

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Sezin FIÇICIOĞLU

**PSORİASİSTE OTOFAJİ BELİRTEÇLERİ OLAN
p62, LC3 VE BECLİN1 EKSPRESYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Çağdaş YILMAZ

EDİRNE-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesinde büyük katkıları bulunan, tez çalışmamda her türlü yardım ve desteği sağlayan kıymetli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Sezin FİCİCİOĞLU'na teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Bu süreçte tecrübe ve bilgileri ile yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Süleyman PİŞKİN, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Sezgi SARIKAYA SOLAK, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Yıldız GÜRSEL ÜRÜN, Sayın Öğr. Gör. Dr. Mustafa ÜRÜN'e, mali desteklerinden dolayı TÜBAP'a ve sevgili asistan arkadaşlarıma desteklerinden dolayı teşekkürü borç bilirim.

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, benim bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
PSORİASİS	3
PSORİASİS VE OTOFAJİ İLİŞKİSİ	14
GEREÇ VE YÖNTEMLER	16
BULGULAR	19
TARTIŞMA	34
SONUÇLAR	39
ÖZET	41
SUMMARY	42
KAYNAKLAR	44
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ACH	: Acrodermatitis Continua of Hallopeau (Hallopeau tipi akrodermatitis continua)
AMP	: Antimikrobiyal Peptit
AP1S3	: Adaptor Related Protein Complex 1 Subunit Sigma 3
APC	: Antigen Presenting Cell (Antijen sunan hücre)
BCG	: Bacille Calmette-Guérin
dbUVB	: Dar Band Ultraviyole B
DH	: Dendritik Hücre
DLQI	: Dermatology Life Quality Index (Dermatoloji yaşam kalite indeksi)
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
HLA	: Human Leukocyte Antigen (İnsan lökosit antijeni)
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü)
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
LC3	: Light Chain 3 (Hafif zincir 3)
PASI	: Psoriasis Area Severity Index (Psoriasis alan şiddet indeksi)
PSORS	: Psoriasis Susceptibility Gene (Psoriasis duyarlılık geni)
PUVA	: Psoralenli Ultraviyole A
RNA	: Ribonükleik Asit
Th	: T-helper lenfosit (Yardımcı T hücresi)
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis toplumun yaklaşık %2'lik kısmını etkileyen kronik, rekürren, inflamatuvar bir deri hastalığıdır ve genetik faktörler; travma, enfeksiyonlar gibi çevresel faktörler patogenezinde rol oynamaktadır (1). Her yaş grubunda görülebilmesine rağmen, 20-30 yaş ve 50-60 yaş aralığında görülme sıklığı artmaktadır (2).

Çeşitli klinik formları bulunan psoriasisın en sık görülen şekli psoriasis vulgaris olarak bilinen, kronik plak psoriasistir. En sık yerleşim yerleri, üst ekstremitenin ekstansör yüzleri, bacakların ön yüzleri ve saçlı deridir. Tırnak tutulumu da hastalığın sık görülen bulgularından biridir. Psoriasis hastalarında eklem tutulumu da görülebilir ve bu durum psoriatik artrit olarak tanımlanır (2). Psoriasisli hastaların hayat kalitesinde düşme, cilt lezyonlarından ötürü çevresinden utanma ve bunlara bağlı depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik hastalıklara yakalanma ihtimali, normal popülasyona göre yüksektir (3). Ayrıca psoriasisle metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok sistemi ilgilendiren komorbiditeler sıklıkla eşlik etmektedir (4).

Otofaji, uzun ömürlü proteinlerin, fonksiyonu bozulmuş organellerin, sitozolik parçaların, patojenlerin ve hasarlı makromoleküllerin yok edilmesinden sorumlu fizyolojik bir fenomendir. Kalite kontrol sistemi gibi çalışarak, disfonksiyonel organellerin ve protein agregatların uzaklaştırılmasıyla hücrenin normal fonksiyonuna, büyümesine ve gelişimine katkı sağlar (1).

Otofajinin disfonksiyonu, birçok hastalığın başlamasına ve ilerlemesine sebep olabilmektedir. Obezite, diyabet gibi metabolik sendromların patogenezinde suçlanan otofajinin, psoriasisle de rol oynadığı gösterilmiştir (5). Psoriasisle kilit bileşenler olan keratinosit hiperproliferasyonu ve inflamatuvar sitokinlerin artmış salınımı, psoriasisle otofaji

mekanizmasının düzenli çalışmamasından kaynaklanabilmektedir. Keratinositlerde otofaji, bir otofaji reseptörü olan p62'nin ekspresyonunu negatif olarak regüle eder ve bu, aşırı inflamasyon oluşumunun önlenmesi için esansiyeldir. Artmış p62 ekspresyonları psoriatik deri lezyonlarında görülebilmektedir (6,7). Otofaji substrat seçimi ve otofagozom biyogenezinde fonksiyonları olan hafif zincir 3 (LC3) ise sık kullanılan bir otofaji belirteçidir. Otofaji için kritik öneme sahip olan p62, LC3'e direkt olarak bağlanarak otofaji aktivitesini göstermektedir. (8). Beclin1 hücre farklılaşması, apoptoz ve otofajide önemli rol oynayan bir proteindir. Otofajik yolağın merkezinde olan Beclin1, bir otofaji belirteci olarak kullanılmaktadır (9,10).

Multisistemik bir hastalık olarak bilinen psoriasisın tedavisi için son yıllarda yapılan çalışmalarla, klasik topikal ve sistemik tedavilerin yanı sıra biyolojik ajanlar ön plana çıkmaktadır (11). Ancak tüm bu tedavi yöntemlerinden fayda göremeyen hastalar da mevcuttur, bu durum tedavide yeni arayışlara ortam hazırlamaktadır. Otofaji mekanizmasının hedef alınması, psoriasis için yeni bir tedavi umudu oluşturmaktadır (1).

Çalışmamıza 15 psoriasis hastası ve 14 kontrol grubu gönüllüsü dâhil edilmiş olup; hasta ve kontrol grubu arasında p62, LC3 ve Beclin1 gen ekspresyonlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarının, gelecekte psoriasis tedavisinde otofaji mekanizmasını hedef alabilecek yeni tedavilere rehberlik edebileceğini düşünmekteyiz.

GENEL BİLGİLER

PSORİASİS

Psoriasis immün aracılı, poligenik bir cilt hastalığıdır. Travma, enfeksiyonlar, çeşitli ilaçlar gibi hastalığı tetikleyici faktörler bulunmaktadır. Psoriasisin tipik lezyonu belirgin sınırlı, eritemli ve skuamlı plaklardır. Bir bölgeye lokalize olabilmekle birlikte, tüm vücutta yaygın tutulumla da seyredebilir. Histopatolojik olarak görülen bulguları; epidermiste hiperkeratoz, parakeratoz, akantoz; dermiste tortuöz ve dilate damarlar, lenfosit ağırlıklı inflamatuvar infiltrattır. Hastaların %20-30'unda psoriatik artrit vardır veya hastalığın ilerleyen dönemlerinde gelişir. Orta ve şiddetli psoriasis hastalarında, metabolik sendrom ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için risk artmıştır. Ayrıca psoriasis, hastaların yaşam kalitesi üzerinde ciddi etkilere neden olabilmektedir (2).

Tarihçe

Psoriasis hakkındaki ilk bilgiler antik çağa kadar uzanmaktadır. Hipokrat (M.Ö.416-377) Yunanca'da kaşıntılı ve kepekli deri hastalıklarını tanımlayan "psora" terimini kullanmıştır. Galen (M.S. 133- 200) hastalığı daha detaylı olarak tanımlamıştır. Robert Willian 1798'da hastalığın lepradan farklı ve özel bir hastalık olduğunu belirtmiştir. Ferdinand Hebra 1841 yılında psoriasis günümüzde tanımlandığı şekilde ilk kez tarifleyen ve hastalığı "psoriasis" terimiyle adlandıran isim olmuştur. Koebner 1871 yılında, travmayla tetiklenen lezyonlar için kendi ismiyle anılan fenomeni tanımlamıştır (12).

Epidemiyoloji

Psoriasis, dünya çapında yaklaşık 125 milyon kişiyi etkileyen önemli bir hastalıktır. Prevalansı %2 civarında olan psoriasisın sıklığı, coğrafi ve etnik faktörlere bağlı değişiklik gösterebilmektedir. Yetişkin popülasyonda prevalansı, Amerika Birleşik Devletleri'nde %0,91 olarak gösterilmişken, Norveç'te bu oran %8,5'a kadar çıkabilmektedir (13). Ülkemizde ise %1,3 oranında görüldüğü düşünülmektedir (12). Beyaz ırkta siyah ırka göre daha sıktır (14). Her yaşta görülebilmekle birlikte, 20-30 ve 50-60 yaş olmak üzere iki yaş aralığında pik yapar. Kadın ve erkekleri eşit oranda tuttuğu kabul edilmektedir (2).

Patogenez

Psoriasis, kompleks immün aracılı inflamatuvar bir hastalık olup, patogenezinden temel olarak keratinosit hiperproliferasyonu ve immün sistemde disregülasyon sorumlu tutulmaktadır. Hem doğal, hem de kazanılmış immün sistem psoriasis patogenezine ilişkilendirilmiştir (15).

Doğal immün sistem elemanları olan dendritik hücreler, makrofajlar ve nötrofiller gibi antijen sunan hücreler (APC) tarafından salınan sitokinlerden interferon-alfa (IFN- α), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve IL-23 psoriasis gelişiminde önemli rol oynar. Dendritik hücrelerin, plazmasitoid ve myeloid hücreler olmak üzere iki tipi vardır. Plazmasitoid DH'ler esas olarak IFN- α salınımindan sorumludur (16). Sistemik IFN- α tedavisinin psoriasis alevlendirdiğini gösteren çalışmalar, bu sitokinin hastalık patogenezindeki önemini göstermektedir (17). Myeloid DH'ler ise TNF- α gibi T hücre aktivitesini etkileyen inflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açan potent bir APC'dir. TNF- α , psoriasis dâhil olmak üzere birçok inflamatuvar hastalığın gelişiminde rol oynar (18). TNF- α aktive DH'ler, Th1 ve Th17 hücreler, keratinositler tarafından üretilir. TNF- α inhibitörü olan etanercept uygulaması sonucunda, psoriatik deride DH sayısında ve epidermal hiperplazide azalma görülmüştür (19). Doğal ve kazanılmış immün cevaptaki merkezi rolü nedeniyle TNF- α , terapötik blokaj için önemli bir hedefdir. Myeloid DH'ler; prekürsör CD4+ T hücrelerinin, Th17 hücrelerine farklılaşmasına neden olan ve bu sayede psoriasis gelişimine katkıda bulunan IL-23 üretimini sağlar. Ayrıca myeloid DH'ler, Th1 ve CD8+ T hücrelerinin gelişimini uyaran IL-12'nin üretiminden de sorumludur (20-22). Myeloid DH'ler, bunlara ek olarak keratinosit fonksiyon modülatörü olan IL-20 salgılayarak, keratinositler üzerinde doğrudan etkiye sahiptir. Aynı zamanda myeloid DH'ler vazodilatör bir ajan olan nitrik oksit salınımı yaparak cilt vasküleritesini etkiler (23). Makrofajlar, T hücrelerine antijen sunarak ve sitokin salınımı yaparak patogenezde rol oynar.

Nötrofillerin psoriatik inflamasyona katkı sağladığı bilinmektedir. Nötrofil kemoatraktanı olan IL-8, psoriatik deride artmış olarak bulunur (24). Nötrofillerin psoriasisde kilit rol oynayan IL-17A'nın üretiminde potansiyel rolü olduğu hakkında araştırmalar yapılmaktadır (25).

Kazanılmış immün cevabın esas elemanı olan T lenfositler, inflamatuvar yanıtın başlamasında rol oynar (26). CD4+ T hücrelerinin alt kümesi olan Th17 ve daha az oranda Th1, Th22 hücrelerinin psoriasisde rolü gösterilmiştir. Makrofaj ve lenfositlerden salınan IL-1, IL-6, transforming growth factor-beta (TGF- β) ve DH'den salınan IL-23, Th17 gelişimini uyarır (27). Th17'nin uyarılması, IL-17A ve IL-22 salınımına yol açarak, keratinositlerin aktivasyonuna ve gelişimine sebep olur (28-30). IL-17A keratinosit aktivasyonu dışında; nötrofillerin apoptozunun düzenlenmesi, anjiogenezde artış, diğer inflamatuvar sitokinlerin salınımında artış gibi fonksiyonlarıyla psoriasis gelişimine birçok mekanizma üzerinden etki gösterir (28,30,31). Th17 hücreleri ayrıca IL-17F, IL-21, IL-6 ve TNF- α gibi psoriasisle ilişkili olduğu gösterilen proinflamatuvar sitokinleri üretir (32). Miyeloid DH'lerden salınan IL-12 ile diferansiyasyonu uyarılan Th1 hücreleri ise IL-2, TNF- α ve esas olarak interferon-gamma (IFN- γ) salgılar (33). IFN- γ 'nın, psoriasis patogeneğinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (34).

Keratinositlerde hiperplazi, psoriasisin karakteristik özelliğidir. Th17 hücrelerinden salgılanan IL-22, IL-20 ile birlikte epidermal kalınlaşmayı ve matürasyon defektlerinin oluşumunu tetikler, ayrıca antimikrobiyal peptit (AMP) yukarı regülasyonunu uyarır (35). Beta defensin, katelisin, psoriasisin gibi AMP'lerin, DH ve T hücreleri üzerinde hem kemoatraktan hem de immunmodülatör etkileri vardır. Böylelikle AMP'ler kutanöz inflamasyona katkıda bulunur (36).

Etyoloji

Psoriasis, etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da genetik ve çevresel faktörler, enfeksiyonlar, ilaçlar, sigara ve alkol alışkanlıkları, obezite, fiziksel ve emosyonel travmalar nedenler arasında yer almaktadır (2).

Genetik faktörlerin psoriasis gelişiminde rolü olduğu kanıtlanmıştır ve poligenik kalıtım üzerinde durulmaktadır. Pozitif aile hikayesi, hastaların %35'inde bildirilmiştir. Hem anne hem babada hastalık varlığında, çocukta psoriasis gelişme riskinin %50 olduğu gösterilmiştir. 6p21 kromozomal lokalizasyonlu PSORS1 (Psoriasis susceptibility 1) gen lokusu üzerinde bulunan HLA (Human Leukocyte Antigen)-Cw6 alleli; erken başlangıç yaşı, daha geniş vücut yüzey alanı tutulumu, Köbner fenomeni insidansında artış ve guttat psoriasisle ilişkilendirilmiştir (37). PSORS2 ve PSORS4'ün, PSORS1'e göre psoriasisle daha zayıf birlikteliği gösterilmiştir (38).

Püstüleri psoriasis ve aksiyal psoriatik artrit birlikteliğinde, HLA-B27 prevalansında artış tespit edilmiştir. HLA-B13 ve HLA-B17, eritrodermik psoriasisde yüksek sıklıkla gözlenmiştir (2). HLA-B17, psoriasis ve daha şiddetli psoriatik artrite eğilimle ilişkilendirilmiştir (39). Kırk yaş üzerinde başlayan psoriasisde, IL-1B gen polimorfizminin eşlik edebileceği bildirilmiştir (40). CARD14 mutasyonunun psoriasis ve psoriatik artrite neden olabileceği gösterilmiştir (41).

Enfeksiyon ve psoriasis ilişkisi iyi bilinmektedir. *Streptococcus pyogenes* en sık suçlanan ajandır. Streptokokal enfeksiyon sonrası en sık guttat psoriasis oluşumu görülür. *Staphylococcus aureus*, insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV), *Helicobacter pylori*, *Candida* ve *Malassezia* enfeksiyonları, psoriasisde tetikleyebildiği gösterilen patojenlerdir (42).

Psoriasis oluşumunu tetikleyen, hastalığın şiddetini ve tedaviye direnci arttırdığı düşünülen ilaçlar tanımlanmıştır. Beta blokerler, lityum, klorokin ve hidrosiklorokin gibi antimalaryeller, non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİ), terbinafin, interferon, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) psoriasis oluşumuna neden olabilmektedir. Psoriasis tedavisinde kullanılan TNF- α inhibitörlerinin, paradoksal olarak psoriasis yapabildiği gösterilmiştir (37,42,43).

Sigara içiminin psoriasisde tetiklediği bildirilmiştir. İçilen sigara miktarı ile psoriasis arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Sigaranın, psoriasisde püstüleri lezyonlarıyla güçlü ilişkisi gösterilmiştir. Alkol kullanımı ve obezitenin de psoriasis üzerinde olumsuz etkileri bildirilmiştir (37,42,43).

Psikolojik stres, depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik durumlar psoriasisde tetiklenmesine neden olabilmektedir (44,45).

Hipokalseminin, generalize püstüleri psoriasis için tetikleyici bir faktör olduğu bildirilmiştir (2).

Köbner fenomeninde psoriatik lezyonlar, fiziksel travmaların yanı sıra; güneş yanığı, morbiliform ilaç erüpsiyonları ve viral ekzantemler gibi başka deri hasarlarıyla da tetiklenebilir. Travma ile deri lezyonu görülmesi arasında iki-altı haftalık bir süre olduğu bilinmektedir (2).

Klinik Özellikler

Psoriasisde birbirinden farklı bulgularla seyreden birçok klinik alt tipi tanımlanmıştır (2).

Psoriasis Vulgaris

Kronik plak psoriasis ismiyle de tanımlanabilen psoriasis vulgaris, hastalığın en sık görülen formudur. Hastaların %90'a yakın bir kısmını kapsar. Lezyonlar genellikle eritematöz papül ve maküller olarak başlar, perifere doğru genişler ve birleşerek plak oluşturur. Keskin sınırlı, üzerinde gümüş beyazı skuamaların bulunduğu, oval veya yuvarlak eritemli plaklarla karakterizedir. Vücudun her bölgesinde görülebilmekle birlikte; en sık görüldüğü bölgeler diz, dirsek ve saçlı deridir. Periumblikal ve sakral alanlar hastalığın sık tuttuğu diğer bölgelerdir. Genital bölge tutulumu ise %45'e varan oranda görülmektedir. Lezyonlar genellikle simetrik yerleşim gösterir. Hastalık lokalize kalabildiği gibi, yaygın tutulumla da kendini gösterebilir. Alevlenme dönemlerinde hastalık sıklıkla kaşıntılı olmakla birlikte, asemptomatik de seyredebilir (2,46). Skuamaların künt bir cisim ile kazındığında beyaz tabakalar halinde dökülmesi mum lekesi bulgusu olarak isimlendirilir. Kuru bir plağın üzerindeki skuamalar kaldırıldığında altında ince, yarı saydam, nemli bir tabaka belirir. Epidermin en alt tabakasının görünür hale gelmesiyle ilişkili olan bu özelliğe son tabaka bulgusu adı verilir. Skuamalar mekanik olarak kaldırıldığında, eritematöz zemin üzerinde küçük kanama odaklarının oluşması Auspitz belirtisi olarak tanımlanır ve dilate kapillerlerin rüptürünü gösterir. Deride travma uygulanan bölgelerde yeni psoriatik lezyonların gelişmesi Köbner fenomeni olarak adlandırılır, hastalığın alevlenme dönemlerinde daha belirgin olarak gözlenmektedir (2,26,46).

Guttat Psoriasis

Klasik olarak streptokokal farenjit veya perianal streptokok enfeksiyonundan sonra meydana gelen, genellikle çocuklarda ve adölesanlarda görülen psoriasis formudur (47). Enfeksiyondan bir-üç hafta sonra damla şeklinde, eritemli ve hafif skuamalı lezyonlar meydana gelir. TNF- α tedavisi aldıktan sonra oluştuğunu gösteren yayınlar da mevcuttur (48). Gövde ve ekstremiteler, hastalığın sık görüldüğü alanlardır. Birkaç haftayla birkaç ay arasında kendiliğinden gerileyebilir, aralıklı olarak tekrarlayabilir veya %40 oranında psoriasis vulgarise progrese olabilir (47).

Eritrodermik Psoriasis

Generalize eritem ve skuamla karakterize olan ve hastaların %1-2,25'ini kapsayan, yaşamı tehdit edebilen psoriasis formudur. Sistemik steroid tedavisi kesildikten sonra rebound fenomeni olarak oluşabilir. Şiddetli emosyonel stres, lösemi ve lenfoma gibi sistemik hastalıklar, çeşitli ilaçlar ve enfeksiyonlarla tetiklenebilir. Eritrodermik psoriasisde vücut yüzey

alanının en az %75'i tutulur. Bazı yayınlarda bu oranın en az %90 olması gerektiği belirtilmiştir. Eritem ve skuam dışında ödem, kıllarda dökülme, eksüdatif lezyonlar gibi bulgular görülebilir. Tırnak tutulumu sıktır. Cilt bariyer fonksiyonu bozulduğundan enfeksiyonlara meyil artar, sıvı kaybına sekonder elektrolit bozuklukları oluşabilir. Ateş, taşikardi, halsizlik, lenfadenopati, artralji, miyalji ve kilo kaybı gibi sistemik belirtiler görülebilir. Sıklıkla multidisipliner yaklaşım gerektirir (49,50).

Püstüler Psoriasis

Püstüler psoriasis, psoriasisın nadir görülen bir klinik tipidir. Akut, subakut, kronik olarak oluşabilen steril püstüler erüpsiyon, genellikle erişkinlerde görülmekle birlikte çocukları da etkileyebilir. Bağımsız olarak ya da önceden var olan psoriasis ile bağlantılı olarak gelişebilir. Çoğunlukla idiyopatik olarak gelişmekle birlikte sistemik steroidlerin ani olarak kesilmesi, *S.aureus* gibi cilt enfeksiyonları, hipokalsemi, gebelik, Bacille Calmette-Guérin (BCG) ve H1N1 aşılı etyolojide suçlanan faktörlerdir (51). IL36RN, CARD14 ve AP1S3 mutasyonlarının etkili olduğu düşünülmektedir. Tutulum lokalize veya generalize olabilir, bu özelliğe göre klinik alt tiplerine ayrılır. Generalize formlar kendi içinde akut generalize püstüler psoriasis (von Zumbusch hastalığı), anüler, impetigo herpetiformis ve ekzantematik olmak üzere dört subtip; lokalize formlar ise Acrodermatitis Continua of Hallopeau (ACH) ve palmoplantar püstüler psoriasis olarak iki subtip ayrılır (52).

Generalize formlardan akut olarak gelişen, yaygın ve ağrılı püstüllerle seyreden von Zumbusch subtipine ateş, halsizlik, artralji, alt ekstremitte ödemi, ikterus, akut respiratuar distress sendromu, üveit eşlik edebilir. Püstüller sıklıkla birleşerek püstül gölcükleri oluşturur. Genellikle birkaç gün sonra püstüller geriler, tablo eritem ve yaygın deskumasyonla devam eder. Anüler subtip, subakut anüler eritematöz plakların çevresinde püstüller ve skuamlar ile seyredir. Gebelik döneminde görülen ve hipokalsemi ile tetiklenen subtip ise impetigo herpetiformistir. Genellikle sistemik bulgular olmadan, akut olarak ortaya çıkıp birkaç gün içinde kendini sınırlayan formu ekzantematik subtip olarak sınıflandırılır (51-53).

Lokalize formlar arasında daha sık karşılaşılan subtip olan palmoplantar püstüler psoriasis, %0,01 oranında görülür (52). Kadınlarda ve sigara içenlerde daha sıktır, püstüler psoriasis subtipleri arasında cinsiyet ve sigara faktöründen en çok etkilenen formdur (54). Aseptik püstüler lezyonlarla giden kronik bir seyri vardır. ACH ise çok nadir görülen, el ve bazen ayak parmaklarının distal kısmında püstüllerle seyredip, tırnak plağında progresif destrüksiyona yol açabilen formdur (2).

Saçlı Deri Psoriasis

Psoriasis hastalarında %80'e varan oranda saçlı deri tutulumu görülür. Psoriasisin tek tutulum veya başlangıç bölgesi olabilir. Alana uygulanabilecek topikal ajanların sınırlı sayıda olması ve sistemik ajanların bu bölgeye daha düşük etkinliği sebebiyle, tedaviler sıklıkla tatmin edici değildir (55,56).

İnvers/Fleksural Psoriasis

Özellikle aksiller, inguinal ve inframamaryal bölgelerde keskin sınırlı eritemli plaklarla seyrederek. Tipik psoriasis lezyonlarının aksine skuam daha azdır veya yoktur, bu sebeple bazı durumlarda tanı koymak zorlaşabilir. *Candida*, bakteri kolonizasyonları veya enfeksiyonlarıyla birliktelik sıklıktır. Pruritus, cinsel sorunlar, utanma gibi faktörlerin etkisiyle invers psoriasisli hastalarda, diğer psoriasisli hastalara göre yaşam kalite indekslerinde anlamlı düşüklük görülmüştür (57-59).

Tırnak Psoriasis

Psoriasisli hastalarda %50'ye, psoriatik artritli hastalarda %90'a varan oranlarda tırnak tutulumu görülebilmektedir. Psoriasis hastalarının %5-10'unda sadece tırnaklar etkilenmektedir. En sık klinik bulguları pitting ve onikolizdir. Subungual hiperkeratoz, splinter hemoraji, lunulada kırmızı noktalar, lökonişi ve yağ damlası görünümü diğer bulgular arasında yer almaktadır. Kozmetik kaygılar dışında, yarattığı ağrı ve fonksiyon bozukluğuyla hastalar için önemli bir sorundur. Tedavisi deri lezyonlarına oranla daha güçtür ve tedaviye alınan yanıtı değerlendirme süresi, dört-altı aya kadar uzayabilmektedir (60,61).

Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit potansiyel olarak progresif, eroziv ve kronik bir sistemik inflamatuvar hastalık olup, psoriasis hastalarında %30'a varan oranda görülebilir. Hastaların %85'inde artrit, deri bulgularından sonra ortaya çıkar. Psoriatik artrit, sıklıkla psoriasis gelişiminden sonraki ilk on yılda oluşmaktadır. Psoriatik artritli hastaların yaklaşık %25'inde HLA-B27 pozitifliği mevcuttur. En sık asimetrik oligoartrit şeklinde görülür. Hastaların %35'inde entezit, %50'sinde aksiyel tutulum ve %48'inde psoriatik artrit için ayırt edici bulgu olarak kabul edilen daktilit görülmektedir. Psoriatik artrit tanı ve tedavisinde altı aydan uzun süren gecikmeler, periferik eklemlerde erozyonlarına ve fonksiyonel bozukluklara yol açabilmektedir (62).

Histopatoloji

Epidermal hiperplazi, parakeratoz, uzamış reteler, nötrofillerin spongiotik bir püstül içinde toplanması (Kogoj'un spongioform püstülü), stratum korneumda nötrofil artıklarının parakeratozla çevrili birikimleri (Munro mikroabseleri), granüler tabakanın incilmesi ya da kaybolması, dermal papilla kapillerlerinde dilatasyon, papiller dermiste hafif ödem, perivasküler lenfosit infiltrasyonu ve suprapapiller incelme; psoriasisde görülen histopatolojik bulgulardır (2,63).

Ayırıcı Tanı

Psoriasisın ayırıcı tanısına giren hastalıklar arasında seboreik dermatit, atopik dermatit, nummuler dermatit, liken simpleks kronikus, superfisiyal fungal enfeksiyonlar, eritrazma, Hailey-Hailey hastalığı, lupus eritematozus, dermatomiyozit, sifiliz, pitriazis rubra pilaris, pitriazis rozea, pitriazis likenoides kronika, palmoplantar keratoderma, kutanöz T hücreli lenfomalar, Bowen hastalığı ve hipertrofik liken planus sayılabilir (64).

Komorbiditeler

Psoriasisın bir sistemik inflamatuvar hastalık olduğu giderek yaygınlaşmaktadır. Kardiyovasküler ve gastrointestinal hastalıklar, böbrek hastalıkları, metabolik sendrom, enfeksiyonlar, maligniteler, osteopeni ve osteoporoz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, otoimmün hastalıklar ve obstrüktif uyku apnesi gibi hastalıklar psoriasisın komorbiditeleri arasında yer almaktadır. Psoriasisli hastaların %73'ünün en az bir komorbiditesi olduğu düşünülmektedir (65-67).

Miyokard enfarktüsü ve inme gibi kardiyovasküler hastalıkların, psoriasisli hastalarda daha yüksek sıklıkla bulunduğu gösterilmiştir. Psoriasis şiddeti arttıkça ve hastalık süresi uzadıkça, bu riskin daha da yükseldiği bildirilmiştir (67).

Gastrointestinal sistem hastalıklarından özellikle Crohn hastalığı olmak üzere inflamatuvar barsak hastalıkları ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığı psoriasisle eşlik edebilmektedir (67).

Kronik böbrek hastalığı riski ve psoriasis şiddeti doğru orantılı olarak gösterilmiştir. Orta ve şiddetli psoriasis, kronik böbrek hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür (2,67).

Santral obezite, hipertansiyon, insülin direnci ve dislipidemi ile tanımlanan metabolik sendromun, hem yetişkin hem de pediatrik popülasyondaki psoriasis hastalıklarında daha sık

olduğu gösterilmiştir. Ayrıca metabolik sendrom ve psoriasis vücut yüzey alanı tutulumu arasında korelasyon mevcuttur (67,68).

Psoriasis, respiratuar enfeksiyonlar başta olmak üzere şiddetli enfeksiyon riskini arttırabilir (67). Yapılan bir çalışmada şiddetli psoriasis, hospitalize edilen pnömoni vakalarıyla ilişkilendirilmiştir (69). HIV enfeksiyonuyla psoriasisin alevlendiği de bilinmektedir (2).

Şiddetli psoriasisli olanlarda malignite riski artmaktadır. En yüksek birliktelik riski, kutanöz T hücreli lenfomayla gösterilmiştir. Gastrointestinal, respiratuar, üriner sistem maligniteleri eşlik edebilen diğer hastalıklardır. Psoriasisli hastalarda kullanılan tedavi ajanlarının burada rol oynadığı düşünülürken birlikte, immunsupresif tedavi öyküsü olmayan hastalarda da malignite riskinin arttığı bildirilmiştir (67).

Psikiyatrik hastalıklardan anksiyete bozukluğu, depresyon, suisid düşüncesi psoriasisli hastalarda sıklıkla görülebilmektedir (67). Bir çalışmada duyu durum bozukluğu prevalansının, psoriasisli hastalarda %62'ye ulaşabildiği gösterilmiştir (70).

Tedavi

Hastalara tedavi planlaması yapılırken psoriasisli klinik tipi, yerleşim bölgeleri, yaygınlığı, hastaların yaşı, tedavi öyküsü, sosyoekonomik durumu ve komorbiditeleri hesaba katılmalıdır (26). Hafif şiddetli hastalarda topikal tedavi yeterli olurken, orta ve şiddetli vakalarda sistemik tedavi ön plandadır. Hastalığın etkin bir şekilde kontrolü ve hastaların yaşam kalitesinin yükseltilmesi için tedavi hedeflerinin tanımlanması yapılmalıdır. Psoriasis tedavisinde minimum hedef, psoriasis alan şiddet indeksi (PASI) skorunda %50 değişim olması yani PASI50'ye ulaşılmasıdır. PASI50'ye ulaşılamaması durumunda, dermatoloji yaşam kalite indeksi (DLQI)'dan bağımsız olarak, tedavinin modifiye edilmesi gerekmektedir. DLQI'da minimum anlamlı iyileşme için kabul edilen değer ise, tedavi ile en az 5 puan azalma olmasıdır. Bu ölçekler haricinde kaşıntı ve ağrı gibi semptomlarda gerileme, hastanın günlük hayata dönüşü gibi faktörlerin de çok yönlü değerlendirilmesinin yapılması önerilmektedir (71).

Topikal Tedaviler

Topikal ajanlar, hafif ve orta şiddetli psoriasisli olan hastaların çoğunluğu için temel tedaviyi temsil etmektedir. Psoriasisli hastalarının %80'den fazlası, topikal tedavinin uygun olduğu lokalize hastalığa sahiptir. Şiddetli psoriasisli olup, sistemik tedavi alan hastalarda da inatçı lezyonların tedavisi için topikal ajanlardan yararlanılmaktadır. Steroidler, D vitamini

anologları, tazaroten, takrolimus ve pimekrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri, salisilik asit, antralin ve destek tedavisi için kullanılan emolyenler topikal tedavide kullanılan ajanlardır (72).

Foto(kemo)terapi

Topikal tedavilere yanıtız veya vücut yüzey alanında %10'dan fazla tutulum olan hastalarda kullanılabilen etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir (73). Antiproliferatif, antiinflamatuvar, immunsupresif ve immunmodulatör etki mekanizmalarına sahiptir (74). Dar band ultraviyole B (dbUVB), geniş band ultraviyole B ve psoralenli ultraviyole A (PUVA) yöntemleriyle uygulanabilir. PUVA sistemik olarak ya da krem ve banyo seçenekleriyle tercih edilebilmektedir. PUVA, ciddi, refrakter plak psoriasis ve palmoplantar püstüler psoriasisde dbUVB'ye oranla daha etkilidir ancak yan etkili profili göz önüne alındığında, dbUVB genel olarak en sık tercih edilen yöntem olarak öne çıkmaktadır (73).

Sistemik Tedaviler

PASI skoru 10 ve üzerindeki hastalar, vücut yüzey alanı %10'dan fazla tutulanlar, DLQI skoru 10 ve altında olan hastalar, görünür alanların tutulumu, şiddetli saçlı deri lezyonlarının varlığı, genital bölge yerleşiminin olması, palmoplantar bölgenin etkilenmesi, en az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi varlığı, kaşıntı ve ağrı gibi şikayetlerin bulunması, rekalsitran plakların varlığı ve artrit tespit edilmesi, sistemik tedavi endikasyonlarını oluşturur (71). En sık kullanılan sistemik tedaviler metotreksat, asitretin, siklosporin ve biyolojik ajanlardır. Diğer sistemik tedavilere örnek olarak; fumarat, mikofenolat mofetil, oral kalsitriol, 6-tiyoguanin ve hidroksiüre gösterilebilir (2,75).

Metotreksat: Dihidrofolat redüktaz enziminin blokajıyla DNA sentezini inhibe ederek etki gösterir. Oral, subkutan ve intramuskuler olarak kullanılabilir. Düşük dozlarda antiinflamatuvar ve immunmodulatör etki, yüksek dozlarda ise antimetabolit etki gösterir. Psoriasisde maksimum doz olarak, 25 mg/hafta önerilmektedir. Metotreksat, haftada bir tek doz veya 12 saatlik aralarda üç doz şeklinde kullanılabilir. Tedaviden alınan maksimum yanıtı değerlendirmek için 16-24 haftalık süre gereklidir. En sık görülen yan etkileri bulantı, iştahsızlık, yorgunluk ve halsizliktir. Hepatotoksisite ve miyelosupresyon açısından izlem yapılmalıdır. Folik asit desteğiyle yan etkileri azaltılabilir (76,77).

Asitretin: Etretinatın aktif metaboliti olan sentetik aromatik retinoiddir. İntraselüler reseptörlere bağlanarak epidermal proliferasyonu azaltır, keratinosit diferansiyasyonunu indükler. Nötrofillerin kemotaksisini inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterir. Monoterapi olarak kullanıldığında diğer sistemik ajanlara göre etkinliği daha sınırlıdır. Özellikle eritrodermik ve püstüler psoriasisde kullanımı önerilmektedir. Genellikle 25-50 mg/gün dozunda kullanılır. Yağlı yiyecekler emilimini artırır (78,79). Etki başlangıcı göreceli olarak yavaş olup, maksimum etki için üç ila altı aylık süre gerekebilmektedir (80). Yan etkileri kseroz, keilit, dislipidemi, hepatotoksisite, miyalji ve alopesidir. Teratojenitesi nedeniyle tedavi sırasında ve tedavinin sonlanmasından sonra üç yıla kadar kontrasepsiyon sağlanmalıdır (78).

Siklosporin: Bir kalsinörin inhibitörü ve T hücre supresörü olan siklosporin, genellikle orta ve şiddetli psoriasisli hastaların akut alevlenmeleri sırasında tercih edilmektedir. 2,5-5 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Sıklıkla dört hafta içinde klinik yanıt görülür. Nefrotoksisite, hepatotoksisite, hipertansiyon ve malignite riski nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Nefrotoksisite, tedavinin sonlandırılmasının en sık nedenidir. Ciddi yan etki potansiyeli nedeniyle çeşitli ülke kılavuzlarına göre değişmekle birlikte, bir ila iki yıldan fazla kullanımı önerilmemektedir (81,82).

Biyolojik ajanlar: Metotreksat, asitretin, siklosporin gibi sistemik konvansiyonel tedavilere ve fototerapiye dirençli veya bu tedavilerin kontrendike olduğu psoriasis ve psoriatik artrit hastalarında kullanılabilirler. İki ana hedefi T hücreleri ve sitokinlerdir. TNF- α , IL-12/23, IL-17 yolakları üzerinden etki gösterirler (2). TNF- α inhibitörleri adalimumab, etanercept, , sertolizumab pegol, infliximab ve golimumab olmak üzere beş çeşittir. Ustekinumab, IL-12/23 p40 subuniti monoklonal antikorudur. Sekukinumab, iksekizumab ve brodalumab IL-17 inhibitörleridir. Tildrakizumab, guselkumab ve risankizumab ise IL-23 inhibisyonuyla etki göstermektedir (83).

Biyolojik ajan seçiminde hasta bazlı karar verilmektedir. Psoriasis dışında hastaların yaşı, kilosu, komorbiditeleri, gebelik ve emzirme durumları gibi faktörler de tedavi planlamasında göz önünde bulundurulur. Psoriasis ve psoriatik artrit birlikteliği olan hastalarda TNF alfa inhibitörleri; multipl skleroz, konjestif kalp yetmezliği, hepatit B, latent tüberkülozu olan hastalarda ustekinumab; inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda adalimumab, infliximab ve ustekinumab; pediyatrik hastalarda etanercept; gebe veya emzirenlerde ise sertolizumab pegol daha öncelikli olarak kullanılabilir (84).

Geçmişte biyolojik ajan kullanımıyla hedeflenen değer PASI75 iken, günümüzde PASI90 ve PASI100 değerleri giderek altın standart tedavi hedefi haline gelmektedir. IL-17 ve IL-23 inhibitörlerinin, TNF- α ve IL-12/23 inhibitörlerine oranla, PASI'yi daha fazla düşürdüğü gösterilmiştir (85).

Prognoz

Psoriasis, 1-50 yıl arasında remisyonlarla seyredebilir. Hastalığın başlangıç yaşı, klinik tipi ve tutulumun yaygınlığı, psoriasisde prognozu etkileyen unsurlardır. Hastalığı erken yaşta başlayanlar ve pozitif aile öyküsüne sahip kişiler, tedaviye daha dirençlidir. Generalize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasis gibi şiddetli formlarda prognoz yüz güldürücü değildir. Tedavi kaynaklı komplikasyonlar, sekonder enfeksiyonlar ve metabolik bozukluklar hayatı tehdit edebilir (86).

PSORİASİS VE OTOFAJİ İLİŞKİSİ

Kelime anlamıyla, kendi kendini yeme olarak tanımlanan otofaji; uzun ömürlü proteinlerin, fonksiyonu bozulmuş organellerin, hasarlı makromoleküllerin ve patojenlerin yok edilmesini sağlar. Otofaji, neredeyse tüm hücrelerde bazal seviyede çalışan bir mekanizma olup; hasarlı proteinlerin ve organellerin yıkılarak hücreye tekrar kazandırılmasıyla, homeostatik fonksiyonu sağlamaktadır. Mikrotofaji, şaperon aracılı otofaji ve makrotofaji olmak üzere üç çeşidi vardır. Mikrotofaji, lizozom membranının içe doğru çökmesi ve sitozolik bileşenlerin doğrudan lizozoma alınmasıyla gerçekleşir. Şaperon aracılı otofaji, işaretli proteinlerin lizozom zarına seçici şekilde taşınması ve buradan lizozom lümenine geçerek, bu proteinlerin yıkılmasıyla gerçekleşir. Otofajinin başlıca mekanizması olan makrotofajide ise; yıkılacak moleküller çift zarlı bir kese olan otofagozom içine alınır, daha sonra otofagozom ile lizozom birleşir ve içeriği yıkılır. Makrotofaji, en iyi bilinen otofaji mekanizması olup; çalışmalarda makrotofaji yerine, otofaji terimi kullanılmaktadır. Tez çalışmamızda da literatürde kullanıldığı gibi makrotofaji yerine, otofaji terimi kullanılmıştır (87-90).

Otofaji sisteminin bozulmasıyla otoimmün, nörodejeneratif, enfeksiyöz hastalıklar, diyabet, kardiyomyopati ve maligniteler arasında ilişki gösterilmiştir. Literatürde otofajinin psoriasisdeki rolü hakkında sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (1,10). Otofaji mekanizmasının düzenli çalışmadığı durumlarda, keratinositlerde hiperproliferasyon meydana gelir ve inflamatuvar sitokinlerin salınımı artar. IL-17A ile uyarılan keratinositler, otofagozom

formasyonunu bozarak otofajiyi inhibe eder. Bu verilerle, psoriasis patogeneğinde otofajinin de yerinin olduğu düşünölmektedir (1). Bir otofaji inhibitörü olan klorokin, dört-on hafta süreyle kullanımından sonra psoriasisin alevlendiğinin gösterilmesi, otofajinin inhibisyonunun psoriasisle ilişkisini destekler (91). *S. pyogenes* başta olmak üzere enfeksiyon etkenlerinin psoriasis tetikleyebildiği bilinmektedir. Otofajide oluşan defekt sonucu, bakterinin uzaklaştırılmasında ve bakteriye karşı oluşacak immün yanıtta değişim oluşabilir. Tüm bu örnekler, otofaji inhibisyonunun psoriasisle ilişkisini desteklemektedir (1). D vitamini, sirolimus, retinoidler ve UVB tedavisi, otofajinin aktivasyonunu indükleyebilir (7).

Otofaji aktivitesini gösteren belirteçlerden biri olan p62, otofagozom kargo proteini olarak bilinmektedir. Ubiquitin aracılı selektif otofajide görev yapan p62, otofaji reseptörü olarak tanımlanmıştır (92-94). Psoriasis hastalarında otofaji inhibisyonu sonucunda, p62'nin artmış ekspresyonu görölmüştür (6,95). Otofaji substrat seçimi ve otofagozom biyogeneğinde fonksiyonları olan LC3, en sık kullanılan otofaji belirteçlerinden biridir. İnsanlarda LC3 gen ailesinin LC3A, LC3B ve LC3C olmak üzere üç üyesi vardır. LC3, sitozolde LC3-I; otofagozomal membranlarda LC3-II formunda bulunur. Otofagozom oluşumu sırasında sitozolik LC3-I, fosfatidiletanolamine konjuge edilerek, membrana bağlı LC3-II'ye dönüştürölür. LC3-II, otofagozomal membranın hem iç hem de dış kısmında bulunur. LC3-I'in, LC3-II'ye dönüştürölmesi; otofajinin uyarıldığını gösteren bir belirteçtir. Dolayısıyla LC3-II'nin LC3-I'e oranı, otofajinin gösterilmesinde yardımcıdır. Otofagozomal membranda bulunan LC3B-II, otofaji reseptörü olarak görev yapar. Aynı zamanda p62, LC3B'e direk olarak bağlanabilmektedir (96-98). Tez çalışmamızda, otofajik aktiviteyi göstermek için LC3B-II kullanılmıştır. Otofajide merkezi rolü olan bir diğer protein Beclin1'dir. Otofagozom oluşumu ve otofajinin başlaması için gerekli olan fosfatidilinozitol-3-kinaz kompleksinin önemli bir komponentidir. Otofajinin ve hücre ölümünün regölasyonunda rol oynayan, bir otofaji belirteci olarak kullanılan Beclin1; aynı zamanda bir tümör baskılayıcı gen olarak görev yapmaktadır (10).

GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMA GRUBUNUN SEÇİMİ

Çalışmaya Haziran 2020-Mart 2021 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, çalışmaya katılmayı kabul ettiğine dair yazılı onamı bulunan, 18 yaşından büyük, klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış 15 hasta ve 14 kontrol olmak üzere 29 gönüllü alındı. Hasta grubundaki 15 hastanın 14'ü psoriasis vulgaris, 1'i ise palmoplantar püstüler psoriasis tanılıydı. Kontrol grubu olarak, biyopsi endikasyonu olan dermatolojik hastalıklara sahip kişiler çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol grubu gönüllülerinin demografik ve klinik özellikleri (yaş, beden kitle indeksi, hastalık tipi ve süresi, hastalığın şiddet skoru, komorbiditeler, kullandığı ilaçlar, sigara ve alkol kullanımı) kaydedildi. Psoriasis hastalık şiddetini ölçmek için Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PASI) kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Etik kurul onay protokol kodu: TÜTF-BAEK 2020/222). Çalışmamız, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nce desteklenmiştir (Proje numarası 2020/98).

Çalışmamıza aşağıdaki kriterleri taşıyan hastalar dâhil edilmedi:

1. İki hafta öncesine kadar topikal, bir ay öncesine kadar sistemik konvansiyonel ve üç ay öncesine kadar biyolojik ajan tedavileri alıyor olmak.
2. D vitamini, sirolimus, retinoidler ve fototerapi gibi otofajiyi etkileyebilecek tedaviler alıyor olmak.
3. Gebeler ve emzirenler.
4. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi otoimmün hastalığa sahip olmak.

5. Malignite, enfeksiyöz ve nörodejeneratif hastalıklar gibi otofajiyle ilişkisi gösterilmiş hastalıklara sahip olmak.

ÖRNEKLERİN TOPLANMASI

Çalışmamıza katılımı uygun hasta ve kontrol grubu gönüllülerinden Trakya Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'nde 4 mm'lik punch biyopsi aleti kullanılarak deri biyopsisi alındı. Deri biyopsileri psoriasisli hastalarda psoriasis lezyonlarının en yoğun olduğu alandan, kontrol grubunda ise gövde veya ekstremitelerindeki lezyonsuz bir bölgeden gerçekleştirildi.

HASTALIK ŞİDDETİNİN HESAPLANMASI

Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PASI), psoriasisin şiddetinin ve yaygınlığının birlikte değerlendirildiği, sık kullanılan bir skora sistemidir.

Baş (h), üst ekstremiteler (u), gövde (t), alt ekstremiteler (l) olmak üzere dört bölgede; lezyonların kapladığı yüzey alanı (A), eritem (E), endürasyon (I) ve deskuamasyon (D) şiddetinin 0-4 arasında puanlanmasıyla skora yapılır. Bulgu yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, belirgin ise 3, şiddetli ise 4 değerleri formüle yazılır.

Yüzey alanı hesaplanırken tutulum yüzdesine göre; %10'dan az ise 1, %10-29 arası ise 2, %30-49 arası ise 3, %50-69 arası ise 4, %70- 89 ise 5, %90'dan çok ise 6 değerleriyle skora yapılır.

Formülde temsil edilen bölgeye göre de vücut katsayısı verilmektedir. Buna göre baş için 0,1, üst ekstremiteler için 0,2, gövde için 0,3, alt ekstremiteler için 0,4 sabit katsayıları kullanılmaktadır.

$PASI=0,1(Eh+Ih+Dh)Ah+0,2(Eu+Iu+Du)Au+0,3(Et+It+Dt)At+0,4(El+Il+Dl)Al$ formülünde de belirtildiği üzere; alan skoru, onu temsil eden vücut katsayısıyla ve o alandaki deskuamasyon, endürasyon ve eritem skorlarının toplamı ile çarpılır. Her vücut bölgesinin ayrı şiddet değerlerinin toplamıyla PASI skoru elde edilir. Maksimum PASI skoru 72'dir (99).

RİBONÜKLEİK ASİT İZOLASYONU VE GENETİK ANALİZ

Çalışmaya alınan hastalardan ve kontrol grubundan elde edilen biyopsi örneklerinden total RNA izolasyonunda Total RNA PureLink® RNA Mini Kit (Life Sciences,USA) kullanıldı ve RNA'lar kit protokolüne göre izole edildi. Bu işlemde kit içerisinde hazır olarak verilen lyses buffer + %1'lik 2-merkaptetanol kullanılarak dokular lizis edilip, daha sonra özel kolonlardan

geçirilerek kolona tutturulan RNA'lar, kit içerisinde sunulan yıkama solüsyonu ile kolonlar yıkanarak diğer bileşikler temizlendikten sonra, saf su ile ependorf tüp içerisine toplandı. İzole edilen RNA örnekleri, Qubit® Fluorometer (Invitrogen, USA) ile belirlenecek tüm RNA örnekleri DNA, RNA free ultra saf su (Sigma, USA) ile eşitlendi. Elde edilen total RNA'lar analiz gününe kadar -20 °C'de saklandı. Çalışmamızda olgu ve kontrollerde p62, Beclin1 ve LC3B-II genleri ekspresyon düzeylerinin belirlenmesi için Real Time PCR (RT-PCR) yöntemi ve Taq Man problemleri kullanıldı. Bunun için, izole edilen RNA'lar, Taq Man PCR master miksi ile Taq Man Prob/Primer mikslarını içeren reaktifler ile Real Time özellikli termal döngüleyici üzerinde uygun sıcaklıklarda reaksiyona sokuldu ve ilgili genlerin ekspresyon seviyeleri belirlendi. Böylece psoriasis hastaları ve kontrol grubu arasında p62, Beclin1 ve LC3B-II genlerinde ekspresyon farklılığı açısından değerlendirme yapıldı (100).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için, 10240642 lisans numaralı SPSS 24.0 sürümü kullanıldı. Normal dağılım varsayımı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılıma uyan değişkenler için grup karşılaştırmaları bağımsız gruplarda t testiyle, normal dağılıma uymayan değişkenler içinse grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testiyle gerçekleştirildi. Nicel değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson veya Spearman korelasyon katsayısıyla, nitel değişkenler arasındaki ilişkiler ise Ki-kare testiyle araştırıldı. Nicel değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama standart sapma veya ortanca ve çeyrekler arası dağılım aralığı olarak verildi. Nitel değişkenler içinse sıklık ve oran verildi. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi %5 olarak kabul edildi.

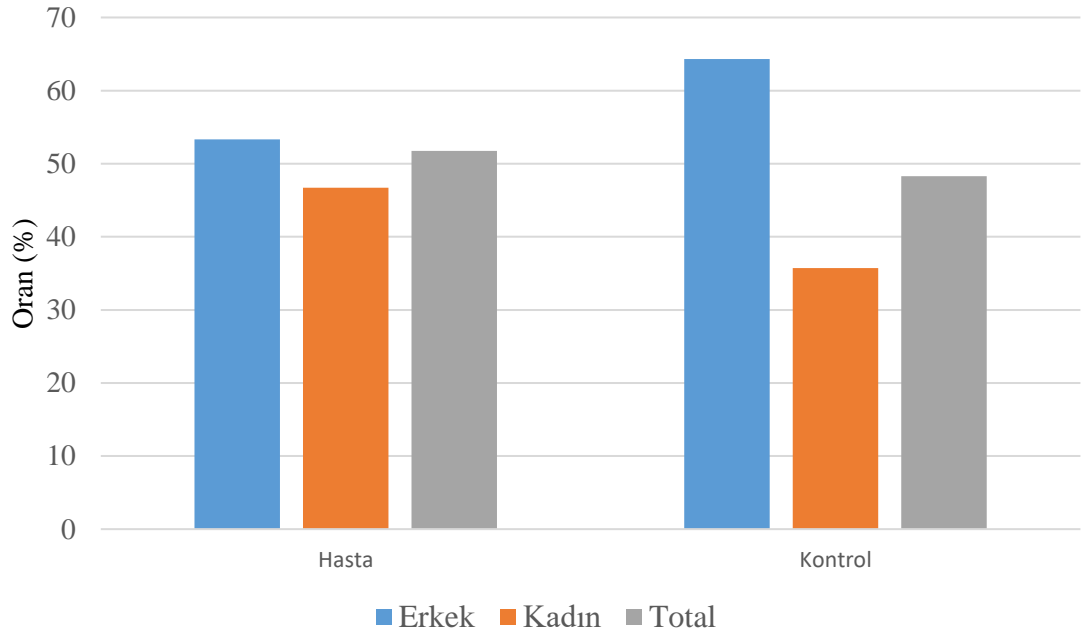
BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımlarına ilişkin veriler ve grup karşılaştırmaları Tablo1 ve Şekil 1’de verilmiştir. Olguların gruplara göre cinsiyet dağılımı incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 1. Olguların gruplara göre cinsiyet dağılımı

		Kadın	Erkek	p
Hasta	Sayı	7	8	0,550*
	Oran	%46,7	%53,3	
Kontrol	Sayı	5	9	
	Oran	%35,7	%64,3	

*: Pearson Ki-kare testi.



Şekil 1. Gruplara göre cinsiyet dağılım grafiği.

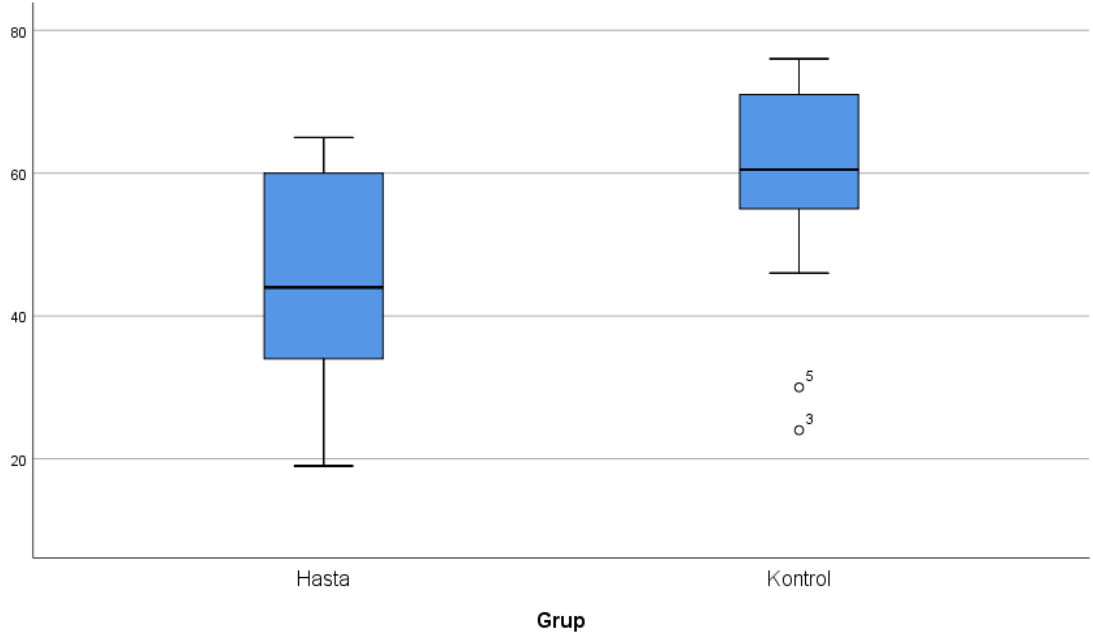
Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılım verileri Tablo 2’de, dağılım grafiği Şekil 2’de verilmiş olup; gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p=0,034$).

Tablo 2. Çalışma gruplarının yaş dağılımı

	Grup	Ortalama	Medyan	\pm SS	Minimum	Maksimum	p
Yaş	Hasta	45,20	44,00	15,95	19	65	0,034*
	Kontrol	58,29	60,50	15,58	24	76	

SS: Standart sapma.

*: Bağımsız grup t testi.



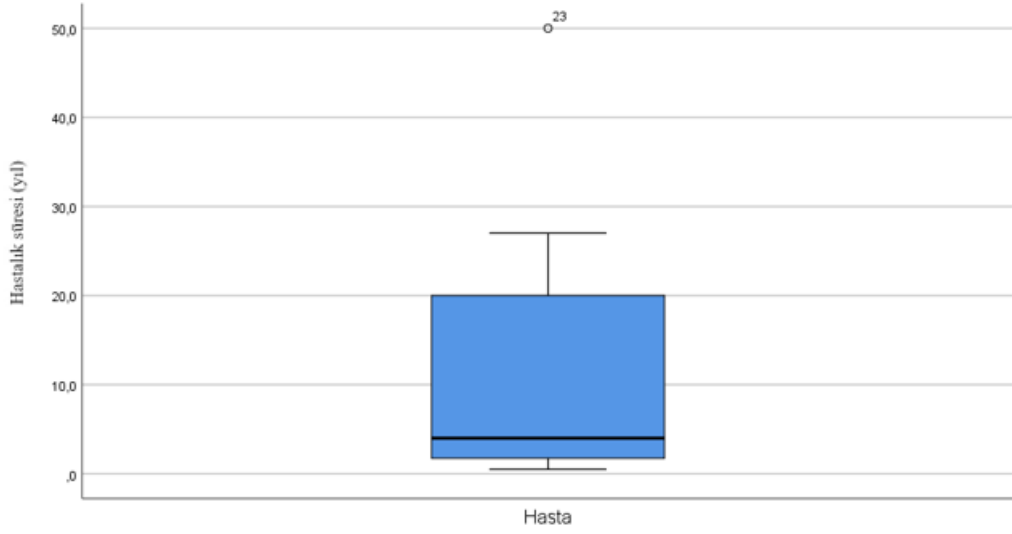
Şekil 2. Çalışma gruplarının yaş dağılım grafiği.

Hasta grubunda, psoriasis hastalık süresi $11,50 \pm 14,27$ yıl; psoriasis başlangıç yaşı $33,67 \pm 19,52$ saptandı. Psoriasis hastalık süresi ve başlangıç yaşına ait veriler Tablo 3'te, dağılım grafikleri ise sırasıyla Şekil 3 ve 4'te verilmiştir.

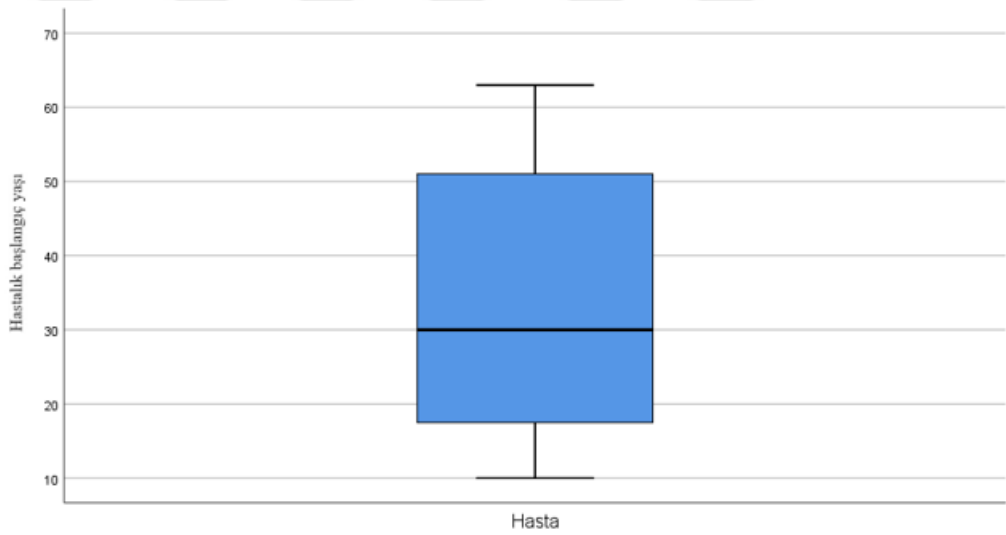
Tablo 3. Psoriasis başlangıç yaşı ve hastalık süresine ait veriler

	Ortalama	\pm SS	Medyan	Minimum	Maksimum	Q25	Q75
Hastalık süresi (yıl)	11,50	14,27	4,00	0,5	50	1,75	20,00
Hastalık başlangıç yaşı	33,67	19,52	30	10	63	17,50	51,00

SS: Standart sapma, Q25: Birinci çeyreklik, Q75: Üçüncü çeyreklik.

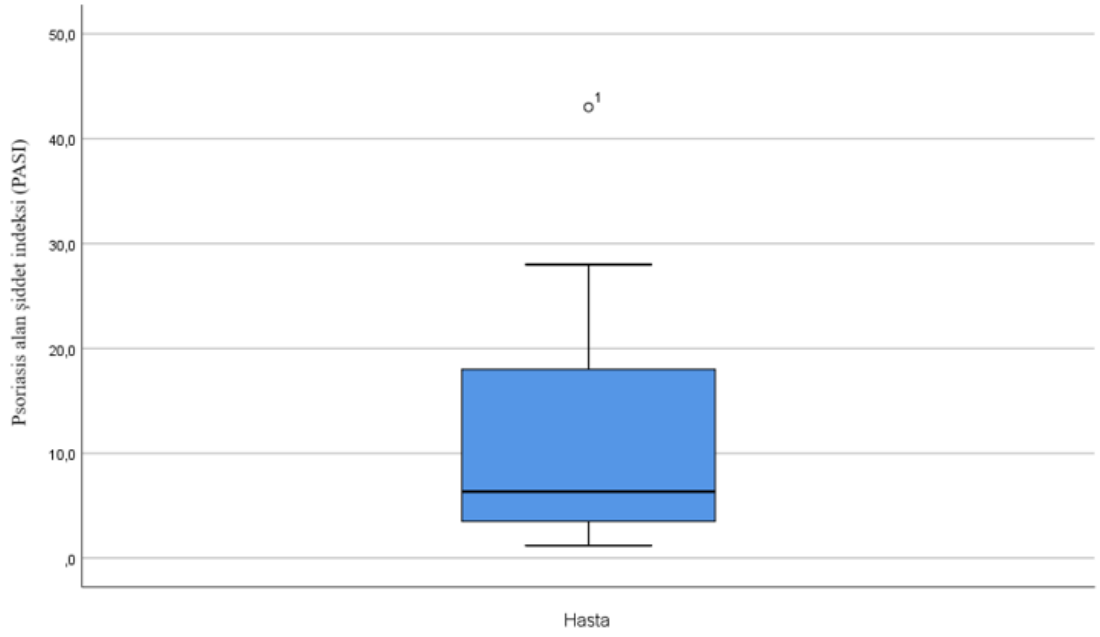


Şekil 3. Psoriasis hastalık süresi dağılım grafiği.



Şekil 4. Psoriasis başlangıç yaşı dağılım grafiği.

Hasta grubunda PASI değerleri dağılımı benzerlik göstermekte olup, PASI ortalaması $11,73 \pm 12,07$ olarak bulundu. PASI dağılım grafiği Şekil 5'te verilmiştir.



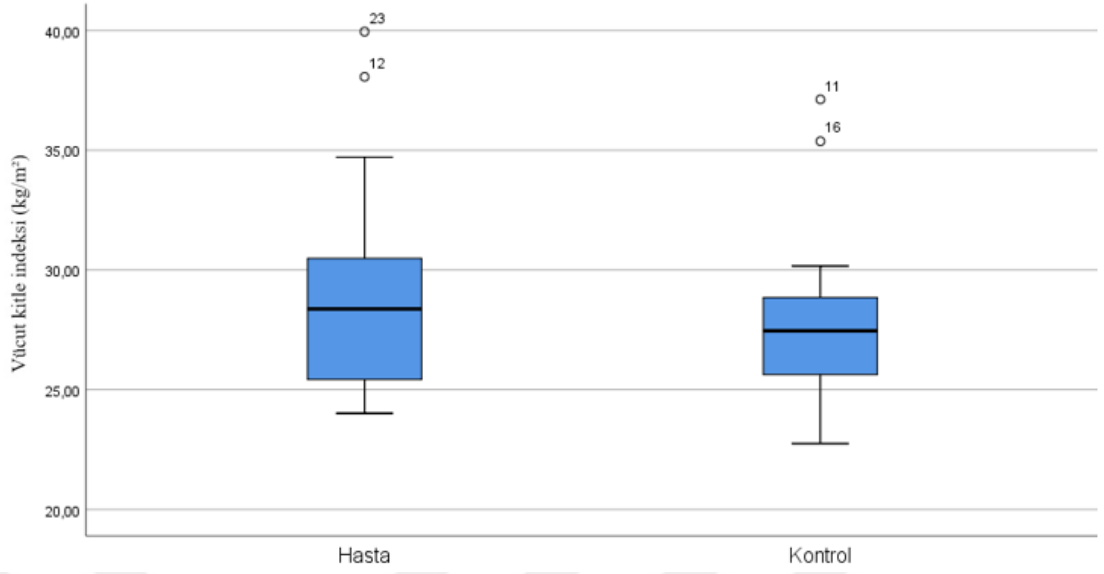
Şekil 5. PASI dağılım grafiği.

Hasta ve kontrol grubunun vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama değerleri; sırasıyla $29,19 \pm 4,93$ ve $27,94 \pm 4,15$ kg/m^2 olup; gruplar arasında VKİ ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Olguların VKİ verileri Tablo 4’te, dağılım grafiği Şekil 6’ta verilmiştir.

Tablo 4. Olguların vücut kitle indeksi verileri

	Birim	Ortalama	\pm SS	Medyan	Minimum	Maksimum	p
Hasta	kg/m^2	29,19	4,93	28,37	24,01	39,95	0,468
Kontrol	kg/m^2	27,94	4,15	27,46	22,75	37,12	

SS: Standart sapma.



Şekil 6. Olguların vücut kitle indeksi dağılım grafiği.

Hasta ve kontrol grubunun aktif sigara ve alkol kullanımını incelendi. Hayat boyu toplamda 100'den fazla ve son bir ay içerisinde sigara içmiş kişiler, aktif sigara kullanıcıları olarak nitelendirildi. Haftada birden daha sık alkol kullananlar ise, aktif alkol kullanıcıları olarak tanımlandı. Hasta ve kontrol grupları arasında, aktif sigara ve alkol kullanımını açısından karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Olgulara ait aktif sigara ve alkol kullanım verileri Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Olguların aktif sigara ve alkol kullanım verileri

		Aktif sigara kullanımı		Aktif alkol kullanımı		p
		Var	Yok	Var	Yok	
Hasta	n	5	10	3	12	1,000*
	%	33,3	66,7	20	80	
Kontrol	n	4	10	2	12	1,000*
	%	28,6	71,4	14,3	85,7	

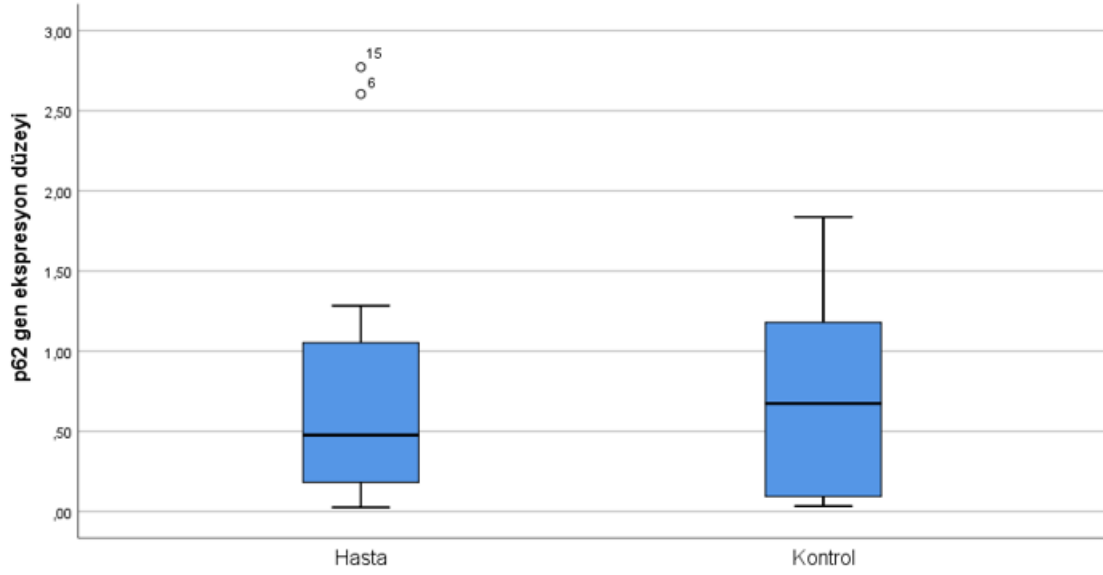
*: Fisher'ın kesin olasılık testi

Hasta ve kontrol grubuna ait p62 gen ekspresyonu düzeyleri $2^{-\Delta\Delta Ct}$ (delta delta cycle threshold) yöntemiyle hesaplandı. Hasta grubunda p62 düzeyi $0,81 \pm 0,85$; kontrol grubunda ise $0,71 \pm 0,59$ olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında p62 gen ekspresyon düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Olguların p62 gen ekspresyon düzeyi verileri Tablo 6'da, dağılım grafiği ise Şekil 7'de verilmiştir.

Tablo 6. Olguların p62 gen ekspresyon düzeyi verileri

	Ortalama	± SS	Medyan	Q25	Q75	Minimum	Maksimum	p
Hasta	0,81	0,85	0,48	0,18	1,05	0,02	2,77	0,965*
Kontrol	0,71	0,59	0,67	0,09	1,18	0,03	1,84	

SS: Standart sapma, Q25: Birinci çeyreklik, Q75: Üçüncü çeyreklik.
*: Mann Whitney U testi.



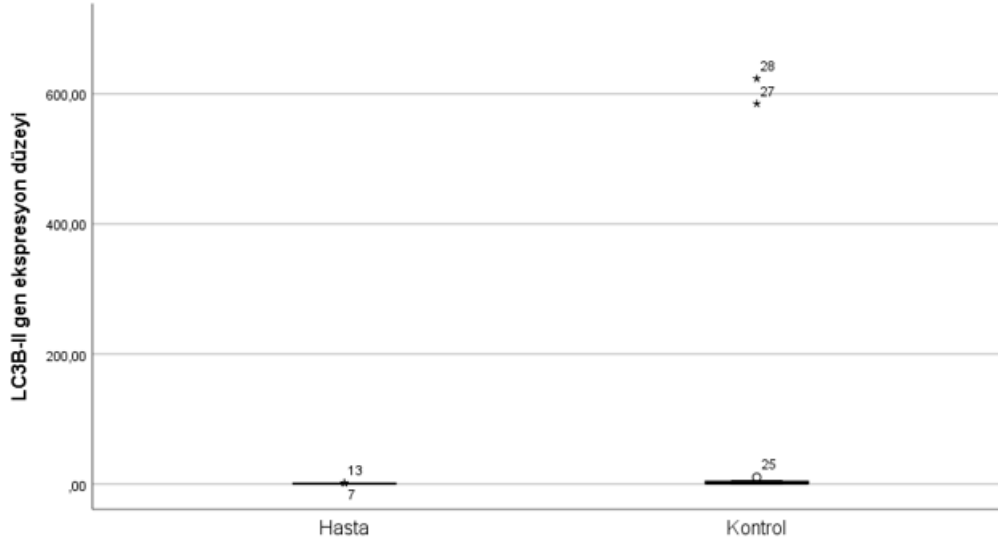
Şekil 7. Olguların p62 gen ekspresyon düzeyi dağılım grafiği.

LC3B-II gen ekspresyon düzeyi hasta ve kontrol grubunda incelenmiş olup; hasta grubunda değeri $0,64 \pm 0,43$ iken, kontrol grubunda $88,31 \pm 218,68$ olarak saptanmıştır. LC3B-II gen ekspresyon düzeyi açısından, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p=0,011$). Olguların LC3B-II gen ekspresyon düzeyi verileri Tablo 7’de, dağılım grafiği ise Şekil 8’de verilmiştir.

Tablo 7. Olguların LC3B-II gen ekspresyon düzeyi verileri

	Ortalama	± SS	Medyan	Q25	Q75	Minimum	Maksimum	p
Hasta	0,64	0,43	0,52	0,41	0,64	0,24	1,81	0,011*
Kontrol	88,31	218,68	1,63	0,68	4,8	0,31	623,39	

SS: Standart sapma, Q25: Birinci çeyreklik, Q75: Üçüncü çeyreklik.
*: Mann Whitney U testi.



Şekil 8. Olguların LC3B-II gen ekspresyon düzeyi dağılım grafiği.

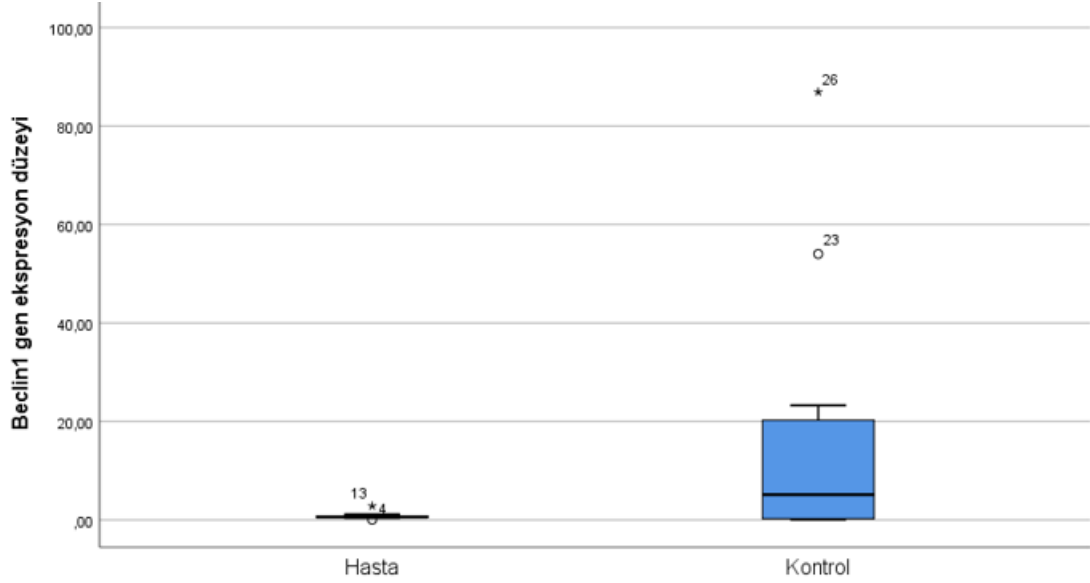
Beclin1 gen ekspresyon düzeyleri hasta ve kontrol grubunda incelenmiş olup; hasta grubunda değeri $0,75 \pm 0,62$ iken, kontrol grubunda $16,22 \pm 25,2$ olarak saptanmıştır. Beclin1 gen ekspresyon düzeyi açısından, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,055$). Olguların Beclin1 gen ekspresyon düzeyi verileri Tablo 8’de, dağılım grafiği ise Şekil 9’da verilmiştir.

Tablo 8. Olguların Beclin1 gen ekspresyon düzeyi verileri

	Ortalama	\pm SS	Medyan	Q25	Q75	Minimum	Maksimum	p
Hasta	0,75	0,62	0,58	0,49	0,78	0,04	2,81	0,055*
Kontrol	16,22	25,20	5,09	0,25	20,24	0,08	86,88	

SS: Standart sapma, Q25: Birinci çeyreklik, Q75: Üçüncü çeyreklik.

*: Mann Whitney U testi.



Şekil 9. Olguların Beclin1 gen ekspresyon düzeyi dağılım grafiği.

Hasta grubu katılımcılarının yaş, VKİ ve PASI değerleri ile p62, LC3B-II ve Beclin1 gen ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 9’da gösterilmiş olup; istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 9. Hasta grubunun yaş, VKİ ve PASI değerleri ile p62, LC3B-II ve Beclin1 gen ekspresyon düzeylerinin korelasyonu

	Yaş		VKİ		PASI	
	r*	p	r*	p	r*	p
p62 gen ekspresyon düzeyi	0,104	0,713	0,336	0,221	0,059	0,840
LC3B-II gen ekspresyon düzeyi	0,064	0,820	0,150	0,594	-0,042	0,887
Beclin1 gen ekspresyon düzeyi	0,290	0,295	0,314	0,254	-0,222	0,446

VKİ: Vücut kitle indeksi, **PASI:** Psoriasis alan şiddet indeksi.

*: Spearman Rho korelasyon katsayısı.

Kontrol grubunun yaşları ile LC3B-II gen ekspresyon düzeyi arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,027$). Bu korelasyon, p62 ve Beclin1 gen ekspresyonlarında bulunmadı ($p>0,05$). Kontrol grubunun VKİ değerleri ile p62, LC3B-II ve Beclin1 gen ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Kontrol grubunun yaş ve VKİ değerleri ile p62, LC3B-II ve Beclin1 gen ekspresyon düzeylerinin korelasyonu

	Yaş		VKİ	
	r*	p	r*	p
p62 gen ekspresyon düzeyi	-0,330	0,249	0,262	0,366
LC3B-II gen ekspresyon düzeyi	0,588	0,027	-0,064	0,829
Beclin1 gen ekspresyon düzeyi	0,053	0,858	0,218	0,455

VKİ: Vücut kitle indeksi.

•: Spearman Rho korelasyon katsayısı.

Hasta grubunun cinsiyetlerine göre p62, LC3B-II ve Beclin1 gen ekspresyon düzeyi karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta grubunda cinsiyete göre p62, LC3B-II ve Beclin1 gen ekspresyon düzeyi ortalama dağılımı

		Erkek	Kadın	p
p62	Ortalama	0,82	0,79	0,728*
	±SS	0,82	0,96	
LC3B-II	Ortalama	0,49	0,81	0,418*
	±SS	0,09	0,6	
Beclin1	Ortalama	0,57	0,95	0,132*
	±SS	0,12	0,89	

SS: Standart sapma

•: Mann Whitney U testi.

Hasta grubundaki katılımcıların, aktif sigara kullanımına göre p62, LC3B-II ve Beclin1 gen ekspresyon düzeyleri değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta grubunda aktif sigara kullanımına göre p62, LC3B-II ve Beclin1 gen ekspresyon düzeylerinin ortalama dağılımı

		Aktif sigara kullanımı		p
		Var	Yok	
p62	Ortalama	1,23	0,59	0,066*
	±SS	0,85	0,82	
LC3B-II	Ortalama	0,69	0,62	0,624*
	±SS	0,45	0,45	
Beclin1	Ortalama	0,71	0,77	0,462*
	±SS	0,25	0,75	

SS: Standart sapma

*: Mann Whitney U testi.

Hasta grubundaki katılımcıların, aktif alkol kullanımına göre p62, LC3B-II ve Beclin1 gen ekspresyon düzeyleri değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta grubunda aktif alkol kullanımına göre p62, LC3B-II ve Beclin1 gen ekspresyon düzeylerinin ortalama dağılımı

		Aktif alkol kullanımı		p
		Var	Yok	
p62	Ortalama	1,57	0,62	0,061*
	± SS	0,93	0,76	
LC3B-II	Ortalama	0,51	0,67	0,885*
	± SS	0,05	0,48	
Beclin1	Ortalama	0,65	0,77	0,564*
	± SS	0,11	0,69	

SS: Standart sapma

*: Mann Whitney U testi.

Hasta grubunda, psoriasis başlangıç yaşı 40 ve altında olanlarla (erken başlangıç yaşı), 40 üzeri olanların (geç başlangıç yaşı) p62, LC3B-II ve Beclin1 gen ekspresyon düzeyi karşılaştırıldığında, gruplar arasında p62 düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu

($p=0,045$); LC3B-II ve Beclin1 düzeylerinde ise anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 14). Benzer şekilde, psoriasis başlangıç yaşı 20 altında olanlar ile 20 ve üzeri olan hastalar karşılaştırıldığında; p62 değeri hastalık başlangıç yaşı 20 altında olan grupta ortalama $1,39 \pm 0,96$ olarak, hastalık başlangıç yaşı 20 ve üzeri olanlarda ise $0,3 \pm 0,2$ olarak bulundu ve p62 değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,008$), LC3B-II ve Beclin1 düzeylerinde ise anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 14. Erken ve geç başlangıçlı psoriasis hastalarının p62, LC3B-II ve Beclin1 gen ekspresyon düzeylerinin ortalama dağılımı

		Erken başlangıçlı	Geç başlangıçlı	p
p62	Ortalama	1,15	0,29	0,045*
	± SS	0,97	0,15	
LC3B-II	Ortalama	0,59	0,72	0,724*
	± SS	0,35	0,55	
Beclin1	Ortalama	0,60	0,97	0,556*
	± SS	0,30	0,91	

SS: Standart sapma

*: Mann Whitney U testi.

Hastalık süresi 20 yıldan az olanlar ile 20 ve üzeri olan psoriasis hastaları arasında p62, LC3B-II ve Beclin1 gen ekspresyon düzeyi karşılaştırıldığında; p62 değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,014$), LC3B-II ve Beclin1 değerlerinde ise anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Hastalık süresi 20 yıldan az olanlar ile 20 ve üzeri olan psoriasis hastaları arasında p62, LC3B-II ve Beclin1 gen ekspresyon düzeylerinin ortalama dağılımı

		20 yıldan az	20 ve üzeri	p
p62	Ortalama	0,42	1,58	0,014*
	± SS	0,41	1,03	
LC3B-II	Ortalama	0,61	0,70	0,713*
	± SS	0,44	0,45	
Beclin1	Ortalama	0,74	0,76	0,221*
	± SS	0,75	0,25	

SS: Standart sapma

*: Mann Whitney U testi.

Kontrol grubu katılımcılarının cinsiyetlerine göre p62, LC3B-II ve Beclin1 gen ekspresyon düzeyi karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,257$; $p=0,739$; $p=0,257$).

Kontrol grubu katılımcılarının aktif sigara kullanımına göre p62, LC3B-II ve Beclin1 gen ekspresyon düzeyi karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,203$; $p=1,000$; $p=0,322$).

Kontrol grubu katılımcılarının aktif alkol kullanıma göre p62, LC3B-II ve Beclin1 gen ekspresyon düzeyi karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,584$; $p=0,584$; $p=0,855$).

Olgulara ait demografik ve klinik veriler Tablo 16'da, gen ekspresyon düzeyi verileri Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 16. Olgulara ait demografik ve klinik veriler

No	Grup	Cinsiyet	Yaş	VKİ (kg/ m ²)	Hastalık süresi (yıl)	PASI	Sigara	Alkol
1	Psoriasis	E	30	24,01	11	17	Yok	Yok
2	Psoriasis	E	54	38,06	4	19	Yok	Yok
3	Psoriasis	K	62	29,29	0,5	4,7	Yok	Yok
4	Psoriasis	K	37	28,95	27	28	Var	Var
5	Psoriasis	E	58	27,66	20	5,3	Yok	Yok
6	Psoriasis	K	38	30,84	20	7,4	Var	Yok
7	Psoriasis	E	21	34,71	3	18	Var	Var
8	Psoriasis	E	19	25,71	2,5	43	Yok	Yok
9	Psoriasis	K	65	39,95	50	3,8	Yok	Yok
10	Psoriasis	E	37	24,75	25	1,2	Var	Var
11	Psoriasis	K	44	25,14	1	-	Yok	Yok
12	Psoriasis	E	56	30,11	4	8	Yok	Yok
13	Psoriasis	K	62	26,15	3	2,4	Yok	Yok
14	Psoriasis	K	31	24,22	1	3,5	Yok	Yok
15	Psoriasis	E	64	28,37	0,5	2,9	Var	Yok
16	Kontrol	E	60	28,02	-	-	Yok	Yok
17	Kontrol	E	30	27,16	-	-	Yok	Yok
18	Kontrol	K	65	26,05	-	-	Yok	Yok
19	Kontrol	K	58	35,37	-	-	Var	Yok
20	Kontrol	E	61	28,74	-	-	Var	Var
21	Kontrol	E	46	37,12	-	-	Yok	Yok
22	Kontrol	K	59	26,62	-	-	Yok	Yok
23	Kontrol	K	71	28,84	-	-	Yok	Yok
24	Kontrol	E	65	22,75	-	-	Var	Yok
25	Kontrol	E	24	24,15	-	-	Var	Var
26	Kontrol	E	75	22,85	-	-	Yok	Yok
27	Kontrol	K	55	25,63	-	-	Yok	Yok
28	Kontrol	E	76	27,75	-	-	Yok	Yok
29	Kontrol	E	71	30,16	-	-	Yok	Yok

VKİ: Vücut kitle indeksi, **PASI:** Psoriasis alan şiddet indeksi.

Tablo 17. Olgulara ait gen ekspresyon düzeyi verileri

No	Grup	p62	LC3B-II	Beclin1
1	Psoriasis	0,15	0,55	0,55
2	Psoriasis	0,13	0,40	0,55
3	Psoriasis	0,20	0,33	0,49
4	Psoriasis	0,81	0,45	0,58
5	Psoriasis	0,58	0,39	0,46
6	Psoriasis	1,11	1,47	1,12
7	Psoriasis	1,28	0,55	0,57
8	Psoriasis	0,99	0,44	0,41
9	Psoriasis	2,77	0,62	0,83
10	Psoriasis	2,60	0,51	0,77
11	Psoriasis	0,44	0,69	0,78
12	Psoriasis	0,47	0,64	0,70
13	Psoriasis	0,15	1,81	2,81
14	Psoriasis	0,02	0,24	0,03
15	Psoriasis	0,34	0,42	0,47
16	Kontrol	0,39	0,87	1,05
17	Kontrol	0,77	1,50	2,67
18	Kontrol	0,99	1,76	16,72
19	Kontrol	1,83	1,31	13,24
20	Kontrol	0,75	3,99	54,00
21	Kontrol	1,17	0,68	7,50
22	Kontrol	1,30	2,25	20,23
23	Kontrol	0,58	4,17	86,88
24	Kontrol	1,50	10,38	23,24
25	Kontrol	0,09	0,35	0,08
26	Kontrol	0,03	623,39	0,25
27	Kontrol	0,07	0,30	0,08
28	Kontrol	0,05	0,41	0,07
29	Kontrol	0,33	584,88	0,93

TARTIŞMA

Psoriasis, klinik özellikler ve şiddet açısından farklı şekillerde kendini gösteren, kronik seyirli bir cilt hastalığıdır. T lenfosit aracılı immün yanıt sonucu oluştuğu düşünülmele birlikte, patogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Psoriasis kadın ve erkekleri eşit oranda tutar (26). Çalışmamızda, psoriasis hastalarının 7 (%46,4)'si kadın, 8 (%53,3)'i erkekti. Kontrol grubu olgularının ise 5 (%35,7)'i kadın, 9 (%64,3)'u erkek olup; gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark bulunmamaktadır ($p=0,550$). Çalışmamıza katılan hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları sırasıyla 45,20 ve 58,29 olup; gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0,034$). Çalışmamıza dâhil edilen psoriasis hastalarının, her iki cinsiyet için de yaş ortalaması literatürdeki verilerle (101) uyumluluk göstermektedir.

Otofaji, hasarlı hücrel proteinleri ve organelleri, hücre içi patojenleri ortadan kaldıran; kalite kontrol sistemi olarak çalışan, evrimsel bir mekanizmadır. Hücre içeriğinin parçalanması ve geri dönüştürülmesinin başlıca yoludur. Sitoplazmik içerikleri geri dönüştürerek, hücrel homeostazı korumaya yardımcı bir sitoprotektif program olarak işlev görür. Otofaji, hücrelerin normal fonksiyonunun devamı için şarttır (102). Yaş arttıkça, otofajik aktivitenin azaldığı gösterilmiştir (103). Açlık durumunda ise otofaji indüklenir (104).

Otofaji, son yıllarda üzerinde daha sık araştırma yapılan; popüler ve güncel bir konudur. Otofajinin disfonksiyonuyla, birçok farklı sistemi etkileyen hastalıkların oluşabildiği düşünülmelektedir. Obezite, diyabet, romatoid artrit, multipl skleroz, lizozomal depo hastalıkları, Parkinson ve Alzheimer hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları, hematolojik maligniteler ve solid organ malignitelerinin otofaji ile ilişkisi gösterilmiştir. Sistemik hastalıklara ek olarak, deri hastalıklarının patogenezinde de otofaji suçlanmaktadır. Viral ve bakteriyel enfeksiyöz

dermatozlar, skuamöz hücreli karsinom, malign melanom, sistemik lupus eritematozus, atopik dermatit, vitiligo ve psoriasis, oluşumlarında otofajinin suçlandığı kutanöz hastalıklar arasında yer almaktadır (1,5,105).

Psoriasis gelişiminde otofajinin rolü kesin olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, otofaji disfonksiyonunun; inflamatuvar sitokinlerin salınımının artışına, keratinosit hiperproliferasyonuna ve azalmış patojen klirensine yol açarak psoriasis gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Örneğin HIV, Nef proteini salgılar ve bu protein otofajide görevli Beclin1 proteiniyle etkileşime girerek, otofagozomların lizozomlarla füzyonunu bozar ve otofajiyi sekteye uğratar. HIV enfeksiyonunda psoriasisin alevlenmesi, bu mekanizmayla otofaji disfonksiyonuna dayandırılabilir. Ayrıca otofaji, psoriasis gelişiminin yanı sıra, psoriasisin komorbid hastalıklarında da suçlanan bir mekanizmadır. Crohn hastalığında, otofaji ilişkili genlerden biri olan ve psoriasisde de suçlanan ATG16L1'in saptanması; psoriasis ve Crohn hastalığı birlikteliğini otofaji mekanizması üzerinden açıklayabilir. Dolayısıyla psoriasis patogenezinde, otofajinin rolünün açığa kavuşturulması için çalışmalara ihtiyaç vardır (1,5,105,106).

Otofajide birçok otofaji ilişkili gen tanımlanmıştır. Bunlar arasında p62, LC3 ve Beclin1'in otofagozom formasyonu esnasında daha stabil ve sensitif olduğu kabul edilmektedir; bu sebeple otofaji belirteçleri olarak kullanılabilirler (107). Çalışmamızda da psoriasis ve otofaji ilişkisini değerlendirmek için bu üç belirteç kullanılmıştır.

Ubiquitin bağlayıcı protein olarak da bilinen p62, bir otofagozom kargo proteindir. Otofajik akının iyi bir göstergesidir. Otofajide disfonksiyon sonucu p62 birikimi görüldüğü bildirilmekle birlikte, insan keratinositlerinde p62'nin rolü ve regülasyonu henüz kesin olarak bilinmemektedir (6). Çalışmamızda, p62 mRNA ekspresyon ortalama düzeyleri psoriasis ve kontrol grubunda sırasıyla 0,81 ve 0,71 olarak ölçülmüş olup; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,965$). Bununla birlikte; erken başlangıç yaşına sahip hastalarda p62 düzeyi, geç başlangıçlılara oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,045$). Ek olarak, hastalık süresi 20 yıl ve üzeri olanların p62 düzeyi, 20 yıldan az olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,014$). Bu bilgiler ışığında, hastalık süresinin uzunluğu ve erken başlangıç yaşının, otofaji disfonksiyonu ve p62 birikimiyle daha yakından ilişkili olduğu yorumu yapılabilir. Lee ve ark. (6) yaptıkları çalışmada p62'nin psoriasisli hastalarda, atopik dermatit ve kontrol grubu hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulunduğunu göstermiş ve p62'nin otofajinin bir negatif regülatörü olduğunu belirtmiştir. Hongpeng ve ark. (108) Western blot yöntemiyle yaptıkları fare deneyinde; p62'nin psoriatic deride, kontrol grubuna

göre arttığını göstermiştir. Suksee ve ark. da (109) immünohistokimya ve Western blot yöntemleriyle yaptıkları fare deneyinde; psoriatik deride, kontrol grubuna göre yaklaşık üç aylık sürede p62'nin artış gösterdiğini bildirmiştir. Çalışmamızda psoriatik lezyonlardan biyopsi alınırken, göreceli olarak yeni oluşan lezyonlar seçilmiş olup; gruplar arasında anlamlı fark olmaması, bu sürece ve farklı yöntem kullanımına bağlı olabilir. Literatürde psoriasis hastalarında, kanda da p62'nin arttığını bildiren çalışmalar vardır. Ambrożewicz ve ark. (110) hem psoriasis vulgarisli hem de psoriatik artritli hastalarda, p62'nin granüositlerde kontrol grubuna göre artışını Western blot yöntemiyle göstermiştir. Wójcik ve ark. (111) ise Western blot yöntemiyle; psoriasis vulgaris hastalarında, kontrol grubuna göre p62'nin lenfositlerde arttığını, psoriatik artrit hastalarında ise azaldığını saptamıştır. Çalışmamızda psoriasis ve kontrol grubu arasında literatürdeki çalışmalardan farklı olarak, p62 ekspresyon düzeyi açısından anlamlı fark bulunamaması; hasta sayısının yetersizliğine, farklı yöntem kullanımına, genetik faktörlere bağlı olabilir.

LC3, otofajinin kilit bileşenlerinden ve en sık kullanılan otofaji belirteçlerinden biridir. Otofagozom membranında LC3-II formunda bulunur ve otofaji aktiflendiğinde LC3-II miktarında artış görülür. Çalışmamızda LC3 ve psoriasis ilişkisini göstermek için LC3B-II kullanılmıştır. LC3B-II mRNA ekspresyon düzeyi ortalama değerleri psoriasis ve kontrol grubunda sırasıyla 0,64 ve 88,31 olarak bulunmuş olup; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,011$). LC3B-II'nin hasta grubunda azaldığının gösterilmesi, psoriasisde otofajinin disfonksiyonunu desteklemektedir. Çalışmamızdaki bulgular, literatürdeki verilerle paralellik göstermektedir. Akindura ve ark. (112) immünohistokimya yöntemiyle yaptıkları çalışmada; psoriatik deride LC3'ün gösterilemediğini, psoriasisli hastaların lezyonsuz derisinde LC3'ün azaldığını, kontrol grubunda ise epidermin tüm tabakalarında LC3'ün gözlendiğini belirtmiştir. Nada ve ark. (113) benzer şekilde immünohistokimya yöntemiyle yaptıkları çalışmada; LC3B'nin psoriasisli hastaların lezyonlu derisinde neredeyse saptanamadığını, perilezyonel deride azalmış olarak bulunduğunu ve sağlıklı kontrollerde ise belirgin şekilde gösterilebildiğini ifade etmiştir. Çalışmamızda PASI değerleri ile LC3B arasında korelasyon saptanmamış olması, bu çalışmanın (113) sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Kim ve ark. (114) immünohistokimya yöntemiyle yaptıkları çalışmada LC3'ün; psoriasisli hastalarda, atopik dermatit ve kontrol grubu hastalarına oranla azaldığını saptamış; ayrıca psoriasisde epidermal kalınlık ve inflamatuvar hücre dansitesi artışının, LC3 ile negatif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Literatürde psoriasisli hastalarda LC3'ün azaldığını gösteren başka çalışmalar da mevcuttur (106,115,116). Bununla birlikte

çalışmamızın sonuçları, literatürdeki verilerin bazılarıyla ters düşmektedir. Wang ve ark. (117) psoriatik keratinositlerde otofajinin indüklendiğini ve LC3'ün arttığını bildirmiştir. Çalışmamızda, LC3'ün farklı formları olan LC3A/B ve LC3A'nın kullanılmamış olması; bu çalışmaya (117) göre farklı sonucu açıklayabilir. Karabowicz ve ark. (95) ise psoriasisli hastaların kanında, lenfosit ve eritrositlerde LC3-II'nin arttığını ve bu sebeple otofajinin indüklendiğini ifade etmiştir.

Beclin1, otofajinin başlangıç aşamasında görev alan ve otofajide merkezi rol oynayan bir proteindir. Otofaji disfonksiyonunda Beclin1'in azaldığı bilinmektedir. Çalışmamızda Beclin1 mRNA ekspresyon düzeyi ortalama değerleri, psoriasis ve kontrol grubunda sırasıyla 0,75 ve 16,22 olarak bulunmuştur. Psoriasisli hastalarda Beclin1, kontrol grubuna göre yaklaşık 22 kat daha düşük olarak bulunmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,055$). Bu durum, hasta sayısının yetersizliğiyle açıklanabilir. Duan ve ark. (118) yaptıkları çalışmada Beclin1'in, hastaların psoriatik derisinde, lezyonsuz deri ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu göstermiştir. Yapılan diğer çalışmalarda psoriasisle uygulanan tedavilerle, Beclin1 düzeyinin arttığı bildirilmiştir (119-121). Çalışmamızın sonuçları, literatürdeki verilerin bazılarıyla çelişmektedir. Amer ve ark. (10) psoriasisli hastalarda, hem psoriatik deride hem de perilezyonel dokuda Beclin1'in arttığını immünohistokimya yöntemiyle göstermiş; bunun psoriasisdeki hızlı keratinosit proliferasyonundan dolayı, otofaji dâhil tüm hücrel olayların tetiklenmesiyle gerçekleşmiş olabileceğini belirtmiştir. Wang ve ark. da (117) immünohistokimya yöntemiyle Beclin1'in psoriasisle arttığını göstermiş, bunu psoriatik keratinositlerde otofajinin aktiflenmesiyle ilişkilendirmiştir. Çalışmamızın bu araştırmalarla uyumsuzluğu; farklı yöntem kullanımına, düşük örneklem sayılarına ve genetik farklılıklara bağlanabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak; katılımcı sayısının azlığı, hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı yaş farkı olması, pasif sigara içiciliğinin ekarte edilememesi, psoriasisli hastalarda perilezyonel veya lezyonsuz alandan biyopsi alınmadığından karşılaştırma yapılamaması, immünohistokimya yöntemi kullanılmadığından epidermin hangi tabakasının etkilendiğinin saptanamaması, tek yöntem kullanıldığından doğrulama ve karşılaştırma yapılamaması, biyopsi alınırken her katılımcı için açlık ve tokluk dengesinin aynı olmaması gösterilebilir. Ayrıca çalışmamıza, kontrol grubu olarak polikliniğimize başvuran ve biyopsi endikasyonu olan dermatolojik hastalıklara sahip kişiler dâhil edildiğinden, sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslama daha objektif sonuçlar verebilirdi.

Psoriasisde etyoloji ve patogenezin kesin olarak aydınlatılmamış olması, psoriasis ve eşlik eden hastalıkların ilişkisi, yeni tedavi arayışları gibi faktörler; otofaji konusunda geniş ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Literatürde psoriasisli hastalarda p62, LC3B-II ve Beclin1'in birlikte değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma olup; çalışmamızın literatüre yeni bilgiler kazandıracığı ve otofajiye yönelik tedavilerin gelişmesine rehberlik edebileceğini düşünmekteyiz.



SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran 15 psoriasis ve 14 kontrol grubu hastasında p62, LC3B-II ve Beclin1 mRNA ekspresyon düzeyleri çalışılmıştır. Bu değerlendirmede:

1. Cinsiyet dağılımı iki grupta benzerdi.
2. Psoriasis grubunun yaş ortalaması, kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü.
3. VKİ ortalama değerleri her iki grupta benzerdi.
4. Aktif sigara ve alkol kullanımları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.
5. Psoriasis ve kontrol grubu arasında, p62 mRNA ekspresyon düzeyi açısından anlamlı fark bulunmadı.
6. Psoriasis grubunun LC3B-II mRNA ekspresyon düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı.
7. Psoriasis ve kontrol grubu arasında, Beclin1 mRNA ekspresyon düzeyi açısından anlamlı fark bulunmadı.
8. Psoriasis grubunda katılımcıların yaş, VKİ, PASI değerleri ile p62, LC3B-II ve Beclin1 mRNA ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.
9. Kontrol grubu katılımcılarının yaşları ile LC3B-II mRNA ekspresyon düzeyi arasında pozitif yönde, anlamlı korelasyon bulundu. Bu korelasyon p62 ve Beclin1 mRNA ekspresyon düzeylerinde görülmedi.
10. Kontrol grubu katılımcılarının yaş, VKİ değerleri ile p62 ve Beclin1 mRNA ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

11. Psoriasis grubu katılımcılarının cinsiyetlerine göre p62, LC3B-II ve Beclin1 mRNA ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

12. Kontrol grubu katılımcılarının cinsiyetlerine göre p62, LC3B-II ve Beclin1 mRNA ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

13. Psoriasis grubunda, aktif sigara ve alkol kullanımına göre p62, LC3B-II ve Beclin1 mRNA ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

14. Kontrol grubunda, aktif sigara ve alkol kullanımına göre p62, LC3B-II ve Beclin1 mRNA ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

15. Psoriasis grubunda, erken başlangıçlı hastalarda p62 mRNA ekspresyon düzeyi, geç başlangıçlı hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. LC3B-II ve Beclin1 mRNA ekspresyon düzeyleri açısından ise anlamlı fark saptanmadı.

16. Psoriasis grubunda, hastalık süresi 20 yıl ve üzeri olanların p62 mRNA ekspresyon düzeyi, 20 yıldan az olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. LC3B-II ve Beclin1 mRNA ekspresyon düzeyi açısından ise anlamlı fark bulunmadı.

ÖZET

Psoriasis, dünya çapında nüfusun yaklaşık %2'sini etkileyen; kronik, immün aracılı inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Psoriasisin patogenezi belirsizdir. Hem genetik hem de çevresel faktörler oluşumunda rol oynar. Üzerinde skuam olan, keskin sınırlı eritemli plak karakteristik lezyonudur; plaklar lokalize olabilir veya yaygın tutulumla seyredebilir.

Otofaji, hücre içindeki gereksiz veya hasar görmüş bileşenlerin parçalandığı, doğal bir hücrel mekanizmadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, otofajinin psoriasis patogenezinde rol oynadığını göstermektedir. Otofajide defekt sonucu, proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ve keratinosit proliferasyonu görülür. Otofaji inhibisyonuyla, psoriasisde cilt inflamasyonu şiddetlenir.

Çalışmamızda otofajik aktiviteyi göstermek için, otofaji belirteçleri olan p62, LC3B-II ve Beclin1'e bakıldı. 15 psoriasis ve 14 kontrol hastasında, ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle, dokuda p62, LC3B-II ve Beclin1 gen ekspresyon düzeyleri ölçüldü. Gen ekspresyon analizi, psoriasis hastalarında LC3B-II'nin, kontrol hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğunu gösterdi. Bu bulgu, psoriasisde otofaji disfonksiyonunu destekleyebilir. Psoriasis ve kontrol grubu arasında, p62 ve Beclin1 düzeyleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Psoriasis etyopatogenezinde otofajinin rolünün daha iyi aydınlatılması için geniş ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kanısındayız. Otofajinin hedef alınması, psoriasis için terapotik bir yaklaşım olabilir. Çalışmamız, psoriasisde otofaji hedefli tedavilerin gelişimine katkıda bulunabilir.

Anahtar kelimeler: Psoriasis, otofaji, p62, LC3, Beclin1.

EVALUATION OF AUTOPHAGY MARKERS p62, LC3 AND BECLIN1 EXPRESSIONS IN PSORIASIS

SUMMARY

Psoriasis is a chronic immune-mediated inflammatory skin disease that affects approximately 2% of the population worldwide. The pathogenesis of psoriasis is unclear. It is influenced by both genetic and environmental factors. The characteristic lesion is a sharply demarcated erythematous plaque with scale, and the plaques may be localized or widespread in distribution.

Autophagy is a natural cellular mechanism by which the cells degrade unnecessary or damaged components within themselves. Recent studies suggest that autophagy is involved in the pathogenesis of psoriasis. Defects in autophagy have been found to result in proinflammatory cytokine production and keratinocyte proliferation. Inhibition of autophagy results in exacerbating skin inflammation in psoriasis.

In our study, we used autophagy markers p62, LC3B-II and Beclin1 to monitor autophagic activity. We measured the tissue levels of p62, LC3B-II and Beclin1 gene expressions by reverse transcriptase polymerase chain reaction method in 15 psoriasis and 14 control patients.

Results of gene expression analysis showed that LC3B-II levels were statistically significantly lower in psoriasis patients than in controls. This finding may support autophagy dysfunction in psoriasis. There was no statistically significant difference between the patients with psoriasis and the control group in terms of p62, Beclin1 levels.

We believe that further extensive and comprehensive studies are needed to better elucidate the roles of autophagy in the etiopathogenesis of psoriasis. Targeting autophagy may be a therapeutic approach for psoriasis. Our study may contribute to the development of autophagy directed therapies in patients with psoriasis.

Key words: Psoriasis, autophagy, p62, LC3, Beclin1.



KAYNAKLAR

1. Guo Y, Zhang X, Wu T, Hu X, Su J, Chen X. Autophagy in skin diseases. *Dermatology* 2019;235(5):380-9.
2. van de Kerkhof PC, Nestlé FO. Papulosquamous and eczematous dermatosis, psoriasis. In: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L. (Eds.). *Dermatolog.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018:138-59.
3. Wu J, Feldman S, Koo J, Marangell L. Epidemiology of mental health comorbidity in psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2018;29(5):487-95.
4. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *J Dermatol* 2021;00:1–9.
5. Wu DJ, Adamopoulos IE. Autophagy and autoimmunity. *Clin Immunol* 2017;176:55-62.
6. Lee HM, Shin DM, Yuk JM, Shi G, Choi DK, Lee SH, et al. Autophagy negatively regulates keratinocyte inflammatory responses via scaffolding protein p62/SQSTM1. *J Immunol* 2011;186(2):1248-58.
7. Yin H, Wu H, Chen Y, Zhang J, Zheng M, Chen G, et al. The therapeutic and pathogenic role of autophagy in autoimmune diseases. *Front Immunol* 2018;9:1512.
8. Gomez-Sanchez R, Yakhine-Diop SM, Rodriguez-Arribas M, Bravo-San Pedro JM, Martinez-Chacon G, Uribe-Carretero E, et al. mRNA and protein dataset of autophagy markers (LC3 and p62) in several cell lines. *Data Brief* 2016;7:641-7.
9. Feng L, Song P, Xu F, Xu L, Shao F, Guo M, et al. cis-Khellactone inhibited the proinflammatory macrophages via promoting autophagy to ameliorate imiquimod-induced psoriasis. *J Invest Dermatol* 2019;139(9):1946-56.
10. Amer A, Samaka R, Moftah N. Beclin1 in psoriasis: an immunohistochemical study. *Clin Exp Dermatol.* In press 2021.
11. Golbari NM, Porter ML, Kimball AB. Current guidelines for psoriasis treatment: a work in progress. *Cutis* 2018;101(3S):10-2.

12. Gürer MA, Adışen E. Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji. *Turkderm* 2008;42 Özel Sayı 2:15-7.
13. Griffiths C, Van der Walt J, Ashcroft D, Flohr C, Naldi L, Nijsten T, et al. The global state of psoriasis disease epidemiology: a workshop report. *Br J Dermatol* 2017 Jul;177(1):e4-7.
14. Kaufman BP, Alexis AF. Psoriasis in skin of color: insights into the epidemiology, clinical presentation, genetics, quality-of-life impact, and treatment of psoriasis in non-white racial/ethnic groups. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(3):405-23.
15. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci* 2019;20(6):1475.
16. Laman JD, Prens EP, Verschuren MC. In psoriasis lesional skin the type I interferon signaling pathway is activated, whereas interferon- α sensitivity is unaltered. *J Invest Dermatol* 2004;122(1):51-60.
17. Ketikoglou I, Karatapanis S, Elefsiniotis I, Kafiri G, Moulakakis A. Extensive psoriasis induced by pegylated interferon alpha-2b treatment for chronic hepatitis B. *Eur J Dermatol* 2005;15(2):107-9.
18. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117(2):244-79.
19. 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;204(13):3183-94.
20. McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23–IL-17 immune pathway. *Trends Immunol* 2006;27(1):17-23.
21. 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 Immunol* 2011;127(3):787-94.
22. Martini E, Wikén M, Cheuk S, Sérézal IG, Baharom F, Stähle M, et al. Dynamic changes in resident and infiltrating epidermal dendritic cells in active and resolved psoriasis. *J Invest Dermatol* 2017;137(4):865-73.
23. Wang F, Lee E, Lowes MA, Haider AS, Fuentes-Duculan J, Abello MV, et al. Prominent production of IL-20 by CD68+/CD11c+ myeloid-derived cells in psoriasis: gene regulation and cellular effects. *J Invest Dermatol* 2006;126(7):1590-9.
24. Glowacka E, Lewkowicz P, Rotsztein H, Zalewska A. IL-8, IL-12 and IL-10 cytokines generation by neutrophils, fibroblasts and neutrophils-fibroblasts interaction in psoriasis. *Adv Med Sci* 2010;55(2):254-60.
25. Reich K, Papp KA, Matheson RT, Tu JH, Bissonnette R, Bourcier M, et al. Evidence that a neutrophil–keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol* 2015;24(7):529-35.

26. Baykal C. Dermatoloji atlası. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012:188-205.
27. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009;129(6):1339-50.
28. 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;129(9):2175-83.
29. Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Farinas M, Nograles KE, Tian S, Cardinale I, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF- α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2011;131(3):677-87.
30. Rizzo HL, Kagami S, Phillips KG, Kurtz SE, Jacques SL, Blauvelt A. IL-23-mediated psoriasis-like epidermal hyperplasia is dependent on IL-17A. *J Immunol* 2011;186(3):1495-502.
31. Dragon S, Saffar AS, Shan L, Gounni AS. IL-17 attenuates the anti-apoptotic effects of GM-CSF in human neutrophils. *Mol Immunol* 2008;45(1):160-8.
32. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev* 2008;223(1):87-113.
33. Murphy KM, Reiner SL. The lineage decisions of helper T cells. *Nat Rev Immunol* 2002;2(12):933-44.
34. Di Meglio P, Duarte JH. CD8 T Cells and IFN- γ emerge as critical players for psoriasis in a novel model of mouse psoriasisform skin inflammation. *J Invest Dermatol* 2013;133(4):871-4.
35. Wolk K, Witte E, Warszawska K, Schulze-Tanzil G, Witte K, Philipp S, et al. The Th17 cytokine IL-22 induces IL-20 production in keratinocytes: a novel immunological cascade with potential relevance in psoriasis. *Eur J Immunol* 2009;39(12):3570-81.
36. Hollox EJ, Huffmeier U, Zeeuwen PL, Palla R, Lascorz J, Rodijk-Olthuis D, et al. Psoriasis is associated with increased β -defensin genomic copy number. *Nat Genet* 2008;40(1):23-5.
37. Lee EB, Wu KK, Lee MP, Bhutani T, Wu JJ. Psoriasis risk factors and triggers. *Cutis* 2018;102(5):18-20.
38. Capon F. The genetic basis of psoriasis. *Int J Mol Sci* 2017;18(12):2526.
39. Umopathy S, Pawar A, Mitra R, Khuperkar D, Devaraj JP, Ghosh K, et al. Hla-a and hla-b alleles associated in psoriasis patients from mumbai, Western India. *Indian J Dermatol* 2011;56(5):497-500.
40. Hébert HL BJ, Smith RL, McHugh NJ, Barker JNWN, Griffiths CEM, Barton A, et al. Polymorphisms in IL-1B distinguish between psoriasis of early and late onset. *J Invest Dermatol* 2013;134(5):1459-62.

41. Sundberg JP, Pratt CH, Silva KA, Kennedy VE, Qin W, Stearns TM, et al. Gain of function p.E138A alteration in Card14 leads to psoriasiform skin inflammation and implicates genetic modifiers in disease severity. *Exp Mol Pathol*. 2019 Oct;110:104286. doi: 10.1016/j.yexmp.2019.104286.
42. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk factors for the development of psoriasis. *Int J Mol Sci* 2019;20(18):4347.
43. Roszkiewicz M, Dopytalska K, Szymanska E, Jakimiuk A, Walecka I. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis. *Ann Agric Environ Med* 2020;27(3):335-42.
44. Stewart TJ TW, Whitfeld MJ. The associations between psychological stress and psoriasis: a systematic review. *Int J Dermatol* 2018;57(11):1275-82.
45. Kouris A, Platsidaki E, Kouskoulis C, Christodoulou C. Psychological parameters of psoriasis. *Psychiatriki* 2017;28(1):54-9.
46. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev* 2014;13(4-5):490-5.
47. Saleh D, Tanner LS. Guttate psoriasis. [Updated 2020 Aug 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482498/>
48. Brandon A, Mufti A, Gary Sibbald R. Diagnosis and management of cutaneous psoriasis: a review. *Adv Skin Wound Care* 2019;32(2):58-69.
49. Reynolds KA, Pithadia DJ, Lee EB, Liao W, Wu JJ. A systematic review of treatment strategies for erythrodermic psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2021;32(1):49-55.
50. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, Brodsky M, Atanelov Z, Farahnik B, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl)* 2016;6:93-104.
51. Shah M, Al Aboud DM, Crane JS, et al. Pustular psoriasis. [Updated 2020 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537002/>
52. Bachelez H. Pustular psoriasis: the dawn of a new era. *Acta Derm Venereol* 2020;100(3):87-92.
53. Benjegerdes KE, Hyde K, Kivelevitch D, Mansouri B. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl)* 2016; 6:131-44.
54. Twelves S, Mostafa A, Dand N, Burri E, Farkas K, Wilson R, et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(3):1021-6.
55. Guenther L. Current management of scalp psoriasis. *Skin Therapy Lett* 2015;20(3):5-7.

56. Pistone G, Tilotta G, Gurreri R, Curiale S, Bongiorno MR. Scalp psoriasis: report of efficient treatment with secukinumab. *J Dermatolog Treat* 2018;29(1):14-6.
57. Weisenseel P, Reich K. Inverse psoriasis. *Hautarzt* 2015;66(6):408-12.
58. 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;12:953-9.
59. Reynolds KA, Pithadia DJ, Lee EB, Wu JJ. Treatments for inverse psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat* 2020;31(8):786-93.
60. Manhart R, Rich P. Nail psoriasis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(5 Suppl 93):7-13.
61. Pasch MC. Nail psoriasis: a review of treatment options. *Drugs* 2016;76(6):675-705.
62. Gottlieb A, Merola JF. Psoriatic arthritis for dermatologists. *J Dermatolog Treat* 2020;31(7):662-79.
63. 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):173-84.
64. Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G. Topographic differential diagnosis of chronic plaque psoriasis: challenges and tricks. *J Clin Med* 2020;9(11):3594.
65. Aurangabadkar SJ. Comorbidities in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79(7):10-7.
66. Machado-Pinto J, Diniz MdS, Bavoso NC. Psoriasis: new comorbidities. *An Bras Dermatol* 2016;91(1):8-14.
67. 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;76(3):377-90.
68. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol* 2012;132(3):556-62.
69. Kao LT, Lee CZ, Liu SP, Tsai MC, Lin HC. Psoriasis and the risk of pneumonia: a population-based study. *PLoS One*. 2014;9(12):e116077.
70. 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;134(6):1542-51.
71. Başkan EB. Hastalık şiddetinin tanımlanması. *Turkderm* 2016;50 Suppl 1:4-6.
72. Wu J, Lynde C, Kleyn C, Iversen L, van der Walt J, Carvalho A, et al. Identification of key research needs for topical therapy treatment of psoriasis—a consensus paper by the International Psoriasis Council. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(7):1115-9.

73. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci* 2018;33(1):173-80.
74. Akyol M. Fototerapi. *Turkderm* 2016;50(Suppl 1):15-9.
75. Balak DM. Fumaric acid esters in the management of psoriasis. *Psoriasis (Auckl)* 2015;5:9-23.
76. Shah RA, Nwannunu CE, Limmer AL, Patel RR, Mui UN, Tying SK. Brief update on dermatologic uses of methotrexate. *Skin Therapy Lett* 2019;24(6):5-8.
77. Raaby L, Zachariae C, Østensen M, Heickendorff L, Thielsen P, Grønbæk H, et al. Methotrexate use and monitoring in patients with psoriasis: a consensus report based on a Danish expert meeting. *Acta Derm Venereol* 2017;97(4):426-32.
78. Kaushik SB, Lebwohl MG. Review of safety and efficacy of approved systemic psoriasis therapies. *Int J Dermatol* 2019;58(6):649-58.
79. Guenther LC, Kunynetz R, Lynde CW, Sibbald RG, Toole J, Vender R, et al. Acitretin use in dermatology. *J Cutan Med Surg* 2017;21(3):2-12.
80. Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DM, et al. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2020;82(6):1445-86.
81. Ighani A, Partridge AC, Shear NH, Lynde C, Gulliver WP, Sibbald C, et al. Comparison of management guidelines for moderate-to-severe plaque psoriasis: a review of phototherapy, systemic therapies, and biologic agents. *J Cutan Med Surg* 2019;23(2):204-21.
82. Hong JR, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Risk factors for increased serum creatinine level in patients with psoriasis treated with cyclosporine in a real-world practice. *Dermatol Ther* 2019;32(3):e12875.
83. Özyurt K, Ertaş R, Atasoy M. Biologics for psoriasis: what is new? *Dermatol Ther* 2019;32(3):e12916.
84. Amin M, No DJ, Egeberg A, Wu JJ. Choosing first-line biologic treatment for moderate-to-severe psoriasis: what does the evidence say? *Am J Clin Dermatol* 2018;19(1):1-13.
85. Rønholt K, Iversen L. Old and new biological therapies for psoriasis. *Int J Mol Sci* 2017;18(11):2297.
86. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (Editörler). *Dermatoloji'de*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:745-64.
87. Eckhart L, Tschachler E, Gruber F. Autophagic control of skin aging. *Front Cell Dev Biol* 2019;7:143.

88. Matsuzawa-Ishimoto Y, Hwang S, Cadwell K. Autophagy and inflammation. *Annu Rev Immunol* 2018;36:73-101.
89. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol* 2010;221(1):3-12.
90. Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell* 2008;132(1):27-42.
91. Wang J, Kaplan N, Wang S, Yang W, Wang L, He C, et al. Autophagy plays a positive role in induction of epidermal proliferation. *FASEB J* 2020;34(8):10657-67.
92. Liu WJ, Ye L, Huang WF, Guo LJ, Xu ZG, Wu HL, et al. p62 links the autophagy pathway and the ubiquitin–proteasome system upon ubiquitinated protein degradation. *Cell Mol Biol Lett* 2016;21(1):1-14.
93. Katsuragi Y, Ichimura Y, Komatsu M. p62/SQSTM 1 functions as a signaling hub and an autophagy adaptor. *FEBS J* 2015;282(24):4672-8.
94. Lane JD, Korolchuk VI, Murray JT, Lamark T, Svenning S, Johansen T. Regulation of selective autophagy: the p62/SQSTM1 paradigm. *Essays Biochem* 2017;61(6):609-24.
95. Karabowicz P, Wroński A, Ostrowska H, Waeg G, Zarkovic N, Skrzydlewska E. Reduced proteasome activity and enhanced autophagy in blood cells of psoriatic patients. *Int J Mol Sci* 2020;21(20):7608.
96. Tanida I, Ueno T, Kominami E. LC3 and autophagy. *Methods Mol Biol* 2008;445:77-88.
97. Yoshii SR, Mizushima N. Monitoring and measuring autophagy. *Int J Mol Sci* 2017;18(9):1865.
98. Koukourakis MI, Kalamida D, Giatromanolaki A, Zois CE, Sivridis E, Pouliliou S, et al. Autophagosome proteins LC3A, LC3B and LC3C have distinct subcellular distribution kinetics and expression in cancer cell lines. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137675.
99. Bilaç C, Şahin MT, Öztürkcan S. Dermatolojide hastalık şiddeti skorlama sistemleri. *Turkderm* 2016;50:42-53.
100. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat Protoc* 2008;3(6):1101.
101. Özkaya DB, Onsun N, Topukçu B, Su Ö, Dizman D, Uysal Ö. Türk toplumunda psoriasisli hastalarda vücut kitle indeksi ve psoriasis alan şiddet indeksi ilişkisi. *Turkderm* 2014;48:127-30.
102. Liman N, Suna DC. Hücre koruyucu bir mekanizma: otofaji. *Saglik Bilim Derg* 2017;26(3):275-81.
103. Martinez-Lopez N, Athonvarangkul D, Singh R. Autophagy and aging. *Adv Exp Med Biol* 2015;847:73-87.

104. Shang L, Chen S, Du F, Li S, Zhao L, Wang X. Nutrient starvation elicits an acute autophagic response mediated by Ulk1 dephosphorylation and its subsequent dissociation from AMPK. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(12):4788-93.
105. Saha S, Panigrahi DP, Patil S, Bhutia SK. Autophagy in health and disease: a comprehensive review. *Biomed Pharmacother* 2018;104:485-95.
106. Varshney P, Saini N. PI3K/AKT/mTOR activation and autophagy inhibition plays a key role in increased cholesterol during IL-17A mediated inflammatory response in psoriasis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018;1864(5 Pt A):1795-803.
107. Samaka RM, Marae AH, Faried MA. Immunohistochemical nucleocytoplasmic localization of light chain3 in the keratinocytes of psoriatic skin. *Egypt J Hosp Med* 2020;81(5):2006-11.
108. Lv H, Liu X, Chen W, Xiao S, Ji Y, Han X, et al. Yangxue jiedu fang ameliorates psoriasis by regulating vascular regression via Survivin/PI3K/Akt pathway. *J Immunol Res.* 2021 Jan 8;2021:4678087. doi: 10.1155/2021/4678087.
109. Sukseree S, Bakiri L, Palomo-Irigoyen M, Uluçkan Ö, Petzelbauer P, Wagner EF. Sequestosome 1/p62 enhances chronic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* In press 2021.
110. Ambrożewicz E, Wójcik P, Wroński A, Łuczaj W, Jastrząb A, Żarković N, et al. Pathophysiological alterations of redox signaling and endocannabinoid system in granulocytes and plasma of psoriatic patients. *Cells* 2018;7(10):159.
111. Wójcik P, Gęgotek A, Wroński A, Jastrząb A, Żebrowska A, Skrzydlewska E. Effect of redox imbalance on protein modifications in lymphocytes of psoriatic patients. *J Biochem* 2020;167(3):323-31.
112. Akinduro O, Sully K, Patel A, Robinson DJ, Chikh A, McPhail G, et al. Constitutive autophagy and nucleophagy during epidermal differentiation. *J Invest Dermatol* 2016;136(7):1460-70.
113. Nada EA, Muhammad EM, Ahmed SF, Tamam AM, Abdelhamed A. Assessment of the effect of metabolic syndrome on the autophagy marker LC3 in psoriasis vulgaris patients: a cross-sectional study. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2020;13:1005-13.
114. Kim JE, Kim HR, Kang SY, Jung MJ, Heo NH, Lee HJ, et al. Aryl hydrocarbon receptor and autophagy-related protein microtubule-associated protein light chain 3 expression in psoriasis. *Ann Dermatol* 2021;33(2):138-46.
115. Haruna K, Suga Y, Muramatsu S, Taneda K, Mizuno Y, Ikeda S, et al. Differentiation-specific expression and localization of an autophagosomal marker protein (LC3) in human epidermal keratinocytes. *J Dermatol Sci* 2008;52(3):213-5.
116. Hirai Y, Miyake T, Hamada T, Yamasaki O, Morizane S, Mori T, et al. Autophagy in malnutrition-associated dermatoses. *J Dermatol* 2019;46(1):43-7.

117. Wang Z, Zhou H, Zheng H, Zhou X, Shen G, Teng X, et al. Autophagy-based unconventional secretion of HMGB1 by keratinocytes plays a pivotal role in psoriatic skin inflammation. *Autophagy* 2021;17(2):529-52.
118. Duan Y, Dong Y, Hu H, Wang Q, Guo S, Fu D, et al. IL-33 contributes to disease severity in psoriasis-like models of mouse. *Cytokine* 2019;119:159-67.
119. Jiang WW, Wang YM, Wang XY, Zhang Q, Zhu SM, Zhang CL. Role and mechanism of matrine alone and combined with acitretin for HaCaT cells and psoriasis-like murine models. *Chin Med J* 2019;132(17):2079-88.
120. Zhang X, Luo F, Luo Y, Li J, Wan J, Hu L, et al. DDIT4 is an innate protector in psoriatic keratinocytes and 1, 25 (OH) 2D3 exerts anti-psoriasis through promoting DDIT4 inducing macro-autophagy and proliferation inhibition. *Res Sq*. In press 2020.
121. Kim HR, Kim JC, Kang SY, Kim HO, Park CW, Chung BY. Rapamycin alleviates 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced aggravated dermatitis in mice with imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis by inducing autophagy. *Int J Mol Sci* 2021;22(8):3968.

EKLER



Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2020/222	
	PROTOKOL ADI	Psoriaziste Otofaji Belirteçleri Olan p62, LC3 ve Beclin1 Ekspresyonlarının Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Dr. Öğr. Üyesi Sezin FIÇICIOĞLU	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 11/15	Tarih: 29.06.2020	
	Fakültemiz Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Sezin FIÇICIOĞLU'nun sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Çağdaş YILMAZ'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Ruhana DENİZ TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E H	E H	
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Fatma GÜLSÜM ÖNAL Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.

Ek 2

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ SÖZLEŞMESİ

PROJE NO: 2020/98
PROJE NİTELİĞİ: TIPTA
UZMANLIK

1-PROJE BAŞLIĞI

Psoriasisli hastalarda otofaji markerları olan p62, Beclin1 ve LC3 ekspresyonlarının değerlendirilmesi

2-PERSONEL BİLGİLERİ

	Adı ve Soyadı	Unvanı	Telefon
Proje Yöneticisi	Öğr.Gör.Dr. Sezin FIÇICIOĞLU	Öğr.Gör.Dr.	
Araştırmacılar	Arş.Gör.Dr. Çağdaş YILMAZ	Arş.Gör.Dr.	

3-PROJE BÜTÇESİ

Teçhizatın Tanımı :	Detay listesi ektedir.	Toplam Fiyatı (TL)
Ekonomik Kod		
03.02 TÜKETİME YÖNELİK MAL VE MALZEME ALIMLARI		39,960.00
TOPLAM ÖDENEK		39,960.00

3-PROJE GELİŞİMİ

1.Projenin Kabul Tarihi: 28-07-2020	1.Ara Rapor : 04-02-2021	Sonuç : (+ / -)
2.Projenin Başlama Tarihi :05-08-2020	Sonuç Raporu : 04-07-2021	Sonuç : (+ / -)
3.Projenin Bitiş Tarihi : 05-07-2021		
4.Projenin Süresi: 11 Ay		

5.İLGİLİ BÖLÜM VE FAKÜLTE:

TIP FAKÜLTESİ / DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ

6.PROJENİN UYGULAMASI

- Bu proje 2547 sayılı YÖK Kanununun 4684 sayılı Kanunla değişik 58.maddesi gereğince, Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma Projeleri Hakkında Yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uygulama Yönergesi çerçevesinde yürütülür.
- Proje süresinde ve harcama fasıllarında Rektörlük onayı alınmadan değişiklik yapılamaz.
- Proje Yöneticisi her 6 ayın sonunda gelişme raporunu, Bölüm Başkanlığı ve İlgili Dekanlık veya Enstitü Müdürlüğü aracılığı ile Rektörlüğe iletmekle yükümlüdür.
- Projelerden alınan teçhizat tüm öğretim üyelerinin kullanımına açıktır.
- Bir ay geçtiği halde gelişme raporu verilmemiş veya süresi bitmiş olup süre uzatımı talebinde bulunulmamış projeler iptal edilir. Bakiye ödenek, BAP Komisyonu tarafından kabul edilecek yeni projelere tahsis edilir veya diğer projelere aktarılır.

Proje Yöneticisi : Adı-Soyadı Tarih İmza
Öğr.Gör.Dr. Sezin FIÇICIOĞLU

Komisyon Başkanı

Prof. Dr. Osman Nuri HATİPOĞLU

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi-TÜBAP) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- **Araştırmanın bilimsel adı:** Psoriaziste otofaji belirteçleri olan p62, LC3 ve Beclin1 ekspresyonlarının değerlendirilmesi
- **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Sedef hastalarında p62, LC3 ve Beclin1 isimli genlerin araştırılması
- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Dr. Öğr. Üyesi Sezin FIÇICIOĞLU, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
- **Araştırmanın amacı:** Hücrenin yaşlanmış ve bozulmuş yapılarının, hücrenin kendisi tarafından sindirilmesi olarak tanımlanan otofaji mekanizmasının, sedef hastalığının oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Bu araştırmanın amacı otofaji mekanizmasını, otofaji belirteçleri olan p62, LC3 ve Beclin1 genleri aracılığıyla araştırmak; sedef hastalarında ve sedef hastalığı olmayan insanlar arasında bu genler açısından fark olup olmadığını araştırmaktır.
- **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.):** Uzmanlık tezi çalışması
- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 12.06.2020- 11 ay
- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 20
- **Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:** Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz bilgileriniz (yaş, cinsiyet, hastalık süresi, kullandığı ilaçlar, sigara kullanımı, alkol kullanımı, hastalığın şiddeti) kaydedilecektir. Deri ve Zührevi

hastalıklar polikliniğinde sizlerden deri biyopsisi alınacaktır. Deri biyopsileri Araştırma Görevlisi Dr. Çağdaş YILMAZ tarafından 4 mm'lik punch biyopsi aleti kullanılarak alınacaktır. Punch biyopsi, biyopsi amacıyla lezyonlu deriden tam kat silindirik şekilde doku örneği alınması işlemidir. İşlem yaklaşık 10 dakika sürmektedir. Bu amaçla kullanılacak olan biyopsi aleti, tek kullanımlık ve sterildir. Biyopsi alınacak bölgeye işlem öncesi anestezi madde enjeksiyonu yapılarak lokal anestezi sağlanacaktır. Bu sırada o bölgede geçici, hafif bir ağrı ve yanma hissi olacaktır. 4 mm boyutunda bir deri parçası alınacaktır. İşlem sonrası kanamayı engellemek için bir adet dikiş atılacaktır. İşlem uygulanan bölgenin temiz tutulması gerekmektedir. Biyopsi bölgesi 3 gün kapalı tutulacak, sonrasında yara bakım kremiyle kendiniz veya başvurduğunuz sağlık kurumu tarafından 10 gün süreyle pansuman yapılacaktır. Alınan deri parçası steril, özel sıvısı olan bir kap içinde genetik laboratuvarına gönderilecektir. Biyopsi alınacak bölgeler, hastalarda sedef hastalığı lezyonlarının olduğu alanlardır.

- **Araştırmanın deneysel kısımları:** Araştırma deneysel kısım içermemektedir.
- **Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı:** Farklı girişim uygulanmayacaktır.
- **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** Sedef hastalığının ortaya çıkmasının sebeplerinden biri olduğu düşünülen otofaji mekanizmasının araştırılması için gönüllüler bu araştırmaya katılmaktadır. Bu araştırma ile sedef hastalığının oluşumunda rol oynayan genlerden bazıları ile ilgili bilimsel veri edinilebilecektir. Sedef hastası olduğunuz ve çalışma koşullarını sağladığınız için bu çalışmaya katılmanız talep edilmektedir.
- **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar:** Çalışma sonucunda hastalıkla ilişkili olabilecek genetik faktörlerin ortaya çıkarılması ve böylelikle yeni tedavilerin geliştirilebilmesine olanak sağlanacaktır. Böylelikle hastalığınızla ilgili yeni tedavilerden fayda görebileceksiniz.
- **Gönüllünün sorumlulukları:** Gönüllü için sorumluluk bulunmamaktadır.
- **Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar:** Araştırmaya hamile veya lohusalar katılmayacaktır. Biyopsi işlemi sırasında uygulanan anestezi maddelere karşı nadir de olsa alerjik reaksiyon gelişebilmektedir. Bu alerji, vücudun bir bölgesinde kaşıntı, kızarıklık, kabarıklık gibi hafif bir döküntü şeklinde olabileceği gibi tüm vücudu ya da göz, ağız ve nefes borusu gibi bölgeleri de tutabilir.
- **Risklere karşı alınan önlemler:** Yukarıda sayılan risklere karşı acil müdahale ekipmanları, işlemin uygulandığı Deri ve Zührevi hastalıklar polikliniğinde hazır olarak bulunmaktadır.
- **Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları:** Alternatif yöntem uygulanmayacaktır.
- **Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler:** Araştırmamızda, sedef hastalığınızın olduğu bölgelerden 4 mm'lik doku örneği alınıp genetik laboratuvarında bazı testler yapılacaktır. Bu bağlamda doku örneği almadan önce o bölgeye iğneyle uygulanacak anestezi maddeye karşı gelişebilecek herhangi bir alerjik reaksiyonda uygulanacak tüm sağlık hizmetleri hastanemiz koşullarınca sağlanacak olup, size herhangi bir tazminat ödenmeyecektir.

- **Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler:** Araştırmaya polikliniğimize geldiğiniz gün dahil edileceksiniz ve farklı bir gün çağrılmayacaksınız. Ulaşım ve yemek gibi masraflara ilişkin ödeme yapılmayacaktır.
- **Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:** Çalışmaya katılmaktan vazgeçerseniz, çalışmaya dahil edilmeyeceksiniz.
- **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Hayır
- **Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası:** Dr. Öğr. Üyesi Sezin FIÇICIOĞLU,
- **Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı:**
Sedef hastası olarak sizden elde edilecek deri biyopsisi, sedef hastalığının oluşumunda rol oynayan otofaji mekanizmasının belirteçlerinden olan p62, LC3 ve Beclin1 isimli genlerin incelenmesi için kullanılacaktır.

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılarda sunulabileceği ya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı.

Araştırma konusuyla ilgili olarak, çalışmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bana ya da yasal temsilcime zamanında bilgilendirme yapılacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- **Gönüllünün; (El yazısı ile)**

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- **Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)**

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- **Açıklamaları yapan araştırmacının**

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih:



Ek 4

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi-TÜBAP) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- **Araştırmanın bilimsel adı:** Psoriasisle otofaji belirteçleri olan p62, LC3 ve Beclin1 ekspresyonlarının değerlendirilmesi
- **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Sedef hastalarında p62, LC3 ve Beclin1 isimli genlerin araştırılması
- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Dr. Öğr. Üyesi Sezin FIÇICIOĞLU, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
- **Araştırmanın amacı:** Hücrenin yaşlanmış ve bozulmuş yapılarının, hücrenin kendisi tarafından sindirilmesi olarak tanımlanan otofaji mekanizmasının, sedef hastalığının oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Bu araştırmanın amacı otofaji mekanizmasını, otofaji belirteçleri olan p62, LC3 ve Beclin1 genleri aracılığıyla araştırmak; sedef hastalarında ve sedef hastalığı olmayan kişiler arasında bu genler açısından fark olup olmadığını araştırmaktır.
- **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.):** Uzmanlık tezi çalışması
- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 12.06.2020- 11 ay
- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 20
- **Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:** Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz bilgileriniz (yaş, cinsiyet, kullandığı ilaçlar, sigara kullanımı, alkol kullanımı) kaydedilecektir. Deri ve Zührevi hastalıklar polikliniğinde sizlerden deri

biyopsisi alınacaktır. Deri biyopsileri Araştırma Görevlisi Dr. Çağdaş YILMAZ tarafından 4 mm'lik punch biyopsi aleti kullanılarak alınacaktır. Punch biyopsi, biyopsi amacıyla lezyonlu deriden tam kat silindir şeklinde doku örneği alınması işlemidir. İşlem yaklaşık 10 dakika sürmektedir. Bu amaçla kullanılacak olan biyopsi aleti, tek kullanımlık ve sterildir. Biyopsi alınacak bölgeye işlem öncesi anestezi madde enjeksiyonu yapılarak lokal anestezi sağlanacaktır. Bu sırada o bölgede geçici, hafif bir ağrı ve yanma hissi olacaktır. 4 mm boyutunda bir deri parçası alınacaktır. İşlem sonrası kanamayı engellemek için bir adet dikiş atılacaktır. İşlem uygulanan bölgenin temiz tutulması gerekmektedir. Biyopsi bölgesi 3 gün kapalı tutulacak, sonrasında yara bakım kremiyle kendiniz veya başvurduğunuz sağlık kurumu tarafından 10 gün süreyle pansuman yapılacaktır. Alınan deri parçası steril, özel sıvısı olan bir kap içinde genetik laboratuvarına gönderilecektir. Biyopsi alınacak bölgeler, kontrol grubu gönüllülerinde gövde, kol veya bacaklardır.

- **Araştırmanın deneysel kısımları:** Araştırma deneysel kısım içermemektedir.
- **Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı:** Farklı girişim uygulanmayacaktır.
- **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** Sedef hastalığının ortaya çıkmasına sebep olduğu öngörülen genetik etkenlerin sedef hastalarıyla, sedef hastalığı olmayan kişiler arasında karşılaştırılabilmesi için kontrol grubu bu araştırmaya katılmaktadır.
- **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar:** Araştırmada kontrol grubundaki gönüllüler için beklenen yarar bulunmamaktadır.
- **Gönüllünün sorumlulukları:** Gönüllü için sorumluluk bulunmamaktadır.
- **Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar:** Araştırmaya hamile veya lohusalar katılmayacaktır. Biyopsi işlemi sırasında uygulanan anestezi maddelere karşı nadir de olsa alerjik reaksiyon gelişebilmektedir. Bu alerji, vücudun bir bölgesinde kaşıntı, kızarıklık, kabarıklık gibi hafif bir döküntü şeklinde olabileceği gibi tüm vücudu ya da göz, ağız ve nefes borusu gibi bölgeleri de tutabilir.
- **Risklere karşı alınan önlemler:** Yukarıda sayılan risklere karşı acil müdahale ekipmanları, işlemin uygulandığı Deri ve Zührevi hastalıklar polikliniğinde hazır olarak bulunmaktadır.
- **Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları:** Alternatif yöntem uygulanmayacaktır.
- **Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler:** Araştırmamızda, 4 mm'lik doku örneği alınıp genetik laboratuvarında bazı testler yapılacaktır. Bu bağlamda doku örneği alınmasından önce o bölgeye iğneyle uygulanacak anestezi maddeye karşı gelişebilecek herhangi bir alerjik reaksiyonda gönüllüye uygulanacak tüm sağlık hizmetleri hastanemiz koşullarınca sağlanacak olup, gönüllüye herhangi bir tazminat ödenmeyecektir.
- **Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler:** Araştırmaya polikliniğimize geldiğiniz gün dahil edileceksiniz ve farklı bir gün çağrılmayacaksınız. Ulaşım ve yemek gibi masraflara ilişkin ödeme yapılmayacaktır.
- **Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:** Gönüllüler, çalışmaya katılmaktan vazgeçerse, dahil edilmeyeceklerdir.

- **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Hayır
- **Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası:** Dr. Öğr. Üyesi Sezin FIÇICIOĞLU, (

Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı: Gönüllü olarak sizden elde edilecek deri biyopsisi p62, LC3 ve Beclin1 isimli genlerin incelenmesi için kullanılacaktır.

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediyimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılarda sunulabileceği ya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı.

Araştırma konusuyla ilgili olarak, çalışmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bana ya da yasal temsilcime zamanında bilgilendirme yapılacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- **Gönüllünün; (El yazısı ile)**

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....
.....

Tarih:

- **Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)**

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....
.....

Tarih:

- **Açıklamaları yapan araştırmacının**

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih: