A, Kilina D, Smirnova T, Galimova E. Pharmacogenetic Study of the Impact of *ABCB1* Single Nucleotide Polymorphisms on the Response to Cyclosporine in Psoriasis Patients. *Pharmaceutics* 2022; 14:2441.
110. Zhu B, Jing M, Yu Q, Ge X, Yuan F, Shi L. Treatments in psoriasis: from standard pharmacotherapy to nanotechnology therapy. *Postepy Dermatol Alergol* 2022; 39:460-471.
111. Xu Y, Li Z, Wu S, Guo L, Jiang X. Oral small-molecule tyrosine kinase 2 and phosphodiesterase 4 inhibitors in plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Front Immunol* 2023; 14:1180170.
112. Torres T, Puig L. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19:23-32.
113. Thatiparthi A, Martin A, Liu J, Egeberg A, Wu JJ. Biologic Treatment Algorithms for Moderate-to-Severe Psoriasis with Comorbid Conditions and Special Populations: A Review. *Am J Clin Dermatol* 2021; 22:425-442.
114. Jiang Y, Chen Y, Yu Q, Shi Y. Biologic and Small-Molecule Therapies for Moderate-to-Severe Psoriasis: Focus on Psoriasis Comorbidities. *BioDrugs* 2023; 37:35-55.
115. Singh R, Koppu S, Perche PO, Feldman SR. The Cytokine Mediated Molecular Pathophysiology of Psoriasis and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci* 2021; 22:12793.

116. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12:CD011535.
117. Udalova I, Monaco C, Nanchahal J, Feldmann M. Anti-TNF Therapy. *Microbiol Spectr* 2016; 4.
118. Wang J, Zhan Q, Zhang L. A systematic review on the efficacy and safety of Infliximab in patients with psoriasis. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12:431-437.
119. Subedi S, Gong Y, Chen Y, Shi Y. Infliximab and biosimilar infliximab in psoriasis: efficacy, loss of efficacy, and adverse events. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13:2491-2502.
120. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29:2277-2294.
121. Burness CB, McKeage K. Adalimumab: A Review in Chronic Plaque Psoriasis. *Drugs* 2015; 75:2119-2130.
122. Zangrilli A, Bavetta M, Bianchi L. Adalimumab in children and adolescents with severe plaque psoriasis: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf* 2020; 19:433-438.
123. Lee A, Scott LJ. Certolizumab Pegol: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *BioDrugs* 2020; 34:235-244.
124. Strain J, Leis M, Lee KO, Fleming P. Certolizumab Pegol in Plaque Psoriasis: Considerations for Pregnancy. *Skin Therapy Lett* 2021; 26:1-5.
125. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2017; 376:1551-1560.
126. Sun HY, Phan K, Paller AS, Sebaratnam DF. Biologics for pediatric psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Dermatol* 2022; 39:42-48.
127. Zaghi D, Krueger GG, Callis Duffin K. Ustekinumab: a review in the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis. *J Drugs Dermatol* 2012;11:160-167.

128. Boehncke WH, Brembilla NC, Nissen MJ. Guselkumab: the First Selective IL-23 Inhibitor for Active Psoriatic Arthritis in Adults. *Expert Rev Clin Immunol* 2021; 17:5-13.
129. Arnone M, Carvalho AVE de, Fabricio LZ, Romiti R. Guselkumab: widened action in psoriatic disease. *Clin Sao Paulo Braz* 2021; 76:e2629.
130. McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, Hsia EC, Kollmeier AP, Xu XL, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19 Subunit of Interleukin-23, Through Two Years: Results From a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Conducted in Biologic-Naive Patients With Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2022; 74:475-485.
131. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol* 2021; 184:50-59.
132. Huang YW, Tsai TF. A drug safety evaluation of risankizumab for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2020; 19:395-402.
133. Blair HA. Secukinumab: A Review in Psoriatic Arthritis. *Drugs* 2021; 81:483-494.
134. Bodemer C, Kaszuba A, Kingo K, Tsianakas A, Morita A, Rivas E, et al. Secukinumab demonstrates high efficacy and a favourable safety profile in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a Phase 3 double-blind randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35:938-947.
135. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, Jeka S, Mera-Varela A, D'Angelo S, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis* 2021; 80:582-590.
136. Patel NU, Vera NC, Shealy ER, Wetzel M, Feldman SR. A Review of the Use of Secukinumab for Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Ther* 2017; 4:233-246.
137. Kamata M, Tada Y. Safety of biologics in psoriasis. *J Dermatol.* 2018; 45:279-286.

138. Craig S, Warren RB. Ixekizumab for the treatment of psoriasis: up-to-date. *Expert Opin Biol Ther* 2020; 20:549-557.
139. Paller AS, Seyger MMB, Magariños GA, Pinter A, Cather JC, Rodriguez-Capriles C, et al. Long-term Efficacy and Safety of Up to 108 Weeks of Ixekizumab in Pediatric Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: The IXORA-PEDS Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2022; 158:533-541.
140. Blauvelt A, Leonardi C, Elewski B, Crowley JJ, Guenther LC, Gooderham M, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 24-week efficacy and safety results from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol* 2021; 184:1047-1058.
141. Taguchi T, Kodera Y, Oba K, Saito T, Nakagawa Y, Kawashima Y, Shichiri M. Suprabasin-derived bioactive peptides identified by plasma peptidomics. *Sci Rep* 2021; 11:1047.
142. Pribyl M, Hodny Z, Kubikova I. Suprabasin-A Review. *Genes (Basel)* 2021; 12:108.
143. Hoang TTT, Ichinose K, Morimoto S, Furukawa K, Le LHT, Kawakami A. Measurement of anti-suprabasin antibodies, multiple cytokines and chemokines as potential predictive biomarkers for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* 2022; 237:108980.
144. Mirabeau O, Perlas E, Severini C, Audero E, Gascuel O, Possenti R, et al. Identification of novel peptide hormones in the human proteome by hidden markov model screening. *Genome Res* 2007; 17:320-327.
145. Kim DK, Yun S, Son GH, Hwang JI, Park CR, Kim JI, et al. Coevolution of the spexin/galanin/kisspeptin family: Spexin activates galanin receptor type II and III. *Endocrinology* 2014; 155:1864-1873.
146. Porzionato A, Rucinski M, Macchi V, Stecco C, Malendowicz LK, De Caro R. Spexin expression in normal rat tissues. *J Histochem Cytochem* 2010; 58:825-837.
147. Reyes-Alcaraz A, Lee YN, Son GH, Kim NH, Kim DK, Yun S, et al. Development of Spexin-based Human Galanin Receptor Type II-Specific

- Agonists with Increased Stability in Serum and Anxiolytic Effect in Mice. *Sci Rep* 2016; 6:21453.
148. Tran A, He W, Chen JTC, Belsham DD. Spexin: Its role, regulation, and therapeutic potential in the hypothalamus. *Pharmacol Ther* 2022; 233:108033.
 149. Ge JF, Walewski JL, Anglade D, Berk PD. Regulation of hepatocellular fatty acid uptake in mouse models of fatty liver disease with and without functional leptin signaling: roles of NfKB and SREBP-1C and the effects of spexin. *Semin Liver Dis* 2016; 36:360-372.
 150. Sarandi E, Krueger-Krasagakis S, Tsoukalas D, Sidiropoulou P, Evangelou G, Sifaki M, et al. Psoriasis immunometabolism: progress on metabolic biomarkers and targeted therapy. *Front Mol Biosci* 2023; 10:1201912.
 151. Qin D, Ma L, Qin L. Potential Role of the Epidermal Differentiation Complex in the Pathogenesis of Psoriasis. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2022; 27:325.
 152. Varma SR, Sivaprakasam TO, Mishra A, Prabhu S, M R, P R. Imiquimod-induced psoriasis-like inflammation in differentiated Human keratinocytes: Its evaluation using curcumin. *Eur J Pharmacol* 2017; 813:33-41.
 153. Kircik L, Alexis AF, Andriessen A, Blattner C, Glick BP, Lynde CW, Gold LS. Psoriasis and Skin Barrier Dysfunction: The Role of Gentle Cleansers and Moisturizers in Treating Psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2023; 22:773-778.
 154. Nakazawa S, Shimauchi T, Funakoshi A, Aoshima M, Phadungsaksawasdi P, Sakabe J, et al. Suprabasin-null mice retain skin barrier function and show high contact hypersensitivity to nickel upon oral nickel loading. *Sci Rep* 2020; 10:1-10.
 155. Li J, Zheng L, Uchiyama A, Bin L, Mauro TM, Elias PM, et al. A data mining paradigm for identifying key factors in biological processes using gene expression data. *Sci Rep* 2018; 8:9083.
 156. Johansen C, Kragballe K, Westergaard M, Henningsen J, Kristiansen K, Iversen L. The mitogen-activated protein kinases p38 and ERK1/2 are increased in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol* 2005; 152:37-42.
 157. Mavropoulos A, Rigopoulou EI, Liaskos C, Bogdanos DP, Sakkas LI. The role of p38 MAPK in the aetiopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013:569751.

158. Buerger C. Epidermal mTORC1 Signaling Contributes to the Pathogenesis of Psoriasis and Could Serve as a Therapeutic Target. *Front Immunol* 2018; 9:2786.
159. Zhang M, and Zhang, X. The role of PI3K/AKT/FOXO signaling in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2019; 311:83-91.
160. Aoshima M, Phadungsaksawasdi P, Nakazawa S, Iwasaki M, Sakabe JI, Umayahara T, et al. Decreased expression of suprabasin induces aberrant differentiation and apoptosis of epidermal keratinocytes: Possible role for atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2019; 95:107-112.
161. Nakazawa S, Phadungsaksawasdi P, Kageyama H, Fukuchi K, Shimauchi T, Fujiyama T, Ito T, Honda T. Decreased serum level of suprabasin in patients with nickel allergy. *J Dermatol* 2022; 49:189-190.
162. Zhou T, Du X, Zhang L, Zheng Y, Jia T, Song X, Che D, Geng S. Suprabasin-derived polypeptides: SBSN(50-63) induces inflammatory response via TLR4-mediated mast cell activation. *Inflammopharmacology* 2023; 31:1329-1339.
163. Zhu J, Wu G, Li Q, Gong H, Song J, Cao L, et al. Overexpression of Suprabasin is Associated with Proliferation and Tumorigenicity of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Sci Rep* 2016; 6:21549.
164. Formolo CA, Williams R, Gordish-Dressman H, MacDonald TJ, Lee NH, Hathout Y. Secretome signature of invasive glioblastoma multiforme. *J Proteome Res* 2011; 10:3149-3159.
165. Alam MT, Nagao-Kitamoto H, Ohga N, Akiyama K, Maishi N, Kawamoto T et al. Suprabasin as a novel tumor endothelial cell marker. *Cancer Sci* 2014; 105:1533-1540.
166. Ucer O, Kocaman N. Role of suprabasin, a new biomarker in squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma. *Tissue Cell* 2022; 78:101875.
167. Celsi F, Monasta L, Arrigoni G, Battisti I, Licastro D, Aloisio M, et al. Gel-Based Proteomic Identification of Suprabasin as a Potential New Candidate Biomarker in Endometrial Cancer. *Int J Mol Sci* 2022; 23:2076.

168. Hourai A, Mukudai Y, Abe Y, Watanabe M, Nara M, Miyamoto S, et al. Suprabasin enhances the invasion, migration, and angiogenic ability of oral squamous cell carcinoma cells under hypoxic conditions. *Oncol Rep* 2023; 49:83.
169. Hao Y, Zhu Y, Zou S, Zhou P, Hu Y, Zhao Q, et al. Metabolic syndrome and psoriasis: Mechanisms and future directions. *Front Immunol* 2021; 12:711060.
170. Polic MV, Miskulin M, Smolic M, Kralik K, Miskulin I, Berkovic MC, Curcic IB. Psoriasis Severity-A Risk Factor of Insulin Resistance Independent of Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15:1486.
171. Zhang Z, Zi Z, Lee EE, Zhao J, Contreras DC, South AP, et al. Differential glucose requirement in skin homeostasis and injury identifies a therapeutic target for psoriasis. *Nat Med* 2018; 24:617-627.
172. Cibrian D, de la Fuente H, Sánchez-Madrid F. Metabolic Pathways That Control Skin Homeostasis and Inflammation. *Trends Mol Med* 2020; 26:975-986.
173. Türkel İ, Memi G, Yazgan B. Impact of spexin on metabolic diseases and inflammation: An updated minireview. *Exp Biol Med (Maywood)* 2022; 247:567-573.
174. Fang P, She Y, Yu M, Min W, Shang W, Zhang Z. Adipose-Muscle crosstalk in age-related metabolic disorders: The emerging roles of adipo-myokines. *Ageing Res Rev* 2023; 84:101829.
175. Yu M, Wang M, Han S, Han L, Kan Y, Zhao J, et al. Spexin ameliorates skeletal muscle insulin resistance through activation of GAL2 receptor. *Eur J Pharm* 2022; 917:174731.
176. Sun X, Yu Z, Xu Y, Pu S, Gao X. The role of spexin in energy metabolism. *Peptides* 2023; 164:170991.
177. Kolodziejcki PA, Leciejewska N, Chmurzynska A, Sassek M, Szczepankiewicz A, Szczepankiewicz D, et al. 30-Day spexin treatment of mice with diet-induced obesity (DIO) and type 2 diabetes (T2DM) increases insulin sensitivity, improves liver functions and metabolic status. *Mol Cell Endocrinol* 2021; 536:111420.

178. Said MA, Nafeh NY, Abdallah HA. Spexin alleviates hypertension, hyperuricaemia, dyslipidemia and insulin resistance in high fructose diet induced metabolic syndrome in rats via enhancing PPAR- and AMPK and inhibiting IL-6 and TNF-alpha. *Arch Physiol Biochem* 2021; 1-6.
179. Behrooz M, Vaghef-Mehrabany E, Ostadrahimi A. Different spexin level in obese vs normal weight children and its relationship with obesity related risk factors. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis* 2020; 30:674-682.
180. Al-Daghri NM, Al-Hazmi HA, Al-Ajlan A, Masoud MS, Al-Amro A, Al-Ghamdi A, et al. Associations of spexin and cardiometabolic parameters among women with and without gestational diabetes mellitus. *Saudi J Biol Sci* 2018; 25:710-714.
181. Gambaro SE, Zubiría MG, Giordano AP, Portales AE, Alzamendi A, Rumbo M, Giovambattista A. "Spexin improves adipose tissue inflammation and macrophage recruitment in obese mice". *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2020; 1865:158700.
182. Yazgan B, Avcı F, Memi G, Tastekin E. Inflammatory response and matrix metalloproteinases in chronic kidney failure: modulation by adropin and spexin. *Exp Biol Med* 2021; 246:1917-1927.
183. El-Saka MH, Abo El Gheit RE, El Saadany A, Alghazaly GM, Marea KE, Madi NM. Effect of spexin on renal dysfunction in experimentally obese rats: potential mitigating mechanisms via galanin receptor-2. *Arch Physiol Biochem* 2023; 129:933-942.
184. Choi JE, Di Nardo A. Skin neurogenic inflammation. *Semin Immunopathol* 2018; 40:249-259.
185. Komiya E, Tominaga M, Kamata Y, Suga Y, Takamori K. Molecular and Cellular Mechanisms of Itch in Psoriasis. *Int J Mol Sci* 2020; 21:8406.
186. Webling KEB, Runesson J, Bartfai T, Langel Ü. Galanin receptors and ligands. *Front Endocrinol* 2012; 3:146.
187. Sternberg F, Vidali S, Holub BS, Stockinger J, Brunner SM, Ebner S, et al. Lack of Galanin Receptor 3 Alleviates Psoriasis by Altering Vascularization, Immune Cell Infiltration, and Cytokine Expression. *J Invest Dermatol* 2018; 138:199-207.