

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

**PSORİASİSLİ HASTALARDA ANTI-İNERLÖKİN TEDAVİ  
ÖNCESİ VE SONRASI lncRNA TINCR VE STAU-1 mRNA  
EKSPRESYONLARININ ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. SADRETTİN AKSOY**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. NİDA KAÇAR**

**DENİZLİ- 2021**

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

**PSORİASİSLİ HASTALARDA ANTI-İNERLÖKİN TEDAVİ  
ÖNCESİ VE SONRASI lncRNA TINCR VE STAU-1 mRNA  
EKSPRESYONLARININ ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. SADRETTİN AKSOY**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. NİDA KAÇAR**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 07/07/2020 tarih ve 13 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ- 2021**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesini paylaşan, tez dönemimde emeğini, desteğini, hoşgörüsünü ve sabrını esirgemeyen her zaman ilham almaya devam edeceğim değerli tez danışmanım Prof. Dr. Nida KAÇAR'a;

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübesiyle desteğini, hoşgörüsünü ve sabrını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Şeniz DUYGULU, Dr. Öğr. Üyesi Şule GÖKŞİN, Dr. Öğr. Üyesi Hülya CENK, Dr. Öğr. Üyesi Özge Sevil KASTARLI BAKAY'a;

Çalışmamda kullanılan parafine gömülü doku örneklerinin temini aşamasında yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Neşe DEMİRKAN'a;

Çalışmamın genetik testleri ve istatistik analizi aşamasında ve her türlü teknik desteği, nezaketi için Ayşen Buket ER URGANCI'ya;

Birlikte çalıştığımız, uzmanlık eğitimim boyunca dostluk ve arkadaşlıklarını esirgemeyen, çalışmalarımnda desteklerini gördüğüm asistan arkadaşlarıma, hemşire hanımlara, bölüm sekreteri ve temizlik personeline, iyi ve kötü günleri hep birlikte geçirdiğimiz tüm mesai arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemi sağlayan, emek harcayan ve tez çalışmamı yaparken olduğu gibi sürekli, koşulsuz sevgi ve destek veren canım annem Şerine AKSOY, babam Mehmet AKSOY'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sadrettin Aksoy

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR .....</b>	<b>IV</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>V</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR .....</b>	<b>VII</b>
<b>TABLolar DİZİNİ .....</b>	<b>IX</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>X</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>XII</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1 Psoriasis .....	3
2.1.1 Tanım ve Tarihçe .....	3
2.1.2 Epidemiyoloji ve Genetik .....	4
2.1.3 Patogenez .....	6
2.1.4 Tetikleyici Faktörler.....	9
2.1.5 Klinik Bulgular .....	10
2.1.5 Komplikasyonlar ve Eşlik Eden Komorbiditeler .....	15
2.1.5 Histopatoloji.....	16
2.1.6 Ayırıcı Tanı .....	17
2.1.7 Hastalık Şiddeti Tanımı ve Psoriasis Tedavisi.....	19
2.2 Kodlamayan RNA.....	30
2.2.1 Uzun Kodlamayan RNA .....	31
2.2.3 Psoriasis ile İlişkili Uzun Kodlamayan RNA'lar .....	34
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>39</b>
3.1 Araştırmanın Şekli .....	39
3.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer .....	39
3.3 Araştırmanın Evreni, Örnekleme.....	39
3.4 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	39
3.5 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri .....	39
3.6 Verilerin Toplanması .....	39
3.7 Dermatolojik Değerlendirme ve Testler.....	40
3.8 Etik Kurul Onayı.....	40
3.9 Hasta ve Kontrol Grubu Örnekleri.....	40
3.10 Total RNA İzolasyonu .....	41
3.10.1 Doku Örneklerinin Deparafinizasyon İşlemi .....	41

3.10.2 Total RNA İzolasyonu .....	41
3.11 Biyopsi Örneklerinden RNA İzolasyonu .....	42
3.12 CDNA Sentezi.....	43
3.13 Ekspresyon Analizi- Gerçek-Zamanlı Kantitatif PCR.....	45
3.14 Verilen İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	46
<b>BULGULAR .....</b>	<b>47</b>
<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>51</b>
<b>SONUÇLAR .....</b>	<b>63</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>65</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>74</b>
EK 1. Psoriasis Alan Şiddet İndeksi .....	74

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>BMI</b>	: Body mass index
<b>CCL</b>	: Kemokin ligand
<b>Covid-19</b>	: Koronavirüs hastalığı 2019
<b>CXCL</b>	: Kemokin ligand
<b>DC</b>	: Dentritik hücre
<b>DGD</b>	: Doktorun global değerlendirmesi
<b>DYKİ</b>	: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi
<b>EMA</b>	: Avrupa İlaç Ajansı
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>HIV</b>	: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijeni
<b>HLA-Cw6</b>	: HLA sınıf 1 antijeni
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>IL</b>	: interlökin
<b>IL-23</b>	: interlökin-23
<b>ILC</b>	: Doğal lenfoid hücreler
<b>İBH</b>	: İnflamatuar barsak hastalığı
<b>lncRNA</b>	: Uzun kodlamayan RNA
<b>MCP</b>	: Metakarpofalangial
<b>MED</b>	: Minimal eritematöz doz
<b>MHC</b>	: Major doku uygunluğu bileşeni
<b>miRNA</b>	: MikroRNA
<b>MÖ</b>	: Milattan önce
<b>MTX</b>	: Metotreksat
<b>ncRNA</b>	: Protein kodlamayan RNA
<b>PAŞİ</b>	: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi
<b>pDC</b>	: Plazmasitoid dentritik hücre
<b>PsA</b>	: Psoriatik artrit
<b>PSORS1</b>	: Psoriasis duyarlılık bölgeleri
<b>RA</b>	: Romatoid artrit
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit

<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>STAT</b>	: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü
<b>STAU-1</b>	: stau1
<b>TBC</b>	: Tüberküloz
<b>TGF-a</b>	: Dönüştürücü büyüme faktörü-a
<b>Th</b>	: T helper
<b>TINCR</b>	: Terminal farklılaşmayı indükleyen kodlama yapmayan RNA
<b>TLR</b>	: Toll benzeri reseptör
<b>TNF</b>	: Tümör nekrozis faktör
<b>UV</b>	: Ultraviyole
<b>PUVA</b>	: Psorolen ve ultraviyole A
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>VYA</b>	: Vücut yüzey alanı

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Püstüler psoriasis tipleri .....	12
<b>Tablo 2.</b> Genomik DNA eleminasyonu için hazırlanan reaksiyon karışımı.....	44
<b>Tablo 3.</b> cDNA sentezi için hazırlanan reaksiyon karışımı .....	44
<b>Tablo 4.</b> Real-Time PCR reaksiyon karışımı .....	45
<b>Tablo 5.</b> Tedaviye yanıt veren hastalarda STAU-1 ve TINCR Gen ekspresyonu kat değişimleri.....	47
<b>Tablo 6.</b> Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda STAU-1 ve TINCR Gen ekspresyonu kat değişimleri.....	48
<b>Tablo 7.</b> Antiinterlökin tedavilerine göre genlerin tedavi sonrası kat değişimleri ..	48
<b>Tablo 8.</b> Hastalık sürelerine göre tedaviye yanıt veren hastaların parafin doku örneklerinde ekspresyon kat değişimleri.....	49
<b>Tablo 9.</b> Hastalık sürelerine göre tedavi sonrası biyopsi örneklerinde ekspresyon kat değişimleri.....	49
<b>Tablo 10.</b> Tedaviye yanıt veren hastalarda hastalık süresine göre tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki hasta deri örneklerinde ekspresyon değişimleri.....	50
<b>Tablo 11.</b> Vücut Kitle indekslerine göre tedavi sonrası ekspresyon kat değişimleri.....	50



## ÖZET

### **Psoriasisli hastalarda anti-İnterlökin tedavi öncesi ve sonrası lncRNA TINCR ve STAU-1 mRNA ekspresyonlarının araştırılması**

Dr. Sadrettin Aksoy

Psoriasis, toplumun yaklaşık %3'ünü etkileyen, yatkın kişilerde; travma, enfeksiyonlar, ilaçlar gibi çeşitli tetikleyici çevresel faktörlerin rol oynadığı keskin sınırlı eritemli skuamlı plaklarla seyreden immün aracılı poligenik bir hastalıktır. Hastaların bir bölümünde psoriatik artrit, metabolik sendrom ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık eşlik etmektedir. Psoriasis patogenezini anlamaya yönelik yapılan çalışmalarda genetik faktörlerin psoriasisin klinik seyrinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bu yöndeki çalışmalardan bir kısmı protein kodlamayan ribonükleik asitler (RNA) üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri Dermatoloji Polikliniğine başvuran tanı amaçlı deri biyopsisi yapılmış ve biyopsi sonrası biyolojik ajan tedavisi başlanmış olan psoriasisli hastalar retrospektif olarak incelendi ve bu hastalardan biyopsi öncesi son 3 ay içerisinde sistemik tedavi, fototerapi ve son 1 ay içinde topikal tedavi almamış olanlar içerisinde halihazırda en az bir aydır biyolojik ajan tedavisi devam etmekte olan 23 psoriasisli hastadan (7 kadın/16 erkek) 4 mm punch deri biyopsisi yapıldı. Hem tedavi öncesi alınmış olan (parafine gömülü doku) hem de tedavi sonrası alınmış olan biyopsi örneklerinden uzun kodlamayan RNA (lncRNA) olan terminal farklılaşmayı indükleyen kodlama yapmayan RNA (TINCR) ve keratinosit farklılaşmasında beraber rol aldığı staufen1 (STAU-1) messenger RNA (mRNA) ekspresyon düzeyi araştırıldı. Kontrol grubunu plastik cerrahi operasyonu olan herhangi bir deri hastalığı bulunmayan 23 sağlıklı kontrole ait (11 kadın/12 erkek) parafine gömülü âtil deri örnekleri oluşturdu.

Tüm hastalarda STAU-1 gen ekspresyonu kontrol grubuna göre tedavi öncesi ve sonrası anlamlı derecede azalmış olarak saptandı. TINCR ekspresyonu tüm hastalarda kontrol gurubuna göre daha az olmakla beraber tedaviye yanıt vermeyen hasta gurubunda yaklaşık 2 kat arttığı saptandı. Hastalık sürelerine göre kontrol örneklere kıyasla tedavi öncesi ekspresyonlar karşılaştırıldığında STAU-1 ve TINCR ekspresyonlarının hastalık süresinden bağımsız olarak anlamlı derecede azaldığı

gözlendi. Tedaviye cevap veren hastaların vücut kitle indekslerine göre tedavi öncesi ve sonrası ekspresyon değişimleri karşılaştırıldığında, STAU-1 ekspresyonu ile vücut kitle indeksi (VKİ) doğru orantılı, TINCR ekspresyonu ile VKİ ters orantılı olarak bulundu. Çalışmamızın lncRNA'ların psoriasis biyolojisindeki potansiyel önemine ve tedaviye yanıt ile ilişkisine ışık tutacağı kanaatindeyiz. Elde ettiğimiz verilerin hastalık oluşumu ve tedaviye yanıt süreçlerinde genetik etkenin aydınlatılmasına yönelik çalışmalara katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: psoriasis, lncRNA, TINCR, STAU-1 mRNA

## SUMMARY

### **Investigation of lncRNA TINCR and STAU-1 mRNA expressions before and after anti-interleukin treatment in patients with psoriasis**

Dr. Sadrettin Aksoy

Psoriasis, affecting approximately 3% of the population, in susceptible individuals; It is an immune-mediated polygenic disease with sharply circumscribed erythematous scaly plaques in which various triggering environmental factors such as trauma, infections and drugs play a role. In a group of patients, psoriatic arthritis, metabolic syndrome and atherosclerotic cardiovascular disease are accompanied. In studies conducted to explain the pathogenesis of psoriasis, it has been shown that genetic factors play a role in the clinical course of psoriasis. Some of the studies in this direction have focused on non-protein-coding RNAs. In this study, patients with psoriasis who applied to Pamukkale University Hospitals Dermatology Outpatient Clinic for diagnostic skin biopsy and were treated with biological agents after biopsy were retrospectively analyzed. A 4 mm punch skin biopsy was performed from 23 psoriasis patients (7 females/16 males) who were currently under treatment with a biologic agent for at least one month, among those who did not receive systemic treatment, phototherapy and topical treatment in the last 3 months before the biopsy. The expression level of non-coding RNA that induces terminal differentiation (TINCR), which is long non-coding RNA (lncRNA), and STAU-1 messenger RNA (mRNA), which is involved in keratinocyte differentiation, was investigated from both pre-treatment (paraffin embedded tissue) and post-treatment biopsy samples. The control group consisted of paraffin-embedded inert skin samples of 23 healthy controls (11 females/12 males) who had plastic surgery and did not have any skin disease. STAU-1 gene expression was found to be significantly decreased in all patients before and after treatment compared to the control group. Although TINCR expression was lower in all patients compared to the control group, it was found to increase approximately 2 times in the patient group that did not respond to treatment. When the pre-treatment expressions were compared with the control samples according to the disease duration, it was observed that STAU-1 and TINCR expressions were significantly decreased regardless of the disease duration. The expression changes

before and after treatment were compared according to the body mass index (BMI) of the patients who responded to the treatment, STAU-1 expression was found to be directly proportional to BMI, and TINCR expression to BMI was found to be inversely proportional. We believe that our study will shed light on the potential importance of lncRNAs in the biology of psoriasis and its relationship with response to treatment. We think that the data we have obtained will contribute to the studies on the elucidation of the genetic factor in disease formation and treatment response processes.

Keywords: psoriasis, lncRNA, TINCR, STAU-1 mRNA

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis toplumda sık görülen immün aracılı inflamatuvar bir deri hastalığı olup, genetik, çevresel ve immün sistemle ilişkili birçok faktörden etkilenen kompleks bir hastalıktır.

Patogeneze yönelik yapılan genetik çalışmaların bir kısmı uzun kodlamayan ribonükleik asitler (RNA) (lncRNA) üzerine yoğunlaşmıştır. lncRNA 200 ve üzeri nükleotidden oluşan protein kodlamayan RNA türü olarak tanımlanmıştır. lncRNA'ların gen transkripsiyonu kontrolü, deoksiribonükleik asit (DNA) replikasyonu, RNA uç birleştirme (splicing), RNA sabitleme, protein modifikasyonu gibi birçok olayda rol aldığı gösterilmiştir.

Psoriasis hastalığında lncRNA'lar hakkında çok az şey bilinmekle beraber yapılan çalışmalarda lncRNA'ların epidermal gelişim, keratinosit farklılaşması, keratinositlerin gelişimi ve aktivasyonunda rol aldığı gösterilmiştir.

Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada psoriasisli hasta derisi ile normal deri biyopsi örneklerinde lncRNA bakılmış ve psoriasisli hastalarda lncRNA değeri daha yüksek bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada psoriasisli hastalara tedavi sonrası lncRNA profili tedavi öncesi lncRNA profili ile önemli oranda farklı ve normal deriye daha yakın olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada normal deriye göre psoriasisli hastalarda yaklaşık 1000 adet farklı lncRNA tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızın amacı psoriasisli hastalarda biyolojik tedavi öncesi ve sonrası alınan deri dokularında ve sağlıklı kontrollerin deri dokularında bir lncRNA olan terminal farklılaşmayı indükleyen kodlama yapmayan RNA (TINCR) ve keratinosit farklılaşmasında beraber rol aldığı staufen1 (STAU-1) messenger RNA (mRNA) ekspresyonunu analiz ederek psoriasis hastalığındaki rolleriyle ilgili bilgiler edinmektir. Çalışmamızın lncRNA'ların psoriasis biyolojisindeki potansiyel önemine ve tedaviye yanıt ile ilişkisine ışık tutacağı

kanaatindeyiz. Elde ettiğimiz veriler hastalık oluşumu ve tedaviye yanıt süreçlerinde genetik etkenin aydınlatılmasına yönelik çalışmalara katkı sağlayacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Psoriasis

#### 2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Psoriasis, yatkın kişilerde; travma, enfeksiyonlar, ilaçlar gibi çeşitli tetikleyici çevresel faktörlerin rol oynadığı immün aracılı poligenik bir hastalıktır (1). Karakteristik lezyonu keskin sınırlı eritemli skuamalı bir plaktır. Kendine özgü histopatolojik özellikleri vardır (2).

Hastaların bir bölümünde psoriatik artrit eşlik etmektedir. Ek olarak, orta ila şiddetli psoriasis olan hastalarda, metabolik sendrom ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için artmış bir rölatif risk vardır. Psoriasis ayrıca hastaların yaşam kalitesi üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir (2).

Hipokrat tarafından (milattan önce (MÖ) 460-377) kuru pullu döküntüler, "lopoi" başlığı altında guruplandırılmıştır. Bu grup psoriasis ve leprayı içermektedir. MÖ 129 ve 99 yılları arasında, "psora" kelimesi (deskuamativ durum anlamına gelen) ilk olarak Galen tarafından göz kapakları, gözlerin köşeleri ve skrotumun pullanması ile karakterize bir deri bozukluğunu tanımlamak için kullanıldı. O dönemde psoriasis olarak adlandırılmasına rağmen, bu hastalık muhtemelen bir tür egzama idi (2).

On dokuzuncu yüzyıla kadar psoriasis lepradan farklı bir antite olarak kabul edilmemiştir. Robert Willan (1809) psoriasisın doğru tanımını ilk veren kişi olmuştur. Hebra (1841'de) psoriasis hastalığının klinik özelliklerini lepradandan kesin olarak ayırmıştır. 1879'da Heinrich Koebner, deri yaralanması bölgelerinde psoriatik plakların gelişimini tanımlamıştır. Psoriasis, lezyonlardaki skuamaların parlak ve sedefi gümüş renginden dolayı toplumda sedef hastalığı olarak adlandırılmıştır (2).

## **2.1.2 Epidemiyoloji ve Genetik**

### **2.1.2.1 Epidemiyoloji**

Psoriasis toplumda sık görülen bir deri hastalığı olup nüfusun %1-3'ünü etkilemektedir (3). Yetişkinlerdeki yıllık insidansı %0,08 ile %0,23 arasında bildirilmiştir (4). Bu veriler plak tip psoriasis ile ilişkili olup diğer varyantlar tüm vakaların yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (4).

Görülme sıklığı, ülke ve etnik gruplara göre değişkenlik göstermektedir. Ekvatora olan mefese arttıkça ve ten rengi açıldıkça psoriasis daha yaygın görülmektedir. Yapılan çalışmalarda dünyada psoriasis en sık olarak bildirildiği bölge İskandinavya, ülke ise Norveçtir (4). Amerikalı yerlilerde nadiren bildirilmiş (4) ve latin Amerika yerlilerinde prevalansı %0 olarak bulunmuştur (4).

Her yaşta görülebilmekle beraber 16 ila 22 yaşları ve 57 ila 62 yaşları arasında olmak üzere insidansının pik yaptığı iki adet yaş aralığı vardır. Hastalık başlangıç yaşı hastaların %35'inde 20'den, %58'inde 30'dan öncedir. Aile öyküsü olanlarda daha erken yaşlarda görülebilir. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir (4).

Çocukluklarda psoriasis sıklığını bildiren az sayıda çalışma vardır. Michalek ve ark. yaptıkları sistematik derlemede prevalansı %0-1,37 arasında bildirmiştir (5).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Trabzon ilindeki psoriasis prevalansı erişkin nüfusta %1,1, kadınlarda prevalansı %1,2, erkeklerde ise %1 olarak saptanmıştır (5). Bolu'da yapılan çalışmada, psoriasis prevalansı %0,5 olarak saptanmıştır (5).

### **2.1.2.2 Genetik faktörler**

Serilere göre değişmekle beraber psoriasisli hastaların %35 ila %90'ı pozitif aile öyküsü bildirmiştir. Almanya'da yapılan bir araştırmaya göre, her iki ebeveynde de psoriasis hastalığı varsa çocuklarının psoriasisle yakalanma riski %41 iken, yalnızca bir ebeveyn etkilenmişse risk %14; sadece bir kardeşte hastalık varsa risk %6 olarak bildirilmiştir (2).



Psoriasis hastalarında yapılan bir derlemede, 141 monozigotik ikizden 82'si; 155 dizigotik ikizden sadece 31'inde psoriasis hastalığı görülmüştür (2). Monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere kıyasla iki ila üç kat artmış psoriasis riski vardır ve bu da genetik faktörlerin önemli olduğuna işaret etmektedir. Lezyonların dağılımı, şiddeti ve başlangıç yaşı monozigotik ikizlerde benzer iken, bu özellikler dizigotik ikizlerde farklılık göstermiştir. Bu gözlem sonucunda genetik faktörlerin psoriasisin klinik seyrinde de rol oynadığı ileri sürülmüştür (2).

İnsan lökosit antijenleri (HLA), hücre yüzeyinde bulunur ve karşılık gelen kromozomal bölge, major doku uygunluğu bileşeni (MHC) olarak adlandırılır. HLA sınıf I antijeni (HLA-Cw6), psoriasisin başlangıç yaşıyla güçlü bir şekilde bağlantılı bulunmuştur. Bir seride HLA-Cw6, erken başlangıçlı psoriasis olan hastaların %90'ında, geç başlangıçlı psoriasis olanların %50'sinde ve kontrol popülasyonunun yalnızca %7'sinde eksprese edilmiştir (2).

Erken başlangıçlı psoriasis, pozitif aile öyküsü ve HLA-Cw6 ekspresyonu olan hastalar tip I psoriasis, geç başlangıçlı psoriasis olan, aile öyküsü olmayan ve HLA-Cw6 ekspresyonu eksikliği olan hastalar tip II psoriasis olarak tanımlanabilmektedir (2).

Klasik genom çapında bağlantı analizi ile farklı kromozomal lokasyonlarda psoriasis duyarlılık bölgeleri (PSORS1–9) tanımlanmıştır (2). Bunlar arasında en önemli genetik bölge kromozom 6'nın kısa kolunda yerleşimli PSORS1 genidir. PSORS1 geni lokusunda HLA-Cw6 bulunmaktadır. Bu bölgenin psoriasis riskinin %50'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir.

Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarının kullanımı ile tümör nekrozis faktör (TNF), nükleer faktör kappa B, interferonlar (IFN) ve interlökin-23 (IL-23) / T helper (Th)17 hücrelerinin rol aldığı immünoloji ve sinyal yollarında önemli rollere sahip olan proteinleri kodlayan psoriasis yatkınlık genleri ortaya çıkarılmıştır (2). Bu genlerden bir bölümü deriye spesifik olup deri bariyeri oluşumunda rol alan genlerdir (LCE3B / 3C / 3D, KLF4). Bir bölümü doğal immunitede rol alan genler (IL-28RA, IFIH1, RNF114, ELMO1, DDX58, NOS2, REL, TNIP1, TNFAIP3, NFKBIA, FBXL19, CARD14, CARM1, UBE2L3, TRAF3IP3) olup bir bölümü doğal immunitede

ve kazanılmış immunité arayüzündeki genler (IL-12B, IL-23A, TYK2, HLA-C, ERAP1) ve bir bölümü de kazanılmış immunitede rol alan genlerdir (IL-23R, sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT)3, IRF4, RUNX3, TNFRSF9, TAGAP, ZMIZ1, SOCS1). MBD2 gibi bazı psoriasis yatkınlık genlerinin ise işlevi henüz bilinmemektedir (2). Bu çalışmalarda ayrıca HLA-Cw6 risk aleli ile sinerjik olarak etkileşime giren ve psoriasis ile ilişkili MHC sınıf I antijen işlemede yer alan aminopeptidazı kodlayan endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 tanımlanmıştır (2).

### 2.1.3 Patogenez

Psoriasisın patogenezi ile ilgili önceleri, keratinositlerin fonksiyon bozukluğuna bağlı geliştiği düşünölmüştür. Daha sonra yapılan araştırmalar sonucunda psoriasis immün aracılı bir hastalık olarak kabul edilmiştir (1).

Kazanılmış immunité açasından bakıldığında, eksojen mikrobiyal veya viral antijenler ile tetiklenme veya keratin gibi otoantijenler ile çapraz reaksiyon sonrası epidermis ve dermiste bulunan spesifik T hücresi alt grupları proliferé olmaktadır (1).

Epidermal T hücrelerinin sitotoksik T hücresi (CD8 +) iken, dermal infiltrat CD4 + ve CD8 + hücrelerini içerir. Bu hücrelerin çoğu, kutanöz lenfosit antijenini ve kemokin reseptör tip 4 gibi kemokin reseptörlerini eksprese eden hafıza T hücreleridir. Psoriatik T hücreleri üzerinde  $\alpha 1\beta 1$  integrinin (çok geç antijen 1) ekspresyonu, bu hücrelerin psoriatik epidermise girmesi ve psoriatik epitel oluşması için anahtardır (2).

Geleneksel olmayan T hücreleri, proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanması yoluyla patogeneze katkıda bulunur. Bunlar arasında doğal öldürücü T hücreleri, gama delta T hücreleri ve doğal lenfoid hücreler (ILC'ler) (2) bulunur.

Lezyonel deride artan sayıda dermal dentritik hücre (DC) vardır ve normal derideki DC'lere kıyasla T hücrelerini aktive etme kabiliyetleri artmıştır (2). Keratinosit kaynaklı DNA veya RNA ile antimikrobiyal peptit LL37'nin oluşturduğu kompleksler, toll benzeri reseptör 9 bağımlı mekanizma yoluyla plazmasitoid dentrik hücreler (pDC) tarafından IFN-a salımını tetikler. Bu durum hastanın kendi nükleik

asitlerine karşı toleransının ortadan kalkmasına yol açar ve psoriasisde inflamatuvar sürecin başlangıcını açıklar (2).

Psoriasisde, T helper alt grupları ve bunlardan salgılanan sitokinler belirgin şekilde rol alır (2). Th1 sitokinlerinden IFN- $\gamma$  ve IL-2'de artış gözlenirken anti-inflamatuvar sitokin IL-10 seviyesi azalır. Hayvan çalışmalarına ve lezyonel derideki ölçümlere dayanarak, IL-12, IL-15 ve IL-23'ün hastalığa katkıda bulunduğu söylenebilir. IL-23'ün (DC'ler tarafından üretilir) Th17 hücrelerini IL-17 ve IL-22'yi salmak üzere uyardığı düşünülmektedir; bu sitokinlerin uyumlu etkisi dermal inflamasyona ve keratinositlerin proliferasyonuna yol açar (2).

IFN- $\gamma$ , epidermis içinde aktive edilmiş T hücreleri ve NK T hücreleri tarafından salınır ve immun sistem ile ilgili çok sayıda genin ekspresyonunu yönlendiren STAT transkripsiyon faktör ailesini aktive eder. IFN- $\gamma$  ile aktive edilen yol, vazodilatasyon (indüklenebilir nitrik oksit sentaz indüksiyonu ile) ve T hücrelerinin birikmesine (çeşitli kemokinlerin ekspresyonu yoluyla) neden olur. Doğal bağışıklık sitokinleri IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$ , psoriatik deride artar. TNF- $\alpha$ , çok önemli bir sitokindir ve önemi, TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin terapötik etkinliği ile görülmüştür. Kemokinler, lökosit trafiğinde önemli mediatörlerdir ve çeşitli kemokinlerin ve aynı aileden reseptörlerinin psoriatik lezyonlardaki artışı kapsamlı bir şekilde gösterilmiştir. Kemokin ligand (CXCL)8'in nötrofiller tarafından sıklıkla öne çıkan infiltrasyona aracılık ettiği düşünülmektedir. Kemokin ligand (CCL)17, CCL20, CCL27 ve CXCL9–11, T hücrelerini psoriatik plağa çekmede rol oynar. PDC'yi çeken kemokin olan chemerin (kemerin), psoriatik deride artar ve pDC'lerin erken dönemde psoriatik lezyonlarda toplanmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (2).

Doğal immün yanıt açısından bakıldığında deride çeşitli hücre tipleri görev alır. Bunlar arasında DC'ler (miyeloid DC'ler ve pDC'ler), NK T hücreleri,  $\gamma\delta$ T hücreleri, ILC'ler, nötrofiller ve epidermal keratinositler bulunur. Keratinositler, antimikrobiyal aktiviteye sahip olan  $\beta$ -defensin-1 (hBD1) ve sekretuar lökosit proteaz inhibitörü eksprese eder. Ek olarak, keratinositler hBD2, katelisidin LL37 ve deri kaynaklı antilökoproteaz/elafin (2) gibi çok çeşitli diğer indüklenebilir antimikrobiyalleri eksprese etmek için uyarılabilir. Bu efektör moleküllere ek olarak, keratinositler Toll

benzeri reseptör (TLR)'leri eksprese eder ve IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-a gibi sinyal moleküllerini salgılar. İlginç bir şekilde, antimikrobiyal efektör protein hBD2'nin de kemokin reseptör 6 yoluyla kemotaktik aktiviteye sahip olduğu ve TLR4'e bağlandığı gösterilmiştir. Bu proteinlerin çoğu lezyonel psoriatik deride yüksek oranda eksprese edilir, inflamatuvar sürecin başlatılması veya kontrolünde yer alırlar.

Psoriasis patogeneğinde, keratinositlerin çarpıcı biçimde artan çoğalma oranı da hesaba katmalıdır. Lezyonel deride bulunan sitokinler ve kemokinler çoğunlukla keratinositler için mitojenik olmamakla birlikte bu durum değişebilmektedir, örneğin önemli bir Th1 sitokini olan IFN- $\gamma$ 'nın kendisi antiproliferatiftir, ancak lezyon kaynaklı T hücre klonlarında kritik bir faktöre dönüşüp keratinosit kök hücre proliferasyonunu tetikleyebilir (2).

Psoriatik plaklardaki keratinositler sinyal dönüştürücü ve STAT3 eksprese eder. Transgenik bir hayvan modelinde, STAT3'ün epidermal ekspresyonunun (T hücreleri ile iş birliği içinde) farelerde psoriasis benzer lezyonları indüklediği bulunmuştur (2). STAT3, IL-22'nin yanı sıra IL-6, IL-20 ve IFN- $\gamma$  gibi çeşitli sitokinler tarafından aktive edildiğinden, psoriatik lezyonun gelişiminde keratinosit aktivasyonu ve immün hücreler arasındaki bağlantıyı temsil edebilir. STAT3, psoriasis ile ilgili bir dizi genin up-regülasyonunu indükler; hücre içi adezyon molekülü olan ICAM-1 ve dönüştürücü büyüme faktörü-a (TGF-a) bunlardan önemli olan iki tanesi olup, TGF-a'nın otokrin döngü yoluyla keratinositlerin çoğalmasını uyardığı gösterilmiştir (2).

Nötrofiller tipik olarak aktif lezyonlarda ve genişleyen plakların kenarında belirgindir, ancak T hücrelerinin aksine lezyonel derinin değişmez unsuru değildir. Aktive olmuş nötrofiller patogeneze katkıda bulunabilirler fakat psoriasisın primer nedeni olarak kabul edilmezler (2).

Psoriasis plaklarında belirgin anjiyogenez görülür. Vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) ekspresyonu artmıştır (2). Fare modellerinde anti-VEGF tedavisinin, psoriatik inflamasyonun azalmasına yol açtığı gösterilmiştir (2).

#### 2.1.4 Tetikleyici Faktörler

En başta gelen tetikleyici faktör travmadır. Koebner fenomeni, psoriasisin deri yaralanmasıyla lokal olarak tetiklenebilen jeneralize bir deri hastalığı olduğuna işaret eder. Psoriatik lezyonlar aynı zamanda diğer deri yaralanması formları, örn. güneş yanığı, morbiliform ilaç döküntüsü, viral exanthem sonrası oluşabilir. Travma ile deri lezyonlarının oluşumu arasındaki süre genellikle 2-6 haftadır (2).

Enfeksiyonlar, özellikle bakteriyel enfeksiyonlar psoriasis tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir. Psoriatik hastaların %45 kadarında tetikleyici enfeksiyonlar gözlenmiştir. Streptokok enfeksiyonları, özellikle farenjit en yaygın tetikleyici enfeksiyonlardır (2). İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) enfeksiyonunun da psoriasis şiddetlendirdiği gösterilmiştir (2).

Hipokalseminin, jeneralize püstüler psoriasis için tetikleyici bir faktör olduğu bildirilmiştir. Aktif vitamin D3 analogları psoriasis tedavisinde kullanılmakla beraber, anormal D3 vitamini düzeylerinin psoriasis neden olduğu gösterilememiştir. Hamilelik, hastalık aktivitesini değiştirebilir, örn. bir serideki hastaların %50'sinde iyileşme bildirilmiş olmakla birlikte, hamilelerde bazen hipokalsemi ile ilişkili olarak impetigo herpetiformis olarak da adlandırılan püstüler psoriasis gelişebilir (2).

Psikojenik stres, psöriaste iyi bilinen sistemik bir tetikleyici faktördür (2). Psoriasisli hastalarda strese nöroendokrin yanıt değişkenlik göstermekte olup, stresli olayların kronik enflamatuar hastalıklarda farklı fizyolojik sonuçlara sahip olabileceğini ve muhtemelen hastalık durumunu olumsuz yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir (2). Stres, hastalığın ilk bulgularının oluşması ve önceden var olan hastalığının alevlenmesiyle ilişkili bulunmuştur (2).

Lityum, IFN, B-blokerler ve antimalaryaller başta olmak üzere çeşitli ilaçlar hastalığı başlatmakla suçlanmıştır. İlaçlar önceden varolan hastalığı şiddetlendirebilir veya yatkın kişilerde hastalığın ortaya çıkışını hızlandırabilirler. Sistemik kortikosteroidlerin hızlı kesilmesi psöriaste alevlenmelerine neden olabilir (2).

Obezite, artan alkol tüketimi ve sigara kullanımı, psoriasis ile ilişkilendirilmiştir. Bir analizde, sigaranın psoriasis başlangıcında rolü olduğu görülürken, obezite psoriasisın bir sonucu gibi görülmüş. Bununla birlikte, diğer çalışmalar, kilo alımının genellikle hastalığı tetiklediğini ileri sürmüştür. Sigarayı bırakan veya kilo veren bireylerden oluşan bir popülasyonda yapılan bazı çalışmalar, psoriasis prevalansının gerilediğini göstermiştir (2).

Psoriasisde deri mikrobiyomunu değerlendiren sınırlı sayıda çalışma lezyonel deride propionibakterium yoğunluğunun azaldığını ve streptokok yoğunluğunun arttığını göstermektedir. Psoriasisli bireylerin derilerinin fungal mikrobiyomuyla ilgili *Malassezia* türlerinin azaldığı ve *Malassezia* alttiplerinin dağılımının değiştiği yönündedir (6). Psoriasis ve psoriatik artrit (PsA) hastalarının barsak mikrobiyotasına yönelik araştırmalarda ise, hastaların kontrollerden daha az sayıda aktinobakteri taşıdıkları ve bakteri sayısı ile Psoriasis Alan Şiddet İndeksi'nin (PAŞİ) ters korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Barsak bakterilerinin açığa çıkardıkları, immün sistemi düzenleyen metabolitlerin, disbiyozis durumunda yeterince oluşamamasının immün toleransın bozulmasına ve inflamatuvar hastalık oluşumuna yatkınlığa yol açabileceği ileri sürülmektedir (6).

### **2.1.5 Klinik Bulgular**

Psoriasisın klasik lezyonu, beyaz pullu yüzeyle sahip, sınırları keskin, deriden kabarık, kırmızı bir plaktır. Lezyonların boyutları papüllerden vücudun geniş alanlarını kaplayan plaklara kadar değişebilir (6).

Yüzeyel skuam kürete edilmeye başlandığında görüntü katılaşmış bir mum damlasının sert bir yüzeyden kazınmasını andırdığından mum lekesi belirtisi olarak adlandırılır. Sonrasında bütün olarak çıkan ince, yarı saydam, nemli bir yüzey membranı görülür (son tabaka bulgusu). Küretaja devam edildiğinde toplu iğne başı büyüklüğünde kanama odakları oluşur. Auspitz bulgusu denilen bu durum papiller dermisteki uzamış kapillerlere ek olarak suprapapiller incelmanın klinik göstergesidir (7).

Koebner fenomeni lezyonsuz deride psoriasisın travmatik indüksiyonudur; hastalık alevlenmeleri sırasında daha sık ortaya çıkar, hep ya da hiç fenomenidir (yani psoriasis bir yaralanma bölgesinde meydana gelirse, tüm yaralanma bölgelerinde meydana gelecektir). Bazı psoriatik lezyonları çevreleyen hipopigmente bir halka (Woronoff halkası) ara sıra görülebilir ve genellikle tedaviyle ilişkilendirilir (en yaygın fototerapi veya topikal kortikosteroid tedavisi sonrası) (7).

Psoriasis, simetrik bir erüpsiyon olma eğilimindedir. Bununla birlikte, tek taraflı tutulum da meydana gelebilir. Psoriatik fenotip, aynı hastada bile değişen bir hastalık ekspresyon spektrumu sunabilir (7).

Psoriasis vulgaris (plak tip psoriasis), hastaların yaklaşık %90'ında görülen en yaygın psoriasis formudur. Kırmızı, skuamlı, simetrik olarak dağılmış plaklar karakteristik olarak ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde lokalizedir; özellikle dirsekler ve dizlerde ayrıca kafa derisi boyunca, alt lumbosakral, kalçalar ve genital bölgede tutulum görülür. Diğer sık tutulum alanları umbilikus ve intergluteal bölgedir. Tutulum yüzeyinin yaygınlığı hastadan hastaya değişir. Plak tip psoriasisın diğer klinik varyantları, lezyonların morfolojisine, özellikle de kalın hiperkeratoz ile ilişkisine bağlı olarak tarif edilmiştir. Rupioid psoriasis, koni şeklindeki lezyonları ifade eder. Nadiren kullanılan bir terim olan ostraseöz psoriasis, istiridye kabuğuna benzeyen halka benzeri, hiperkeratotik iç bükey bir lezyonu ifade eder. Son olarak, elefantın psoriasis, genellikle alt ekstremitelerde kalın skuamlı, büyük plaklarla karakterize nadir bir formdur (7).

Guttat psoriasis (Latince gutta, “damla” anlamına gelir) gövde üst taraf ve proksimal ekstremitelerde küçük (0,5-1,5 cm çapında) papüller ile karakterizedir. Tipik olarak erken yaşta ortaya çıkar ve bu nedenle sıklıkla genç yetişkinlerde görülür. Bu psoriasis formu, HLA-Cw6, ile en güçlü ilişkiye sahip psoriasis tipidir ve streptokokal boğaz enfeksiyonu sıklıkla guttat psoriasisın başlangıç veya alevlenmesinden önce gelir veya eşlik eder (2).

Küçük plak tipi psoriasis klinik olarak guttat psoriasisine benzer, ancak daha yaşlı hastalarda başlaması, kronik seyretmesi, daha kalın, daha skuamlı ve biraz daha büyük

lezyonlara (tipik olarak 1-2 cm) sahip olmasıyla ayırt edilebilir. Kore ve diğer Asya ülkelerinde yetişkinlerde yaygın görülen bir psoriasis tipidir (2).

Lezyonların koltuk altı, genitokrural bölge ve boyun gibi geniş deri kıvrımlarında lokalize olduğu form inverse psoriasisidir. Skuam genellikle minimaldir ve parlak, keskin sınırlı eritem mevcuttur (7).

Psoriatik eritrodermi yüz, gövde, ekstremiteler, eller, ayaklar ve tırnaklar dahil tüm deri bölgelerini etkiler. Psoriasisın tüm semptomları mevcut olmasına rağmen, eritem en belirgin özelliğdir ve kalın, yapışkan, beyaz skuam yerine yüzeysel skuam vardır. Eritrodermik psoriasis olan hastalar yaygın vazodilatasyon nedeniyle aşırı ısı kaybederler ve hipotermiye girebilirler. Vazodilatasyon ve kan damarlarından dokulara protein kaybına sekonder olarak alt ekstremitelerde ödeme yaygındır. Yüksek debili kalp yetmezliği ve bozulmuş karaciğer ve böbrek fonksiyonu da meydana gelebilir. Psoriatik eritrodermiyi diğer eritrodermi nedenlerinden ayırmak bazen zor olabilir (7).

Püstüller Psoriasis nadir görülen bir psoriasis formudur. Tutulum alanı ve yerine göre çeşitli tipleri vardır (2) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Püstüller psoriasis tipleri

<b>Püstüller Psoriasis Formu</b>	<b>Özellikleri</b>
<b>Jeneralize Püstüller Psoriasis:</b> Nötrofil infiltrasyonu histolojik tabloya hakimdir. Hamilelik sırasında oluştuğunda impetigo herpetiformis olarak da adlandırılır. Jeneralize püstüller psoriasisın dört farklı formu görülebilir.	<b>Von Zumbusch formu:</b> Akut başlangıçlıdır. Deri ağrılıdır, ateş yüksekliği ve halsizlik eşlik eder. <b>Anüler formu:</b> Eritemli, skuamlı, kenarında püstüller oluşan anüler lezyonlarla karakterizedir. <b>Egzantematik formu:</b> Aniden ortaya çıkan ve birkaç gün içinde kaybolan, küçük püstüllerden oluşan bir erüpsiyonudur. Genellikle bir



	<p>enfeksiyonu veya bazı ilaçları örn. Lityum takiben oluşur. Sistemik semptomlar genellikle oluşmaz.</p> <p><b>Lokalize formu:</b> Mevcut psoriatik plakların içinde veya kenarında püstüller görülür.</p>
<b>Palmoplantar püstüloz</b>	<p>Palmoplantar deride sarı-kahverengi maküllerle karışmış “steril” püstüller ile karakterizedir. Hastalığın seyri kroniktir. Palmoplantar püstüloz, sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteitten oluşan SAPHO sendromu ile ilişkilidir.</p>
<b>Hallopeau Akrodermatit Kontinuası</b>	<p>Nadir görülen steril, püstüler döküntüdür. Tipik olarak el ve ayak parmaklarının distal falankslarını tutar. Tırnak kaybı yaygındır. Zamanla, alttaki yumuşak dokuların sklerozu ve distal falankslarda osteoliz meydana gelebilir. Orta yaşlı kadınlarda daha yaygındır.</p>

Bir diğer psoriasis formu olan bebek bezi psoriasisı genellikle bebeklerde 3 ila 6 ay arasında başlar. İlk olarak bebek bezi alanlarında, gövdede bazen ekstremitelerde de oluşan küçük kırmızı papüller birkaç gün sonra birleşik kırmızı bir alan oluşturur. Bu papüller tipik psoriasis skuamına sahiptir. Yüzde ayrıca eritematöz, skuamlı erüpsiyon görülebilir. Diğer psoriasis türlerinden farklı olarak, erüpsiyon tedaviye hızlı yanıt verir ve 1 yaşından sonra kaybolma eğilimindedir (7).

Lineer psoriasis oldukça nadir görülür. Psoriatik lezyonlar, en sık ekstremitelerde lineer lezyon olarak ortaya çıkar, bazen gövdedeki bir dermatom ile de sınırlı olabilir (7).

Psoriasisde tırnak değişiklikleri sıktır, hastaların yaklaşık %40'ında görülür, izole tırnak tutulumu nadirdir (7). Tırnak tutulumu sıklığı yaşla, hastalığın süresi, yaygınlığı ve PsA varlığıyla artar.

Proksimal tırnak matriksi, tırnak plağının dorsal (yüzeyel) kısmını oluşturur ve bu bölgenin psoriatik tutulumu, kusurlu keratinizasyona neden olup pitting ile sonuçlanır. Pitting, psoriasisin en sık özelliklerinden biridir ve el parmaklarını ayak parmaklardan daha sık tutar. Pittingde lezyonların boyutu 0,5 ila 2,0 mm arasında değişir ve tekli veya çoklu olabilir. Tırnak matrisinde tutulum sonucu tırnak plağının deformitesine (oniko-distrofi) bağlı diğerdeğişiklikler lökonişi, ufalanan tırnak ve lunulada kırmızı noktalar oluşmasıdır. Onikodistrofi, PsA ile diğer tırnak değişikliklerinden daha güçlü bir ilişkiye sahiptir. Yağ damlası ve Salmon yamaları tırnak plağının altından distale hiponişyuma doğru uzanan, psoriasiform hiperplazi, parakeratoz, mikrovasküler değişiklikler ve nötrofillerin tırnak yatağında toplanmasından kaynaklanan yarı saydam, sarı-kırmızı renk değişimleridir. Alopesi areata ve diğer bozukluklarda da görülen pittingin aksine, yağ lekesinin neredeyse psoriasisde özgün olduğu düşünülmektedir. Splinter hemoraji, psoriatik tırnak yatağının ince suprapapiller plakasının altındaki kılcal kanamadan kaynaklanır. Subungual hiperkeratoz, tırnak yatağının hiperkeratozundan kaynaklanır ve onikoliz eşlik eder. Anonişi püstüleri psoriasis formlarında görülebilir (7).

Alopesi psoriasisde yaygın değildir; bununla birlikte psoriasis hastalarında hem skatrizan hem de skar oluşturmeyen formları bildirilmiştir (7).

Psoriasisin nonkutanöz bulguları arasında olan coğrafik dil, filiform papilla kaybıyla sonuçlanan idiyopatik inflamatuvar bir bozukluktur. Genellikle bir haritayı andıran, serpijinöz sınırları olan asemptomatik eritemli yamalar olarak ortaya çıkar (7).

Psoriatik artrit, psoriasisli olan hastaların %5-30'unda görülür. Psoriatik artrit görülen psoriasis hastalarının az bir kısmında (%10-15) psoriatik artrit semptomları deri tutulumundan önce ortaya çıkar. Psoriatik artrit, nispeten şiddetli psoriasisli olan hastalar arasında daha yaygındır. Artritin daha şiddetli seyretme ihtimali için risk faktörleri; erken yaşta ilk başvuru, kadın cinsiyet, poliartiküler tutulum, genetik yatkınlık ve erken dönemde hastalığın radyografik belirtilerinin oluşması şeklindedir.

Psoriatik artritin beş tipi vardır (2). Mono ve asimetrik tipinde, ellerin ve ayakların distal interfalangeal (DIP) ve proksimal interfalangeal (PIP) eklemlerinin inflamasyonu görülür. PIP veya aynı parmağın hem DIP hem de PIP eklemlerinin tutulması, "sosis" parmak görünümüne neden olabilir. Metakarpofalangeal (MCP) eklem tutulumu görülmez (romatoid artritin (RA) aksine). Daha büyük eklemlerin tutulumu eşlik edebilir. Distal interfalangeal eklem artrit tipinde DIP eklemi tutulur. Klasik ancak nadir görülen bir tiptir. Fleksiyon kontürü oluşabilir. RA benzeri tutulum gösteren tipinde RA'dan klinik ayrımı zordur, küçük ve orta büyüklükteki eklemleri, özellikle PIP, MCP, bilek, ayak bileği ve dirsekleri tutan simetrik poliartrit şeklindedir. Çoğu hasta romatoid faktör (RF) negatiftir. Arthritis mutilans psoriatik artritin en az görülen tipidir. Eklemlerin tahrip olmasına ve kalıcı deformiteye neden olan şiddetli, hızlı ilerleyen eklem inflamasyonu görülür. Osteoliz ve teleskop fenomeni nedeniyle parmaklar daha kısa, daha geniş ve daha yumuşak hale gelir. Spondilit ve sakroileit tipinde; spondilit, ankilozan spondilite görülene benzerdir. Aksiyel artritin yanı sıra dizler ve sakroiliak eklemler de tutulur. Hastalar genellikle HLA-B27 pozitifdir ve ilişkili inflamatuvar bağırsak hastalığı ve / veya üveit eşlik edebilir (2).

Psoriatik artritli hastalarda juksta-artiküler tendonlarda tutulum (tendinit) ve kemiğe girdikleri bölgelerde tutulum (entezit) ve parmaklarda şişme (daktilit) görülebilir. Psoriasisli hastalarda tırnak tutulumu, eşlik eden psoriatik artrit için güçlü bir prediktördür (2). Psoriatik artritin erken teşhisi önemlidir, çünkü hastalığın ilerlemesi sıklıkla işlev kaybına ve geri dönüşü olmayan eklem yıkımına neden olur.

### **2.1.5 Komplikasyonlar ve Eşlik Eden Komorbiditeler**

Psoriasisli hastalarda, özellikle şiddetli ve uzun süreli hastalığı olanlarda, kardiyovasküler olaylar kaynaklı morbidite ve mortalite artmıştır (7). Miyokard

enfarktüsü riski özellikle şiddetli psoriasis olan genç hastalarda artmıştır (7) ve 18F-florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi ile tespit edildiği üzere vasküler inflamasyon, deri tutulumunun boyutu ile doğrudan ilişkilidir (7). Yakın zamanda Almanya’da 1,3 milyon kişide yapılan bir çalışmada, psoriasis hastalarında metabolik sendrom 2,9 kat daha sık görülmüştür, en yaygın tanılar hipertansiyon (psoriasisde %35,6 / kontrol gurubunda %20,6) ve hiperlipidemi olmuştur (%29,9 / %17,1) (7). Psoriasis hastalarında ayrıca RA, hodgkin lenfoma ve kutanöz T hücreli lenfoma riskinin arttığı gösterilmiştir (7).

Nonalkolik steatohepatit psoriasisde daha sık görülür. Psoriasisli 142 yetişkin üzerinde yapılan bir çalışmada nonalkolik steatohepatit %59 oranında tespit edilmiş; obezite, hiperlipidemi, metabolik sendrom, aspartat aminotransferaz alanin aminotransferaz oranı > 1 olması ve psoriatik artrit varlığı ile korelasyon göstermiştir (2).

Psoriasisin crohn hastalığı, ülseratif kolit ve sakroiliit ve HLA-B27 pozitifliği ile ilişkisi gösterilmiştir (2). Son olarak, popülasyon temelli bir kohort çalışmasında, psoriasis ve böbrek hastalığı arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür (2).

### ***2.1.5.1 Psikososyal Sonuçlar***

Psoriasis beraberinde duygusal ve psikososyal zorluklar getirir. Duygusal zorluklar görünüşten kaynaklanan endişelerden doğar ve bu da özgüven azalması, sosyal reddedilme, suçluluk, utanç, cinsel sorunlar ve mesleki yetinin bozulmasıyla sonuçlanır (7). Psikolojik yönleri hastalığın seyrini değiştirebilir; özellikle damgalanmış hissetmek tedaviye uyumsuzluğa ve hastalık şiddetinin artmasına neden olabilir. Psikolojik stres, depresyon ve anksiyeteye yol açabilir. Hastalarda intihar düşüncesi ve depresyon prevalansı, diğer tıbbi sorunları olan kişiler ve genel popülasyona oranla daha yüksektir (7).

### **2.1.5 Histopatoloji**

Erken evredeki lezyonlarda vazodilatasyon, papiller dermiste ödem ve lökosit infiltrasyonundan sonra epidermal değişiklikler başlar (4) Bunlar kompakt

hiperkeratoz, granüler tabakanın kaybolması ve hafif epidermal hiperplazi şeklindedir. Epidermin alt yarısında keratinositlerde mitotik figürler oluşur ve spongiotik odalarda lökosit infiltrasyonu görülür. Ağırlıklı olarak ortokeratotik stratum korneumda yer alan dağınık parakeratoz öbekleri nötrofillerle veya nötrofilsiz ortaya çıkar. Malpighi tabakasında nötrofiller, Kogoj'un karakteristik süngerimsi püstüllerini oluşturmak üzere birikebilir (4). Miks infiltrasyon, tortiyöz papiller kılcal damarlara sahip eşit uzunlukta ve belirgin şekilde genişlemiş epidermal hiperplazi görülür (4).

Tam gelişmiş plaklarda yaygın parakeratoz, stratum korneumda nötrofil birikimi (Munro mikroabseler), granüler tabakanın yok olduğu yerlere yakın Malpighi tabakasında spongioform püstüller, rete sırtlarının uzamasıyla hiperplazi görülür. Rete çıkıntıları, epidermin alt yarısında mononükleer lökosit infiltratlarıyla birlikte olup, çoğu zaman çomaklaşmış, dallanmış veya birleşmiştir. Genişlemiş, kıvrımlı papiller kan damarları, incelmekte olan suprapapiller epidermin neredeyse alt yüzeyine dokunur, miks infiltrat ve ekstravaze eritrositlerle çevrilidir. Epidermin lökositlerle invazyonu özellikle suprapapiller bölgede gerçekleşir (4).

### **2.1.6 Ayırıcı Tanı**

Psoriasisten ayırt edilmesi gereken hastalıklar psoriasis klinik tipine ve etkilenen bölgeye göre sınıflandırılabilir (4). Kronik plak tipi psoriasis ayırıcı tanısında; liken simpleks, anuler ekzema, liken planus, Bowen hastalığı, pityriasis rubra pilaris, tinea korporis, kutanöz lupus ve mikozis fungoides yer alır. Guttat psoriasis ayırıcı tanısında; pitriasis rosea, lichen planus, pitriasis likenoides kronika ve sekonder sifiliz yer alır (4).

Fleksural psoriasis ayırıcı tanısında, seboreik dermatit, kandidiyazis, tinea kruris, bakteriyel intertrigo, allerjik kontakt dermatit, Hailey–Hailey hastalığı ve Langerhans hücreli histiyozis akla gelmelidir. Eritrodermik psoriasis ayırıcı tanısında; ilaç kaynaklı eritroderma, egzema, kutanöz T-cell lenfoma/ Sézary sendromu ve pitriasis rubra pilaris yer alır (4).

Seboreik dermatitte lezyonlar daha açık renktedir, sınırları psoriasis lezyonları kadar keskin değildir ve donuk veya kepek kepek dökülen bir skuam ile kaplıdır (4).

Egzama, özellikle bacaklarda zaman zaman psoriasiform bir görünüm geliştirir. Avuç içlerinin hiperkeratotik egzaması, sıklıkla yanlış teşhis alabilir. Renk, mum lekeli fenomeni olması ve keskin sınırlı olması psoriasisini düşündürür, tırnak değişiklikleri tanıya yardımcı olabilir (4).

Liken planus, iki hastalık bir arada bulunduğu, özellikle bacaklarda hipertrofik lezyonlar, penis ve avuç içlerinde lezyonlar görüldüğünde, tanıya zorluk yaratabilir. Viyolase renk, Wickham'ın striaları ve oral lezyonların varlığı genellikle belirleyicidir. Liken simpleks, özellikle kafa derisinde ve dirsek civarında olduğunda psoriasisine benzeyebilir. Belirginleşen deri çizgileri, keskin olmayan kenar ve belirgin kaşıntı karakteristiktir, dirseğin tepe noktası tutulmaz (4).

Pityriasis likenoides kronika, guttat psoriasisine çok benzeyebilir, kahverengimsi kırmızı veya turuncu-kahverengi bir renge sahiptir ve mika benzeri bir skuamla örtülüdür (4).

Kandidiyazis özellikle fleksural bölgelerde, psoriasisini düşündüren parlak koyu kırmızı bir renk gösterir, ancak skuam kenarlara sınırlı olma eğilimindedir, küçük uydu püstüller ve papüller bulunur. Tinea kruris'in keskin sınırlı, genellikle polisiklik bir kenarı vardır, ancak trichophyton rubrum enfeksiyonları, özellikle avuç içi yerleşimli olduğunda tanıya zorluğa neden olabilir. Kortikosteroidler uygulanmışsa, skuam olmayabilir, tanı mikroskopi ve deri kazıntı kültürü ile yapılmalıdır (4).

Pityriasis rubra pilaris rengi genellikle daha az belirgindir ve koyu kırmızı foliküler lezyonlar ön plandadır ayrıca edinilmiş sarı-turuncu palmoplantar keratoderma vardır. Sifilizin psoriasiform lezyonları tanıya zorluk çıkarabilir; kondilomlar, sifilizin mukozal lezyonları ve diğer belirtileri tanıya yardımcı olur (4).

Mibelli'nin palmoplantar porokeratozu, Bowen ve Paget hastalığı ve penis eritroplakisi psoriasisine benzeyebilir, ancak lezyonlar genellikle soliterdir. Mikozis fungoides, klinik olarak psoriasisine benzer görünebilir. Konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen atipik psoriasisde bu tanı düşünülmeli ve deri biyopsisi yapılmalıdır (4).

### 2.1.7 Hastalık Şiddeti Tanımı ve Psoriasis Tedavisi

Psoriasis şiddetinin tanımlanmasında en çok kullanılan ölçeklerden biri hastalığın eritem, deskuamasyon ve indürasyon/infiltrasyon gibi semptomlarını anatomik lokalizasyonlarına göre derecelendiren PAŞİ'dir (8). Eritem, skuam ve endurasyon her bölgede derecelendirilir ve PAŞİ olarak hesaplanan 0 ile 72 arasında değişen kombine bir skor elde edilir (Bkz. Ek 1).

Hastalık şiddetini değerlendirmede sık kullanılan diğer bir ölçek doktorun global değerlendirmesidir (DGD). DGD ölçeğinde eritem, skuam ve endurasyona dayalı olarak tüm psoriatik lezyonların 0-5 aralığında ortalama bir değerlendirmesi yapılır. Tutulum gösteren alanların % dağılımını gösteren vücut yüzey alanı (VYA) PAŞİ uygulanmadığı durumlarda kullanılacak diğer bir ölçektir (8).

Psoriasis şiddeti tanımlanırken hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisini hasta tarafından değerlendirilen ölçeklere de yer verilmektedir ki bunların arasında en sık kullanılanı Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi'dir (DYKİ) (8).

Psoriasis şiddeti; hafif plak tip psoriasis  $VYA \leq 10$  /  $PAŞİ \leq 10$  /  $DGD \leq 2$  ve  $DYKİ \leq 10$  şeklindedir. Orta-şiddetli plak psoriasis VYA ve PAŞİ skoru 10'un altında olmasına rağmen DYKİ'nin 10'un üzerinde olması (bu hastalığın hasta üzerindeki negatif etkisini yansıtır ve bu durum genellikle görünür alanların tutulumu, saçlı deride şiddetli tutulum, genital tutulum, avuç içi/ayak tabanı tutulumu, en az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi, kaşıntı, ağrı, yanma gibi şikayetlerin varlığı, rekalsitran plakların varlığında ortaya çıkmaktadır) veya  $VYA > 10$  /  $PAŞİ > 10$  /  $DGD > 2$  ve  $DYKİ > 10$  olması şeklinde tanımlanabilir (8).

Günümüzde birçok kronik hastalıkta olduğu gibi psoriasis tedavisi de iki fazlı olarak kabul edilmektedir (8). İndüksiyon fazı optimum klinik cevabın ortaya çıkması için gerekli ortalama süredir. İdame fazı, indüksiyon fazı sonunda elde edilen klinik etkinliğin devamlılığını sağlamak için geçen süredir. Bu vizitler sırasında PAŞİ ve DYKİ ile değerlendirmeler yapılır. Bu fazda klinik seyre göre ilaçların dozu azaltılabilir, arttırılabilir veya kombinasyonlar uygulanabilir.

Tedavide minimum hedef PAŞİ skorunda %50 değişim olması yani PAŞİ50'ye ulaşılmıştır. PAŞİ50'ye ulaşılmadığı takdirde DYKİ ne olursa olsun tedavi modifiye edilmelidir. DYKİ'nde minimum anlamlı iyileşme için kabul edilen ise tedavi ile en az 5 puan azalma olmasıdır. Bu ölçekler dışında kaşıntı, ağrı, gibi semptomlarda düzelme, fonksiyonellik, günlük hayata dönüş ve tedavi yükünün azalması gibi parametrelerin de çok yönlü değerlendirilmesi önerilir (8).

İndüksiyon fazı sonunda PAŞİ skorunda %75 ve üzeri gerileme olması diğer bir değişle en az PAŞİ75'e ulaşılmaması (veya DGD  $\leq 2$ , DYKİ  $\leq 5$ ) kabul edilebilir bir başarıdır ve tedaviye devam edilir. İdeal bir tedavi sonucunda ise en az PAŞİ90'a ulaşılmaması (veya DGD  $\leq 1$ , DYKİ  $\leq 1$ ) beklenmektedir (8).

İndüksiyon fazında elde edilen tedavi başarısının devamlılığının sağlanması, diğer bir deyişle PAŞİ75'in (veya DGD  $\leq 2$ , DYKİ  $\leq 5$ ) korunması durumunda minimum etkili dozda tedaviye devam edilir. İdame tedavisi sırasında PAŞİ değişiminin %50 ile 75 arasında seyretmesi durumunda (veya PAŞİ  $\leq 10$ ) DYKİ'ye bakılır. DYKİ  $< 5$  ise tedaviye devam edilir, DYKİ  $\geq 5$  ise tedavi modifiye edilir.

İdame tedavisi sırasında başlangıç (indüksiyon öncesi) PAŞİ'ye göre iyileşme oranının %50 veya altına inmesi durumunda diğer bir deyişle PAŞİ50'ye düşülmesi halinde (veya DGD  $> 2$ , DYKİ  $> 10$ ) sekonder tedavi başarısızlığı olarak kabul edilir ve tedavi modifiye edilir (8).

### ***2.1.7.1 Topikal Tedavi***

Psoriasis hastalarının %70-80'i sınırlı/lokalize hastalığa sahip olup yalnızca topikal tedavi ile yönetilmektedir.

Topikal tedaviye yüksek uyum, başarının önemli bir şartı olup, başta ilaç, formülasyon seçimi ve günlük uygulama sayısı olmak üzere uyumu etkileyen tüm faktörler dikkatle değerlendirilmelidir (8).

Topikal tedavi, monoterapi olarak hafif şiddette psoriasis hastalarında kullanılır (VYA  $\leq 10$  / PAŞİ  $\leq 10$  / DGD  $\leq 2$  ve DYKİ  $\leq 10$ ). Orta şiddette ve şiddetli psoriasis



hastalarında sistemik tedaviler veya fototerapiye dirençli sınırlı lezyonlarda mevcut tedavi ile kombinasyon yapılabilir (8).

Psoriasisde topikal tedavisinde birinci seçenek ilaçlar; kortikosteroidler, D vitamini analogları, kalsipotriol-betametazon dipropionat kombinasyonu, tazaroten, ve kalsinörin inhibitörleridir. İkinci seçenek ilaçlar arasında salisilik asit ve antralin yer alır. Nemlendiriciler tedaviye destek olarak kullanılırlar (8).

Topikal kortikosteroidler; hafif şiddette plak tip psoriasisde monoterapi, orta ve şiddetli psoriasisde kombine terapi, yüz ve intertrijinöz bölgelerde zayıf etkili formları ile monoterapi veya kombine terapi olarak kullanılır. Günde bir veya iki defa kullanılabilir. Topikal ve sistemik ilaçlar ayrıca ultraviyole (UV) ile kombinasyonu mümkündür.

Sınıf 1 kortikosteroidler, eldeki verilere göre 2-4 hafta, daha düşük güçtekiler optimal son nokta bilinmemekle birlikte klinik yanıt sağlandıktan sonra aşamalı azaltım yapılarak kullanılabilir, kontrolsüz uzun süreli kullanım önerilmiyor. Klobetazol ve halobetazolün maksimum dozu haftada 50 gramdır. Uzun süreli ve sık kullanımda atrofi, telanjiektazi, stria, purpura, rozasea, kontakt dermatit gibi lokal yan etkiler riskinde artış olur (8).

Sistemik yan etkiler açısından bakıldığında, orta ve güçlü sınıfla hipotalamik-pitüiter-adrenal aks baskılanması riski aralıklı ve lokalize kullanım ile azaltılabilir. Nadiren Cushing sendromu, femur başı avasküler nekrozu olabilir. Göz çevresinde kullanım sonrası glokom, katarakt riski vardır (8).

Gebelik veya laktasyon döneminde zayıf-orta etkili topikal kortikosteroidler güvenli olarak değerlendirilmektedir. Çocuklarda kullanımı sırasında emilime bağlı büyüme gelişme geriliği dahil sistemik etkiler açısından dikkatli olunmalı. Uzun süre kullanımda lokal etkilerden atrofi açısından değerlendirme, çocuklarda da büyümenin değerlendirilmesi önerilir (8).

D vitamini analogları; hafif şiddette plak tip psoriasisde monoterapi, orta ve şiddetli psoriasisde kombine terapi olarak günde iki kez kullanılır. Topikal

kortikosteroidler ile kombine edilebilir. Renal yetersizlik ve kalsiyum metabolizma bozukluklarında kontrendikedir. Yan etkileri arasında lezyonel veya perilezyonel geçici irritasyon, 100 gr/hafta üzerinde kullanımda serum Ca seviyesi artışı, fotosensitivite (ancak UVB ile kombinasyonu kontrendike değil) vardır. Gebelik ve laktasyonda düşük haftalık dozları ile güvenli kabul edilmektedir. Çocuklarda kullanımının güvenli olduğu düşünülmektedir (8).

Tazoroten hafif şiddette plak tip psoriasisde monoterapi, orta ila şiddetli psoriasisde kombine terapi olarak günde bir kez uygulanır. Topikal kortikosteroidler ile kombinasyon şeklinde kullanıldığında etkinliği artar. Kaşıntı ve yanma hissi gibi lokal yan etkileri olabilir. Gebelik ve laktasyonda kullanımı önerilmiyor. Çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli veri yok (8).

Takrolimus ve pimekrolimusun yüz ve intertrijinöz psoriasisde endikasyon dışı kullanımı mevcuttur. Günde iki kez uygulanır. Özgül bir kontrendikasyonu yoktur. Kaşıntı ve yanma hissi gibi lokal yan etkiler bildirilmiştir. Gebelik ve laktasyonda alternatif bir seçenek olup olarak kısa süreli ve sınırlı miktarlarda kullanılabilir. Çocuklarda kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda olgu ve veri mevcuttur (8).

### ***2.1.7.2 Fototerapi***

Fonksiyonel olarak bakıldığında UV ışınması, UVA (320-380 nm), UVB (280-320 nm) ve UVC (100-280 nm) olmak üzere üç gruba ayrılır. UVB 280-320 nm'lik geniş bant ve 311 nm'lik dar bant UVB olarak iki gruba ayrılır (8).

Kısa dalga boyu nedeniyle UVB epidermiste hızla absorbe olur, az bir kısmı (%15) yüzeysel dermise ulaşır. Uzun dalga boyu nedeniyle UVA'nın enerjisi çok daha yavaş absorbe edilir ve bu nedenle dermisen derin tabakalarına ulaşır (8).

Fototerapi antiproliferatif, immünmodülatör ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Bu etkilerini, DNA hasarı aracılığıyla nekroz ve apoptozisi indükleyerek, Th1 ve Th17 hücrelerinin inhibisyonu ve de Th1/Th17'den Th2'ye şifti uyararak gerçekleştirir (8).

Dar Bant UVB başlangıç dozu minimal eritematöz doz (MED) ve Fitzpatrick deri tipine göre hesaplanır; haftada üç veya beş kez MED'in %50'sidir. Dört haftalık

tedavi sonrası %70 iyileşme sağlar. Geniş bant UVB'den daha etkilidir. Fotohasar, polimorf ışık erupsiyonu, deri yaşlanması ve malignite riskinde artış gibi yan etkileri vardır. Yan etki riski, psorolen ve ultraviyole A (PUVA)'ya göre daha azdır. Kesin kontrendikasyonu fotosensitif hastalıklardır. Rölatif kontrendikasyonu; fotosensitif ilaç kullanımı ve deri kanserleridir. Monoterapi olarak etkindir. Katran, antralin ve sistemik tedaviler ile dirençli hastalıkta etkinliği artar (7).

Geniş Bant UVB başlangıç dozu haftada üç veya beş kez MED'in %50'sidir. Dört haftalık tedavi sonrası %47 iyileşme sağlar. Fotohasar, polimorf ışık erupsiyonu, deri yaşlanması ve malignite riskinde artış gibi yan etkileri vardır. Kesin kontrendikasyonu fotosensitif hastalıklardır. Rölatif kontrendikasyonu, fotosensitif ilaç kullanımı ve deri kanserleridir. Katran, antralin ve sistemik tedaviler ile dirençli hastalıkta etkinliği artar (7).

PUVA başlangıç dozu minimal fototoksik doza veya deri tipine göre göre belirlenir. Başlangıç  $0,5-2 \text{ j/cm}^2$  aralığındadır. Hastaların %70- 90'ında remisyona sağlanır. Dar bant UVB'ye göre daha etkin ancak daha az tolare edilebilir. Fotohasar, deri yaşlanması, deri kanserleri riskinde artış, oküler hasar gibi yan etkileri vardır. Sistemik PUVA tedavisinde göz koruması önerilir. Kesin kontrendikasyonlar; fotosensitif hastalıklar, emzirme ve melanomdur. Rölatif kontrendikasyonlar; fotosensitif ilaç kullanımı, melanin dışı deri kanserleri, 10 yaş altı olmak, gebelik ve ciddi organ yetmezlikleridir. Toplam tedavi 200 seans,  $2000 \text{ j/cm}^2$  dozunu aşmamalıdır. Oral retinoid ile kombinasyonu kümülatif dozu azaltır (7).

Excimer Lazer başlangıç dozu, plak kalınlığı ve deri tipine göre belirlenir. Genellikle haftada iki kez uygulanır. Yanıt oranları yüksektir. Ortalama 7,2 haftalık tedavi sonrası hastaların %85'inde %90'dan fazla iyileşme sağlanmıştır. Kesin kontrendikasyonları eritem, bül, hiperpigmentasyon, erozyon ve fotosensitif hastalıklardır. Rölatif kontrendikasyonları; fotosensitif ilaç kullanımı ve deri kanserleridir. Lezyonsuz deri gereksiz radyasyon maruziyetinden korunmalıdır (tedavi lezyonlu deriye spesifik uygulanmalıdır) (7).

### ***2.1.7.3 Sistemik Tedavi***

Tedavide sık kullanılan bir ajan olan Metotreksat (MTX), 1971'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır. MTX tedaviye dirençli, orta ila şiddetli plak tip psoriasis, püstüler, eritrodermik formlar ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmaktadır (8). MTX dihidrofolat redüktaza bağlanarak purin sentezini ve hücre proliferasyonu azaltır (8). Haftada tek doz oral (gastrointestinal yan etkileri azaltmak için 24 saat içinde 12 saatlik aralarla 3 bölünmüş doz şeklinde), intramüsküler veya subkutan enjeksiyon şeklinde 5-10 mg/hafta doz ile başlanır (test dozu). Klinik yanıtı göre 10-25 mg/hafta olacak şekilde doz ayarlanır.

Etkinliğin ortaya çıkması için 4-8 hafta beklenmelidir. Remisyon sağlandıktan sonra uzun dönem tedavi en düşük etkili doz ile devam ettirilir. MTX kullanan hastalarda tedaviye folik asit eklenmesi, etkinliği değiştirmeden toksisiteyi azaltmaktadır (8). Metotreksatın neden olduğu folat eksikliği hepatotoksiste gelişiminde önemli rol oynamaktadır bu nedenle folat desteği hepatotoksisteyi de azaltmaktadır (8). Folik asit replasmanı için optimal doz konusunda fikir birliği olmamakla birlikte MTX uygulanan günden en az 24 saat sonra sonra, tek doz (5 mg) uygulanması önerilmektedir (8).

MTX yavaş etkilidir, monoterapi olarak kullanıldığında etkisi geç başlar, maksimum tedavi yanıtı genellikle 16-24. haftalarda ortaya çıkar (8). Deri lezyonlarında %50- 75 oranında iyileşme sağlar (8). Metotreksatın siklosporinle kombine edilmesi her iki ajanın da düşük dozlarda kullanılarak metotreksata bağlı daha düşük total doz ve hepatotoksiste, siklosporine bağlı daha az nefrotoksisteye neden olmaktadır (8).

Metotreksatın, dar bant UVB, geniş bant UVB ve PUVA ile kombinasyonu oldukça etkili bulunmuştur (8). Düşük doz asitretin metotreksatla kombine edilebilir. MTX aynı zamanda psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde onaylanan bütün biyolojik ajanlarla kombine edilebilir (8).

MTX ile ilişkili karaciğer hasarı sadece ilaca bağlı olmayıp obezite, diyabet ve metabolik sendrom gibi komorbidetelerin varlığı ile de ilişkilidir (8). Serum

prokollajen III aminoterminal peptid (PIIINP) seviyeleri hepatik fibrojenik aktivite ile paralellik gösterir ve biyopsi ihtiyacını azaltır (8).

Metotreksatın koronavirüs hastalığı 2019'a (Covid-19) yakalanma riskini arttırdığı veya Covid-19 seyrini olumsuz etkilediği gösterilmemiştir. Eğer kullanılacaksa yüksek dozların kullanımından kaçınılması önerilmektedir (8).

MTX düşük indükleyici ve teratojeniktir (gebelik kategorisi X) (8). Miyelosüpresyon, pulmoner fibrozis, kutanöz reaksiyonlar, fetal anormallikler ve nadiren fırsatçı enfeksiyonlara da neden olabilir. Uygun takip ile uzun süreli tedavide güvenle tercih edilebilecek etkili bir seçenektir (8).

Asitretin; farmakolojik olarak etretinatın aktif metaboliti olan ikinci jenerasyon sentetik bir retinoid olup 1980'lerin sonundan itibaren tedavide yerini almıştır. Asitretin immünsüpresif ve sitotoksik değildir. Psoriasisde; keratinosit proliferasyonunu baskılayarak, keratinosit diferansiyasyonunu artırarak, vasküler endotelial büyüme faktörü yapımını, kemotaktik yanıtı ve interlökin-6 tarafından Th 17 hücrelerinin indüksiyonunu baskılayarak etki gösterir (8).

Topikal tedavilere ve fototerapiye cevap vermeyen veya uygun olmayan orta ila şiddetli plak tip psoriasis, jeneralize püstüler psoriasis, lokalize püstüler psoriasis tedavisinde monoterapi olarak veya topikal tedavilerle, UVB, PUVA, siklosporin veya biyolojik tedavilerle kombine kullanılmaktadır. Asitretinin 0,25-1 mg/kg/gün arasındaki dozlarda kullanılmakta olup püstüler psoriasisde daha yüksek (0,75-1 mg/kg/gün), eritrodermik psoriasisde daha düşük (0,25 mg/kg/gün) dozlarda kullanılır (8). Asitretin tedavisine klinik cevap yavaş olup, 4-8 haftada, belirgin cevap 3-6 ayda ortaya çıkmaktadır (8).

Asitretin teratojeniktir, gebe veya gebelik planlayan ya da 3 yıl kontrasepsiyon sağlayamayacak doğurganlık çağındaki kadınlarda, laktasyonda, orta şiddette ve ciddi karaciğer/böbrek fonksiyon bozukluğunda kullanılmamalıdır<sup>7</sup>. Mukokutanöz yan etkiler, hepatotoksisite, hiperlipidemi, kas-kemik ağrısı, epifizde erken kapanma, depresyon gibi yan etkiler görülebilir (8).

Bir kalsinörin inhibitörü olan siklosporin, immünsupresan bir ajan olup özellikle Th lenfositlerinin oluşturduğu IL-2 ve diğer sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe eder (8). Hızlı yanıtın istendiği plak, püstüler ve eritrodermik psoriasisde indüksiyon tedavisi olarak kullanılabilir. Uzun süreli tedavi, seçilmiş hastalarda 2 yılı geçmemek üzere nefroloji kontrolü ile uygulanabilir. Başlangıçta 2.5-5mg/kg dozunda kullanılır (8).

Tedavi sırasında hastalar, gingival hiperplazi, hipertrikoz ve deri kanserleri, tremor, disestezi ve eklem tutulumu açısından takip edilir. En iyi bilinen yan etki serum kreatinin değerlerinde yükselme ve arteriyel hipertansiyondur. Serum trigliserid ve kolesterolde yükselme görülebilir (8).

Böbrek yetmezliği, kontrolsüz hipertansiyon, maligniteler, immün yetmezlik, kontrol edilemeyen enfeksiyonlar, çok fazla PUVA tedavisi almış olmak, kütanöz T hücreli lenfoma ve siklosporin duyarlılığı olan hastalarda siklosporin kontrendikedir. Greyfurt suyu siklosporin metabolizmasını inhibe eder. Alkol siklosporin düzeyini artırabilir. Gebelik kategorisi C'dir.

Siklosporin, RNA virüsleri üzerindeki antiviral etkisi vardır (8). İtalyada pandemi sürecinde siklosporin almaya devam eden ve koronavirüs Covid-19 geçiren psoriasis hastalarının hospitalizasyona ihtiyaç olmadan iyileştikleri bildirilmiştir (8).

Biyolojik ajanlar; siklosporin, asitretin, metotreksat veya fototerapi/fotokemoterapi gibi sistemik tedavilere cevap vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği orta ila şiddetli plak tip psoriasis, stabil olmayan psoriasis ve psoriatik artritli hastaların tedavisinde kullanılırlar (8).

Hastalar her vizitte enfeksiyon riski açısından değerlendirilmelidir. Biyolojik ajan kullanacak hastalarda tüberküloz (TBC) açısından değerlendirme; anamnez, fizik muayene, akciğer filmi, tüberkülin deri testi ve spesifik interferon-gama (quantiferon TBC testi) analizini içermelidir.

Tedaviye başlamadan önce hastalar mutlaka malignite açısından değerlendirilmeli, bu amaçla dikkatli öykü alınmalı ve detaylı fizik muayene

yapılmalıdır. Orta ve şiddetli konjestif kalp yetmezliğinde (Evre 3-4), kendisinde ve birinci derece akrabalarında demiyelinizan hastalığı olanlarda TNF- $\alpha$  antagonistleri kullanılmamalıdır. Biyolojik ajan tedavisi başlamadan önce hepatit B, C ve HIV taraması yapılmalıdır (8).

Etanersept, TNF-alfa'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini yarışmacı olarak baskılayan rekombinant insan reseptör füzyon proteinidir. TNF-alfa aracılı hücrel yanıtı engeller ve TNF-alfa'nın etkilediği diğer proinflamatuvar sitokinlerin aktivitelerini düzenler (8). Eylül 2004'te psoriasis tedavisi için onay almıştır (8). Dozu haftada 2x25 mg veya 2x50 mg'dır.

Lucka ve arkadaşları tarafından etkinlik ile ilgili yapılan metaanalizde Etanersept için PAŞİ 75 cevabı doza bağlı olarak %25–75,3 arasında değişmiş, haftada 2 kez 50 mg %59, haftada 2 kez 25 mg %44–57 etkinlik göstermiştir (8). Puig ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz sonuçlarına göre 24 hafta sonunda PAŞİ 75 yanıt oranı: 12 hafta boyunca 100 mg/ hafta sonra 50 mg/hafta kullanımda %50; 50 mg/hafta kullanımda %45 bulunmuştur (8).

Çocuklarda yapılan; orta-şiddetli plak psoriasisli 211 çocuk ve ergenin (yaş: 4-17) değerlendirildiği çalışmada, 36 hafta sonunda önceden plasebo alıp etanersept geçen çocuklarda PAŞİ 75 oranı %65, başından beri etanersept alanlarda %68 bulunmuştur. 48 hafta sonunda PAŞİ 75 oranı %80 olmuştur (8).

İnfliksımab, bir TNF-alfa inhibitörü olan şimerik (fare/insan) monoklonal antikorudur. FDA tarafından 2006 yılında onay almıştır. İnfliksımab intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmaktadır. Uygulama dozu 5 mg/kg'dır. İndüksiyon dozu 0, 2 ve 6. haftada uygulandıktan sonra her 8 haftada bir idame dozu verilir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda orta ve şiddetli plak psoriasis tedavisinde infliksımabın etkili olduğu gösterilmiştir (8). Reich ve ark. 5 mg/kg dozunda infliksımab kullanan grupta PAŞİ 75'i 10. haftada %80 (plasebo grubunda %3), 24. haftada %82 (plasebo grubunda %4) ve 50. haftada %61 olarak saptamıştır (8).

Diğer bir anti-TNF-alfa ajan adalimumab 2008'de FDA onayı ve 4 yaş ve üzeri için Avrupa İlaç Ajansı (EMA) onayı almıştır (8). Tamamı insan monoklonal

antikoru (8). İlk uygulamada 80 mg ve 1 hafta sonra 40 mg ile indüksiyon yapılır ve daha sonra tedavi düzenli aralıklarla 2 haftada bir 40 mg subkutan uygulama şeklinde sürdürülür (8).

Menter ve arkadaşları tarafından yürütülen 1212 hastanın dahil edildiği 52 haftalık çok merkezli, randomize ve plasebo kontrollü Faz III çalışmada (REVEAL) 16. haftada PAŞİ 75 yanıtına ulaşım adalimumab ve plasebo kullanan grupta sırasıyla %71 ve %7 olmuştur (8). Adalimumab psoriatik artritte de başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (8). Adalimumabın palmoplantar ve tırnak psoriasis tedavisinde de etkililik çalışmaları mevcut olup hızlı ve yüksek etkililik nedeni ile bu tedavilerde monoterapi olarak önerilmektedir (8).

Adalimumabın, 4 yaş ve üzeri çocuklarda 1 hafta ara ile 0,8 mg/ kg (maksimum 40 mg) 2 kez ve daha sonra 2 haftada bir aynı dozda subkutan olarak devamı önerilmektedir (8). Adalimumab kullanımının pandemi döneminde viral enfeksiyon riskini artırmadığı belirtilmiş ve kar-zarar oranları gözetilerek kesilmeden sürdürülmesi önerilmiştir (8).

Sertolizumab, FDA tarafından 2018 yılında psoriasis tedavisi için onay almıştır. TNF - $\alpha$ 'nın hem çözümlü hem de membrana bağlı formlarını bağlayarak kuvvetli bir blokaj yapar (8). Uygulama dozu iki haftada bir 400 mg'dır. CIMPASI 1 ve 2'nin ortak sonuçlarının bildirildiği, toplam 461 hasta içeren Gottlieb ve ark. çalışmasında, iki haftada bir 400 mg ve iki haftada bir 200 mg sertolizumab ile plasebo kollarının 16.haftadaki PAŞİ75 ve PAŞİ90 sonuçları sırasıyla şöyledir: PAŞİ75 için %82 %76,7, %9,9; PAŞİ90 için %52,2, %45,9, %2,5 (8). Sertolizumab gebelik süreci ve laktasyonda öncelikle tercih edilebilecek bir biyolojik ilaçtır (8).

Ustekinumab; FDA ve EMA tarafından 2009, Türkiye'de 2013 yılında psoriasis tedavisinde onay almıştır. Ustekinumab p40 proteinini inhibe eden insan rekombinant monoklonal antikoru. P40 inhibisyonu ile IL12 ve IL23'ü bloke ederek etki gösterir (8).

Vücut ağırlığı 100 kg'ın altında olan hastalar için, başlangıçta 45mg'lık ilk dozu takiben 4 hafta sonra 45 mg'lık ikinci bir doz ve bunun ardından 12 haftada bir olmak



üzere 45 mg'lık dozlar uygulanır. Vücut ağırlığı 100 kg'ın üzerinde olan hastalar için 90 mg'lık dozlar uygulanır (8). PHOENIX 1, PHOENIX 2, ACCEPT ve PEARL alışmalarında PAŞİ75 değerleri 45 mg doz için sırasıyla %67,1, 66.7, 67.1, 67,0 olarak bulunmuştur, 90 mg dozlarda ise Faz 1, Faz 2 (4 haftada bir uygulama), PHOENIX 1, PHOENIX 2, ACCEPT çalışmalarında PAŞİ 75 sırasıyla %76,0, 81.0, 66.4, 75.7, 73.8 bulunmuştur (8).

Ustekinumab ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %8'inden daha azında (%5,2'sinde) ustekinumab'a karşı antikor gelişmiş hastaların çoğunda nötralize edici antikorlar görülmüştür ancak antikor pozitifliği klinik yanıtı engellememektedir (8).

Aktif enfeksiyonlar (sepsis, apse, fırsatçı enfeksiyonlar) aktif tüberküloz, ilaca veya içindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık, malignite varlığı (tedavi edilmiş melanom dışı deri kanserleri ve 10 yıl önce tedavi görmüş olan maligniteler hariç) ve immünsupresif tedavi kullanımı ustekinumab kullanımı için kontrendikasyonlardır (8).

Sekukinumab, psoriasis patogenezinde önemli rol oynayan IL-17A'ya selektif olarak bağlanarak nötralize eden insan monoklonal antikorudur (8). Psoriasis tedavisi için 2015 tarihinde FDA onayı almıştır. Önerilen doz subkutan enjeksiyon yoluyla 300 mg olup başlangıç dozları 0, 1, 2, 3. ve 4. haftada olup, bunu takiben 4 haftada bir aylık idame dozu şeklinde uygulanır (8).

Sekukinumabın etkililiği ERASURE çalışmasında 12. haftada PAŞİ 75, 90, 100 yanıtları sekukinumab 300 mg ve plasebo için sırasıyla %81,6, %59,2, %28,6 ve %4,5, %1,2, %0,8 olarak bulunmuştur. Sekukinumab kronik plak tip psoriasisın yanısıra palmoplantar, tırnak ve saçlı deri gibi özel bölgeleri tutan psoriasis tedavisinde de monoterapi olarak hızlı ve etkili bulunmuştur (8).

Sekukinumab psoriatik artrit tedavisinde de etkili bulunmuştur ve tedavide monoterapi olarak kullanılması önerilmektedir (8). Hasta izleminde her vizitte rutin tetkiklerin yanısıra romatolojik anket ve inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) belirtilerine dair sorgulama yapılmalıdır. Kendisinde veya birinci derece yakınında İBH olanlarda Anti-IL-17'lerin hastalık seyrini kötüleştirebileceği veya

tetikleyebileceğine dair uyarıların olması nedeniyle dikkatli kullanılması veya hastaların gastroenteroloji ile takibi önerilmektedir (8).

İksekizumab, proinflamatuvar sitokin olan IL- 17A'yı nötralize eden insan IgG4 monoklonal antikorudur. FDA onayını 22 Mart 2016'da almıştır. Pediatrik orta şiddetli psoriasisde, 6-18 yaş için 30 Mart 2020'de onay almıştır (8). Başlangıç dozu 160mg'ı takiben 2,4,6,8,10 ve 12.haftalarda 80mg uygulanmaktadır. İdame dozu ise her 4 haftada bir 80mg'dır. Pediatrik doz, >50kg için başlangıç dozu 160mg'ı takiben ayda bir 80 mg, 25-50kg hastalar için başlangıç dozu 80mg'ı takiben ayda bir 40mg, <25kg hastalar için başlangıç dozu 40mg'ı takiben ayda bir 20mg'dır (8).

Beş yıllık güvenlik verilerinin derlendiği bir çalışmada, randomize, çift-kör, faz 3 çalışmalar olan UNCOVER-1 ve UNCOVER-2 çalışmalarında 60 hafta boyunca onaylanmış dozda iksekizumab kullanımında, PAŞİ75, 90 ve 100 değerleri 60.haftada sırasıyla %94,7, %85, %62,1 iken, 5. yılda (264. hafta) bu değerler %90,3, %71,3, %46,3 olarak saptanmıştır (8). Genital, saçlı deri, tırnak, palmoplantar, eritrodermik, invers ve generalize püstüler psoriasisde iksekizumab etkili bulunmuştur (8). Pandemi döneminde iksekizumab reçete edilebilir ya da devam edilebilir fakat Covid-19 enfeksiyonu açısından pozitif ya da semptomatik hastada iksekizumab kesilmelidir (8).

İnsan anti-interlökin-17 reseptör monoklonal antikorunu olan brodalumab henüz ülkemizde bulunmamaktadır ve kullanım onayı yoktur. İnterlökin-23 İnhibitörleri guselkumab ve risankizumab, janus kinaz (JAK) inhibitörü tofasitinib ve fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörü apremilast psoriasisde kullanılan diğer sistemik tedavi ajanlarıdır (78).

## **2.2 Kodlamayan RNA**

İnsan genom dizilemesi, toplam genomik dizinin %2'sinden azını temsil eden yalnızca 20.000–25.000 adet protein kodlayan gen olduğunu göstermiştir (International Human Genome Sequencing 2004). Ayrıca transkripsiyonun protein kodlayan bölgelerle sınırlı olmadığı, memeli genomunda (The Encode Project 2007) yaygın olduğu gösterilmiş ve birçok protein kodlamayan transkript tanımlanmıştır. Bu

protein kodlamayan RNA'lar (ncRNA) uzunluklarına, lokalizasyonlarına ve/veya fonksiyonlarına göre gruplandırılabilirler. Uzunluklarına göre değerlendirildiğinde 2 farklı kategoriye ayrılabilir. İlk grup kısa kodlamayan RNA'lardır (small non-coding RNA). Bu RNA molekülleri 200 nükleotidden daha kısadır. Kısa kodlamayan RNA'ları çoğunlukla mikroRNA (miRNA) ve küçük nükleer RNA molekülleri oluşturmaktadır. Protein kodlamayan diğer grup RNA ise uzunluğu 200 nükleotidden fazla olan lncRNA'lardır (9,10).

### **2.2.1 Uzun Kodlamayan RNA**

Son yıllarda yapılan çalışmalar ile insan genomunun yaklaşık %80'inin bir veya her iki sarmaldan transkripte edildiği gösterilmiştir ve bunun protein kodlama potansiyeli çok az veya hiç olmayan binlerce uzun RNA transkriptleri ile gerçekleşebileceği düşünülmektedir (11). İnsan transkriptomunun yeni keşfedilen bu geniş kısmı bugüne kadar hala zayıf bir şekilde karakterize edilmiş olmasına rağmen, ilk çalışmalar güçlü bir şekilde gösteriyor ki lncRNA'lar son derece işlevseldir ve transkripsiyonel atık değildir (12).

LncRNA sentezi, çoğunlukla mRNA'ya benzer, çünkü bu işlem de RNA polimeraz II aracılığıyla yapılır. Ek olarak, lncRNA'lar poliadenilasyon ile veya olmadan (13,14), alternatif bölünme, alternatif poliadenilasyon ve alternatif splicing (15) işlemlerinden geçerek aynı gen lokusundan farklı izoformlar elde edilebilir (13,16).

LncRNA'lar onları kodlayan iplikteki genomik konumlarına göre beş alt gruba ayrılır. İntergenik lncRNA'ların kodlayıcı iplikteki yeri iki protein kodlama geni arasında bulunur, intronik lncRNA'ların kodlayıcı iplikteki yeri bir protein kodlama geninin bir RNA transkriptinin veya onu kodlayan DNA'nın, translasyondan önce uçbirleştirme ile elimine edilen kodlamayan bölge olan intronları kodlayan bölge olan intronik bölge içinde konumlandırılır, antisens lncRNA'lar kodlayan ipliğin karşısındaki DNA ipliğinden kopyalanır, çift yönlü lncRNA'lar, protein kodlayan genlerin çift yönlü transkripsiyonundan kaynaklanır ve enhancer RNA'lar, kodlayıcı iplikteki bir gen kümesindeki genlerin transkripsiyon hızının artmasını sağlayan,

transkripsiyon faktörlerinin bağlandığı kısa bir DNA bölgesi olan enhancer bölgelerden kaynaklanır ve RNA polimerazın bağlandığı, transkripsiyon başlangıç kısmına yakın yerleşimli bölge olan protein kodlama genleri promotörlerine transkripsiyon faktörü konumlandırmasına aracılık eder (17).

LncRNA'ların boyutu, protein kodlayan transkriptlerinkinden daha küçüktür ve daha az ekzona sahiptirler. LncRNA'ların maksimum ekspresyon seviyeleri, protein kodlayan genlerinkinden daha düşüktür. LncRNA'lar, protein kodlayan genlerle karşılaştırıldığında dikkat çekici ölçüde dokuya özgüdür (18).

LncRNAların hücrede birçok olayda rol aldığı gösterilmiştir (19). Gen transkripsiyon kontrolündeki rolleri histon modifikasyonları yoluyla kromatin ve kromozom yoğunlaşması, transkripsiyon faktörlerinin toplanması, RNA polimeraz II'ye bağlanma, alternatif splicing, gen transkripsiyonunun promotöre özgü ayarlanması (20-22), mRNA stabilitesi, miRNA kullanılabilirliği, mRNA ve ribozomlardan oluşan kompleks olan polizomu güçlendirme ve ekstrasellüler veziküllere paketleme yoluyla komşu hücrelerde gen ekspresyonunun modülasyonu şeklindedir (19).

LncRNA'lar ayrıca, DNA replikasyonu, RNA uç birleştirme (splicing) ve memelilerde X-kromozomu inaktivasyonunu (23), hücre bölünmesi, epigenetik (genetik transkripsiyon değişiklikleri), hastalık patolojisi, kanser, yaşlanma, nadir hastalıklar, kök hücre vb. sayısız yolağın düzenlenmesinde önemli işlevlere sahiptir (19).

Açıkça, lncRNA transkriptlerinin geniş bir işlevselliğin yanı sıra mekanik çeşitlilik gösterdiği bugün için bilinmektedir. Buna uygun olarak, bir dizi lncRNA proteinler veya protein kompleksleri için proteinleri hedef bölgelerine yönlendirmek için kılavuz görevi görebilir. Diğerleri bunları getirmek için iskele görevi görür ve proteinler zamanında hedef bölgelerine ulaşır. Bazı lncRNA'lar transkripsiyon faktörlerini veya diğer proteinleri eylem yerlerinden uzaklaştırmak için yapısal tuzaklar gibi davranır, böylece yakındaki genin transkripsiyonel aktivitesi değişir (24,25).

lncRNA'ların rol olduğu önemli bir diğer olay hücre farklılaşmasıdır. Progenitör hücrelerden oldukça farklılaşmış hücrelere geçiş sıkı kontrol edilen gen düzenleyici değişiklikleri içerir. Artan sayıda lncRNA bu tür süreçlerde yer alarak memelilerde çok sayıda dokuda farklılaşmanın düzenlenmesine yardımcı olur (26). Embriyonik kök hücrelerin pluripotent durumda kalması için gereken lncRNA miktarı birkaç tane iken (27-30) diğer lncRNA'ların kök hücrelerin çeşitli hücre ve dokulara farklılaşması için işlevsel olarak önemli olduğu gösterilmiştir (31-37). İlginç bir şekilde, memeli embriyonik kök hücrelerdeki lncRNA'ların çoğu farklı protein kodlayan genlerden türemiştir ve farklılaşma gerçekleşinceye kadar protein kodlayan ve kodlamayan transkriptler koordineli olarak transkripsiyon kalıplarını değiştirmektedir (29).

Hücrel farklılaşmanın lncRNA aracılı düzenlemesi bugüne kadar iyi anlaşılammıştır. Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma bu tekrarlayan hücre eylemlerine biraz ışık tutmuştur. Bu çalışmalar; lncRNA'ların bir alt kümesinin benzersiz bir özelliği olan mikroRNA'lar için moleküler tuzaklar olarak hareket etme yeteneklerini konu almıştır. lncRNA linc-MD1 kas farklılaşmasının düzenlemesi için önemli olan iki mikroRNA olan miR-135 ve miR-133 için ortak taşıma alanlarına sahiptir. Linc-MD1 bir sünger gibi davranır böylece bu mikroRNA'ların hedef transkripsiyon faktörlerine ulaşmadan çökmelerine neden olur, bu kaslarda farklılaşmayı kontrol eden düzenleyici ince gen ayarı ağ yapısıdır (37).

lncRNA linc-RoR, embriyonik kök hücrelerde progenitör hücre durumunu devam ettiren transkripsiyon faktörleri ile mikroRNA yanıt elemanlarını paylaşır ve hedef mikroRNA'lar için rekabet eden RNA gibi hareket ederek farklılaşmamış durumda kalmalarını sağlar (30).

Başka bir dizi lncRNA'nın kromatin değiştirici protein komplekslerini DNA hedef bölgelerinden ayrı tutarak doku farklılaşmasını kontrol ettiği gösterilmiştir. Bu şekilde işlev gören lncRNA Braveheart kardiyomiyosit farklılaşmasını kontrol etmektedir (34). Benzer şekilde, lncRNA Fendrr'nin farelerde kalp ve vücut duvarı

gelişimini kontrol etmek için hem aktive edici hem de baskılayıcı kromatin komplekslerine bağlandığı görülmektedir (31).

### **2.2.3 Psoriasis ile İlişkili Uzun Kodlamayan RNA'lar**

Psoriasis patogeneziye yönelik yapılan genetik çalışmalarda RNA sekansını kullanan transkriptom analizinde, lezyonel deride farklı şekilde ifade edilen yaklaşık 3500 adet protein kodlayan gen olduğu ortaya çıkarılmıştır (3). Son yıllarda patogeneze yönelik yapılan genetik çalışmalar, kodlamayan RNA'lar doğrultusunda yoğunlaşmıştır. Bu çalışmaların önemli bir bölümü lncRNA'lar üzerindedir.

Psoriasis hastalığında lncRNA'lar hakkında çok az şey bilinmekle beraber yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada 1214 lncRNA'nın psoriasisli hasta derisinde normal deriye göre farklı şekilde eksprese edildiği bulunmuştur (39).

Kretz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada lncRNA'ların epidermal gelişimde ve keratinosit farklılaşmasında rol oynadığı gösterilmiştir (40). Fitzgerald ve ark. tarafından immun sistem hücrelerinde yapılan bir çalışmada lncRNAların bu hücrelerin gelişimi, farklılaşması ve aktivasyonunu ile ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır (41).

Abd-El Aziz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada son 3 aydır tedavi almayan 30 psoriasisli hasta ve 30 sağlıklı kontrolden alınan biyopsi örneklerinde lncRNA bakılmış ve psoriasisli hastalarda lncRNA değeri daha yüksek bulunmuştur (42).

Gupta ve ark. tarafından yapılan çalışmada kliniğe başvuru sırasında 18 psoriasis hastasına deri biyopsisi yapılmış ve adalimumab tedavisi başladıktan 1 ay sonra tekrar biyopsi yapılmıştır. Kontrol grubu olarak, deri hastalığı olmayan 16 bireye ait plastik cerrahi operasyonu sonrası artık deride lncRNA bakılmıştır. LncRNA miktarı psoriasisli deride normal deriye oranla önemli derecede yüksek bulunmuş ayrıca psoriasisli hastalara adalimumab tedavisi sonrası lncRNA profili tedavi öncesi lncRNA profili ile önemli oranda farklı ve normal deriye daha yakın olarak

saptanmıştır. Yine bu çalışmada yaklaşık 60.000 lncRNA bulunan normal deriye göre psoriasisli hastalarda yaklaşık 1000 adet farklı lncRNA tespit edilmiştir (43).

Çalışmamızda psoriasis hastalarının ve kontrol grubundaki kişilerin deri dokularında, bir lncRNA olan terminal farklılaşmayı indükleyen kodlama yapmayan TINCR ve bu lncRNA'ya bağlanan çift sarmallı RNA bağlayıcı protein olan STAU1'in mRNA'sına ait ekspresyon analizi yaptık.

İnsan epidermisinde dokuda progenitör ve farklılaşmış kompartmanı arasındaki dengeyi en az iki çeşit lncRNA'nın kontrol ettiği düşünülmektedir. Bunlardan lncRNA ANCR (antidifferentiation noncoding RNA), bazal tabakada bulunan progenitör hücrelerde farklılaşmayı baskımlarken (44), lncRNA TINCR epidermal farklılaşmayı düzenlemektedir (33).

TINCR'nin deride, plasentada ve özefagusta spesifik ekspresyona sahip olduğu gösterilmiştir. TINCR 3733 nt uzunluğunda olup epidermal farklılaşmanın geç fazında eksprese edildiği tanımlanmıştır (45). TINCR geni insanlarda 19. kromozomda SAFB2 ve ZNRF4 genleri arasında bulunur ve FLG, LOR, ALOXE3, ALOX12B, ABCA12, CASP14 ve ELOVL3 gibi önemli epidermal bariyer farklılaşma genlerini posttranskripsiyonel düzenlemektedir (46). Bu genlerin bir kısmındaki mutasyonlar deri hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir (46).

Tek moleküllu RNA floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile TINCR moleküllerinin %80,6'sının sitoplazmada, epidermis farklılaşması sırasında oluştuğu tespit edilmiştir (46). TINCR'nin epidermal farklılaşma sırasında 150 kattan fazla indüklendiği ve 3.7 kilobaz (kb) transkript olarak üretildiği bildirilmiştir (46). Bu nedenlerle TINCR epidermal farklılaşma kaynaklı, ağırlıklı olarak sitoplazmik bir lncRNA'dır. Farklılaşmış keratinositlerin sitoplazmasında oldukça yoğun bulunur ve hücre sitoplazmasında yaklaşık 150 adet özgün gen transkripti ile etkileşim halindedir (47).

TINCR epidermal farklılaşmanın temel protein mediatörlerinin normal indüksiyonu için gereklidir ve epidermal farklılaşmayı posttranskripsiyonel bir mekanizma ile kontrol etmektedir (46). TINCR tükenmesi, bozulmuş epidermal bariyer oluşumu ile karakterize insan deri hastalıklarında mutasyona uğramış genler dahil epidermiste farklılaşma için anahtar rol oynayan genlerinin indüksiyonunun olmamasına neden olmuştur. Buna uygun olarak, TINCR eksikliği olan epidermis; onu dış etkenlere ve su kaybına karşı koruyan fonksiyonel epidermal geçirgen bariyer oluşumu için gerekli keratohyalin granülleri ve lameller cisimciklerin eksikliği sonucu anormal geç farklılaşma morfolojisi göstermiştir (12).

Epidermal bariyerin fonksiyonu için gerekli olan proteolizde rol oynayan kaspaz 14 miktarının TINCR kaybı sonucu %83,7 oranında azaldığı görülmüştür. Tüm bu yapılar çevresel faktörlere ve suya karşı fonksiyonel epidermal bariyer için gereklidir. Bu yapılardaki bozukluklar, iktiyoz vulgaris ve harlekin iktiyoz dahil olmak üzere anormal cilt bariyeri işlevine sahip genodermatozlar için karakteristiktir (46).

Proteinlerin aksine, lncRNA'ların fonksiyonel alanları veya etkileştikleri moleküller hakkında kapsamlı veriler eksik olduğu için lncRNA'ların etki mekanizmaları tam olarak anlaşılabilmiş değildir (12). TINCR açısından baktığımızda sitoplazmik konumu göz önüne alındığında, epidermal bariyer farklılaşma genlerinin TINCR tarafından kontrolü, transkripsiyon sonrası evrede mRNA'larla doğrudan ilişki yoluyla gerçekleşiyor olabilir. TINCR, farklılaşmada görevli mRNA'ları posttranskripsiyonel olarak kontrol ediyor olabilir. Fonksiyonel çalışmalar farklılaşma mRNA'ları ve TINCR arasında etkileşime aracılık eden TINCR 25 nükleotid (TINCR kutusu) varlığını ortaya çıkarmıştır. TINCR' nin etkileşen mRNA'lara bağlanması TINCR kutusu ile gerçekleşmektedir (46). TINCR farklılaşmada görevli mRNA'lara bağlanmakta ve mRNA stabilitesini etkilemektedir (12).

LncRNA'ları daha iyi anlamaya yönelik çalışmalarda, LncRNA'ların proteinler ile onların fonksiyonlarına aracılık etmek veya fonksiyonlarını düzenlemek için etkileşime girdiği gösterilmiştir (48). Bu bilgi ışığında epidermal farklılaşmada görev alan TINCR ile ilişkili proteinleri saptamak için yapılan insan protein mikrodizi



analizinde STAU-1 proteini en güçlü TINCR bağlanmasını göstermiştir. STAU-1, çift sarmallı bir RNA bağlayıcı proteindir (49-51), ilk olarak drosophila yumurtalarında RNA lokalizasyonunun düzenleyicisi olarak tanımlanmıştır (52). Bu fonksiyonunun yanında memeli hücrelerinde RNA stabilizasyonu ve mRNA translasyonunu ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (53-55). Sadece epidermiste değil diğer dokularda da terminal farklılaşmada görev alıyor olabileceği öne sürülmüştür. Bronş epitel hücrelerinde yapılan çalışmada, TINCR inhibisyonundan hemen sonra, mezenkimal belirteçler ve proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun arttığını, epitel belirteçlerinin azalmış olduğu görülmüştür (56). Akciğerde yaralanma sonrası bronş hücrelerinde TINCR ekspresyonunun azalması bazal hücrelerin alveolar boşluğa göç etmesi, hücre dışı matriks üretimi ve siliyer hücrelere farklılaşmasını etkinleştirerek akciğer onarımına katkıda bulunabilir denmiştir (56).

Öyle görünüyor ki STAU-1, insan epidermisinin ve diğer dokuların terminal farklılaşmasında birden fazla rol oynamaktadır (12). STAU1'in transkriptlerin polisomlara bağlanması yoluyla mRNA'ların translasyonunun başlatılmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir (58). STAU1 veya TINCR kaybı olan keratinositlerde farklılaşma mRNA'ların ribozomlara uygun yerleştirilmemesi translasyon verimliliğinin düşmesi ve bu transkriptlerin erken bozunması muhtemelen TINCR veya STAU1 eksikliği olan dokudaki epidermal farklılaşma defekti ile sonuçlanır (12).

STAU1 her yerde eksprese olduğu halde (58), çoğu lncRNA bir dokuya özgü ekspresyon paterni gösterir (26) bu durum TINCR'nin STAU1 işlevi için dokuya özgünlük sağlayabileceği şeklindeki hipoteze izin verir. Keratinositlerde TINCR, STAU1 ve mRNA'yı birbirine bağlıyor gibi görünüyor (12). Böylece STAU-1 epidermal farklılaşmada görevli olan mRNA'larla etkileşime girer ve gerekli olan mRNA alt kümesini stabilize eder (12). Böylece STAU1 ve TINCR birlikte hareket ederek epidermis farklılaşmasında hedef mRNA stabilitesini artırır. Epidermal farklılaşma için TINCR ve STAU1 işlevsel alaka düzeyi her ne kadar gösterildiyse de bu lncRNA-protein kompleksinin kesin olarak farklılaşma mRNA'larının hangi alt kümesinin stabilizasyona aracılık ettiği belirsizdir (12). STAU-1 mRNA'ya

bağlandıktan sonra mRNA yıkılır (59) sonuç itibari ile STAU1, terminal farklılaşmanın düzenleyicisidir denilebilir.

TINCR veya STAU1 eksikliği olan epidermal dokulardaki çalışmalar normal farklılaşmanın meydana gelmesi için TINCR, STAU1 ve farklılaşma mRNA'larından oluşan bu kompleksin her bileşeninin gerekli olduğunu göstermiştir (12). STAU1 eksikliği TINCR kaybına benzer şekilde epidermal dokunun bozulmuş farklılaşma göstermesine neden olmaktadır (46).

STAU1 proteini, lncRNA ve ilişkili mRNA'lar dan oluşan kompleks ile ilgili gelecekte yapılacak çalışmalar memeli dokusunda RNA ve STAU1'in işlevi ile ilgili anlayışımızı genişletecektir (12).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Araştırmanın Şekli**

Bu araştırma, psoriasisli hastalarda anti-interlökin tedavisi öncesi ve sonrası lncRNA TINCR ve STAU-1 mRNA ekspresyonlarını incelemeyi amaçladı. Vaka-kontrollü, tek merkezli prospektif kesitsel çalışma şeklinde tasarlandı.

#### **3.2 Araştırmanın Yapıldığı Yer**

Araştırma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalında planlandı ve aynı anabilim dalı polikliniğinde yapıldı.

#### **3.3 Araştırmanın Evreni, Örnekleme**

Temmuz 2013 ile Aralık 2020 tarihleri arasında, 18 yaş ve üzeri, Dermatoloji polikliniğine başvuran, 47 hasta, çalışmanın evrenini oluşturdu. Bu hastalar içerisinde, dahil edilme, dışlama kriterlerine uygunluk gösteren ve çalışmaya katılmayı kabul eden, 23 kişi (7 kadın ve 16 erkek), araştırmanın örneklemini oluşturdu. Bu hastalar, yazılı onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

#### **3.4 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

- (1) 18 yaş ve üzeri
- (2) Çalışmaya katılmayı kabul eden ve aydınlatılmış onam formunu imzalayan
- (3) Sorulan soruları anlayacak-yanıtlayacak bilişsel kabiliyeti olan

#### **3.5 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri**

- (1) 18 yaşın altında olanlar
- (2) İlk biyopsi öncesi son 3 ay içerisinde sistemik tedavi, fototerapi ve son 1 ay içinde topikal tedavi almış olanlar

#### **3.6 Verilerin Toplanması**

Hastaların yaş, cinsiyet, kilo, boy, psoriasis tipi, hastalık süresi ve PAŞİ değerleri kaydedildi. Tedavi sonrası PAŞİ skorunda en az %75 azalma yanıtı elde edilen hastalar

tedaviye yanıt verenler, elde edilemeyen hastalar tedaviye yanıt vermeyenler olarak gruplandırıldı. Hastalar, vücut kitle indeksi değerine göre <25, 25-30, >30 olarak; hastalık süresine göre 0-10 yıl, 10-20 yıl, 20 yıldan fazla olarak ve kullandıkları biyolojik tedavilere göre anti-IL17 (secukinumab veya iksekizumab), sekukinumab, iksekizumab ve anti-IL 12,23 (ustekinumab) kullananlar olarak gruplandırıldı.

### **3.7 Dermatolojik Değerlendirme ve Testler**

Hastaların bütün vücut yüzeyi, ayrıntılı şekilde, deri, saç, tırnak bulguları açısından muayene edildi. Halihazırda en az bir aydır biyolojik ajan tedavisi devam etmekte olan hastalardan 4 mm punch deri biyopsisi yapıldı.

### **3.8 Etik Kurul Onayı**

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, 07/07/2020 tarih ve 13 sayılı kurul toplantısında görüşülmüş olup, etik açıdan sakınca olmadığını bildirir karar rapor edildi.

### **3.9 Hasta ve Kontrol Grubu Örnekleri**

Bu çalışmada dermatoloji polikliniğine başvurmuş, tanı amaçlı deri biyopsisi yapılmış ve biyopsi sonrası biyolojik ajan tedavisi başlanmış olan psoriasisli hastalar retrospektif olarak incelendi ve bu hastalardan biyopsi öncesi son 3 ay içerisinde sistemik tedavi, fototerapi ve son 1 ay içinde topikal tedavi almamış olanlar içerisinde halihazırda en az bir aydır biyolojik ajan tedavisi devam etmekte olan hastalardan 4 mm punch deri biyopsisi yapıldı. Hem tedavi öncesi alınmış olan (parafine gömülü doku) hem de tedavi sonrası alınmış olan biyopsi örneklerinden RNA izolasyonu gerçekleştirildi. Kontrol grubunu plastik cerrahi operasyonu olan herhangi bir deri hastalığı bulunmayan hastaların parafine gömülü âtil deri örnekleri oluşturdu.

Çalışma materyali eldesi için arşiv doku örneklerine ait kesitlerden ve kontrol dokularından 8 mikronluk 2 kesit halinde doku örneği 1.5 ml 'lik ependorf tüplerine alındı. Ayrıca aynı hastaların biyopsi örnekleri PBS (Capricorn, PBS-1A) ile yıkanarak Trizol (Qiagen, 79306) içerisine alınıp RNA izolasyonu aşamasına kadar -80°C'de saklandı.

### 3.10 Total RNA İzolasyonu

#### PARAFİNE GÖMÜLÜ DOKULARDAN RNA İZOLASYONU

##### 3.10.1 Doku Örneklerinin Deparafinizasyon İşlemi

- Parafine gömülü dokunun deparafinizasyon işlemi için, önce ependorf içerisine 800 µl ksilen (Emboy) konuldu.
- Tüpler 56 °Cde ara ara vorteksleme işlemi yapılarak 30 dakika inkübe edildi.
- 14000 g'de 2 dakika santrifüj işlemi gerçekleştirildi. Santrifüj sonrası supernatant uzaklaştırıldı.
- Pellet üzerine 800 µl %96 etanol (Merck, 100983) eklendi ve vorteks yapıldı.
- 14000 g'de 2 dakika santrifüj işlemi gerçekleştirildi. Santrifüj sonrası supernatant uzaklaştırıldı.
- Pellet üzerine 800 µl %70 etanol eklendi ve vorteks yapıldı.
- 14000 g'de 2 dakika santrifüj işlemi gerçekleştirildi. Santrifüj sonrası supernatant uzaklaştırıldı.
- 10 dakika pellet üzerindeki alkol buharlaşana kadar 56 °Cde inkübe edildi.

##### 3.10.2 Total RNA İzolasyonu

- Deparafinizasyon işlemi tamamlanmış olan dokulardan RNA izolasyonu için RNeasy FFPE kit (Qiagen, 73504) kullanıldı.
- İnkübasyon sonrası alkolü iyice buharlaştırılan pellet oda sıcaklığına geldiğinde üzerine 150 µl buffer PKD eklendi. Vorteksenerek iyice karışması sağlandı.
- 11000 g'de 1 dakika santrifüj edildi.
- 10 µl Proteinaz K altta bulunan renksiz faza ilave edildi ve pipetaj yapılarak karıştırıldı.
- 56°C 'de 15 dakika ve sonrasında 80°C 'de 15 dakika sallanarak inkübe edildi.
- Alt renksiz faz yeni 1.5ml'lik ependorf tüplerine alındı.

- Buz üzerinde 3 dakika bekletildikten sonra 20000 g'de 15 dakika santrifüj edildi.
- Supernatant yeni 1.5ml'lik ependorf tüplerine alındı. Üzerine 16 µl DNase Booster Buffer ve 10 µl DNase I stok solüsyonu eklendi. Tüpler hafifçe alt üst yapılarak karışması sağlandı. Kısa bir spin yapıldı.
- Sonrasında oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrası örneklerin üzerine önce 320 µl buffer RBC, sonra 720 µl %100 etanol eklenerek pipetaj yapılarak karıştırıldı.
- Örneklerden 700 µl alınarak spin kolonlara konuldu ve 30 saniye 10000 g 'de santrifüj edildi.
- Süzülen kısım atılarak kalan örnekle aynı işlem tekrarlandı.
- Santrifüj sonrası spin kolonlara 500 µl buffer RPE eklendi. 10000 g 'de 30 saniye santrifüj edildi.
- Süzülen kısım atılarak yine 500 µl buffer RPE eklendi ve 10000 g 'de 2 dakika santrifüj edildi.
- Santrifüj sonrası spin kolonlar yeni 2 ml lik toplama tüplerine yerleştirildi ve son hızda kapak ağzı açık şekilde 5 dakika santrifüj edildi.
- Santrifüj sonrası spin kolonlar yeni 1.5 ml lik toplama tüplerine yerleştirdi ve üzerlerine 30 µl RNase free water eklenerek son hızda 1 dakika santrifüj edildi.
- RNA'ların konsantrasyon ve saflık tayinleri Nanodrop cihazı ile gerçekleştirildi. cDNA'ya dönüştürülmeyen RNA'lar -80°Cye kaldırıldı.

### **3.11 Biyopsi Örneklerinden RNA İzolasyonu**

- Biyopsi örneklerinden RNA izolasyonu için miRNeasy Mini Kit (Qiagen, 217004) kullanıldı.
- Trizol içerisinde bulunan örnekler -80°C'den çıkarıldı ve oda sıcaklığında erimeleri beklendi.
- Eriyen biyopsi örnekleri 1 petri içerisine alındı ve üzerine 700 µl trizol ilave edilerek bistüri yardımıyla homojenize edildi.

- Homojenize edilen örnekler 1,5ml'lik Ependorf tüplere alındı ve üzerine 140 µl kloroform ilave edildi.
- 15 saniye vorteks yapıldıktan sonra oda sıcaklığında 3 dakika inkübe edildi.
- 12000 g'de +4°C'de 15 dakika santrifüj edildi. Sonrasında supernatant kısmı 1,5 ml'lik yeni Ependorf tüpüne alındı.
- Ependorfa aktarılan supernatantın, 1,5 katı kadar %96'lık etanol (yaklaşık 525 µl) ilave edildi ve yavaşça pipetaj yapıldı.
- Örneklerden 700 µl spin kolonlarına konuldu. 8000 g'de oda sıcaklığında 30 saniye santrifüj edildi. Süzülen kısım uzaklaştırıldı.
- Kolona 700 µl RWT buffer eklendi ve 8000 g'de 15 saniye santrifüj yapıldı. Süzülen kısım uzaklaştırıldı.
- Kolona 500 µl RPE buffer eklendi ve 8000 g'de 15 saniye santrifüj yapıldı. Süzülen kısım uzaklaştırıldı.
- Sonrasında spin kolona 500 µl RPE buffer eklendi ve 2 dk 8000 g'de santrifüj yapıldı.
- Son kurutma fazı için spin kolon yeni bir 2ml'lik toplama tüpüne aktarıldı ve en yüksek hızla 1 dakika santrifüj yapıldı.
- Spin kolonlar 1,5 ml'lik yeni toplama tüplerine yerleştirildi ve 30µl RNase-free water spin kolonun ortasına koyulup 1 dk 8000 g'de santrifüj yapıldı.
- RNA'ların konsantrasyon ve saflık tayinleri Nanodrop cihazı ile gerçekleştirildi. cDNA'ya dönüştürülmeyen RNA'lar -80°Cye kaldırıldı.

### **3.12 CDNA Sentezi**

Ekspresyon analizi için cDNA dönüşümü Quantitect Reverse Transcription Kit kullanılarak gerçekleştirildi (Qiagen, 205311). Öncelikle genomic DNA'nın eliminasyonu için karışım hazırlandı. Reaksiyon karışımı Tablo 2' de verilen miktarlarla hazırlandı.

**Tablo 2.** Genomik DNA eliminasyonu için hazırlanan reaksiyon karışımı

<b>Madde</b>	<b>Miktar</b>
gDNA Wipeout	2 µl
Buffer, 7x	
RNA	10 µl
dH <sub>2</sub> O	2 µl
<b>Toplam</b>	<b>14µl</b>

Hazırlanan reaksiyon karışımını içeren tüplerin 42°C derecede 2 dakika inkübe edilmiştir. Sonrasında hızlıca buz üzerine alındı. cDNA sentezi için reaksiyon karışımı Tablo 3’de verilen miktarlarda hazırlandı.

**Tablo 3.** cDNA sentezi için hazırlanan reaksiyon karışımı

<b>Madde</b>	<b>Miktar</b>
Quantiscript Reverse Transcriptase	1 µl
Quantiscript RT Buffer, 5x	4 µl
RT Primer Mix	1 µl
Genomik DNA eliminasyon reaksiyon karışımı (RNA Tamplate)	14 µl
<b>Toplam</b>	<b>20 µl</b>

Reaksiyon karışımının hazırlanması buz üzerinde gerçekleştirildikten sonra tüpler 42°C derecede 15 dakika inkübe edildi ve sonrasında 95°C derecede 3 dakika inkübasyonuyla reaksiyon gerçekleştirildi. cDNA örnekleri ekspresyon analizine kadar -20°C saklandı.



### 3.13 Ekspresyon Analizi- Gerçek-Zamanlı Kantitatif PCR

TINCR (hedef lncRNA), 18S RNA (referans lncRNA), STAU-1 (hedef gen), ve GAPDH (referans gen) için relatif kantitasyon analizi, gerçek-zamanlı PCR sistemi (LightCycler 480 Gerçek-zamanlı PCR Sistemi, Roche Diagnostics) kullanılarak yapıldı.

Reaksiyon karışımı Quantitect SYBR Green PCR kit (Qiagen, 204143) ve Quantitect Primer Assay'ler (Qiagen); TINCR(QT00234836), 18S RNA(QT00199367), STAU-1(QT00058660) ve GAPDH(QT00079247) kullanılarak Tablo 4'de verilen miktarlarla hazırlandı.

**Tablo 4.** Real-Time PCR reaksiyon karışımı

<b>Madde</b>	<b>Miktar</b>
Quantitect SYBR green PCR Kit, 2x	10 µl
10x Primer Assay (TINCR, 18S RNA, Stau-1, GAPDH)	2 µl
cDNA	5 µl
dH <sub>2</sub> O	3 µl
<b>Toplam</b>	<b>20 µl</b>

Reaksiyon koşulları;

95°C 15 dakika  
94°C 15 saniye,  
60°C 30 saniye,  
72°C 30 saniye

} 45 döngü

Hasta ve kontrol grupları arasındaki ekspresyon değişimleri  $2^{-\Delta\Delta CT}$  metodu ile belirlendi.

### 3.14 Verilen İstatistiksel Değerlendirilmesi

Veriler SPSS 23.0 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında iki eş arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Wilcoxon testi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da Pearson Korelasyon analizleriyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelendi.

Ayrıca her örneğin hedef gen ekspresyonu, referans gen ekspresyonuna göre normalize edildi. Hasta grubunun ekspresyon düzeylerini kontrol grubunkilerle karşılaştırmak için her bir grubun ortalama  $\Delta$ CT değerleri hesaplandı. Tedavi öncesi ve sonrası hasta ve kontrollere ait ortalama  $\Delta$ CT oranlanarak, ekspresyon miktarları arasında kaç kat fark olduğu hesaplandı. . Grupların karşılaştırılması "RT<sup>2</sup> Profiler™ PCR Array Data Analysis" programında bulunan "Student t-testi" analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Bu çalışmaya 23 psoriasisli hastaya ait (7 kadın/16 erkek) deri örnekleri ve 23 sağlıklı kontrole ait (11 kadın/12 erkek) deri örnekleri dahil edildi. Ortalama yaş hastalarda  $47,4 \pm 11,8$  (25-71) kontrollerde  $56,2 \pm 17,9$  (18-83) olarak saptandı. Cinsiyet ve yaş açısından hastalar ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Tedavi sonrası 19 hastada PAŞİ75 yanıtı sağlandı. PAŞİ yanıtı iki hastada 50 ile 75 arasında, iki hastada da 50'nin altında kaldı.

Tedaviye yanıt veren hastaların tedavi öncesi deri örneklerinde STAU-1 gen ekspresyonu kontrol deri örneklerine kıyasla -17,70 kat az iken tedavi sonrası deri örneklerinde -268,9 kat az olarak bulundu. TINCR gen ekspresyonu ise kontrol deri örneklerine kıyasla tedavi öncesi hasta deri örneklerinde -4,19 kat az iken tedavi sonrası hasta deri örneklerinde -3,93 kat az olarak bulundu (Tablo 5).

**Tablo 5.** Tedaviye yanıt veren hasta örneklerinde (N=19) kontrol örneklere kıyasla STAU-1 ve TINCR Gen ekspresyonu kat değişimleri

	STAU-1	TINCR
Tedavi öncesi hasta deri örnekleri	-17.70	-4.19
Tedavi sonrası hasta deri örnekleri	-268.90	-3.93

Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ise tedavi öncesi hasta deri örneklerinde STAU-1 gen ekspresyonu kontrol deri örneklerine kıyasla -70,36 kat az iken tedavi sonrası hasta deri örneklerinde -318,47 kat az olarak bulundu. TINCR gen ekspresyonu ise kontrol deri örneklerine kıyasla tedavi öncesi hasta deri örneklerde -10,40 kat az iken tedavi sonrası deri örneklerinde -5,69 kat az olarak bulundu (Tablo 6).

**Tablo 6.** Tedaviye yanıt vermeyen hastalar örneklerinde (N= 4) kontrol örneklere kıyasla STAU-1 ve TINCR Gen ekspresyonu kat değişimleri

	STAU-1	TINCR
Tedavi öncesi hasta deri örnekleri	-70.36	-10.40
Tedavi sonrası hasta deri örnekleri	-318.47	-5.69

Tedaviye yanıt veren hastaların tedavilere göre alt grup analizi yapıldığında hastaların tedavi öncesi ve sonrası deri örnekleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası STAU-1 ekspresyonu Anti-IL17, sekukinumab, iksekizumab ve ustekinumab tedavileri sonrası azalmıştır. TINCR ekspresyonu ise Anti-IL17, sekukinumab ve ustekinumab tedavileri sonrası azalırken iksekizumab tedavisi sonrası artmıştır (Tablo 7).

**Tablo 7.** Tedaviye yanıt veren hastalarda tedavilere göre gen ekspresyonlarının tedavi sonrası kat değişimleri

GRUPLAR (N=19)	STAU-1	TINCR
Sekukinumab+ İksekizumab (14)	-13.68	-1.23
Sekukinumab (5)	-17.28	-1.69
İksekizumab (9)	-7.12	1.17
Ustekinumab (5)	-59.07	-1.37

Tedaviye yanıt veren hastaların hastalık sürelerine göre tedavi öncesi deri örnekleri kontrol deri örnekleri ile karşılaştırıldığında STAU-1 ekspresyonunun hastalık süresi ile paralel olarak arttığı gözlenmiştir. TINCR ekspresyonu ise kontrol deri örneklerine kıyasla 0-10 yıl arasında-4.22 kat az ve 10-20 yılda-1.90 kat az iken ilginç olarak 20 yıldan fazla hastalık süresinde -9.11 kat az saptanmıştır (Tablo 8).

**Tablo 8.** Tedaviye yanıt veren hastalarda hastalık sürelerine göre tedavi öncesi hasta deri örneklerinde kontrollere kıyasla ekspresyon kat değişimleri

Hastalık süresi	STAU-1	TINCR
0-10 yıl	-32.06	-4.22
10-20 yıl	-16.77	-1.90
20 yıldan fazla	-12.43	-9.11

Tedaviye yanıt veren hastalarda hastalık sürelerine göre tedavi sonrası deri örneklerinde kontrol derilere kıyasla STAU-1 ve TINCR ekspresyonunun 10-20 yıl süresinde en az olduğu, TINCR ekspresyonunun diğer sürelerde aynı olduğu, STAU-1 ekspresyonunun ise 0-10 yılda -245.81 kat az olurken 20 yıldan fazla hastalık süresinde -316.27 kat az olduğu gözlenmiştir (Tablo 9).

**Tablo 9.** Tedaviye yanıt veren hastalarda hastalık sürelerine göre tedavi sonrası deri örneklerinde kontrol deri örneklerine kıyasla ekspresyon kat değişimleri

Hastalık süresi	STAU-1	TINCR
0-10 yıl	-245.81	-3.89
10-20 yıl	-402.64	-4.63
20 yıldan fazla	-316.27	-3.89

Tedaviye yanıt veren hastalarda, hastalık süresine göre tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki hasta deri örneklerinde STAU-1 ekspresyonunun azaldığı ve azalma katsayısının 20 yıldan fazla hastalık süresine sahip olanlarda en çok olduğu gözlenmiştir. TINCR ekspresyonunun ise hastalık süresine paralel olarak arttığı gözlenmiştir (Tablo 10).

**Tablo 10.** Tedaviye yanıt veren hastalarda hastalık süresine göre tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki hasta deri örneklerinde ekspresyon değişimleri

Hastalık süresi	STAU-1	TINCR
0-10 yıl	-43.09	7.49
10-20 yıl	-25.87	16.11
20'yıldan fazla	-149.5	81.23

Tedaviye cevap veren hastaların tedavi sonrası deri örneklerinde tedavi öncesi deri örneklerine kıyasla stau-1 ekspresyonu VKİ<25 ve 25-30 olan hastalarda azalmış VKİ>30 olan hastalarda artmış olarak; TINCR ekspresyonu VKİ<25 olan hastalarda artmış, VKİ>30 olan hastalarda artmış ve VKİ 25-30 olan hastalarda anlamlı düzeyde değişmemiş olarak bulduk (Tablo 11).

**Tablo 11.** Tedaviye cevap veren hastalarda Vücut Kitle indekslerine göre tedavi öncesine kıyasla tedavi sonrası hasta deri örneklerinde ekspresyon kat değişimleri

VKİ	STAU-1	TINCR
<25	-12.91	3.21
25-30	-75.32	1.38
30>	5.99	-8.50

Tedaviye yanıt vermeyen hasta sayısı az olduğu için tedavilere göre alt grup analizi yapılamadı.

## TARTIŞMA

Psoriasis toplumda sık görülen; genetik, çevresel ve immün sistemle ilişkili birçok faktörden etkilenen bir hastalıktır (1). Hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (2). Nüfusun yaklaşık %3'ünü etkilemektedir (3). Plak tip psoriasis tüm vakaların yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır (4).

Görülme sıklığı, ülke ve etnik gruplara göre değişkenlik göstermekte olup ekvatora olan mefese arttıkça ve ten rengi açıldıkça psoriasis daha yaygın görülmektedir. Yapılan çalışmalarda dünyada psoriasisin en sık olarak bildirildiği bölge İskandinavya olarak bildirilmiştir (4).

Her yaşta görülebilmekle beraber 16 ila 22 yaşları ve 57 ila 62 yaşları arasında olmak üzere iki adet pik yaptığı yaş aralığı vardır. Aile öyküsü olanlarda daha erken yaşlarda görülebilmektedir. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmekte (4) olup çocukluklarda psoriasis sıklığını yetişkinlere oranla daha düşük bildirmiştir (5).

Monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere kıyasla iki ila üç kat artmış psoriasis riski bildirilmiş ve lezyonların dağılımı, şiddeti ve başlangıç yaşı monozigotik ikizlerde benzer iken, bu özellikler dizigotik ikizlerde farklılık gösterdiği görülmüştür. Bu veriler sonucunda genetik faktörlerin psoriasisin klinik seyrinde de rol oynadığı ileri sürülmüştür (2).

HLA-Cw6, psoriasisin başlangıç yaşıyla güçlü bir şekilde bağlantılı bulunmuştur. Erken başlangıçlı psoriasis, pozitif aile öyküsü ve HLA-Cw6 ekspresyonu olan hastalar tip I psoriasis, geç başlangıçlı psoriasis olan, aile öyküsü olmayan ve HLA-Cw6 ekspresyonu eksikliği olan hastalar tip II psoriasis olarak tanımlanmıştır (2).

Psoriasisin patogenezi ile ilgili önceleri, keratinositlerin fonksiyon bozukluğuna bağlı geliştiği düşünülmüş fakat sonrasında yapılan araştırmalarda psoriasis immün aracılı bir hastalık olarak kabul edilmiştir (1).

Kazanılmış immünite açısından bakıldığında, eksojen mikrobiyal veya viral antijenler ile tetiklenme veya keratin gibi otoantijenler ile çapraz reaksiyon sonrası

epidermis ve dermiste bulunan spesifik T hücresi alt grupları (1), geleneksel olmayan T hücreleri, dermal DC, T helper alt grupları rol oynamaktadır (2).

Doğal immün yanıt açısından bakıldığında deride DC'ler, NK T hücreleri,  $\gamma\delta$ T hücreleri, ILC'ler, nötrofiller ve epidermal keratinositler görev almaktadır (2). Psoriasis patogenezinde, keratinositlerin çarpıcı biçimde artan çoğalma oranı da önemli yer tutmaktadır (2).

En başta gelen tetikleyici faktör travma olup travma ile deri lezyonlarının oluşumu arasındaki süre genellikle 2-6 hafta olarak bildirilmiştir (2). Enfeksiyonlar açısından bakıldığında özellikle bakteriyel enfeksiyonlardan streptokok enfeksiyonları ve HIV enfeksiyonu psoriasis tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir (2).

Hipokalseminin, jeneralize püstüler psoriasis için tetikleyici bir faktör olduğu bildirilmiştir. Hamilelik, hastalık aktivitesini değiştirebilir, bazen hipokalsemi ile ilişkili olarak impetigo herpetiformis olarak da adlandırılan püstüler psoriasis gelişebilir (2).

Psikojenik stres, psöriaste iyi bilinen sistemik bir tetikleyici faktördür. Stres, hastalığın ilk bulgularının oluşması ve önceden var olan hastalığın alevlenmesiyle ilişkili bulunmuştur (2).

Lityum, IFN, B-blokerler ve antimalaryaller başta olmak üzere çeşitli ilaçlar önceden varolan hastalığı şiddetlendirebilir veya yatkın kişilerde hastalığın ortaya çıkmasını hızlandırabilirler. Sistemik kortikosteroidlerin hızlı kesilmesi psöriaste alevlenmelerine neden olabilir (2). Obezite, artan alkol tüketimi ve sigara kullanımı, psoriasis ile ilişkilendirilmiştir (2).

Psoriasis klinik görünümüne bakıldığında en sık görülen plak tip psoriasis dışında, guttat psoriasis, küçük plak tipi psoriasis, inverse psoriasis, psoriatik eritrodermi, püstüler psoriasis, bebek bezi psoriasis, lineer psoriasis şeklinde birçok klinik tipi vardır.

Psöriaste tırnak tutlumu önemli bir yer tutmaktadır. Alopesi psöriaste yaygın olmakla beraber bildirildiği hastalar olmuştur. Psoriasis hastalarının yaklaşık üçte



birinde görülebilen psoriatik artrit erken teşhisi önemlidir, çünkü hastalığın ilerlemesi sıklıkla işlev kaybına ve geri dönüşü olmayan eklem yıkımına neden olmaktadır.

Psoriasisli hastalarda, metabolik sendrom, hipertansiyon, hiperlipideminin neden olduğu kardiyovasküler olaylar kaynaklı morbidite riski ve RA, Hodgkin lenfoma ve kutanöz T hücreli lenfoma riskinin arttığı gösterilmiştir (7).

Psoriasis beraberinde duygusal ve psikososyal zorluklar getirmektedir. Psikolojik stres, depresyon ve anksiyeteye yol açabilir. Hastalarda intihar düşüncesi ve depresyon prevalansı, diğer tıbbi sorunları olan kişiler ve genel popülasyona oranla daha yüksek bulunmuştur (7).

Psoriasis tedavisi seçimi hastanın yaşı, hastalık şiddeti, hastanın tedaviye uyumu, eşlik eden komorbid durumlar ve ilaç kullanımına göre değişmekte olup topikal tedaviler, fototerapi ve sistemik tedaviler kullanılmaktadır.

Kullanılan biyolojik tedavilere baktığımız zaman ustekinumab, sekukinumab ve iksekizumab önemli yer tutmaktadır. Ustekinumab; FDA ve EMA tarafından onay almış p40 proteinini inhibe eden insan rekombinant monoklonal antikordur. P40 inhibisyonu ile IL12 ve IL23'ü bloke ederek etki göstermektedir (8). Sekukinumab, psoriasis patogenezinde önemli rol oynayan IL-17A'ya selektif olarak bağlanarak nötralize eden insan monoklonal antikordur (7). FDA onayı almıştır (8). İksekizumab, proinflamatuvar sitokin olan IL-17A'yı nötralize eden FDA onaylı insan IgG4 monoklonal antikordur (8).

Psoriasis patogenezinin net olarak anlamaya yönelik yoğun çabalar devam etmektedir. Bu çabalardan bir bölümü genetik çalışmalar yönünde, özellikle ncRNA'lar üzerinde sürmektedir. NcRNA'lar uzunluklarına göre değerlendirildiğinde 200 nükleotidden daha kısa olan kısa kodlamayan RNA'lar small non-coding RNA ve uzunluğu 200 nükleotidden fazla olan lncRNA'lar olmak üzere 2 farklı kategoriye ayrılabilir (9,10).

Psoriasis patogenezinine yönelik yapılan genetik çalışmaların bir kısmı lncRNA üzerine yoğunlaşmıştır. LncRNA disregülasyonu; sistemik lupus eritematozus (9), RA (61), Crohn hastalığı, ülseratif kolit (62), multiple sklerozis (63) ve psoriasisin (45,64,65) dahil olduğu birçok immun hastalıkta çalışılmıştır. LncRNA'ların immun aracılı hastalıklarda hayati rollere sahip olduğu, protein kodlayan genlerin ekspresyonunu düzenleyerek ve kromatin yapıları değiştirerek psoriasis patogenezinine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (66,67).

Psoriasis patogenezi doğal ve edinilmiş bağışıklığın yanısıra epidermal farklılaşmayı etkileyen yollarla bağlantılıdır (19). LncRNA'lar transkripsiyon faktörleri ile iş birliği yaparak inflamatuvar gen ekspresyonunun anahtar düzenleyicisi olarak etki eder (68). Dentritik hücreler, T lenfositler, nötrofiller, monositler ve B lenfositler üzerinde yapılan lncRNA araştırmaları lncRNA ekspresyon seviyelerinin immun hücrelerin farklılaşması, gelişimi ve aktivasyonu ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır (41).

Kretz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada lncRNA'nın (TINCR) epidermal gelişimde ve keratinosit farklılaşmasında rol oynadığı gösterilmiştir (40).

Abd-El Aziz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada son 3 aydır tedavi almayan 30 psoriasisli hasta ve 30 sağlıklı kontrolden alınan biyopsi örneklerinde lncRNA bakılmış ve psoriasisli hastalarda lncRNA değeri daha yüksek bulunmuştur (42).

Gupta ve ark. tarafından yapılan çalışmada 18 psoriasis hastasına başvuru sırasında ve adalimumab tedavisi başlandıktan 1 ay sonra biyopsi yapılmıştır. Kontrol grubu olarak herhangi bir deri hastalığı olmayan 16 bireye ait plastik cerrahi operasyonu sonrası artık deride lncRNA bakılmıştır. LncRNA miktarı psoriasisli deride normal deriye oranla önemli derecede yüksek bulunmuş ayrıca psoriasisli hastalara adalimumab tedavisi sonrası lncRNA profili tedavi öncesi lncRNA profili ile önemli oranda farklı ve normal deriye daha yakın olarak saptanmıştır. Yine bu

çalışmada yaklaşık 60.000 lncRNA bulunan normal deriye göre psoriasisli hastalarda yaklaşık 1000 adet farklı lncRNA tespit edilmiştir (43).

Yan ve ark. tarafından yapılan çalışmada 15 psoriasis hastasında ve 15 kişilik kontrol grubunda deri doku örneklerinde lncRNA bakılmış psoriasisli grupta kontrol grubuna kıyasla üç lncRNA'da (lnc-AP000769.1-1:2, ENST00000557691 ve lnc-HSFY2-10:1) artma, dört lncRNA'da (lnc-MGMT-2:1, lnc-POLR3E-3:3, lnc-THRSP-6:1 ve lnc-PERP-2:7) azalma saptanmıştır (69).

Çalışmamızda araştırdığımız lncRNA olan TINCR ile ilgili literatürde bildiğimiz kadarı ile psoriasisde yapılmış başka bir çalışmaya rastlamadık. Literatürde TINCR ile ilgili yapılan çalışmalar tümörler üzerine yoğunlaşmış olup onkojenik ya da tümör süpresör olabileceği, tümör oluşumu ve gelişiminde etkisi olabileceği belirtilmiştir (70). Bazı araştırmalar yüksek TINCR düzeylerinin küçük hücreli akciğer kanseri, mide kanseri, kolorektal kanser, karaciğer kanseri, meme kanserinde kötü prognoz ile korele bulmuş diğerleri ise TINCR aşırı ekspresyonunun dil skuamöz hücreli karsinom, deri skuamöz hücreli karsinom ve akciğer kanseri hücrelerinde proliferasyon ve invazyonu baskıladığını bulmuştur (71-74). Bu birbirine zıt görünen iki durumdan yola çıkılarak TINCR'nin farklı malignitelerde farklı rolleri olabileceğini düşünebiliriz.

TINCR'nin, insan skuamöz hücreli karsinom numunelerinde azaldığı saptanmış olup bu durum skuamöz hücreli karsinomlarda azalmış diferensiasyon ile tutarlı bulunmuştur (46). TINCR'nin tümör süpresör olabileceğini destekleyen başka bir çalışmada TINCR azlığının melanomda artmış invazyon ve tedaviye direnç ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur (47). TINCR ekspresyon seviyelerinin tümör dokusunu sağlıklı dokudan ayırabilirliği açısından yapılan bir çalışmada, oral skuamöz hücreli karsinom dokularını komşu kanserli olmayan dokulardan ayırt etme gücünü %87 olarak bildirilmiştir (80).

Birkaç çalışma kanser tedavisinde lncRNA'ya özgü tedavi stratejilerinin potansiyelini göstermiş (76) ve mesane kanseri dokularında lncRNA'nın

ekspresyonunu değiştiren teofilinle kontrol edilebilen bir RNA müdahale stratejisi başarıyla uygulanmış (76) olsa da TINCR'nin işlevi ve ekspresyonunu değiştiren modaliteler özel bir dikkatle uygulanmalıdır (77).

STAU1 proteini en güçlü TINCR bağlanmasını gösteren proteindir. Sadece epidermiste değil diğer dokularda da terminal farklılaşmada görev alıyor olması muhtemeldir (12). STAU1 her yerde eksprese olduğu halde (58), çoğu lncRNA bir dokuya özgü ekspresyon paterni gösterir (26) bu durum TINCR'nin STAU1 işlevi için dokuya özgünlük sağlayabileceği şeklindeki hipoteze izin verir. STAU1 veya TINCR kaybı olan keratinositlerde farklılaşma süreci etkilenmekte ve bu durum muhtemelen epidermal farklılaşma defekti sonucunu ortaya çıkarmaktadır (12). TINCR'nin bronşiyal epitel hücrelerinde farklılaşmanın düzenlenmesinde rol aldığı ve bunu kısmen STAU-1 aracılı mRNA yıkımı ile gerçekleştirdiği belirtilmiştir.

STAU-1'in, farklılaşma ile ilgili bazı mRNA'lara bağlanarak bunların TINCR ile yıkılmasını sağladığı belirtilmiştir. Akciğerde zedelenme sonrası TINCR ekspresyonun azaldığı tespit edilmiş ve bunun erken dönemde yara iyileşmesini ve sonrasında geç dönemde TINCR ekspresyonun artarak bronşiyal epitelyal farklılaşmayı indükleyerek rejenerasyonu sağladığı ne srlmştir (56).

TINCR veya STAU1 eksikliği olan epidermal dokulardaki çalışmalar, normal farklılaşmanın meydana gelmesi için TINCR, STAU1 ve farklılaşma mRNA'larından oluşan bu kompleksin her bileşeninin gerekli olduğunu göstermiştir (12). STAU1 eksikliği TINCR kaybına benzer şekilde epidermal dokunun bozulmuş farklılaşma göstermesine neden olmaktadır (46).

Çalışmamızda dermatoloji polikliniğine başvurmuş, tanı amaçlı biyopsisi yapılmış ve biyolojik ajan tedavisi başlanmış olan psoriasisli hastalar retrospektif olarak incelendi ve bu hastalardan biyopsi öncesi son 3 ay içerisinde sistemik tedavi, fototerapi ve son 1 ay içinde topikal tedavi almamış olanlar içerisinde halihazırda en az bir aydır antiinterlökin tedavisi devam etmekte olan hastalardan 4 mm punch deri biyopsisi yapıldı.

Hem tedavi öncesi alınmış olan parafine gömülü deri doku örneklerinde hem de tedavi sonrası alınmış olan deri biyopsi preparatlarından RNA izolasyonu gerçekleştirildi. Kontrol grubunu plastik cerrahi operasyonu olan herhangi bir deri hastalığı bulunmayan hastaların parafine gömülü âtil deri dokuları oluşturdu.

Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası hastaların PAŞİ skorları karşılaştırıldığında tedaviye yanıt veren yani PAŞİ yanıtı 75 ve üstünde olan hastalarda STAU-1 ekspresyon değişimleri hesaplandığında tedavi öncesi STAU-1 gen ekspresyonu kontrol grubuna göre-17,70 kat az olurken tedavi sonrası – 268,9 kat azalmıştır. Tedaviye yanıt vermeyen yani PAŞİ yanıtı 75'in altında olan hastalarda STAU-1 ekspresyon değişimleri hesaplandığında tedavi öncesi STAU-1 gen ekspresyonu kontrol grubuna göre -70,36 kat az olurken tedavi sonrası -318,47 kat azalmıştır. Bu sonuçlar ışığında STAU-1 ekspresyonunun tedavi sonrası azaldığı fakat tedaviye klinik yanıt ile korole olmadığı görülmektedir. Bunun açıklaması; interlökin 12,17,23 antagonistlerinin etki mekanizmasının STAU-1'i azaltma üzerinden etkili olduğu fakat klinik iyileşmede STAU-1 dışında farklı mekanizmalar olması şeklinde dile getirilebilir. Ayrıca, tedaviye yanıt vermeyen hastalarda tedaviye yanıt veren hastalara göre tedavi öncesi STAU-1 ekspresyonu daha az olduğu görülmüş olup tedavi öncesi STAU-1 ekspresyon değeri azlığı tedaviye yanıt ile ilişkili olabilir mi sorusunu da akla getirmektedir.

TINCR gen ekspresyonu tedaviye yanıt veren yani PAŞİ yanıtı 75 ve üstünde olan hastalarda kontrol grubuna göre tedavi öncesi-4,19 kat az olurken tedavi sonrası-3,93 kat azalmıştır. TINCR gen ekspresyonu tedaviye yanıt vermeyen yani PAŞİ yanıtı 75'in altında olan hastalarda ise kontrol grubuna göre tedavi öncesi-10.40 kat az olurken tedavi sonrası-5,69 kat azalmıştır. TINCR ekspresyonu tüm hastalarda kontrol gurubuna göre daha az olmakla beraber tedaviye yanıt vermeyen hasta gurubunda yaklaşık 2 kat artmıştır.

Bizim çalışmamızda psoriasis hastalarında STAU-1 ekspresyonu azalırken kontrol gurubuna göre TINCR ekspresyonu tedavi öncesi tedavi sonrasına göre daha az

oranda ölçülmüştür, TINCR ekspresyonunda tedavi sonrası tedavi öncesine göre artış vardır.

TINCR ve STAU-1 ilişkisini değerlendiren önceki çalışmalarda TINCR ve STAU-1 kaybının dokuda benzer değişimlere neden olacağı ve aralarında paralellik olabileceği bildirilmiştir (12,46). Bizim sonuçlarımızda ise bu duruma tezat söz konusudur. Bizim çalışmamızda STAU-1 ekspresyonu azalırken TINCR ekspresyonunda azalma söz konusu olmamıştır. Tedaviye yanıt veren hastalarda antiinterlökin ilaçların STAU-1 ekspresyonu üzerine TINCR üzerinden değil farklı yollar aracılığı etkisi olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca dokularda TINCR ve STAU-1 etkisinin tamamen paralel olmadığı başka mekanizmaların söz konusu olduğu düşünülebilir.

Abd-El Aziz ve ark. tarafından yapılan çalışmada lncRNA psoriasisli hastalarda daha yüksek bulunmuştur (42). Gupta ve ark. tarafından yapılan çalışmada başvuru sırasında lncRNA miktarı psoriasisli deride normal deriye oranla yüksek bulunmuş ayrıca psoriasisli hastalara adalimumab tedavisi sonrası lncRNA profili tedavi öncesi lncRNA profili ile önemli oranda farklı ve normal deriye daha yakın olarak saptanmıştır (43). Yan ve ark. Tarafından yapılan çalışmada psoriasisli grupta kontrol grubuna göre üç lncRNAda artma, dört lncRNAda azalma saptanmıştır (69). Bizim çalışmamızda ölçtüğümüz lncRNA TINCR ekspresyonu tüm hastalarda kontrol gurubuna göre daha az olmakla beraber tedaviye yanıt vermeyen hasta gurubunda yaklaşık 2 kat artmıştır. lncRNA'nın tedavi öncesi ve sonrası ekspresyon sevipleri tüm lncRNA'lar için paralel olmadığı her lncRNA'nın özelinde değerlendirilmesi gerektiği söylenebilir.

Gupta ve ark. tarafından yapılan çalışmada psoriasisli hastalara adalimumab tedavisi sonrası lncRNA profili tedavi öncesi lncRNA profili ile önemli oranda farklı ve normal deriye daha yakın olarak saptanmıştır (43). Bizim çalışmamızda ölçtüğümüz lncRNA TINCR ekspresyonu tedaviye yanıt veren tüm hastalarda kontrol gurubuna göre daha az miktarda saptanmıştır. lncRNA miktarının tedavi sonrası iyileşen deri alanlarında kontrol deriye benzer olmayabileceğini göstermiştir.

Psoriasisli hastalarda IL-12, IL-17, IL-23 miktarının arttığı gösterilmiştir (78,79). Bu hastalarda epidermal turnoverın artması kaynaklı hiperproliferatif inflame deride parakeratotik kornifikasyon görülür. Bunun nedeni olarak epidermal terminal farklılaşmayı baskılayan IL-12, 17 ve 23 gibi inflamatuvar medyatörler olabilir (80). Psoriasisde IL-12, IL-17, IL-23 inhibisyonu ile başarılı tedavi yanıtları alınmıştır (8). Kornifikasyonu yöneten mekanizmaların tanınması, psoriasis gibi inflamuar hastalıklarda kornifikasyonu ve deri bariyer fonksiyonunu iyileştirmek için stratejiler geliştirmemize yardımcı olabilir. Bu stratejiler aynı zamanda diferansiye olmamış kanseröz keratinositlerin kornifikasyona dönmesi ve ölmesi açısından yardımcı olabilir (81).

Tedaviye yanıt veren hastalarda IL-17, IL-12- IL-23 antagonisti tedavileri öncesi parafin doku ve tedavi sonrası deri biyopsi örneklerinin gen ekspresyonları karşılaştırıldığında tedavi sonrası STAU-1 ekspresyonu Anti-IL17 tedavisi alan grupta yaklaşık-13,68 kat azalırken ustekinumab tedavisi alan grupta – 59.07, sekukinumab tedavisi sonrası-17,28, iksekizumab tedavisi sonrası -7,12 kat azalmıştır.

Bu sonuçlar ışığında, interlökin 12,23 ve 17'yi hedef alan tedaviler ile STAU-1 ekspresyon seviyeside azalmanın ilişkili olduğu ve bu ilişkinin interlökin 12,23 yolakları ile daha güçlü olduğu söylenebilir. Sekukinumab immunglobulin G1, iksekizumab immunglobulin G4 yapısında olup ikisi de IL-17A'yı hedef almaktadır. Sekukinumab tedavisine yanıt veren ve iksekizumab tedavisine yanıt veren hastalar karşılaştırıldığında sekukinumab tedavisi sonrası STAU-1 ekspresyon seviyeside azalma katsayısı daha fazla olmuştur. Sekukinumab ile STAU-1 arasındaki ilişkinin iksekizumab ile STAU-1 arasındaki ilişkiye göre daha güçlü olduğu söylenebilir. Bu veriler ışığında psoriasis patogenezinde rol alan interlökin 12,23 ve 17 yolakları ile STAU-1 ekspresyonu arasında etkileşim olduğu söylenebilir.

Bizim çalışmamızda tedaviye yanıt veren hastalarda antiinterlökin tedavisi öncesi ve tedavi sonrası deri örneklerinin gen ekspresyonları karşılaştırıldığında TINCR ekspresyonu anti-IL17, sekukinumab ve ustekinumab tedavileri azalmışken iksekizumab tedavisi sonrası değişmemiştir. Bu sonuçlar interlökin antagonisti

tedavilerinin STAU-1 üzerine etkisinin TINCR ile paralel olmadığını ve daha önce belirttiğimiz gibi farklı bir yolak üzerinden etkili olduğunu düşündürmüştür. İki anti-IL17 de STAU-1 ekspresyonunu azaltırken TINCR ekspresyonunu sadece sekukinumab etkilemektedir. Bu bulgu doğrultusunda iksekizumabın etki yolağında TINCR'nin görev almadığı düşünülebilir.

Hastalık sürelerine göre kontrol örneklerle kıyasla tedavi öncesi ekspresyonlar karşılaştırıldığında STAU-1 ve TINCR ekspresyonlarının hastalık süresinden bağımsız olarak anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir. Tedavi öncesi STAU-1 ekspresyon düzeyi hastalık süresi uzadıkça daha az oranda azalma göstermiştir. Hastalık sürelerine göre kontrol örneklerle kıyasla tedavi sonrası ekspresyonlar karşılaştırıldığında STAU-1 ekspresyonunun hastalık süresinden bağımsız olarak anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir.

İnterlökin 12,23,17 yolaklarını hedefleyen tedavilerin STAU-1 ekspresyonu üzerinde negatif etki gösterdiği düşünüldüğünde hastalık süresinden bağımsız olarak etkili olacağı fakat erken tanı sonrası uygun hastalarda başlanacak antiinterlökin tedavilerinin etkinliğinin daha yüksek olabileceği söylenebilir.

Tedaviye yanıt veren hastalarda hastalık sürelerine göre tedavi sonrası deri örneklerinde kontrol derilere kıyasla TINCR ekspresyonunun 10-20 yıl süresinde en az olduğu, diğer sürelerde aynı ve kontrol deri örneğine göre daha az eksprese edildiğini olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç da hastalık süresinden bağımsız olarak TINCR ekspresyonunun kontrol derilere kıyasla azaldığını düşündürmektedir.

Tedaviye yanıt veren hastalarda, hastalık süresine göre tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki hasta deri örneklerinde STAU-1 ekspresyonunun azaldığı ve azalma katsayısının 20'yıldan fazla hastalık süresine sahip olanlarda en çok olduğu gözlenmiştir. Tedaviye yanıt veren hastalarda, hastalık süresine göre tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki hasta deri örneklerinde TINCR ekspresyonunun hastalık süresine paralel olarak arttığı gözlenmiştir. İnterlökin 12,23,17 yolaklarını hedefleyen



tedavilerin STAU-1 ekspresyonu üzerinde negatif, TINCR ekspresyonu üzerinde pozitif etki gösterdiği düşünülmektedir.

Bu sonuç da bize yine tedaviye yanıt veren hastalarda antiinterlökin ilaçların STAU-1 ekspresyonu üzerine TINCR üzerinden değil farklı yollar aracılığı etkisi olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca dokularda TINCR ve STAU-1 etkisinin tamamen paralel olmadığı başka mekanizmaların söz konusu olduğu düşünülebilir.

VKİ> 25 olması psoriasis kötü prognostik faktörleri arasında yer almaktadır (81). Tedaviye cevap veren hastaların vücut kitle indekslerine göre tedavi öncesi ve sonrası ekspresyon değişimleri karşılaştırıldığında, STAU-1 ekspresyonu VKİ<25 ve 25-30 olan hastalarda sırasıyla-12,91 ve-75,32 kat azaldığı görülürken VKİ>30 olan hastalarda ekspresyonu 5,99 kat artmıştır. Bu sonuç ışığında tedavi sonrası azalma seyirinde olan STAU-1 ekspresyonun obez hastalarda arttığı görülmekte olup obez hastalarda psoriasis kliniğın daha şiddetli seyredebildiği düşünüldüğünde bu iki parametrenin ilişkisi anlamlıdır.

Yapılan bir çalışmada bir anti-adipojenik proteini kodlayan Klf2 mRNA'nın STAU1 aracılı bozunması, preadipositlerin adipositlere farklılaşmasını sağlayarak adipogenezi desteklediği belirtilmiştir (83). Bu veri çalışmamızda obez hastalarda STAU-1 ekspresyonun yüksek bulunmasını desteklemektedir.

TINCR ekspresyonuna bakıldığında ise tam VKİ>30 olan hastalarda ekspresyonu-8,50 kat azalırken, VKİ 25-30 olan hastalarda anlamlı bir ekspresyon farkı (1,38 kat) görülmemiştir. VKİ<25 olan hastalarda ise TINCR ekspresyonunun 3,21 kat arttığı saptanmıştır. Bu sonuç ışığında TINCR ekspresyonu ile VKİ ters orantılı olarak değerlendirilebilir.

Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, TINCR'de açık okuma çerçevesi ve stratum korneumda TINCR peptitlerinin var olduğunu ve bundan dolayı TINCR'nin protein kodlayabildiği öne sürülmüştür (84). Bu yayın sonrası TINCR ile ilgili protein kodlayıp kodlamadığı tartışılmaya açılmışsa da bundan bağımsız olarak psoriasis

patogenezinde önemli moleküllerden biri olduğu kanaatindeyiz. Ayrıca STAU-1 ekspresyon değişimleri de göz önüne alındığında antiinterlökin tedavileri ile ilişkisi ve hangi yollar ile etki ettiğinin araştırılması yeni projeler ve ileri çalışmalar kapsamında incelenmelidir.

Çalışmamızın psoriasisli hastalarda biyolojik tedavi öncesi ve sonrası alınan deri dokularında ve sağlıklı kontrollerin deri dokularında bir lncRNA olan TINCR ve keratinosit farklılaşmasında beraber rol aldığı STAU-1 mRNA ekspresyonunu analiz ederek psoriasis hastalığındaki rolleriyle ilgili bilgiler edindik.

Çalışmamızın lncRNA'ların psoriasis biyolojisindeki potansiyel önemine ve tedaviye yanıt ile ilişkisine ışık tutacağı kanaatindeyiz. Elde ettiğimiz verilerin hastalık oluşumu ve tedaviye yanıt süreçlerinde genetik etkenin aydınlatılmasına yönelik çalışmalara katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

#### **KISITLILIKLARI**

Tedaviye yanıt vermeyen hasta sayısı az olduğu için tedavilere göre alt grup analizi yapılamamıştır. Bu çalışmada, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran 23 hasta dahil edilmiştir. Çalışmanın farklı illerde ve merkezlerde yapılması güvenilirlik ve geçerliği arttıracaktır.

## SONUÇLAR

- 1) Bu çalışmaya 23 psoriasisli hastaya ait (7 kadın/16 erkek) deri örnekleri ve 23 sağlıklı kontrole ait (11 kadın/12 erkek) deri örnekleri dahil edildi. Ortalama yaş hastalarda  $47,4 \pm 11,8$  (25-71) kontrollerde  $56,2 \pm 17,9$  (18-83) olarak saptandı.
- 2) Cinsiyet ve yaş açısından hastalar ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).
- 3) Tedavi sonrası 19 hastada PAŞİ75 yanıtı sağlandı. PAŞİ yanıtı iki hastada 50 ile 75 arasında, iki hastada da 50'nin altında kaldı.
- 4) Tedaviye yanıt veren hastaların tedavi öncesi deri örneklerinde STAU-1 gen ekspresyonu kontrol deri örneklerine kıyasla -17,70 kat az iken tedavi sonrası deri örneklerinde -268,9 kat az olarak bulundu. TINCR gen ekspresyonu ise kontrol deri örneklerine kıyasla tedavi öncesi hasta deri örneklerinde -4,19 kat az iken tedavi sonrası hasta deri örneklerinde -3,93 kat az olarak bulundu.
- 5) Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda tedavi öncesi hasta deri örneklerinde STAU-1 gen ekspresyonu kontrol deri örneklerine kıyasla -70,36 kat az iken tedavi sonrası hasta deri örneklerinde -318,47 kat az olarak bulundu. TINCR gen ekspresyonu kontrol deri örneklerine kıyasla tedavi öncesi hasta deri örneklerinde -10,40 kat az iken tedavi sonrası deri örneklerinde -5,69 kat az olarak bulundu.
- 6) Tedaviye yanıt veren hastaların tedavilere göre alt grup analizi yapıldığında hastaların tedavi öncesi ve sonrası deri örnekleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası STAU-1 ekspresyonu anti-IL17, sekukinumab, iksekizumab ve ustekinumab tedavileri sonrası azalmıştır. TINCR ekspresyonu anti-IL17, sekukinumab ve ustekinumab tedavileri sonrası azalırken iksekizumab tedavisi sonrası artmıştır.

- 7) Tedaviye yanıt veren hastaların hastalık sürelerine göre tedavi öncesi deri örnekleri kontrol deri örnekleri ile karşılaştırıldığında STAU-1 ekspresyonunun hastalık süresi ile paralel olarak arttığı gözlenmiştir. TINCR ekspresyonu kontrol deri örneklerine kıyasla 0-10 yıl arasında-4.22 kat az ve 10-20 yılda -1.90 kat az iken ilginç olarak 20 yıldan fazla hastalık süresinde-9.11 kat az saptanmıştır.
- 8) Tedaviye yanıt veren hastalarda hastalık sürelerine göre tedavi sonrası deri örneklerinde kontrol derilere kıyasla STAU-1 ve TINCR ekspresyonunun 10-20 yıl süresinde en az olduğu, TINCR ekspresyonunun diğer sürelerde aynı olduğu, STAU-1 ekspresyonunun ise 0-10 yılda-245,81 kat az olurken 20 yıldan fazla hastalık süresinde-316,27 kat az olduğu gözlenmiştir.
- 9) Tedaviye yanıt veren hastalarda, hastalık süresine göre tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki hasta deri örneklerinde STAU-1 ekspresyonunun azaldığı ve azalma katsayısının 20'yıldan fazla hastalık süresine sahip olanlarda en çok olduğu gözlenmiştir. TINCR ekspresyonunun ise hastalık süresine paralel olarak arttığı gözlenmiştir.
- 10) Tedaviye cevap veren hastaların tedavi sonrası deri örneklerinde tedavi öncesi deri örneklerine kıyasla stau-1 ekspresyonu  $VKI < 25$  ve 25-30 olan hastalarda azalmış  $VKI > 30$  olan hastalarda artmış olarak; TINCR ekspresyonu  $VKI < 25$  olan hastalarda artmış,  $VKI > 30$  olan hastalarda artmış ve  $VKI$  25-30 olan hastalarda anlamlı düzeyde değişmemiş olarak bulduk.

## KAYNAKLAR

- 1- Nestlé FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361:496–509.
- 2- van de Kerkhof PCM, Nestlé FO. Psoriasis. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th. Ed. Elsevier Limited. 2018.138-60
- 3- Bingshan L, Lam CT, William RS, Johann EG, Trilokraj T, Andrew J, et al. Transcriptome Analysis of Psoriasis in a Large Case-Control Sample: RNA-Seq Provides Insights into Disease Mechanisms. *J Invest Dermatol*. 2014; 134:1828–38.
- 4- Burden AD, Kirby B. Psoriasis and Related Disorders. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*, 9th Edition. 2016. Chapter 35.1134-81.
- 5- Yaylı S, Selçuk LB. Epidemiyoloji, Alpsoy E, Şendur N. Ed. *Tüm Yönleriyle Psoriasis*. 2021. 9-15
- 6- Ergün T. Psoriasis etiyopatogenezinde güncel bilgiler, Alpsoy E, Şendur N. Ed. *Tüm Yönleriyle Psoriasis*. 2021. 19-29
- 7- Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, eds *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th. Ed. Volume 1. Mc Graw Hill, New York, 2019.457-497.
- 8- Adışen E, Akyol M, Alper S, Atakan N, Borlu M, Bülbül-Başkan E, Gürer MA, Koç E, Kundakcı N, Onsun N, Ertam-Sağduyu İ, Şentürk N, Yaylı S. *Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2021*.
- 9- Ulitsky I, Bartel DP. Lincnas: Genomics, evolution, and mechanisms. *Cell* 2013, 154, 26–46.
- 10- Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Ann. Rev. Biochem*. 2012, 81, 145–166.

- 11-Bernstein BE, Birney E, Dunham I, Green ED, Gunter C, Snyder M. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature*. 2012; 489:57–74.
- 12- Kretz M. TINCR, stau1, and cellular differentiation *RNA Biology* 10:10, 1597–1601; October 2013; © 2013 Landes Bioscience
- 13-Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nat. Rev. Genet.* 2016, 17, 47–62.
- 14-Hangauer MJ, Vaughn IW, McManus MT. Pervasive transcription of the human genome produces thousands of previously unidentified long intergenic noncoding RNAs. *PLoS Genet.* 2013, 9, e1003569.
- 15-Niemczyk M, Ito Y, Huddleston J, Git A, Abu-Amero S, Caldas, C, et al. Imprinted chromatin around DIRAS3 regulates alternative splicing of GNG12-AS1, a long noncoding RNA. *Am. J. Hum. Genet.* 2013, 93, 224–235.
- 16-Ziegler C, Kretz, M. The more the merrier-complexity in long non-coding RNA loci. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2017, 8.
- 17-Fernandes JCR, Acuña SM, Aoki JI, Floeter WLM, Muxel SM. (2019-02-17). "Long Non-Coding RNAs in the Regulation of Gene Expression: Physiology and Disease". *Non-coding RNA*. 5 (1). Doi:10.3390/ncrna5010017. ISSN 2311 553X. PMC 6468922.
- 18- Kung JT, Colognori D, Lee JT. Long noncoding RNAs: past, present, and future. *Genetics*. 2013.
- 19-Geisler S, Coller J. RNA in unexpected places: Long non-coding RNA functions in diverse cellular contexts. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14:699-712. (2013)
- 20- Martianov I, Ramadass A, Serra Barros A, Chow N, Akoulitchev A. Repression of the human dihydrofolate reductase gene by a non-coding interfering transcript. *Nature* 2007; 445:666-70.

- 21- Feng J, Bi C, Clark BS, Mady R, Shah P, Kohtz JD. The Evtf-2 noncoding RNA is transcribed from the Dlx-5/6 ultraconserved region and functions as a Dlx-2 transcriptional coactivator. *Genes Dev* 2006; 20:1470-84.
- 22- Bond AM, Vangompel MJW, Sametsky EA, Clark MF, Savage JC, Disterhoft JF, et al. Balanced gene regulation by an embryonic brain ncRNA is critical for adult hippocampal GABA circuitry. *Nat Neurosci* 2009; 12:1020-7.
- 23- Lee JT, Bartolomei MS. X-inactivation, imprinting, and long noncoding RNAs in health and disease. *Cell* 2013; 152:1308-23.
- 24- Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2011; 43:904-14.
- 25- Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annu Rev Biochem* 2012; 81:145-66.
- 26- Hu W, Alvarez-Dominguez JR, Lodish HF. Regulation of mammalian cell differentiation by long non-coding RNAs. *EMBO Rep* 2012; 13:971-83.
- 27- Sheik Mohamed J, Gaughwin PM, Lim B, Robson P, Lipovich L. Conserved long noncoding RNAs transcriptionally regulated by Oct4 and Nanog modulate pluripotency in mouse embryonic stem cells. *RNA* 2010; 16:324-37.
- 28- Guttman M, Donaghey J, Carey BW, Garber M, Grenier JK, Munson G, et al. lincRNAs act in the circuitry controlling pluripotency and differentiation. *Nature* 2011; 477:295-300.
- 29- Sigova AA, Mullen AC, Molinie B, Gupta S, Orlando DA, Guenther MG, et al. Divergent transcription of long noncoding RNA/mRNA gene pairs in embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110:2876-81; PMID:23382218; <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1221904110>
- 30- Wang Y, Xu Z, Jiang J, Xu C, Kang J, Xiao L, et al. Endogenous miRNA sponge lincRNA-RoR regulates Oct4, Nanog, and Sox2 in human embryonic stem cell self-renewal. *Dev Cell* 2013; 25: 69-80.

- 31- Grote P, Wittler L, Hendrix D, Koch F, Währisch S, Beisaw A, et al. The tissue-specific lncRNA Fendrr is an essential regulator of heart and body wall development in the mouse. *DevCell* 2013; 24: 206-14.
- 32- Hu W, Yuan B, Flygare J, Lodish HF. Long noncoding RNA-mediated anti-apoptotic activity in murine erythroid terminal differentiation. *Genes Dev* 2011; 25: 2573-8.
- 33- Kretz M, Siprashvili Z, Chu C, Webster DE, Zehnder A, Qu K, et al. Control of somatic tissue differentiation by the long non-coding RNA TINCR. *Nature* 2013; 493:231-5.
- 34- Klattenhoff CA, Scheuermann JC, Surface LE, Bradley RK, Fields PA, Steinhauser ML, et al. Braveheart, a long noncoding RNA required for cardiovascular lineage commitment. *Cell* 2013; 152:570-83.
- 35- Sun L, Goff LA, Trapnell C, Alexander R, Lo KA, Hacisuleyman E, et al. Long noncoding RNAs regulate adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110: 3387-92.
- 36- Bertani S, Sauer S, Bolotin E, Sauer F. The noncoding RNA Mistral activates Hoxa6 and Hoxa7 expression and stem cell differentiation by recruiting MLL1 to chromatin. *Mol Cell* 2011; 43:1040-6.
- 37- Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, Santini T, Sthandier O, Chinappi M, et al. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA. *Cell* 2011;147: 358-69.
- 38- Skreka K, Schafferer S, Nat IR, Zywicki M, Salti A, Apostolova G, et al. Identification of differentially expressed non-coding RNAs in embryonic stem cell neural differentiation. *Nucleic Acids Res* 2012; 40:6001-15.
- 39- Sonkoly E, Bata-Csorgo Z, Pivarcsi A, Polyanka H, Kenderessy AS, Molnar G, et al. Identification and characterization of a novel, psoriasis susceptibility-related noncoding RNA gene, PRINS. *J Biol Chem*. 2005; 280:24159–67.



- 40-Kretz M, Siprashvili Z, Chu C, Webster DE, Zehnder A, Qu K, et al. (2013) Control of somatic tissue differentiation by the long non-coding RNA TINCR. *Nature* 493: 231-235.>19
- 41-Fitzgerald KA, Caffrey Dr (2014) Long noncoding RNAs in innate and adaptive immunity. *Curr Opin Immunol* 26: 140-146.
- 42-Abd-El AER, Rehab MN, Laila AR, Esraa MR. Expression of long Non-coding RNA in Psoriasis. *J Clin Exp Dermatol Res* 2019.10:2
- 43-Gupta R, Ahn R, Lai K, Mullins E, Debbaneh M (2016) Landscape of long noncoding RNAs in psoriatic and healthy skin. *J Invest Dermatol* 136:603-609.
- 44- Kretz M, Webster DE, Flockhart RJ, Lee CS, Zehnder A, Lopez-Pajares V, et al. Suppression of progenitor differentiation requires the long noncoding RNA ANCR. *Genes Dev* 2012; 26: 338-43.
- 45- Iwakiri J, Terai G, Hamada M, Computational prediction of lncRNA-mRNA interactions by integrating tissue specificity in human transcriptome, *Biol. Direct* 12 (1) (2017 Jun 8) 15.
- 46- Kretz M, Siprashvili Z, Chu C, Webster DE, Zehnder A, Qu K, et al. Control of somatic tissue differentiation by the long non-coding RNA TINCR. *Nature*. 2013 January 10; 493(7431):231–235.
- 47- Melixetian M, Bossi D, Mihailovich M, Punzi S, Barozzi I, Marocchi F, et al. Long non-coding RNA TINCR suppresses metastatic melanoma dissemination by preventing ATF4 translation
- 48- Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annu Rev Biochem* 2012; 81:145-66.
- 49-Gutschner T, Hämmerle M, Eissmann M, Hsu J, Kim Y, Hung G, et al. The noncoding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells. *Cancer Res* 2013; 73:1180-9.

- 50- Mourtada-Maarabouni M, Pickard MR, Hedge VL, Farzaneh F, Williams GT. GAS5, a non-protein-coding RNA, controls apoptosis and is downregulated in breast cancer. *Oncogene* 2009; 28:195-208.
- 51- Flockhart RJ, Webster DE, Qu K, Mascarenhas N, Kovalski J, Kretz M, et al. BRAFV600E remodels the melanocyte transcriptome and induces BANCR to regulate melanoma cell migration. *Genome Res* 2012; 22:1006-14.
- 52- Yoshimizu T, Miroglio A, Ripoché MA, Gabory A, Vernucci M, Riccio A, et al. The H19 locus acts in vivo as a tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:12417-22.
- 53- Kim YK, Furic L, Desgroseillers L, Maquat LE. Mammalian Staufen1 recruits Upf1 to specific mRNA 3'UTRs so as to elicit mRNA decay. *Cell* 2005; 120: 195-208.
- 54- Kiebler MA, Hemraj I, Verkade P, Köhrmann M, Fortes P, Marión RM, et al. The mammalian staufen protein localizes to the somatodendritic domain of cultured hippocampal neurons: implications for its involvement in mRNA transport. *J Neurosci* 1999; 19: 288-97.
- 55- Thomas MG, Martínez Tosar LJ, Loschi M, Pasquini JM, Correale J, Kindler S, et al. Staufen recruitment into stress granules does not affect early mRNA transport in oligodendrocytes. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 405-20.
- 56- Sakamoto K, Li Q, Schupp JC, Adams T, Ahangari F, Chioccioli M, et al. Long noncoding RNA TINCR is a novel regulator of human bronchial epithelial cell differentiation state. *Norihito Omote* 1.
- 57- Dugré-Brisson S, Elvira G, Boulay K, Chatel-Chaix L, Mouland AJ, DesGroseillers L. Interaction of Staufen1 with the 5' end of mRNA facilitates translation of these RNAs. *Nucleic Acids Res* 2005; 33:4797-812.
- 58- Lebeau G, Maher-Laporte M, Topolnik L, Laurent CE, Sossin W, Desgroseillers L, et al. Staufen1 regulation of protein synthesis-dependent long-term

potentiation and synaptic function in hippocampal pyramidal cells. *Mol Cell Biol* 2008; 28:2896-907.

- 59- Jing, F, Ruan X, Liu X, Yang C, Wang D, Zheng j, et al. The PABPC5/HCG15/ZNF331 feedback loop regulates vasculogenic mimicry of glioma via STAU1-mediated mRNA decay. *Mol. Ther. Oncolytics* 17, 216–231 (2020).
- 60- Wu Y, Zhang F, Ma J, Zhang X, Wu L, Qu B, et al. Association of large intergenic noncoding RNA expression with disease activity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 17: 131, 2015.
- 61- Messesemker TC, Frank-Bertoncelj M, Marques RB, Adriaans A, Bakker AM, Daha N, et al. A novel long non-coding RNA in the rheumatoid arthritis risk locus TRAF1-C5 influences C5 mRNA levels. *Genes Immun* 17: 85-92, 2016.
- 62- Mirza AH, Berthelsen CH, Seemann SE, Pan X, Frederiksen KS, Vilien M, et al. Transcriptomic landscape of lncRNAs in inflammatory bowel disease. *Genome Med* 7: 39, 2015.
- 63- Santoro M, Nociti V, Lucchini M, De Fino C, Losavio FA, Mirabella M. Expression profile of long non-coding RNAs in serum of patients with multiple sclerosis. *J Mol Neurosci* 59: 18-23, 2016.
- 64- Ahn R, Gupta R, Lai K, Chopra N, Arron ST, Liao W. Network analysis of psoriasis reveals biological pathways and roles for coding and long non-coding RNAs. *BMC Genomics* 17: 841, 2016.
- 65- Széll M, Danis J, Bata-Csörgő Z, Kemény L. PRINS, a primate-specific long non-coding RNA, plays a role in the keratinocyte stress response and psoriasis pathogenesis. *Pflugers Arch* 468: 935-943, 2016.
- 66- Lan X, Zhang H, Wang Z, Dong W, Sun W, Shao L, et al. Genome-wide analysis of long noncoding RNA expression profile in papillary thyroid carcinoma. *Gene* 569: 109-117, 2015.

- 67- Braconi C, Kogure T, Valeri N, Huang N, Nuovo G, Costinean S, et al. MicroRNA-29 can regulate expression of the long non-coding RNA gene MEG3 in hepatocellular cancer. *Oncogene* 30: 4750-4756, 2011.
- 68- Atianand MK, Fitzgerald KA (2014) Long non-coding RNAs and control of gene expression in the immune system. *Trends Mol Med* 20: 623-631.
- 69- Yan J, Song J, Qiao M, Zhao X, Li R, Jiao J, et al. Long noncoding RNA expression profile and functional analysis in psoriasis. *Molecular Medicine Reports* 19: 3421-3430, 2019
- 70- Zhang, S, Feng, GS. Research progress on role of lncRNA TINCR in tumors. *Chin J Cancer Biother* 25, 104–108 (2018)
- 71- Chen Z, Liu H, Yang H, Gao Y, Zhang G, Hu J. The long noncoding RNA, TINCR, functions as a competing endogenous RNA to regulate PDK1 expression by sponging miR-375 in gastric cancer. *OncoTargets and Therapy*, vol. 10, pp. 3353–3362, 2017.
- 72- Yu S, Wang D, Shao Y, Zhang T, Xie H, Jiang X, et al. SP1-induced lncRNA TINCR overexpression contributes to colorectal cancer progression by sponging miR-7-5p. *Aging*, vol. 11, no. 5, pp. 1389–1403, 2019.
- 73- Zhu ZJ, He JK. TINCR facilitates non-small cell lung cancer progression through BRAF-activated MAPK pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 497, no. 4, pp. 971–977, 2018.
- 74- Tian F, Xu F, Xue F, Guan E, Xu X. TINCR expression is associated with unfavorable prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Bioscience Reports*, vol. 37, no. 4, 2017.
- 75- Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, et al. Increased Expression of Interleukin 23 p19 and p40 in Lesional Skin of Patients with Psoriasis Vulgaris. *Journal*

- 76- Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Whalen MS, Farinas MS, Duculan JF, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med* 2007; 204: 3183–3194.
- 77- Ghafouri-Farda S, Dashtib S, Taheric M, Omrania MD. TINCR: An lncRNA with dual functions in the carcinogenesis process. *Non-coding RNA Research* 5 (2020) 109–115.
- 78- Jiang MC, Ni JJ, Cui WY, Wang BY, Zhuo W. Emerging roles of lncRNA in cancer and therapeutic opportunities, *Am. J. Cancer Res.* 9 (7) (2019) 1354.
- 79- Chen Z, Liu Y, He A, Li J, Chen M, Zhan Y, et al., Theophylline controllable RNAi-based genetic switches regulate expression of lncRNA TINCR and malignant phenotypes in bladder cancer cells, *Sci. Rep.* 6 (1) (2016) 1–12.
- 80- Chen F, Qi S, Zhang X, Wu J, Yang X, Wang R. lncRNA PLAC2 activated by H3K27 acetylation promotes cell proliferation and invasion via the activation of Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in oral squamous cell carcinoma, *Int. J. Oncol.* 54 (4) (2019) 1183–1194.
- 81- Eckhart L, Lippens S, Tschachler E, Declercq W. Cell death by cornification *Biochimica et Biophysica Acta* 1833 (2013) 3471–3480.
- 82- Sakai R, Matsui S, Fukushima M, Yasuda H, Miyauchi H, Miyachi Y. Prognostic Factor Analysis for Plaque Psoriasis. *Dermatology* 2005; 211:103–106.
- 83- Cho H, Kim KM, Han S, Choe J, Park SG, Choi SS, et al. Staufen1-mediated mRNA decay functions in adipogenesis. *Mol Cell* 2012; 46:495-506.
- 84- Eckhart L, Lachner J, Tschachler E, Rice RH. TINCR is not a non-coding RNA but encodes a protein component of cornified epidermal keratinocytes. *Experimental Dermatology*. 2020; 29:376–379.

## EKLER

### EK 1. Psoriasis Alan Şiddet İndeksi

	<b>Baş</b>	<b>Üst ekstremit</b>	<b>Göv de</b>	<b>Alt ekstremit</b>
<b>Endurasyon</b> 0-4	a	e	i	m
<b>Deskuamasyon</b> 0-4	b	f	j	n
<b>Eritem</b> 0-4	c	g	k	o
<b>XYüzey alanı</b> 0-6	$d(a + b + c) \times 0,1$	$h(e + f + g) \times 0,2$	$l(i + j + k) \times 0,3$	$p(m + n + o) \times 0,4$
<b>Toplam: PAŞİ = A + B + C + D</b>				
<b>Şiddet hesabı:</b> 0=yok 1=hafif 2=orta 3=şiddetli 4=çok şiddetli				
<b>Yüzey Alanı hesabı:</b> 0 = tutulum yok. 1 = 0 <10% 2 = 10 <30%, 3 = 30 <50% 4 = 50 <70% 5 = 70 <90% 6 = 90 <100%				
Aksilla üst ekstremiteye, boyun ve kalça gövdeye, genito-femoral alan alt ekstremiteye dahil edilerek hesaplanır.				