

T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI



PSORİASİS HASTALARINDA SLC30A5 VE SLC30A6 DÜZEYLERİNİN VE  
HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLGİLİ İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seda Oruç Aydın

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Özge Kaya

Çanakkale 2023

T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

PSORİASİS HASTALARINDA SLC30A5 VE SLC30A6 DÜZEYLERİNİN VE  
HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLGİLİ İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seda Oruç Aydın

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Özge Kaya

Çanakkale 2023

Bu araştırma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon birimi tarafından desteklenmiştir. Proje Kodu: 4361

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez yapım sürecim boyunca her konuda ve her zaman yol gösterici olan tez danışmanım değerli hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Özge KAYA' ya,

Dermatoloji alanında bilgi ve tecrübelerinden faydalanma şansı bulduğum ve meslek hayatıma önemli katkıları olan Prof. Dr. Zerrin Öğretmen, Prof. Dr. Sevilay KILIÇ, Dr. Öğr. Üyesi Selda IŞIK MERMUTLU ve Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KESKİNKAYA hocalarıma,

Tezimin laboratuvar basamaklarının çalışma sürecinde destek olan sevgili hocam Prof. Dr. Müşerref Hilal ŞEHİTOĞLU' na,

Dört yıllık eğitim hayatım boyunca dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışma fırsatı bulduğum sevgili arkadaşlarım Dr. Duygu AVCI, Dr. Ceren GÜL, Dr. Alper EKİNCİ, Dr. Sevgi ÖZTÜRK, Dr. Haile ÇAKIR, Dr. Derya AKDEMİR, Dr. Hilay GARİPCAN KARAEMİR, Dr. Ayşegül TAŞKIRAN, Dr. İlahe TUKANOVA, Dr. Berkay DENİZHANOĞULLARI, Dr. Huriye Nazan KAYAK, Dr. Çiğdem TANRIKULU, Dr. Ali KARATÜRKMEN' e, sevgili klinik hemşirelerimiz Dilek KAYALI BULGAN ve Aynur Cahide SAKI' ye,

Tezimin finansal desteğini sağlayan ÇOMÜ BAP birimine,

Hayatımın her alanında yardımcı ve destekçim olan geniş aileme, dünyamı güzelleştiren ve anlam katan, sonsuz sevgisi ve ilgisiyle her zaman yanımda olan biricik eşim Muhammet Taha AYDIN' a teşekkür ederim.

Dr. Seda ORUÇ AYDIN

Ekim 2023

## ÖZET

**Amaç:** Psoriasis, kronik inflamatuvar bir deri hastalığı olup, patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bu çalışma, psoriasis hastalarında SCL30A5 ve SCL30A6 düzeylerinin ve hastalık aktivitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

**Yöntem:** Çalışmamıza psoriasis tanılı 18 yaş ve üzeri erişkin hastalar ve kontrol grubu olarak benzer yaş aralığında psoriasis tanısı almamış bireyler dahil edildi. İki grubun demografik bilgileri, ek hastalıkları, sigara ve alkol alışkanlıkları sorgulandı. Vaka grubunda ayrıca psoriasis klinik bulguları kaydedildi. Vaka ve kontrol grubunun serum örnekleri SLC30A5 ve SLC30A6 ELISA yöntemi ile çalışılarak gruplar arasında ve vaka grubunda klinik bulgularla ilişkisi istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Değerlendirme için SPSS programı kullanılmış ve  $P=0,05$  değeri sınır kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya 50 psoriasis hastası (%50 kadın, %50 erkek, yaş ortalaması  $47,3\pm 15,0$ ) ve 50 sağlıklı kontrol (%74 kadın, %26 erkek, yaş ortalaması  $27,9\pm 10,6$ ) olmak üzere toplam 100 kişi dahil edildi. Vaka grubundaki serum SLC30A5 ve SLC30A6 düzeyleri sırasıyla  $6,8\pm 2,4$  ve  $5,4\pm 5,7$ ; kontrol grubundaki ise  $13,2\pm 6,1$  ve  $14,3\pm 11,5$  olarak belirlendi. Psoriasis hastalarında SLC30A5 ve SLC30A6 değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Vaka ve kontrol grupları arasındaki kişilerin ayırt edilmesinde SLC30A5 ve SLC30A6 için sırasıyla 8,3 ve 3,75 cut-off değerlerinin etkin olduğu gözlemlendi. Vaka grubunda SLC30A6 düzeyi cut-off değerinin altında olan hastalarda sigara kullanım oranının daha yüksek olduğu, aynı zamanda hastalık başlangıç yaşının daha düşük olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Diğer parametrelerle serum SLC30A5 ve SLC30A6 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

**Sonuç:** SCL30A5 ve SCL30A6 seviyelerinin yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık şiddeti, kullanılan tedavi yönteminden etkilenmeden psoriasis hastalarında daha düşük olduğu saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** SLC30A5, SLC30A6, Psoriasis, Çinko Transport Proteinleri



## ABSTRACT

**Objective:** Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease, and its pathogenesis is not yet fully understood. This study aims to evaluate the levels of SCL30A5 and SCL30A6 in patients with psoriasis and their relationship with disease activity.

**Method:** Adult patients aged 18 and over diagnosed with psoriasis and individuals in a similar age range who were not diagnosed with psoriasis as a control group were included in our study. Demographic information, comorbidities, smoking and alcohol habits of the two groups were questioned. Clinical findings of psoriasis were also recorded in the case group. Serum samples of the case and control groups were studied with the SLC30A5 and SLC30A6 ELISA method and were compared statistically between the groups and their relationship with clinical findings in the case group. The SPSS program was used for evaluation and  $P = 0.05$  was considered the limit.

**Results:** The study included 50 psoriasis patients (50% female, 50% male, mean age  $47.3 \pm 15.0$ ) and 50 healthy controls (74% female, 26% male, mean age  $27.9 \pm 10.6$ ). In the case group, serum SLC30A5 and SLC30A6 levels were  $6.8 \pm 2.4$  and  $5.4 \pm 5.7$ , respectively; in the control group, these were determined as  $13.2 \pm 6.1$  and  $14.3 \pm 11.5$ . Serum SLC30A5 and SLC30A6 levels were significantly lower in psoriasis patients compared to the control group ( $p < 0.05$ ). The cut-off values of 8.3 and 3.75 for SLC30A5 and SLC30A6, respectively, were effective in distinguishing individuals between the case and control groups. In the case group, it was observed that individuals with serum SLC30A6 levels below the cut-off value had a higher smoking rate and a lower onset age of the disease ( $p < 0.05$ ). No significant relationship was found between serum SLC30A5 and SLC30A6 levels and other parameters.

**Conclusion:** SCL30A5 and SCL30A6 levels were found to be lower in psoriasis patients, independent of factors such as age, gender, disease duration, disease severity, and treatment method.

**Keywords:** SLC30A5, SLC30A6, Psoriasis, Zinc Transport Proteins



# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER .....	xi
ŞEKİLLER .....	xiv
TABLolar.....	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Psoriasis .....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.3.1. Genetik .....	4
2.1.3.2. Çevresel Faktörler .....	6
2.1.3.2.1. Enfeksiyonlar.....	6
2.1.3.2.2. İlaçlar .....	7
2.1.3.2.3. Aşılar .....	7
2.1.3.2.4. Sigara ve Alkol.....	7
2.1.3.2.5. Stres .....	8
2.1.3.2.6. Travma .....	8
2.1.3.2.7. Obezite .....	9
2.1.3.3. Diğer Faktörler.....	9
2.1.3.3.1. Östrojen.....	9
2.1.3.3.2. D Vitamini .....	10
2.1.4. Patogenez.....	10
2.1.5. Klinik Bulgular .....	14
2.1.5.1. Psoriasis vulgaris.....	14
2.1.5.2. Guttat Psoriasis .....	14
2.1.5.3. İnvers Psoriasis .....	15
2.1.5.4. Eritrodermik Psoriasis.....	15
2.1.5.5. Püstüler Psoriasis.....	15



2.1.5.5.1. Generalize püstüler psoriasis (von-zumbusch).....	16
2.1.5.5.2. Palmoplantar Püstüloz .....	16
2.1.5.5.3. Akrodermatitis Continua of Hallopeau .....	16
2.1.5.6. Psoriatik artrit.....	16
2.1.5.7. Tırnak psoriasis .....	17
2.1.5.8. Diğer klinik tipler .....	17
2.1.6. Histopatoloji .....	17
2.1.7. Komorbiditeler .....	18
2.1.8. Tanı ve Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi .....	18
2.1.9. Tedavi.....	20
2.1.9.1. Topikal Tedaviler .....	20
2.1.9.1.1. Nemlendiriciler.....	20
2.1.9.1.2. Topikal Steroidler .....	20
2.1.9.1.3. Topikal D Vitamini Analogları .....	21
2.1.9.1.4. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri .....	21
2.1.9.1.5. Topikal Retinoidler .....	22
2.1.9.2. Fototerapi .....	22
2.1.9.3. Sistemik Tedavi.....	23
2.1.9.3.1. Konvansiyonel Tedaviler .....	23
2.1.9.3.2. Biyolojik Tedaviler .....	25
2.2. Çinko ve Çinko Transport Proteinleri .....	27
2.2.1. Çinkonun Derideki Rolü .....	27
2.2.2. Çinko Transport Proteinlerinin Derideki Rolü .....	28
2.2.2.1. SLC30A5 ve SLC30A6 .....	32
2.2.3. Çinko ve Transport Proteinleriyle İlişkili Deri Hastalıkları .....	33
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>35</b>
3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Tanımlanması .....	35
3.2. Araştırma Uygulanışı .....	35
3.2.1. Psoriasis Klinik Değerlendirmesi .....	36
3.2.2. Örneklerin Toplanması .....	37
3.2.3. Serum SLC30A5 ve SLC30A6'nın Değerlendirilmesi .....	37
3.3. Etik Kurulu İzni ve Finansmanı .....	38
3.4. İstatistiksel Analiz .....	38
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>38</b>

5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ.....	56
7. KAYNAKÇA.....	57



## KISALTMALAR VE SİMGELER

- AE: akrodermatitis enteropatica  
AIDS: immün yetmezlik sendromu  
AMP: antimikrobiyal peptit  
ATP: adenosin trifosfat  
BCG: Bacillus Calmette–Guerin  
CARD: kaspaz aktivasyon alanı  
CASPAR: psoriatik artrit için sınıflandırma  
CD: farklılaşma kümesi  
CMV: sitomegalo virüs  
COVID-19: korona virüs hastalığı  
CRP: C-reaktif protein  
CXCL: motif kemokin ligandı  
DGD: doktorun global gözlemi  
DM: diabetes mellitus  
DNA: deoksiribonükleik asit  
DYKİ: dermatolojik yaşam kalite indeksi  
ELİSA: enzyime-linked immunosorbent assay  
EV: epidermosdisplazia verrüçiformis  
FcεR: kristalize fraksiyon reseptör  
GPR39: G-protein bağlı reseptör 39  
GWAS: genom bazında ilişkilendirme çalışmaları  
HaCaT: Hamburg Kanser Araştırmaları Merkezi keratinositleri  
HCG: insan koryonik gonadotropin  
HIV: insan immün yetmezlik virüsü  
HLA: insan lökosit antijeni  
HPV: insan papilloma virüs

HV: hepatit virüsü  
hZTL1: insan ZnT benzeri taşıyıcı  
IFN: interferon  
IL: interlökin  
iNOS: indüklenebilir nitrik oksit sentaz  
JAK: janus kinaz  
KVH: kardiyovasküler hastalık  
LCE: geç kornifiye zarf  
LL-37: katherlisidin  
mDC: miyeloid dentritik hücre  
MHC: doku uygunluk kompleksi  
MSRA: metisilin dirençli Stafilococcus aureus  
MT: metallothionein  
NAYKH: non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı  
NF-κB: nükleer faktör-κB  
NO: nitrik oksit  
OD: optik yoğunluğu  
PAŞİ: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi  
pDC: plazmasitoid dendritik hücre  
PDGF: platelet kaynaklı büyüme faktörü  
PIIINP: prokollajen III aminoterminal peptid  
PKC: protein kinaz C  
PPD: saflaştırılmış protein türevi  
PSORS: psoriasis duyarlılığı  
RNA: ribonükleik asit  
SARS-CoV-2: şiddetli akut solunumsal sendrom korona virüsü 2  
SLC: çözelti taşıyıcı  
STAT: sinyal iletimi ve aktivatörü  
TE: geçici elastografi

TGF- $\beta$ : dönüştürücü büyüme faktörü  $\beta$

Th: yardımcı T hücre

TLR: çan benzeri reseptör

TNF: tümör nekroz faktörü

Treg: reglatuvar T hücre

UPC: Uluslararası Psoriasis Konseyi

UV: ultraviyole

VEGF: vasküler endotelyal büyüme faktörü

VYA: vücut yüzey alanı

ZIKV: zika virüsü

ZIP: Zrt- ve Irt-benzeri protein

ZnO: çinko oksit

ZnR: çinko duyarlı reseptör

ZnT: çinko transporter

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 2.1.</b> Psoriasis patogenezi.....	11
<b>Şekil 2.2.</b> SLC30A ve SLC39A taşıyıcı proteinlerin çalışma mekanizması.....	29
<b>Şekil 2.3.</b> Derideki hücreler ve sentezledikleri çinko transport proteinleri.....	31
<b>Şekil 4.1.</b> SLC30A5 cut-off 8,3 değerine göre ROC eğrisi (Receiver Operating Characteristic Curve).....	43
<b>Şekil 4.2.</b> SLC30A6 cut-off 3,75 değerine göre ROC eğrisi (Receiver Operating Characteristic Curve).....	47
<b>Şekil 4.3.</b> SLC30A5 ve SLC30A6 değerleri ve psoriasis olma olasılığı grafikleri.....	50

## TABLolar

<b>Tablo 4.1.</b> Vaka ve kontrol grubunun demografik özellikler ve sigara-alkol kullanımını açısından karşılaştırılması .....	39
<b>Tablo 4.2.</b> Psoriasis hastalarının klinik özellikleri .....	40
<b>Tablo 4.3.</b> Vaka grubunun geçmişte ve mevcut kullanılan tedavi ajanları .....	41
<b>Tablo 4.4.</b> SLC30A5 ve SLC30A6 ortalama ve medyan değerleri .....	41
<b>Tablo 4.5.</b> SLC30A5 cut-off düzeyine göre kişi sayısı .....	42
<b>Tablo 4.6.</b> SLC30A5 normal ve cut-off değeri eğri altı alan ve güven aralığı ...	42
<b>Tablo 4.7.</b> SLC30A5 cut-off değerine göre yaş ortalaması ve medyan değerleri .....	43
<b>Tablo 4.8.</b> SLC30A5 cut-off değerine göre cinsiyet, aile öyküsü, ek hastalık, sigara ve alkol kullanan birey sayısı ve yüzdeler oranları .....	44
<b>Tablo 4.9.</b> SLC30A5 cut-off değerine göre psoriasis tipi, mevcut tedavi grubu, tırnak ve eklem tutulumuna sahip birey sayısı ve yüzdeler oranları .....	45
<b>Tablo 4.10.</b> SLC30A5 cut-off değerine göre hastalık başlangıç yaşı, süresi, şiddeti (PAŞİ) ortalama ve medyan değerleri .....	45
<b>Tablo 4.11.</b> SLC30A6 cut-off düzeyine göre kişi sayısı .....	46
<b>Tablo 4.12.</b> SLC30A6 normal ve cut-off değeri eğri altı alan ve güven aralığı..	46
<b>Tablo 4.13.</b> SLC30A6 cut-off değerine göre yaş ortalaması ve medyan değerleri .....	47
<b>Tablo 4.14.</b> SLC30A6 cut-off değerine göre cinsiyet, aile öyküsü, ek hastalık, sigara ve alkol kullanan birey sayısı ve yüzdeler oranları .....	48
<b>Tablo 4.15.</b> SLC30A6 cut-off değerine göre psoriasis tipi, mevcut tedavi grubu, tırnak ve eklem tutulumuna sahip birey sayısı ve yüzdeler oranları .....	49
<b>Tablo 4.16.</b> SLC30A6 cut-off değerine göre hastalık başlangıç yaşı, süresi, şiddeti (PAŞİ) ortalama ve medyan değerleri .....	49

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Psoriasis her yaşta görülebilen, hemen her zaman yaşam boyu süren, fiziksel ve psikososyal sağlığı önemli boyutta bozarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Etyolojide uygun genetik zemini olan bireylerde enfeksiyonlar, ilaçlar, aşılar ve emosyonel stres gibi çevresel etkenlerin tetikleyici olarak rol aldığı düşünülmekle birlikte hastalık patogenezi tam anlamıyla anlaşılammış olup çeşitli immünolojik faktörlerin etkisi araştırılmaktadır (1–3).

Psoriasisin temelinde keratinositlerin aşırı çoğalması ve epidermal turnover süresinin kısalması yer almaktadır. Çinko (Zn), deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) polimerazlarının önemli bir bileşenidir ve çeşitli hücrelerin çoğalması ve normal işlevlerini sürdürebilmesi için çok önemli bir eser elementtir. Psoriasisde görülen keratinosit hiperproliferasyona bağlı olarak Zn tüketimi artabilir ve bu durum Zn eksikliğine sebep olabilir (4). Bununla birlikte düşük serum Zn seviyeleri, psoriasis aktivitesini şiddetlendiren sistemik inflamasyonu ve proinflamatuvar sitokinleri artırabilir (5). Vücuttaki Zn seviyeleri dalgalanmasının psoriasis gibi inflamatuvar hastalıklar üzerinde de olumlu veya olumsuz etkileri olabilir (6).

Besinlerle alınan çinkonun bağırsaktan emilimi ve dokularda kullanılabilmesi için birtakım çinko taşıyıcı proteinlere ihtiyaç vardır. Çinko taşıyıcılarından çinko transporter (ZnT) 5 olarak bilinen solute carrier; çözelti taşıyıcı (SLC) 30A5 ve ZnT6 olarak bilinen SLC30A6 golgi cisimciğinde bulunur ve hücre içi Zn transportu için önemlidir. Bu transport proteinleri çok çeşitli dokularda bulunur ve kanser, inflamatuvar hastalıklar gibi birçok hastalıkla ilişkisi olup olmadığı araştırılmaktadır. Yapılan bir çalışmada SCL30A5 ve SCL30A6'nın kolon kanseri olan hastalarda yüksek oranda bulunurken, başka bir çalışmada prostat kanseri olan hastalarda düşük oranda bulunmuştur (7,8). Bununla birlikte Zn fonksiyonunu modüle edebilen SLC30A6'daki genetik varyasyonlar, güçlü bir genetik role sahip olan ve inflamasyonla karakterize olan psoriasisin



etyopatogenezinde etkili olabilir. Psoriasis gibi inflamatuvar bir hastalık olan Romatoid artritli (RA) hastalarda yapılan bir çalışmada RA hastalarında A/A genotipi ile düşük hastalık şiddeti arasında ilişki olduğu saptanmış ve SLC30A6 varyasyonunun RA' den koruyucu olabileceği vurgulanmıştır (5).

Biz de patogenezinde inflamasyonun rol oynadığı bilinen bir hastalık olan psoriasis olgularında SCL30A5 ve SCL30A6 düzeylerinin psoriasis hastalığı bulunmayan olgulara göre farklılık gösterip göstermediğini ve hastalığın klinik bulgularla ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Planladığımız alışma ile serumda SLC30A5 ve SLC30A6 düzeylerini anlamlı oranda düşük veya yüksek saptarsak hem hastalık patogenezinin aydınlatılmasına hem de yeni tedavi mekanizmalarının gelişimine katkıda bulunmuş olacağız.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Psoriasis

#### 2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Psoriasis, keratinositlerin hiperproliferasyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Psoriasis kliniği genellikle vücudun ekstensör bölgelerini tutan keskin sınırlı, eritemli zeminde gümüşü renkli skuamlı plaklarla karakterizedir. Plak, guttat, püstüler, anüler, invers ve eritrodermik formlar dahil olmak üzere lezyonların morfolojik görünümüne göre farklı alt tiplere ayrılır (1). Hastalığın etiyolojisi tam olarak anlaşılammıştır ancak genetik faktörlerin, çevresel tetikleyicilerin, deri bütünlüğünün bozulmasının ve immünitenin rolü olduğuna inanılmaktadır (1,9). Psoriasis önceleri deriye sınırlı bir hastalık olarak bilinirken şiddetli komorbiditelerle seyretmesi ve diğer inflamatuvar hastalıklarla birlikte görülebilmesi nedeniyle günümüzde sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (10,11).

Psoriasisin tarihçesi antik çağlara kadar dayanmaktadır. Batı tıbbının babası Hipokrat, kaşıntılı lezyonları tanımlamak için “psora” (kaşıntı) terimini kullanmış, ancak sedef hastalığına atıfta bulunup bulunmadığı tam olarak kesinlik kazanmamıştır. Roma İmparatorluğu döneminde A. Cornelius Celsus'un kitaplarında sedef hastalığı impetigo olarak anılmış, zift ve kükürt içeren ilaçlarla tedavi edildiğinden söz edilmiştir. Kolomb öncesi Amerika'da, Mayalar, Aztekler, İnkalar ve Nahualar gibi medeniyetler, muhtemelen sedef hastalığı da dahil olmak üzere cilt hastalıklarını, bitki ve reçinelerin topikal ve sistemik kullanımıyla tedavi etmişlerdir. Viyana Dermatoloji Okulu'nun kurucusu Ferdinand von Hebra, sedef hastalığını diğer deri hastalıkları arasında sınıflandıran ilk kişi olmuş ve 19. yüzyılda modern dermatolojinin temelini atmıştır. 20. yüzyılda, immünohistokimya ve immünolojideki ilerlemeler sedef hastalığının patogenezinine ışık tutmuştur. Daha yakın zamanlarda, genetik ve immünoloji, hastalığı anlamada ve yeni terapötik olasılıklar açmada önemli bir rol oynamıştır (12,13).

## 2.1.2. Epidemiyoloji

Psoriasis, dünyada yaklaşık 125 milyon insanı etkilemektedir (14). Genel popülasyonda hastalığının prevalansı %0,6 ile %4,8 arasında değişmektedir (15). Küresel çapta 20 farklı coğrafyada yapılan sistematik derlemede, yetişkinlerde sedef hastalığının prevalansının %0.51 ile %11,43 arasında ve çocuklarda %0 ila %1.37 arasında değiştiğini bulunmuştur (16). Avrupa ülkelerinde sedef hastalığının prevalansı %2-3'tür ve bu da onu en yaygın inflamatuvar deri hastalıklarından biri haline getirmektedir (17). Hastalığın en sık sırasıyla Avrupa kökenli, ardından siyah ve İspanyol bireylerde görüldüğü saptanmıştır. Diğer ırklarda gerçek yaygınlık muhtemelen hafife alınmaktadır (18). Türkiye'de ise hastalığın prevalansının %0,5 olduğu tahmin edilmektedir (19). Psoriasis çocukluktan erişkinliğe kadar her yaşta görülebilir. Bununla birlikte hastalık başlangıcı 20-30 ve 50-60 yaş civarında bimodal pik yapmaktadır. Bazı kaynaklarda başlangıç yaşı 40 öncesi olanlar tip 1, sonrası olanlar tip 2 psoriasis olarak gruplandırılmaktadır. Tip 1 psoriasis aynı zamanda human leukocyte antigen; insan lökosit antijeni (HLA) Cw6 pozitifliği, aile öyküsü ve kötü prognozla ilişkilidir (20,21).

## 2.1.3. Etiyoloji

Psoriasisin etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da genetik faktörler, çevresel tetikleyiciler ve immünitinin bileşiminden kaynaklanan bir hastalık olduğu üzerinde durulmaktadır (3).

### 2.1.3.1. Genetik

Psoriasis hastalarının birinci ve ikinci derece akrabalarında psoriasis sıklığının normal popülasyona göre artmış olması ve monozigotik ikizlerde dizigotiklere göre aynı şekilde artmış psoriasis sıklığının görülmesi hastalığın genetik temeline dair önemli bir kanıt oluşturmaktadır (22–24).

Hastalığın genetik altyapısını aydınlatmaya yönelik yapılan gen analizlerinde psoriasis ile bağlantılı 9 adet ana gen lokusu psoriasis susceptibility; psoriasis duyarlılığı (PSORS) 1-9 tespit edilmiştir. Kromozom 6q21.3 üzerinde yer alan PSORS1 lokusunun hastalığın kalıtsallık derecesinin %30 ila %50 sini meydana getirdiği düşünülmektedir dolayısıyla patogenezdaki en önemli genetik lokus olarak kabul edilmektedir (25). PSORS1, HLA proteinlerini kodlayan majör histocompatibility complex; doku uygunluk kompleksi (MHC) 1 gen bölgesi ile ilişkilidir (26). HLA alelleriyle ilgili yapılan çalışmalarda yeni tekniklerin ortaya çıkmasıyla birlikte psoriasisle ilişkili yeni ayrıntılar tespit edilmiştir. Örneğin HLA-C\*06:02 alelinin varlığı; psoriatik artrit, guttat psoriasis, tip 1 psoriasis, koebner fenomeni ve gebelikte psoriasisin iyileşmesiyle yokluğu ise psoriatik tırnak tutulumuyla ilişkili bulunmuştur (27–30).

Hastalıkla ilişkili diğer önemli gen bölgeleri ise sırasıyla kromozom 17q25 ve 1q21 üzerinde bulunan PSORS2 ve PSORS4 lokuslarıdır. PSORS2 üzerinde yer alan caspase recruitment domain; kaspaz aktivasyon alanı (CARD) 14 geni nükleer faktör (NF)- $\kappa$ B aktivatörünü kodlar ve plak ve püstüler psoriasis tipleriyle ilişkilidir (31–33). PSORS4, terminal epidermal farklılaşmada rol oynayan stratum korneum proteinlerini kodlayan late cornified envelope; geç kornifiye zarf (LCE) genlerini içerir. Bu lokus Avrupa ve Çin popülasyonunda psoriasis duyarlılığıyla ilişkilendirilmiştir (34,35).

Psoriasis gibi multifaktöriyel genetik yapısı olan hastalıklarda son yıllarda genom bazında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) önem kazanmıştır. GWAS genom boyunca birkaç milyon genetik işaretleyiciyi verimli ve sağlam şekilde genotipleyen yüksek düzeyde optimize mikrodiziler kullanır ve bu da hastalar ile kontroller arasındaki küçük alel frekanslarındaki farklılıklarının tespitine olanak tanır (36,37). Psoriasis ile ilgili GWAS çalışmalarıyla deri bariyer fonksiyonlarıyla ilişkili doğal immüniteye ait NF- $\kappa$ B transkripsiyonu ve edinsel immüniteye ait cluster of differentiation; farklılaşma kümesi (CD)8+ ve CD4+ T hücrelerden salınan interleukin; interleukin(IL)-17, IL-12, IL-23 fonksiyonlarını kodlayan genlerde görülen mutasyonlar aydınlatılabilmektedir (38).

### 2.1.3.2. Çevresel Faktörler

Psoriasisin etiyojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da genetik yatkınlığı olan kişilerde birtakım çevresel faktörlerin etkisiyle meydana gelen epigenetik değişimlerin hastalık sürecini başlattığı üzerinde durulmaktadır.

#### 2.1.3.2.1. Enfeksiyonlar

Mikroorganizmalar immüniteyi uyararak sitokin fırtınasına neden olmaktadır. Bu esnada açığa çıkan IL-17 ve IL-23 gibi proinflatuar sitokinler keratinosit proliferasyonunu artırır, anjiojenik mediatörleri ve endotel adezyon moleküllerini uyarır ve psoriatik deride immün hücre infiltrasyonunu artırarak psoriasis alevlenmesine yol açar (39). Guttat psoriasis ile streptokokal farenjit arasındaki klinik korelasyon günümüzde net olarak bilinmektedir (40,41). Bakteriyel enfeksiyonların yanı sıra viral [human immunodeficiency virus; insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatitis virus; hepatit virüsü (HV), human papillomavirus; insan papilloma virüsü (HPV), cytomegalovirus; sitomegalo virüsü (CMV), Zika virüsü (ZIKV), ve severe acute respiratory syndrome coronavirus; şiddetli akut solunumsal sendrom korona virüsü 2 (SARS-CoV-2)] ve mantar enfeksiyonlarının (Malassezia ve Candida türleri) da psoriasis tetikleyebilecek temel faktörler olduğu doğrulanmıştır (41,42). Örneğin HIV ile enfekte ve edinilmiş acquired immunodeficiency syndrome; edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastalarında psoriasis prevalansı (%1,3-5) ve lezyonların şiddeti genel popülasyona göre daha yüksektir. Dolayısıyla HIV enfeksiyonu psoriasis için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (43). Enfeksiyöz faktörlere yönelik antibiyotik ve probiyotik kullanımı veya tonsillektomi gibi yöntemlerle hastaların psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) skorlarında azalma olması da psoriasisle mikroorganizmalar arasında önemli bir bağlantı olduğunu göstermektedir (44–46). Son yıllarda bozulan deri ve bağırsak mikrobiyotasının psoriasis üzerine olası bir tetikleyici olduğunu öne süren çalışmalar giderek artmaktadır (47,48).

### **2.1.3.2.2. İlaçlar**

İlaçlar psoriasis oluşumunda veya alevlenmesinde rolü olan önemli bir faktördür (49,50). Beta-blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, non-steroid antiinflatuvar ilaçlar, antidepresanlar, lityum, antiviraller, antibiyotikler ve antimalaryal ilaçlar psoriasisle ilişkisi en iyi bilenen gruplardır ve bu liste günümüzde giderek uzamaktadır (50,51). Sistemik kortikosteroidler gibi düzenli kullanılan ilaçların ani bırakılması da taşiflaksiye eğilim yaratarak eritrodermik ve generalize püstüler psoriasis tetikleyebilmektedir (52). Biyolojik ajanlar psoriasis de dahil pek çok otoimmün ve inflamatuvar hastalığın tedavisinde kullanılmakta olup bazı hastalarda de novo psoriasis lezyonları geliştiği veya var olan lezyonlarda şiddetlenme olduğu görülmüştür (53,54). Bu durum paradoksal psoriasis olarak tanımlanmıştır. Lityum veya beta bloker kullanan hastaların %30-50'sinde paradoksal psoriasis geliştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (55).

### **2.1.3.2.3. Aşılar**

SARS-CoV-2 virüsü ciddi bir pandemiye neden olmuştur ve enfeksiyonun yayılmasını önlemede en etkili yöntem olarak aşılama stratejileri benimsenmiştir. Patogenetik mekanizması tam olarak netleşmese de corona virüs disease; korona virüs hastalığı (COVID)-19 aşılması sonrası psoriasis alevlenmesi görülen olgular bildirilmiştir (56,57). Benzer şekilde influenza, Bacillus Calmette–Guerin (BCG), tetanoz-difteri, pnömokok aşılardan sonra da hastalık alevlenmesi veya de novo başlangıç raporlanmıştır (58).

### **2.1.3.2.4. Sigara ve Alkol**

Sigara ve alkol tüketimi ile sedef hastalığı arasındaki ilişki üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan araştırmalar sigaranın doğrudan hastalığın şiddetini artırdığını ve hastalığın sigara içenlerde daha sık olduğunu göstermektedir. Ayrıca sigara kullananlarda tedavi yanıtı azalmaktadır (59).

Alkol kullanan kişilerle hastalıklar arasında sigarada olduğu gibi doğrudan bir bağlantı kurulamamaktadır. Alkol ve hastalık arasındaki ilişkiye dair araştırma ve tartışmalar devam etmektedir (60,61).

### **2.1.3.2.5. Stres**

Psikolojik stresin psoriasis hastaları üzerinde önemli bir etkisi olduğu, yaşam kalitelerini etkilediği ve hastalığı şiddetlendirdiği uzun zamandır gösterilmektedir (62). Hastalığın kendisi de strese neden olarak bir kısır döngü oluşturabilmekte ve psoriasis şiddeti hastaların yaşadığı stres seviyesi ile ilişkilendirilmektedir.

Ek olarak, hastaların strese karşı bozulmuş kortizol yanıtına sahip olduğu bulunmuştur, bu da hipotalamo-hipofizer-adrenal aks değişikliklere işaret etmektedir. Ayrıca hasta bireylerin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek düzeyde stres, anksiyete ve depresyon yaşadığı tespit edilmiştir.

Kapsamlı bakım için tıbbi yönetimin yanı sıra hastaların psikolojik sorunların değerlendirilmesi ve ele alınması yapılan çalışmalarca önerilmektedir (63).

### **2.1.3.2.6. Travma**

İzomorfik reaksiyon olarak da bilinen Koebner fenomeni, travma veya diğer uyaranlardan sonra normal deride primer lezyonlarla aynı klinik bulgulara ve histopatolojik özelliklere sahip sekonder lezyonların gelişimini ifade eder. Psoriasisde travma, yanıklar, sürtünme gibi tetikleyiciler ve ultraviyole maruziyeti veya fototerapi gibi tedaviler Koebner fenomenini indükleyebilir. Dolayısıyla deride travma oluşturabilecek her durum yeni psoriatik plakların oluşumu için başlı başına bir risk faktörüdür ve tedavi takibinde dikkate alınmalıdır (64,65).

### **2.1.3.2.7. Obezite**

Obezite ve psoriasis arasındaki ilişki beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı, bazı genetik faktörler ve mikrobiyota gibi değişkenleri içeren multifaktöriyel bir eksene dayanmaktadır.

Obezitenin psoriasis prevalansı, şiddeti ve tedavi yanıtı üzerinde olumsuz etkileri olduğu bulunmuştur. Psoriasis patogeneğinde obezitenin rolü, proinflamatuvar sitokin sekresyonu ve T helper (Th) 17 hücre sayısındaki artış gibi immünolojik değişiklikleri içermektedir. Obezite ve hiperkalorik yüksek yağlı diyet, bağırsak disbiyozuna, iltihaplanmaya ve artan bağırsak geçirgenliğine yol açar, bu da sedef hastalığında inflamatuvar yanıtı daha da şiddetlendirir (66).

### **2.1.3.3. Diğer Faktörler**

Psoriasis tetikleyen faktörler arasında hormonal faktörler ve D vitamini eksikliği de bulunmaktadır.

#### **2.1.3.3.1. Östrojen**

Psoriasis erkek hastalarda kadınlara göre daha şiddetli seyretmektedir. Bu farkın kadın cinsiyet hormonlarından biri olan östrojenden kaynaklanabileceği üzerinde durulmuştur. İn vitro deneylerde östrojenin nötrofiller ve dentritik hücreler aracılığıyla IL-1 $\beta$  ve IL-23 düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir. Bu da psoriasis şiddetinin, serum östrojen seviyeleri ile ters orantılı olduğunu desteklemektedir. Gebelik döneminde bazı hastalarda lezyonlar artarken bazılarında ise azaldığı görülmektedir (67). Ayrıca progesteron kullanımı ile püstüler psoriasis alevlenmesi bildirilen olguların bulunması progesteronun psoriasis tetikleyici bir rolü olduğunu düşündürmektedir (68). Psoriasis gelişiminde cinsiyet hormonlarının rolü ve klinik uygulamaya aktarılması konusunda araştırmalar arttıkça yeni tedavi stratejileri de geliştirilebilir.



### **2.1.3.3.2. D Vitamini**

D vitamini immünmodölatör etkileriyle deri bariyer fonksiyonunun düzenlenmesinde görevlidir. Psoriasis hastalarında D vitamini düzeyi normal popülasyona göre düşük olup tedavide D vitamini analoglarının faydalı olması bu durumu desteklemektedir (69).

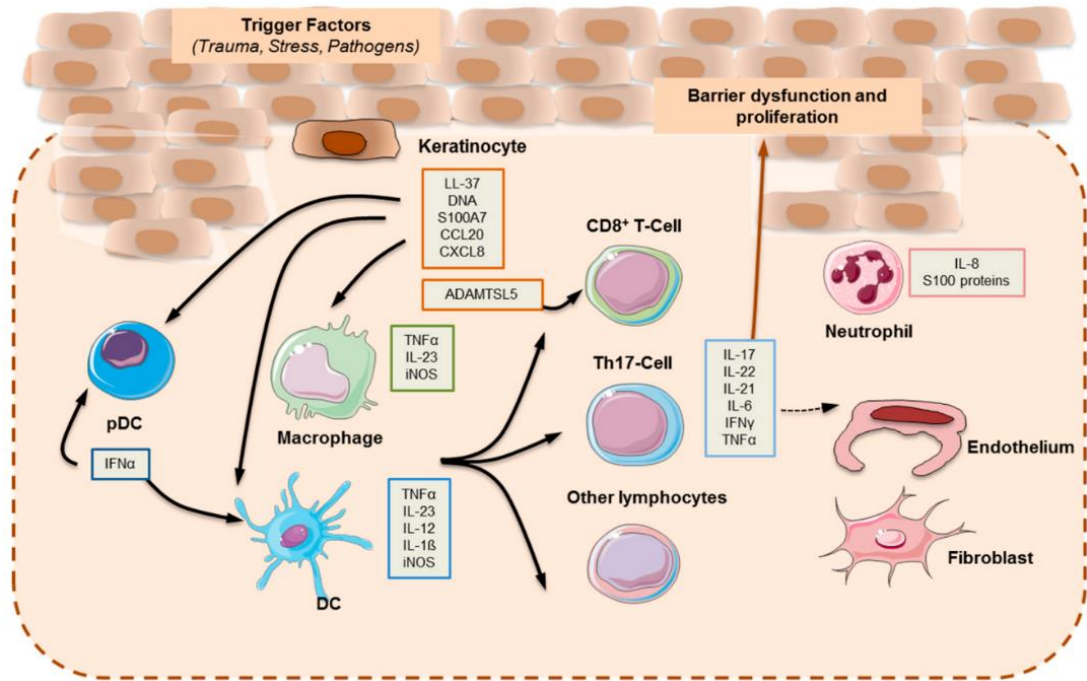
### **2.1.4. Patogenez**

Doğal ve edinsel immün yanıtta değişiklikler psoriatik inflamasyonun gelişimini ve sürdürülmesine sebep olmaktadır. Ekzojen antijen sunumuyla doğal immünitenin tetiklenmesi veya endojen sitokin salınımıyla T lenfositlerin aktivasyonu yoğun bir inflamatuvar zemin hazırlamaktadır. Bu zemin üzerinde karakteristik psoriasis kliniği ve histopatolojik bulguları ortaya çıkmaktadır (70,71).

Psoriasisın ana klinik bulgusu olan sedefi renkli skuamlar epidermisteki keratinosit proliferasyonunun klinik yansımasıdır. Ancak psoriatik plak gelişimi epidermal hiperproliferasyonla sınırlı değildir, dermal tabakadaki dendritik hücreler, makrofajlar, T lenfositler gibi çeşitli hücrelerin ve sitokinlerin keratinositlerle etkileşimiyle şekillenmektedir. Travma, enfeksiyon veya ilaçlar gibi tetikleyicilerin etkisiyle oluşan bir başlangıç evresi ve ardından gelen kronik klinik ilerleme evresiyle süreç işlemektedir (72).

Deride Langerhans hücreleri, plazmasitoid dendritik hücreler (pDC) ve miyeloid dendritik hücrelerden (mDC) oluşan karmaşık bir doğal immünite sistemi mevcuttur. Plazmositoid dendritik hücreler kemik iliğinde üretilir ve deride olası bir hasarlanma olması halinde epidermise yönlendirilir (73). Keratinositlerden hücre hasarına tepki olarak çeşitli antimikrobiyal peptitler (AMP) salgılamaktadır ve bu pDC'leri aktive eder. Yapılan çalışmalarda özellikle LL37, defensin ve S100 proteini gibi AMP'lerin psoriatik deride karakteristik olarak yüksek miktarda bulunduğu tespit edilmiştir (74,75). İçlerinde LL37 veya diğer adıyla katherisin, pDC'lerde, toll like receptor; çan-benzeri reseptör (TLR) 9'u uyararak psoriatik

plakların gelişiminde kilit bir rol oynar. LL37 hem DNA hem de RNA ya bağlanabilme özelliğine sahiptir. LL37-DNA kompleksleri, pDC'leri TLR9 üzerinden uyarırken, LL37-RNA kompleksleri ise pDC'leri TLR7 üzerinden uyarır (76–78). Aktive pDC'lerden salgılan tip I interferons; interferonlar (IFN) olan IFN  $\alpha$  ve  $\beta$  psoriatik inflamasyonu başlatan ana sitokinlerdir çünkü IFN- $\alpha$ 'nın IL-23/Th17 eksenindeki esas tetikleyici faktör olduğu düşünülmektedir. IFN- $\alpha$ , monositlerin inflamatuvar dendritik hücrelere dönüşümünü hızlandırır ve bu hücrelerden IL-12, IL-15, IL-18 ve IL-23 salınımını artırır. Ek olarak mDC'lerin maturasyonu ve aktivasyonunda düzenleyici rolü vardır (79–81).



Şekil 2.1.3.3.2. Psoriasis patogenezi (74)

Şekil 2.1'de görüldüğü gibi LL37-RNA kompleksleri mDC'leri TLR8 aracılığıyla doğrudan etkiler. Aktive olan mDC'ler lenf nodlarına göç ederek tumor necrosis factor; tümör nekroz faktörü (TNF)- $\alpha$ , IL-23 ve IL-12 üretimini sağlar. Ortamda bulunan bu sitokinler ve IFN- $\alpha$  naiv T hücrelerinin Th17 ve Th1 yönünde farklılaşmasını sağlar (81,82).

Edinsel immünitinin Th17 ve Th1 aracılığıyla devreye girmesi psoriatik inflamasyonun şiddetlenmesine ve kronikleşmesine neden olur. Özellikle Th17'lerden salgılanan IL-17, IL-21, IL-22 ve Th1'lerden salgılanan TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  gibi sitokinler keratinosit proliferasyonunu arttırarak tipik psoriasis kliniğinin gelişmesini sağlar (82,83). IFN- $\alpha$  ise keratinositlerde IL-22 reseptör sayısını arttırarak IL-22'nin etki gücünü arttırır (84).

IL-17 sitokin ailesi farklı hücre tiplerinden üretilen ve immünmodülatör özellikte 6 üyeden (IL-17A-F) oluşur. Psoriasisle ilişkisi en belirgin olanlar IL-17A ve IL-17F dir. İkisi de aynı reseptöre bağlanmasına rağmen IL-17A'nın afinitesi daha yüksektir bu nedenle etki gücü de IL-17F'ye göre daha fazladır. IL-17A'nın reseptörüyle etkileşimi sonucu hücre içinde bir dizi kinaz (NF- $\kappa$ B dahil) devreye girerek proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve antimikrobiyal peptitlerin transkripsiyonunu tetikler. Th1 ve Th2 hücrelerden salınan sitokinler ise janus kinaz (JAK)/ signal transducer and activator of transcription; sinyal iletimi ve aktivatörü (STAT) yoluyla üzerinden benzer etkileri göstermektedir (85,86).

IL-17, keratinositlerden motif kemokine ligand; motif kemokin ligandı (CXCL)1, CXCL2, CXCL3, CXCL5 ve CXCL8 (IL-8) gibi nötrofilik kemokinlerin salgılanmasını arttırır. Epidermal hasara bağlı ortaya çıkan nötrofiller bu kemokinlerin de etkisiyle epidermiste yoğunlaşır. IL-17A, IL-22 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinler de CXCL20 ekspresyonunu arttırarak mDCler ve Th17 hücrelerin deriye göçüne katkı sağlar. Bu durum psoriatik deride birbirini pozitif yönde besleyen sitokinlerden oluşan bir kısır döngünün oluşmasına ve inflamasyonun artarak sürmesine neden olur (87).

Psoriasisde derideki Langerhans hücrelerinin sayısı artmış, azalmış veya sabit olacak şekilde her hasta için değişkenlik göstermektedir (88–90). Psoriasisdeki artmış IL-17 ekspresyonunun hastaların etkilenmemiş deri bölgelerinde bozulmuş Langerhans hücre migrasyonundan sorumlu olabileceği bulunmuştur.

Son yapılan çalışmalara göre keratinositlerdeki STAT3 yolağının aktivasyonu özellikle monositlerden derive olan Langerhans hücrelerinde IL-23 salgılama gücünü çok yüksek seviyede olduğu gösterilmiştir (91,92). Ayrıca anti-TNF tedavilerle tam remisyona girmiş olan hastalarda bile bu hücrelerin hala IL-23 salgılama kapasitesinin normal bireylere göre yüksek kapasitede olduğu kanıtlanmıştır. Bu da Langerhans hücrelerinin hastalığın rekürrensi ile ilişkili olabileceğini vurgulamaktadır (73,90).

Normal koşullarda dentritik hücreler IL-10, transforming growth factor; dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- $\beta$ , IL-27 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını ve reglatuvar T hücrelerin (Treg) aktivasyonunu uyararak immün sistemin dengesini korur (93). Bu mekanizma psoriasis dahil pek çok otoinflamatuvar hastalıkta inflamasyon lehine bozulmuştur (94). Treg hücreler antiinflamatuvar sitokinlerin salınımı ve Th1 ve Th17 hücrelerinin inhibisyonunda aktif rol alır (95). Bazı çalışmalarda Treg hücrelerdeki fonksiyon kaybının psoriasisdeki inflamasyonun baskılanmasında yetersiz kalabileceği vurgulanmaktadır (96).

Psoriasis hastalarında sadece epidermis değil dermiste de çeşitli bulgulara rastlanmaktadır. Hasarlı keratinositlerden salgılanan trombosit derived growth factor; platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), anjiopietin-2 ve vasküler endotelial growth factor; vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) dermal anjiogenezi artırarak klinikte sedefi renkli skuamaların zeminindeki eritemli görünümü oluşturmaktadır (97).

### **2.1.5. Klinik Bulgular**

Adını kliniğindeki karakteristik sedefi renkli skuamlardan alan psoriasis, papüloskuamoz deri hastalıkları grubuna dahil kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Deri dışında eklem ve tırnak tutulumu da gözlenebilir. Lezyonların yerleşimi ve morfolojisine göre hastalığın birden fazla klinik alt tipi bulunur. Aynı hastadan birden fazla tip bir arada görülebilir (98).

#### **2.1.5.1. Psoriasis vulgaris**

Kronik plak tipi psoriasis olarak da adlandırılır ve hastalığın en sık (yaklaşık %80-90) görülen tipidir. Genellikle bilateral ve simetrik dağılım gösteren diz, dirsek gibi ekstensör bölgeler, saçlı deri, gövde, lumbosakral ve gluteal bölgelerin sıklıkla etkilendiği keskin sınırlı ve zemini eritemli sedefi renkli skuamlı plaklar ana klinik bulgudur (99). Plaklar çeşitli boyut ve kalınlıkta olabilir. Kenarlarından ilerleme gösterip ortasında normal deri adacığı bulunan anüler görünümlü plaklar hastalığın aktif dönemde olduğunu gösterir. Plak kalınlığı tedavi seçimini de etkilemektedir örneğin ince plakları olan hastalarda fototerapiye yanıt daha yüksektir (100). Orta ve şiddetli psoriasisde hastalar kaşıntı-yanma hissi duyabilir ve kaşınma, sürtünme, kesi veya basınca maruz kalma sonrası yeni plakların çıkışı (Koebner fenomeni) görülebilir (98).

#### **2.1.5.2. Guttat Psoriasis**

Guttat psoriasis yaklaşık %2 oranında görülen nadir bir varyanttır. Sentripedal dağılımlı 3-5 mm çaplı multiple, konfeti benzeri, ince skuamlı papül ve plakalarla karakterizedir (99).

Genellikle çocuk ve adolesan yaş grubunda görülür ve hastaların 2/3'ünde yakın zamanda geçirilmiş farenjit, tonsillit gibi üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcuttur. Yapılan tetkiklerde ise %50 oranında antistreptolizin O ve anti-DNase B yüksekliği saptanmıştır (101).

Hastalığın prognozu iyidir, haftalar veya aylar içinde kendiliğinde iyileşme görülür ancak hastaların az bir kısmında kronikleşme olabilir. Özellikle sık relaps görülen hastalarda antibiyotik kullanımının ve tonsillektominin faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (102,103).

### **2.1.5.3. İvers Psoriasis**

Psoriasis tipik olarak ekstensör bölgeleri tutmasına rağmen tam tersi olacak şekilde fleksural tutulum görüldüğü için bu varyant invers olarak adlandırılmıştır. Sıklıkla bilateral koltuk altı, meme altı, kasık ve genital bölgede keskin sınırlı parlak kırmızı renkli plaklardır. Diğer tiplerden farklı olarak skuam yok denecek kadar azdır. Hastalar yanlışlıkla intertigo tanısı alabilir veya sekonder olarak lezyonlara intertrigo eşlik edebilir (98,99).

### **2.1.5.4. Eritrodermik Psoriasis**

Eritrodermik psoriasis vücut yüzey alanının en az %75 oranında tutulduğu deride yaygın eritem, skuam, ekfoliyasyonların görüldüğü hayatı tehdit edebilecek düzeyde ciddi olabilen bir formdur. Kronik plak psoriasisın şiddetlenip yaygın hale gelmesi veya remisyonadaki hastalarda enfeksiyon, ilaçlar veya kortikosteroidlerin ani kesilmesi nedeniyle eritrodermik psoriasis gelişebilir. Hastaların yaklaşık %2-3'ünde görülmesine rağmen hipotermi, yüksek debili kalp yetmezliği, sıvı-elektrolit dengesizliği, anemi, hipoalbuminemi gibi komplikasyonlar görülebileceği için dermatolojik bir acil durumdur (98,99,104).

### **2.1.5.5. Püstüler Psoriasis**

Nadir görülen, eritemli zeminde sarı-beyaz, steril püstüllerle karakterize bir varyanttır. Tutulan anatomik bölgelere göre 3 klinik tipe ayrılır (98).

### **2.1.5.5.1. Generalize püstüler psoriasis (von-zumbusch)**

Vücutta yaygın eritemli zeminde steril püstüllerin görüldüğü, ateş, halsizlik, artralji gibi prodromal semptomların eşlik edebildiği tedavi edilmezse hayati risk oluşturabilen akut bir tablodur. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür. Enfeksiyonlar, ilaçlar, steroidlerin ani kesilmesi, gebelik ve hipokalsemi tetikleyici olabilmektedir (98,99,105).

### **2.1.5.5.2. Palmoplantar Püstüloz**

Avuç içi ve ayak tabanlarında lokalize formdur. Sarı renkli püstüller birkaç hafta içinde küçük kahverengi-kırmızı maküllere dönüşür. Hastalık 30-60 yaş arası kadınlarda ve sigara kullananlarda daha sık görülür. Hastaların %20'sinde eşlik eden kronik plak tipi psoriasis saptanmıştır (98,99,106).

### **2.1.5.5.3. Akrodermatitis Continua of Hallopeau**

El ve ayak parmaklarının distal kısımlarında steril püstüllerin görüldüğü formdur. Tırnak yatağını tutarak kalıcı tırnak deformitelerine ve fonksiyon kaybına neden olabilir (98,99,106).

### **2.1.5.6. Psoriatik artrit**

Psoriasis hastalarının yaklaşık %10-30'unda ortaya çıkan seronegatif inflamatuvar artrit (107). Psoriatik artritli hastaların %85'inde kas iskelet sistemi bulguları gelişmeden önce deri ve tırnak bulguları ortaya çıkmaktadır (108). Eklem tutulumu genç erişkin yaş grubunda sık görülür. Tanı ve tedavinin gecikmesi destrüktif eroziv artropatiye neden olarak kalıcı deformitelerin gelişimine ve yaşam kalitesini düşmesine zemin hazırlamaktadır (109). Psoriatik artrit klinik bulgulara göre periferik ve aksiyel tutulum olarak iki gruba ayrılmaktadır (107). Periferik eklem tutulumu poliartiküler, oligoartiküler, distal ve artrit mutilans gibi alt tipleri kapsamaktadır. Daktilit ve entezit periferik eklem tutulumunun göstergesi olan önemli klinik bulgulardır (110). Aksiyel eklem

tutulumu vertebra ve sakroiliak eklemlerde ağrı, sabah tutukluğu ve hareket kısıtlılığı gibi semptomlarla karakterizedir (111,112).

### **2.1.5.7. Tırnak psoriasis**

Psoriasis hastalarının en az %50'sinde tırnak tutulumu eşlik etmektedir. El tırnakları ayak tırnaklarından daha fazla tutulur. İnflamasyonun etkilediği bölgeye göre değişen klinik bulgular görülür. Proksimal tırnak matriksi tutulumunda pitting (yüksük tırnak), lökonişi, trakionişi, lunulada kırmızı makül, onikodistrofi, tırnak yatağı tutulumunda ise onikoliz, salmon patch (yağ damlası), splinter hemoraji ve subungual hiperkeratoz görülür. En sık pitting görülür ancak an spesifik bulgu salmon lekesidir (113,114). Tırnak tutulumu (özellikle onikoliz) olan hastalarda psoriatik artrit gelişme riski 2 kat daha fazladır (115).

### **2.1.5.8. Diğer klinik tipler**

Lezyonların yerleşim yerine göre postaurikular ve oksipital bölgede sınırlı plakların görüldüğü saçlı deri psoriasis, avuç içi ve ayak tabanında hiperkeratotik, fissürlü plaklarla seyreden, el becerisini ve yürümeyi etkileyen palmoplantar psoriasis gibi nadir görülen lokalize tipler de bulunmaktadır. Psoriasisde oral mukoza tutulumu pek beklenmese de dilin dorsal yüzünde kenarları sarımsı-beyaz ortası kırmızı renkli migratuvar anular plaklarla karakterize oral mukoza psoriasis olarak adlandırılan bir klinik tablo görülebilir (98,116).

### **2.1.6. Histopatoloji**

Psoriasis kontrolsüz keratinosit proliferasyonu ve diferansiyasyonuna eşlik eden kronik inflamasyonun klinik yasımasıdır. Psoriatik plakların temel histopatolojik özelliği epidermiste akantoz, parakeratoz, retelerde uzama, granüler tabakada inceleme veya kayıp ve dermiste dilate ve kıvrımlı damarlara eşlik eden inflamatuvar hücre infiltrasyonundan oluşmaktadır. Bazal ve suprabazal tabakada hücrelerin mitoz bölünme sayısı ve kapasitesi artmıştır. Bu



da epidermal döngünün artışına ve süresinin kılmasına neden olmaktadır. Nötrofillerin epidermise göç ederek parakeratotik stratum korneum içinde kümelenmesi Munro mikroabseleri, stratum spinosum içinde birikerek spongiotik püstül oluşturması Kogoj'un spongioform püstülleri olarak adlandırılır. Bu bulgular psoriasis için patognomoniktir ve hastaların en az %75'inde Munro mikroabseleri görülür (98,117).

### **2.1.7. Komorbiditeler**

Günümüzde psoriasis sadece deriye sınırlı bir hastalık değil, pek çok komorbiditenin eşlik edebildiği sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalıklar (KVH), tip II diabetes mellitus (DM), obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), serebrovasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar, depresyon, maligniteler gibi komorbiditelerin normal popülasyona göre artmış olduğunu göstermektedir. Miyokard infarktüsü oluşumunda psoriasis bağımsız bir risk faktörüdür. Hastaların en az %75'inde en az bir komorbiditenin, bir kısmında ise birden fazla komorbiditenin eşlik ettiği vurgulanmaktadır (118–121).

### **2.1.8. Tanı ve Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi**

Psoriasis tanısı dermatolojik fizik muayene ile konur ancak bulgular net değilse histopatolojik incelemeye başvurulabilir. Muayene sırasında saçlı deri, genital bölge ve tırnaklar dahil tüm vücut gözden geçirilmeli ve eklem tutulumuna işaret edebilecek bulgular sorgulanmalıdır. Ailede psoriasis öyküsünün varlığı, semptomların başlangıç şekli, tetikleyici faktörlere dair ayrıntılı bir anamnez alınması tanı koymada yardımcıdır (98).

Psoriasis şiddetinin değerlendirilmesi uygun tedavi seçimi ve klinik takip açısından gereklidir (122). Hastalık şiddetini belirlemek amacıyla en sık kullanılan ölçeklerden biri eritem, skuam ve indurasyon gibi bulguları anatomik lokalizasyonlara göre derecelendiren Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) dir

(122,123). Tutulum alanlarının tüm vücuda göre yüzde kaçına denk geldiğini oranlayan Vücut Yüzey Alanı (VYA) ve klinisyenin gözlemini değerlendiren Doktorun Global Gözlemi (DGD) kullanılan diğer ölçeklerdir (122–125).

Psoriasisın sadece fiziksel değil duygusal etkilenime ve sosyal damgalanmaya neden olması hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkilerini de değerlendiren Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi'nin (DYKİ) oluşturulmasını sağlamıştır. Ancak bu ölçeklerin hiçbiri hastalık şiddetini belirlemede tek başına yeterli değildir. Çünkü bu ölçeklerde yüz gibi görünür bölgelerin, saçlı deri, genital bölge, palmoplantar bölge ve tırnak tutulumu, ağrı, yanma, kaşıntı gibi semptomlar, artrit ve tedaviye dirençli plakların varlığı yeterince değerlendirilmemektedir. Bu yüzden 2019 yılında Uluslararası Psoriasis Konseyi (UPC) Delphi çalışmasında hastalık şiddetinin belirlenmesinde PAŞİ, DYKİ, özel bölgelerin tutulumu ve önceki tedavilere direncin birlikte değerlendirilmesi konusunda fikir birliğine varılmıştır.

Bu ölçeklere göre değerlendirildiğinde  $VYA \leq 10$  /  $PAŞİ \leq 10$  /  $DGD \leq 2$  ve  $DYKİ \leq 10$  olan hastalar hafif plak psoriasis olarak kabul edilir ve tedavide topikal seçenekler veya fototerapi kullanılabilir.  $VYA \leq 10$  /  $PAŞİ \leq 10$  /  $DGD > 2$  ve  $DYKİ > 10$  olan hastalarda yaşam kalitesindeki bozulma özel bölge tutulumları, artrit veya tedaviye dirençli plakların varlığından kaynaklanabilir ve orta şiddetli plak psoriasis olarak kabul edilir.  $VYA > 10$  /  $PAŞİ > 10$  /  $DGD > 2$  ve  $DYKİ > 10$  olan hastalar ise şiddetli plak psoriasis olarak kabul edilir. Orta ve şiddetli plak psoriasisinde tedavi seçenekleri sistemik konvansiyonel tedaviler, kombinasyon tedavileri ve biyolojik tedavilerdir. 2019 yılında UPC Delphi çalışmasına göre  $VYA \geq 10$  olan veya yaşam kalitesini etkileyebilecek belirtileri olan veya topikal tedavilerle yeterli iyileşme yanıtı alınamayan hastalar sistemik tedavi adaydır (126).

## **2.1.9. Tedavi**

Psoriasis uzun süreli tedavi ve düzenli takip gerektiren kronik tekrarlayıcı bir hastalıktır. Tedavi seçiminde hastanın yaşı ve cinsiyeti, hastalık şiddeti, komorbiditeler, önceki kullandığı tedaviler ve sağlık hizmetlerine erişim göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi yöntemleri topikal tedaviler, fototerapi ve sistemik tedaviler olarak 3 ana gruba ayrılır (127).

### **2.1.9.1. Topikal Tedaviler**

Psoriasis hastalarının çoğu hafif şiddette, lokalize plaklara sahip olup yalnızca topikal tedavilerle uzun süre takip edilebilmektedir. Topikal tedavi seçimi lezyonların yerleşim yeri, eritem, skuam ve indurasyon derecesine göre belirlenmelidir. Orta ve şiddetli psoriasis hastalarında ise dirençli plakların varlığında topikal tedaviler diğer tedavilerle kombine edilebilir. Önceleri sık kullanılan kömür katranı, antralin ve salisilik asit gibi tedaviler yerini topikal steroidler, D vitamini analogları, kalsinörin inhibitörleri ve retinoidlere bırakmıştır (128,129).

#### **2.1.9.1.1. Nemlendiriciler**

Emolyenler deri yüzeyini koruyucu bir örtü gibi sararak transepidermal su kaybını önler. Düzenli kullanımı kaşıntı ve deskuamasyonu azaltarak topikal tedavinin temelini oluşturur. Üre (%5-10) keratolitik ve emolyen etkisi iyi bilinen bir maddedir. Üre içeren nemlendiricilerin topikal steroidlerle kombinasyonu steroidlerin deriye penetrasyonunu ve etki gücünü artırır (130,131). Günümüzde seramid, niasinamid ve gliserin gibi emolyenlerin kullanımı da giderek artmaktadır (130,132).

#### **2.1.9.1.2. Topikal Steroidler**

Topikal kortikosteroidler antiinflamatuvar, antiproliferatif, immünsupresif ve vazokonstiktör etkileriyle uzun yıllar boyu tedavinin vazgeçilmezi olmuştur (128,133). Her tedavide olduğu gibi topikal tedavilerde de maksimum etki ve

minimum yan etki hedeflenmektedir. Bunu sağlamak için lezyonların lokalizasyonuna uygun güç ve sürede tedaviler seçilmelidir. Gövde, ekstremiteler ve palmoplantar bölge için orta-yüksek güçte, yüz ve fleksural bölgelerde ise düşük güçte kortikosteroid kullanımı uygundur. Yüksek güçlü topikal kortikosteroidler hastalığın başlangıç döneminde kısa süreli kullanılarak hastalık kontrol altına alındığında aralıklı kullanıma geçilmeli ya da düşük güçte topikal kortikosteroidlerle değiştirilmelidir. Uzun dönem kontrolsüz şekilde özellikle yüksek güçte kortikosteroidlerin kullanımı deride atrofi, telenjiektazi, kıllanma artışı, akneiform döküntü, stria oluşumu gibi lokal; cushing sendromu, epifiz plaklarında erken kapanma, osteoporoz, avasküler kemik nekrozu gibi sistemik yan etkilere neden olabilir. Ayrıca topikal steroidlerin diğer topikal tedavilerle kombine kullanımında yan etkilerin azalarak etkinliğin arttığı gözlemlenmiştir (128,134).

#### **2.1.9.1.3. Topikal D Vitamini Analogları**

D vitamininin aktif metaboliti olan 1,25-dihidroksivitamin D3 steroid hormon reseptör ailesinin bir üyesidir. Nükleusta doğrudan DNA üzerine olan etkileriyle keratinosit proliferasyonu inhibe eder ve keratinosit farklılaşmasını uyarır. Aynı zamanda D vitamininin güçlü immünmodülatör, antiinflamatuvar ve antioksidan etkilere sahip olması psoriasis için potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceği anlamına gelmektedir. Topikal D vitamini analogları monoterapide veya topikal kortikosteroidlerle kombine kullanıldığında hafif-orta şiddette plak psoriasis tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (135).

#### **2.1.9.1.4. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri**

Topikal kalsinörin inhibitörleri (takrolimus, pimekrolimus) IL-2 ve IFN- $\gamma$ 'yı inhibe ederek T lenfositlerin fonksiyonlarını azaltır. Dermisteki kollajen sentezini etkilemediği için atrofi yapma riski topikal steroidlere göre daha düşüktür (136). Psoriasis tedavisinde onaylı olmasa da yüz ve fleksural bölgelerdeki topikal steroidlere dirençli lezyonlarda kullanılabilecek bir tedavi seçeneğidir. En sık görülen yan etki irritasyondur ve ilk haftalarda daha sık görülür (129,137). Topikal

kalsinörin inhibitörlerinin UV kombinasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda kobayların epitelial tümör riskinin artmış olduğu bulunmuştur. İnsanlar üzerinde henüz bu etki kanıtlanamamış olsa da fototerapiyle kombinasyonda dikkatli olunmalıdır (138).

#### **2.1.9.1.5. Topikal Retinoidler**

Topikal retinoidler (tazaroten) hafif plak psoriasisde monoterapi, orta ve şiddetli plak psoriasisde kombine terapi olarak kullanılabilir. En sık yan etkisi lokal irritasyondur. Topikal steroidlerle ve emolyenlerle kombinasyonu yan etkilerini azaltır. Gebelik ve laktasyonda kullanımı önerilmez (128).

#### **2.1.9.2. Fototerapi**

Fototerapi yapay ultraviyole (UV) ışığın deri üzerine düzenli aralıklarla uygulandığı bir tedavi yöntemidir. Genellikle deri tutulumu vücut yüzey alanının %10'undan fazla olan psoriasis hastalarında tercih edilir (139). UV radyasyon kutane T hücrelerin apoptozunu artırarak ve epidermal hiperproliferasyon ve anjiogenezi baskılayarak lokal immünsüpresif etki gösterir (140). En sık kullanılan fototerapi yöntemleri dar bant UVB (311-313 nm), geniş bant UVB (280-320nm), 308 nm excimer lazer hedefe yönelik tedavi ve PUVA (Psoralen + UVA) dır (141). Psoriasisde dar bant UVB tedavisi geniş bant UVB ye göre daha etkili, PUVA ya göre ise daha güvenlidir. Bu nedenle kronik plak psoriasis tedavisinde ilk seçenek fototerapi yöntemidir (139,140). PAŞİ değeri yüksek, infiltrate plakları olan hastalarda veya dar bant UVB ye yanıtızsızlık durumunda PUVA tedavisi ikinci bir seçenektir (142). Akut dönemde eritem, kaşıntı, yanma-batma, kseroz, ağrı, HSV reaktivasyonu, bül gelişimi, fotoonikoliz, kronik dönemde ise fotoyaşlanma, dermatoheliosis, katarakt, aktinik keratoz, melanom ve nonmelanom deri kanseri gelişimi fototerapinin bilinen yan etkileridir. Kseroderma pigmentosum ve lupus eritematosus gibi fotosensitif hastalıklarda fototerapi kontrendikedir. Özellikle PUVA tedavisinin DNA hasarına neden olması ve karsinojenik potansiyeli bir dezavantajdır. Ayrıca fotosensitif veya immünsüpresif ilaç kullanımı, kişisel veya

ailesel melanom öyküsü olanlarda fototerapi seçeneği dikkatli değerlendirilmelidir (143).

### **2.1.9.3. Sistemik Tedavi**

Orta-şiddetli plak psoriasis olan, topikal tedavilere yeterli yanıt alınamayan, psoriatik artrit veya özel bölge tutulumları eşlik eden hastalarda sistemik tedaviler kullanılmaktadır. Psoriasisde kullanılan sistemik tedaviler konvansiyonel tedaviler ve biyolojik tedaviler olarak 2 ana gruba ayrılmaktadır.

#### **2.1.9.3.1. Konvansiyonel Tedaviler**

Metotreksat; 50 yıldan uzun süredir psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmaktadır (144). Dihidrofolat redüktaza bağlanarak pürin sentezini ve hücre proliferasyonunu azaltır. Düşük dozda metotreksat antiinflamatuvar etkilidir. Bu etkisini 5-aminoimidazol-4-carboxamide ribonükleotid transformilaz enzimini inhibe ederek dolayısıyla adenozin birikimi ve lenfosit fonksiyonlarının baskılanmasıyla sağlamaktadır. Ayrıca IL-22 düzeylerini azaltarak keratinosit proliferasyonu ve dermal inflamatuvar infiltrasyonu azaltmaktadır (145,146).

Metotreksat püstüler, eritrodermik, orta-şiddetli plak psoriasis formlarında ve psoriatik artrit tedavisinde tercih edilmektedir. Tedavi öncesi hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hepatit ve HIV serolojisi, kadın hastalarda beta-human chorionic gonadotropin; insan koryonik gonadotroin (HCG), akciğer grafisi, purified protein derivative; saflaştırılmış protein türevi (PPD) veya Quantiferon testi yapılmalıdır (147). Karaciğer hasarını değerlendirmede serum prokollajen III aminoterminal peptid (PIIINP) ve transient elastography; geçici elastografi (TE) gibi noninvaziv yöntemler kullanılabilir ve bu ölçümlerde yükseklik saptanırsa karaciğer biyopsisine başvurulabilir (148,149). Hastalar teratojenite riski ile ilgili bilgilendirilmeli, tedavi sırasında ve sonraki ilk 3 ayda hem kadın hem erkeklerin kontrasepsiyona dikkat etmesi önerilmelidir (147). En sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, stomatit, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme gibi gastrointestinal bulgulardır. Ekstremitelerde maküler döküntü, baş

ağrısı, halsizlik, alopesi, kemik iliği supresyonu, makrositer anemi, nefrotoksisite, intestinal pnömoni ve lenfoproliferatif hastalıklar görülebilecek diğer yan etkilerdir (149). Hastalara folik asit desteği verilmesi etkinliği değiştirmeden toksisiteyi azaltmaktadır (150). Metotreksat asitretin, siklosporin, fototerapi ve psoriasis tedavisinde kullanılabilen bütün biyolojik tedavilerle kombine edilebilir. Hatta siklosporinle kombinasyonu iki tedavinin de düşük dozlarda etkinliğini korumasını sağlayarak hepatotoksisite ve nefrotoksisite riskini azaltmaktadır (151–153). Ayrıca TNF- $\alpha$  blokerleriyle kombine edildiğinde anti-drug antikoru gelişiminin azaldığı görülmüştür (154).

Siklosporin; sistemik bir kalsinörin inhibitörüdür ve IL-2 transkripsiyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterir. Uzun süreli düşük doz (2,5 mg/kg/gün) ya da kısa süreli yüksek doz (5 mg/kg/gün) olacak şekilde 2 protokolde uygulanabilir. Ciddi nefrotoksik yan etkileri nedeniyle uzun süreli tedavi 2 yılı geçmemelidir. Tedavi öncesi ve takiplerde hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, hepatit serolojisi, idrar tetkiki ve en az 2 kez olacak şekilde kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Nefrotoksisite dışında arteriyel hipertansiyon, gingival hiperplazi, hipertrikoz, nörotoksisite, lipitlerde yükselme ve malignite gelişimi bilinen diğer yan etkileridir. Genellikle siklosporinin diğer psoriasis tedavi ajanlarıyla kombinasyonu önerilmez (155–157).

Asitretin; ikinci kuşak sentetik bir retinoid türevidir. İmmümsüpresif ve sitotoksik değildir ancak teratojeniktir. Tedavide antiproliferatif ve immünmodülatuvar etkilerinde yararlanır. Generalize, palmoplantar ve püstüler varyantlarda diğer konvansiyonel tedavilere göre daha etkilidir. Kullanım sırasında ve sonraki 3 yıl boyunca etkili kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Deri ve mukozalarda kuruluk, saç dökülmesi, fotosensitivite, paronişi, hepatotoksisite, hiperlipidemi, kas-kemik ağrıları, sakroileit, depresyona eğilim, benign intrakraniyal basınç artışı, bulanık görme, rabdomiyoliz bilinen yan etkileridir. En sık fototerapi ile kombine edilir (158–160).

### 2.1.9.3.2. Biyolojik Tedaviler

Biyolojik tedaviler son 20 yıldır psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılan, spesifik inflamatuvar mediatörleri hedef alan monoklonal antikolar veya füzyon reseptör proteinleridir. Bu tedaviler biyolojik ajan uygunluk ölçütlerini karşılayan hastalarda kullanılmaktadır. Bu ölçütlere göre orta-şiddetli kronik plak psoriasis hastalarında; hızlı progresyon, psoriatik artrit, yüz gibi görünür bölgelerin tutulumu, palmoplantar ve genital bölge gibi fonksiyonel yetersizlik yaratan özel bölge tutulumu, eritrodermik veya generalize püstüler psoriasis varlığında; konvansiyonel tedavilere yanıt alınamamış veya bu tedaviler kontrendike olduğu için kullanılmayan hastalar biyolojik tedavi için uygundur (161).

Hastalara kullanılacak ajanla ilgili bilgi verilerek ayrıntılı anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Tedavi öncesinde hemogram, tam idrar testi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, C-reaktif protein (CRP), hepatit ve HIV serolojisi, beta-HCG, glukoz, akciğer grafisi, tüberkülin deri testi veya Quantiferon testi yapılmalıdır. Biyolojik tedaviden en az 15 gün önce pnömokok ve influenza aşılarının yapılması önerilmektedir (161,162).

Günümüzde psoriasis tedavisinde TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-12/23 ve IL-23 inhibitörleri gibi pek çok tedavi ajanı mevcuttur. Adalimumab, infliximab, etanersept ve sertolizumab pegol TNF- $\alpha$  inhibitörüdür (162–164). İksekizumab ve secukinumab IL-17A, brodalumab ise IL-17RA'yı inhibe eden monoklonal antikolardır (165–167). Ustekinumab IL-12 ve IL-23'ün p40 alt birimini hedef alarak hem IL-12 hem de IL-23'ü eş zamanlı bloke eder (168). Guselkumab, rizankizumab ve tildrakizumab ise IL-23'ün p19 alt birimine bağlanarak etki gösteren monoklonal antikolardır (169–171).

Hastaya uygun biyolojik ajanın seçimi yaş, cinsiyet, hastalık şiddeti, gebelik durumu ve isteği, komorbiditeler ve düzenli kullanılan ilaçlar gibi kişiye özgü faktörlere göre değişmektedir. Generalize püstüler psoriasis ve eritrodermik



psoriasis gibi formlarda infliximab, adalimumab veya ustekinumab gibi etki başlangıcı hızlı olan tedaviler tercih edilebilir. Psoriatik artrit varlığında ise TNF-alfa ve IL-17 inhibitörleri öncelikli seçenekler olarak değerlendirilmelidir (161). Biyolojik tedaviler doğrudan immüniteye etki eden ajanlar olduğu için aktif tüberküloz, sepsis, fırsatçı enfeksiyonlar gibi ciddi enfektif durumlarda, immünsüpresif tedavi alan hastalarda ve malignite varlığında kullanılmamalıdır. Ek olarak orta-şiddetli konjestif kalp yetmezliğinde (New York Kalp Birliği 3-4 derece), kendisinde veya birinci derece akrabasında demiyelinizan hastalık olanlarda, aktif tüberküloz ve malignite varlığında TNF- $\alpha$  inhibitörleri kontrendikedir (162,172). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında ise IL-17 inhibitörleri relatif kontrendikedir (172,173). Yaşla birlikte komobiditelerin ve kullanılan ilaçların artması nedeniyle yarı ömrü diğer anti-TNF ajanlara göre daha kısa olan etanersept ilk tercih, ustekinumab ve IL-17 inhibitörleri ise ikinci tercih olarak değerlendirilebilir (174). Gebelikte transplasental geçişi en az olan ajanlar sertolizumab ve etanersepttir. IL-17 inhibitörlerinin gebelik kategorisi B olmasına rağmen güvenliğine dair literatür verileri sınırlıdır (175). Obez hastalarda kiloya göre doz ayarlaması yapılan infliximab ve ustekinumab öncelikli seçenekler olarak düşünülebilir (176,177). Adalimumab ve IL-17 inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda da etkinlikte anlamlı bir kayıp olmadığı gözlenmiştir (178,179).

Biyolojik tedavi sırasında enjeksiyon yeri reaksiyonları, üst solunum yolu reaksiyonları, nazofarenjit, sinüzit, baş ağrısı, artralji ve morbiliform deri döküntüsü sık görülen yan etkilerdir. TNF- $\alpha$  inhibitörleri kullananlarda latent tüberküloz aktivasyonu, IL-17 inhibitörleri kullananlarda ise mukokutanöz kandidiyazis, konjunktivit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı aktivasyonu gibi yan etkiler diğer biyolojik ajanlara göre daha sık görülmektedir (162,180).

Henüz ülkemizde geri ödeme kapsamında olmasa da psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde oral JAK inhibitörü tofacitinib ve fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörü apremilast kullanımı üzerine çalışmalar devam etmektedir (181,182). Ayrıca biyobenzerlerin üretimi ve klinik kullanımının artmasıyla tedavi

maliyeti düşerek uygun hastalarda tedaviye erişimin kolaylaşması beklenmektedir.

## **2.2. Çinko ve Çinko Transport Proteinleri**

Çinko insan vücudunda demirden sonra en çok bulunan ikinci elementtir (183). Hücrenel metabolik aktivitelerin düzenlenmesi ve devamı için önemlidir. İnsan vücudunda çinko üretilip depolanamaz bu nedenle besinlerle günlük ortalama 8-10 mg çinko alımı gerekir (184,185). Fizyolojik olarak vücutta toplam 2-3 gr çinko bulunur. Bu miktarın yaklaşık %60'ı kaslara, %30'u kemiklere, %5'i deriye, %5'i karaciğere ve %2-3'ü diğer organlara dağılmış haldedir (186). Dolayısıyla serum veya plazmada ölçülen çinko miktarı vücuttaki gerçek miktarın çok az bir kısmını göstermektedir. Çinko 1000'den fazla enzimatik reaksiyon için bir kofaktördür ve 2000'den fazla proteinin transkripsiyonunda görevlidir (187,188). Bu nedenle hücre büyümesi ve farklılaşmasında elzemdir. Gebelik, çocukluk ve ergenlikte sağlıklı büyüme ve gelişmeyi destekler (189).

### **2.2.1. Çinkonun Derideki Rolü**

İnsan genomu üzerine yapılan biyoinformatik çalışmalara göre çinko vücuttaki proteinlerin %10'unu bağlayabilir. Derideki çinkonun yaklaşık 60 µg'ı epidermiste, 40 µg'ı ise dermiste bulunur. Epidermisin katmanları arasında çinko yoğunluğu en yüksek olan stratum spinosumdur (190,191). Dermiste ise üst kısımlarda çinko yoğunluğu daha fazladır. Bu düzensiz dağılım mast hücrelerinin papiller dermiste fazla miktarda bulunmasıyla açıklanmaktadır. Çünkü mast hücrelerde sitokin üretimi ve degranülasyon için çinko gereklidir dolayısıyla sitozolde çinko konsantrasyonu yüksektir (192).

Çinko hücrelerdeki çeşitli yaşamsal enzimatik reaksiyonlar için gerekli bir kofaktördür. İn vitro çalışmalarda Hamburg Cancer Research Center Keratinocyte; Hamburg Kanser Araştırmaları Merkezi keratinositleri (HaCaT) yeterli miktarda Zn içeren ortamda inkübe edildiğinde temel yaşamsal aktivitelerinde ve proliferasyon kapasitesinde değişiklik saptanmamıştır. Ancak

düşük miktarda Zn içeren ortamda caspaz-3 aktive olarak DNA'da kırıkların oluştuğu ve hücrelerin apoptozunun tetiklendiği gözlemlenmiştir (193,194). Çinkodan fakir diyet verilen sıçanlarda keratolitik enzim aktivitesinin bozulmasına bağlı keratin polipeptitlerinin artmış olduğu görülmüştür. Epidermal hasarlanmalarda keratinositler ve diğer epidermal hücrelerde G-protein bağlı reseptör 39 (GPR39) ve çinko duyarlı reseptör (ZnR) ekspresyonu artarak hücre dışına çinko salınımı tetiklenmektedir (195). Ekstraselüler Zn konsantrasyonunun artışı antiinflamatuvar ve antioksidan etkileriyle yara iyileştirmesini hızlandırmaktadır. Mekanizma net olarak bilinmese de çinkonun IFN- $\gamma$  aracılı keratinosit aktivasyonunu ve TNF- $\alpha$  sentezini baskıladığını işaret eden in vitro çalışmalar mevcuttur (196,197). Ek olarak çinkonun indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimini inhibe ederek nitrik oksit (NO) sentezini azaltması oksidatif strese bağlı hücre hasarını önlemektedir (198). İn vivo hayvan çalışmalarında çinko oksitten (ZnO) ayrılan Zn iyonlarının metisilin dirençli *Stafilococcus aureus* (MRSA) ve *Escherichia coli* (E. coli) gibi mikroorganizmalarda direkt bakterisidal etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (199). İlaç üretiminde nanoteknoloji kullanımının artmasıyla geliştirilen ZnO içerikli kremler, jeller ve yara örtüleriyle kollajen sentezi, yara kontraksiyonu, anjiogenez ve reepitelizasyonun arttığı tespit edilmiştir (200).

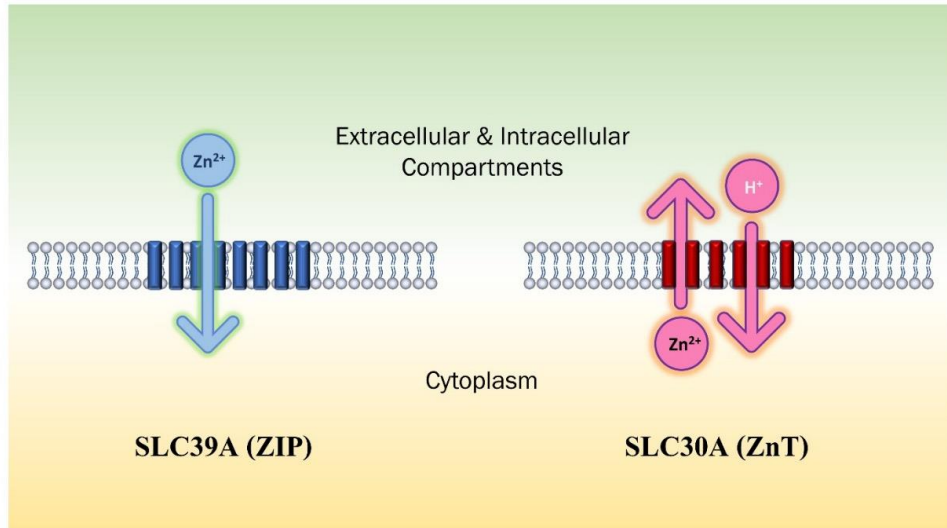
Çinko bahsedilen antiinflamatuvar, antibakteriyel ve antioksidan özellikleriyle saç, deri tırnak gibi keratinize dokuların normal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için önemli bir esansiyel elementtir.

### **2.2.2. Çinko Transport Proteinlerinin Derideki Rolü**

Çinko transport proteinleri influx ve eflux mekanizmalarıyla hücre içi ve hücreler arası çinko hemostazını sağlar. Çinko transportu SLC genleri tarafından kodlanan ZnT ve Zrt- ve Irt-benzeri protein (ZIP) olarak isimlendirilen taşıyıcı proteinler aracılığıyla sağlanmaktadır. ZnT proteinleri SLC30A, ZIP proteinleri ise SLC39A gen ailesi tarafından kodlanır ve bu ailelerin sırasıyla 10 (SLC30A1 – SLC30A10) ve 14 (SLC39A1 – SLC39A14) adet üyesi vardır. Her bir gene karşılık

olacak şekilde 10 adet ZnT (ZnT1 – ZnT10), 14 adet de ZIP (ZIP1 – ZIP14) transport proteini olduğu bilinmektedir (201,202).

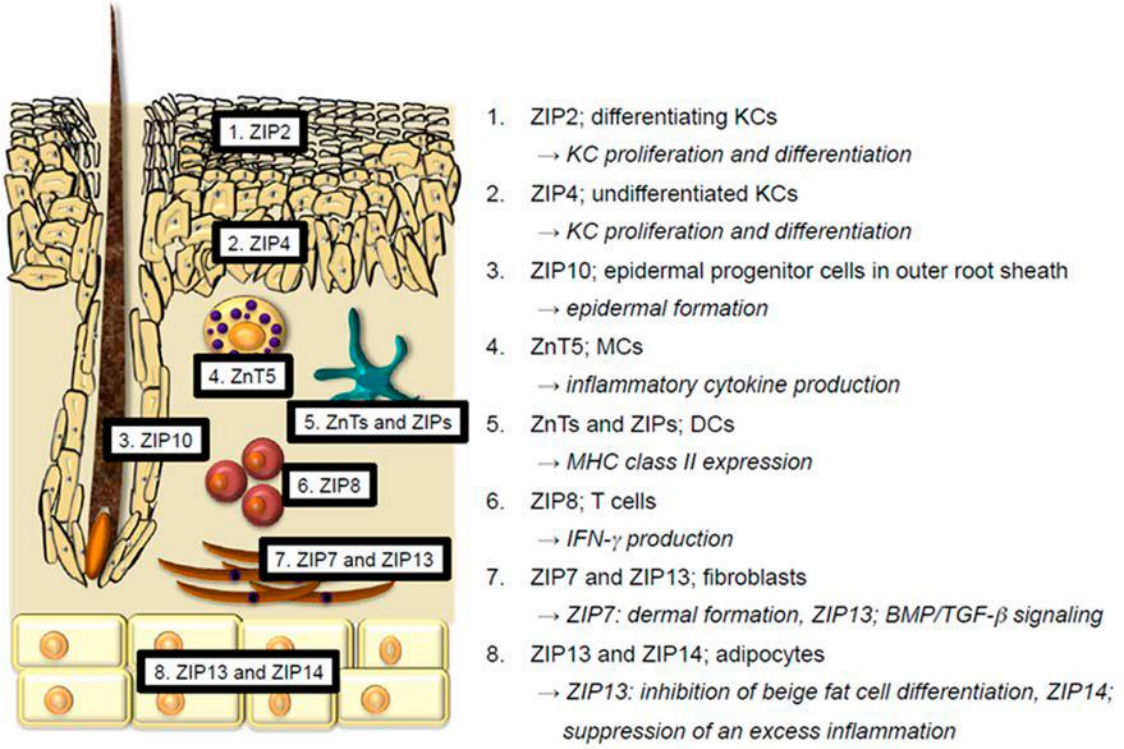
Şekil 2.2.'de görüldüğü üzere yapılan çalışmalara göre SLC30A transport proteinleri  $Zn^{2+}/H^{+}$  antiportu şeklinde, SLC39A transport proteinleri ise çinko selektif taşıyıcı kanal şeklinde işlev görmektedir (203,204). SLC30A ailesi efflux mekanizmasıyla çinkonun hücre dışına atılımını veya organellerde depolanmasını sağlayarak sitozolik serbest çinko konsantrasyonunu azaltırken, SLC39A ailesi ise tam tersi mekanizmayla sitozolik serbest Zn konsantrasyonunu artırır (205). SLC30A1, SLC30A ailesinin hücre membranında yerleşen tek üyesidir ve diğerleri endoplazmik retikulum, golgi cisimciği ve mitokondri gibi organellerin membranında bulunur (8). Bu taşıyıcı proteinler haricinde sitoplazmada metallothioneins (MT) denilen proteinler de çinko homeostazında görevlidir. MT'lerin yapısında ubiquitinle işaretlenmiş sisteinden zengin bir aminoasit dizisi bulunur ve bu bölgeye çinko, bakır, kadmiyum gibi elementler bağlanabilir. Sitozolde Zn yoğunluğu arttığında MT'lere bağlanarak çinko ihtiyacı daha fazla olan dokulara yönlendirilir böylelikle dokulardaki çinko dengesi düzenlenir (206).



**Şekil 2.1.** SLC30A ve SLC39A taşıyıcı proteinlerin çalışma mekanizması

Vücutta sentezlenen Zn transport proteinleri çeşitli doku ve hücrelerde farklılıklar göstermektedir. Örneğin SLC30A1 spesifik olarak epitelyal hücrelerin bazolateral membranında yerleşir ve emilim-salgılama kapasiteleri yüksek olan bağırsaklar, böbrekler ve pankreas gibi organlarda fazla miktarda bulunur (207–209). SLC30A2 ve SLC30A4'ün ise meme dokusunda yer aldığı ve anne sütünün çinko ile zenginleştirilmesinde önemli role sahip olduğu gösterilmiştir (210,211). Nöronal iletim öncesi presinaptik veziküllerde Zn depolanması ve ekzositozunda SLC30A3 görevlidir ve yapılan çalışmalarda Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif bir hastalığı olan ileri yaşlı bireylerde SLC30A3 ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiştir (212,213). SLC30A ailesinin çoğu (SLC30A5, SLC30A6, SLC30A7 ve SLC30A10 gibi) endozom, lizozom ve golgi cisimciği gibi salgılama ve depolama fonksiyonları olan organellerin yapısına katılarak karaciğer, beyin, bağırsaklar, pankreas, deri, tiroid ve adrenal bezler gibi pek çok dokuda yaygın olarak bulunmaktadır (214–216).

Vücuttaki çinkonun yaklaşık %5 gibi azımsanmayacak bir kısmı deride özellikle keratinositlerin yapısında bulunmaktadır. Ancak keratinositler dışında deride Langerhans hücreleri, melanositler, DC'lerin, fibroblastlar, T lenfositler, mast hücreleri (MCs) ve adipositler gibi pek çok hücre çeşidi bulunmaktadır ve her hücrede farklı bir çinko transport proteini kodlanmaktadır. Aşağıdaki şekil 2.3'te bu hücrelerde sentezlenen transport proteinleri ve fonksiyonları şematize edilmiştir (217).



**Şekil 2.2.** Derideki hücreler ve sentezledikleri çinko transport proteinleri

Çinko transport proteinlerinden ZIP2 ve ZIP4 epidermiste sentezlenerek keratinosit proliferasyon ve diferansiyasyonunu düzenler. ZIP4 aynı zamanda intestinal epitelde üretilir ve eksikliği akrodermatitis enteropatica (AE) kliniğinin oluşmasıyla ilişkilidir. ZIP2 ve ZIP4 etkinliğinin azalması hücre içi Zn seviyesinin azalmasına, keratinosit üretimi artarken farklılaşmanın gecikmesine neden olur. Bu da histopatolojiye artmış parakeratoz olarak yansır (217,218).

ZIP10, kıl folikülünün dış kök kılıfında yer alan epidermal progenitör hücrelerde yoğun miktarda sentezlenir. ZIP10 sentezindeki azalma epiderminin şekillenmesinde önemli rolü olan p63 ün transkripsiyonunda azalmaya ve buna bağlı olarak kıl folikülünde hipoplaziye neden olur. Ayrıca çinko eksikliği saç dökülmesi ve anormal saç keratinizasyonu ile ilişkilidir (219).

Dentritik hücreler, T lenfositler, fibroblastlar ve adipoz dokuda da çeşitli Zn transport proteinleri keşfedilmiştir. Dentritik hücrelerdeki Zn ve Zn transport proteinleri MHC tip II reseptörlerin fonksiyonlarını düzenler (220). T lenfositlerde

ZnT8 transport proteini bulunur ve IFN- $\gamma$  üretimi ve salgılanmasında görevlidir(221). Fibroblastlarda bulunan ZnT7 ve ZnT13 ise bağ doku şekillenmesinde gereklidir (222).

ZnT13 aynı zamanda adipoz dokuda da bulunur ve ZnT14 le beraber adiposit farklılaşmasında ve inflamasyonun baskılanmasında rol alır (223).

### **2.2.2.1. SLC30A5 ve SLC30A6**

Çinko taşıyıcılarından ZnT5 olarak bilinen SLC30A5'in hafif ve yüksek moleküler ağırlıklı 2 alt tipi vardır (224). Human ZnT like transporter ;insan ZnT benzeri taşıyıcı (hZTL1) veya ZnT5 varyant B (ZnT5B) olarak adlandırılan hafif moleküler ağırlıklı formu dokularda daha yüksek miktarda bulunur ve aminoasit diziliminin bir kısmı ZnT1' e benzer bölgeler içerir (224,225). SLC30A5'in hZTL1 formu ve ZIP4 (SLC39A4) enterositlerin apikal membranında yer alır ve diyetdeki çinkonun emilim mekanizması için önemli birer yapı taşıdır (226). Ayrıca SLC30A5'in hZTL1 formu sinsityotroblastlarda da bulunur ve anneden fetüse Zn geçişini sağlar. Hayvan modellerine göre bağırsakta Zn yoğunluğu arttıkça SLC30A gen ailesinin ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir. İnsan bağırsak hücrelerinde de benzer şekilde artan Zn oranıyla doğru orantılı olarak SLC30A1 ve SLC30A5 gen ekspresyonu ve mRNA transkripsiyonunun arttığı bulunmuştur (227). SLC30A5'in yüksek moleküler ağırlıklı formu (ZnT5 varyant A) golgi cisimciğinde daha yüksek miktarda bulunur ve salgılanan veziküllerdeki Zn yoğunluğunun artmasında görevlidir. Örneğin pankreastaki beta hücrelerde SLC30A5 insülinin kristalize halde Zn ile birlikte veziküllerde depolanmasını sağlar (224).

SLC30A6 diğer SLC30A üyelerinden farklı olarak tek başına Zn taşıma özelliğine sahip değildir (228). SLC30A6'nın yapısı henüz net olarak aydınlatılamamış olsa da bu durumun transmembran domainleri üzerindeki Zn bağlanması için gerekli dört hidrofilik yapıdan ikisini eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak SLC30A6, yapısındaki serin aminoasitinden zengin

bölgeyle SLC30A5/SLC30A6 heterodimer kompleksine katılarak Zn transportunun modülatörü olarak işlev görür. Sitozolik serbest Zn seviyesi arttığında sekretuar yolaktaki enzimlerin yapısına Zn bağlanmasını ve perinükleer bölgedeki Zn yoğunluğunun hücre periferine yönlendirilmesini sağlar (229).

Deride SLC30A5 özellikle mast hücrelerinde artmış yoğunlukta bulunur. SLC30A5'in mast hücrelerindeki işlevi crystalizable fraction receptor; kristalize fraksiyon reseptör (FcεR) reseptörleri uyarıldığında salgı granüllerinin hücre membranına hareketini ve ekzositozunu sağlamaktır. Dolayısıyla FcεR reseptörlerin aktivitesi arttıkça SLC30A5 mRNA transkripsiyonu da doğru orantılı olarak artmaktadır. Yani SLC30A5 kontakt duyarlanma ve mast hücresi aracılı gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarının gelişmesinde görevlidir. Ayrıca mast hücrelerindeki sitozolik serbest Zn ve SLC30A5 birlikte protein kinaz C'nin (PKC) hücre membranına hareketini artırır. Protein kinaz C aktivasyonu ile aktive B lenfositlerde NF-κB hafif zincirinin translokasyonu artar. Böylelikle IL-6 ve TNF-α gibi proinflamatuvar sitokin salınımında kontrol edici olarak işlev görür (230,231). Çinkonun immünmodülatör etkisi yalnızca mast hücrelerine sınırlı değildir. IL-6 ve IL-1β monosit ve makrofajlar gibi doğal immünite hücrelerinden sentezlenen majör proinflamatuvar sitokinlerdir ve birçok otoimmün hastalığın patogeneğinde yer alan Th17 hücrelerin farklılaşmasında görevlidir. Son zamanlarda çinkonun IL-6 ve IL-1β aracılı yollarını inhibe ederek Th17 hücre fonksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Bu da otoimmün hastalıkların gelişimi ve seyrinde hücre içi çinko düzeyinin dolayısıyla çinko homeostazını sağlayan transport proteinlerinin önemini ortaya koymaktadır (232).

### **2.2.3. Çinko ve Transport Proteinleriyle İlişkili Deri Hastalıkları**

Diyetle yetersiz çinko alımında veya emilim bozukluğu olanlarda ciddi çinko eksikliği bulguları görülebilir. Ancak subklinik çinko eksikliği toplumda daha sık görülür ve fonksiyonel çinko düzeyini değerlendirebilecek spesifik, duyarlı ve güvenilir bir biyobelirteç henüz bulunmadığı için teşhis etmek daha zordur.



Hafif veya orta dereceli çinko eksikliğinde büyümede yavaşlama, hipogonadizm, mental retardasyon, iştahta azalma, yara iyileşmesinde gecikme ve şiddetli dermatit gibi semptomlar görülebilir (233,234). Akrodermatitis enteropatica doğumsal veya edinsel olabilen çinko eksikliğiyle ilişkili bir hastalıktır. İlk kez 2002'de SLC39A4 genindeki fonksiyon kaybı mutasyonuna bağlı olarak çinko emilimindeki bozulmanın hastalığa yol açtığı bulunmuştur. Sonraki yıllarda ise aynı gende 34 farklı mutasyon tanımlanmıştır (235,236). Klasik klinik triadı dermatit, alopesi ve diyaredir. Deri bulguları periorifisiyal, intertriginöz ve akral bölgelerde sınırlı ekzematize plaklarla karakterizedir (237). Derideki Langerhans hücreleri keratinositlerden salgılanan adenozin trifosfatı (ATP) hidrolize ederek ortamda birikmesini önlemektedir. Fare modelleriyle yapılan çalışmalarda çinko eksikliğinde epidermisteki Langerhans hücrelerinin apoptoza gittiği buna bağlı olarak epidermiste ATP'nin lokal birikiminin klasik deri lezyonlarının oluşumunu tetiklediği gözlemlenmiştir (238). Güncel çalışmalarda çinko transport proteinlerindeki mutasyonlar pek çok hastalık ilişkilendirilmiştir. Örneğin Ehler Danlos sendromunun spondilocheiro displastik formunda SLC39A13, epidermosdisplazia verruciformis (EV) hastalığında SLC30A1, geçici neonatal çinko eksikliğinde ise SLC30A2 gen mutasyonunun etyopatogeneizde yer aldığı düşünülmektedir (239–241).

Çinko deri dışında saç ve tırnak gibi diğer keratinize dokuların sağlıklı gelişimi için de önemli bir eser elemettir. Çinko eksikliğinde saç uzaması yavaşlar, saçta pigment kaybı ve incelme görülür (242). Yapılan çalışmalarda telogen effluvium, androjenik alopesi ve alopesi areata gibi çeşitli saç dökülmesi tiplerinde kontrol grubuna göre serum çinko düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır (243). Bu durum çinko içerikli topikal ve oral tedavilerin saç hastalıklarında kullanımının etkili olabileceğini düşündürmektedir (244). Ayrıca çinkonun leishmania, verruca vulgaris gibi enfeksiyöz ve akne vulgaris, rosacea, hidradenitis suppurativa gibi inflamatuvar hastalıklarda kullanımıyla ilgili çalışmalar da devam etmektedir (245).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Tanımlanması**

Bu çalışma karşılaştırmalı prospektif kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya Şubat 2023 – Temmuz 2023 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniği'ne başvuran 18 yaş üstü bireyler dahil edilmiştir.

Hasta grubuna dahil edilme kriterleri; klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriasis tanısı olması, kontrol grubuna dahil edilme kriterleri psoriasis ve/veya psoriatik artrit tanısı bulunmaması olarak belirlenmiştir. Aktif enfeksiyonu olanlar, malignite tanısı olanlar ve gebe olanlar hasta ve kontrol grubuna dahil edilmemiştir.

Çalışma sonucunda 50 hasta, 50 kontrol olmak üzere toplam 100 kişi çalışmaya dahil edilmiştir.

#### **3.2. Araştırma Uygulanışı**

Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniği'ne başvuran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan bireylere çalışmanın amacı ve uygulanışı hakkında bilgi verilerek çalışmaya katılmayı kabul edenlerden sözlü ve yazılı onam alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, sigara-alkol kullanımı) ve eşlik eden sistemik hastalıkları sorgulanmış ve kaydedilmiştir. Psoriasis hasta grubunda ayrıca psoriasis tipi, tırnak ve eklem tutulumu varlığı, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, hastalık şiddeti (PAŞİ skoru), daha önce kullanmış olduğu ve şu anda kullanmakta olduğu tedaviler kaydedilmiştir.

### 3.2.1. Psoriasis Klinik Değerlendirmesi

Çalışmamızda hastalık şiddeti PAŞİ ile değerlendirilmiştir. PAŞİ skoru hesaplanırken hastalığın şiddeti ile yaygınlığı birlikte değerlendirilir. Vücut; baş-boyun (b), üst ekstremiteler (ü), gövde (g), alt ekstremiteler (a) olmak üzere dört bölgeye ayrılır. Her bir bölge için lezyonların kapladığı vücut yüzey alanı yüzde (A=alan skoru; 1=%10' dan az, 2=%10-29; 3=%30-49, 4=%50-69, 5=%70-89, 6=%90' dan çok) olarak belirlenir ve eritem (E), indurasyon (I) ve deskuamasyon (D) şiddetine göre 0-4 arasında (0= yok, 1=hafif, 2= orta derecede belirgin, 3=belirgin, 4=çok belirgin) puanlanır. Bölgelerin alan skoru (A), onu temsil eden vücut katsayısı (baş=0,1, üst ekstremit=0,2, gövde=0,3, alt ekstremit=0,4) ve ilgili bölgedeki eritem, indürasyon ve desküamasyon skorlarının toplamı ile çarpılır.

Toplam PAŞİ = 0,1 Ab (Eb + Ib + Db) + 0,2 Aü (Eü + Iü + Dü) + 0,3 Ag (Eg + Ig + Dg) + 0,4 Aa (Ea+Ia+Da) formülüne göre hesaplandı.

Hastaların tüm el ve ayak tırnakları pitting, salmon patch, onikoliz, onikodistrofi, splinter hemoraji ve subungual hiperkeratoz gibi psoriatik tırnak bulgularını değerlendirmek amaçlı muayene edildi.

Psoriatik artrit varlığını belirlemek için classification for psoriatic arthritis; psoriatik artrit için sınıflandırma (CASPAR) kriterleri dikkate alındı. Hastalarda inflamatuvar eklem tutulumuna ek olarak aşağıda belirtilen puanlamaya göre en az 3 puan ve üzerinde puan alan hastalar psoriatik artrit olarak kabul edildi.

- Halen psoriasis olması (2 puan) / kişisel psoriasis öyküsü (1 puan) / ailede psoriasis öyküsü (1 puan)
- Psoriatik tırnak bulgusu (1 puan)
- Romatoid faktör negatifliği (1 puan)
- Aktif daktilit veya daktilit öyküsü (1 puan)
- Jukstaartiküler yeni kemik oluşumu (1 puan)

### 3.2.2. Örneklerin Toplanması

Hasta ve kontrol grubundan SLC30A5 ve SLC30A6 düzeylerini değerlendirmek üzere 10cc venöz kan örneği alınmıştır. Alınan venöz kan örnekleri 2000 devirde 20 dakika santrifüj edilerek ayrılan serum kısmı ikişer adet eppendorf tüpüne paylaştırıldı. Elde edilen örnekler analizlerin gerçekleştirileceği zamana kadar -80 °C'de muhafaza edildi. İlk örneklerden SLC30A5, ikinci örneklerden ise SLC30A6 düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay; enzim bağlı immunosorbent deneyi (ELİSA) yöntemiyle analiz edildi.

### 3.2.3. Serum SLC30A5 ve SLC30A6'nın Değerlendirilmesi

SLC30A5 ve SLC30A6 analizleri sandviç ELİSA yöntemiyle çalışılmıştır. Temin edilen kitin mikrotitre plakasının her bir oyuğu analiz edilecek transport proteinine (SLC30A5 veya SLC30A6) özel yakalama antikoruyla kaplıdır. Analizin ilk aşamasında toplanan serum örnekleri tek tek oyuklara eklenerek kaplı olan antikora bağlanması sağlandı. Sonrasında biyotinlenmiş insan transport proteini antikorları eklendi ve örneklerdeki komplekse bağlandı. Daha sonra biyotinlenmiş antikora yüksek afinitede bağlanma özelliği olan streptavidin-HRP konjugatı örneklerle ilave edildi. İnkübasyonun ardından streptavidin-HRP bağlanmamış antikorlar yıkanarak örnekten uzaklaştırıldı. Serum örneklerindeki transport proteinlerinin yoğunluğuyla doğru orantılı olarak renk veren bir substrat solüsyonu eklendi. Reaksiyonu sonlandırmak için asidik bir stop solüsyonu eklendi ve her bir oyuğun optic density; optik yoğunluğu (OD) 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Bilinen antijen konsantrasyonları kullanılarak bir OD standart eğrisi üretildi ve bilinmeyen numunelerin OD' si antijen konsantrasyonu belirlemek için standart eğriyle karşılaştırıldı. SLC30A5 (96T BT LAB Cat No: E7869Hu) ve SLC30A6 (96T BT LAB Cat No: E7870Hu) analizleri kılavuzda belirtilen prosedürlere uygun olarak tamamlandı. Sonuçlar ng/ml cinsinden ölçümlendi ve analiz istatistiksel olarak değerlendirildi.

### 3.3. Etik Kurulu İzni ve Finansmanı

Çalışmaya başlamadan önce Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır. (Tarih: 01.02.2023 Karar No:2023/03-01)

Bu tez çalışması Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Fonu tarafından desteklenmiştir. (Proje ID: 4361)

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS Paket Program 28.0 sürümü ile analiz edildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Simirnov Testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem T Testi ve Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ise Ki-Kare Testi ve Ki-Kare Test koşulları sağlanmadığında Fischer Testi kullanıldı. Etki düzey ve cut-off değeri ROC eğrisi ile araştırıldı. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 50 vaka 50 kontrol olmak üzere toplam 100 kişi dahil edildi. Psoriasis hasta grubunda 25 (%50,0) kadın ve 25 (%50,0) erkek hasta mevcuttu, hastaların yaş ortalaması  $47,3 \pm 15,0$  yıl, yaş medyan değeri 47,5 yıl olarak (min:21,0-maks:79,0) hesaplandı. Kontrol grubunda ise 37 (%74,0) kadın ve 13 (%26,0) erkek bulunmaktaydı, bireylerin yaş ortalaması  $27,9 \pm 10,6$  yıl, yaş medyanı ise 22,5 yıldır (min:18,0-maks:54,0).

Psoriasis hastalarının %46,0'ı sigara, %14,0'ı alkol kullanmaktayken kontrol grubunun %48,0'ı sigara, %30,0'ı alkol kullanmaktaydı. Vaka ve kontrol grubu sigara ve alkol kullanım oranları açısından anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık

göstermedi. Vaka ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve sigara-alkol kullanımı açısından karşılaştırılması Tablo 4.1'de belirtilmiştir.

**Tablo 4.1.** Vaka ve kontrol grubunun demografik özellikler ve sigara-alkol kullanımı açısından karşılaştırılması

	<b>Kontrol Grubu (n=50)</b>	<b>Vaka Grubu (n=50)</b>	<b>P</b>
<b>Cinsiyet, n (%)</b>			0,013
Erkek	13 (26,0)	25 (50,0)	
Kadın	37 (74,0)	25 (50,0)	
<b>Yaş (yıl), ort+SS</b>	27,9±10,6	47,3±15,0	0,000*
<b>Sigara Kullanımı, n (%)</b>	24 (48,0)	23 (46,0)	0,841
<b>Alkol Kullanımı, n (%)</b>	15 (30,0)	7 (14,0)	0,053

n: kişi sayısı %: sütun yüzdesi, ort+SS: ortalama+standart sapma, p: Ki-Kare Testi (\*yaş için p: Mann-Whitney U Testi, diğer analizler için ki-kare testi kullanılmıştır.)

Vaka grubunda psoriasis başlangıç yaşı ortalaması 29,1±15,8; [medyan=26,0 (6,0-62,0)] yıl, psoriasis hastalık süresi ortalama 18,0±12,5 [(medyan: 17,5 (1,0-53,0))] yıl olarak hesaplandı.

Hastaların klinik açıdan 44 (%88,0)'ünde kronik plak tip psoriasis, 6 (%12,0)'sında guttat psoriasis, 2 (%4,0)'sinde invers psoriasis, 1 (%2,0)'inde palmoplantar psoriasis bulunmaktaydı. Hastaların 2'sinde hem kronik plak tip psoriasis hem guttat psoriasis, 1'inde ise hem kronik plak tip psoriasis hem invers psoriasis birlikteliği mevcuttu.

Psoriasis hastalarının 30 (%60,0)'unda tırnak, 11 (%22,0)'inde eklem tutulumu mevcuttu. Hastaların 8'inde ise hem tırnak hem eklem tutulumu vardı. Psoriasis hastalarının PAŞİ skoru ortalama 4,1±2,9 ve medyanı 3,5 (0,0-11,9) olarak hesaplandı. Hastaların 18'inde (%36,0) ailesinde psoriasis öyküsü mevcuttu.

Eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildiğinde psoriasis hastalarında en sık hipertansiyon (n=4) bunu takiben, diyabet (n=2), hipotiroidi (n=2), bipolar bozukluk (n=2) ve depresyon (n=2) eşlik etmekteydi. Vaka grubunda eşlik eden herhangi bir hastalık mevcut değildi. Psoriasis hastalarının klinik özellikleri Tablo 4.2'de belirtilmiştir.

**Tablo 4.2.** Psoriasis hastalarının klinik özellikleri

Parametreler	Değerler
<b>Hastalık başlangıç yaşı, yıl (ort+SS)</b>	29,1±15,8
<b>Hastalık Süresi, yıl (ort+SS)</b>	18,0±12,5
<b>Psoriasis Tipi, n (%)</b>	
Plak	44 (88,0)
Guttat	6 (12,0)
İnvers	2 (4,0)
Palmoplantar	1 (2,0)
<b>Tırnak Tutulumu, n (%)</b>	30 (60,0)
<b>Eklem Tutulumu, n (%)</b>	11 (22,0)
<b>PAŞİ Skoru, ort+SS</b>	4,1±2,9
<b>Ek Hastalık, n (%)</b>	
Hipertansiyon	4 (8,0)
Hipotiroidi	2 (4,0)
Diyabet	2 (4,0)
Bipolar Bozukluk	2 (4,0)
Depresyon	2 (4,0)
<b>Aile Öyküsü, n (%)</b>	18 (36,0)

ort+SS: ortalama+standart sapma, n: kişi sayısı %: sütun yüzdesi PAŞİ: psoriasis alan şiddet indeksi

Hastaların geçmişte ve mevcut tedavi rejimlerinde topikal ajanların en çok kullanılan tedavi yöntemi olduğu saptandı. Bununla birlikte hastalarda değişen oranlarda fototerapi, metotreksat, asitretin, siklosporin ve biyolojik tedavi ajanları kullanımı mevcuttu. Tablo 4.3'te hastaların geçmişteki tedavi öyküleri ve mevcut kullandıkları tedavi ajanları ayrıntılı bir şekilde belirtilmiştir.

**Tablo 4.3.** Vaka grubunun geçmişte ve mevcut kullanılan tedavi ajanları

	<b>Geçmişte Kullanılan Tedaviler n (%)</b>	<b>Mevcut Kullanılan Tedaviler n(%)</b>
Topikal	50 (100,0)	12 (24,0)
Fototerapi	12 (24,0)	8 (16,0)
Metotreksat	19 (38,0)	5 (10,0)
Siklosporin	7 (14,0)	0 (0,0)
Asitretin	16 (32,0)	5 (10,0)
Adalimumab	4 (8,0)	2 (4,0)
İnfliximab	1 (2,0)	0 (0,0)
Ustekinumab	1 (2,0)	4 (8,0)
Secukinumab	4 (8,0)	2 (4,0)
İksekizumab	2 (4,0)	8 (16,0)
Guselkumab	0 (0,0)	3 (6,0)
Rizankizumab	0 (0,0)	1 (2,0)

Serum SLC30A5 değeri için kontrol grubunun ortalama ve medyan değerleri,  $13,2 \pm 6,1$  ve  $11,8$  olarak belirlenmiştir, bunun yanı sıra vaka grubunda bu değerler sırasıyla  $6,8 \pm 2,4$  ve  $6,8$ 'dir. İstatistiksel analiz, kontrol ve vaka grupları arasında anlamlı bir farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır ( $p < 0,05$ ). Benzer şekilde, serum SLC30A6 düzeyi için kontrol grubunun ortalama ve medyan değerleri sırasıyla  $14,3 \pm 11,5$  ve  $9$  iken, vaka grubunda bu değerler  $5,4 \pm 5,7$  ve  $3,1$ 'dir. SLC30A6 değeri analizinde de kontrol ve vaka grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Her iki serum değeri incelendiğinde vaka grubunun ortalama değeri kontrol grubuna göre daha düşüktür (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** SLC30A5 ve SLC30A6 ortalama ve medyan değerleri

	<b>Kontrol Grubu</b>		<b>Vaka Grubu</b>		<b>P</b>
	<b>Ortalama+SS</b>	<b>Medyan</b>	<b>Ortalama+SS</b>	<b>Medyan</b>	
<b>SLC30A5</b>	$13,2 \pm 6,1$	$11,8$	$6,8 \pm 2,4$	$6,8$	0,000
<b>SLC30A6</b>	$14,3 \pm 11,5$	$9,0$	$5,4 \pm 5,7$	$3,1$	0,000

SS: standart sapma p: Mann-Whitney U Testi



Vaka ve kontrol grubu bireylerin ayırımında SLC30A5 8,3 cut-off değerinin anlamlı etkinliği gözlenmiştir. Cut-off değeri 8,3'ten küçük olanlarda, kontrol grubundaki birey sayısı 15 iken vaka grubundaki birey sayısı 41'dir. Diğer yandan, cut-off değeri 8,3'ten büyük olanlarda, kontrol grubundaki birey sayısı 35 iken vaka grubundaki birey sayısı 9'dur (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** SLC30A5 cut-off düzeyine göre kişi sayısı

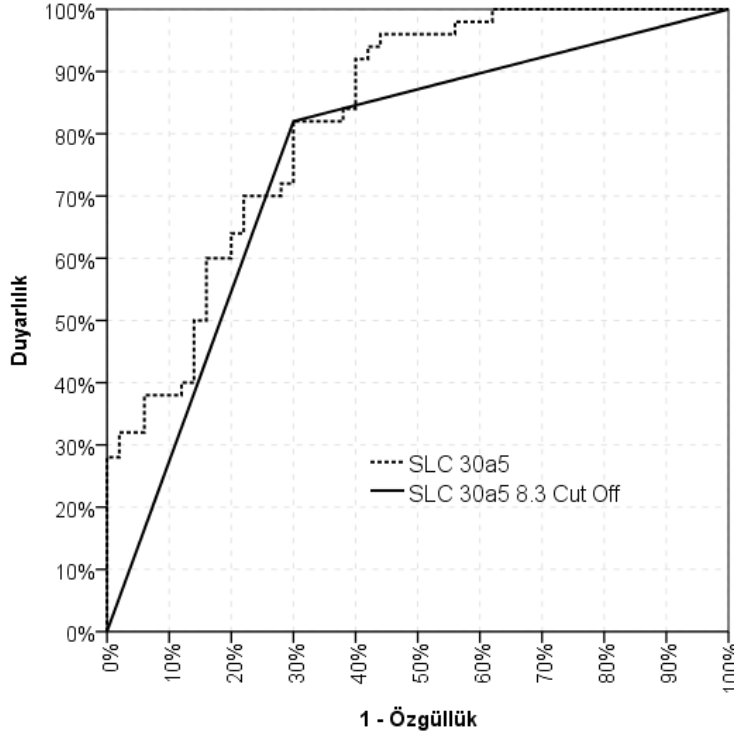
<b>SLC30A5</b>	<b>Kontrol Grubu (n)</b>	<b>Vaka Grubu (n)</b>
<b>Cut-off&lt;8,3</b>	15	41
<b>Cut-off&gt;8,3</b>	35	9

n: kişi sayısı

**Tablo 4.6.** SLC30A5 normal ve cut-off değeri eğri altı alan ve güven aralığı

	<b>Eğri Altı Alan</b>	<b>%95 Güven Aralığı</b>
<b>SLC30A5</b>	0,826	0,747-0,905
<b>SLC30A5 cut-off</b>	0,760	0,663-0,857

Tablo 4.5 ve 4.6'da ki veriler değerlendirildiğinde şekil 4.1'de de görüldüğü üzere SLC30A5'in 8,3 cut-off değerinde vaka ve kontrol grubu bireyleri ayırmada duyarlılığı %82,0, pozitif kestirim oranı %73,2, özgülüğü %70, negatif kestirim oranı %79,5'tir.



**Şekil 3.1.** SLC30A5 cut-off 8,3 değerine göre ROC eğrisi (Receiver Operating Characteristic Curve)

Tablo 4.7’de, serum SLC30A5 cut-off değeri 8,3’ten küçük ve büyük olan bireylerin yaş ortalamaları ve medyan değerleri sunulmuştur. İstatiksel analizde yaş değerleri açısından iki grup arasında anlamlı bir farkın olmadığı bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.7.** SLC30A5 cut-off değerine göre yaş ortalaması ve medyan değerleri

	SLC30A5< 8,3		SLC30A5> 8,3		P
	Ort.±SS	Medyan	Ort.±SS	Medyan	
<b>Yaş</b>	47,2±15,5	48,0	47,8±13,8	47,0	0,924

p: Bağımsız Örneklem T Testi

Tablo 4.8'de yer alan serum SLC30A5 cut-off değeri 8,3'ten küçük ve büyük olan bireyler arasında yapılan istatistiksel analize göre, cinsiyet, aile öyküsü, ek hastalık, sigara ve alkol kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 4.8.** SLC30A5 cut-off değerine göre cinsiyet, aile öyküsü, ek hastalık, sigara ve alkol kullanan birey sayısı ve yüzdelik oranları

	<b>SLC30A5&lt; 8,3</b>	<b>SLC30A5&gt; 8,3</b>	
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>P</b>
<b>Cinsiyet</b>			0,713
Erkek	21 (51,2)	4 (44,4)	
Kadın	20 (48,8)	5 (55,6)	
<b>Sigara Kullanımı</b>	21 (51,2)	2 (22,2)	0,114
<b>Alkol Kullanımı</b>	5 (12,2)	2 (22,2)	0,595
<b>Aile Öyküsü</b>	18 (43,9)	0 (0,0)	0,013
<b>Ek Hastalık</b>	10 (24,3)	5 (55,6)	0,065

n: kişi sayısı %: sütun yüzdesi p: Ki-Kare Testi

Tablo 4.9'de yer alan değerler incelendiğinde serum SLC30A5 cut-off değeri 8,3'ten daha düşük ve daha yüksek olan bireyler arasında yapılan istatistiksel analizlere göre, psoriasis tipi, tırnak ve eklem tutulumu açısından arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Ayrıca hastaların mevcut kullandıkları tedaviler topikal, fototerapi, konvansiyonel ve biyolojik tedaviler olarak 4 ana grup olacak şekilde düzenlenerek serum SLC30A5 cut-off değeri 8,3 altında ve üstünde olan hasta sayıları analiz edildiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** SLC30A5 cut-off değerine göre psoriasis tipi, mevcut tedavi grubu, tırnak ve eklem tutulumuna sahip birey sayısı ve yüzdelik oranları

	SLC30A5< 8,3	SLC30A5> 8,3	
	n (%)	n (%)	P
<b>Psoriasis Tipi</b>			
Plak	37 (84,0)	7 (77,8)	0,29
Guttat	5 (11,4)	1 (11,1)	1,000
İnvers	1 (2,3)	1 (11,1)	0,331
Palmoplantar	1 (2,3)	0 (0,0)	1,000
<b>Tırnak Tutulumu</b>	25 (61,0)	5 (55,6)	0,764
<b>Eklem Tutulumu</b>	8 (19,5)	3 (66,7)	0,39
<b>Mevcut Tedavi Grubu</b>			
Topikal	11 (26,8)	1 (11,1)	0,317
Fototerapi	8 (19,5)	0 (0,0)	0,322
Konvansiyonel	8 (19,5)	2 (22,2)	1,000
Biyolojik	14 (34,2)	6 (66,7)	0,071

n: kişi sayısı %: sütun yüzdesi p: Ki-Kare Testi

Serum SLC30A5 cut-off değeri 8,3'ten küçük ve yüksek olan bireyler arasında yapılan istatistiksel analizlere göre, hastalık başlangıç yaşı, süresi, PAŞİ skoru arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** SLC30A5 cut-off değerine göre hastalık başlangıç yaşı, süresi, şiddeti (PAŞİ) ortalama ve medyan değerleri

	SLC30A5<8,3		SLC30A5> 8,3		P
	Ort.±SS	Medyan	Ort.±SS	Medyan	
<b>Hastalık Başlangıç Yaşı</b>	30,4±15,6	27,0	23,2±16,0	16,0	0,219
<b>Hastalık Süresi Yıl</b>	16,6±11,1	16,0	24,6±16,5	23,0	0,083
<b>PAŞİ Skoru</b>	4,3±3,0	3,6	2,8±2,4	3,4	0,167

SS: standart sapma p: Bağımsız Örneklem T Testi PAŞİ: psoriasis alan şiddet indeksi

Vaka ve kontrol grubu bireylerin arasında serum SLC30A6 3,75 cut-off değerinde anlamlı bir farklılık göstermiştir. 3,75 cut-off değerinin altında olanlarda kontrol grubunda yalnızca bir kişi bulunurken, vaka grubunda 31 kişi bulunmaktadır. Öte yandan cut-off değeri 3,75'in üzerinde olanlarda kontrol grubundaki birey sayısı 49 iken, vaka grubundaki birey sayısı 19'dur (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** SLC30A6 cut-off düzeyine göre kişi sayısı

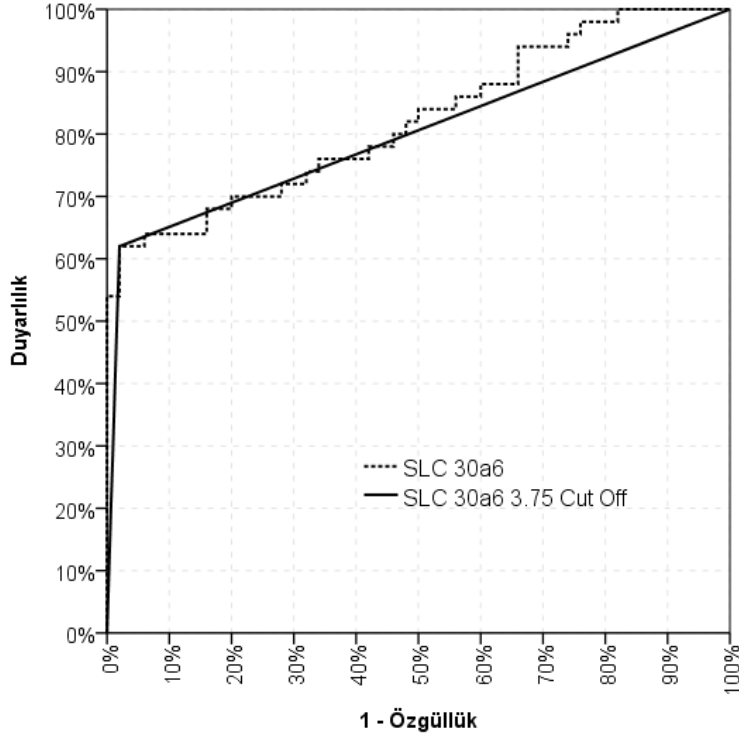
<b>SLC30A6</b>	<b>Kontrol Grubu (n)</b>	<b>Vaka Grubu (n)</b>
<b>Cut-off&lt;3,75</b>	1	31
<b>Cut-off&gt;3,75</b>	49	19

n: kişi sayısı

**Tablo 4.12.** SLC30A6 normal ve cut-off değeri eğri altı alan ve güven aralığı

	<b>Eğri Altı Alan</b>	<b>%95 Güven Aralığı</b>
<b>SLC30A6</b>	0,800	0,709-0.891
<b>SLC30A6 cut-off</b>	0,822	0,739-0,904

Tablo 4.11 ve Tablo 4.12'de ki veriler değerlendirildiğinde Şekil 4.2'de de görüldüğü üzere SLC30A6'in 3,75 cut-off değerinde vaka ve kontrol grubu bireyleri ayırmada duyarlılığı %62, pozitif kestirim oranı %96,9, özgüllüğü %98, negatif kestirim oranı %72,1'dir.



**Şekil 4.2.** SLC30A6 cut-off 3,75 değerine göre ROC eğrisi (Receiver Operating Characteristic Curve)

Tablo 4.13'te, serum SLC30A6 cut-off değeri 3,75'ten küçük ve büyük olan bireylerin yaş ortalamaları ve medyan değerleri sunulmuştur. İstatistiksel analizde yaş değerleri açısından iki grup arasında anlamlı bir farkın olmadığı bulunmuştur ( $P>0.05$ ).

**Tablo 4.13.** SLC30A6 cut-off değerine göre yaş ortalaması ve medyan değerleri

	SLC30A6< 3,75		SLC30A6> 3,75		P
	Ort.±SS	Medyan	Ort.±SS	Medyan	
<b>Yaş</b>	46,1±14,1	46,0	49,4±16,7	52,0	0,449

SS: standart sapma p: Bağımsız Örneklem T Testi

Tablo 4.14'te yer alan serum SLC30A6 cut-off değerine göre 3,75'ten küçük ve büyük olan bireyler arasında yapılan istatistiksel analize göre, cinsiyet, aile öyküsü, ek hastalık, alkol kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken serum SLC30A6 cut-off değerinin altında olan hastalarda sigara kullanımı oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.14.** SLC30A6 cut-off değerine göre cinsiyet, aile öyküsü, ek hastalık, sigara ve alkol kullanan birey sayısı ve yüzdeler oranları

	<b>SLC30A6&lt; 3,75</b>	<b>SLC30A6&gt; 3,75</b>	
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>P</b>
<b>Cinsiyet</b>			0,382
Erkek	17 (54,8)	8 (42,1)	
Kadın	14 (45,2)	11 (57,9)	
<b>Sigara Kullanımı</b>	18 (58,1)	5 (26,3)	0,029
<b>Alkol Kullanımı</b>	6 (19,4)	1 (5,3)	0,163
<b>Aile Öyküsü</b>	12 (38,7)	6 (31,6)	0,610
<b>Ek Hastalık</b>	7 (22,6)	8 (42,1)	0,144

n: kişi sayısı %: sütun yüzdesi p: Ki-Kare Testi

Tablo 4.15'te yer alan değerler incelendiğinde serum SLC30A6 cut-off değeri 3,75'ten daha düşük ve daha yüksek olan bireyler arasında yapılan istatistiksel analizlere göre, psoriasis tipi, tırnak ve eklem tutulumu açısından arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Ayrıca hastaların mevcut kullanılan tedavi grupları ile serum SLC30A6 cut-off değeri 3,75 altında ve üstünde olan hasta sayıları analiz edildiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** SLC30A6 cut-off değerine göre psoriasis tipi, mevcut tedavi grubu, tırnak ve eklem tutulumuna sahip birey sayısı ve yüzdelik oranları

	<b>SLC30A6&lt; 3,75</b>	<b>SLC30A6&gt; 3,75</b>	
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>P</b>
<b>Psoriasis Tipi</b>			
Plak	29 (93,5)	15 (78,9)	0,123
Guttat	1 (3,2)	5 (26,3)	0,015
İnvers	1 (3,2)	1 (5,3)	1,000
Palmoplantar	1 (3,2)	0 (0,0)	1,000
<b>Tırnak Tutulumu</b>	20 (64,5)	10 (52,6)	0,405
<b>Eklem Tutulumu</b>	7 (22,6)	4 (21,1)	0,899
<b>Mevcut Tedavi Grubu</b>			
Topikal	6 (19,4)	6 (31,6)	0,326
Fototerapi	4 (12,9)	4 (21,1)	0,445
Konvansiyonel	4 (12,9)	6 (31,6)	0,109
Biyolojik	17 (54,8)	3 (15,8)	0,006

n: kişi sayısı %: sütun yüzdesi p: Ki-Kare Testi

Serum SLC30A6 değeri 3,75'ten küçük ve daha yüksek olan bireyler arasında yapılan istatistiksel analizlere göre, hastalık süresi, PAŞİ skoru değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.16). Fakat vaka grubunda cut-off 3,75'ten küçük olan grupta hastalık başlangıç yaşı ortalaması anlamlı olarak daha düşüktür ( $p<0,05$ ).

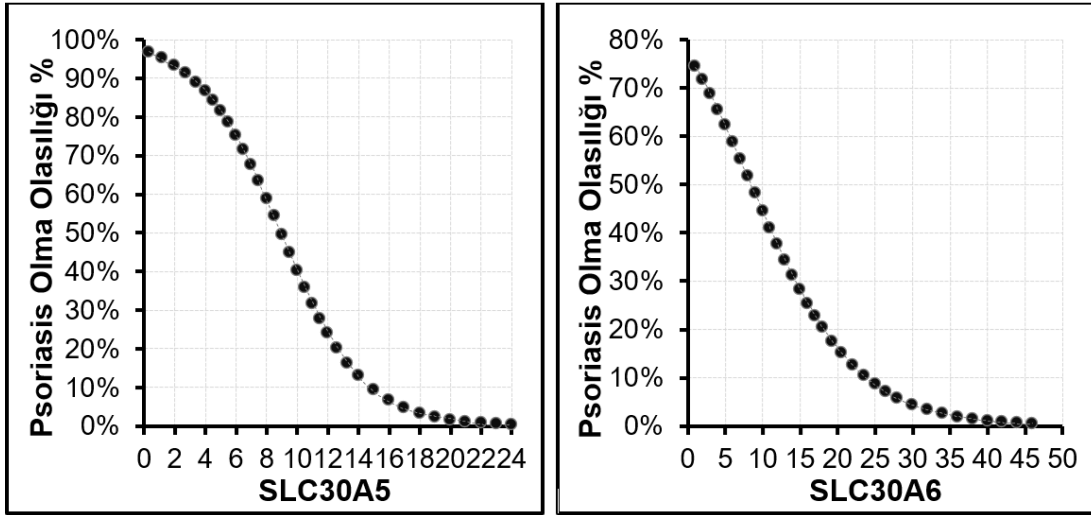
**Tablo 4.16.** SLC30A6 cut-off değerine göre hastalık başlangıç yaşı, süresi, şiddeti (PAŞİ) ortalama ve medyan değerleri

	<b>SLC30A6&lt;3,75</b>		<b>SLC30A6&gt; 3,75</b>		
	<b>Ort.±SS</b>	<b>Medyan</b>	<b>Ort.±SS</b>	<b>Medyan</b>	<b>P</b>
<b>Hastalık Başlangıç Yaşı</b>	25,5±15,6	22,0	35,1±14,6	34,0	0,036
<b>Hastalık Süresi Yıl</b>	20,3±12,8	21,0	14,4±11,3	15,0	0,106
<b>PAŞİ Skoru</b>	4,4±3,3	3,6	3,6±2,3	3,4	0,381

SS: standart sapma p: Bağımsız Örneklem T Testi PAŞİ: psoriasis alan şiddet indeksi



Şekil 4.3'teki serum SLC30A5 ve SLC30A6 değerlerinin artmasıyla psoriasis olma olasılığının azaldığını görülmektedir. SLC30A5 değeri yaklaşık 24'e ulaştığında, psoriasis olma olasılığı sıfıra yaklaşırken, SLC30A6 değeri 46'ya ulaştığında psoriasis olma olasılığı sıfıra yaklaşmaktadır.



Şekil 4.3. SLC30A5 ve SLC30A6 değerleri ve psoriasis olma olasılığı grafikleri

## 5. TARTIŞMA

Psoriasis, bireylerin fiziksel ve psikososyal sağlığını etkileyen, toplumda sık görülen kronik bir deri hastalığıdır. Eritemli zeminde sedefi renkli skuamli plaklar yaş ve cinsiyet fark etmeksizin her bireyde hastalığın ortak klinik bulgusunu oluşturur. Prognoz değişkendir ve hastalık alevlenme ve remisyon dönemleriyle seyreder (98).

Etyolojide genetik olarak yatkın bireylerde endojen ve ekzojen tetikleyicilere maruziyet sonucu immün sistemin devreye girmesi yer almaktadır. Ekzojen antijen sunumuyla doğal immünitenin tetiklenmesi veya endojen sitokin salınımıyla T lenfositlerin aktivasyonu deride yoğun bir inflamatuvar zemin hazırlamaktadır. Psoriatik derideki inflamasyon plazmositoid dentritik hücrelerin epidermis ve dermise göç ederek IFN- $\alpha$  salgılamasına neden olur. Miyoloid dentritik hücreler IFN- $\alpha$  etkisiyle olgunlaşır ve aktive olur. Bu hücreler lenf

nodlarına giderek TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması ve naiv T hücrelerin Th17 ve Th1 yönünde farklılaşmasını uyarır. Böylelikle psoriasisın inflamatuvar temelini oluşturan ve son yıllarda üzerinde sıkça durulan IL-23/Th17 yolağı tetiklenmiş olur. Th1'lerden salınan TNF- $\alpha$  ve Th17'lerden salınan IL-17, IL-21, IL-22 gibi sitokinler de psoriatik inflamasyonun şiddetlenmesi ve kronikleşmesine yol açar. Günümüzde psoriasis tedavisiyle ilgili araştırmalar çoğunlukla bu hücreleri ve sitokinleri hedef almaktadır (74).

Psoriatik deride dentritik hücreler ve T lenfositler aracılığıyla başlayan inflamatuvar süreçler epidermiste keratinositlerin aşırı çoğalması ve epidermal döngü süresinin kısalmasıyla sonuçlanır. Bazal tabaka hücrelerinde mitoz sayısı ve kapasitesi artar. Dermiste ise lenfositler ve nötrofiller gibi çeşitli inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ve vasküler dilatasyon görülür. Bütün bunlar bir araya gelerek klasik psoriasis kliniğini ve histopatolojik bulgularını oluşturur (246).

Deri vücudun en büyük organıdır ve derideki inflamasyon diğer organ sistemlerini de etkileyebilmektedir. Psoriatik derideki çeşitli hücreler ve sitokinler kan yoluyla diğer organlara yayılarak fonksiyonel bozukluklar yaratabilir (247). Psoriasis hastalarında eklem tutulumu sık görülmektedir ve sinoviyal sıvıda inflamatuvar hücrelerin varlığı gösterilmiştir. Psoriatik artritte travmaya maruz kalmak derideki koebner fenomenine benzer şekilde inflamasyonu artırır ve distal interfalangeal eklemlerdeki ligamentlere kadar yayılan inflamasyon tırnak matriksini etkileyerek tırnak bulgularının oluşmasına neden olabilir (248). Son yıllarda yapılan çalışmalar psoriasisın eklem ve tırnak bulguları dışında diğer sistemik inflamatuvar hastalıklarla da önemli bağlantısı olduğunu göstermiştir. Psoriasis hastalarında KVH, DM, NAYKH, inflamatuvar bağırsak hastalığı, üveit gibi hastalıkların artmış sıklıkta bulunması henüz mekanizma net olarak bilinmese de derideki inflamasyonun diğer organları etkilediğini düşündürmektedir. Ayrıca şiddetli psoriasis hastalarında kullanılan biyolojik tedavilerin diğer inflamatuvar hastalıklara da fayda etmesi bunu desteklemektedir (249,250).

Çinko hücrelerin büyümesi, farklılaşması ve bölünmesi gibi temel yaşamsal aktivitelerini sürdürebilmesinde gerekli bir elementtir. Çinkonun ilk olarak karbonik anhidraz II enziminin yapısına katıldığına gösterilmesinin ardından pek çok metalloenzim sınıfının kofaktör olarak Zn içerdiği keşfedilmiştir (251). İnsan vücudunda çinkonun kofaktör olarak görev aldığı enzimler çoğu dokuda bulunur ve sıklıkla protein sentezi, DNA ve RNA onarımı, biyofilm stabilitesi ve serbest radikallerin uzaklaştırılmasıyla ilişkilidir. Bunlardan belki de en önemlileri DNA ve RNA polimeraz enzimleridir çünkü bu enzimler hücrelerin ana genetik bilgilerinin korunmasını ve mitoz sırasında diğer hücrelere aktarılmasını sağlar (252). Psoriasis gibi hiperproliferatif hastalıklarda da bu enzimlerin faaliyetlerinin artmış olması kuvvetle muhtemeldir. Dolayısıyla kofaktör olarak Zn tüketiminin artmasına bağlı serum Zn düzeyinin azalmış olması beklenebilir. Psoriasis hastalarının serum Zn ve bakır (Cu) düzeylerinin değerlendirildiği 12 araştırmadan oluşan bir meta-analizde; çalışmaların 8'inde psoriasis hastalarının serum Zn düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olduğu, 4'ünde ise kontrol grubuna göre farklılık göstermediği bulunmuştur. Bu çalışmalarda verilerin birleştirilmiş analizinde ise serum Zn düzeyinin psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır (253). Bazı araştırmacılar psoriatik deri lezyonlarının normal deri bölgelerine göre daha yüksek oranda Zn içerdiğini tespit etmiştir. Bu düzensiz dağılımdan yola çıkılarak şiddetli psoriasis hastalarındaki artmış ekfoliyasyonun serumdaki Zn düzeyini düşürebileceği üzerinde durulmuştur (254).

Çinko, vücuttan serbest oksijen radikallerin uzaklaştırılmasında ve lipit peroksidasyonunda görevli güçlü antioksidan özellikte bir enzim olan süperoksit dismutazın (SOD) kofaktörüdür (255). Çinko eksikliğinde vücuttaki serbest oksijen radikalleri elimine edilemez ve hücrelere zararlı etkileri devam eder. Ayrıca Zn, T lenfositlerin ve diğer immün hücrelerin olgunlaşması, farklılaşması ve sinyal iletiminde görevli bir elementtir (256). Dolayısıyla düşük serum Zn düzeyi antioksidan enzim aktivitelerinin azalmasına ve immün sistem fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaktadır. Artmış oksidatif stres deride keratinositler, fibroblastlar ve immün sistem hücrelerini etkileyerek genetik

altyapısı olan kişilerde psoriasis gelişimini tetikler (257). Psoriatik inflamasyon sırasında ortaya çıkan başta TNF- $\alpha$  gibi patogeneizde önemli rolü olan sitokinler keratinositlerden çok miktarda serbest oksijen radikalinin salınmasına neden olarak bir kısır döngü yaratmaktadır (258,259). Bu nedenle bazı araştırmacılar hem oksidatif stresi azaltacağı hem de inflamasyonu baskılayacağını öne sürerek Zn takviyesi almanın psoriasis tedavisinde faydalı olabileceğini öne sürmektedir (259). Bununla birlikte psoriasisde Zn seviyelerinin değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili sonuçların ortaya çıkması Zn düzeyinden ziyade Zn taşıyıcılarıyla ilgili yani Zn transport proteinlerinden kaynaklanan bir bozukluğun olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın en önemli bulgusu olan SCL30A5 ve SCL30A6 değerlerinin psoriasis hastalarında daha düşük saptanması da bu görüşü desteklemektedir.

Çinkonun hücelere alınabilmesi ve kullanılabilmesi için çeşitli transport proteinlerine ihtiyaç vardır. SLC30 ve SLC39 transport proteinleri sırasıyla efflux ve influx mekanizmalarıyla hücre içi ve hücreler arası Zn dengesini düzenler. Psoriasis hastalarında serum Zn düzeyinin düşük saptanmış olması Zn transport proteinlerinin fonksiyonlarındaki değişikliklerden kaynaklanıyor olabilir. Literatürde çinko transport proteinlerinin çeşitli kanser türleri ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkisine dair çalışmalar giderek artmaktadır. Bu çalışmalardan bazıları hemen hemen tüm SLC39 ve bazı SLC30 taşıyıcıların prostat, pankreas, meme, kolorektal ve özofagus kanserlerinde rol oynadığını ortaya koymuştur (7,260). Örneğin, Barresi ve arkadaşları kolorektal kanser tanılı hastalarda SLC30A5, SLC30A6 ve SLC30A7 gibi effluxta görevli transport proteinlerinin transkripsiyonunun arttığını; SLC39A6, SLC39A7, SLC39A9, SLC39A10 ve SLC39A11 gibi tam zıt fonksiyonları olan proteinlerin ise transkripsiyonunun azaldığını bulmuşlardır (7). Benzer şekilde grade 4 glioma hastalarında, grade 2 glioma hastalarıyla karşılaştırıldığında SLC30A5, SLC30A6 ve SLC30A7 ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir (261). Prostat kanseri olan hastalarla kontrollerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise SLC30A5 ve SLC30A6 ekspresyonu azaldığı bulunmuştur (8).

Çinko transport proteinlerinden SLC30A5, SLC30A6 ve SLC30A7 endoplazmik retikulum (ER) ve golgi cisimciğinin membranında bulunur. SLC30A5/SLC30A6 heterodimeri ve SLC30A7 homodimeri serbest Zn'yu sitozolden erken sekretuar yolun veziküllerine taşır. Vezikül içine alınan Zn, çeşitli metalloenzimlerin aktivasyon ve salgılanmasında rol alır (262). Ayrıca Zn'nin hücre içi sinyal iletiminde ikincil haberci olduğu düşünülmektedir. Bunun en önemli kanıtı derideki mast hücrelerinde FcERI reseptör uyarımı ile hücre içi serbest çinko düzeyinin Zn dalgası olarak adlandırılan ani artışına bağlı PKC-NF- $\kappa$ B yolağının tetiklenmesidir (263,264). SLC30A5, derideki mast hücrelerinde en fazla bulunan transport proteinlerinden biridir ve bu proteinin defektif olduğu farelerde NF- $\kappa$ B 'ye bağlı proinflamatuvar sitokin üretiminin azaldığı görülmüştür. Bu bulgular SLC30A5'in immünolojik yanıtta ve gecikmiş tipte alerjik reaksiyonlarda etkisi olduğuna dair önemli bir delildir (230).

Serum Zn seviyelerindeki düzensizlikler programlanmış hücre ölümü mekanizmalarını aktive veya inhibe ederek RA gibi dejeneratif hastalıkların gelişimini etkileyebilir (265). RA, güçlü bir genetik altyapısı olan otoinflamatuvar bir bozukluktur ve romatoid artrit hastalarında serum Zn eksikliğinin IL-1 $\beta$ , IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin yüksekliğiyle ilişkisi olduğu bulunmuştur (266). Adelino ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA hastalarında SLC30A6'nın A/A genotipi ile düşük hastalık şiddeti arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Romatoid artrit gibi etyolojide inflamasyonun rol aldığı bilinen psoriasisde de SLC30A6'nın genetik varyasyonlarının hastalık gelişiminde etkili olduğu düşünülebilir (5). Çalışmamızda saptadığımız bir diğer önemli sonuç yine SCL30A6 seviyelerinin düşük olduğu psoriasis hastalarında hastalığın daha erken yaşta başladığıydı. Bu durum kişilerin çinko transport proteinleriyle ilgili genetik bir bozukluğunun daha erken yaşlarda hastalığı tetikleyebildiğinin bir göstergesi olabilir. Yeni çalışmalarla da desteklenirse erken yaşta tanı alan hastalarda çinko transport proteinlerindeki olası bir genetik bozukluk tespit edilerek belki de tedavi seçimleri bu yönde ilerleyebilecektir.

Çalışmamızda psoriasis hastalarında SLC30A6 seviyesi cut-off değerinin altında olan grupta sigara içme oranının daha fazla olduğu saptanmıştır. Sigara ve Zn ile ilgili yapılan çalışmalarda da psoriasis benzer şekilde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Faruque ve ark. yaptığı çalışmada (267) sigara içenlerde Zn seviyesinin içmeyenlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiş öte yandan ve Suarez-Varela ve ark. yaptığı çalışmada (268) hipertansiyonu olmayan ve sigara içen kadınlarda daha düşük Zn seviyeleri tespit edilmiştir. Çinkonun antioksidan etkisiyle sigaranın yol açtığı oksidatif stresi azalttığı bilinmektedir. Çinkonun sigarayla ilişkisinde bir diğer suçlanan faktör tütünde bulunan metallerin Zn ile yer değiştirmesidir (269). Bu bağlamda sigara ve Zn seviyelerinin incelendiği benzer çalışmalarda farklı sonuçların ortaya çıkması Zn'den ziyade çinko transport proteinleriyle ilgili bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda saptadığımız sonuç bu görüşü destekler niteliktedir. Sigaranın başta kardiyovasküler hastalıklar ve maligniteler olmak üzere oksidatif stresin arttığı ve kronik inflamasyonla seyreden psoriasis de dahil birçok hastalıkta risk faktörü olduğu bilinmektedir. Yeni yapılacak çalışmalarla desteklenirse belki de çinko transport proteinlerindeki bozukluk sonucu sigaranın bazı kişilerde oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili hastalık riskini arttırdığı gösterilebilir. Benzer şekilde Zn'nin antiinflamatuvar ve antioksidan etkisi göz önüne alındığında kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere psoriasisin metabolik bozukluklarla ilişkisi de Zn transport proteinlerindeki hasar veya eksiklikten kaynaklanıyor olabilir. Bu durumun yeni bir çalışma konusu olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının nispeten az olmasıdır. Bununla birlikte psoriasisde çinko transport proteinlerinin değerlendirildiği ilk çalışma olması ve saptanan sonuçların anlamlı olması olumlu özellikleridir.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızın psoriasisde çinko transport proteinlerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır ve çinko transport proteinlerinden SCL30A5 ve SCL30A6 seviyelerinin yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık şiddeti, kullanılan tedavi yönteminden etkilenmeden psoriasis hastalarında daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca SLC30A6 düzeyi düşük olan hastalarda hastalığın daha erken yaşta başladığı gösterilmiştir. Psoriasis dermatolojinin en çok çalışma yapılan ve her geçen gün başta biyolojik ajanlar olmak üzere yeni tedavi seçimleri geliştirilen hastalıdır. Ancak birçok tedavi seçeneği olmasına rağmen henüz hastalığı kesin ortadan kaldıran, yan etki açısından tamamen güvenilir ve maliyeti düşük bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Bu sebeplerle de patogenezinin aydınlatılarak bu sayede yeni geliştirilecek tedavi rejimlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda saptadığımız sonuçların literatüre katkıda bulunacağını düşünüyoruz.

## 7. KAYNAKÇA

1. Kimmel GW, Lebwohl M. Psoriasis: Overview and Diagnosis. 2018. s. 1-16.
2. Jabbari A, Johnson-Huang LM, Krueger JG. Role of the immune system and immunological circuits in psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol. Şubat* 2011;146(1):17-30.
3. Boehncke WH. Etiology and Pathogenesis of Psoriasis. *Rheumatic Disease Clinics of North America. Kasım* 2015;41(4):665-75.
4. Sheikh G, Masood Q, Majeed S, Hassan I. Comparison of levels of serum copper, zinc, albumin, globulin and alkaline phosphatase in psoriatic patients and controls: A hospital based casecontrol study. *Indian Dermatol Ocak*. 2015;6(2):81.
5. Adelino J, Addobbati C, Pontillo A, Fragoso T, Duarte Â, Crovella S, vd. A genetic variant within SLC30A6 has a protective role in the severity of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol. 04 Temmuz* 2017;46(4):326-7.
6. Lei L, Su J, Chen J, Chen W, Chen X, Peng C. Abnormal serum copper and zinc levels in patients with psoriasis: A meta-analysis. *Indian J Dermatol*. 2019;64(3):224.
7. Barresi V, Valenti G, Spampinato G, Musso N, Castorina S, Rizzarelli E, vd. Transcriptome analysis reveals an altered expression profile of zinc transporters in colorectal cancer. *J Cell Biochem. Aralık* 2018;119(12):9707-19.
8. Singh CK, Malas KM, Tydrick C, Siddiqui IA, Iczkowski KA, Ahmad N. Analysis of Zinc-Exporters Expression in Prostate Cancer. *Sci Rep. 11 Kasım* 2016.
9. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev. 01 Nisan* 2014;13(4-5):490-5.
10. Kalkan G. Comorbidities in psoriasis: The recognition of psoriasis as a systemic disease and current management. *TURKDERM. 13 Eylül* 2017;71-7.
11. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol. 01 Mayıs* 2014;32(3):343-50.
12. Brajac I, Gruber F. History of Psoriasis. *İçinde: Psoriasis-A Systemic Disease. InTech; 2012.*
13. Günter B, M G. Lepra vulgaris. History of Psoriasis. *Journal of the Turkish Academy of Dermatology. 2014;*



14. Takeshita J, Gelfand JM. Epidemiology of psoriasis. C. 1. Oxford University Press; 2018.
15. Naldi L. Epidemiology of Psoriasis. *Current Drug Target -Inflammation & Allergy*. 01 Haziran 2004;3(2):121-8.
16. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Şubat 2017;31(2):205-12.
17. Schäfer T. Epidemiology of Psoriasis. *Dermatology*. 2006;212(4):327-37.
18. 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*. 05 Haziran 2018;19(3):405-23.
19. Atakan N, Yazici AC, Özarmağan G, İnalÖz HS, Gürer MA, Sabuncu İ, vd. TUR-PSO: A cross-sectional, study investigating quality of life and treatment status of psoriasis patients in Turkey. *J Dermatol*. Mart 2016;43(3):298-304.
20. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: Characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. Eylül 1985;13(3):450-6.
21. Farber EM, Nall L. The Natural History of Psoriasis in 5,600 Patients. *Dermatology*. 1974;148(1):1-18.
22. Huang YH, Kuo CF, Huang LH, Hsieh MY. Familial Aggregation of Psoriasis and Co-Aggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. *J Clin Med*. 18 Ocak 2019;8(1):115.
23. Brandrup F, Hauge M, Henningsen K, Eriksen B. Psoriasis in an unselected series of twins. *Arch Dermatolog*. Haziran 1978;114(6):874-8.
24. Duffy DL, Spelman LS, Mart'in NG. Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol*. Eylül 1993;29(3):428-34.
25. Alper CA, Larsen CE, Dubey DP, Awdeh ZL, Fici DA, Yunis EJ. The Haplotype Structure of the Human Major Histocompatibility Complex. *Hum Immunol*. Ocak 2006;67(1-2):73-84.
26. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NVC, Jenisch S, vd. Sequence and Haplotype Analysis Supports HLA-C as the Psoriasis Susceptibility 1 Gene. *The American Journal of Human Genetics*. Mayıs 2006;78(5):827-51.

27. Eder L, Chandran V, Pellett F, Shanmugarajah S, Rosen CF, Bull SB, vd. Differential human leucocyte allele association between psoriasis and psoriatic arthritis: a family-based association study. *Ann Rheum Dis*. Ağustos 2012;71(8):1361-5.
28. Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 01 Nisan 2018;178(4):854-62.
29. Gudjonsson JE, Karason A, Hjaltey Runarsdottir E, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Jónsson HH, vd. Distinct Clinical Differences Between HLA-Cw\*0602 Positive and Negative Psoriasis Patients – An Analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-Typed Patients. *Journal of Investigative Dermatology*. Nisan 2006;126(4):740-5.
30. Eder L, Chandran V, Gladman DD. What have we learned about genetic susceptibility in psoriasis and psoriatic arthritis? *Curr Opin Rheumatol*. Ocak 2015;27(1):91-8.
31. Jordan CT, Cao L, Roberson EDO, Duan S, Helms CA, Nair RP, vd. Rare and Common Variants in CARD14, Encoding an Epidermal Regulator of NF-kappaB, in Psoriasis. *The American Journal of Human Genetics*. Mayıs 2012;90(5):796-808.
32. Jordan CT, Cao L, Roberson EDO, Pierson KC, Yang CF, Joyce CE, vd. PSORS2 Is Due to Mutations in CARD14. *The American Journal of Human Genetics*. Mayıs 2012;90(5):784-95.
33. Berki DM, Liu L, Choon SE, David Burden A, Griffiths CEM, Navarini AA, vd. Activating CARD14 Mutations Are Associated with Generalized Pustular Psoriasis but Rarely Account for Familial Recurrence in Psoriasis Vulgaris. *Journal of Investigative Dermatology*. Aralık 2015;135(12):2964-70.
34. de Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PLJM, Robarge J, Liao W, Dannhauser EN, vd. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet*. 25 Şubat 2009;41(2):211-5.
35. Zhang XJ, Huang W, Yang S, Sun LD, Zhang FY, Zhu QX, vd. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nat Genet*. 25 Şubat 2009;41(2):205-10.
36. Strange A, Capon F, Spencer CCA, Knight J, Weale ME, Allen MH, vd. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet*. Kasım 2010;42(11):985-90.

37. Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, vd. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet.* Şubat 2009;41(2):199-204.
38. Babaie F, Omraninava M, Gorabi AM, Khosrojerdi A, Aslani S, Yazdchi A, vd. Etiopathogenesis of Psoriasis from Genetic Perspective: An updated Review. *Curr Genomics.* 05 Temmuz 2022;23(3):163-74.
39. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *The Lancet.* Eylül 2015;386(9997):983-94.
40. Leung DY, Travers JB, Giorno R, Norris DA, Skinner R, Aelion J, vd. Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate psoriasis. *Journal of Clinical Investigation.* 01 Kasım 1995;96(5):2106-12.
41. Zhou S, Yao Z. Roles of Infection in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 23 Haziran 2022;23(13):6955.
42. Zhu H, Lou F, Yin Q, Gao Y, Sun Y, Bai J, vd. RIG-I antiviral signaling drives interleukin-23 production and psoriasis-like skin disease. *EMBO Mol Med.* 04 Mayıs 2017;9(5):589-604.
43. Yen YF, Jen IA, Chen M, Lan YC, Lee CY, Chuang PH, vd. HIV Infection Increases the Risk of Incident Psoriasis: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 15 Ağustos 2017;75(5):493-9.
44. Saxena VN, Dogra J. Long-term use of penicillin for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2005;15(5):359-62.
45. Simoes JF, Ribeiro J, Ferreira BR, Paiva S. The role of tonsillectomy in psoriasis treatment. *Case Reports.* 30 Ocak 2015: bcr2014206899.
46. Rachakonda TD, Dhillon JS, Florek AG, Armstrong AW. Effect of tonsillectomy on psoriasis: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* Şubat 2015;72(2):261-75.
47. Okada K, Matsushima Y, Mizutani K, Yamanaka K. The Role of Gut Microbiome in Psoriasis: Oral Administration of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus danieliae* Exacerbates Skin Inflammation of Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 07 Mayıs 2020;21(9):3303.
48. Yan D, Issa N, Afifi L, Jeon C, Chang HW, Liao W. The Role of the Skin and Gut Microbiome in Psoriatic Disease. *Curr Dermatol Rep.* 22 Haziran 2017;6(2):94-103.
49. Dika E, Varotti C, Bardazzi F, Maibach HI. Drug-induced psoriasis: an evidence-based overview and the introduction of psoriatic drug eruption probability score. *Cutan Ocul Toxicol.* 2006;25(1):1-11.

50. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1(3):159-65.
51. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckl).* 2017; 7:87-94.
52. Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol.* Aralık 1968;80(12):771-93.
53. Brown G, Wang E, Leon A, Huynh M, Wehner M, Matro R, vd. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol.* Şubat 2017;76(2):334-41.
54. Munera-Campos M, Balleca F, Carrascosa JM. Paradoxical Reactions to Biologic Therapy in Psoriasis: A Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr.* Kasım 2018;109(9):791-800.
55. Wolf R, Ruocco V. Triggered psoriasis. *Adv Exp Med Biol.* 1999; 455:221-5.
56. Potestio L, Battista T, Cacciapuoti S, Ruggiero A, Martora F, Fornaro L, vd. New Onset and Exacerbation of Psoriasis Following COVID-19 Vaccination: A Review of the Current Knowledge. *Biomedicines.* 03 Ağustos 2023;11(8).
57. Ruggiero A, Martora F, Picone V, Potestio L, Camela E, Battista T, vd. The impact of COVID-19 infection on patients with psoriasis treated with biologics: an Italian experience. *Clin Exp Dermatol.* 01 Aralık 2022;47(12):2280-2.
58. Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, Van Ranst M, Louis E, Segaert S, vd. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford).* Ekim 2010;49(10):1815-27.
59. Naldi L. Psoriasis and smoking: links and risks. *Psoriasis (Auckl).* 2016; 6:65-71.
60. Salihbegovic E, Kurtalic N, Omerk E. Smoking Cigarettes and Consuming Alcohol in Patients with Psoriasis. *Materia Socio Medica.* 2021;33(1):30.
61. Dai YX, Wang SC, Chou YJ, Chang YT, Chen TJ, Li CP, vd. Smoking, but not alcohol, is associated with risk of psoriasis in a Taiwanese population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol.* Mart 2019;80(3):727-34.
62. Wijayanti W, Hashfi AF, Wardhani IAP, Irawanto ME. The Role of Psychological Stress in Psoriasis: A Narrative Literature Review. *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research.* 30 Eylül 2022;6(13):2548-58.

63. Gisondi P, Geat D, Bellinato F, Spiazzi L, Danese E, Montagnana M, vd. Psychological Stress and Salivary Cortisol Levels in Patients with Plaque Psoriasis. *J Pers Med*. 23 Ekim 2021;11(11):1069.
64. Zhang X, Lei L, Jiang L, Fu C, Huang J, Hu Y, vd. Characteristics and pathogenesis of Koebner phenomenon. *Exp Dermatol*. 28 Nisan 2023;32(4):310-23.
65. Pavlov S, Dimitrova M. Koebner phenomenon caused by bloodletting and cupping therapy in a patient with psoriasis. *Scripta Scientifica Medica*. 27 Aralık 2019;51(3):32.
66. Barros G, Duran P, Vera I, Bermúdez V. Exploring the Links between Obesity and Psoriasis: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 06 Temmuz 2022;23(14).
67. Adachi A, Honda T. Regulatory Roles of Estrogens in Psoriasis. *J Clin Med*. 20 Ağustos 2022;11(16).
68. Murphy FR. Generalized Pustular Psoriasis. *Arch Dermatol*. 01 Ekim 1979;115(10):1215.
69. Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao A, vd. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord*. Haziran 2017;18(2):195-205.
70. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. Kasım 2015; 64:66-73.
71. Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol*. Aralık 2017; 49:1-8.
72. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 01 Ağustos 2014;4(8).
73. Wang A, Bai Y. Dendritic cells: The driver of psoriasis. *J Dermatol*. Şubat 2020;47(2):104-13.
74. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 23 Mart 2019;20(6):1475.
75. Morizane S, Gallo RL. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol*. Mart 2012;39(3):225-30.
76. Morizane S, Yamasaki K, Mühleisen B, Kotol PF, Murakami M, Aoyama Y, vd. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. *J Invest Dermatol*. Ocak 2012;132(1):135-43.

77. Takagi H, Arimura K, Uto T, Fukaya T, Nakamura T, Chojjookhuu N, vd. Plasmacytoid dendritic cells orchestrate TLR7-mediated innate and adaptive immunity for the initiation of autoimmune inflammation. *Sci Rep.* 14 Nisan 2016; 6:24477.
78. Kopfnagel V, Wagenknecht S, Harder J, Hofmann K, Kleine M, Buch A, vd. RNase 7 Strongly Promotes TLR9-Mediated DNA Sensing by Human Plasmacytoid Dendritic Cells. *J Invest Dermatol.* Nisan 2018;138(4):872-81.
79. Gregorio J, Meller S, Conrad C, Di Nardo A, Homey B, Lauerma A, vd. Plasmacytoid dendritic cells sense skin injury and promote wound healing through type I interferons. *J Exp Med.* 20 Aralık 2010;207(13):2921-30.
80. Lande R, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells: key players in the initiation and regulation of immune responses. *Ann N Y Acad Sci.* Ocak 2010; 1183:89-103.
81. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, vd. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med.* 04 Temmuz 2005;202(1):135-43.
82. Santini SM, Lapenta C, Donati S, Spadaro F, Belardelli F, Ferrantini M. Interferon- $\alpha$ -conditioned human monocytes combine a Th1-orienting attitude with the induction of autologous Th17 responses: role of IL-23 and IL-12. *PLoS One.* 28 Şubat 2011;6(2): e17364.
83. Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest.* Temmuz 1994;94(1):202-9.
84. Tohyama M, Yang L, Hanakawa Y, Dai X, Shirakata Y, Sayama K. IFN- $\alpha$  enhances IL-22 receptor expression in keratinocytes: a possible role in the development of psoriasis. *J Invest Dermatol.* Temmuz 2012;132(7):1933-5.
85. Matsuzaki G, Umemura M. Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: role of hematopoietic cell-derived and non-hematopoietic cell-derived interleukin-17s. *Microbiol Immunol.* Ocak 2018;62(1):1-13.
86. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol.* Ağustos 2009;9(8):556-67.
87. Harper EG, Guo C, Rizzo H, Lillis J V, Kurtz SE, Skorcheva I, vd. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol.* Eylül 2009;129(9):2175-83.

88. Terhorst D, Chelbi R, Wohn C, Malosse C, Tamoutounour S, Jorquera A, vd. Dynamics and Transcriptomics of Skin Dendritic Cells and Macrophages in an Imiquimod-Induced, Biphasic Mouse Model of Psoriasis. *J Immunol*. 15 Kasım 2015;195(10):4953-61.
89. Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, Bakker PM, Cormane RH. Immunocompetent cells in psoriasis. In situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch Dermatol Res*. 1983;275(3):181-9.
90. Martini E, Wikén M, Cheuk S, Gallais Sérézal I, Baharom F, Stähle M, vd. Dynamic Changes in Resident and Infiltrating Epidermal Dendritic Cells in Active and Resolved Psoriasis. *J Invest Dermatol*. Nisan 2017;137(4):865-73.
91. Eaton LH, Mellody KT, Pilkington SM, Dearman RJ, Kimber I, Griffiths CEM. Impaired Langerhans cell migration in psoriasis is due to an altered keratinocyte phenotype induced by interleukin-17. *Br J Dermatol*. Haziran 2018;178(6):1364-72.
92. Singh TP, Zhang HH, Borek I, Wolf P, Hedrick MN, Singh SP, vd. Monocyte-derived inflammatory Langerhans cells and dermal dendritic cells mediate psoriasis-like inflammation. *Nat Commun*. 16 Aralık 2016; 7:13581.
93. Liu J, Cao X. Regulatory dendritic cells in autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun*. Eylül 2015; 63:1-12.
94. Ganguly D, Haak S, Sisirak V, Reizis B. The role of dendritic cells in autoimmunity. *Nat Rev Immunol*. Ağustos 2013;13(8):566-77.
95. Auriemma M, Brzoska T, Klenner L, Kupas V, Goerge T, Voskort M, vd.  $\alpha$ -MSH-stimulated tolerogenic dendritic cells induce functional regulatory T cells and ameliorate ongoing skin inflammation. *J Invest Dermatol*. Temmuz 2012;132(7):1814-24.
96. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, vd. Dysfunctional blood and target tissue CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol*. 01 Ocak 2005;174(1):164-73.
97. Heidenreich R, Röcken M, Ghoreschi K. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. *Int J Exp Pathol*. Haziran 2009;90(3):232-48.
98. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet*. 03 Nisan 2021;397(10281):1301-15.
99. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis. *JAMA*. 19 Mayıs 2020;323(19):1945.

100. Rakkhit T, Panko JM, Christensen TE, Wong B, Nelson T, Papenfuss J, vd. Plaque thickness and morphology in psoriasis vulgaris associated with therapeutic response. *Br J Dermatol*. Mayıs 2009;160(5):1083-9.
101. Quimby SR, Markowitz H, Winkelmann RK. Antideoxyribonuclease B titers in psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 1980;60(6):485-90.
102. Rachakonda TD, Dhillon JS, Florek AG, Armstrong AW. Effect of tonsillectomy on psoriasis: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. Şubat 2015;72(2):261-75.
103. Dupire G, Droitcourt C, Hughes C, Le Cleach L. Antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 05 Mart 2019;3(3):CD011571.
104. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, Brodsky M, Atanelov Z, Farahnik B, vd. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2016; 6:93-104.
105. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Ekim 2018;32(10):1645-51.
106. Twelves S, Mostafa A, Dand N, Burri E, Farkas K, Wilson R, vd. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. *J Allergy Clin Immunol*. Mart 2019;143(3):1021-6.
107. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 09 Mart 2017;376(10):957-70.
108. Tom BDM, Chandran V, Farewell VT, Rosen CF, Gladman DD. Validation of the Toronto Psoriatic Arthritis Screen Version 2 (ToPAS 2). *J Rheumatol*. Mayıs 2015;42(5):841-6.
109. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. Haziran 2015;74(6):1045-50.
110. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55-78.
111. Gladman DD. Clinical Features and Diagnostic Considerations in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. Kasım 2015;41(4):569-79.
112. Gottlieb AB, Merola JF. Axial psoriatic arthritis: An update for dermatologists. *J Am Acad Dermatol*. Ocak 2021;84(1):92-101.
113. Augustin M, Reich K, Blome C, Schäfer I, Laass A, Radtke MA. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br J Dermatol*. Eylül 2010;163(3):580-5.



114. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol*. Temmuz 2007;57(1):1-27.
115. Love TJ, Gudjonsson JE, Valdimarsson H, Gudbjornsson B. Psoriatic arthritis and onycholysis results from the cross-sectional Reykjavik psoriatic arthritis study. *J Rheumatol*. Temmuz 2012;39(7):1441-4.
116. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. Mart 2005;64 Suppl 2: ii18-23; discussion ii24-5.
117. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):524-8.
118. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 21 Temmuz 2007;370(9583):263-71.
119. Gerdes S, Mrowietz U, Boehncke WH. Comorbidity in psoriasis. *Hautarzt*. Haziran 2016;67(6):438-44.
120. Lebwohl MG, Kavanaugh A, Armstrong AW, Van Voorhees AS. US Perspectives in the Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Patient and Physician Results from the Population-Based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) Survey. *Am J Clin Dermatol*. 01 Şubat 2016;17(1):87-97.
121. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbom A, vd. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004;19(3):225-30.
122. Paul C, Gourraud PA, Bronsard V, Prey S, Puzenat E, Aractingi S, vd. Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* . Nisan 2010 ;24 Suppl 2:2-9.
123. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with psoriasis area and severity index, psoriasis global assessment, and lattice system physician's global assessment. *J Am Acad Dermatol*. Ekim 2004;51(4):563-9.
124. Nast A, Schmitt J. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. Haziran 2013 ;68(6):1040-1.
125. Radtke MA, Reich K, Spehr C, Augustin M. Treatment goals in psoriasis routine care. *Arch Dermatol Res* 18 Temmuz 2015 307(5):445-9.
126. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, van der Walt J, Kimball AB, Barker J, vd. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the

- International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol*. Ocak 2020;82(1):117-22.
127. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, vd. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. Ocak 2011;303(1):1-10.
  128. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, vd. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. Nisan 2009;60(4):643-59.
  129. Elmets CA, Leonardi CL, Davis DMR, Gelfand JM, Lichten J, Mehta NN, vd. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol*. Nisan 2019;80(4):1073-113.
  130. Luger T, Seite S, Humbert P, Krutmann J, Triller R, Dréno B. Recommendations for adjunctive basic skin care in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2014;24(2):194-200.
  131. Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2008;26(4):380-6.
  132. Vávrová K, Hrabálek A, Mac-Mary S, Humbert P, Muret P. Ceramide analogue 14S24 selectively recovers perturbed human skin barrier. *Br J Dermatol*. Ekim 2007;157(4):704-12.
  133. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 19 Mayıs 2020;323(19):1945-60.
  134. Siegfried EC, Jaworski JC, Kaiser JD, Hebert AA. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatr*. 07 Haziran 2016; 16:75.
  135. Milde P. [Vitamin D and the skin: new aspects and perspectives]. *Hautarzt*. Kasım 1991;42(11):671-6.
  136. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, Granlund H, Erkkö P, Elg P, vd. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol*. Eylül 1998;111(3):396-8.
  137. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, Pariser D, Draelos Z, Gottlieb AB, vd. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: A double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol*. Kasım 2004 51(5):731-8.

138. Doelker L, Tran C, Gkomouzas A, Grand D, Sorg O, Saurat JH, vd. Production and clearance of cyclobutane dipyrimidine dimers in UV-irradiated skin pretreated with 1% pimecrolimus or 0.1% triamcinolone acetonide creams in normal and atopic patients. *Exp Dermatol*. Mayıs 2006;15(5):342-6.
139. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, vd. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(1):114-35.
140. Morita A. Current developments in phototherapy for psoriasis. *J Dermatol*. 01 Mart 2018;45(3):287-92.
141. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, vd. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):327-49
142. Mehta D, Lim HW. Ultraviolet B Phototherapy for Psoriasis: Review of Practical Guidelines. *Am J Clin Dermatol* . 01 Nisan 2016 17(2):125-33.
143. Ibbotson SH. A Perspective on the Use of NB-UVB Phototherapy vs. PUVA Photochemotherapy. *Front Med (Lausanne)*. 2018 [a.yer 03 Ekim 2023];5(JUL). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30013973/>
144. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, vd. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. Mart 2008;158(3):558-66.
145. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 01 Mayıs 2019;86(3):301-7.
146. Meehansan J, Ruchusatsawat K, Sindhupak W, Thorner PS, Wongpiyabovorn J. Effect of methotrexate on serum levels of IL-22 in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2011;21(4):501-4.
147. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, vd. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 1 - Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 01 Mayıs 2018;16(5):645-70.
148. Cheng H, Rademaker M. Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: utility of transient elastography. *Psoriasis (Auckl)*. Mayıs 2018 ;8:21-9.

149. West J, Ogston S, Foerster J. Safety and Efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A Meta-Analysis of Published Trials. *PLoS One*. 01 Mayıs 2016;11(5).
150. Baran W, Batycka-Baran A, Zychowska M, Bieniek A, Szepietowski JC. Folate supplementation reduces the side effects of methotrexate therapy for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(8):1015-21.
151. Aydin F, Canturk T, Senturk N, Turanli AY. Methotrexate and ciclosporin combination for the treatment of severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. Haziran 2006;31(4):520-4.
152. Morison WL, Momtaz K, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1982 ;6(1):46-51.
153. Zachariae C, Mørk NJ, Reunala T, Lorentzen H, Falk E, Karvonen SL, vd. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(5):495-501.
154. Jani M, Barton A, Warren RB, Griffiths CEM, Chinoy H. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. Şubat 2014;53(2):213-22.
155. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, vd. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 01 Aralık 2015;29(12):2277-94.
156. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, vd. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update- Short version part 1 - Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 01 Mayıs 2018;16(5):645-70.
157. Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S, Giannetti A, MacCarone M, Picardo M, vd. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(1).
158. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJD. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol*. Mayıs 2010;162(5):952-63.
159. Kelly JB, Foley P, Strober BE. Current and future oral systemic therapies for psoriasis. *Dermatol Clin*. 01 Ocak 2015;33(1):91-109.
160. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, vd. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23 Suppl 2:1-70.

161. Smith CH, Yiu ZZN, Bale T, Burden AD, Coates LC, Edwards W, vd. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br J Dermatol*. Ekim 2020;183(4):628-37.
162. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, vd. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 01 Nisan 2019 80(4):1029-72.
163. Chong BF, Wong HK. Immunobiologics in the treatment of psoriasis. *Clin Immunol*. Mayıs 2007;123(2):129-38.
164. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. Şubat 2008;117(2):244-79.
165. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):141-50.
166. Syed YY. Ixekizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 01 Şubat 2017 ;18(1):147-58.
167. Guttman-Yassky E, Krueger JG. IL-17C: A Unique Epithelial Cytokine with Potential for Targeting across the Spectrum of Atopic Dermatitis and Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 01 Temmuz 2018 ;138(7):1467-9.
168. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, vd. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Aralık 2013;27(12):1535-45.
169. Chiricozzi A, Antonioli L, Panduri S, Fornai M, Romanelli M, Blandizzi C. Risankizumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 02 Ocak 2019;19(1):1-8.
170. Amin M, Darji K, No DJ, Wu JJ. Review of phase III trial data on IL-23 inhibitors tildrakizumab and guselkumab for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 01 Ekim 2017;31(10):1627-32.
171. Gordon KB, Reich K, Crowley JJ, Korman NJ, Murphy FT, Poulin Y, vd. Disease activity and treatment efficacy using patient-level Psoriasis Area and Severity Index scores from tildrakizumab phase 3 clinical trials. *J Dermatolog Treat*. 2022 ;33(1):219-28.
172. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, vd. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol*. Eylül 2017;177(3):628-36.

173. Reich K, Leonardi C, Langley RG, Warren RB, Bachelez H, Romiti R, vd. Inflammatory bowel disease among patients with psoriasis treated with ixekizumab: A presentation of adjudicated data from an integrated database of 7 randomized controlled and uncontrolled trials. *J Am Acad Dermatol.* Mart 2017;76(3):441-448.e2.
174. Sandhu VK, Ighani A, Fleming P, Lynde CW. Biologic Treatment in Elderly Patients With Psoriasis: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* 2020;24(2):174-86.
175. 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.* Şubat 2018;19(1):1-13.
176. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, vd. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 17 Mayıs 2008;371(9625):1675-84.
177. Reich K, Menter A, Plotnick M, Guzzo C, Li S, Gottlieb AB. Consistency of Infliximab Response across Subgroups of Patients with Psoriasis: Integrated Results from Randomized Clinical Trials. *Psoriasis Forum.* 30 Haziran 2007;13'a(1):21-7.
178. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Focus on special populations and chronic infections. *J Am Acad Dermatol.* Ocak 2019;80(1):43-53.
179. Gordon K, Korman N, Frankel E, Wang H, Jahreis A, Zitnik R, vd. Efficacy of etanercept in an integrated multistudy database of patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* Mart 2006;54(3 Suppl 2): S101-11.
180. Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, Trost J, Riaz I Bin, Kurtzman DJB. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat.* Eylül 2018;29(6):569-78.
181. Tian F, Chen Z, Xu T. Efficacy and safety of tofacitinib for the treatment of chronic plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* Haziran 2019;47(6):2342-50.
182. Del Rosso JQ, Kircik L. Oral Apremilast for the Treatment of Plaque Psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol.* Eylül 2016;9(9):43-8.

183. e Silva CS, Moutinho CG da Vinha AF, Matos C. Trace Minerals in Human Health: Iron, Zinc, Copper, Manganese and Fluorine. İçinde 2019. Erişim adresi: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:209473017>
184. Vollmer DL, West VA, Lephart ED. Enhancing Skin Health: By Oral Administration of Natural Compounds and Minerals with Implications to the Dermal Microbiome. *Int J Mol Sci.* 07 Ekim 2018 ;19(10).
185. Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulin R. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *J Res Med Sci.* Şubat 2013;18(2):144-57.
186. Jackson MJ. Physiology of Zinc: General Aspects. İçinde 1989. s. 1-14.
187. Andreini C, Bertini I. A bioinformatics view of zinc enzymes. *J Inorg Biochem.* Haziran 2012; 111:150-6.
188. Berg JM, Shi Y. The galvanization of biology: a growing appreciation for the roles of zinc. *Science.* 23 Şubat 1996 ;271(5252):1081-5.
189. Ota E, Mori R, Middleton P, Tobe-Gai R, Mahomed K, Miyazaki C, vd. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 02 Şubat 2015 ;2015(2).
190. Inoue Y, Hasegawa S, Ban S, Yamada T, Date Y, Mizutani H, vd. ZIP2 protein, a zinc transporter, is associated with keratinocyte differentiation. *J Biol Chem.* 01 Ağustos 2014 ;289(31):21451-62.
191. Michaëlsson G, Ljunghall K, Danielson BG. Zinc in epidermis and dermis in healthy subjects. *Acta Derm Venereol.* 1980;60(4):295-9.
192. Gustafson GT. Heavy metals in rat mast cell granules. *Lab Invest.* Aralık 1967;17(6):588-98.
193. Wilson D, Varigos G, Ackland ML. Apoptosis may underlie the pathology of zinc-deficient skin. *Immunol Cell Biol.* Şubat 2006 ;84(1):28-37.
194. Chai F, Truong-Tran AQ, Evdokiou A, Young GP, Zalewski PD. Intracellular zinc depletion induces caspase activation and p21 Waf1/Cip1 cleavage in human epithelial cell lines. *J Infect Dis.* 2000 ;182 Suppl 1.
195. Bao B, Prasad AS, Beck FWJ, Snell D, Suneja A, Sarkar FH, vd. Zinc supplementation decreases oxidative stress, incidence of infection, and generation of inflammatory cytokines in sickle cell disease patients. *Transl Res.* 2008 ;152(2):67-80.
196. Hsu DJ, Daniel JC, Gerson SJ. Effect of zinc deficiency on keratins in buccal epithelium of rats. *Arch Oral Biol.* 1991 ;36(10):759-63.

197. Gueniche A, Viac J, Lizard G, Charveron M, Schmitt D. Protective effect of zinc on keratinocyte activation markers induced by interferon or nickel. *Acta Derm Venereol.* 1995;75(1):19-23.
198. Yamaoka J, Kume T, Akaike A, Miyachi Y. Suppressive effect of zinc ion on iNOS expression induced by interferon-gamma or tumor necrosis factor-alpha in murine keratinocytes. *J Dermatol Sci.* Mayıs 2000 ;23(1):27-35.
199. Chen Y, Cai J, Liu D, Liu S, Lei D, Zheng L, vd. Zinc-based metal organic framework with antibacterial and anti-inflammatory properties for promoting wound healing. *Regen Biomater.* 2022;9.
200. Liang Y, Liang Y, Zhang H, Guo B. Antibacterial biomaterials for skin wound dressing. *Asian J Pharm Sci.* 01 Mayıs 2022 ;17(3):353-84.
201. Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Isumura N. The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. *Physiol Rev.* 01 Temmuz 2015;95(3):749-84.
202. Eide DJ. Zinc transporters and the cellular trafficking of zinc. *Biochim Biophys Acta.* Temmuz 2006;1763(7):711-22.
203. Hoch E, Levy M, Hershinkel M, Sekler I. Elucidating the H<sup>+</sup> Coupled Zn<sup>2+</sup> Transport Mechanism of ZIP4; Implications in Acrodermatitis Enteropathica. *Int J Mol Sci.* 01 Şubat 2020;21(3).
204. Lin W, Chai J, Love J, Fu D. Selective electrodiffusion of zinc ions in a Zrt-, Irt-like protein, ZIPB. *J Biol Chem.* 10 Aralık 2010 ;285(50):39013-20.
205. Huang L, Tapaamorndech S. The SLC30 family of zinc transporters - a review of current understanding of their biological and pathophysiological roles. *Mol Aspects Med.* Nisan 2013 ;34(2-3):548-60.
206. Tapiero H, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology: Zinc and metallothioneins. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2003 ;57(9):399-411.
207. Palmiter RD, Findley SD. Cloning and functional characterization of a mammalian zinc transporter that confers resistance to zinc. *EMBO J.* 15 Şubat 1995 ;14(4):639-49.
208. Lichten LA, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation. *Annu Rev Nutr.* Ağustos 2009;29:153-76.
209. Cousins RJ, Liuzzi JP, Lichten LA. Mammalian zinc transport, trafficking, and signals. *J Biol Chem.* 25 Ağustos 2006 ;281(34):24085-9.
210. Chowanadisai W, Lönnerdal B, Kelleher SL. Identification of a mutation in SLC30A2 (ZnT-2) in women with low milk zinc concentration that results in



- transient neonatal zinc deficiency. *J Biol Chem.* 22 Aralık 2006 ;281(51):39699-707.
211. Piletz JE, Ganschow RE. Zinc deficiency in murine milk underlies expression of the lethal milk (lm) mutation. *Science.* 1978 ;199(4325):181-3.
  212. Palmiter RD, Cole TB, Quaife CJ, Findley SD. ZnT-3, a putative transporter of zinc into synaptic vesicles. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 10 Aralık 1996 ;93(25):14934-9.
  213. Bjorklund NL, Reese LC, Sadagoparamanujam VM, Ghirardi V, Woltjer RL, Tagliatalata G. Absence of amyloid  $\beta$  oligomers at the postsynapse and regulated synaptic Zn<sup>2+</sup> in cognitively intact aged individuals with Alzheimer's disease neuropathology. *Mol Neurodegener.* 28 Mayıs 2012 ;7(1).
  214. Kambe T, Narita H, Yamaguchi-Iwai Y, Hirose J, Amano T, Sugiura N, vd. Cloning and characterization of a novel mammalian zinc transporter, zinc transporter 5, abundantly expressed in pancreatic beta cells. *J Biol Chem.* 24 Mayıs 2002 ;277(21):19049-55.
  215. Kirschke CP, Huang L. ZnT7, a novel mammalian zinc transporter, accumulates zinc in the Golgi apparatus. *J Biol Chem.* 07 Şubat 2003 ;278(6):4096-102.
  216. Bosomworth HJ, Thornton JK, Coneyworth LJ, Ford D, Valentine RA. Efflux function, tissue-specific expression and intracellular trafficking of the Zn transporter ZnT10 indicate roles in adult Zn homeostasis. *Metallomics.* Ağustos 2012 ;4(8):771-9.
  217. Ogawa Y, Kinoshita M, Shimada S, Kawamura T. Zinc and Skin Disorders. *Nutrients.* 11 Şubat 2018 ;10(2).
  218. Bin BH, Bhin J, Kim NH, Lee SH, Jung HS, Seo J, vd. An Acrodermatitis Enteropathica-Associated Zn Transporter, ZIP4, Regulates Human Epidermal Homeostasis. *J Invest Dermatol.* 01 Nisan 2017 ;137(4):874-83.
  219. Bin BH, Bhin J, Takaishi M, Toyoshima KE, Kawamata S, Ito K, vd. Requirement of zinc transporter ZIP10 for epidermal development: Implication of the ZIP10-p63 axis in epithelial homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 14 Kasım 2017 ;114(46):12243-8.
  220. Kitamura H, Morikawa H, Kamon H, Iguchi M, Hojyo S, Fukada T, vd. Toll-like receptor-mediated regulation of zinc homeostasis influences dendritic cell function. *Nat Immunol.* Eylül 2006 ;7(9):971-7.
  221. Aydemir TB, Liuzzi JP, McClellan S, Cousins RJ. Zinc transporter ZIP8 (SLC39A8) and zinc influence IFN-gamma expression in activated human T cells. *J Leukoc Biol.* 28 Nisan 2009 ;86(2):337-48.

222. Bin BH, Fukada T, Hosaka T, Yamasaki S, Ohashi W, Hojyo S, vd. Biochemical characterization of human ZIP13 protein: a homo-dimerized zinc transporter involved in the spondylocheiro dysplastic Ehlers-Danlos syndrome. *J Biol Chem.* 18 Kasım 2011 ;286(46):40255-65.
223. Wei S, Zhang L, Zhou X, Du M, Jiang Z, Hausman GJ, vd. Emerging roles of zinc finger proteins in regulating adipogenesis. *Cell Mol Life Sci.* Aralık 2013 ;70(23):4569-84.
224. Kambe T, Narita H, Yamaguchi-Iwai Y, Hirose J, Amano T, Sugiura N, vd. Cloning and characterization of a novel mammalian zinc transporter, zinc transporter 5, abundantly expressed in pancreatic beta cells. *J Biol Chem.* 24 Mayıs 2002 ;277(21):19049-55.
225. Cragg RA, Christie GR, Phillips SR, Russi RM, Küry S, Mathers JC, vd. A novel zinc-regulated human zinc transporter, hZTL1, is localized to the enterocyte apical membrane. *J Biol Chem.* 21 Haziran 2002 ;277(25):22789-97.
226. McMahon RJ, Cousins RJ. Regulation of the zinc transporter ZnT-1 by dietary zinc. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 28 Nisan 1998 ;95(9):4841-6.
227. Ford D. Intestinal and placental zinc transport pathways. *Proc Nutr Soc.* Şubat 2004 ;63(1):21-9.
228. Fukunaka A, Suzuki T, Kurokawa Y, Yamazaki T, Fujiwara N, Ishihara K, vd. Demonstration and characterization of the heterodimerization of ZnT5 and ZnT6 in the early secretory pathway. *J Biol Chem.* 06 Kasım 2009 ;284(45):30798-806.
229. Huang L, Kirschke CP, Gitschier J. Functional characterization of a novel mammalian zinc transporter, ZnT6. *J Biol Chem.* 19 Temmuz 2002 ;277(29):26389-95.
230. Nishida K, Hasegawa A, Nakae S, Oboki K, Saito H, Yamasaki S, vd. Zinc transporter Znt5/Slc30a5 is required for the mast cell-mediated delayed-type allergic reaction but not the immediate-type reaction. *J Exp Med.* 08 Haziran 2009 ;206(6):1351-64.
231. Kabu K, Yamasaki S, Kamimura D, Ito Y, Hasegawa A, Sato E, vd. Zinc is required for Fc epsilon RI-mediated mast cell activation. *J Immunol.* 15 Temmuz 2006 ;177(2):1296-305.
232. Kitabayashi C, Fukada T, Kanamoto M, Ohashi W, Hojyo S, Atsumi T, vd. Zinc suppresses Th17 development via inhibition of STAT3 activation. *Int Immunol.* 09 Mart 2010 ;22(5):375-86.
233. Beach RS, Gershwin ME, Hurley LS. Growth and development in postnatally zinc-deprived mice. *J Nutr.* 1980 ;110(2):201-11.

234. Prasad AS. Clinical, endocrinological and biochemical effects of zinc deficiency. *Clin Endocrinol Metab.* 1985 ;14(3):567-89.
235. Kürý S, Dréno B, Bézieau S, Giraudet S, Kharfi M, Kamoun R, vd. Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet.* 2002 ;31(3):239-40.
236. Kasana S, Din J, Maret W. Genetic causes and gene–nutrient interactions in mammalian zinc deficiencies: acrodermatitis enteropathica and transient neonatal zinc deficiency as examples. *J Trace Elem Med Biol.* 01 Ocak 2015; 29:47-62.
237. Ricci G, Ferrari S, Calamelli E, Ricci L, Neri I, Patrizi A. Heterogeneity in the genetic alterations and in the clinical presentation of acrodermatitis enteropathica: Case report and review of the literature. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 01 Haziran 2016 ;29(2):274-9.
238. Kawamura T, Ogawa Y, Nakamura Y, Nakamizo S, Ohta Y, Nakano H, vd. Severe dermatitis with loss of epidermal Langerhans cells in human and mouse zinc deficiency. *J Clin Invest.* Şubat 2012 ;122(2):722-32.
239. Bin BH, Hojyo S, Ryong Lee T, Fukada T. Spondylocheiroadysplastic Ehlers-Danlos syndrome (SCD-EDS) and the mutant zinc transporter ZIP13. *Rare Dis.* Ocak 2014 ;2(1):e974982.
240. Ramoz N, Rueda LA, Bouadjar B, Montoya LS, Orth G, Favre M. Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. *Nat Genet.* 01 Aralık 2002 ;32(4):579-81.
241. Golan Y, Kambe T, Assaraf YG. The role of the zinc transporter SLC30A2/ZnT2 in transient neonatal zinc deficiency. *Metallomics.* 01 Ekim 2017 ;9(10):1352-66.
242. Glutsch V, Hamm H, Goebeler M. Zinc and skin: an update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019 ;17(6).
243. Kil MS, Kim CW, Kim SS. Analysis of serum zinc and copper concentrations in hair loss. *Ann Dermatol.* Kasım 2013 ;25(4):405-9.
244. Park H, Kim CW, Kim SS, Park CW. The therapeutic effect and the changed serum zinc level after zinc supplementation in alopecia areata patients who had a low serum zinc level. *Ann Dermatol.* 2009 ;21(2):142-6.
245. Searle T, Ali FR, Al-Niaimi F. Zinc in dermatology. *J Dermatolog Treat.* 2022 ;33(5):2455-8.
246. Knabel M, Mudaliar K. Histopathologic features of inverse psoriasis. *J Cutan Pathol.* 01 Mart 2022 ;49(3):246-51.
247. Tashiro T, Sawada Y. Psoriasis and Systemic Inflammatory Disorders. *Int J Mol Sci.* 18 Nisan 2022;23(8).

248. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W, vd. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 01 Aralık 2021 ;7(1).
249. Davidovici BB, Sattar N, Jörg PC, Puig L, Emery P, Barker JN, vd. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol*. Temmuz 2010;130(7):1785-96.
250. McCall KA, Huang C, Fierke CA. Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *J Nutr*. Mayıs 2000;130(5S Suppl):1437S-46S.
251. Coleman JE. Carbonic anhydrase: zinc and the mechanism of catalysis. *Ann N Y Acad Sci*. 1984;429:26-48.
252. Wu FY, Wu CW. Zinc in DNA replication and transcription. *Annu Rev Nutr*. 1987;7:251-72.
253. Lei L, Su J, Chen J, Chen W, Chen X, Peng C. Abnormal Serum Copper and Zinc Levels in Patients with Psoriasis: A Meta-Analysis. *Indian J Dermatol*. 2019;64(3):224-30.
254. McMILLAN EM, ROWE D. Plasma zinc in psoriasis: relation to surface area involvement. *Br J Dermatol*. 1983 ;108(3):301-5.
255. Zeng Q, Yin J, Fan F, Chen J, Zuo C, Xiang Y, vd. Decreased copper and zinc in sera of Chinese vitiligo patients: a meta-analysis. *J Dermatol*. 2014 ;41(3):245-51.
256. Wang GZ, Yu XJ, Xiao JG. Changes of serum level of zinc in children with psoriasis vulgaris. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Pifu Xingbingxue Zazhi*. 2004; 3:144-6.
257. Popov I, Lewin G. A deficient function of the antioxidative system of the organism as an aetiopathogenetic factor in psoriasis. *Med Hypotheses*. 1991 ;35(3):229-36.
258. Burrows NP, Turnbull AJ, Punchard NA, Thompson RP, Jones RR. A trial of oral zinc supplementation in psoriasis. *Cutis*. Ağustos 1994;54(2):117-8.
259. Nazıroğlu M, Yıldıız K, Tamtürk B, Erturan I, Flores-Arce M. Selenium and psoriasis. *Biol Trace Elem Res*. Aralık 2012 ;150(1-3):3-9.
260. Pan Z, Choi S, Ouadid-Ahidouch H, Yang JM, Beattie JH, Korichneva I. Zinc transporters and dysregulated channels in cancers. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 01 Ocak 2017;22(4):623-43.
261. Zhang T, Qi ST, Huang L, Ma XS, Ouyang YC, Hou Y, vd. Cyclin B3 controls anaphase onset independent of spindle assembly checkpoint in meiotic oocytes. *Cell Cycle*. 01 Ocak 2015 ;14(16):2648-54.

262. Tsuji T, Kurokawa Y, Chiche J, Pouysségur J, Sato H, Fukuzawa H, vd. Dissecting the Process of Activation of Cancer-promoting Zinc-requiring Ectoenzymes by Zinc Metalation Mediated by ZNT Transporters. *J Biol Chem.* 10 Şubat 2017;292(6):2159-73.
263. Yamasaki S, Sakata-Sogawa K, Hasegawa A, Suzuki T, Kabu K, Sato E, vd. Zinc is a novel intracellular second messenger. *J Cell Biol.* 21 Mayıs 2007 ;177(4):637-45.
264. Hirano T, Murakami M, Fukada T, Nishida K, Yamasaki S, Suzuki T. Roles of zinc and zinc signaling in immunity: zinc as an intracellular signaling molecule. *Adv Immunol.* 2008;97:149-76.
265. Truong-Tran AQ, Ho LH, Chai F, Zalewski PD. Cellular zinc fluxes and the regulation of apoptosis/gene-directed cell death. *J Nutr.* 2000;130(5S Suppl).
266. Bao B, Prasad AS, Beck FWJ, Godmere M. Zinc modulates mRNA levels of cytokines. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003 ;285(5).
267. Faruque MO, Khan MR, Rahman MM, Ahmed F. Relationship between smoking and antioxidant nutrient status. *British Journal of Nutrition.* 09 Nisan 1995;73(4):625-32.
268. Suarez-Varela MM, Llopis-González A, González Albert V, López-Izquierdo R, González-Manzano I, Cháves J, vd. Zinc and smoking habits in the setting of hypertension in a Spanish populations. *Hypertension Research.* 02 Şubat 2015;38(2):149-54.
269. Afridi HI, Kazi TG, Kazi NG, Jamali MK, Arain MB, Sirajuddin, vd. Evaluation of cadmium, lead, nickel and zinc status in biological samples of smokers and nonsmokers hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* Ocak 2010;24(1):34-43.