



T.C.

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PSORİAZİS HASTALARINDA SİNDEKAN-1, SİNDEKAN-4,
TNF-alfa VE IL-17A DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Ali YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç Dr. Selma KORKMAZ

**“Bu Tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi
Tarafından “TTU-2021-8307” Proje No’su ile Desteklenmiştir”**

ISPARTA – 2022

BEYAN

“Psoriasis Hastalarında Sindekan-1, Sindekan-4, TNF-alfa ve IL-17A Düzeylerinin Değerlendirilmesi” adlı Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi SDÜ Tıp Fakültesi Uzmanlık Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tezi Hazırlayan

Dr. Mehmet Ali YILDIRIM

İmza

Danışman

Doç Dr. Selma KORKMAZ

İmza

ÖNSÖZ

Eğitim hayatım boyunca ben ve benim gibi binlerce öğrenciye ışık olmuş, eğitimci sorumluluğunu ve özverisini taşıyan tüm öğretmenlerime;

Hem uzmanlık eğitimim hem de tez yazım sürecimde bana büyük katkısı olan, yol gösterici yaklaşımı ile doğrusunu yapmamı sağlayan, dermatolojiye hakimiyeti ve akademik disiplinine her zaman güven duyduğum değerli hocam; Doç. Dr. Selma Korkmaz'a;

Zorlu hastalıklarda, gerektiğinde tedavi alternatiflerini kullanmaktan imtina etmeyerek bana yeni tıbbi deneyimler kazandıran, cesaretli hocam Dr. Öğr. Üyesi Havva Hilal Ayvaz Çelik'e, pek çok hekim ve uzman dermatoloğun yetişmesinde emekleri olan, tecrübeli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Yıldırım ve Prof. Dr. İjlal Erturan'a;

Asistanlığa başladığım ilk aylarda, bana pek çok bilgi ve dermatolojik uyumayı, kıdemli olduğu için, karşılıksız öğreten ve ilgili bir hekim olmanın sağladığı farkı gözlemleme fırsatı bulduğum meslektaşım Dr. Başak Filiz' e, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Melek Karabacak ve çalışma arkadaşlarıma;

Çalışmamızı kolaylaştırmak için büyük emek sarf eden, hiçbir gerecin eksikliğini hissetmememizi sağlayan poliklinik hemşiremiz Rabia Çınar Hanım'a;

Tezimi hazırlamamda yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişimi A.D.'nden saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hikmet Orhan'a ve Tıbbi Biyokimya A.D.'nden Dr. Öğr. Üyesi Halil İbrahim Büyükbayram'a;

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde katkıları olan Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne;

Her zaman en güçlü dayanağım, biricik annem ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Ali YILDIRIM

Isparta, 2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BEYAN.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLERİN DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Psoriasis.....	5
2.1.1. Tarihçe	5
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Etiyoloji	6
2.1.3.1. Genetik	6
2.1.3.2. Çevresel Faktörler	7
2.1.3.2.1. Travma.....	7
2.1.3.2.2. Enfeksiyonlar.....	7
2.1.3.2.3. İlaçlar	7
2.1.3.2.4. Sigara ve Alkol	8
2.1.3.2.5. Obezite.....	8
2.1.3.2.6. Endokrin Faktörler.....	8
2.1.3.2.7. Psikojenik Faktörler.....	9
2.1.4. Patogenez	9
2.1.4.1. Doğal Bağışıklık Yanıtı.....	10
2.1.4.1.1. Makrofajlar ve Nötrofiller	11
2.1.4.1.2. Gamma Delta T Hücreler (γδT Lenfositler)	11
2.1.4.1.3. Doğal Bağışıklık Yanıtı Sitokinleri	11
2.1.4.2. Kazanılmış İmmun Yanıt	12
2.1.4.2.1. Kazanılmış İmmun Yanıt Hücresel Elemanları.....	12
2.1.4.2.2. Kazanılmış İmmun Yanıt Sitokinleri.....	14
2.1.4.3. Keratinositler	15

2.1.4.4. Vasküler Değişiklikler	15
2.1.5. Klinik Özellikler	15
2.1.5.1. Psoriasis Vulgaris.....	16
2.1.5.2. Guttat (Erüptif) Psoriasis	16
2.1.5.3. Püstüler Psoriasis	16
2.1.5.3.1. Generalize Püstüler Psoriasis	16
2.1.5.3.2. Lokalize Püstüler Psoriasis.....	17
2.1.5.3.2.1. Palmoplantar Püstüloz	17
2.1.5.3.2.2. Akrodermatitis Continua Hallopeau	17
2.1.5.4. Eritrodermik Psoriasis.....	18
2.1.5.5. Psoriasis Özel Bölge Tutulumları	18
2.1.5.5.1. Saçlı Deri Psoriazi	18
2.1.5.5.2. Palmoplantar Psoriasis	18
2.1.5.5.3. Fleksural (İnvers/İntertrijinöz) Psoriasis.....	19
2.1.5.5.4. Genital ve Perianal Psoriasis	19
2.1.5.5.5. Napkin Psoriasis.....	19
2.1.5.6. Psoriasis İlişkili Diğer Tutulumlar.....	19
2.1.5.6.1. Oral Mukoza.....	19
2.1.5.6.2. Tırnak Tutulumu.....	20
2.1.5.6.3. Psoriatik Artrit	20
2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	21
2.1.6.1. Histopatoloji.....	21
2.1.6.2. Laboratuvar	22
2.1.6.3. Ayırıcı Tanı	22
2.1.7. Psoriasis Şiddet Değerlendirmesi, Yaşam Kalitesi ve Tedavi Seçimi	23
2.1.8. Psoriaze Eşlik Eden Hastalıklar	24
2.1.8.1. Otoimmün Hastalıklar	24
2.1.8.2. Diabetes Mellitus	25
2.1.8.3. Dislipidemi.....	25
2.1.8.4. Obezite ve Metabolik Sendrom.....	25
2.1.8.5. Psikiyatrik Hastalıklar.....	26
2.1.8.6. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Hipertansiyon	26
2.1.8.7. Malign Hastalıklar.....	26
2.1.9. Tedavi	27

2.1.9.1. Topikal Tedaviler	27
2.1.9.1.1. Nemlendiriciler ve Keratolitikler	27
2.1.9.1.2. Katran	27
2.1.9.1.3. Antralin.....	28
2.1.9.1.4. Kortikosteroidler.....	28
2.1.9.1.5. Vitamin D Analogları	28
2.1.9.1.6. Tazaroten	28
2.1.9.1.7. Kalsinörin İnhibitörleri.....	29
2.1.9.1.8. Tapinarof	29
2.1.9.1.9. Roflumilast	29
2.1.9.2. Fototerapi ve Fotokemoterapi	29
2.1.9.3. Sistemik Retinoidler.....	30
2.1.9.4. Metotreksat.....	31
2.1.9.5. Siklosporin	31
2.1.9.6. Apremilast.....	32
2.1.9.7. Biyolojik Ajanlar (Hedefe Yönelik Tedaviler)	32
2.1.9.7.1. TNF- α İnhibitörleri.....	33
2.1.9.7.2. IL-17A İnhibitörleri.....	34
2.1.9.7.3. İnterlökin 23 İnhibitörleri	36
2.2. Sindekanlar	37
2.2.1. Sindekanların Yapısı ve Özellikleri.....	37
2.2.2. Sindekanların Fonksiyonu ve Hastalıklarla İlişkisi	39
3. MATERYAL ve METOD	41
4. BULGULAR.....	44
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik, Fiziksel ve Klinik Özellikleri	44
4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Kan Basıncı ve Laboratuvar Bulguları	46
4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarında Serum Sindekan-1, 4, TNF- α ve IL-17A Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	47
4.4. Hasta Grubunda Yaş ile Sindekan-1, 4, IL-17A ve TNF- α Korelasyonu	49
4.5. Sindekan-1, 4, TNF- α , IL-17A, PASI, Vücut Ağırlığı, VKİ, Hastalık Süresi, AKŞ ve CRP’ nin İkili Korelasyonları	49
4.6. Tırnak Tutulumu Olan ve Olmayan Hastalarda Sindekan-1, 4, TNF- α , IL- 17A, PASI, VKİ ve CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	51
4.7. Psoriatik Artriti Olan ve Olmayan Hastalarda Sindekan-1, 4, TNF- α , IL-17A, PASI, VKİ ve CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	52

4.8. Serum Sindekan-1 ve Sindekan-4 Düzeylerinin Psoriasis Hastalığı Gelişimindeki Rolünün Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi	52
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	67
ÖZET.....	69
ABSTRACT	70
KAYNAKLAR	71



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AGEP	: Akut Generalize Ekzantamatöz Püstülozis
APC	: Antijen Sunan Hücre
ASO	: Anti-Streptolizin O
CRP	: C-Reaktif Protein
ÇAA	: Çeyrekler Arası Aralık
DİF	: Distal İnterfalangeal Eklem
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DYKİ	: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi
ELISA	: Enzim Bağlı İmmünosorbent Deneyi
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GAG	: Glikozaminoglikan
GM-CSF	: Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
GTPaz	: Guanin Trifosfataz
HCC	: Hepatoselüler Karsinom
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HGD	: Hekimin Global Değerlendirmesi
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HSPG	: Heparan Sülfat Proteoglikan
ICAM	: İntersellüler Adhezyon Molekülü
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmunglobulin
IL	: İnterlökin
JAK	: Janus Kinaz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LS-PGA	: Kafes Sistem Hekimin Global Değerlendirmesi
mDH	: Myeloid Dentritik Hücre

MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
MKF	: Metakarpofalangeal Eklem
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MÖ	: Milattan Önce
MS	: Milattan Sonra
NAPSI	: Nail Psoriasis Severity Index
NFκB	: Nükleer Faktör Kappa B
NKT	: Doğal Öldürücü T Lenfosit
NMRS	: Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
NSAİD	: Non- Steroid Anti İnflamatuvar İlaç
NYHA	: New York Heart Association
PASI	: Psoriasis Area and Severty Index
PDE-4	: Posfodiesteraz-4
pDH	: Plazmositoid Dentritik Hücre
PGA	: Hekimin Global Değerlendirmesi
PİF	: Proksimal İnterfalangeal Eklem
PsA	: Psoriatik Artrit
PSORS	: Psoriasis Duyarlılığı Bölgesi
PUVA	: Psoralenli Ultraviyole A
RA-FLSs	: Romatoid Artrit Fibroblast Benzeri Sinoviositler
SAPASI	: Self-Administered Psoriasis Area and Severty Index
SAPHO	: Sinovit, Akne, Püstüloz, Hiperostoz ve Osteit
SDC	: Sindekan
siRNA	: Küçük İnterferans Ribonükleik Asit
SS	: Standart Sapma
TCR	: T Hücre Reseptörü
TGF	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü
Th	: Yardımcı T Hücre
TLR-9	: Toll Benzeri Reseptör-9
TNF	: Tümör Nekroze Edici Faktör
TRPC	: Geçici Reseptör Potansiyel Katyon
Tyk-2	: Tirozin Kinaz-2

UV	: Ultraviyole
VAS	: Vizüel Analog Skala
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VYA	: Vücut Yüzey Alanı



ŞEKİLLERİN DİZİNİ

Sayfa

Şekil 4.1. Sindekan-1'in hasta ve kontrol gruplarında ortalaması	47
Şekil 4.2. Sindekan-4'ün hasta ve kontrol gruplarında dağılımı	47
Şekil 4.3. IL-17A'nın hasta ve kontrol gruplarında dağılımı	48
Şekil 4.4. TNF- α 'nın hasta ve kontrol gruplarında dağılımı.....	48



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 4.1. Psoriazis ve kontrol gruplarının cinsiyet ve yaş özellikleri	44
Tablo 4.2. Psoriazis hastalarındaki klinik ve demografik bulgular	45
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarında boy, kilo ve VKİ	46
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının kan basıncı ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	46
Tablo 4.5. Hasta ve kontrol gruplarında Sindekan-1, 4, IL-17A ve TNF- α 'nın karşılaştırılması	49
Tablo 4.6. Yaş ile sindekan-1, 4, IL-17A, TNF- α korelasyonu.....	49
Tablo 4.7. Sindekan-1, 4, TNF- α , IL-17A, PASI, Vücut ağırlığı, VKİ, Hastalık süresi, AKŞ ve CRP' nin ikili korelasyon sonuçları	51
Tablo 4.8. Tırnak tutulumu olan ve olmayan hastalarda Sindekan-1, 4, TNF- α , IL-17A, PASI, VKİ ve CRP düzeylerinin karşılaştırılması	52
Tablo 4.9. Psoriatik artriti olan ve olmayan hastalarda Sindekan-1, 4, TNF- α , IL-17A, PASI, VKİ ve CRP düzeylerinin karşılaştırılması	52
Tablo 4.10. Psoriazis hastalarında serum Sindekan-1 ve Sindekan-4 düzeylerinin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi	53

1. GİRİŞ

Psoriasis; toplumda sık görülen, immün aracılı, kronik, papüloskuamöz bir deri hastalığıdır. Herhangi bir yaşta başlayabilir. Hastalığın görülme sıklığı, ırk ve coğrafi olarak farklılık göstermekle birlikte; toplumun genelinde ortalama %1-3 arasındadır. Hastalığın tipik lezyonu, üzerinde sedefi ya da beyaz skuamaların olduğu papül ve plaklardır. Ayrıca vücut yüzey alanının (VYA) yaklaşık %80 ve fazlasının eritemli plaklarla kaplandığı eritrodermik ve steril püstüllerin olduğu püstüler formları da bulunmaktadır (1). Psoriasisli hastalarda, deri dışında eklemelerin tutulabilmesi, sistemik inflamatuvar belirteçlerin artışı ile kardiyovasküler hastalıkların görülmesi, obezite, metabolik sendrom, diyabet sıklığının artması ayrıca anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların hastalığa sıklıkla eşlik etmesi; psoriasisin multisistemik bir hastalık olduğuna işaret etmektedir (2, 3).

Psoriasisin etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak hastalığın, genetik yatkınlığı olan bireylerin inflamasyonu başlatan çeşitli tetikleyici faktörler ile karşılaşmasıyla aktive olan doğal ve kazanılmış immün yanıt elemanlarının rol oynadığı karmaşık bir patogenezi olduğu bilinmektedir (1, 4). En iyi tanımlanan tetikleyiciler; streptokokal enfeksiyonlar gibi çeşitli mikrobiyal patojenler, obezite, bazı ilaçlar, alkol tüketimi, stres ve sigara olup; genetik yatkınlığa neden olan çok sayıda gen bölgesi tanımlanmıştır. Bunlardan en önemlisi HLA –Cw6 genidir (5, 6).

Hastalığın başlangıç fazında strese uğrayan keratinositlerden açığa çıkan, DNA ve RNA parçalarının, keratinosit kaynaklı antimikrobiyal peptidlerden olan katelisidin (LL-37) ile oluşturduğu kompleksin, plazmasitoid dentritik hücrelerden (pDC), interferon-alfa (INF- α) salınımını uyarması ve yine keratinosit kökenli İnterlökin-1b (IL-1b), IL-6, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ile de myeloid dentritik hücrelerin (mDC) aktivasyonu gerçekleşir. Aktive olan bu hücreler, deriyi direne eden lenf nodlarına giderek henüz tanımlanmamış olan, hücrenin kendi antijenini ya da mikrobiyal bir antijeni naif T hücrelerine sunar ve IL-12, IL-23 salgılayarak naif T hücrelerin, yardımcı T hücre 1 (Th1), Th17 ve Th22 yönünde farklılaşmasına neden olur. Lenf ve kan dolaşımı yoluyla bu T hücrelerinin psoriatik dermise göçü, deride plak oluşumunu ilerletir. Psoriasis patogenezinde en önemli

basamaklardan biri myeloid dentritik hücrelerden köken alan IL-23 ile Th17 proliferasyonunun uyarılmasıdır. Th1 hücreleri inflamasyon kaskatını güçlendiren interferon gamma (INF- γ) ve TNF- α salgılar. Th17 hücreleri esas olarak IL-17A ve IL-17F ayrıca IL-21, IL-22 salgılar. Th17 kökenli bu sitokinler; keratinosit proliferasyonu, onlardan antimikrobiyal peptitlerin salınımı ve nötrofil kemotaksisi ile görevli kemokinlerin açığa çıkmasını uyarır. Deriyi infiltre eden nötrofiller stratum korneumda küçük koleksiyonlar halinde mikroabseler oluşturur, reaktif oksijen radikalleri, kemokinler ve sitokinler üreterek inflamatuvar süreci şiddetlendirir. Keratinositler ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), anjiopoetin, temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) salgılayarak anjiogenezi uyarır. Dermal papillalara yerleşen hafıza sitotoksik CD8+ T hücreleri ise uyarıldığında Th1 ve Th17'ye dönüşerek inflamasyonun devamı ve tedavi ile temizlenen psoriatik plakların nüksünde rol alır (1, 7, 8).

Psoriasis hastasına çok yönlü bir yaklaşım gerekir. Hastalık şiddeti, hastanın yaşam kalitesi üzerine etkisi ve hastadaki komorbiditeler saptanmalıdır. Ancak henüz psoriasis her yönüyle değerlendirebilen tek bir ölçek yoktur. Psoriasis şiddetinin tanımlanmasında en çok kullanılan ölçeklerden biri hastalığın eritem, kepek ve endüasyon/infiltrasyon gibi semptomlarını anatomik lokalizasyonlarına göre ölçen Psoriasis Alan Şiddet İndeksi/Psoriasis Area and Severity Index (PASI)'dır (1). Ancak salt ölçeklerle değil çok yönlü ve ayrıntılı bir değerlendirme ile bireysel hastalık şiddeti ve tedavi hedefleri belirlenebilir. Burada hastanın eşlik eden komorbiditelerinin varlığı, daha önce aldığı tedaviler ve bunların etkileri, bireysel faktörler göz önüne alınarak tedavi planı yapılmalıdır (6).

Tüm hücrelerde, hücrenin çevresindeki değişikliklere, dış uyaranlara yanıt vermesi için yüzey reseptörleri gelişmiştir. Hücrelerin adezyonu, migrasyonu, proliferasyonu, apoptozisi, nükleus ve organellerinde yaptığı değişiklikler; sentezlediği ve salgıladığı ürünler bu reseptörler aracılığıyla olur (9).

İnsanda tanımlanan dört tip sindekan (SDC) molekülü olup; bu moleküller tüm çekirdekli hücrelerde bulunan, tip 1 transmembranal proteoglikanlardır. Yapıca çekirdek protein dizisine bağlı heparan sülfat glikozaminoglikan (GAG) zincirlerinden oluşur (10). Sitoplazmik, transmembranal ve ekstraselüler kısımları

vardır. Sıklıkla integrinler, büyüme faktörleri, hormon ve morfojen reseptörleri gibi reseptör sınıfları ile ko-reseptör olarak ilişkilendirilseler de diğer reseptörlerle benzer şekilde; aktin ilişkili moleküller, protein kinazlar gibi hücre içi haberci moleküller ile etkileşim kurarak sinyal iletiminde reseptör olarak da görev alırlar. Sindekan molekülleri ile etkileşen yüzlerce ligand tanımlanmıştır. Bunlar arasında; sitokinler, büyüme faktörleri, proteazlar, matriks proteinleri, morfojenler, viral zarf antijenleri, kompleman ve koagülasyon proteinleri sayılabilir (11). Ayrıca sindekanlarla ilgili bazı çalışmalarda; enfeksiyon, inflamasyon ve endotel hasarı gibi durumlarda lökositlerin lizozomlarında depo halde bulunan heparanaz enziminin açığa çıkması ile sindekan moleküllerindeki ekstraselüler zincire bağlı heparan sülfat glukozaminoglikanlarının ayrılması ekstraselüler zinciri matriks metalloproteinazlarına duyarlı hale getirir. Bu enzimlere hassas peptit bağlarının parçalanması ise dökülme olarak isimlendirilir. Dökülmüş bu sindekan moleküllerinin, reseptör aktivitesi üzerine uyarıcı ya da baskılayıcı etkisi olabileceği bildirilmiştir (12, 13, 14,). Bu çözünebilir sindekan moleküllerinin serum düzeylerinin birçok hastalık, sepsis, travma gibi durumlarda değişebildiği ve bu moleküllerin biyolojik belirteç olabileceğini gösteren çalışmalar da vardır (13). Sindekanların bir diğer önemli fonksiyonu; lökosit kemotaksisinde, lökositlerin damar endoteline adezyonu ve endotelden ekstrasvazasyonunda görev almasıdır. Dökülmüş sindekanlarca oluşturulan kemokin ortamının lökositlerin, endoteldeki integrin, selektin gibi adezyon molekülleriyle etkileşiminde rolü olduğuna işaret eden çalışmalar vardır (15, 16).

Sindekanların, inflamatuvar hastalıkların patogenezindeki rolü ve çözünebilir sindekanların serum düzeylerinin hastalıklarda belirteç olabileceğine yönelik son yıllarda yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar ışığında çalışmamızda, inflamatuvar bir hastalık olan psoriaziste, hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının serum sindekan-1 ve sindekan-4 düzeylerinin incelenmesi; hastalık şiddeti, hastalığın klinik tipi ve komorbiditeler ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Daha öncesinde psoriazis hastalarının serumlarında çözünebilir sindekan düzeylerinin incelendiği bir çalışmaya, tarafımızca literatürde rastlanmadığından, çalışmamızın özgün bir çalışma olduğunu ve literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Ayrıca psoriazis patogenezindeki rolü kanıtlanmış sitokinler olan TNF- α ve IL-17A'nın

serum düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarında değerdendirilmesi ve sindekan düzeyleri ile aralarında korelasyon olup olmadığının saptanması da hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

Psoriasis genetik olarak yatkın kişilerde travma, enfeksiyon, ilaçlar, emosyonel stres gibi tetikleyicilerle ortaya çıkabilen, immün aracılı bir cilt hastalığıdır (1). Tipik lezyonu üzerinde değişken düzeyde skuamlanma olan keskin sınırlı eritematöz plaklardır. Psoriasisin sistemik bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. Hastaların yaklaşık %30'unda psoriatik artrit (PsA) görülebilmekte ayrıca orta ve şiddetli psoriasis olan hastalarda metabolik sendrom ve aterosklerotik kalp damar hastalıkları sıklığının arttığı bilinmektedir (2, 6, 16). Bununla birlikte psoriasisli hastaların hayat kalitesinde azalma ve hastalarda depresyona eğilim vardır (17).

2.1.1. Tarihçe

Hipokrat (MÖ 460-377), tıp okulunda kuru pullu döküntülerin olduğu cilt hastalıklarını 'lopoi' olarak isimlendirmiştir. Psoriasis ve lepra bu gruba dahildir. Galen (MÖ 129-99) deskuamatif durum anlamına gelen 'psora' terimini kullanmıştır. Ancak 19. yüzyıla gelindiğinde; Hebra, 1841'de psoriasis klinik olarak lepradan ayırmış, kendine özgü bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Henrich Kobbner 1879'da psoriatik plakların deride oluşan hasardan sonra gelişebildiğini bildirmiştir (1, 6).

2.1.2. Epidemiyoloji

Psoriasis prevalansı genel dünya popülasyonunda %2'dir. Ekvatordan kutuplara doğru gidildikçe görülme sıklığı artar. Psoriasis ilk kez, herhangi bir yaşta gelişebilir. Ancak hayatın iki döneminde başlama sıklığında artış görülür. Bu dönemler 3. ve 6. dekattır. Hastaların %75'inde hastalık 40 yaşından önce başlar (1, 18).

Yaklaşık %40 hastada değişken süreli, kendiliğinden remisyonlar olabilir. Erken başlangıçlı psoriasis (40 yaşından önce) güçlü aile öyküsü bulunurken; geç başlangıçlı psoriasis bu oran daha azdır (1, 8).

2.1.3. Etiyoloji

Psoriasis etiyolojisiinde genetik ve çevresel etkenlerin rolü olduğu düşünölmektedir (8).

2.1.3.1. Genetik

Çalışmalarda psoriazisli hastaların %35-90'ında pozitif aile öyküsü olduğu saptanmıştır. Anne ve babasında psoriasis olan kişilerde hastalığın görölme sıklığı %41 iken, kardeşinde olanlarda %6 bulunmuştur. Psoriazisi olan, 141 monozigotik ikizin %82'si, 155 dizigotik ikizin ise %31'inde eş zamanlı olarak psoriasis görölmüştür (1).

Altıncı kromozomun kısa kolundaki MHC (Majör histokompatibilite kompleksi) olarak isimlendirilen genom bölgesinden kökenli, hücrelerdeki yüzey antijenleri olan insan lökosit antijenlerinden (HLA) HLA-Cw6 varlığı, psoriasis gelişimi ve erken başlangıçlı olması ile en ilişkili antijendir (5, 19). HLA-B17 psoriazise yatkınlık oluşturduğu saptanan bir diğör alel olup şiddetli psoriatik artrit ile de ilişkilendirilmiştir (1, 8). Psoriasis etyopatogenezinde etkisi saptanan birçok gen bölgesi olup; 6. kromozom 6p21 bölgesindeki MHC genom bölgesinde yer alan PSOR1 lokusu hastalık gelişimi için majör bir belirleyicidir, yine PSOR2-10 gen lokusları tanımlanmıştır (20). Patogeneizde rolü bilinen IL-23'ü kodlayan genler ve IL-23, IL-12 reseptörlerini kodlayan ortak genlerdeki polimorfizmin psoriazise yatkınlık oluşturduğu ya da hastalıktan koruduğu saptanmıştır. IL-12 ve IL-23 sitokinleri için ortak p40 alt birimini kodlayan IL-2B geni ile IL-23 ve IL-39'un ortak p19 alt birimini kodlayan IL-23A geninin de psoriazisle ilişkisi gösterilmiştir (21).

TNF- α aracılığıyla nüklear faktör kappa-B (NFkB) sinyal iletiminden sorumlu, proteinleri kodlayan TNIP1 ve TNFAIP3 genlerinin de psoriazisle ilişkisi vardır (22). Epidermal hücre farklılaşmasında işlevli kornifiye zarf proteinlerini kodlayan kromozom 1q21 de yerleşimli LCE (Late Cornified Envelope) gen bölgesinin de psoriazise yatkınlık geni olduğu bulunmuştur (23).

2.1.3.2. Çevresel Faktörler

Genetik olarak duyarlanmış kişilerde birçok endojen ya da ekzojen faktör hastalığın ortaya çıkışı ve klinik seyrini etkileyebilir. En sık bilinen tetikleyici faktörler arasında; travma, enfeksiyonlar, ilaçlar, sigara, alkol, beslenme ve diyet, metabolik sebepler ve psikolojik stres yer alır (24).

2.1.3.2.1. Travma

Koebner fenomeni (izomorfik yanıt); 1876'da Henry Koebner tarafından tanımlanan lezyonsuz deri bölgesinin kaşıma, sıyrılma, kesi, başka bir dermatoz varlığı, irritasyon, UV radyasyon gibi fiziksel etkenlere maruziyeti sonrası lezyon gelişimidir. Psoriazise özgü olmayıp, maruziyetten günler ya da birkaç hafta sonra lezyon oluşabilir. Hızlı oluşması, yüksek hastalık aktivitesini gösterir (25, 26).

2.1.3.2.2. Enfeksiyonlar

Psoriazis oluşumu ve alevlenmesinde enfeksiyonların rolü olduğu bilinmektedir. Örneğin; sıklıkla çocukluk döneminde görülen guttat psoriazis, çoğunlukla streptokok farenjiti sonrası gelişir. *Streptococcus Pyogenes*, *Stafilococcus Aureus*, *Malassezia Furfur*, *Candida Albicans* kaynaklı enfeksiyonların hastalık şiddetini arttırdığı ve remisyonadaki hastalarda nükse neden olabildiği gösterilmiştir. Bu ajanlar arasında en sık ilişkilendirilen streptokoklardır. Psoriazisle bağlantısı bulunan bir diğer enfeksiyöz ajan *Human Immune deficiency Virus* (HIV)' dir. HIV (+) hastalarda ciltte psoriaziform döküntü görülebilmektedir ve HIV'li hastada psoriazis daha şiddetli seyretmektedir (1, 6, 8, 25).

2.1.3.2.3. İlaçlar

Psoriazis gelişimi ya da alevlenmesinde bazı ilaçların rolü olabileceği düşünülmektedir. Bunlar içinde psoriazisle bağlantısı en iyi bilinenler; lityum, interferonlar, beta blokerler ve antimalaryallerdir. Ayrıca tetrasiklin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİ), terbinafin, simetidin ve granülosit makrofaj koloni stimülan faktörlerin (GM-CSF) de hastalığı arttırabildiği düşünülmektedir. Psoriazisi olan hastalarda yüksek doz sistemik kortikosteroidlerin hızla kesilmesi klinikte şiddetlenmeye,

eritrodermik ya da püstüler psoriasis gibi atipik formların gelişimine yol açabilmektedir. Başka hastalıklar nedeniyle ya da psoriasis tedavisi için anti TNF- α ilaç kullanımında da paradoks olarak psoriaziform lezyonlar görülebilmektedir (1, 25, 27).

2.1.3.2.4. Sigara ve Alkol

Psoriasisli hastalarda sigara ve alkol kullanım insidansı normal popülasyona göre fazladır. Sigaranın sitokin salınımını, nötrofil kemotaksisi ve T hücre yanıtını arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca sigara keratinosit proliferasyonunu da artırmaktadır. Sigara ile psoriasis ilişkisini araştıran çalışmalarda hastalık sıklığı ve şiddeti ile sigara içiciliği arasında bağlantı saptanmıştır. Bu bağlantı, özellikle palmoplantar püstülozu olan hastalarda daha belirgindir (8, 24, 25). Alkol kullanımı ile psoriasis tetiklenebilmekte ve aşırı alkol alımında hastalık daha şiddetli seyredebilmektedir. Alkolün bu etkisini hücrel immüniteyi baskılama, lenfosit proliferasyonu ve proinflamatuvar sitokin salınımını artırma mekanizmaları üzerinden yaptığı düşünülmektedir. Ayrıca aşırı alkol kullanımı tedaviye uyumu ve özbakımı da azaltmaktadır (8, 25).

2.1.3.2.5. Obezite

Vücut kitle indeksinin (VKİ) 30'un üzerinde olması obezite, 40'ın üzerinde olması ise morbid obezite olarak tanımlanır. Psoriasisli hastalarda yüksek VKİ görülme oranı normal popülasyona göre daha yüksektir. Hastalarda obezitenin varlığı, hastalık şiddeti ve tedaviye yanıt ile ilişkilidir. Bu duruma, obezitenin proinflamatuvar bir faktör olması ve obez kişilerde adipoz dokudan salınımı artan inflamatuvar mediatörlerin (leptin, adiponektin, IL-6, TNF- α , plazminojen aktivatör inhibitor-1 gibi) yol açtığı düşünülmektedir. Psoriasis şiddetinin, fazla kalori alımı ile artabileceğine yönelik bulgular olduğundan az kalorili beslenmenin hastalığa olumlu etkisi olabileceği düşünülmektedir (8, 28).

2.1.3.2.6. Endokrin Faktörler

Veriler yüksek östrojenin olduğu dönemlerde psoriasisde iyileşmeye işaret etmektedir. Gebelik ve doğum sonrası klinikteki değişimi değerlendiren

çalışmalarda, kanda östrojen düzeyinin yükseldiği gebelik döneminde, hastaların yaklaşık yarısında klinik iyileşme olduğu ve yaklaşık %70 hastada östrojenin azaldığı postpartum dönemde klinik alevlenmenin olabildiği belirtilmektedir. Yüksek doz östrojen içerikli oral kontroseptif kullanımının hastalık şiddetinde azalmayla ilişkisi vardır. Ancak gebelikte Th1 ve Th17 ilişkili immünite de baskılanmaktadır ve östrojenin psoriasis patogeneğinde etkisinin kesin kanıtı henüz yoktur (29, 30).

Hipokalseminin, psoriaziste şiddetlenmeye neden olabileceği ve özellikle generalize püstüler psoriazisi tetikleyebileceği bilinmektedir. D vitamini analogları, keratinosit aktivasyonunu düzenleyerek psoriaziste iyileştirici etki gösterse de anormal vitamin D3 düzeylerinin psoriazise neden olduğuna yönelik kesin kanıt yoktur. Gebelik döneminde gelişen impetigo herpetiformis olarak isimlendirilen generalize püstüler psoriasis formu hipokalsemi ile ilişkilendirilmiştir (31).

2.1.3.2.7. Psikojenik Faktörler

Psikojenik stres ve duygudurum bozuklukları hastalığın ortaya çıkışı, şiddetlenmesi ve relapsında en önemli faktörlerdendir. Birçok hasta kliniğin ortaya çıkışından önce emosyonel stres tarifler. Psoriasis görünür alanlarda oluşan bir hastalık olduğundan hastada dışlanmışlık, mutsuzluk, anksiyete gibi hisler oluşturur ve bu durum da hastalığın geçmesini zorlaştıran bir kısır döngüye sebep olabilir (6, 17).

Psikolojik stres, anksiyete gibi durumlarda serumda artan substans P ve vazoaktif intestinal peptit gibi mediatörlerin keratinosit proliferasyonunu uyarak buna neden olabildiği düşünölmektedir (30).

2.1.4. Patogeneze

Histopatolojik olarak etkilenim en fazla epidermiste olduğundan, psoriasis uzun süre keratinositlerden köken alan bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Siklosporin gibi T hücre baskılayıcı ilaçların kullanımının, belirgin klinik iyileşme sağlanması ile psoriaziste hücresel immünitenin rolü anlaşılmaya başlanmıştir. Son 30 yılda psoriasis hücre aracılı immün bir hastalık olduğu kabul edilmektedir (1).

Psoriasis doğal ve kazanılmış immünite elemanlarının ve keratinositlerin birbirleriyle etkileşimde olduğu karmaşık bir patogeneze sahiptir (18). Patogeneze olduğu ileri sürülen olaylar özetle şöyle sıralanmaktadır: Antijenik uyarılar deride bulunan plazmasitoid dentritik hücreler (pDH) ve diğer doğal bağışıklık hücrelerinin aktivasyonuna neden olur. Bu doğal bağışıklık hücrelerinden salınan INF- α gibi proinflamatuvar sitokinler ile myeloid dentritik hücrelerde (mDH) aktivasyon ve deriye göç gerçekleşir. Aktive olmuş makrofajlar ve mDH'lerce üretilen özellikle IL-23 gibi sitokinler; T hücre kemotaksisi, aktivasyonu ve farklılaşmasını uyarır. Th17, T sitotoksik 17 (Tc17) lenfositler ve gamma delta T($\gamma\delta$ 17) lenfositler, oluşturdukları özellikle IL-17A gibi proinflamatuvar sitokinler ve diğer sitokinlerin etkisi ile keratinosit proliferasyonu, onlardan antimikrobiyal peptitler ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. İmmün hücreler ve keratinositlerce üretilen sitokinler, inflamatuvar kaskadı şiddetlendirerek artırır (1, 7, 32, 33).

2.1.4.1. Doğal Bağışıklık Yanıtı

Psoriasis patofizyolojisinde rolü olan doğal bağışıklık hücresel elemanları antijen sunan hücreler, dendritik hücreler, makrofajlar ve nötrofillerdir. Bu hücreler tarafından oluşturulan INF- α , TNF- α ve IL-23 gibi sitokinler patogeneze majör rol oynamaktadır. Deride bulunan antijen sunan hücrelerden olan iki tip dendritik hücre; plazmasitoid dentritik hücre ve myeloid dentritik hücrelerdir. Plazmositoid dentritik hücreler normal deride önemli miktarda bulunmazken, erken dönem lezyonlu deride fazla miktarda bulunur ve IFN- α 'nın esas kaynakları olup, erken dönem lezyonlu deride INF- α artışı saptanmıştır (7, 8, 34).

Psoriatik deride myeloid dentritik hücrelerde de belirgin artış vardır. Bu hücreler güçlü antijen sunan hücrelerdir. Salgıladıkları TNF- α ve diğer sitokinlerle T hücre aktivitesi üzerine etkileri vardır. Ayrıca CD4+ naif T hücrelerin, Th17 ve Tc17 yönünde farklılaşmasına neden olan IL-23 salınımından ve Th1 yönünde farklılaşmasını uyarıcı IL-12 salınımından da sorumludur. Myeloid dentritik hücreler, keratinositler için modülatör olan IL-20 ve vazodilatör olan nitrik oksit de oluşturarak keratinositleri ve derideki kanlanmayı etkiler (34, 35).

2.1.4.1.1. Makrofajlar ve Nötrofiller

Makrofajlar, psoriatik deride dermisin bazal membrana yakın bölgesinde bulunurlar ve dentritik hücrelerle birlikte IL-23'ün en fazla kaynaklarıdır. Sitokin üretimi yanında T hücrelerine antijen de sunarlar. Nötrofiller lezyonlu deride sayıca çok artar ve epidermiste Munro mikroabseleri olarak tanımlanan koleksiyonlar halinde bulunur. Nötrofil kemotaksisinden sorumlu IL-8 de lezyonlu deride artmıştır. Nötrofiller, IL-17A salgılayarak psoriasis patogeneğinde önemli bir yer tutar (36, 37).

2.1.4.1.2. Gamma Delta T Hücreler ($\gamma\delta$ T Lenfositler)

T lenfositlerin büyük çoğunluğunda T hücre reseptörleri (TCR), alfa-beta($\alpha\beta$) protein zinciri içermektedir. Ancak deri ve gastrointestinal, respiratuvar, genitoürinal sistemler gibi mukozalı dokularda görülme sıklığı artan, TCR yapısı gamma-delta ($\gamma\delta$) protein zincirinden oluşan $\gamma\delta$ T lenfosit alt tipi vardır. Bu hücreler doğal öldürücü T lenfositler (NKT) gibi doğal bağışıklık hücreleri sınıfına dahildir. IL-17, IFN- γ , IL-22 gibi sitokinler üretir. Bu lenfosit grubu, sayıca az hücre içerse de doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtının etkileşmesinde, patolojik süreçlerde rol almaktadır. Son yıllarda bu hücrelerin psoriaziste rolü olduğunu gösteren veriler vardır (32, 38, 39).

2.1.4.1.3. Doğal Bağışıklık Yanıtı Sitokinleri

INF- α : Psoriatik deride artan INF- α çoğunlukla plazmasitoid dentritik hücrelerden kaynaklanır. Başka sebeple INF- α tedavisi alan psoriazisli kişilerde, klinik kötüleşme olması ve lokal uygulandığında INF- α artışı yapan imikimod'un psoriazis benzeri lezyonlar oluşturması, INF- α 'nın psoriazisteki rolüne işaret eder (40, 41).

TNF- α : Psoriazis gibi birçok inflamatuvar hastalıkta anahtar rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir. Aktive dentritik hücreler, Th17/Tc17, Th1 hücreleri ve keratinositler lezyonlu deride TNF- α oluşumundan sorumlu olup bu sitokinin etkilerine de yanıt verir. Psoriatik lezyonlu deride yüksek miktarda TNF- α olması, TNF- α antagonistleriyle tedavi edilen hastalarda dramatik iyileşme olması ve

dolaşımdaki TNF- α 'ların etanersept ile nötralize edilmesi sonucu lezyonlu deride dentritik hücreler ve T hücrelerin azalması, doğal ve kazanılmış bağışıklıkta merkezi rolü olan bu sitokininin patogenezdaki etkisini göstermektedir (34, 42, 43).

İnterlökin-23: Psoriasis ve Crohn hastalığı gibi bazı otoimmün hastalıklarda rolü olan Th17 ve Tc17 lenfositlerin farklılaşması ve çoğalmasını uyarır. Myeloid dentritik hücreler, inflamatuvar makrofajlar, az miktarda da keratinositlerden salınır. Esas fonksiyonu T lenfositlerin, Th17 yönünde farklılaşmasını sağlamaktır (34, 44). IL-23 reseptörünü (IL-23R) kodlayan gende ve IL-23'ün p40, p19 alt birimlerini kodlayan genlerdeki polimorfizm psoriasisle ilişkilendirilmiştir (45). IL-23'ün p19 alt birimini hedef alan guselkumab, tildrakizumab, risankizumab psoriasisde belirgin olumlu etki göstermektedir (25).

İnterlökin-12: IL-23 gibi aktive myeloid dentritik hücreler tarafından üretilir. Th1 yönünde T hücre farklılaşmasını uyarır. Th1 hücrelerin ve bu hücrelerin ürünü IFN- γ 'nın psoriatik deride artması, IL-12'nin etkisine işaret eder. Ancak preklinik fare deneylerinde IL-12'nin, IL-23/Th17 immünolojik yolağı ile karşıt etkileşimle koruyucu rolü olabileceğini gösteren bulgular da vardır. IL-12 ve IL-23'ü ortak hedef alan ustekinumabın hastalıktaki etkisini esas olarak IL-23'ü inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir (34, 46, 47).

2.1.4.2. Kazanılmış İmmun Yanıt

T hücreler ve bunlardan köken alan sitokinlerin rolü, T hücre yanıtını baskılayan siklosporin gibi ilaçların başarısıyla ortaya çıkmıştır (1). Ayrıca fosfodiesteraz-4 (PDE4) ya da janus kinaz (jak)/tirozin kinaz-2 (Tyk2) inhibisyonu aracılığıyla T hücrelerden üretilen inflamatuvar sitokinlerin baskılanması da psoriasisde iyileşme sağlamıştır (48).

2.1.4.2.1. Kazanılmış İmmun Yanıt Hücresel Elemanları

CD4⁺ yardımcı T hücreleri; psoriatik deride dermal inflamatuvar infiltratlarda yaygın olarak bulunur. CD4⁺ T lenfositlerin Th17 ve daha az oranda Th1 ve Th22 alt tiplerinin psoriasisde rolü vardır (34, 49).

Th17 hücreleri: Bu hücrelerin keşfi ile psoriasis patogenezi anlamada önemli ilerleme olmuş ve hedefe yönelik, yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. Th17 hücreler, naif T lenfositler, inflamatuvar dentritik hücreler ve makrofajlardan köken alan IL-1, IL-6, dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β) ve IL-23'ün etkileriyle farklılaşır (34, 50). Aktive olduklarında keratinosit proliferasyonunu uyaran IL-17A ve IL-22 salgılar (34). Aşağıdaki veriler Th17 hücrelerin psoriasisteki rolünü göstermektedir;

- Psoriasisle ilişkisi gösterilen IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri üretir (51).
- Psoriasisli hastaların lezyonlarında ve periferik dolaşımlarında fazla miktarda Th17 hücreleri bulunur ve IL-17A bu hücreler tarafından oluşturulan sitokindir (52).
- Th17 hücre fonksiyonunda anahtar etkisi olan IL-23'ün p19 alt birimini aşırı üreten transgenetik farelerde, deride yaygın inflamasyonun da olduğu şiddetli yaygın inflamatuvar hastalık gelişmiştir (53).
- Th17 hücrelerinin esas sitokini olan IL-17A'yı hedef alan sekukinumab, iksekizumab ve hem IL-17A hem de IL-17F'yi hedef alan bimekizumab psoriasis kliniğinde dramatik iyileşme sağlamaktadır. IL-17A reseptörünün inhibisyonunu sağlayan brodalumab ile de benzer etki görülmektedir. Th17 hücrelerinin, IL-23 aracılığıyla farklılaşmasını inhibe eden guselkumab, tildrakizumab, risankizumab ve hem IL-23 hem de IL-12'yi nötralize eden ustekinumabın tedavideki etkinlikleri gösterilmiştir (25, 45).

Th1 Hücreler: INF- γ , IL-2, TNF- β gibi proinflamatuvar sitokinler üretirler. Bu hücrelerin ürettiği prototipik sitokin olan INF- γ , psoriatik hastada normal ciltte lezyon gelişimini indükler. Aktive myeloid dentritik hücrelerden salınan IL-12, Th1 farklılaşmasını sağlar. Ancak IL-12'nin patogenezi üzerine etkisinin olumlu mu yoksa olumsuz mu olduğu net değildir (34, 54).

CD8+ T hücreler: Sitotoksik CD8+ hücreler, özellikle Tc17 alt tipi, psoriatik deride epidermiste fazla miktarda bulunur ve bu hücrelerin patogenezi belirgin rol

oynadığı düşünülmektedir. Sitolitik enzimler üretseler de psoriazisteki esas etkilerini IL-17A'nın da olduğu inflamatuvar sitokinler sentezleyerek gösterir. Derideki hafıza T hücreleri çoğunlukla CD8+ hücreler olup, viral ya da self-antijenler MHC-1 aracılığıyla CD8+ T lenfositlere sunulur. Ayrıca derideki yerleşik hafıza T hücrelerinin CD8+ T hücrelere farklılaşması, iyileşmiş lezyonlu bölgelerde rekürrens ile ilişkilendirilmiştir (34, 55, 56)

Regülatuvar T hücreler: Psoriatik lezyon oluşumunu baskılayabilen hücrelerdir. İmikumod ile psoriatik lezyon oluşumu indüklenen farelerde, INF- α oluşumunu azaltarak inflamasyonu sınırlandırdığı bulunmuştur. Ayrıca psoriatik deride, bu hücrelerin inflamasyonu baskılayıcı etkilerini kaybettiği gösterilmiştir (34, 57).

2.1.4.2.2. Kazanılmış İmmun Yanıt Sitokinleri

İnterlökin-17A: Th17, Tc17 ve $\gamma\delta$ T lenfosit hücrelerince üretilir (8, 34, 38). Psoriazisli hastaların lezyonlarında ve periferik dolaşımında artmıştır. Psoriazis ile ilişkilendirilen birçok etkileri vardır: Nötrofil aktivasyonu ve göçü, apoptozisinde inhibisyon, anjiogenezi artırma, TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi diğer inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırma, keratinosit proliferasyonu ve onlardan sitokin/kemokin salınımını uyarma bu etkilerdendir (34, 58). Psoriazis tedavisinde IL-17A'nın monoklonal antikorları olan sekukinumab, iksekizumabın tedavide yüksek etki gösterdiği bilinmektedir (8, 25).

İnterlökin-22: Psoriazisli hastaların lezyonlarında ve periferik dolaşımlarında IL-22 seviyesi artmıştır. Th17, Tc17, Th22 ve $\gamma\delta$ T hücreleri bu sitokini üretir. Esas etkisi keratinositlerin proliferasyonu, onlardan antimikrobiyal peptitler ve matriks metalloproteinazların salınımını uyarmaktır (34, 38, 59). Anti IL-22 antikorlu olan fezakinumab ile yapılan çalışmalar psoriazis için başarısız olmuştur. Bu durum IL-22'nin psoriazis patogeneğinde majör rolü olmayabileceğini düşündürmektedir (60).

2.1.4.3. Keratinositler

Psoriatik lezyonların başlangıcında keratinositlerin rolü, halen tartışma konusudur. Keratinosit kökenli beta-defensin, katelisidin (LL-37) ve psoriazin (S100A7) gibi antimikrobiyal peptitler, psoriatik lezyon oluşumunun erken evrelerinde artar, travma bu peptitlerin oluşumunu artırır. Bu peptitlerin dentritik hücreler ve T lenfositler üzerine kemoatraktan etkileri vardır. Psoriazis lezyonlarının başlangıcını açıklayan bir teoride LL-37 molekülünün artışı ve bu molekülün hasarlanan keratinositin açığa çıkan DNA'sı ile birleşerek plasmasitoid dendritik hücrelerden Toll benzeri reseptör-9 (TLR-9) aracılığıyla INF- α salınımını uyarması tetikleyici olay olarak suçlanmaktadır (34, 61, 62). Psoriaziste LL-37'nin antijenik olup hem CD4+ hem de CD8+ T hücrelerini direkt uyarabildiği saptanmıştır (62). Psoriazisin karakteristiği olan keratinosit hiperplazisi özellikle IL-17A, IL-20 ve IL-22 gibi sitokinlerle olur. Lezyonlu deride keratinositlerce üretilen sitokin ve kemokinler de inflamasyonun devamına ve şiddetlenmesine ortam hazırlar (34). Topikal D vitamini analogları, topikal ve sistemik retinoidler immün sistemle etkileşmeden keratinosit proliferasyonu üzerinden etki gösterirler (1).

2.1.4.4. Vasküler Değişiklikler

Psoriatik plaklardaki vasküler endotelyal hücrelerden, damarlanma artışı, tortuöz damar oluşumundan sorumlu olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), prostaglandinler ve nitrik oksit salınımı artmıştır. Damarlanma artışı lökositlerin tutunması ve dokuya geçişini artırır (63, 64).

2.1.5. Klinik Özellikler

En sık görülen tip, kronik plak psoriazis olup; keskin sınırlı papüloskuamöz lezyonlarla karakterizedir. Daha nadir formlar: Çok sayıda, yaygın dağılımlı skuamlı papül ve plakların olduğu guttat psoriazis; tüm vücut yüzey alanına yakın tutulumun olduğu eritemli plak ve yamasal lezyonlarla giden eritrodermik psoriazis; püstüler lezyonların görüldüğü lokal olarak el ve ayakta palmoplantar püstüloz, generealize formu ise generealize püstüler psoriazistir. Psoriatik lezyonlar travmaya sekonder ortaya çıkabilir (Koebner fenomeni). Psoriatik lezyonların çevresinde bazen soluk halka görülebilir (Woronoff belirtisi). Lezyonların yüzeyindeki gümüşü skuamlar

kazındıkça, dermal papillalardaki damarların artışı ve genişlemesi ile epidermisin suprapapiller bölgelerde incelmesinin sonucu noktasal kanama odakları görülür (Auspitz belirtisi) (1, 6, 25).

2.1.5.1. Psoriazis Vulgaris

Genelde simetrik dağılımlı, keskin sınırlı skuamlı plaklar vardır. Saçlı deri ile diz, dirsek, lumbosakral bölge, bacakların ön yüzü gibi ekstensör bölgeler predileksiyon yerleridir. Hastalarda kaşıntı, yanma, acıma gibi subjektif yakınmalar olabilir, kaşıntı yaşam kalitesini bozan ve köbnerizasyona bağlı lezyon oluşumunu arttırabilen bir semptomdur (1, 8).

Plaklar aylarca ya da yıllarca aynı bölgede sürebilir. Hastaların yaklaşık %15'inde, 5 yıldan uzun süren tam remisyon periyodu gözlenmiştir. Psoriatik plaklar iyileştiğinde hipopigmentasyon, hiperpigmentasyon, depigmentasyon gibi postinflamatuvar pigment değişiklikleri görülebilir (1, 25).

2.1.5.2. Guttat (Erüptif) Psoriazis

Daha çok çocuk ve adolöslanlarda, genelde bir üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında ortaya çıkan, tüm psoriazis olgularının %2'sini oluşturan klinik tiptir. Guttat psoriazis bir santimetre çapı geçmeyen, skuamlı papül ve plaklar ile karakterize olup bu lezyonlar sıklıkla gövde ve ekstremitelerin proksimalinde yerleşir. HLA-CW6 aleli varlığı sık görülür. Hastaların yaklaşık yarısında yakın zamanda geçirilmiş streptokokal enfeksiyon öyküsü vardır (1, 5, 25).

2.1.5.3. Püstüler Psoriazis

Psoriazisin steril püstüllerle seyreden formudur. Lokal ya da yaygın tutulumun olduğu tipleri vardır (1).

2.1.5.3.1. Generalize Püstüler Psoriazis

Nötrofillerin inflamasyonda baskın olması nedeniyle, steril püstüller ve canlı eritem vardır. Gebelik, sistemik kortikosteroidler ya da diğer sistemik tedavilerin hızlı kesilmesi, hipokalsemi, enfeksiyonlar daha nadir görülen bu psoriazis formunun

ortaya çıkmasına yol açabilir. Gebelikte görülen püstüler psoriasis formu; impetigo herpetiformis olarak da isimlendirilir (1).

Yakın zamanlı bazı genetik çalışmalar IL-36RN gen mutasyonlarının generalize ve lokalize püstüler psoriasisle ilişkisini göstermektedir (65).

Dört farklı klinik patern tanımlanmış olup bu paternlerden ilki ani başlayan yaygın eritem ve püstüllerin olduğu, ağrı, halsizlik, ateş gibi sistemik semptomların eşlik ettiği von Zumbusch paternidir. İkincisi santrifugal dağılımlı eritem, skuamlanma ve püstüllerin genişleyen lezyonun kenarında olduğu anüler paternidir. Üçüncüsü sıklıkla bir enfeksiyon ya da ilaç (lityum gibi) kullanımı sonrasında oluşan, birkaç hafta içinde kaybolan, sistemik semptomların olmadığı akut generalize ekzantematöz püstülöz (AGEP) ile klinik çakışmanın görüldüğü ekzantematöz patern ve son olarak plak psoriasis lezyonlarının sınırında irritasyon ya da lezyondaki inflamasyona bağlı püstüllerin görüldüğü lokalize paternlerdir (1).

2.1.5.3.2. Lokalize Püstüler Psoriasis

Palmoplantar bölgelerde görülen püstüler lezyonlarla karakterize tiptir. Klinik olarak iki alt gruba ayrılmıştır (1).

2.1.5.3.2.1. Palmoplantar Püstülöz

Her iki el ayası ve ayak tabanlarında steril püstüllerin görüldüğü bu klinikte körelmiş püstüller sarı-kahve maküller şeklinde iz bırakabilir. Bu hastalarda nadiren vücudun el ve ayak dışı, başka bir kısmında plak psoriasis lezyonu bulunabilir. Lezyonlar genellikle kronik olup lokalize kalma eğilimindedir. Kadınlarda üç kat daha yüksek oranda görülür. Stres, sigara kullanımı ve enfeksiyonlar tetikleyici faktörler olabilmektedir. Sinovit, akne, püstül oluşumu, hiperosteoze ve osteozun olduğu SAPHO sendromunun da komponenti olabilir (1, 25, 65).

2.1.5.3.2.2. Akrodermatitis Continua Hallopeau

Nadir görülen bu formda püstüller el ve daha az sıklıkta ayak parmaklarının distalinde yerleşimli olup tırnak yatağında püstül varlığı tırnak

bozukluklarına neden olabilir, lezyonlar günlük aktivite sırasında ağrı oluşturabilir (1, 6).

2.1.5.4. Eritrodermik Psoriazis

Nadir bir psoriazis formu olup akut ya da kronik olabilir. Eritroderma klinik olarak vücut yüzey alanının %80–90'ının eritem ve skuamla kaplı olmasıdır. Eritrodermanın birçok nedeni bulunmaktadır. Plak psoriazisi olan hastada sistemik kortikosteroid, metotreksat, siklosporin gibi tedavilerin aniden kesilmesiyle eritroderma gelişebilir. Hastalarda öncesinde tipik lokalizasyonda skuamlı plak lezyonlarının olması, tırnak bulgularının varlığı, santral yüz bölgesinin genelde korunması, histopatolojide subkorneal püstüllerin varlığı eritrodermanın psoriazise bağlı olduğuna işaret eder. Etkilenen hastalar deri bariyer fonksiyonunun bozulmasına bağlı enfeksiyona ve sıvı, elektrolit kaybına yatkındır. Eritrosit sedimentasyon hızında artış, lökositoz, lenfositoz, eozinofili, anemi, hiperürisemi, hipoproteinemi ve serum elektrolitik dengesizlikleri görülebilir (1, 6, 25).

2.1.5.5. Psoriazis Özel Bölge Tutulumları

2.1.5.5.1. Saçlı Deri Psoriazisi

Saçlı deri en sık tutulum bölgelerindendir, lezyonlar seboreik dermatitteki tutulumun aksine düzgün sınırlı, birbirinden ayrık ve daha beyaz, kalın skuamlı plaklar şeklindedir. Plaklar bazen alın, ense ve kulak çevresine yayılabilir (6).

2.1.5.5.2. Palmoplantar Psoriazis

El ve ayakların volar yüzünde kırmızı, simetrik, keskin kenarlı, üzeri yapışık sarı renkli skuamlarla kaplı keratotik lezyonlarla karakterize bir formdur. Lezyonlar oldukça sert olup genellikle tenar ve hipotenar bölgelere yerleşme eğilimindedir. Ağrılı fissürler sıklıkla eşlik eder. Ayırıcı tanıda hiperkeratotik fissürlü kontakt dermatit, tinea pedis et manuuum, palmoplantar sifiliz, hiperkeratotik liken planus ve Reiter hastalığı düşünülebilir (1, 25).

2.1.5.5.3. Fleksural (İnvers/İntertrijöz) Psoriasis

Retroaurikular, intergluteal, inguinal, aksiller, inframammarial ve popliteal kıvrım bölgeleri sık tutulan yerlerdir. Fleksural psoriasis canlı eritemli, keskin sınırlı plaklarla kendini gösterir, plak psoriasisinden farkı skuam yoktur ya da çok azdır. Ayırıcı tanıda intertrigo yapan; tinea, kandidal cilt enfeksiyonları, seboreik dermatit, eritrazma, alerjik kontakt dermatit gibi diğer nedenler düşünülmelidir (25, 66).

2.1.5.5.4. Genital ve Perianal Psoriasis

Genital ve perianal bölgelerin izole tutulumu oldukça nadir olup sıklıkla kronik plak tip psoriasis olan hastalarda eş zamanlı görülür. Erkeklerde glans peniste eritemli, hafif skuamlı papul ve plaklar; kadınlarda ise vulvar bölgede eritemli plaklar şeklinde görülür. Genital psoriasis lezyonlarının ayırıcı tanısında dermatofitler, liken planus, liken simpleks kronikus, liken skleroz, intertrigo, sekonder ve tersiyer sifiliz, skabiyezise bağlı granülomlar, Zoon balaniti, Bowen hastalığı, Queyrat eritroplazisi düşünülebilir. Perianal bölgede de intertrigoya benzeyen, keskin sınırlı, simetrik eritemli plaklar görülebilir (1, 6, 67).

2.1.5.5.5. Napkin Psoriasis

İnfanıl dönemde görülen, bez bölgesinde parlak eritemli, keskin sınırlı plak lezyonlardır. Gövde ve ekstremitelerle, saçta ve yüzde psoriatik eritemli papul ve plaklar eşlik edebilir. Ayırıcı tanıda bez dermatiti, seboreik dermatit, kandida enfeksiyonu düşünülebilir (8, 68).

2.1.5.6. Psoriasis İlişkili Diğer Tutulumlar

2.1.5.6.1. Oral Mukoza

Özellikle generalize püstüler psoriasis ve akrodermatitis continua Hallopeau hastalarında dilde ya da oral mukozada, görünümü coğrafik dile benzeyen anüler eritemli lezyonlar görülebilir (69).

2.1.5.6.2. Tırnak Tutulumu

Farklı vaka serilerinde tırnak tutulumun %10-80 olduğu bildirilmiştir (70). Psoriatik tırnak değişikliği olanlarda, psoriatik artrit sıklığı daha fazla bulunmuştur (71). Tırnak matriksi ve tırnak yatağındaki etkilenmeye bağlı farklı bulgular ortaya çıkar. Matriksteki parakeratotik odağa bağlı tırnak plağında çöküntü (pitting), yine matrikste etkilenmeye bağlı lökonişi, tırnak plağında matlaşma ve kırılabilirlik, lunulada kırmızı benekler olur. Tırnak yatağındaki etkilenmeye bağlı; yağ damlası fenomeni (düzensiz sarımsı renk değişiminin olduğu alanlar), onikoliz, subungual hiperkeratoz görülür. Ayrıca tırnak yatağındaki kapiller genişleme ve kırılabilirliğe bağlı splinter hemorajiler de görülebilmektedir (25, 72).

Tırnak plağında pitting bulgusu psoriazisde en sık görülen bulgu olup hastalığa özgü değildir. Alopesi areatadakine göre psoriazisteki çöküntüler daha düzensiz, seyrek ve derindir. Psoriazisin tırnak tutulumunun ayırıcı tanısında onikomikoz, liken planus, alopesi areata, pitriasis rubra pilaris yer alır (72).

2.1.5.6.3. Psoriatik Artrit

Bazı çalışmalarda kutanöz psoriazisi olan hastaların %5-30'unda geliştiği ve %10-15 hastada cilt lezyonlarından önce psoriatik artrit bulgularının başladığı gösterilmiştir. Halen psoriatik artrit için duyarlı ve özgün bir serolojik test olmayıp tanı klinik bulgular ve radyolojik olarak görülen eroziv değişikliklerle konur. Ancak eroziv değişiklikler, periartiküler inflamasyonun başlamasından yıllar sonra oluşabilir. Moll ve Wright sınıflandırmasına göre asimetric oligoartrit, simetrik poliartrit, distal interfalangeal tip, spinal tip, artrit mutilans olmak üzere 5 klinik tipi tanımlanmıştır. En sık görülen tip asimetric oligoartrit olup, bu klinik psoriatik artritli hastaların yaklaşık %70'inde görülür. Bu formda el ve ayakların distal ve proksimal interfalangeal (DİF, PİF) eklemlerinde inflamasyon vardır. Romatoid artrittekine aksine metakarpofalangeal (MKF) eklemlerde artrit beklenmez, büyük eklemlerde de artrit eşlik edebilir. Diğer daha nadir görülen formlar; DİF eklemlerde artrit, romatoid artrit benzeri tutulum, artrit mutilans, spondilit ve sakroileittir. Psoriatik artritli hastalarda tendonun kemik dokuya tutunma yerlerindeki kemik dokuda entezit ve tendonda tendinit oluşabilir. Parmaklarda şişlik (daktilit) görülebilir. Psoriazisli hastalarda tırnak tutulumu varlığı, artrit için şüpheli

uyandırmalıdır. Hastaların yaklaşık %40'ında HLA-B27 pozitifliği vardır (1, 25, 73, 74).

2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Psoriaziste çoğu zaman tanı koymak için fizik muayene yeterlidir. Deri biyopsisi tanı koymanın zor olduğu durumlarda tercih edilebilir ancak her zaman gerekli değildir. Tanıyı doğrulamak için özgün laboratuvar testi yoktur. Fizik muayenede deri ile birlikte saç, tırnak, oral mukoza, anogenital bölgeler de değerlendirilmelidir. Koebner fenomeni, Auspitz belirtisi, mum lekesi fenomeni, son zar fenomeni, Woronoff halkası gibi fizik muayene bulguları tanıya yardımcı olur. Hasta; aile öyküsü, tetikleyici olabilecek ilaçlar, hastalığın seyri, tutulum yerleri ve artrit semptomları açısından sorgulanmalıdır (1, 75).

2.1.6.1. Histopatoloji

Psoriaziste yer alan pullanma, endurasyon ve eritem gibi tipik bulgular; epidermisdeki hiperproliferasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve vasküler dilatasyonlar ile ilişkilidir. Normalde 13 gün olan epidermal hücre döngüsü psoriaziste 3-4 güne düşer (1, 25)

Aktif lezyon olarak tanımlanan; tam gelişmiş guttat psoriazis lezyonu ya da genişleyen psoriatik plak lezyonunun marjinal zonundan alınan biyopsi tanı koydurucu olup, papiller dermisteki kapillerin sayıca ve boyutça arttığı kıvrımlı görünümde olduğu, genişlemiş dermal papillaların üzerinde epidermisin incelendiği, epidermiste fokal nötrofil ve lenfosit birikiminin olduğu görülür (25, 76). Lezyon ilerledikçe granüler tabakada incelme/kayıp ve stratum korneumda, normalde görülmesi beklenmeyen, çekirdeği korunmuş keratinositler (parakeratoz) izlenebilir. Stratum korneumda parakeratozlu hücrelerle çevrili küçük koleksiyonlar oluşturan nötrofil kalıntıları 'Munro'nun mikroabseleri' olarak isimlendirilir. Nötrofillerin spongiotik püstül oluşturacak şekilde kümeleşmesi ise 'kogoj'un spongiiform püstülleri' olarak adlandırılır. Bu iki bulgu akut generalize ekzantematöz püstüloz ve psoriazis için patogonomiktir. Dermiste makrofajlar ve lenfositlerin oluşturduğu perivasküler infiltratlar vardır (1, 25, 76).

Eritrodermik psoriaziste parakeratoz ile spongioz, akantoz, üst dermis ve epidermiste hücre infiltrasyonu gibi özgün olmayan subakut dermatit bulguları görülebilir (77).

2.1.6.2. Laboratuvar

Psoriasis tanısında özel bir laboratuvar yöntemi yoktur. Ancak klinik tipe ve hastalık şiddetine bağlı laboratuvar değişiklikleri görülebilir. Örneğin yaygın plak psoriazisi, eritrodermik psoriasis ve generalize püstüler psoriaziste; C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) yüksekliği, ılımlı kronik anemi, serum ürik asit yüksekliği görülebilir. Yine eritrodermik psoriaziste sıvı ve elektrolitik dengesizliği, hipoalbuminemi, hipoproteinemi görülebilir. İnflamatuvar belirteçlerde artış psoriatik artrit olan hastalarda beklenen bir bulgudur. Guttat psoriasisli hastalarda geçirilmiş streptokokal enfeksiyonun laboratuvar bulguları (antistreptolizin O (ASO), anti-DNaz B, streptolizim gibi) olabilir (1, 8, 25).

2.1.6.3. Ayırıcı Tanı

Psoriasis lezyonları yerleşim yerlerine ve klinik tipine göre farklı hastalıklarla ayırıcı tanıya girer.

- Plak psoriazisi; seboreik dermatit, liken simpleks kronikus, kontakt dermatit, numuler ekzema, pitriyazis rubra pilaris, parapsoriasis, mikozis fungoides, tek ya da çok sayıda plak tip Bowen hastalığı, hipertrofik liken planus ile ayırıcı tanıya girmektedir.
- Palmoplantar psoriasis; palmoplantar hiperkeratotik ekzema, atopik dermatit, mikozis fungoides, sifiliz 2. dönem palmoplantar lezyonları, dermatofit enfeksiyonları, edinsel keratodermiler, Reiter hastalığı, pitriyazis rubra pilaris ve liken simpleks kronikus ile ayırıcı tanıya girmektedir.
- Eritrodermik psoriasis; Sezary sendromu, pitriyazis rubra pilaris, ilaç erupsiyonları gibi diğer eritrodermi nedenleri ile ayırıcı tanıya girmektedir.

- Guttat psoriasis; pitriyazis likenoides et varilioformis akuta, pitriyazis likenoides kronika, seboreik dermatit, pitriyazis rozea, liken planus, sifiliz 2. dönem papülleri ile ayırıcı tanıya girmektedir.
- İnvers psoriasis; diğer intertrigo nedenlerinden olan seboreik dermatit, kontakt dermatit, kutanöz kandidiyaz, tinea inkognito, eritrazma ve ektramammarial Paget hastalığı ile ayırıcı tanıya girmektedir.
- Tırnak tutulumu; onikomikoz, liken planus, ekzemalar, alopesi areata gibi nedenler ile ayırıcı tanıya girmektedir.
- Generalize püstüler psoriasis; AGEP gibi püstüler ilaç reaksiyonları, subkorneal püstüler dermatoz, impetigo, yüzeysel kandida enfeksiyonları, pemfigus foliaceus ve lineer Ig A büllöz dermatozu ile ayırıcı tanıya girmektedir (1, 6, 25, 78).

2.1.7. Psoriasis Şiddet Değerlendirmesi, Yaşam Kalitesi ve Tedavi Seçimi

Tedavi seçimi, tedavi yanıtını değerlendirmede, ilaç araştırmaları ve klinik çalışmalarda hastalığın şiddeti ve hastanın yaşam kalitesi üzerine oluşturduğu etkiyi değerlendirmek önemlidir. Bu nedenle çok sayıda ölçek geliştirilmiştir. Ancak hastalığın tüm boyutlarını değerlendiren, global tek bir ölçek yoktur.

Hastalığın klinik bulguları ve dağılım alanını değerlendirmek için: Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PASI), Vücut Yüzey Alanı (VYA), Hekimin Global Değerlendirmesi (HGD), Kendinden Yönetilen Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (SAPASI), Palmo-plantar Püstüler Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (palmoplantar püstüler PASI), Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi (Nail Psoriasis Severity Index; NAPSI) gibi yöntemler kullanılmaktadır. Hastalığın kişide meydana getirdiği psikososyal sorunu değerlendiren en önemli yöntem ise; Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ)'dir (25, 45).

PASI'da baş ve boyun, gövde, üst ekstremiteler ve alt ekstremitelerdeki lezyonların; bölgenin yüzde kaçını tuttuğu, eritem, deskuamasyon düzeyi ve endurasyonuna göre skorlanarak 0-72 arasında bir değer elde edilir. Günlük pratikte kolay uygulanabilir, hızlı bir yöntem olmamakla birlikte tedavi yanıtını

değerlendirme ve bilimsel çalışmalarda en sık kullanılan altın standart ölçektir (25, 79).

Tutulan VYA ≤ 10 / PASI ≤ 10 ve DYKİ ≤ 10 olan hastalar hafif şiddetli kliniğe sahiptir. VYA >10 / PASI >10 ve DYKİ >10 olan hastalar ise orta-şiddetli kliniğe sahiptir. Hafif kliniğe sahip hastalarda ilk seçenek topikal tedavi ve dirençli durumlarda fototerapidir. Orta ve şiddetli hastalıkta ise ilk seçenekler fototerapi, konvansiyonel tedaviler sonrasında kombine tedaviler ve biyolojik ajanlardır. Hafif kliniğe sahip olup görünür alanların, saçlı derinin, genital bölgenin tutulduğu, tırnak bozukluğunun olduğu ve tedaviye dirençli plakları olan, DYKİ azalmış hastalarda 2. basamak tedaviler de tercih edilebilir (25, 45, 79).

2.1.8. Psoriazise Eşlik Eden Hastalıklar

Psoriazisli hastalarda, bazı komorbiditelerin daha sık görüldüğü klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Bunlar arasında psoriatik artrit, depresyon, anksiyete, sigara ve alkol kullanımı, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, metabolik sendrom ve inflamatuvar barsak hastalıkları öne çıkmaktadır (2, 3, 17, 80). Bu ek sağlık sorunları hem hasta yaşam kalitesini azaltmakta hem de önemli oranda mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır. Bu yüzden psoriazis sadece bir cilt hastalığı olarak değerlendirilmemeli, gelişebilecek ya da eşlik eden hastalıklar açısından da hasta değerlendirilmelidir. Psoriazise yönelik etkin tedavi de bu hastalıkların görülme ihtimalini azaltabilir (2, 80).

2.1.8.1. Otoimmün Hastalıklar

Psoriazisli hastalarda, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar barsak hastalarının görülme sıklığında artış olduğu bilinmektedir. Bunda patogeneizde genetik yatkınlık oluşturan ortak mutasyonlar ve benzer inflamatuvar süreçlerin olması suçlanmaktadır (3, 25). Psoriazis tedavisinde kullanılan IL-17'yi hedef alan tedaviler de inflamatuvar barsak hastalığı olan kişilerde klinik kötüleşmeye neden olabilir (45).

2.1.8.2. Diabetes Mellitus

Diyabet sıklığı, psoriatik hastalarda artmıştır. Hastalarda kanda artan ve insülinin hücreye alınmasını zorlaştıran TNF- α yine hastalarda artan inflamatuvar mediatörlerin ve stres hormonlarının kan şekerini arttırması suçlanmaktadır. Ayrıca hastalarda metabolik sendrom görülme sıklığı artmıştır bu da diyabet için ek bir risk faktörüdür (3, 81).

2.1.8.3. Dislipidemi

Kanda, lipit profilindeki bozulma olarak tanımlanan dislipidemide total kolesterol ≥ 240 mg/dL, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ≥ 160 mg/dL, trigliserid ≥ 200 mg/dL, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) < 40 mg/dL değerlerinde görülür. Psoriazisli hastalarda dislipidemi sıklığı, normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca HDL düşüklüğü ve trigliserid düzeyinde yükselme metabolik sendrom tanı kriterlerindendir. Psoriazis tedavisinde kullanılan asitretin ve siklosporinin de lipit profili üzerine olumsuz etkisi olabilir. Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan statin grubu ilaçların TNF- α ve IFN- γ sitokinlerinin etkisini baskılayıcı özelliği vardır (25, 82).

2.1.8.4. Obezite ve Metabolik Sendrom

Vücut kitle indeksinin (VKİ) ≥ 30 olması ile tanımlanan obezitenin psoriatik hastalarda görülme sıklığı normal popülasyondan daha fazladır. Yine santral obezite, insülin direnci, dislipidemi ve yüksek kan basıncı varlığı ile tanımlanan metabolik sendrom prevalansı, psoriazis hastalarında artmıştır. Yüksek VKİ ile psoriazis şiddetinin korele olabileceğini işaret eden veriler de vardır. Obez hastalarda adipoz dokudan salınan IL-6, TNF- α , leptin, adiponektin, anjiotensinojen ve CRP gibi inflamatuvar mediatörlerin hastalık şiddetini arttırabileceği düşünülmektedir. Ek olarak obez hastaların psoriazis tedavisine yanıtı daha düşüktür ve bu hastalarda tedaviye bağlı yan etkilerle de daha sık karşılaşılır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı da psoriatik hastalarda sıklığı artan komorbiditelerdendir (2, 3, 8, 25).

2.1.8.5. Psikiyatrik Hastalıklar

Geniş vücut yüzey alanını, saçlı deri, eller ve yüz gibi günlük hayatta kişiler arası iletişimde dikkat çeken vücut bölgelerini ve genital bölgeleri tutabilen psoriasis; hastalığı olan kişilerde önemli özbenlik sorunlarına ve sosyal çekilmeye neden olabilmektedir. Psoriazisi olan hastalar sıklıkla kendini izole etmeye çalışmakta; sigara, alkol, beslenme bozukluğu gibi alışkanlıklara başvurmaktadır. Bu da ek komorbiditelere ve tedavinin güçleşmesine neden olmaktadır. Psoriazisli hastalarda anksiyete, depresyon, madde bağımlılığı, cinsel bozukluklar, yeme bozuklukları ve kişilik bozukluklarının görülme sıklığının normal popülasyona göre fazla olduğu bilinmektedir. Ek olarak psoriazisli hastalarda sigara ve alkol alışkanlıkları artmıştır, bu alışkanlıkların psikolojik durum üzerine etkisi vardır. Ayrıca çocuklukta da başlayabilen psoriasis, kişinin psikolojik gelişimi ve özsaygısı üzerine etkisi bakımından birçok hastalıktan önemlidir. Çocuklarda oluşturduğu stres atopik dermatitle yakın iken akne ve ürtikerden fazladır. Psoriazisli hastalarda psikiyatrik komorbiditelerin erken saptanması için vizitinde hastaya son 1 ay içinde üzgün, neşesiz, mutsuz ve umutsuz hissedip hissetmedikleri ve daha önceden zevk aldıkları şeyleri yapmaktan hiç/daha az zevk alıp almadıkları hakkında sorular yöneltilebilir. (3, 17, 25, 83).

2.1.8.6. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Hipertansiyon

Psoriazisli hastalarda kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyonun görülme riski normal popülasyona göre daha fazladır (84). Bu durum hastalarda obezite, metabolik sendrom, sigara içiciliği gibi risk faktörlerinin daha yüksek oranda görülmesi ve hastalardaki kronik inflamasyona sekonder artan Th1, Th17, TNF- α ve IL-12 ile CRP'nin aterosklerozda rolü olması, hastalarda artmış anjiyotensin dönüştürücü enzim aktivitesi ile ilişkilidir. Tedavide kullanılan TNF- α inhibitörlerinin endotel hasarı ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltabileceği düşünülmektedir (2, 3, 25).

2.1.8.7. Malign Hastalıklar

Özellikle fototerapi uygulanan (>200 seans PUVA (Psoralenli Ultraviyole A)) psoriazisli hastalarda, non-melanom cilt tümörlerinin belirgin arttığı bildirilmiştir.

Fototerapiyle birlikte siklosporin kullanımı cilt tümörü gelişim riskini artırır. PUVA tedavisi alanlarda melanom riski artışı ile ilgili bilgiler çelişkilidir. Deri dışında, bazı sistemik sistemik malignitelerin de psoriazisli hastalarda normal popülasyona göre yüksek oranda görülebildiğini bildiren veriler vardır (1, 8, 25). Ancak psoriazis malignite ilişkisi ile ilgili çalışmaların çelişkili sonuçları olması bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu gösterir.

2.1.9. Tedavi

Psoriazis hastalarının tedavisinde sadece cilt bulguları hedef alınmamalı; var olan ya da gelişebilecek komorbiditeler de gözetilmelidir. Tedavi hastalığın şiddeti, hastanın yaşam kalitesi üzerine etkisi, hastanın tıbbi geçmişi, ilaçların olası yan etkileri gözetilerek bireyselleştirilmelidir. Hastaların yaklaşık %80'inde lokalize VYA'nın yaklaşık %5'inde lezyonlar vardır. Bu durumda hastalık topikal tedavilerle yönetilebilir ancak lezyonların topikal tedaviye dirençli olması, görünür bölgelerde olması ve hastada yaşam kalitesi üzerine önemli olumsuz etkileri olması durumunda sistemik tedaviler ve fototerapi de eklenebilir. Orta ve şiddetli plak psoriazisinde (VYA >%10 veya PASI >10), generalize püstüler tip psoriaziste, eritrodermik psoriaziste ve 1. basamak tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda sistemik tedavi tercih edilebilir (45).

2.1.9.1. Topikal Tedaviler

2.1.9.1.1. Nemlendiriciler ve Keratolitikler

Günlük pratikte çok sık kullanılmakta alan bu ajanlar, pullanmadan kaynaklanan yakınmaları, kaşıntıyı azaltabilir ve topikal ilaçların deriye penetrasyonunu kolaylaştırabilir. Bu amaçla en çok salisik asit ve üre içeren preparatlar kullanılır (25).

2.1.9.1.2. Katran

Eski zamanlardan beri psoriazis tedavisinde yer almaktadır. Kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte, etkisinin DNA sentezini baskılayıp hücre proliferasyonunu azaltmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Yan etki prolife güvenli

olsa da kullanım zorluğu nedeniyle kullanımı azalmıştır. Fototerapi ile kombine uygulanma şekli de vardır (25, 45).

2.1.9.1.3. Antralin

Yine, psoriaziste ilk kullanılan ilaçlardandır. Bir alkaloiddir. Kesin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte mitokondri üzerine doğrudan etki ile keratinosit farklılaşmasını düzenlediği ve T hücre aktivasyonunu önlediği düşünülmektedir. En sık yan etkisi irritasyon ve temas ettiği bölgeyi boyamasıdır (25, 45)

2.1.9.1.4. Kortikosteroidler

Hafif ve orta şiddetli psoriasis tedavisinde ilk basamaktır. Vazokonstrüksiyon, antiinflamatuvar, antiproliferatif ve immünsupresif etkileri vardır (82). Kalın plak lezyonlarında oklüzyon ile uygulanması etkinliklerini artırır. Kronik lezyonlarda remisyon sonrası relapsı önlemek için bir ya da birkaç gün aralıklarla kullanım gerekebilir. Genital, aksiller, inguinal ve yüz gibi hassas cilt kısımlarında uzun süre potent steroid kullanmamak gerekir. Gebelikte hafif-orta potens topikal kortikosteroidler tercih edilmelidir (25, 82).

2.1.9.1.5. Vitamin D Analogları

Kalsipotriol/kalsipotrien, kalsitriol, takalsitol topikal kullanılan D vitamini analoglarıdır. Epidermal proliferasyonu azaltarak etki gösterirler. Ayrıca nötrofil fonksiyonunu da baskırlar. Tedavideki etkinlikleri ve düşük yan etki potansiyelleri nedeniyle tedavide birinci basamak araçlardandır. En sık yan etkileri lokal irritasyondur. Aşırı miktarda kullanımı vücutta D vitamininin etkileri olan intestinal ve renal kalsiyum geri emiliminde artış, parathormon salınımında azalma, hiperkalsemi gibi yan etkiler yapabilir. Gebelik kategorisi C'dir (25).

2.1.9.1.6. Tazaroten

Topikal uygulanan retinoidlerden psoriasis tedavisinde kullanılan ilaç olan tazarotenin etkisini, keratinosit proliferasyonunu düzenleyerek gösterdiği düşünülmektedir. En sık yan etkisi lokal irritasyon olup topikal steroidlerle

kombinasyonu bunu azaltabilir. Gebelik kategorisi X'dir. Stabil olmayan plak lezyonlarda, eritrodermik psoriaziste kullanılmamalıdır (25, 45).

2.1.9.1.7. Kalsinörin İnhibitörleri

Pimekrolimus ve takrolimusun T hücre aracılı inflamasyonu baskılayıcı özellikleri olup psoriatik lezyonlarda da etkinlikleri gösterilmiştir. Daha çok yüz, kıvrım bölgeleri, genital bölgeler gibi uzun süre topikal kortikosteroid kullanımın yan etki oluşturacağı alanlarda ve çocuklarda kullanılırlar. Gebelik kategorisi C'dir (25, 45).

2.1.9.1.8. Tapinarof

Topikal aril hidrokarbon reseptör düzenleyici ajan olup, Th17 kökenli IL-17A ve IL-17F gibi sitokinleri modüle ederek etki gösterir. Erişkin plak psoriazisi için 2022'de Food Drug Administration (FDA) onayı almıştır. En sık görülen yan etkileri follikülit, kontakt dermatit gibi lokal reaksiyonlardır. Ülkemizde henüz kullanımı yoktur. (85).

2.1.9.1.9. Roflumilast

Topikal fosfodiesteraz-4 inhibitörüdür. Plak psoriazisi için %0.3 krem formunun, 2022 yılında FDA tarafından kullanım onayı verilen bir diğer yeni topikal ajandır. Ülkemizde henüz kullanımı yoktur (86).

2.1.9.2. Fototerapi ve Fotokemoterapi

Orta ve şiddetli psoriazis tedavisinde dar band (311-313 nm), geniş band (290-320 nm) ultraviyole B (UVB) fototerapileri ile topikal ya da sistemik foto duyarlandırıcı olan psoralen uygulamasından sonra psoralenli ultraviyole A (PUVA; 320-400 nm) fotokemoterapisi kullanılmaktadır.

Fototerapi guttat ve plak psoriaziste, saçlı deri ve palmoplantar gibi lokalize formlarda etkilidir. Eritrodermik ve generalize püstüler psoriaziste kullanılmaz. DNA hasarı ile nekroz ve apoptozu uyarma, antiproliferatif ve immünmodilatör etki; Th1 ve Th17 hücre inhibisyonu ile antiinflamatuvar etkiler gösterir. Hastada lupus

eritematozus, dermatomiyozit gibi fotosensitivitenin olduğu bağ doku hastalıkları, genetik geçişli foto/genodermatozlar, Gorlin Sendromu, albinizm, melanom hikayesi, gebelik ve psoralene aşırı duyarlılık varlığında PUVA kullanılmamalıdır. PUVA tedavisine bağlı en sık eritem, ödem, kaşıntı, oral psoralenin sebep olduğu bulantı gibi akut yan etkiler görülür. Katarakt gelişimi, aktinik keratoz, lentigo, fotoyaşlanma, deri karsinomu gelişimi kronik yan etkilerdendir. Bu yan etkiler nedeniyle PUVA tedavisinin toplam 200 seansı aşmaması önerilir. Psoralen alımından 12 saat sonrasına kadar UV absorban gözlükler kullanılmalıdır (25, 45, 87).

2.1.9.3. Sistemik Retinoidler

Ülkemizde kullanılan tek sistemik retinoik asit asitretin olup psoriaziste kullanılan diğer sistemik ilaçların aksine sitotoksik ve immünsupresif etkileri yoktur. Etkisini keratinosit proliferasyonunu baskılayarak gösterir. Topikal tedavi ve fototerapiye yanıt vermeyen orta ve şiddetli plak psoriaziste, püstüler ve eritrodermik psoriaziste kullanılır. HIV ile psoriazis birlikteliğinde immünsupresör olmadığından iyi bir tercihtir. En önemli kontrendikasyonu gebelik ve laktasyon olup, gebelik planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır. Doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanımı bırakılsa bile 3 yıl kontrasepsiyon gerekmektedir. Asitretin ciddi karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda, alkol bağımlılarında kullanılmamalıdır. Psoriatik artritte etkisi olmayıp, cilt bulgularının hemen tümünde etkilidir. Tırnak psoriazisinde matriks kökenli bulgularda pek etkili değildir. Plak ve püstüler psoriaziste başlangıç dozu genellikle 0,3-0,5 mg/kg/gün olup, 1 mg/kg/gün'e kadar artırılabilir. Plak tip psoriaziste PUVA ile birlikte kullanımı rePUVA (retinoit PUVA) olarak adlandırılır. Bu uygulamanın daha etkili olduğu bilinmektedir. Sistemik retinoidlerin genel yan etkileri arasında teratojenite (retinoid embriyopatisi), deri ve mukozalarda kuruluk, saçlarda seyrelme, hepatotoksisite, dislipidemi, kas ve kemik ağrıları, hiperosteo, ligament kalsifikasyonları, intrakranial basınç artışı, bulanık görme, depresif duygudurum bozukluğu sayılabilir (25, 45).

2.1.9.4. Metotreksat

Sistemik tedavi gerektiren orta ve şiddetli hastalıkta ilk seçenektir. Psoriatik artrit ve tüm psoriasis formlarında etkilidir. Folik asit antagonisti olup etkisini dihidrofolat redüktaza bağlanarak pürin sentezini ve hücre proliferasyonunu azaltarak gösterir. Timidilat sentez enzimini de inhibe ederek hücre siklusunu duraklatır. Genellikle subkutan ya da oral yolla dermatolojide en fazla 30 mg/hafta olmak üzere haftada bir kez kullanılır. Psoriaziste sıklıkla 10-15 mg/hafta dozunda kullanılır. 5-10 mg/hafta şeklinde başlanması yanıt ve yan etkiye göre 10-25 mg/hafta olacak şekilde doz ayarlanması önerilir. Tedavi yanıtı için 4-8 hafta gerekebilir. Bulantı, kusma, halsizlik, karın ağrısı, libido kaybı gibi sık subjektif yan etkilere ek en önemli yan etkileri; teratojenite, kemik iliği baskılanması ve hepatotoksisitedir. Mukozit gelişimi yüksek doz kullanımla görülebilen bir yan etkidir. Kemik iliği supresyonu ilk uygulamadan sonra bile görülebilirken, karaciğerde fibroz ve sirozda kümülatif doz etkilidir. Bu nedenle persistan karaciğer enzim yüksekliği, bilinen karaciğer hastalığı, HBV, HCV enfeksiyonu, eş zamanlı alkol tüketimi, herediter karaciğer hastalığı öyküsü, diabetes mellitus, obezite, metabolik sendrom gibi risk faktörü olan hastalarda kümülatif dozun 1,5 gramı aşmaması ve yakın takibi önerilir. Risk faktörü olmayanlarda ise toplam kullanımın 3 gramı aşmaması uygundur. Çocuk sahibi olmak isteyen erkek ve kadınlarda kullanılmamalıdır. İlaç bırakılsa bile 3 ay doğum kontrolü gerekir. Gebelik ve laktasyon dönemleri, ciddi karaciğer hastalığı, renal yetmezlik, immün yetmezlik, anemi, lenfopeni ve nötropeni gibi sitopeni varlığı kesin kontrendikasyonlardır (1, 25, 45, 88).

2.1.9.5. Siklosporin

Siklofiline bağlanarak hücre içi sinyal iletimi yapan kalsinörini inhibe eder ve yardımcı T lenfositlerden IL-2, IFN- γ salınımını durdurur. Hızlı etkili olan bu ajan özellikle doz bağımlı nefrotoksik etkisinden dolayı uzun süre kullanılmamalı, idame tedavisinde tercih edilmemelidir. Konvansiyonel tedavilerin (fototerapi, asitretin, metotreksat) yetersiz olduğu, şiddetli tüm psoriasis formlarında ve psoriatik artritte kullanılabilir. 2,5 mg/kg/gün başlanıp, 5 mg/kg/güne çıkılabilir. Renal yetmezlik, kontrolsüz hipertansiyon, malignite varlığı, uzun süre fototerapi öyküsü (>200 seans

PUVA) ya da eş zamanlı fototerapi uygulanması (cilt kanseri görülme riski artar), ciddi aktif enfeksiyon varlığı, hiperürisemi, hiperkalemi varlığı gibi durumlarda kullanılmamalıdır. PASI'da %60-70 azalmaya 4 haftada ulaşılabilir. Serum kreatinin seviyesinde yükselme, hipertansiyon, serum trigliserid, kolesterol düzeylerinde yükselme yan etkilerinin yanında; hiperkalemi, hipomagnezemi, hipertrikoz ve diş etlerinde hipertrofi gibi yan etkiler de görülebilir. Gebelik kategorisi C'dir (25, 45).

2.1.9.6. Apremilast

Plak psoriazisi ve psoriatik artrit tedavisinde oral yolla kullanılan fosfodiesteraz- 4 inhibitörü olan ilaçtır. Sitokinlerin üretimini azaltarak etki gösterir. Apremilast antiinflamatuvar bir ilaçtır ve immünoşüpresyona neden olmaz. Kademeli doz artışı yapılarak kullanılır; 10 mg/gün başlanarak günde 60 mg'a çıkılabilir. Renal yetmezlikte doz ayarlanması gerekir (25, 45).

2.1.9.7. Biyolojik Ajanlar (Hedefe Yönelik Tedaviler)

Son yıllarda psoriazis patogenezindeki bazı sitokinlerin rolü aydınlatıldıkça bu mediatörleri hedef alan monoklonal antikor yapıda yeni ilaçlar geliştirilmiştir. Bu ajanlar TNF- α 'yı inhibe eden etanersept, adalimumab, infliksimab, sertolizumab, golimumab; IL-12/23 ve IL-23'ü hedef alan ustekinumab, guselkumab, risankizumab ve tildrakizumab ile IL-17A inhibitörleri sekukinumab, iksekizumab, brodalimumab ve bimekizumabdır. Konvansiyonel tedavinin kontrendike olduğu, uzun süre kullanımına bağlı yan etki riski fazla olan hastalar ve konvansiyonel tedavilere yeterli yanıt vermeyen hastalarda tercih edilir. Tüm psoriazis tiplerinde etkinlikleri vardır (25, 45).

Tedavi başlanacak hastalara, ilacın yararı ve olası riskleri konusunda bilgi verilerek onamları alınmalıdır. Hastaların komorbiditeleri, kullandıkları ilaçlar bilinmeli, psoriazisin tipi, şiddeti, artrit varlığı daha önce psoriazise yönelik kullanılan ilaçlar ve bu ilaçlara alınan yanıtlar değerlendirilmelidir. Anamnezde akut ve kronik enfeksiyonlar, tüberküloz, kendinde ve 1. derece akrabalarında demiyelinizan hastalık, malignite varlığı, kadın hastalarda gebelik durumu ve beklentisi sorgulanmalıdır. İnflamatuvar barsak hastalığı olanlarda IL-17

blokerlerinin kullanımı konusunda dikkatli olunması da önerilmektedir. Biyolojik ajanlara başlamadan, hastalarda malign hastalık olup olmadığı değerlendirilmelidir. Öncesinde 200 seanstan fazla PUVA, 350 seanstan fazla UVB ve aralıksız 2 yıldan uzun süreli siklosporin kullanan hastalarda malignite riskinin arttığı bilinmektedir. Beş yıldan uzun süre kür sağlanmış solid organ tümörü öyküsü olan ve melanom dışı cilt kanseri olan hastalarda biyolojik tedaviler kullanılabilir (25, 45). Ustekinumabın gebelik kategorisi B'dir. Ancak gebelik döneminde biyolojik tedavilerin kullanımı üzerine randomize klinik çalışmalar mevcut değildir. Gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda biyolojik tedavi sırasında ve sonrasında 6 ay boyunca kontrasepsiyon uygulanması önerilmektedir. Gebelikte biyolojik tedavi kullanan hastalarda, bebeklere uygulanacak canlı aşılar, doğumdan en az 6 ay sonraya ertelenmelidir. Bununla birlikte biyolojik tedavi alan hastalara da canlı aşı uygulanması önerilmez. İnaktif aşılar uygulanabilir. Anti TNF- α ilaçlar, orta ve şiddetli kalp yetmezliğinde (New York Heart Association 3.-4. Derece) kontrendikedir. Hafif şiddetli konjensif kalp yetmezliği olan hastalarda temkinli kullanılmalıdır. Elektif ya da acil majör cerrahi uygulanacak biyolojik tedavi kullanmaktaki hastalar için ilaca ara verilmesi yara iyileşmesinden birkaç hafta sonra devam edilmesi önerilmektedir. Minör cerrahiler için ara vermeye gerek yoktur. TNF- α inhibitörleriyle latent olan tüberküloz enfeksiyonunda aktifleşme olabileceğine dair endişe vardır. Latent tüberküloz enfeksiyonu olan hastaların 9 ay izoniazid profilaksisi alması, biyolojik tedavinin ise profilaksi başladıktan en az bir ay sonra başlanması önerilmektedir. Anti IL-17 kullanımı artmış kandida enfeksiyon riski ile ilişkilendirilmiştir (25, 45).

2.1.9.7.1. TNF- α İnhibitörleri

Etanersept: İlk üç ay haftada iki kez 50 mg subkutan başlanır, sonrasında haftalık 50 mg subkutan enjeksiyona devam edilir. Psoriaziste ilk kullanılmaya başlanan biyolojik ajanlardandır. Hastalarda %20'ye kadar olan oranlarda anti-etanersept nötralizan antikolar gelişebildiği gösterilmiştir. Ancak infliksimab, adalimumab gibi diğer TNF- α inhibitörleri ile tedavi uygulanan hastalarda bu anti-etanersept antikoların kullanılan ilacın etkinliğini azaltmadığı görülmüştür (25, 45, 89).

İnfliksımab: Orta ve şiddetli plak psoriazisi, psoriatik artrit ve diğer klinik psoriazis tiplerinde kullanılabilen IgG yapıda şimerik TNF- α antikorudur. Etki başlangıcı diğer bazı biyolojik ajanlardan daha erken bulunmuştur. Erişkin için standart doz 5 mg/kg olup 0., 2., ve 6. haftalarda intravenöz uygulanır, sonra her sekiz haftada bir devam edilir. Sık görülen yan etkilerinden biri infüzyon reaksiyonudur. Bu reaksiyon; enjeksiyon yerinde ağrı ve eritem, vücutta halsizlik gibi yakınmalarla karakterizedir. İlacın yavaş infüzyonu bu yan etkinin gelişme riskini azaltabilir. Tüm anti-TNF- α ilaçlarda olduğu gibi infliksımab kullanımı enfeksiyon riskinde artış ile ilişkilidir. En sık üst solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir. Anti-infliksımab antikorlar oluşabilmekte ilacın etkinliğinde azalma görülebilmektedir (25, 45, 89, 90).

Adalimumab: İnsan kaynaklı, monoklonal anti-TNF- α antikorudur. 80 mg yükleme dozundan bir hafta sonra 40 mg sonrasında her iki haftada bir 40 mg ile devam edilir. Subkutan uygulanır. Adalimumaba karşı da ilaç etkisini nötralize edici antikorlar gelişebilmektedir. Bir diğer TNF- α antagonisti etanersept ile yetersiz tedavi sağlanan ya da rekürrens olan hastalarda adalimumab kullanımının etki sağlayabildiği gösterilmiştir (45). Randomize bir çalışmada (n=147) her hafta, iki haftada bir 40 mg adalimumab tedavisi ile plasebo karşılaştırılmış, 12 hafta sonra PASI 75 yanıtı oranları sıra ile %80, %53 ve %4 bulunmuştur (91, 92).

Sertolizumab: İnsan kaynaklı monoklonal anti-TNF- α antikorudur. Fc kısmı yoktur, bu nedenle Fc reseptörüne bağlanmaz, kompleman aracılı ve antikor aracılı hücrel sitotoksikite reaksiyonlarına uğramaz. Plasentadan geçişi ihmal edilebilir düzeydedir. Subkutan olarak uygulanan enjeksiyon formunda olup iki haftada bir 400 mg standart dozudur. <90 kg hastalarda ise ilk 3 enjeksiyonun ardından (0., 2. ve 4.hafta) iki haftada bir 200 mg olarak da uygulanabilmektedir (25, 45).

2.1.9.7.2. IL-17A İnhibitörleri

Sekukinumab: Anti IL-17A antikorudur. Sekukinumab; 0., 1., 2., 3. ve 4. haftalarda subkutan yolla uygulanan 300 mg indüksiyon dozu sonrası dört haftada bir 300 mg idame dozu şeklinde uygulanır. Bazı hastalarda 150 mg da yeterli olabilir (25, 45). FIXTURE ve CLEAR klinik çalışmalarında etkinlik olarak sıra ile etanersept ve ustakinumabdan üstün bulunmuştur. Prospektif bir çalışmada tedavi

başlangıcından 16 hafta sonra hastaların %79'unda PASI 90 yanıtı elde edilmiştir (93). Kilosu ≥ 90 kg olan hastalarda uygulama aralığının kısaltılması ile daha etkili bulunmuştur (94).

İksekizumab: IL-17A'ya karşı insan kaynaklı monoklonal antikordur. Bir diğer IL-17A antikoru olan sekukinumabdan farkı; IL-17A'ya afinitesinin in vitro olarak 50-100 kat daha fazla olmasıdır. IL-17'nin sadece IL-17A alt tipine bağlanır. İksekizumab; 0. haftada 160 mg, 2., 4., 6., 8., 10. ve 12. haftalarda 80 mg sonrasında 4 haftada bir 80 mg subkutan yolla uygulanır (25, 45). UNCOVER-2 (n=1224) ve UNCOVER-3 (n=1346) çalışmalarında etkinliği 160 mg'ı takiben her iki haftada 80 mg, her dört haftada 80 mg, 2 haftada bir 50 mg etanersept ve plasebo kullanan gruplar ile karşılaştırılmış, UNCOVER-2 çalışmasında 12 hafta sonunda PASI 75 oranları sıra ile yüzde 90, 78, 42 ve 2 bulunmuştur. Bu çalışmalardaki hasta grubunda ciddi yan etki insidansı plasebo grubu ile yakın bulunmuştur (95).

Brodalumab: Anti IL-17 reseptör antikordur (IL-17RA). Önerilen uygulama şekli; 0., 1. ve 2. haftalarda ve ardından her iki haftada bir subkutan yolla uygulanan 140 mg ya da 210 mg (>100 kg ise) dır. İlaç bazı hastalarda intihar düşüncesi ve eylemi ile ilişkilendirilmiştir ancak bu ilişkiye yönelik kesin kanıt saptanamamıştır (25, 45). AMAGINE-2 (n=1831) ve AMAGINE-3 (n=1881) klinik çalışmalarında hastalar 210 mg 2 haftada bir, 140 mg 2 haftada 1 ve ustekinumab 0., 4. ve her 12 haftada bir (hasta ≤ 100 kg ise 45 mg, >100 kg ise 90 mg) kullanmış ve plasebo grubu yer almıştır. Onikinci haftada PASI 75 oranları sıra ile %86, 67 ve 8 bulunmuştur. Brodalimumab kullanım dozu 140 mg olan hastaların ise, 12 hafta sonunda, %85'inde PASI 75 yanıtı gözlenmiştir. Hafif ve orta şiddetli kandida enfeksiyonlar brodalimumab grubunda, ustekinumab ve plasebo gruplarına göre yüksek oranda görülmüştür. Nötropeni gelişimi ustekinumab ve brodalimumab alanlarda benzer oranda ve plasebo grubuna göre yüksek saptanmıştır. Brodalimumab alan iki hastada suisid olmuştur (96, 97).

Bimekizumab: IL-17A ve IL-17F'nin monoklonal antikordur. Halen Kuzey Amerika, Avrupa Birliği'nin bazı ülkelerinde ve Birleşik Krallık'ta kullanımdadır. Her 4 haftada bir 320 mg subkutan yolla başlanır. 16 hafta sonra 8 haftada bir 320 mg devam edilir (98).

2.1.9.7.3. İnterlökin 23 İnhibitörleri

Ustekinumab: IL-12 ve IL-23'ü hedef alan insan kökenli monoklonal antikordur. Kiloya göre doz ayarlamak gerekir; ≤ 100 kg olan hastalarda 0., 4. hafta sonrasında her 12 haftada bir kez 45 mg subkutan yolla uygulanır. Ağırlığı 100 kg'dan fazla olan hastalara aynı rejimde 90 mg uygulanır. Ustekinumabın etkinliğinin uzun süre devam edebildiği gösterilmiştir (25, 45, 99). Konvansiyonel tedavilerden metotreksata iyi yanıt vermeyen hastalarla yapılan bir çalışmada metotreksatın birden kesilerek ustekinumaba başlanması ile dereceli azaltılarak başlanması arasında 12. hafta sonrası ilaca yanıt açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (100).

Diğer biyolojik ajanlar gibi immünomodülatör etki mekanizmasına sahip olduğundan ciddi enfeksiyon ya da malign hastalık gelişimi endişesi vardır. Ancak beş yıllık prospektif bir çalışmada ciddi enfeksiyon ya da malignite artışı ile ilişkilendirilmemiştir (101).

Çok nadir bazı yan etkiler bildirilmiş olup bunlar; geçici posterior lökoensefalopati sendromu, lenfomatoid ilaç erupsiyonu, nonenfeksiyöz pnömonidir (interstisyel pnömoni, eozinofilik pnömoni) (25, 45). Faz II ve faz III çalışmaları ve 5 yıllık takip sürecinde elde edilen verilerle ilaç, majör advers kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilmemiştir (101). Düşük oranda anti-ustekinumab antikor gelişebildiği görülmüş olup bu antikorların tedavi etkinliği üzerine etkisi kesin değildir (89).

Guselkumab: IL-23'ün p19 alt birimine bağlanan IgG yapıda insan kökenli antikordur. Önerilen doz şeması; 0., 4. haftalarda ardından her sekiz haftada bir 100 mg subkutan uygulama şeklindedir (25, 45). VOYAGE 1 (n=837) klinik çalışmasında etkinliği adalimumab ile kıyaslanmış, 16. haftada PASI 90 yanıtına ulaşan hasta oranları guselkumab için %73; adalimumab için %50 bulunmuştur. Ayrıca 48 hafta sonrasında guselkumabın etkinliğinin daha yüksek oranda devam ettiği saptanmıştır (102). Uzun dönem etkinliğinin sekukinumab ile karşılaştırıldığı ECLIPSE çalışmasında (n=1048) 48 hafta sonunda guselkumab kullanan hastaların %84'ü PASI 90 yanıtını korurken bu oran sekukinumab kullananlarda %70 bulunmuştur (103). Üst solunum yolu enfeksiyonları, tinea ve herpes virüs

enfeksiyonları, artralji, diyare ve gastroenterit guselkumabın en sık yan etkilerindendir (25, 45).

Tildrakizumab: IL-23'ün p19 alt birimine karşı insan kökenli IgG antikordur. Önerilen uygulama dozajı; 0. ve 4. haftalarda ardından her 12 haftada bir kez subkutan 100 mg uygulanmasıdır (25, 45).

Risankizumab: IL-23 ve IL-39'un ortak p19 alt birimini hedef alan antikordur. Subkutan yolla, 0., 4. ve sonrasında her 12 haftada bir 150 mg uygulanır (25, 45). UltIMMA-1 (n=506) ve UltIMMa-2 (n=491) Faz III çalışmalarında ustekinumaba göre etkinliği daha fazla bulunmuştur (104). IMMerge klinik çalışmasında sekukinumab ile uzun dönem etkinliği karşılaştırıldığında, sekukinumabın etkisinin hızlı başladığı ancak 16. haftada PASI 90 yanıtının risankizumabda %74, sekukinumabda %66 olduğu, etkinliğini koruma süresinin ise 52 hafta sonunda risankizumab verilen hastalarda fazla olduğu görülmüştür (105).

2.2. Sindekanlar

2.2.1. Sindekanların Yapısı ve Özellikleri

İnsanda hücre membranında yerleşimli, proteoglikan yapıda, dört adet sindekan (SDC) molekülü tanımlanmıştır. Bunlar; sindekan-1, 2, 3 ve 4 olarak isimlendirilen tip 1 transmembranal proteoglikanlardır. Eritrositler haricinde tüm çekirdekli hücreler yüzeylerinde en az bir tip sindekan molekülü taşır. Sindekan-1, lökositler ve birçok tip epitel hücresinde; sindekan-2 endotel ve fibroblastlarda; sindekan-3 nöral dokularda ve sindekan-4 pek çok dokuda baskın olan sindekanır. Proteoglikanlar, protein zincire kovalent bağlı en az bir glikozaminoglikan zincirinden oluşur. Bu moleküller yüksek düzeyde yapısal farklılık gösterebilir (10, 39, 106, 107). Sindekan-4 molekülü translasyon sonrası alternatif ayrılma sonucu, transmembranal ve sitoplazmik kısımları olmayan ekstraselüler ortamda çözülebilir formda da sentezlenebilir (108). Sindekan molekülleri glikozaminoglikan olarak ağırlıklı heparan sülfat zinciri taşırlar bu nedenle heparan sülfat preteoglikanlar (HSPG) olarak sınıflandırılırlar. Ancak sindekan-1 ve 3 kondroitin sülfat zinciri de içerir. Sindekan-1(35 kDa) ve sindekan-3(41 kDa), sindekan-2 (23 kDa) ve sindekan-4'e (22 kDa) göre daha büyük moleküllerdir (107).

Sindekanlar üç kısımdan oluşur. Bunlar; N-terminal polipeptit zincirinin olduğu ekstraselüler kısım (ectodomein), transmembranal kısım ve C-terminal polipeptit zincirinden oluşan sitoplazmik kısımdır (endodomein). Transmembranal ve sitoplazmik kısımlar, tüm sindekan ailesi içinde çoğunlukla ortak iken ekstraselüler kısım farklılıklar gösterir. Ekstraselüler N-terminal protein zincirine bağlı olan, çok sayıda glukozaminoglikan zinciri vardır (107). Sindekanların ekstraselüler kısımları matriks metalloproteinazlarına duyarlı aminoasit zincirleri içerir. Bu zincirler, enzim aktivitesiyle dökülerek ekstraselüler matrikste çözünebilir forma dönerler. Sindekanların dökülmesi eksternal uyaranlarla düzenlenir. Malign hastalıklar ve travmatik beyin hasarı durumlarında heparanaz-1 aktivitesi ile sindekan-1'de dökülme gösterilmiştir (109, 110). Kimyasallar ve artmış oksidatif stresin disfonksiyonel endotelial hücrelerde sindekan-4 dökülmesini indüklediği; bir antioksidan olan resveratrolun sindekan-4 dökülmesini baskıladığı gösterilmiştir (111). Sindekanların transmembranal kısımları, ekstraselüler kaynaklı sinyalin hücre içine iletimini sağlar, sindekan molekülü bir ligandla etkileştiğinde transmembranal kısım değişken düzeyde dimerizasyona uğrayarak, sitoplazmik kısmın oligomerik yapısını kontrol eder. Henüz sindekan moleküllerinin transmembranal kısımlarının üç boyutlu yapısı ve sitoplazmik kısmın oligomerik düzenini nasıl değiştirdiği üzerine kesin yanıt yoktur (112).

Sindekanların sitoplazmik bölümü, sindekan molekülleri arasında korunmuş ve sabit iki bölge olan C1 ve C2 (constant) ile sindekanlar arasında farklılık gösteren, değişken bölge olan V(variable) kısımlarından oluşur. Değişken kısımdaki tirozin ve lizin aminoasitleri sindekan spesifik sinyal iletiminde önemlidir (107). Memelilerde sindekan molekülünün V bölgesinin membran lipidlerine, fosfatidilinozitol-4, 5 bifosfata bağlandığı ve yapısal değişime uğradığı, nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMRS) ile gösterilmiştir. İnositid-sindekan kompleksinin hücre içi protein kinaz C'ye bağlanıp üçlü kompleks oluşturduğu ve protein kinaz C'nin kalıcı olarak aktifleştiği bu yolla hücre içi sinyal iletimi geliştiği düşünülmektedir (113, 114). Sindekan-4'ün C bölgesinin hücre içi bazı moleküllerle etkileşip GTPaz (guanozin trifosfataz) aktivitesini baskıladığı ve hücre içi aktin iskeletinin düzenlenmesinde rolü olduğu bilinmektedir (115).

2.2.2. Sindekanların Fonksiyonu ve Hastalıklarla İlişkisi

Sindekanların tanımlanan rolleri arasında; reseptör ya da ko-reseptör işlevi görerek hücre davranışını, hücre sinyal iletimini düzenlemesi ve ekstraselüler matriks ile iletişimde görevlerinin olması birinci sırada gelmektedir (10, 11, 39). Ekstraselüler alanda çözünebilir formda da olabilen sindekan-4, integrin reseptörleriyle etkileşerek hücreler arası adezyonda da etkinlik gösterir (116, 117). Sindekanlar sitoplazmadaki kalsiyum düzeyini kontrol eden geçici reseptör potansiyel katyon kanallarını da (TRPC) regüle ederek hücre içi kalsiyum düzeyi üzerinde etki gösterirler (118). Sindekanların doku rejenerasyonu ve anjiogenezdeki rolleri üzerine çalışmalar vardır (119, 120, 121, 122). Birçok hastalığın patogenezinde rol aldıkları düşünülmektedir (10, 13, 14, 16, 122). Virüsler ve patojen mikroorganizmaların konak hücre ile etkileşiminde aracı olduğu (11, 39, 123), kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogenezinde fonksiyonlarının olduğu (13, 123), kartilaj yıkımı ve sinovial inflamasyonda rolleri olduğuna (124, 199) dair çalışmalar vardır. Yakın zamanda sindekan-1'in gamma delta T $\gamma\delta$ 17 hücrelerinin homeostazındaki etkisi ve psoriasis benzeri deri inflamasyonu ile ilişkisi gösterilmiştir (125, 126). Ayrıca sindekanların kanser patogenezindeki anahtar rolleri son yıllarda birçok çalışmanın konusu olmuş (122, 123, 127, 128, 129, 130, 133), heparanaz aktivitesiyle dökülmüş sindekanların tümöral büyüme, neoanjiogenez ve metastazda önemli rolü olduğu ileri sürülmüştür (131). Sindekan-1'in nükleer translokasyonunun, fibrosarkom hücrelerinde proliferasyonu baskılandığı ve TGF- β yolunun ise aktive olduğu gösterilmiştir (132).

Sindekanların dökülmüş ekstraselüler kısımları çeşitli biyolojik fonksiyonlar gösterebilir. Örneğin; kendi transmembranal kısmı üzerine agonist ya da antagonist etki gösterebildiğini, sindekan-1 ve 4'ün dökülmüş kısımlarının osteoklast farklılaşmasını önlediğini, dökülmüş sindekan-4 moleküllerinin tübülointertisyel fibrozda rolü olduğunu, sindekan 1'in dökülen kısmının büyüme faktörlerinin etkisini inhibe ettiğini gösteren çalışmalar vardır. Ayrıca bu çözünebilir formların çeşitli hastalıklarda biomarker olabileceğine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda; sepsis, lösemi, çölyak hastalığı ya da sistemik skleroz için sindekan-1, kolon kanseri için sindekan-2, atopik dermatit için sindekan-4'ün biomarker olabileceği, sindekan-4'ün çözünebilir formunun kalp yetmezliğinde bir gösterge

olabileceği ayrıca demiyelinizan hastalık şiddeti ile beyin omurilik sıvısındaki sindekan-1 düzeyi arasında paralellik olduğu bildirilmiştir (12, 13, 16, 110, 123).



3. MATERİYAL ve METOD

“Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurul Başkanlığı’ndan 17.02.2021 tarihli ve 90 sayılı karar ile etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2021-8307 proje numarası ile desteklendi. Çalışmaya alınan katılımcıların onamları alındı.

Dosyaların Taranması ve Uygun Örneklem Seçimi

G Power analizinde $\alpha=0,05$ ve testin gücü %95 alınarak çalışmada gerekli örnek büyüklüğünün en az 37 olması gerektiği belirlenmiştir. Ancak olası risk de göz önüne alınarak ve güven aralığında kalınması planlanarak çalışma grubunun, 40 hasta ve 40 sağlıklı gönüllüden oluşturulması planlandı. Bu amaçla, 2021 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı kliniğine başvuran psoriasis tanısı ile takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hasta ve kontrol grubunun sayı, cinsiyet ve yaş bakımından benzer özelliklerde seçilmesi amaçlandı. Katılımcıların demografik verilerinin, boy, kilo ölçümü, aile öyküsü, ek hastalık, sigara alışkanlığı gibi özellikleri anamnezde sorgulanması, kan örneklerinin alınması ve detaylı cilt muayenesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde yapıldı. Hastalarda; boy, kilo, hastalığın başlama yaşı (erken başlangıç; ≤ 40 yaş, geç başlangıç; >40 yaş), süresi, artrit ve tırnak tutulumu, aile öyküsü, ek sistemik hastalık varlığı sorgulandı. Hasta grupta hastalığın şiddeti ve ayrıntılı deri muayenesi ile PASI skoru hesaplandı. PASI skoru ≤ 10 olanlar hafif şiddette psoriasis, >10 olanlar orta ve şiddetli psoriasis olarak değerlendirildi.

En az 8 saatlik açlık sonrası hasta ve kontrol gruplarından alınan periferik venöz kan örneklerinden rutin olarak ayrıntılı biyokimya, hemogram, CRP tetkikleri yapıldı. Bu tetkiklerin sonuçları hastaların dosyalarından kaydedildi. Sindekan-1 ve 4, TNF- α , IL-17A düzeyleri enzim bağılı immünosorbent deneyi (ELISA) yöntemiyle ölçüldü ve bu ölçüm Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak:

Psoriasis vulgaris hasta grubu seçiminde; 18 yaşından büyük, klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış; son 3 aydır psoriaze yönelik sistemik tedavi (sistemik retinoid, sistemik steroid, siklosporin, metotreksat, biyolojik ajan) ve fototerapi, son 1 aydır psoriaze yönelik topikal tedavi ve son 1 hafta içinde nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanımı olmayan; psoriasis dışında inflamatuvar hastalığı bulunmayan kişiler hasta grubuna dahil edildi. Emzirenler ve gebeler, son 2 hafta içerisinde yoğun akut egzersiz öyküsü olanlar, malign hastalığı, kronik böbrek hastalığı, otoimmün hastalığı, kalp yetmezliği ve aktif enfeksiyonu olanlar ve gönüllü olur formunu onaylamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubu; polikliniğe herhangi bir cilt problemi için başvuran, yapılan tetkikleri ve alınan anamnez sonucunda; herhangi bir inflamatuvar deri hastalığı ve sistemik hastalığı olmayan, 18 yaş ve üzeri sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu.

Numunelerin Alınışı ve Hazırlanması

Çalışmaya dahil edilen katılımcılardan alınan venöz kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine alındıktan sonra 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek serum kısmı elde edildi. Daha sonra numuneler Eppendorf tüplerine dört porsiyona ayrılarak -80°C'de çalışma gününe kadar saklandı.

Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

1. Derin dondurucu: Kirsch Bosch -80°C (Almanya)
2. Santrifüj cihazı: Nüve NF 1200 R model soğutmalı (Türkiye)
3. Santrifüj cihazı: Eppendorf 5415 R eppendorf (Almanya)
4. Otomatik pipetler: Eppendorf (Almanya), Gilson (Fransa)
5. ELISA plate yıkayıcı: Bio-tek marka ELx 50 model otomatik strip yıkayıcı (ABD)
6. ELISA okuyucu: Rayto RT-6000 Microplate Reader (Çin)
7. Vorteks cihazı: Nüve NM 100 (Türkiye)

Çalışma Prensibi

Serum Sindekan-1, Sindekan-4, IL-17A ve TNF- α seviyelerinin kantitatif ölçümleri ELISA yöntemi ile Elabscience marka ticari kitler kullanılarak yapıldı.

Kullanılan Reaktif Malzemeleri

1. Elabscience Human SDC1 (Syndecan-1) ELISA Kiti (USA)
(Catalog No: E-EL-H1298, Lot no: R937AGPJDJ)
2. Elabscience Human SDC4 (Syndecan-4) ELISA Kiti (USA)
(Catalog No: E-EL-H1682, Lot no: TTYJYVMDGE)
3. Elabscience Human IL-17A (Interleukin 17A) ELISA Kiti (USA)
(Catalog No: E-EL-H0105, Lot no: 9MXLGMQ3P1)
4. Elabscience Human TNF- α (Tumor Necrosis Factor Alpha) ELISA Kiti (USA) (Catalog No: E-EL-H0109, Lot no: UDVVL9L8KA)

İstatistiksel Analizler

Veriler IBM SPSS 18 istatistik paket programı (SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.) ile ünivesitemiz Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D.'nda analiz edildi ve değerlendirildi. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0,05$ ise anlamlı kabul edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesinde Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma; normal dağılım göstermeyen değişkenler için ortanca (çeyrekler arası aralık; ÇAA) olarak sunuldu. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren değişkenlerde Student t testi; normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise MannWhitney U testinden faydalanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. Sindekan-1, 4, IL-17A ve TNF- α 'nın birbirleri ve diğer değişkenler ile arasındaki doğrusal ilişkinin önemliliği Spearman korelasyon testi kullanılarak belirlendi. Serum sindekan-1 ve 4 düzeylerinin, psoriasis için bağımsız bir risk faktörü olup olmama durumu, lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik, Fiziksel ve Klinik Özellikleri

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları kliniğine Nisan 2021- Nisan 2022 tarihleri arasında başvurarak psoriasis tanısı alan, son 3 ay içinde sistemik tedavi ve fototerapi almayan, herhangi ek bir inflamatuvar hastalığı olmayan, 18 yaş ve üzerindeki 40 psoriasis hastası çalışmaya dahil edildi. Yine kliniğimize çeşitli nedenlerle başvuran 18 yaş ve üzerinde herhangi bir sistemik/inflamatuvar hastalığı olmayan gönüllü 40 kişi de kontrol grubuna alındı.

Hastaların 26'sı (%65) erkek; 14'ü (%35) kadın; kontrol grubunun ise 24'ü (%60) erkek, 16'sı (%40) kadındı. Hasta grubunun yaş ortalaması $45,48 \pm 16,15$ (18-73) iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $40,90 \pm 15,79$ (20-79) olarak hesaplandı. Her iki grup yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzer olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p değerleri sıra ile $p=0,22$; $p=0,67$). Hastalarda ortalama PASI değeri $12,33 \pm 7,62$; ortalama hastalık süresi $11,10 \pm 8,00$ yıl olarak bulundu. (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Psoriasis ve kontrol gruplarının cinsiyet ve yaş özellikleri

	Hasta (n:40)	Kontrol (n:40)	p
Erkek	%65 (26)	%60 (24)	0,670
Kadın	%35 (14)	%40 (16)	
Yaş (ortalama$\pm$ss)	$45,48 \pm 16,15$	$40,90 \pm 15,79$	0,220
PASI (ortalama$\pm$ss)	$12,33 \pm 7,62$	-	-
Hastalık süresi (ortalama$\pm$ss, yıl)	$11,10 \pm 8,00$	-	-

ss: Standart sapma

Psoriasis grubunda 30 (%75) hastada erken başlangıçlı (Tip 1; <40 yaş), 10 (%25) hastada geç başlangıçlı (Tip 2; ≥ 40 yaş) psoriasis vardı. PASI değerine göre hastalık şiddeti belirlenen hastaların 19'u (%47,5) hafif ($PASI \leq 10$), 21'i (%52,5) orta-şiddetli psoriasis ($PASI >10$) olarak değerlendirildi. Psoriasisle ilişkili en az bir tırnak bulgusu 14 (%35) hastada varken; 26 (%65) hastada tırnak tutulum bulgusu

yoktu. Hasta grubunda 4 (%10) kişide romatoloji kliniğince tanılanmış psoriatik artrit olduğu saptandı. Hastaların 37'si (%92,5) plak tip psoriasis, 2'si (%5) eritrodermik psoriasis, 1'i (%2,5) palmoplantar püstüler psoriasis kliniğine sahipti (Tablo 4.2).

Ailesinde psoriasis öyküsü olan hasta sayısı 17 (%42,5), aile öyküsü olmayan hasta sayısı 23 (%57,5) bulundu. Hasta grubunda 18 kişi (%45) aktif sigara içicisi iken, kontrol grubunda 9 kişi (%22,5) sigara içiyordu. Hasta grubunda sigara kullanımı, kontrole göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,033$). Hastaların 10'unda (%25) hipertansiyon, 7'sinde (%17,5) diabetes mellitus, 5 (%12,5) hastada hem diabetes mellitus hem de hipertansiyon vardı. Üç (%7,5) hastada depresyon, 2 hastada koroner arter hastalığı, 2 (%5) hastada hipotiroidi vardı; 25 (%62,5) hastada ek kronik hastalık öyküsü yoktu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Psoriasis hastalarındaki klinik ve demografik bulgular

Klinik ve demografik bulgular		n (%)	p
Hastalığın başlama yaşı	Erken başlangıç (Tip 1 < 40 yaş)	30(%75)	-
	Geç başlangıç (Tip 2 ≥ 40 yaş)	10(%25)	
Klinik Tip	Plak	37(%92,5)	
	Eritrodermik	2(%5)	
	Palmoplantar Püstüloz	1(%2,5)	
PASI skoru	Hafif (PASI ≤10)	19(%47,5)	-
	Orta-Şiddetli (PASI >10)	21(%52,5)	
Tırnak Tutulumu	Var	14(%35)	-
	Yok	26(%65)	
Psoriatik Artrit	Var	4(%10)	-
	Yok	36(%90)	
Aile Öyküsü	Var	17(%42,5)	-
	Yok	23(%57,5)	
Sigara Kullanımı	Var (n; Hasta/Kontrol)	18(%45,0) / 9(%22,5)	0,033
	Yok (n; Hasta/Kontrol)	22(%55,0) / 31(%77,5)	
Kronik Hastalık	Diabetes Mellitus	7(%17,5)	
	Hipertansiyon	10(%25)	
	Diabetes Mellitus ve Hipertansiyon	5(%12,5)	
	Depresyon	3(%7,5)	
	Hipotiroidi	2(%5)	
	Koroner Arter Hastalığı	2(%5)	

PASI: Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi

Hasta ve kontrol gruplarının boy ortalamaları sırasıyla $168,48 \pm 8,85$ ve $169,63 \pm 8,69$ bulundu. Kilonun ortanca değeri hastalarda 75,00(11,50); kontrol grubunda 71,00(12,00) idi. İki grup boy için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermezken, kilo hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,027$). VKİ ortanca değeri hastalarda 25,86(4,86), kontrollerde ise 24,36(4,64) bulundu. VKİ'nin de hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p=0,029$, Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarında boy, kilo ve VKİ

Parametreler	Hasta	Kontrol	p
Boy (ortalama $\pm$ ss, cm)	168,48 $\pm$ 8,85	169,63 $\pm$ 8,69	0,693
Kilo (kg)*	75,00(11,50)	71,00(12,00)	0,027
VKİ (kg/m ²)*	25,86(4,86)	24,36(4,64)	0,029

*Ortanca(ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık), VKİ: Vücut kitle indeksi

4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Kan Basıncı ve Laboratuvar Bulguları

Hasta ve kontrol grubu sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, CRP, AKŞ, kreatinin ve AST, ALT düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında sadece ALT düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü ($p= 0,022$). Hastaların kan basınçları, CRP, AKŞ ve kreatinin ortalama değerleri kontrol grubundan daha yüksekti ancak bu farkta istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Tablo 4.6).

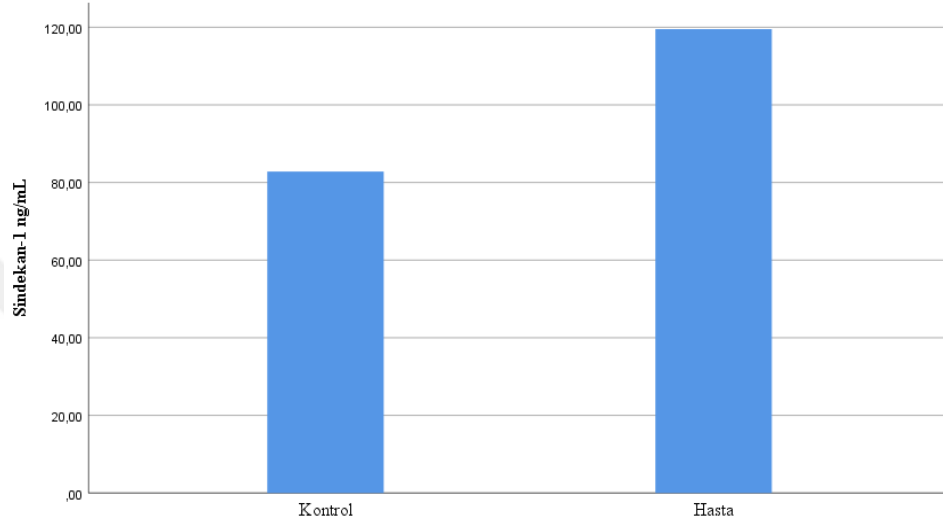
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının kan basıncı ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

Parametreler	Hasta	Kontrol	P
Sistolik kan basıncı(mmHg)	128,58 $\pm$ 13,56	124,88 $\pm$ 9,97	0,174
Diastolik kan basıncı(mmHg)	86,50(10,0)	85(11,50)	0,163
CRP (mg/L)	2,10(2,75)	1,37(2,07)	0,073
Kreatinin (mg/dL)	0,84 $\pm$ 0,19	0,81 $\pm$ 0,19	0,470
AKŞ (mg/dL)	96,50(18,75)	92,50(12,00)	0,108
AST (IU/L)	20,65 $\pm$ 5,72	20,75 $\pm$ 5,90	0,940
ALT (IU/L)	21,00(10,25)	19,50(9,75)	0,022

AKŞ: Açlık kan şekeri, CRP: C-reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

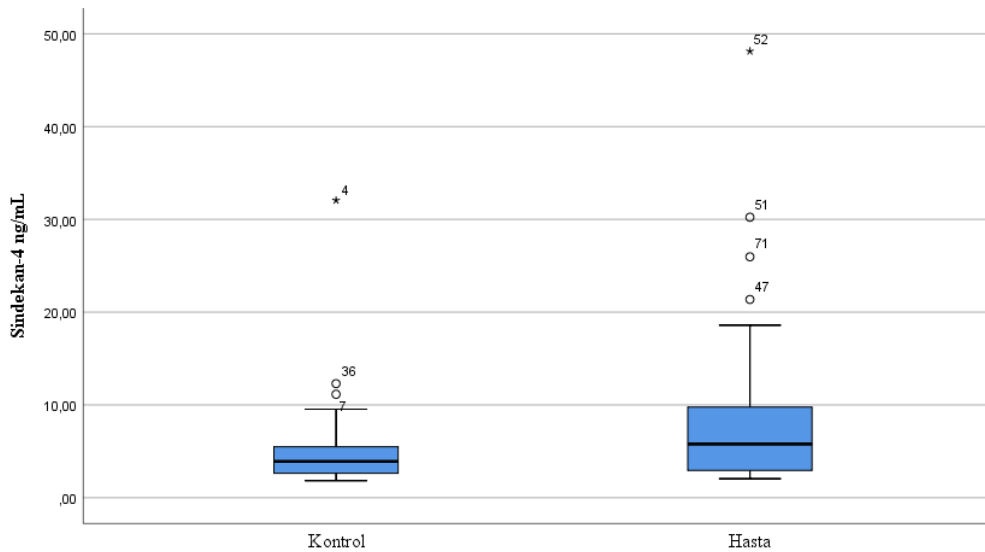
4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarında Serum Sindekan-1, 4, TNF- α ve IL-17A Düzeylerinin Karşılaştırılması

Sindekan-1'in hastalarda ortalama değeri $119,52 \pm 69,53$ iken kontrol grubunda $82,81 \pm 51,85$ bulundu ve sindekan-1 düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,011$, Şekil 4.1, Tablo 4.5).



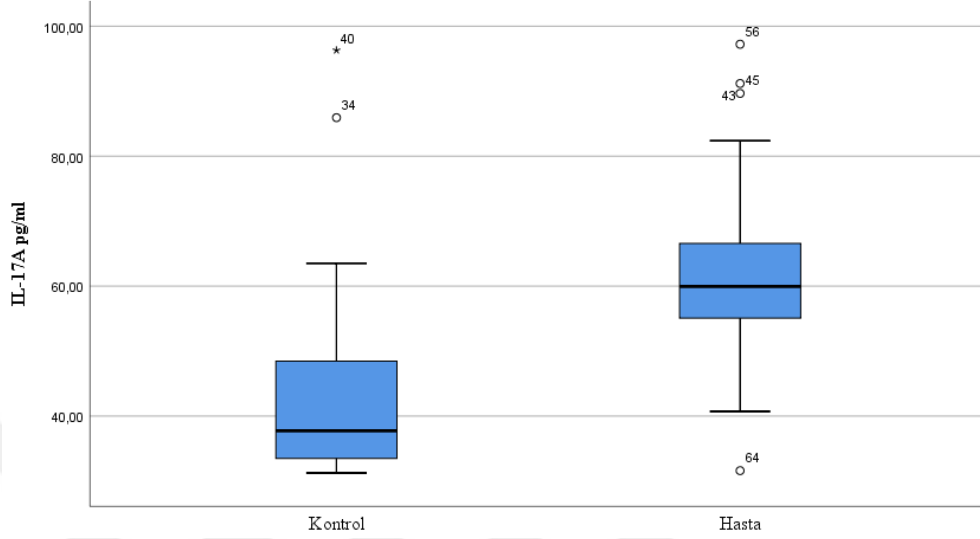
Şekil 4.1. Sindekan-1'in hasta ve kontrol gruplarında ortalaması

Sindekan-4'ün ortanca değeri hastalarda 5,78(7,09), kontrol grubunda 3,92(2,88) bulundu. Sindekan-4 iki grup arasında istatistiksel anlamlı düzeyde hasta grubunda daha yüksekti ($p=0,030$, Şekil 4.2, Tablo 4.5).



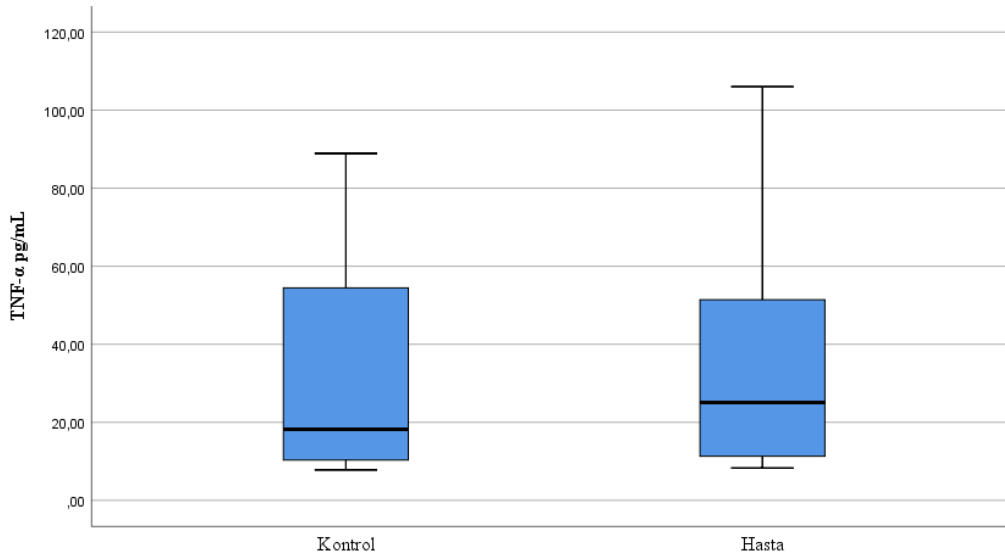
Şekil 4.2. Sindekan-4'ün hasta ve kontrol gruplarında dağılımı

IL-17A'nın ortanca değeri hasta grubunda 59,94(12,97); kontrol grubunda 37,74(15,10) saptanmış olup serum IL-17A düzeyi hasta grubunda anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p < 0,001$, Şekil 4.3, Tablo 4.5).



Şekil 4.3. IL-17A'nın hasta ve kontrol gruplarında dağılımı

Serum TNF- α düzeyinin ortanca değeri hasta grubunda 25,07(41,70); kontrol grubunda 18,21(48,51) bulundu. TNF- α 'nın ortalama ve ortanca değerlerinin hasta grubunda daha yüksek olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,444$, Şekil 4.4, Tablo 4.5).



Şekil 4.4. TNF- α 'nın hasta ve kontrol gruplarında dağılımı

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol gruplarında Sindekan-1, 4, IL-17A ve TNF- α 'nın karşılaştırılması

Parametre	Hasta	Kontrol	P
SDC-1 (ng/mL)	119,52 $\pm$ 69,53	82,81 $\pm$ 51,85	0,011
SDC-4 (ng/mL)	5,78(7,09)	3,92(2,88)	0,030
IL-17A (pg/mL)	59,94(12,97)	37,74(15,10)	<0,001
TNF- α (pg/mL)	25,07(41,70)	18,21(48,51)	0,444

SDC: Sindekan, TNF: Tümör nekroz faktör, IL: İnterlökin

4.4. Hasta Grubunda Yaş ile Sindekan-1, 4, IL-17A ve TNF- α Korelasyonu

Yaş ile sindekan-1, sindekan-4, IL-17A ve TNF- α arasında doğrusal, pozitif bir korelasyon saptandı (r sıra ile= 0,293, 0,204, 0,290, 0,253), (p sıra ile =0,004, 0,035, 0,005, 0,013) (Tablo 6). Ek olarak yaşı fazla olan hastaların, vücut ağırlığı, VKİ, sistolik ve diastolik kan basınçları, AKŞ, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin ve CRP değerleri anlamlı olarak yüksekti (r sıra ile= 0,504, 0,630, 0,753, 0,698, 0,385, 0,298, 0,358, 0,438), (p sıra ile = 0,000, 0,000, 0,000, 0,000, 0,000, 0,004, 0,001, 0,000).

Tablo 4.6. Yaş ile sindekan-1, 4, IL-17A, TNF- α korelasyonu

	Korelasyon katsayısı (r)	p
Sindekan-1 (ng/mL)	0,293	0,004
Sindekan-4 (ng/mL)	0,204	0,035
IL-17A (pg/mL)	0,290	0,005
TNF- α (pg/mL)	0,253	0,013

4.5. Sindekan-1, 4, TNF- α , IL-17A, PASI, Vücut Ağırlığı, VKİ, Hastalık Süresi, AKŞ ve CRP' nin İkili Korelasyonları

Sindekan-1 ile hastalık şiddetini değerlendirmede kullanılan PASI skoru arasında pozitif korelasyon bulundu (r=0,064, p=0,03). Yine sindekan-1'in; vücut ağırlığı, hastalık süresi ve CRP ile arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon vardı (r sıra ile=0,404, 0,377, 0,327), (p sıra ile = <0,001, 0,008, 0,002).

Sindekan-1 ile sindekan-4, IL-17A, TNF- α , VKİ ve AKŞ arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 4.7).

Sindekan-4 ile IL-17A arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0,265$, $p=0,009$). Bunun dışında diğer parametrelerle sindekan-4 arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.7).

TNF- α 'nın, IL-17A ve VKİ ile arasında pozitif korelasyon mevcuttu (r sıra ile $= 0,384, 0,234$), (p sıra ile $= <0,001, 0,020$) (Tablo 4.7).

IL-17A ile sindekan-4 ve IL-17A ile TNF- α düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (r sıra ile $=0,265, 0,384$), (p sıra ile $= 0,009, <0,001$). Bununla birlikte IL-17A ile vücut ağırlığı, VKİ ve CRP arasında da pozitif korelasyon vardı (r sıra ile $=0,276, 0,327, 0,245$), (p sıra ile $= 0,007, 0,002, 0,014$) (Tablo 4.7).

PASI ve sindekan-1 arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,301$, $p=0,03$). Yine PASI ile vücut ağırlığı arasında pozitif korelasyon vardı ($r=0,362$, $p=0,011$) (Tablo 4.7).

Vücut ağırlığı ile sindekan-1 ve IL-17A arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Ayrıca vücut ağırlığı ile hastalık süresi, AKŞ, CRP arasında da pozitif korelasyon vardı (r sıra ile $=0,351, 0,296, 0,340$), (p sıra ile $= 0,013, 0,004, 0,001$) (Tablo 4.7).

VKİ ile AKŞ ve CRP değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı (r sıra ile $= 0,323, 0,307$), (p sıra ile $= 0,002, 0,003$). Ayrıca AKŞ ile CRP arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,390$, $p=0,000$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Sindekan-1, 4, TNF- α , IL-17A, PASI, Vücut ağırlığı, VKİ, Hastalık süresi, AKŞ ve CRP' nin ikili korelasyon sonuçları

Parametre		SDC-4	TNF- α	IL-17A	PASI	Vücut ağırlığı	VKİ	Hastalık süresi	AKŞ	CRP
SDC-1	r	0,175	-0,06	0,116	0,301	0,404	0,064	0,377	0,133	0,327
	p	0,06	0,312	0,153	0,03	<0,001	0,286	0,008	0,065	0,002
SDC-4	r		0,005	0,265	0,069	0,47	0,084	0,103	0,096	0,027
	p		0,482	0,009	0,337	0,151	0,230	0,264	0,199	0,407
TNF- α	r			0,384	-0,176	0,125	0,234	-0,106	0,158	0,091
	p			<0,001	0,139	0,135	0,020	0,257	0,085	0,216
IL-17A	r				0,073	0,276	0,327	0,162	0,178	0,245
	p				0,328	0,007	0,002	0,158	0,056	0,014
PASI	r					0,362	0,105	0,197	0,01	0,213
	p					0,011	0,259	0,112	0,489	0,094
Vücut Ağırlığı	r						0,635	0,351	0,296	0,340
	p						0,000	0,013	0,004	0,001
VKİ	r							0,138	0,323	0,307
	p							0,197	0,002	0,003
Hastalık süresi	r								0,236	0,390
	p								0,072	0,006
AKŞ	r									0,390
	p									0,000

4.6. Tırnak Tutulumu Olan ve Olmayan Hastalarda Sindekan-1, 4, TNF- α , IL-17A, PASI, VKİ ve CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hastaların 14'ünde (%35) tırnak psoriasis mevcut olup, sindekan 1, 4, TNF- α , IL-17A, PASI, VKİ ve CRP düzeylerinden sadece PASI tırnak tutulumu olanlarda, olmayanlara göre daha yüksek saptandı (p=0,018, Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Tırnak tutulumu olan ve olmayan hastalarda Sindekan-1, 4, TNF- α , IL-17A, PASI, VKİ ve CRP düzeylerinin karşılaştırılması

Tırnak Tutulumu	SDC-1	SDC-4	IL-17A	TNF- α	PASI	VKİ	CRP
Var(n=14)	145,5 $\pm$ 80,1	6,7 $\pm$ 7,5	63,9 $\pm$ 16,9	12,9 $\pm$ 39,9	13,50 $\pm$ 13,0	25,8 $\pm$ 6,8	2,36 $\pm$ 3,9
Yok(n=26)	105,5 $\pm$ 59,6	3,9 $\pm$ 6,6	60,2 $\pm$ 10,9	32,5 $\pm$ 42,1	8,5 $\pm$ 10,0	25,9 $\pm$ 5,7	2 $\pm$ 2,2
p=	0,082	0,440	0,410	0,130	0,018	0,510	0,474

4.7. Psoriatik Artriti Olan ve Olmayan Hastalarda Sindekan-1, 4, TNF- α , IL-17A, PASI, VKİ ve CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hastaların 4'ünde (%10) psoriatik artrit mevcut olup artrit varlığı ile CRP, sindekan1, 4, TNF- α , IL-17A, PASI ve VKİ arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Psoriatik artriti olan ve olmayan hastalarda Sindekan-1, 4, TNF- α , IL-17A, PASI, VKİ ve CRP düzeylerinin karşılaştırılması

	Var (n=4)	Yok (n=36)	p
CRP (mg/L)	5,22 $\pm$ 4,00	3,42 $\pm$ 4,39	0,438
SDC-1 (ng/mL)	157,32 $\pm$ 106,79	115,32 $\pm$ 65,02	0,257
SDC-4 (ng/mL)	8,60 $\pm$ 9,22	5,78 $\pm$ 6,26	0,744
TNF- α (pg/mL)	25,46 $\pm$ 32,82	25,07 $\pm$ 43,70	0,445
IL-17A (ng/mL)	60,35 $\pm$ 12,53	25,07 $\pm$ 43,70	0,879
PASI	14,25 $\pm$ 6,85	12,11 $\pm$ 7,71	0,601
VKİ (kg/m ²)	26,07 $\pm$ 1,63	27,13 $\pm$ 5,83	0,724

4.8. Serum Sindekan-1 ve Sindekan-4 Düzeylerinin Psoriasis Hastalığı Gelişimindeki Rolünün Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

Sindekan-1 düzeyinin yüksek olmasının psoriasis için bir risk faktörü olabileceği anlamlı bulundu (OR; 1,01 %95 güven aralığı; 1,000-1,018, p=0,041, Tablo 4.10). Bunun sonucu olarak sindekan-1 düzeyinin 1 birim artması ile psoriasis gelişme riskinin 1,01 kat arttığı; yüzde olarak ifade edildiğinde ise sindekan -1 düzeyinin 1 birim artması ile psoriasis gelişim riskinin %1 arttırdığı sonucuna ulaşıldı.

Tablo 4.10. Psoriasis hastalarında serum Sindekan-1 ve Sindekan-4 düzeylerinin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Parametreler	B Katsayısı	Standart Hata	Wald	P	OR	%95 Güven aralığı	
						Alt sınır	Üst sınır
SDC-1	0.009	0.004	4.157	0.041	1.01	1.000	1.018
SDC-4	0.062	0.046	1.843	0.175	1.06	0.973	1.164
Model Sabiti	-1.281	0.515	6.179	0.013	0.28		

5. TARTIŞMA

Psoriasis yüksek prevalansı, kronik seyri ve komorbiditeleri nedeniyle dermatoloji pratiğinin en önemli hastalıklarından biridir ve psoriazisin, hastaların yaşam kalitesi üzerine derin etkileri vardır (17). Çalışmalarda kadın ve erkeklerde eşit oranda görüldüğü ve kadınlarda genelde daha erken yaşta başladığı bildirilmiştir (134, 135, 136, 137). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak psoriasis hasta grubunda kadın, erkek oranı yakındı. Psoriasis ve psoriatik artritli hastalarda aile öyküsünün değerlendirildiği bir çalışmada 1393 katılımcının %31,9'unun ailesinde psoriatik hastalığı olan en az bir kişi olduğu belirtilmiştir (142). Çalışmamızda hastaların %42,5'inde (n=17) pozitif aile öyküsü saptandı. Psoriazisin, hastaların yaklaşık %75'inde, 40 yaşından önce hastalık başladığı bilinmektedir (1). Bizim çalışmamızda da hastaların %75'inde, hastalık 40 yaşından önce başlamıştı. Erken başlangıçlı psoriastide (<40 yaş) aile öyküsü olma ihtimali daha yüksektir (138). Bizim çalışmamızda %42,5 (n=17) hastada aile öyküsü vardı ve bu 17 kişinin 13'ünde (%76) hastalık 40 yaşından önce başlamıştı. Bu bulgular psoriasis gelişiminde genetik faktörlerin önemli olduğunu ve özellikle erken başlangıçlı psoriastide aile öyküsü pozitifliği ve genetik yatkınlığın daha fazla olduğunu desteklemektedir.

Psoriasis, günlük pratikte çoğu zaman sınırlı vücut alanında ve hafif klinikle kendini gösterir ancak yaygın tutulumun olduğu hastalara da sık rastlanmaktadır. Hastalardaki klinik şiddetin PASI skoru ile değerlendirildiği literatür çalışmalarında hafif şiddetli psoriasis oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (139, 140). Augutin ve ark. çalışmalarında hastaların (n=1511) %51,2'sinin hafif, %48,8'inin ise orta ve şiddetli psoriazise sahip olduğunu belirtmişlerdir (141). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile benzer oranda hastaların %52,5'sinde orta ve şiddetli hastalık mevcuttu. Çalışmamızda orta ve şiddetli hastalık oranının literatür geneline göre fazla olmasının, ileri basamak tedavi kuruluşlarına daha yaygın tutulumu sahip hastaların başvurusu ve çalışmaya dahil edilen hasta sayısının nispeten az olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

146.934 psoriasis hastası ve 529.111 kontrolün dahil olduğu 25 çalışmayı değerlendiren bir meta-analizde, 3 çalışma dışında tüm çalışmalarda, psoriazisli

hastalarda sigara içiciliği anlamlı düzeyde yüksek ve hastalık şiddeti ile korele bulunmuştur (143). Gerdes ve ark.'nın çalışmasında psoriasis hastalarının %45,2'sinin kontrol grubunun ise %32,2'sinin aktif sigara içicisi olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada aşırı alkol tüketimi, hastaların %15,6'sında kontrol grubunun ise %5'inde görülmüş olup PASI skoru yüksek hastalarda bu alışkanlıkların görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur (144). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer oranda, hasta grubunun %45'inin, kontrol grubundan da %22,5'inin aktif sigara içicisi olduğu saptandı. Sigara içiciliği hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,033$). Literatürde, sigaranın vücutta inflamatuvar mediatörleri arttırdığı, serbest radikal ve oksidatif stres oluşumunu uyardığı, plazmadaki serbest antioksidanları azalttığı belirtilmektedir (145, 146). Bu etkiler nedeniyle sigara alışkanlığı olan hastalarda, hastalık daha şiddetli seyreliyor olabilir. Psoriaziste ayrıca anksiyete ve depresyon görülme oranı fazladır (13, 17). Sigara alışkanlığı konusundaki birçok çalışmada anksiyete ve depresyonun sigaraya başlama ya da tüketiminin arttırılmasına neden olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte sigara kullanımının depresyon ve anksiyeteye neden olabildiği de düşünülmektedir (147). Sonuç olarak psoriasis, sigara alışkanlığı ve psikiyatrik sorunlar birini etkileyen ve birbirlerine eşlik ettiğini sık gördüğümüz sağlık problemleri olarak karşımıza çıkabilmektedir.

Son yıllarda psoriazisle birlikte birçok sistemik hastalık sıklığının arttığına işaret eden çok sayıda epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Bu hastalıklar arasında obezite, metabolik sendrom, dislipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, depresyon ve anksiyete gibi hastalıklar sayılabilir (2, 3, 16, 148, 149, 150). Yaklaşık iki yüz bin katılımcının olduğu bir klinik çalışmada, psoriasisli hastalarda metabolik sendrom sıklığı normal popülasyona göre 2.9 kat daha fazla bulunmuş olup hipertansiyon ve dislipidemi görülme oranının da yine psoriasisli hastalarda daha fazla olduğu saptanmıştır (hasta ve kontrol gruplarında sırasıyla hipertansiyon için %35.6 ve %20.6, dislipidemi için %29.9 ve %17.1). Ayrıca bu çalışmada VKİ, psoriasis şiddeti ile korele bulunmuştur (148). Yine bir başka çalışmada psoriasis, psoriatik artrit, romatoid artrit ve kontrol grubu VKİ açısından karşılaştırılmış obez ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) olan hastaların oranı, bu gruplarda sırası ile %29, %37, %27 ve %18 olarak saptanmıştır (149). Çalışmamızda da hasta grubunda, vücut ağırlığı ve

VKİ'nin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ek olarak PASI ile vücut ağırlığı ve VKİ arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu veriler psoriasisli hastaların normal popülasyona göre obeziteye daha yatkın olduğunu ve VKİ yüksek olan hastalarda, eşlik eden bu komorbiditenin hastalığın şiddetini etkileyebileceğini desteklemektedir.

Sommer ve ark.'nın psoriatik hastalarda metabolik sendrom prevalansını incelendiği bir çalışmada hastaların (n=581) %21,9'unda, kontrol grubunun ise %10,2'sinde hipertansiyon olduğu görülmüştür (150). Yine başka bir çalışmada (n=12.502) psoriasisli hastaların %38,8'inde hipertansiyon olduğu belirtilmiştir (84). Çalışmamızda Sommer ve ark.'nın çalışmasındakine benzer oranda hasta grubunun %25'i, kontrol grubunun ise %10'unda hipertansiyon görüldü. Psoriasis ve hipertansiyonun birlikte görülme sıklığındaki artışın, hastalarda artan proinflatuvar mediatörlerin, hastalardaki yüksek dislipidemi ve sigara içiciliği oranının damar endotelinde hasara yol açmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Bir çalışmada şiddetli psoriazisi olan hastalarda diyabet insidansı 18,2 (yılda, her 1000 kişiye); hafif-orta şiddetli kliniği olan hastalarda 10,5 ve kontrol grubunda 5,39 bulunmuştur (151). Cohen ve ark., 16.851 psoriasis hastasının %13,8'inde 74.987 kontrolün de %5,4'ünde diyabet olduğunu belirtmişlerdir (152). Dowlatshahi ve ark. tarafından yapılan meta-analizde 401.703 psoriasis hastasında depresyon sıklığının 19% olduğu görülmüştür (153). Bizim çalışmamızda da 7 (%17,5) hastada diyabet, 5(%12,5) hastada hem diyabet hem hipertansiyon, 3 (%7,5) hastada depresyon ve 2 (%5) hastada koroner arter hastalığı olduğu görüldü. Bu bulgular; psoriasteste komorbiditelerin kliniğe eşlik ettiğini ve kronik bir hastalık olan psoriastesteki süregelen inflamasyonun bazı hastalıklara ortam hazırladığı görüşünü desteklemektedir.

Psoriasteste tırnak tutulumunun değerlendirildiği epidemiyolojik çalışmalarda, tırnak psoriazisi görülme sıklığı %10 ile %80 arasında değişkenlik göstermektedir. Hollanda'da yapılan bir çalışmada 1459 katılımcının %66'sı hayatının bir döneminde psoriastese bağlı tırnak tutulumu olduğunu belirtmiştir (70). Pourchot ve ark.'nın 313 psoriasisli çocukta yaptıkları çalışmada; 101(32.3%) hastada tırnak tutulumu saptamış olup bu oranın yaşla arttığı, infantların da %14.8'inde tırnak psoriazisi

olduğu belirtilmiştir (154). Soy ve ark.'nın çalışmalarında psoriatik artriti olan hastalarda (n=49), sadece cilt psoriazisi olan hastalara (n=40) göre çok daha yüksek oranda tırnak tutulumu olduğu bildirilmiştir (sırasıyla %91 ve %32) (71). Çalışmamızda hastaların %35'inde, literatür ile benzer olarak, psoriazise bağlı en az bir tırnak bulgusu vardı ve tırnak tutulumu ile PASI skoru arasında pozitif korelasyon görüldü. Bu durum hastalığın klinik şiddetinin artmasının tırnak tutulum oranını artırabileceğini desteklemektedir.

Toplam 976,408 psoriazis hastasının dahil olduğu 266 klinik çalışmayı birlikte değerlendiren sistematik bir incelemede tüm hastaların %19,7'sinde psoriatik artrit (PsA) olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre coğrafik bölgeler arası PsA prevalansında önemli düzeyde farklılıklar görülmüş, Türkiye'de yapılmış çalışmalarda PsA ortalama sıklığı 14.2% (8.6%-21.0%) bulunmuştur (156). Çalışmamızda 4 (%10) hastada psoriatik artrit saptandı. Bu oran daha önce ülkemizde yapılan çalışmalarla uyumludur ancak literatür genelinde bulunan ortalamadan daha düşük bulunmuştur. Bu durum nispeten vaka sayısının daha az olması ile ilişkili olabilir.

Psoriazis patogeneğinde TNF- α ve IL-23 ve Th17 aksı anahtar önem taşır. Deride TNF- α ; keratinositler, dentritik hücreler, doğal öldürücü T lenfositler, Th1, Th17 ve Th22 gibi birçok farklı hücre tarafından üretilir. TNF- α 'nın doğal bağışıklık hücrelerinin yanında kazanılmış bağışıklık hücrelerince de üretilmesi; bu sitokinin, lezyonların hem başlangıç fazında hem de kronik fazında rolü olabileceğini düşündürmektedir (157). Myeloid dentritik hücreler, olgunlaşarak TNF- α , IL-12 ve IL-23 üretmesi ile naif T hücrelere antijen sunup onların Th17/Tc17 ve Th1 yönünde farklılaşmasını sağlar. Th17 hücreler; IL-17, IL-22 gibi sitokinler salgılayarak keratinosit proliferasyonunu, onlardan antimikrobiyal peptitlerin salınımını uyarır. Keratinositler uyarıldıklarında antimikrobiyal peptitler, nötrofil kemotaksisinden sorumlu sitokinler ve lezyonlu derideki yeni damar oluşumunu uyaran VEGF salınımı yapar (7, 157, 158).

Birçok çalışmada serum TNF- α düzeyi psoriazisli hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (159, 160, 161, 162, 163). Japonya'da yapılan 122 hasta ve 78 kontrol grubunun olduğu bir çalışmada TNF- α düzeyi

hastalarda 19.6 ± 4.94 , kontrol grubunda 10.1 ± 2.34 ($p < 0.01$) olarak bulunmuş ve PASI ile TNF- α arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür ($r: 0.473$ $p=0.0001$) (164). Ancak psoriasisli hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı düzeyde serum TNF- α konsantrasyon farkının bulunmadığı çalışmalar da vardır (165, 166). TNF- α psoriasis patogenizinde önemli bir sitokin olup bu molekölü hedef alan tedavilerin, klinikte dramatik iyileşme sağlaması bunun göstergesidir. Çalışmamızda hasta grupta TNF- α düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Ancak her iki grup arasında TNF- α düzeyi için anlamlı fark olmaması ve PASI ile korelasyon saptanmaması; nispeten vaka sayısının az olması ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte Covid-19 salgın döneminde örnekler toplandığı için bazı deneklerde geçirilmiş enfeksiyona bağlı, inflamatuvar durumlarda serum düzeyi artan TNF- α yüksek bulunmuş olabilir.

Obez hastalarda serum TNF- α düzeyinin yükseldiğini bildiren çalışmalar vardır (167, 168). Bizim çalışmamızda da VKİ ile TNF- α arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu durum adipoz dokudaki makrofajlardan artmış TNF- α salınımı ile ilişkilendirilebilir. Obez hastalardaki yüksek TNF- α düzeyi, sistemik inflamasyon ve damar endotel disfonksiyonu ile de ilişkilendirilmiştir (169). Ayrıca TNF- α 'nın ateroskleroz gelişimi, miyokard iskemisi ve kalp yetmezliği patogeneğinde önemli rolü olduğu bilinmektedir (170). Bu bilgiler ışığında, psoriasisli hastalarda olan, kronik inflamasyon varlığı ve serum TNF- α yüksekliğinin de etkisi ile obezite, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların sık görülmesi rastlantısal değildir.

Literatürde psoriasis hastalarında serum TNF- α ve IL-17A düzeylerinin birlikte araştırıldığı çalışmalar vardır ancak bu çalışmaların bazılarında iki sitokin arasındaki korelasyon değerlendirilmemiştir (164, 171, 172). Arıcan ve ark., Kyriakou ve ark. ile Xuan ve ark.'nın çalışmalarında TNF- α düzeyi ile IL-17A arasında korelasyon bulunmamıştır (162, 173, 174). Yaptığımız çalışmada TNF- α düzeyi ile IL-17A arasında pozitif korelasyon bulundu. Bu korelasyonun, TNF- α 'nın naif T lenfositlerin IL-17A salgılayan Th17 lenfositlere dönüşümünde rolü olan mDH'lerin bol miktarda TNF- α üretmesi ve IL-17A salgılayan Th17 lenfositlerin aynı zamanda TNF- α salgılamasından ileri gelebileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde, psoriasis hastalarındaki serum IL-17A düzeyi ile ilgili çalışmaların sonuçlarında farklılıklar olduğu görüldü. Bazı çalışmalarda hasta

grubunda kontrollere göre serum IL-17A düzeyi anlamlı olarak yüksek iken (164, 175, 176, 177), bazı çalışmalarda iki grup arasında anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir (162, 174, 178). Bizim çalışmamızda; serum IL-17A ortanca değeri hasta grubunda 59,94(12,97); kontrol grubunda 37,74(15,10) saptandı ve birçok çalışmayla benzer olarak psoriasis hasta grubunda, serum IL-17A düzeyi, sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0,001$). Yılmaz ve ark.'nın çalışmasında hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir serum IL-17A farkı bulunmamış ancak PASI skoru 10 ve üzerinde olan hastalarda IL-17A'nın, 10'dan az olan hastalara göre belirgin yüksek olduğu ($p < 0,001$) ve püstüler psoriasis olan hastalarda, plak psoriasisine göre serum IL-17A düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir (178). Bizim çalışmamızda PASI ≥ 10 olan hasta oranı %52,5 iken Yılmaz ve ark.'nın çalışmasında %33' idi. Bizim çalışmamızda tek palmoplantar püstüler psoriasis hastası vardı ve bu hastanın serum IL-17A düzeyi 91,18 pg/mL olup hasta ortalamasının (61,54 pg/mL) çok üzerinde bulundu. Bu bulgular püstüler formlarda ve şiddetli plak psoriasisinde serum IL-17A düzeyinin daha yüksek olabileceğini bu kliniklere sahip hastaların Anti-IL-17 tedaviden daha fazla fayda görebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda serum IL-17A düzeyi ile PASI arasında Coimbra ve ark. ile Özer ve ark.'nın çalışmalarına benzer şekilde anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Yılmaz ve ark, Takahashi ve ark. ile Caproni ve ark. çalışmalarında IL-17A ile PASI arasında korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Ancak bu çalışmalarda hasta sayıları sırasıyla 70, 122, 60 iken bizim çalışmamızda daha az sayıda ($n=40$) hasta dahil edildi. Bu nedenle çalışmamızda korelasyon görülmemesinin nispeten vaka sayısının az olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Hastalıklar genellikle hücre düzeyindeki yapısal ve fonksiyonel bozukluklardan kaynaklanır. Hücrenin moleküler biyolojisi ve kimyasının daha net anlaşılması hastalıkların oluşumunu anlamada ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde önem arz eder. Çalışmamızda psoriasis hastalarında serum düzeyi ilk kez tarafımızca incelenen sindekan molekülleri, ilk 1989'da Saunders ve Ark. tarafından sindekan-1'in klonlanmasıyla üzerine çalışmaların başladığı ve son birkaç dekatta önemli birçok fonksiyonunun keşfedildiği hücre yüzey molekülleridir. Heparan sülfat glikozaminoglikan zincirleri içeren, transmembranal yerleşimli

proteoglikanlar olan sindekanların, ekstraselüler uyarılar için reseptör/ko-reseptör fonksiyonu gördüğü, sitokinlerle etkileştiği bilinmektedir (11, 39). Ayrıca tümör, enfeksiyon, inflamasyon ve endotel hasarı gibi durumlarda lökositlerden açığa çıkan heparanaz enzimi ile sindekanların hücre dışındaki kısmında bulunan heparansülfat zincirleri ayrılır böylece sindekan molekülleri matriks metalloproteinazlarına (MMP) duyarlı hale gelir. MMP enzimlerle sindekanların dış kısmı, ayrılarak ekstraselüler matrikse dökülür. Yakın zamanlı veriler heparanazla uyarılan sindekan-1'deki dökülmenin kanserler, viral enfeksiyonlar, septik ve travmatik durumlar ile inflamatuvar hastalıkların patogeneze ve seyrinde rolü olduğuna işaret etmektedir (12, 13, 14, 110).

Malign hastalıklar, sindekan moleküllerinin en çok incelendiği hastalıklardandır (133). Yapılan bir çalışma pankreatik duktal adenokarsinom hastalarında serum sindekan-1 düzeyinin kontrollere göre yüksek olduğu ve tümörün erken tanısında yeni bir serum belirteci olabileceği bildirilmiştir (179). Başka bir çalışmada hepatoselüler karsinom (HCC), siroz hasta grupları ile kontrol grubunda serum sindekan-1 düzeyi karşılaştırılmış olup siroz ve HCC hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Serum sindekan-1 düzeyi, HCC hastalarında, siroz olan hastalara göre yine anlamlı düzeyde yüksek saptanmış ve tümör evresiyle serum sindekan-1 düzeyi arasında korelasyon görülmüştür (127). Bir diğer çalışmada sindekan-1 serum düzeyi skuamöz hücreli ve non-skuamöz hücreli akciğer kanserlerinde incelenmiş olup hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek ve kanser evresiyle korele bulunmuştur. Bu çalışmada sindekan-1'in önemli bir hayatta kalım göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (128). Yine başka bir çalışmada meme kanserinde karsinom hücrelerinde yüksek sindekan-1 ekspresyonunun agresif tümör fenotipi ve kötü prognozla ilişkisi olabileceği gösterilmiştir (129). Sindekan-4 düzeyi de birçok kanserde incelenmiştir. Meme kanserinde, gliomada, melanomada, osteosarkomda, testiküler karsinomda, papiller tiroid karsinomunda, böbrek ve mesane kanserlerinde serum düzeyi kontrollere göre yüksek bulunmuşken; kolorektal karsinomda, nöroblastomda düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulunmuş (130).

Tümöral hastalıklar dışında birçok hastalıkta da sindekanların serum düzeyi incelenmiştir. Nelson ve ark. ile Steppan ve ark. tarafınca sepsiste serum sindekan-1

düzeyinin anlamlı düzeyde yükseldiği saptanmıştır (180, 181). Ciddi travmatik beyin hasarında, plazma sindekan-1 düzeyinin arttığı ve travmatik beyin hasarı ilişkili koagülopati riski ile bağlantısı olduğu Albert ve ark. tarafından gösterilmiştir (182). Bir başka çalışmada Hepatit-C virüsünün sebep olduğu karaciğer fibrozunun evresi için non-invaziv bir belirteç olabileceği sunulmuştur (183). Serum sindekan-1 düzeyinin kalp yetmezliğinde fibrozis parametreleriyle korele olduğu, miyokard infarktı sonrası kardiyak yeniden düzenlenmede serumda sindekan-1'in arttığı saptanmıştır (184, 185). Zhang ve ark. ile Çekiç ve ark., Crohn hastalığında; Seidel ve ark. Graft-Versus-Host Hastalığında serum sindekan-1 düzeyinin kontrollere göre anlamlı düzeyde yükseldiğini gösteren çalışmalar yapmışlardır (186, 187, 188). Minowa ve ark., Kim ve ark., Mosaad ve ark. sistemik lupus eritematozuslu hastalarda kontrollere göre serum sindekan-1 seviyesinin arttığını, aktif hastalık için bir belirteç olabileceğini sunmuşlardır (189, 190, 191). Sistemik sklerozda da kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek serum sindekan-1 düzeyi bulunmuştur (192).

Serum sindekan-4 düzeyi hemodiyaliz hastalarında yüksek bulunmuş ve kardiyovasküler mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (193). Luo ve ark. toplum kökenli pnömonide, serum sindekan-4 düzeyinin 6.68 ng/mL'nin altında olmasının mortalite riski ile ilişkisi olduğunu, sindekan-4'ün prognostik faktör olabileceğini belirtmişlerdir (194). Bielecka-Dabrowa ve ark. 2.3 ng·mL'nin üstündeki serum sindekan-4 düzeyinin, hipertansiyon hastalarında, kalp yetmezliği için güçlü bir belirteç olabileceğini söylemişlerdir (195). Nakao ve ark. çalışmalarında atopik dermatitli hastalarda, serum sindekan-4 düzeyini kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulmuş ve hastalık şiddeti, ekzama alanı ve kaşıntı vizüel analog skorlaması (VAS) ile korele olduğunu göstermiştir (196).

Yara iyileşmesi üzerine de sindekanların etkisini konu alan çalışmalar vardır. Elenius ve ark. sindekan-1'in aşırı üretildiği farelerde yara kapanmasının, reepitelizasyonun ve yara organizasyonunun geciktiğini saptamışlar ve dökülmüş sindekanların proteolitik aktiviteyi arttırıp yara iyileşmesi sırasında hücre proliferasyonunu azalttığı yorumunu getirmişlerdir (119). Götte ve ark., sindekan-1 baskılanmış farelerde göz küresinde oluşturulan travma sonrası, retinada artmış lökosit-endotel etkileşmesi ile korneada artmış anjiogenez olduğunu saptamışlar ve

sindekan-1'in lökosit aracılı inflamatuvar yanıtta negatif bir düzenleyici olduğu ve inflamasyonda patolojik lökosit-endotel etkileşmesini önlemede sindekan-1'in bir araç olabileceği yorumunda bulunmuşlardır (197). Echtermeyer ve ark., çalışmalarında sindekan-4'ü kodlayan gen bölgesi baskılanmış farelerin yaşamla bağdaştığını, makroskobik olarak normal olduğunu ancak bu farelerde yara iyileşmesinin normal gruba göre belirgin bozulduğunu, anjiogenez ve granülasyon dokusu oluşumunun azaldığını saptamışlardır (120). Vuong ve ark. yaptıkları çalışmada, insan umbilikal ven endotel hücrelerini (HUVECs) kültüre etmiş, siRNA (small interfering RNA) kullanılarak sindekan-4 transkripsiyonunu baskıladıklarında yara iyileşmesinin geciktiğini, proinflamatuvar sitokinlerle anjiogenetik mediatörlerin üretiminin arttığını görmüşlerdir (121). Bu çalışmalar ışığında sindekan-1 in yara iyileşmesinde inflamasyonu sınırlandırdığı, hem sindekan-1' in hem de sindekan-4 'ün iyi bir yara iyileşmesinde önemli rolü olduğu çıkarımı yapılabilir.

Th17 hücreleri bazı immün aracılı hastalıkların patogenezinde önemli rol oynar. Bu hastalıklar arasında psoriasis, romatoid artrit, multipl skleroz, inflamatuvar barsak hastalıkları ve astım yer alır (198). Bu hastalıkların da gelişiminde sindekan moleküllerinin rolünün incelendiği çalışmalar vardır. Bir çalışmada romatoid artrit (RA) patogenezinde anahtar hücreler olan romatoid artrit fibroblast benzeri sinoviositler (RA-FLSs), normal FLSs ile karşılaştırılmış; hücrelerin yüzeyindeki sindekan-4'lerin miktarı, reaktif oksijen radikali oluşumu, inflamasyon düzeyi RA-FLSs de daha fazla, apoptoz ise bu hücrelerde daha az bulunmuştur. Sindekan-4 ekspresyonu shRNA (short hairpin RNA) aracılığıyla baskılandığında, RA-FLSs hücrelerde reaktif oksijen radikali oluşumu ve inflamasyon belirgin azalmış, apoptoz ise artmış olarak bulunmuştur. Sonuç olarak sindekan-4'ün RA patogenezinde önemli rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir (199). Yine RA hastalarında serum sindekan-4 düzeyi incelenmiş; osteoartritli hastalar ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ve hastalık şiddeti ile serum sindekan-4 düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (200). Çekiç ve ark. tarafından yapılan Crohn hastalığında serum sindekan-1 düzeyinin incelendiği çalışmada, hastalarda kontrol grubuna göre; hastalığı aktif olanlarda da remisyonadaki hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek serum sindekan-1 düzeyi bulmuşlardır. Ek olarak hastalık

aktivitesinin değerlendiren CRP ve Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) ile sindekan-1 düzeyi arasında korelasyon saptamışlardır (187).

Jaiswal ve ark., bir proinflamatuvar sitokin olan IL-17'nin aşırı üretiminin psoriasis, multipl skleroz, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve sistemik lupus eritematozus gibi inflamatuvar hastalıkların gelişiminde rolü olmasından yola çıkarak; IL-17'nin önemli kaynaklarından olan natural killer T (NKT) ve T lenfositlerin bir alt tipi; T γ δ 17 lenfositlerin üzerindeki sindekan-1 ekspresyonu ile ilgili yaptıkları çalışmada; normal fareler ile sindekan-1 defektif fareler karşılaştırılmış, NKT ve T γ δ 17 lenfositlerin yüzeyinde sindekan-1 bulunduğunu ve sindekan-1 baskılanmış farelerde bu hücrelerin timus, lenf nodları, karaciğer, barsaklar, deri ve akciğerlerde sayılarının arttığını; bu durumun da IL-17 miktarında artışa neden olduğunu belirtmişlerdir. Sindekan-1'in bu hücrelerin ve IL-17'nin homeostazı üzerine negatif regülatör olduğu tezini ortaya koymuşlardır (125). Bir deneysel çalışmada öncelikle fare timus, lenf nodları ve dermiste IL-17 sentezleyen T γ δ 17 lenfositlerle IL-17 negatif γ δ T lenfositler, yüzeylerindeki sindekan-1 ekspresyonu açısından karşılaştırılmış. Timus ve lenf nodlarındaki IL-17+ T γ δ 17 lenfositlerin büyük çoğunluğunda, dermistekilerinde yaklaşık yarısında sindekan-1 eksprese edildiği görülmüş ancak IL-17 negatif γ δ T lenfositlerin ise çok az bir kısmında sindekan-1 ekspresyonu olduğu saptanmıştır. Sindekan-1 baskılanmış farelerle, normal suşları karşılaştırmış ve sindekan-1 baskılanmış farelerde γ δ T lenfositlerin, timus, lenf nodu ve dermiste sayıca anlamlı düzeyde arttığını göstermişlerdir. Sindekan-1'in daha çok IL-17 salgılayan T γ δ 17 lenfositlerin yüzeyinde yer almasından yola çıkarak, çalışmalarını artan hücrelerin hangi T γ δ 17 alt tipi olduğu yönünde ilerletmişler ve özellikle IL-17 salgılayan T γ δ 17 lenfositlerin arttığını fark etmişlerdir. IL-17 psoriasis gelişiminde anahtar bir sitokin olduğundan, yaptıkları bu çalışmada sindekan defektinin imikimod ile uyarılan psoriasis gelişiminde nasıl bir yanıt oluşturacağını da araştırmışlardır. İmikimod uygulanan sindekan-1 defektif farelerde T γ δ 17 lenfosit oluşumu, kontrollere göre yüksek bulunmuş, defektif farelerde gelişen dermatitte deri kalınlığı ve kulak kalınlığı hem sindekan normal farelere göre hem de plasebo uygulanan sindekan defektif farelere göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Yüzeyinde sindekan-1 eksprese etmeyen Th17 hücrelerinin sayısı bakımından normal ve sindekan defektif fare grubunda

anlamli fark görülmemiştir (126). Bu  alışma, T  17 lenfositlerin düzenlenmesi, bu hücrelerden IL-17 salınımı üzerine sindekan-1'in anlamli bir etkisinin olduğunu göstermektedir. T  17 lenfositlerin proliferasyonunu sağlayan sinyal iletiminde sindekan-1'in negatif regülatör olduğu anlaşılmaktadır.

Davor ve ark.  alışmalarında normal deride sindekan-1'in epidermisin tüm katlarında, en çok da suprabazal hücrelerde (granüler ve spinöz tabaka) eksprese olduğunu; psoriatik deride ise en yüksek ekspresyonun proliferen olan bazal ve suprabazal hücrelerde olduğunu, normal epidermisten farklı olarak spinöz ve korneal tabakalarda ekspresyonun kaybolduğunu göstermişlerdir (201). Koliakou ve ark. tarafından sindekan-1 ve sindekan-4' n normal ve psoriatik epidermis hücrelerinde dağılımının incelendiği, patogenezi ile olası ilişkilerinin araştırıldığı, doku düzeyinde bir çalışma bulunmaktadır. Bu  alışmada, Davor ve ark.  alışmalarındaki benzer olarak, sağlıklı cilt epidermisinde sindekan-1'in tüm tabakalarda en fazla da spinöz ve granüler tabakalarda hücre membranında, interselüler bağlantılarda, en az ise bazal keratinositlerin sitoplazmasında eksprese olduğu; psoriatik epidermiste, normal deriden farklı olarak, bazal tabakada, rete s rtlarındaki keratinositlerde daha yoğun eksprese olduğu saptanmıştır. Sindekan-4' n sağlıklı epidermiste özellikle bazal ve spinöz tabakalarda hücre periferi ve stoplazmasında yerleşimli olduğu; psoriatik deride ise tüm katmanlarda görünmediği, tamamen kaybolduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmada psoriatik keratinositlerdeki sindekan-1 ve 4' n gen transkripsiyonu değerlendirilmiş ve sindekan-1 transkripsiyonunda normal ve lezyonlu derideki keratinositler arasında anlamli fark yokken, sindekan-4 transkripsiyonunun psoriatik keratinositlerde belirgin düştüğü saptanmıştır. Psoriatik lezyonlu tam kat epidermiste, anti-TNF-  ve anti-IL-17 biyolojik ajanları içeren jelatin bazlı taşıyıcılar uygulanmış, sindekan-1 ekspresyonunun bu uygulama sonrası psoriatik epidermiste tama yakın kaybolduğu g r lm ştir. Normalde psoriatik deride kaybolmuş olan sindekan-4 ekspresyonunda ise bir değişiklik olmamıştır. Yaptıkları bu uygulama sonucu psoriatik epidermiste kalınlığın azalmış olması ile bu yöntemin olası tedavi modalitesi olabileceğini de düşünmüşlerdir (202). Koliakou ve ark.'nın çalışması göstermektedir ki; psoriatik deride sindekan-1 ve sindekan-4  n dağılımı, bu moleküllerin sentezinde sağlıklı deriye göre farklılıklar vardır. Lezyonlu deriye tedavide kullanılan ajanlarla müdahale edildiğinde sindekan-1 ekspresyonunun

belirgin azaldığı da saptanmıştır. Tüm bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde; sindekanların sadece inflamatuvar hücrelerin yüzeyindeki etkinlikleri aracılığıyla değil, lezyonlu deride keratinositlerdeki varlıklarıyla da psoriasis patogenezinde rolleri olduğu anlaşılmaktadır. Çalışmamızda serum IL-17A ile sindekan-4 düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Bilindiği üzere IL-17A, lezyonlu deride keratinosit proliferasyonunu uyaran ana sitokinlerdendir. Koliakou ve ark. normal deride keratinositlerin yüzeyinde sindekan-4 olduğunu ancak lezyonlu epidermiste gözlenmediğini belirtmişlerdir (202). Bu durum; IL-17A'nın etkisini göstermede sindekan-4'ün aracı olabileceğini ve IL-17A etkisiyle sindekan-4 de dökülmenin artabileceğini düşündürmektedir.

Bir çalışmada sindekan-1 defektif farelerin yüksek kalorili diyetle rağmen anlamlı düzeyde kilo kaybettiği görülmüştür (203). Yine başka bir çalışmada tip 2 diyabetin gelişmesinden önce inflamasyon ve endotelial disfonksiyonun başlamasından ve sindekanların, nötrofillerin damar duvarına tutunmasında rolü olmasından yola çıkılarak, tip 2 diyabeti olan hastalarda nötrofil yüzeyindeki sindekan-1 molekülleri incelenmiş; diyabetik hastalarda nötrofillerin yüzeyinde kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek sindekan-1 ekspresyonu bulunmuş ayrıca obez hastalarda bu ekspresyon oranının normal kilolu hastalara göre yine anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır (204). Çalışmamızda serum sindekan-1 düzeyi ile vücut ağırlığı arasında pozitif korelasyon bulundu. Bu durum psoriasisde obezite gibi komorbiditelerin oluşumunda sindekan-1'in de rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Eldeki veriler, sindekanların inflamatuvar süreçlerde rol aldığını ve inflamasyon alanı genişledikçe ekstraselüler matrikse dökülmenin artacağı için hastalık şiddeti arttıkça, serumda saptanan sindekan düzeyinin artacağını düşündürmektedir. Serumda ölçülen sindekan molekülleri, dokuda hücre yüzeyinden ekstraselüler matrikse dökülüp çözünebilir hale gelen sindekanların ekstraselüler kısımlarının yansımasıdır. Sindekan dökülmesi, hücre yüzeyindeki bu moleküllerin işlevli hale gelmesi ile ilişkilidir. Bu dökülmüş sindekanlar hem ekstraselüler ortamdaki mediatörlerle etkileşir hem de reseptörleri üzerine etki gösterir. Birçok çalışmada; inflamatuvar, neoplazik, enfektif ve travmatik süreçlerde serum sindekan düzeylerinin arttığı ve serum düzeyinin, kliniğin şiddetiyle ilişkili olduğu

gösterilmiştir. İnflamatuvar bir hastalık olan psoriaziste de serum sindekan-1 ve 4 düzeylerinin artışı ve sindekan-1 düzeyinin hastalık şiddetiyle korele olması anlamlıdır. Yaptığımız çalışma da sindekanların psoriazis patogenezinde rolü olduğunu desteklemektedir. Ancak çalışmalar göstermektedir ki; sindekanların etkileri bulundukları doku, hücre tipi, fizyolojik durum ve uyaran liganta göre farklılık göstermektedir. Örneğin; Jaiswal ve ark. (2018) sindekan-1'in T hücre yanıtında ve IL-17 oluşumunda negatif düzenleyici etkisi olduğunu, sindekan-1 susturulmuş farelerde imikimoda normal kontrollere göre daha şiddetli psoriaziform dermatit yanıtı geliştiğini göstermişken, Koliakou ve ark. (2022) psoriatik epidermiste sindekan-1'in; proliferasyonun ve inflamatuvar sitokin salınımının arttığı bazal keratinositlerde sayıca belirgin fazlalaştığını, sindekan-4'ün ise kaybolduğunu belirtmişler ayrıca tedavide kullanılan ajanlarla müdahale ettiklerinde bazal tabakadaki sindekan-1'lerin de kaybolduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle sindekanların psoriaziste net bir şekilde proinflamatuvar ya da antiinflamatuvar etkiye sahip olup olmadığı ve etyopatogeneizde aldıkları kesin rol ancak ileri moleküler çalışmalarla daha net aydınlatılabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Çalışmamız psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrollerin serumlarındaki sindekan-1, sindekan-4, TNF- α ve IL-17A düzeylerinin değerlendirildiği ve esas olarak sindekan moleküllerinin psoriasis hastalığıyla ilişkisi olup olmadığının araştırıldığı özgün bir çalışmadır.
- Hastalarda, serum sindekan-1, sindekan-4 ve IL 17-A düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Ayrıca serum sindekan-1 düzeyi ile hastalığın şiddetini değerlendiren PASI skoru ve inflamatuvar bir belirteç olan CRP arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü. Serum sindekan-4 düzeyi ile IL-17A düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Yapılan lojistik regresyon analizinde serum sindekan-1 düzeyindeki artışın psoriasis için bağımsız bir risk faktörü olabileceği sonucuna ulaşıldı. IL17-A ile CRP arasında pozitif korelasyon görüldü. TNF- α düzeyi hasta grupta kontrollere göre yüksek saptandı ve TNF- α ile IL-17A arasında da pozitif korelasyon saptandı.
- Bu sonuçlar, sindekan-1 ve 4'ün psoriasis patogenezinde sitokinler aracılığıyla olan sinyal iletiminde rol oynayabileceğini etyopatogeneizde özellikle inflamatuvar süreçte görev alabileceğini düşündürmektedir. Sindekan molekülleri, ileride yeni bir tedavi yöntemi için hedef moleküller olabilir.
- Tırnak tutulumu olan hastaların hastaların PASI skoru olmayanlara göre daha yüksek saptandı. Bu durum hastalığın klinik şiddetinin artmasının tırnak tutulum oranını artırabileceğini desteklemektedir.
- Günümüzden birkaç dekat öncesinde sadece keratinosit hiperproliferasyonunun patogeneizde sorumlu tutulduğu ve sadece cildi etkilediği düşünülen psoriasisın, bugün pek çok yeni yöntem sayesinde doğal ve kazanılmış immün yanıtın sürekli etkileşimde olduğu, karmaşık bir immünolojik patogeneze sahip olduğu bilinmektedir. Geçmişe göre, eldeki yeni veriler sayesinde hastalara hedefe yönelik daha güvenli ve etkili tedaviler uygulanabilmektedir. Ancak insan bedeninin fizyolojisi, hastalıkların oluşumunu anlama ve yeni tedavi yöntemleri geliştirmede tıp biliminin hiçbir zaman nihai hedefe ulaştığı söylenemez.

Çalışmamızda esas olarak konu aldığımız sindekan moleküllerinin, pek çok patolojik süreçte rol alması, aktivitelerinin baskılanması ya da uyarılması ile önemli klinik ve biyolojik yanıtlar alınması nedeniyle önemli hedef moleküller olabileceğini düşünüyoruz.

- Ayrıca bu moleküllerin psoriasis patogenezindeki rollerinin anlaşılması benzer immünolojik mekanizmaların etyopatogenezinde rol oynadığı hastalıkları aydınlatmaya da katkısı olabilir. Vücutta neredeyse tüm hücrelerde olup çok çeşitli işlevleri olan bu moleküllerin hastalıkların patogenezinde kesin olarak nasıl rol aldığı ve bu moleküller hedef alındığında vücutta nasıl bir etki ile karşılaşılacağı konusu, akla gelen ilk sorulardandır. Bu nedenle bu konuda daha ileri klinik çalışmalar gerekmektedir.

ÖZET

Psoriasis Hastalarında Sindekan-1, Sindekan-4, TNF-alfa ve IL-17A Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Psoriasis, sistemik birçok komorbiditenin eşlik edebildiği, kronik bir cilt hastalığıdır. Nadir görülen eritrodermik ve püstüler formları olmakla birlikte en sık görülen tipi eritemli, skuamlı papül ve plaklarla karakterize kronik plak psoriasisidir. Hücre zarında reseptör ve ko-reseptör fonksiyonları olan proteoglikan yapıdaki sindekan moleküllerinin çeşitli hastalıklardaki rolleri üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Literatürde, psoriasisli hastalarda serum sindekan-1 ve 4 düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmaya tarafımızca rastlanmamıştır.

Bu çalışmada; inflamatuvar bir hastalık olan psoriasteste, hastaların serumlarındaki sindekan-1 ve 4 düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve hastaların demografik, fiziksel ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ile serum sindekan-1, sindekan-4, TNF- α ve IL-17A düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı. Bu amaçla 40 psoriasis hastası ve 40 sağlıklı kişi çalışmaya dahil edildi. Hastaların anamnezleri ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Hasta ve kontrol gruplarında serum sindekan-1, sindekan-4, TNF- α ve IL-17A düzeyleri ELISA yöntemiyle çalışıldı. Elde edilen veriler, SPSS 18 programı ile analiz edildi.

Çalışmanın sonuçlarında; serum TNF- α ortanca değeri hastalarda 25,07(41,70), kontrol grubunda 18,21(48,51) saptandı ($p=0,444$), serum IL-17A ortanca değeri hasta grubunda 59,94(12,97), kontrol grubunda 37,74(15,10) bulundu ($p<0,001$). Sindekan-1 ve sindekan-4 düzeylerinin, hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (sırasıyla hasta ve kontrol gruplarında sindekan-1 için $119,52 \pm 69,53$ ve $77,47 \pm 39,83$ $p=0,011$; sindekan-4 için $5,78 (7,09)$ ve $3,92 (2,88)$ $p=0,030$). Sindekan-1 düzeyinin PASI skoru ve CRP ile pozitif korele olduğu görüldü ($r=0,301$, $p=0,03$; $r=0,327$, $p=0,002$). Yapılan lojistik regresyon analizinde sindekan-1'in hastalığın gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlendi (OR; 1,01 %95 güven aralığı; 1,000-1,018, $p=0,041$).

Sonuç olarak çalışmamız psoriasis patogenezinde sindekan moleküllerinin rolü olabileceği görüşünü desteklemektedir. Ayrıca bu moleküllerin, psoriasteste bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği ve yeni bir tedavi hedefi olabileceği düşünülmüştür. Gelecekte psoriasisde sindekanların rolünün değerlendirildiği daha geniş çaplı ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Psoriasis, Sindekan-1, Sindekan-4, IL-17A, TNF- α

ABSTRACT

The Assessment of Syndecan-1, Syndecan-4, TNF- α and IL-17A Levels in Patients with Psoriasis

Psoriasis is a chronic skin disease, which might be accompanied by many comorbidities. Although there are rare erythrodermic and pustular forms, the most common type is chronic plaque psoriasis, which is characterized by erythematous, scaly papules and plaques. Many studies have been conducted on the roles of syndecan molecules in proteoglycan structure, which have receptor and co-receptor functions in the cell membrane and function in pathological processes, in various diseases. To our knowledge, there is no study in the literature evaluating serum syndecan-1 and 4 levels in patients with psoriasis.

In this study, It was aimed to compare the levels of syndecan-1 and 4 in the serum of the psoriatic patients with healthy controls and to examine the relationship between the demographic, physical and clinical properties of the patients and serum syndecan-1, syndecan -4, TNF- α and IL-17A levels. For this purpose, 40 psoriasis patients and 40 healthy people were included in the study. The anamnesis and physical examination findings of the patients were recorded. Serum syndecan-1, syndecan-4, TNF- α and IL-17A levels were studied by ELISA method in patient and control groups. Obtained data were analyzed with SPSS 18 program.

Results of our study are; median serum TNF- α values were 25,07(41,70) and 18,21(48,51) in patients and controls, respectively ($p=0,444$). Median serum IL-17A levels were 59,94(12,97) and 37,74(15,10) in patient and in control groups respectively ($p<0,001$). Serum syndecan-1 and syndecan-4 levels were significantly higher in psoriatic patients than in healthy controls (syndecan-1 $119,52\pm69,53$ vs $77,47\pm39,83$ $p=0,011$; syndecan-4 $5,78(7,09)$ vs $3,92(2,88)$ $p=0,030$). Also it was seen syndecan-1 levels were positively correlated with PASI score which indicates disease severity and C- Reactive Protein ($r=0,301$; $p=0,03$ and $r=0,327$; $p=0,002$). In the logistic regression analysis, syndecan-1 was determined to be an independent risk factor for the development of the disease (OR; 1.01%, 95% confidence interval; 1,000-1.018, $p=0.041$).

In conclusion, our study supports that syndecan molecules may have a role in the pathogenesis of psoriasis. In addition, it is thought that these molecules could be used as a biomarker in psoriasis and could be a new treatment target. In the future, further studies are needed to evaluate the role of syndecans in psoriasis.

Keywords: Psoriasis, Syndecan-1, Syndecan-4, IL-17A, TNF- α

KAYNAKLAR

1. Van de Kerkhof P, Nestle F. Psoriasis. In: *Dermatology*. Bologna J, Schaffer J, Cerroni L, Eds. 4th ed. California: Elsevier Ltd; 2018. p.138–60.
2. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *J Dermatol*. 2021 Jun;48(6):732-740.
3. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):377-390.
4. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis-recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53(1): 94-100.
5. Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *Br J Dermatol* 2018; 178:854.
6. Gülekon A. Psöriasis ve benzeri dermatozlar. In: *Dermatoloji*. Tüzün Y, Gürer MA, Serveroğlu S, Sungur O, Aksungur LA, editörler. 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi 2008;745-60.
7. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 23;20(6):1475.
8. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet*. 2021 Apr 3;397(10281):1301-1315.
9. Uings IJ, Farrow SN. Cell receptors and cell signalling. *Mol Pathol*. 2000 Dec;53(6):295-9.
10. Kirkpatrick, Catherine A. and Scott B. Selleck. Heparan sulfate proteoglycans at a glance." *Journal of cell science* 120.11 (2007): 1829-1832.
11. Stepp MA, Pal-Ghosh S, Tadvalkar G, Pajooresh-Ganji A. Syndecan-1 and Its Expanding List of Contacts. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015 Apr 1;4(4):235-249.
12. Rangarajan S, Richter JR, Richter RP, Bandari SK, Tripathi K, Vlodavsky I et al. Heparanase-enhanced Shedding of Syndecan-1 and Its Role in Driving Disease Pathogenesis and Progression. *J Histochem Cytochem*. 2020 Dec;68(12):823-840.
13. Bertrand J, Bollmann M. Soluble syndecans: biomarkers for diseases and therapeutic options. *Br J Pharmacol*. 2019 Jan;176(1):67-81.
14. Gopal S, Arokiasamy S, Pataki C, Whiteford JR, Couchman JR. Syndecan receptors: pericellular regulators in development and inflammatory disease. *Open Biol*. 2021 Feb;11(2):200377
15. Tanino Y, Chang MY, Wang X, Gill SE, Skerrett S, McGuire JK et al. Syndecan-4 regulates early neutrophil migration and pulmonary inflammation in response to lipopolysaccharide. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012 Aug;47(2):196-202..
16. Gopal S. Syndecans in Inflammation at a Glance. *Front Immunol*. 2020 Feb 18;11:227.
17. Nicholas, Mathew N., and Melinda Gooderham. Psoriasis, depression, and suicidality. *Skin therapy letter* 22.3 (2017): 1-4.
18. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Eds.: 7th ed. New York The McGraw-Hill Companies 2008; p.: 169-215.
19. Wu D, Wu Y, Liu JL, Wang B, Zhang XD. Association between HLA-Cw*0602 polymorphism and psoriasis risk: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2011; 10(4): 3109-312
20. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NVC, Jenisch S, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet*. 2006 May;78(5):827-851.
21. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet*. 2007 Feb;80(2):273-90.

22. Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, et al. Collaborative Association Study of Psoriasis. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet.* 2009 Feb;41(2):199-204.
23. Zhang XJ, Huang W, Yang S, Sun LD, Zhang FY, Zhu QX, et al. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nat Genet.* 2009 Feb;41(2):205-10.
24. Saraç G, Kapıcıoğlu Y. Psoriasisın etyopatogenezi. *Dermatoz.* 2015; 6(1): 2
25. Alpsoy E, Ergun T, Şendur N, Adışen E, Balcı DD, Güler Özden M (editörler). Tüm Yönleriyle Psoriasis Türk Dermatoloji Derneği Yayınları No: 7 Galenos Yayınevi, İstanbul, Mayıs 2020 3:548
26. Verma SB. Striae: stretching the long list of precipitating factors for 'true koebnerization' of vitiligo, lichen planus and psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2009 Dec;34(8):880-3.
27. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckl).* 2017; 7: 87-94.
28. Gürer MA, Gökalep H. Psoriasis and Obesity. *Turkderm* 2012;46(1):3.
29. Roman II, Constantin AM, Marina ME, Orasan RI. The role of hormones in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Clujul Med.* 2016; 89(1): 11-18.
30. Danesh, Melissa, Jenny E. Murase. The immunologic effects of estrogen on psoriasis: A comprehensive review. *International Journal of Women's Dermatology* 1.2 (2015): 104-107.
31. Wang H, Jin H. Update on the aetiology and mechanisms of generalized pustular psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2021 Oct 1;31(5):602-608.
32. Cai Y, Fleming C, Yan J. Dermal $\gamma\delta$ T cells--a new player in the pathogenesis of psoriasis. *Int İmmünopharmacol.* 2013 Jul;16(3):388-91.
33. Wollenberg A, Wagner M, Günther S, Towarowski A, Tuma E, Moderer M et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol.* 2002 Nov;119(5):1096-102.
34. Branisteanu DE, Cojocaru C, Diaconu R, Porumb EA, Alexa AI, Nicolescu AC et al. Update on the etiopathogenesis of psoriasis (Review). *Exp Ther Med.* 2022 Mar;23(3):201.
35. Hänsel A, Günther C, Ingwersen J, Starke J, Schmitz M, Bachmann M et al. Human slan (6-sulfo LacNAC) dendritic cells are inflammatory dermal dendritic cells in psoriasis and drive strong TH17/TH1 T-cell responses. *J Allergy Clin İmmünol.* 2011 Mar;127(3):787-94.e1-9.
36. Wang H, Peters T, Kess D, Sindrilariu A, Oreshkova T, Van Rooijen N et al. Activated macrophages are essential in a murine model for T cell-mediated chronic psoriasis-like skin inflammation. *J Clin Invest.* 2006 Aug;116(8):2105-14.
37. van de Kerkhof PC, Lammers AM. Intraepidermal accumulation of polymorphonuclear leukocytes in chronic stable plaque psoriasis. *Dermatologica* 1987; 174:224.
38. Qi C, Wang Y, Li P, Zhao J. Gamma Delta T Cells and Their Pathogenic Role in Psoriasis. *Front İmmünol.* 2021 Feb 25;12.
39. Jee MH, Mraz V, Geisler C, Bonefeld CM. $\gamma\delta$ T cells and inflammatory skin diseases. *İmmünol Rev.* 2020 Nov;298(1):61-73.
40. Funk J, Langeland T, Schrumpf E, Hanssen LE. Psoriasis induced by interferon-alpha. *Br J Dermatol* 1991; 125:463.
41. Patel U, Mark NM, Machler BC, Levine VJ. Imiquimod 5% cream induced psoriasis: a case report, summary of the literature and mechanism. *Br J Dermatol* 2011; 164:670.
42. Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, Modlin RL, Nickoloff BJ. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol.* 1993 Nov;101(5):701-5.

43. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med*. 2007 Dec 24;204(13):3183-94.
44. Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008; 128:1064.
45. Adışen E, Akyol M, Alper S, Atakan N, Borlu M, Koç E. ve ark. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu. Çınar Matbaacılık İstanbul. 2021:1–81.
46. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. CNTO 1275 Psoriasis Study Group. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med*. 2007 Feb 8;356(6):580-92.
47. Kulig P, Musiol S, Freiburger SN, Schreiner B, Gyulveszi G, Russo G et al. IL-12 protects from psoriasisiform skin inflammation. *Nat Commun*. 2016 Nov 28;7:13466.
48. Papp KA, Menter MA, Raman M, Disch D, Schlichting DE, Gaich C et al. A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016 Jun;174(6):1266-76.
49. Nikaein A, Phillips C, Gilbert SC, Savino D, Silverman A, Stone MJ, et al. Characterization of skin-infiltrating lymphocytes in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1991 Jan;96(1):3-9.
50. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1339.
51. LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *İmmünol Rev* 2008; 223:87.
52. Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2010 May;130(5):1373-83.
53. Wiekowski MT, Leach MW, Evans EW, Sullivan L, Chen SC, Vassileva G, et al. Ubiquitous transgenic expression of the IL-23 subunit p19 induces multiorgan inflammation, runting, infertility, and premature death. *J İmmünol*. 2001 Jun 15;166(12):7563-70.
54. Harper EG, Guo C, Rizzo H, Lillis JV, Kurtz SE, Skorcheva I et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2009 Sep;129(9):2175-83.
55. Ortega C, Fernández-A S, Carrillo JM, Romero P, Molina IJ, Moreno JC et al. IL-17-producing CD8+ T lymphocytes from psoriasis skin plaques are cytotoxic effector cells that secrete Th17-related cytokines. *J Leukoc Biol*. 2009 Aug;86(2):435-43.
56. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:S67.
57. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J İmmünol*. 2005 Jan 1;174(1):164-73.
58. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat İmmünol*. 2007 Sep;8(9):950-7.
59. Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins Met al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med*. 2006 Oct 2;203(10):2271-9.
60. Nograles KE, Krueger JG. Anti-cytokine therapies for psoriasis. *Exp Cell Res* 2011; 317:1293.
61. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*. 2007 Oct 4;449(7162):564-9.
62. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun*. 2014 Dec 3;5:5621.

63. Costa C, Incio J, Soares R. Angiogenesis and chronic inflammation: cause or consequence? *Angiogenesis*. 2007;10(3):149-66.
64. Detmar M, Brown LF, Claffey KP, Yeo KT, Kocher O, Jackman RW et al. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med*. 1994 Sep 1;180(3):1141-6.
65. Boehner A, Navarini AA, Eyerich K. Generalized pustular psoriasis - a model disease for specific targeted immunotherapy, systematic review. *Exp Dermatol*. 2018; 1-2.
66. Micali G, Verzi AE, Giuffrida G, Panebianco E, Musumeci ML, Lacarrubba F. Inverse Psoriasis: From Diagnosis to Current Treatment Options. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:953-59.
67. Meeuwis KAP, De Hullu JA, Massuger LFAG, Van de Kerkof PCM. Genital psoriasis: A systemic literature review on this disease. *Acta Derm Venerol*. 2011; 91: 5-11.
68. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. 1. New York McGraw Hill, 2008;169-94
69. Gençoğlu G. Klinik özellikler, Psoriasis ilişkili Diğer Tutulumlar. Özdemir M, Koç E, editör. *Psoriasis Güncel Yaklaşımlar*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012: s.: 48- 59.
70. Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Pasch MC. Nail psoriasis: a questionnaire-based survey. *Br J Dermatol*. 2013 Aug;169(2):314-9.
71. Soy M, Karaca N, Umit EU, Bes C, Piskin S. Joint and nail involvement in Turkish patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int*. 2008 Dec;29(2):223-5..
72. Haneke E. Nail psoriasis: clinical features, pathogenesis, differential diagnoses, and management. *Psoriasis (Auckl)*. 2017; 7:51-63.
73. Rahman P, Elder JT. Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Report From GRAPPA 2010 Annual Meeting. *J Rheumatol* 2012; 39: 431-3.
74. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Bertoni M, Cassarà E. Psoriatic arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis*. 2010 Oct;13(4):300-17.
75. Brandon A, Mufti A, Gary Sibbald R. Diagnosis and Management of Cutaneous Psoriasis: A Review. *Adv Skin Wound Care*. 2019;32(2):58-69
76. De Rosa, G., and C. Mignogna. The histopathology of psoriasis. *Reumatismo* 59.s1 (2007): 46-48.
77. Ferreli C, Pinna AL, Pilloni L, Tomasini CF, Rongioletti F. Histopathological aspects of psoriasis and its uncommon variants. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153(2):173-184.
78. Napolitano M, Caso F, Scarpa R, Megna M, Patri A, Balato N et al. Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2016 Aug;35(8):1893-1901.
79. Balcı DD, Dinçer D. Psoriasis Şiddet Değerlendirmesi ve Yaşam Kalitesi. Özdemir M, Koç E, editör. *Psoriasis Güncel Yaklaşımlar*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012: s.: 93-100
80. Comorbidities in psoriasis: The recognition of psoriasis as a systemic disease and current management 10.4274/turkderm.09476
81. Armstrong, April W., Caitlin T. Harskamp, and Ehrin J. Armstrong. "Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis." *JAMA dermatology* 149.1 (2013): 84-91.
82. Tadicherla S, Ross K, Shenefelt PD, Fenske NA. Topical corticosteroids in dermatology. *J Drugs Dermatol*. 2009 Dec;8(12):1093-105.

83. Eichenfield LF, Paller AS, Tom WL, Sugarman J, Hebert AA, Friedlander SF, Siegfried E, Silverberg N, Cordoro KM. Pediatric psoriasis: Evolving perspectives. *Pediatr Dermatol*. 2018 Mar;35(2):170-181.
84. Cohen, Arnon D., Dahlia Weitzman, and Jacob Dreier. Psoriasis and hypertension: a case-control study. *Acta dermato-venereologica* 90.1 2010: 23
85. Vtama (tapinarof) cream, for topical use. US FDA approved product information; Long Beach, CA: Dermavant Sciences, Inc; May 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215272s000lbl.pdf
86. Zoryve (roflumilast) cream, for topical use. US FDA approved product information; Westlake Village, CA: Arcutis Biotherapeutics, Inc; July 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215985s000lbl.pdf
87. Racz E, Prens EP. Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015; 33(1): 79-89.
88. Carrascosa JM, de la Cueva P, Ara M, Puig L, Bordas X, Carretero G et al. Methotrexate in Moderate to Severe Psoriasis: Review of the Literature and Expert Recommendations. *Actas Dermosifiliogr*. 2016 Apr;107(3):194-206.
89. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2014; 170:261.
90. Arsiwala S. Infliximab: efficacy in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79 Suppl 7:S25-S34.)
91. Bissonnette R, Bolduc C, Poulin Y, Guenther L, Lynde CW, Maari C. Efficacy and safety of adalimumab in patients with plaque psoriasis who have shown an unsatisfactory response to etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Aug;63(2):228-34.
92. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, Heffernan M et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Oct;55(4):598-606.
93. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K et al.; ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014 Jul 24;371(4):326-38.
94. Augustin M, Reich K, Yamauchi P, Pinter A, Bagel J, Dahale S et al. Secukinumab dosing every 2 weeks demonstrated superior efficacy compared with dosing every 4 weeks in patients with psoriasis weighing 90 kg or more: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2022 Jun;186(6):942-954.
95. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A et al.; UNCOVER-2 and UNCOVER-3 investigators. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. 2015 Aug 8;386(9993):541-51.
96. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L et al.. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1318-28.
97. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016 Aug;175(2):273-86.
98. Bimekizumab. European Medicines Agency (EMA) Summary of product characteristics. Last updated August, 2021. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_en.pdf (Accessed on June 24, 2022).
99. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y et al.; PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal

- antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008 May 17;371(9625):1665-74.
100. Paul C, Puig L, Kragballe K, Luger T, Lambert J, Chimenti S et al.; TRANSIT Investigators. Transition to ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis and inadequate response to methotrexate: a randomized clinical trial (TRANSIT). *Br J Dermatol*. 2014 Feb;170(2):425-34.
 101. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, Lebwohl M, Szapary PO, Wasfi Y et al.; PHOENIX 1 Investigators; PHOENIX 2 Investigators; ACCEPT Investigators. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2013 Apr;168(4):844-54.
 102. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):405-417..
 103. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Sep 7;394(10201):831-839.
 104. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):650-661.
 105. 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 Jan;184(1):50-59..
 106. Tkachenko E, Rhodes JM, Simons M. Syndecans: new kids on the signaling block. *Circ Res*. 2005 Mar 18;96(5):488-500.
 107. Gondelaud, Frank, and Sylvie Ricard-Blum. Structures and interactions of syndecans. *The FEBS journal* 286.15 (2019): 2994-3007.
 108. Xing Y, Xu Q, Lee C. Widespread production of novel soluble protein isoforms by alternative splicing removal of transmembrane anchoring domains. *FEBS Lett*. 2003 Dec 18;555(3):572-8.
 109. Rangarajan S, Richter JR, Richter RP, Bandari SK, Tripathi K, Vlodavsky I et al. Heparanase-enhanced Shedding of Syndecan-1 and Its Role in Driving Disease Pathogenesis and Progression. *J Histochem Cytochem*. 2020 Dec;68(12):823-840..
 110. Manon-Jensen T, Itoh Y, Couchman JR. Proteoglycans in health and disease: the multiple roles of syndecan shedding. *FEBS J*. 2010 Oct;277(19):3876-89.
 111. Wu H, Chen Z, Chen JZ, Xie J, Xu B. Resveratrol Improves Tube Formation in AGE-Induced Late Endothelial Progenitor Cells by Suppressing Syndecan-4 Shedding. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Apr 10;2018
 112. Jang B, Jung H, Hong H, Oh ES. Syndecan transmembrane domain modulates intracellular signaling by regulating the oligomeric status of the cytoplasmic domain. *Cell Signal*. 2018 Dec;52:121-126.
 113. Afratis NA, Nikitovic D, Multhaupt HA, Theocharis AD, Couchman JR, Karamanos NK. Syndecans - key regulators of cell signaling and biological functions. *FEBS J*. 2017 Jan;284(1):27-41.
 114. Multhaupt HA, Yoneda A, Whiteford JR, Oh ES, Lee W, Couchman JR. Syndecan signaling: when, where and why? *J Physiol Pharmacol*. 2009 Oct;60 Suppl 4:31-8.
 115. Elfenbein, Arye, and Michael Simons. Syndecan-4 signaling at a glance. *Journal of cell science* 126.17 (2013): 3799-3804.

116. Woods, Anne, and John R. Couchman. Syndecan-4 and focal adhesion function. *Current opinion in cell biology* 13.5 (2001): 578-583.
117. Bass MD, Humphries MJ. Cytoplasmic interactions of syndecan-4 orchestrate adhesion receptor and growth factor receptor signalling. *Biochem J.* 2002 Nov 15;368(Pt 1):1-15.
118. Gopal S, Søgaaard P, Multhaupt HA, Pataki C, Okina E, Xian X et al. Transmembrane proteoglycans control stretch-activated channels to set cytosolic calcium levels. *J Cell Biol.* 2015 Sep 28;210(7):1199-211.
119. Elenius V, Götte M, Reizes O, Elenius K, Bernfield M. Inhibition by the soluble syndecan-1 ectodomains delays wound repair in mice overexpressing syndecan-1. *J Biol Chem.* 2004 Oct 1;279(40):41928-35
120. Echtermeyer F, Streit M, Wilcox-Adelman S, Saoncella S, Denhez F, Detmar M et al. Delayed wound repair and impaired angiogenesis in mice lacking syndecan-4. *J Clin Invest.* 2001 Jan;107(2):R9-R14
121. Vuong TT, Reine TM, Sudworth A, Jenssen TG, Kolset SO. Syndecan-4 is a major syndecan in primary human endothelial cells in vitro, modulated by inflammatory stimuli and involved in wound healing. *J Histochem Cytochem.* 2015 Apr;63(4):280-92.
122. Fears, Constance Y., and Anne Woods. The role of syndecans in disease and wound healing. *Matrix biology* 25.7 (2006): 443-456.
123. Teng YH, Aquino RS, Park PW. Molecular functions of syndecan-1 in disease. *Matrix Biol.* 2012 Jan;31(1):3-16.
124. Pap T, Bertrand J. Syndecans in cartilage breakdown and synovial inflammation. *Nat Rev Rheumatol.* 2013 Jan;9(1):43-55.
125. Jaiswal AK, Sadasivam M, Hamad ARA. Unexpected alliance between syndecan-1 and innate-like T cells to protect host from autoimmune effects of interleukin-17. *World J Diabetes.* 2018 Dec 15;9(12):220-225.
126. Jaiswal AK, Sadasivam M, Archer NK, Miller RJ, Dillen CA, Ravipati A, Park PW, Chakravarti S, Miller LS, Hamad ARA. Syndecan-1 Regulates Psoriasisiform Dermatitis by Controlling Homeostasis of IL-17-Producing $\gamma\delta$ T Cells. *J Immunol.* 2018 Sep 15;201(6):1651-1661..
127. Metwaly HA, Al-Gayyar MM, Eletreby S, Ebrahim MA, El-Shishtawy MM. Relevance of serum levels of interleukin-6 and syndecan-1 in patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Pharm.* 2012 Jan-Mar;80(1):179-88.
128. Joensuu H, Anttonen A, Eriksson M, Mäkitaro R, Alfthan H, Kinnula V et al. Soluble syndecan-1 and serum basic fibroblast growth factor are new prognostic factors in lung cancer. *Cancer Res.* 2002 Sep 15;62(18):5210-7.
129. Barbareschi M, Maisonneuve P, Aldovini D, Cangi MG, Pecciarini L, Angelo Mauri F et al. High Syndecan-1 expression in breast carcinoma is related to an aggressive phenotype and to poorer prognosis. *Cancer.* 2003;98(3):474-83.
130. Onyeisi JOS, Lopes CC, Götte M. Syndecan-4 as a Pathogenesis Factor and Therapeutic Target in Cancer. *Biomolecules.* 2021 Mar 26;11(4):503.
131. Yang Y, Macleod V, Miao HQ, Theus A, Zhan F, Shaughnessy JD Jr et al. Heparanase enhances syndecan-1 shedding: a novel mechanism for stimulation of tumor growth and metastasis. *J Biol Chem.* 2007 May 4;282(18):13326-33.
132. Szatmári T, Mundt F, Kumar-Singh A, Möbus L, Ötvös R, Hjerpe A, Dobra K. Molecular targets and signaling pathways regulated by nuclear translocation of syndecan-1. *BMC Cell Biol.* 2017 Dec 8;18(1):34.
133. Couchman JR. Syndecan-1 (CD138), Carcinomas and EMT. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 19;22(8):4227.

134. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Feb;31(2):205-212.
135. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol*. 2007 Nov-Dec;25(6):535-46.
136. Murer, Carla, et al. "Gender differences in psoriasis: a Swiss online psoriasis survey." *Archives of Dermatological Research* 313.2 (2021): 89-94.
137. Filiz B, Yıldırım M, Hekimler Öztürk K, Şirin FB, Çelik S, Korkmaz S et al. Evaluation of interleukin-23 receptor (IL-23R) gene polymorphisms and serum IL-23 levels in patients with psoriasis. *Turk J Med Sci*. 2019 Oct 24;49(5):1386-1394.
138. Theodorakopoulou E, Yiu ZZ, Bundy C, Chularojanamontri L, Gittins M, Jamieson LA et al. Early- and late-onset psoriasis: a cross-sectional clinical and immunocytochemical investigation. *Br J Dermatol*. 2016 Nov;175(5):1038-1044.
139. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, van der Walt J, Kimball AB, Barker J, Blauvelt A; International Psoriasis Council Board Members and Councilors. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jan;82(1):117-122.
140. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley RG et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol*. 2014 May;70(5):871-81
141. Augustin M, Krüger K, Radtke M, A, Schwiippl I, Reich K: Disease Severity, Quality of Life and Health Care in Plaque-Type Psoriasis: A Multicenter Cross-Sectional Study in Germany. *Dermatology* 2008; 216:366-372.
142. Solmaz D, Bakirci S, Kimyon G, Gunal EK, Dogru A, Bayindir O et al. Impact of Having Family History of Psoriasis or Psoriatic Arthritis on Psoriatic Disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jan;72(1):63-68.
143. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2014 Feb;170(2):304-14.
144. Gerdes S, Zahl VA, Weichenthal M, Mrowietz U. Smoking and alcohol intake in severely affected patients with psoriasis in Germany. *Dermatology*. 2010;220(1):38-43.
145. Gonçalves RB, Coletta RD, Silvério KG, Benevides L, Casati MZ, da Silva JS et al. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. *Inflamm Res*. 2011 May;60(5):409-24.
146. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. *Ann N Y Acad Sci*. 1993 May 28;686:12-27
147. Fluharty M, Taylor AE, Grabski M, Munafò MR. The Association of Cigarette Smoking With Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Nicotine Tob Res*. 2017 Jan;19(1):3-13
148. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol*. 2010 Mar;90(2):147-51.
149. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, Vera Kellet C, Lacaille DV, Gladman DD et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Mar;51(3):552-6..
150. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006 Dec;298(7):321-8.
151. Lee MS, Lin RY, Lai MS. Increased risk of diabetes mellitus in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Apr;70(4):691-698.

152. Cohen AD, Dreiherr J, Shapiro Y, Vidavsky L, Vardy DA, Davidovici B et al. Psoriasis and diabetes: a population-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 May;22(5):585-9.
153. Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2014 Jun;134(6):1542-1551.
154. Pourchot D, Bodemer C, Phan A, Bursztejn AC, Hadj-Rabia S, Boralevi F, et al. Groupe de Recherche de la Société Française de Dermatologie Pédiatrique. Nail Psoriasis: A Systematic Evaluation in 313 Children with Psoriasis. *Pediatr Dermatol*. 2017 Jan;34(1):58-63..
155. Soy M, Karaca N, Umit EU, Bes C, Piskin S. Joint and nail involvement in Turkish patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int*. 2008 Dec;29(2):223-5.
156. A Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):251-265.e19.
157. Grine L, Dejager L, Libert C, Vandenbroucke RE. An inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL-17. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015 Feb;26(1):25-33.
158. Zhou X, Chen Y, Cui L, Shi Y, Guo C. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective. *Cell Death Dis*. 2022 Jan 24;13(1):81..
159. Abanmi A, Al Harthi F, Al Agla R, Khan HA, Tariq M. Serum levels of proinflammatory cytokines in psoriasis patients from Saudi Arabia. *Int J Dermatol*. 2005 Jan;44(1):82-3.
160. Mussi A, Bonifati C, Carducci M, D'Agosto G, Pimpinelli F, D'Urso D, D'Auria L, Fazio M, Ameglio F. Serum TNF-alpha levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 1997 Jul-Sep;11(3):115-8.
161. Verghese B, Bhatnagar S, Tanwar R, Bhattacharjee J. Serum cytokine profile in psoriasis-a case-control study in a tertiary care hospital from northern India. *Indian J Clin Biochem*. 2011 Oct;26(4):373-7.
162. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm*. 2005 Oct 24;2005(5):273-9.
163. Sereflican B, Goksugur N, Bugdayci G, Polat M, Haydar Parlak A. Serum Visfatin, Adiponectin, and Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) Levels in Patients with Psoriasis and their Correlation with Disease Severity. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2016 Apr;24(1):13-9.
164. Takahashi H, Tsuji H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Aug;35(6):645-9.
165. Jacob SE, Nassiri M, Kerdel FA, Vincek V. Simultaneous measurement of multiple Th1 and Th2 serum cytokines in psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm*. 2003 Oct;12(5):309-13.
166. Tigalnova M, Bjerke JR, Gallati H, Degré M, Jablonska S, Majewski S et al. Serum levels of interferons and TNF-alpha are not correlated to psoriasis activity and therapy. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1994;186:25-7.
167. Pedersen M, Bruunsgaard H, Weis N, Hendel HW, Andreassen BU, Eldrup E et al. Circulating levels of TNF-alpha and IL-6-relation to truncal fat mass and muscle mass in healthy elderly individuals and in patients with type-2 diabetes. *Mech Ageing Dev*. 2003 Apr;124(4):495-502.
168. Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Aug;83(8):2907-10.

169. Chudek J, Wiecek A. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. *Pharmacol Rep.* 2006;58 Suppl:81-8.
170. Kleinbongard P, Heusch G, Schulz R. TNF α in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure. *Pharmacol Ther.* 2010 Sep;127(3):295-314.
171. Kyriakou A, Patsatsi A, Vyzantiadis TA, Sotiriadis D. Serum levels of TNF- α , IL-12/23 p40, and IL-17 in psoriatic patients with and without nail psoriasis: a cross-sectional study. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:508178.
172. Luan L, Han S, Wang H, Liu X. Down-regulation of the Th1, Th17, and Th22 pathways due to anti-TNF- α treatment in psoriasis. *Int Immunopharmacol.* 2015 Dec;29(2):278-284.
173. Xuan, Ml., Lu, Cj., Han, L. et al. Circulating levels of inflammatory cytokines in patients with psoriasis vulgaris of different Chinese medicine syndromes. *Chin. J. Integr. Med.* 21, 108–114 (2015).
174. Kyriakou A, Patsatsi A, Vyzantiadis TA, Sotiriadis D. Serum levels of TNF- α , IL-12/23p40, and IL-17 in plaque psoriasis and their correlation with disease severity. *J Immunol Res.* 2014;2014:467541.
175. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A et al. Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor- α levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy. *Br J Dermatol.* 2010 Dec;163(6):1282-90.
176. El-Moaty Zaher HA, El-Komy MHM, Hegazy RA, Mohamed El Khashab HA, Ahmed HH. Assessment of interleukin-17 and vitamin D serum levels in psoriatic patients. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Nov;69(5):840-842.
177. Caproni M, Antiga E, Melani L, Volpi W, Del Bianco E, Fabbri P. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. *J Clin Immunol.* 2009 Mar;29(2):210-4.
178. Yilmaz SB, Cicek N, Coskun M, Yegin O, Alpsoy E. Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2012 Aug;304(6):465-9.
179. Yablecovitch D, Ben-Horin S, Picard O, Yavzori M, Fudim E, Nadler M et al. Serum Syndecan-1: A Novel Biomarker for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Clin Transl Gastroenterol.* 2022 May 1;13(5):e00473.
180. Nelson A, Berkestedt I, Schmidtchen A, Ljunggren L, Bodelsson M. Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: relation to mortality and the antibacterial actions of plasma. *Shock.* 2008 Dec;30(6):623-7.
181. Steppan J, Hofer S, Funke B, Brenner T, Henrich M, Martin E, Weitz J, Hofmann U, Weigand MA. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx. *J Surg Res.* 2011 Jan;165(1):136-41.
182. Albert V, Subramanian A, Agrawal D, Pati HP, Gupta SD, Mukhopadhyay AK. Acute Traumatic Endotheliopathy in Isolated Severe Brain Injury and Its Impact on Clinical Outcome. *Med Sci (Basel).* 2018 Jan 16;6(1):5.
183. Zvibel I, Halfon P, Fishman S, Penaranda G, Leshno M, Or AB et al. Syndecan 1 (CD138) serum levels: a novel biomarker in predicting liver fibrosis stage in patients with hepatitis C. *Liver Int* 2009. 29: 208–212.
184. Tromp J, van der Pol A, Klip IT, de Boer RA, Jaarsma T, van Gilst WH et al. Fibrosis marker syndecan-1 and outcome in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2014 7: 457–462.
185. Lei J, Xue SN, Wu W, Zhou SX, Zhang YL, Yuan GY et al. (2012). Increased level of soluble syndecan-1 in serum correlates with myocardial expression in a rat model of myocardial infarction. *Mol Cell Biochem* 359: 177–182.

186. Zhang S, Qing Q, Wang Q, Xu J, Zhi F, Park PW et al. (2013). Syndecan-1 and heparanase: potential markers for activity evaluation and differential diagnosis of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 19: 1025–1033.
187. Cekic C, Kirci A, Vatansever S, Aslan F, Yilmaz HE, Alper E et al. (2015). Serum syndecan-1 levels and its relationship to disease activity in patients with Crohn's disease. *Gastroenterol Res Pract* 2015: 850351.
188. Seidel C, Ringden O, Remberger M (2003). Increased levels of syndecan-1 in serum during acute graft-versus-host disease. *Transplantation* 76: 423–426.
189. Minowa K, Amano H, Nakano S, Ando S, Watanabe T, Nakiri Y et al. (2011). Elevated serum level of circulating syndecan-1 (CD138) in active systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 44: 357–362.
190. Kim KJ, Kim JY, Baek IW, Kim WU, Cho CS (2015). Elevated serum levels of syndecan-1 are associated with renal involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 42: 202–209.
191. Mosaad NA, Lotfy HM, Farag YM, Mahfouz RH, Shahin RM Study of serum syndecan-1 levels in a group of Egyptian juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Immunol Lett* 2017 181: 16–19.
192. Wu CY, Asano Y, Taniguchi T, Sato S, Yu HS. Serum level of circulating syndecan-1: a possible association with proliferative vasculopathy in systemic sclerosis. *J Dermatol* 2016 43: 63–66.
193. Jaroszyński AJ, Jaroszyńska A, Przywara S, Zaborowski T, Książek A, Dąbrowski W. Syndecan-4 Is an Independent Predictor of All-Cause as Well as Cardiovascular Mortality in Hemodialysis Patients. *PLoS One*. 2016 Sep 29;11(9): e0163532.
194. Luo Q, Ning P, Zheng Y, Shang Y, Zhou B, Gao Z. Serum suPAR and syndecan-4 levels predict severity of community-acquired pneumonia: a prospective, multi-centre study. *Crit Care*. 2018 Jan 24;22(1):15.
195. Bielecka-Dabrowa A, Gluba-Brzózka A, Michalska-Kasieczak M, Misztal M, Rysz J, Banach M. The multi-biomarker approach for heart failure in patients with hypertension. *Int J Mol Sci*. 2015 May 12;16(5):10715-33.
196. Nakao M, Sugaya M, Takahashi N, Otake S, Nakajima R, Oka T et al. Increased syndecan-4 expression in sera and skin of patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 2016. 308: 655–660.
197. Götte M, Joussen AM, Klein C, Andre P, Wagner DD, Hinkes MT et al. Role of syndecan-1 in leukocyte-endothelial interactions in the ocular vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 Apr;43(4):1135-41.
198. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev*. 2008 Jun; 223:87-113.
199. Cai P, Lu Z, Jiang T, Wang Z, Yang Y, Zheng L et al. Syndecan-4 involves in the pathogenesis of rheumatoid arthritis by regulating the inflammatory response and apoptosis of fibroblast-like synoviocytes. *J Cell Physiol*. 2020 Feb;235(2):1746-1758.
200. Zhao J, Ye X, Zhang Z. Syndecan-4 is correlated with disease activity and serological characteristic of rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol*. 2022 Jun 20;62(1):21.
201. Tomas D, Vucic M, Situm M, Kruslin B. The expression of syndecan-1 in psoriatic epidermis. *Arch Dermatol Res*. 2008 Aug;300(7):393-5.
202. Koliakou E, Eleni MM, Koumentakou I, Bikiaris N, Konstantinidou P, Rousselle P et al. Altered Distribution and Expression of Syndecan-1 and -4 as an Additional Hallmark in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 10;23(12):6511.

203. Jaiswal AK, Sadasivam M, Aja S, Hamad ARA. Lack of Syndecan-1 produces significant alterations in whole-body composition, metabolism and glucose homeostasis in mice. *World J Diabetes*. 2020 Apr 15;11(4):126-136.
204. Wang JB, Zhang YJ, Guan J, Zhou L, Sheng Y, Zhang Y, Si YF. Enhanced syndecan-1 expression on neutrophils in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2012 Feb;49(1):41-6

