



**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**SAKARYA TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PSORİAZİS HASTALARINDA**  
**BAĞIRSAK MİKROBİYOMUNUN**  
**METAGENOMİK DNA PROFİLİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. BÜŞRA AYDIN**

**HAZİRAN-2020**

**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PSORİAZİS HASTALARINDA  
BAĞIRSAK MİKROBİYOMUNUN  
METAGENOMİK DNA PROFİLİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. BÜŞRA AYDIN**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. BAHAR SEVİMLİ DİKİCİER**

**HAZİRAN-2020**

## ONAY

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı doktora programı çerçevesinde ve Doç. Dr. Bahar Sevimli Dikicier danışmanlığında doktora öğrencisi Büşra Aydın tarafından tez başlığı “**PSORİAZİS HASTALARINDA BAĞIRSAK MİKROBİYOMUNUN METAGENOMİK DNA PROFİLİ**” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı ..../..../.....tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “/Doktora Tezi” olarak kabul edilmiştir.

İmza

Unvanı Adı Soyadı

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

## DESTEKLER

Bu tez çalışması .....tarafından .....numaralı  
proje ile desteklenmiştir.



## BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12/07/2019 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: ..../..../...

Arş. Gör. Dr. Büşra Aydın

İmza

## TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim Dalı uzmanlık eğitim süresince bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım aynı zamanda tez danışmanım olan anabilim dalı başkanımız değerli hocam **Doç. Dr. Bahar Sevimli Dikicier'e**,

Eğitimim sırasında bilgi, emek ve deneyimlerini paylaşan değerli hocam **Doç. Dr. Berna Solak ve Doç. Dr. Mahizer Yıldız'a**,

Tezimin planlanmasından sonuçlanma aşamasına kadar olan süreçteki katkılarından dolayı Sakarya Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan **Prof. Dr. Mustafa Altındış'e, Prof. Dr. Mehmet Köroğlu'na, Uzm. Mikrobiyolog-Virolog Hande Toptancı'ya ve Arş. Gör. Elif Özözen Şahin'e**,

Sabrı ve sevgisiyle bu süreçte en büyük yardımcım olan yol arkadaşım, değerli eşim **Yıldıray Aydın'a**

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili **annem, babam ve kardeşlerime**,

Sevgili asistan arkadaşlarım, kliniğimizin uzman, hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Büşra Aydın**

# İÇİNDEKİLER

ONAY .....	3
BEYAN .....	i
TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMA VE SİMGELER .....	vi
ŞEKİLLER .....	vii
TABLolar .....	viii
EKLER .....	ix
ÖZET .....	x
SUMMARY .....	xii
GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 PSORİAZİS .....	3
2.1.1 Tanım .....	3
2.1.2. Tarihçe .....	3
2.1.3 Epidemiyoloji .....	3
2.1.4 Etyopatogenez .....	4
2.1.4.1 Genetik .....	4
2.1.4.2 İnsan Lökosit Antijen (HLA) Çalışmaları .....	5
2.1.4.3 Genom Çalışmaları .....	5
2.1.4.4. İmmunpatogenez .....	7
2.1.5 Klinik .....	9
2.1.5.1 Psoriasis Vulgaris (Plak Psoriasis) .....	11
2.1.5.2 Guttat Psoriasis .....	11
2.1.5.3 Eritrodermik Psoriasis .....	12
2.1.5.4 Generalize Püstüler Psoriasis (GPP) .....	12
2.1.5.5 Lokalize Püstüler Psoriasis .....	14
2.1.5.6 Saçlı Deri Psoriazisi .....	15

2.1.5.7 İnvors Psoriazis .....	15
2.1.5.8 Psoriaziste Tırnak Tutulumu .....	15
2.1.5.9 Psoriatik Artrit.....	16
2.1.6 Psoriazis ve Komorbiditeler.....	17
2.1.7 Histopatoloji.....	20
2.1.8 Ayırıcı Tanı .....	21
2.1.9 Klinik Değerlendirme.....	22
2.1.10 Tedavi.....	22
2.1.10.1 Topikal Tedaviler .....	22
2.1.10.2 Fototerapi .....	27
2.1.10.3 Sistemik Konvansiyonel Tedaviler .....	28
2.1.10.4 Biyolojik Tedaviler .....	30
2.2 MİKROBİYOM .....	33
2.2.1 Deri Mikrobiyotası .....	34
2.2.2 Gastrointestinal Sistem Mikrobiyotası.....	35
2.2.3 Disbiyozis.....	36
2.2.4 Bağırsak-Cilt Etkileşimi.....	38
2.2.5 Diyet ve Mikrobiyota .....	39
2.2.6 Mikrobiyom Analizleri.....	40
3. MATERYAL ve METOD.....	43
3.1 ETİK KURUL ONAYI.....	43
3.2 ÇALIŞMA GRUBU .....	43
3.3 FEKAL ÖRNEKLERİN TOPLANMASI .....	44
3.4 BRİSTOL SKORLAMASI .....	44
3.5 NÜKLEİK ASİT İZOLASYONU (SAFLAŞTIRILMASI) .....	45
3.6 16S rRNA BÖLGESİ İÇİN KÜTÜPHANE HAZIRLAMA ve DİZİ ANALİZİ .....	45
3.7 STANDART KONTROL ÇALIŞMASI.....	46
3.8 TOTAL BAKTERİ SAYISININ HESAPLANMASI (ABSOLUTE ABUNDANCE QUANTIFICATION) .....	46
3.9 BİYOİNFORMATİK ve İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	47



3.9.1 Mikrobiyal Kompozisyon Bar Grafikleri (Relative Abundance Barplots)	47
3.9.2 Taksonomik / Amplikon Sekans Varyantı Isı Haritaları (Heatmaps)	47
3.9.3 Alfa Diversity-Çeşitlilik	48
3.9.4 Beta Diversity-Çeşitlilik (Bray-Curtis Plots)	48
3.9.5 LDA ve LEfSe Analizi	48
3.9.6 Taxa2ASV Ayrıştırıcı	49
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	62
KAYNAKLAR	71
ÖZGEÇMİŞ	104

## KISALTMA VE SİMGELER

GİS	Gastrointestinal Sistem
rRNA	Ribozomal RNA
OTU	Operasyonel Taksonomik Üniteler
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
F/B	Firmicutes/Bacteroidetes
DM	Diyabetes mellitus
İBH	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
IL	İnterlökin
MHC	Major Histokompatibilite Kompleksi
pDH	Plazmositoid dendritik hücre
mHC	Miyeloid dendritik hücre
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
TNF	Tümör Nekroz Faktör
IFN	İnterferon
TGF	Transforme edici büyüme faktörü
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
GPP	Generalize Püstüler Psoriasis
PsA	Psoriatik Artrit
MI	Miyokard infarktüsü
HT	Hipertansiyon
PAŞİ	Psoriasis Alan Şiddet İndeksi
UVA	Ultraviyole A
UVB	Ultraviyole B

## ŞEKİLLER

Şekil 1. Disbiyotik ve sağlıklı GİS mikrobiyomu.....	36
Şekil 2. Mikrobiyota metabolik hastalık ilişkisi .....	39
Şekil 3. Bristol dışkı skalası.....	44
Şekil 4. Ölçülen mikrobiyal standartların bileşimi ve ZymoBIOMICS® mikrobiyal topluluk standartının teorik bileşimi .....	50
Şekil 5. Filum bazında dizi analiz sonuçları .....	52
Şekil 6. Cins bazında dizi analiz sonuçları .....	52
Şekil 7. Tür bazında dizi analiz sonuçları.....	52
Şekil 8. Isı Haritası.....	53
Şekil 9. Shannon ve Simpson indeksleri ile alfa çeşitlilik sonuçları .....	54
Şekil 10. Chao1 ve PD indeksine göre alfa çeşitlilik sonuçları .....	54
Şekil 11. Beta çeşitlilik sonuçları .....	54
Şekil 12. Psoriasis tanılı hastalar ve sağlıklı gönüllülerde yüksek oranda saptanan bakteriler: Lefse analizi ve LDA score .....	57
Şekil 13. Taxa2ASV Decomposer grafikleri .....	58
Şekil 14. Psoriasis tanılı hastalar ve sağlıklı gönüllülerde yüksek oranda saptanan bakteriler: Cladogram.....	60

## TABLÖLAR

<b>Tablo 1.</b> Psoriasis Klinik Tipleri .....	10
<b>Tablo 2.</b> Çalışmaya dahil edilen kişilerin yaş/cinsiyet dağılımı.....	49
<b>Tablo 3.</b> Çalışma kapsamındaki kişilerin beslenme şekilleri .....	49
<b>Tablo 4.</b> Bristol skorlaması sonuçları.....	50
<b>Tablo 5.</b> İki grup arasında filum bazında ortalama bolluk yüzdeleri .....	51
<b>Tablo 6.</b> Psoriasis hastalarında ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanan bakteriler .....	56

## **EKLER**

**Ek 1.** Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu Onayı

**Ek 2.** Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

**Ek 3.** Anket Formu



## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Bağırsak mikrobiyomu; gastrointestinal sistemde (GİS) bulunan geniş bir bakteri, virüs, mantar ve protozoa topluluğudur. Bu topluluğun yararlı bakterileri; konakçı tarafından sindirilemeyen bitki polisakkaritlerini sindirerek doğal sindirim organları olarak işlev görürler. Bazı gıdaların sindirim ve emilimine yardımcı olarak ilave enerji oluşumunda, B ve K2 vitamini ve aminoasit üretiminde, immün sistemin gelişmesi ve aktif halde tutulmasında görevlidirler. Disbiyozis bağırsak mikrobiyotasında var olan dengedeki bozulmadır. Yaş, genetik, beslenme alışkanlıkları, coğrafi konum ve antibiyotik kullanımı gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Yapılan çalışmalarda disbiyozis; diyabetes mellitus (DM), obezite, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), spondiloartrit, kardiyovasküler hastalıklar, otizm, anksiyete, depresyon, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Mikrobiyom analizleri; akne vulgaris, atopik dermatit gibi sık görülen bazı dermatolojik hastalıkların patogenezini açıklamak için de kullanılmıştır. Dermatolojik hastalıkların patogenezinde deri mikrobiyomunun dışında bağırsak mikrobiyomunun da rol oynadığı ortaya konulmuştur.

Psoriasis, farklı şiddette klinik tabloları ve fenotipleri olan, çoğunlukla keskin sınırlı eritemli, skuamlı plaklarla karakterize immün aracılı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinmemekte birlikte genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir. Cilt tutulumu ile birlikte gastrointestinal, kardiyovasküler ve kas-iskelet sistemi dahil olmak üzere diğer birçok organ sistemi ile ilişkili komorbiditelere neden olabilir. Günümüzde henüz net bir tedavisi mevcut değildir. Bu tez çalışmasında, birçok hastalığın aydınlatılması için önemli hale gelmiş olan bağırsak mikrobiyomu, hasta ve kontrol gruplarında analiz edilmiş ve psoriasis ile bağırsak mikrobiyota değişiklikleri arasında bir ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca psoriasis hastalığının patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve tedavisinin en doğru şekilde planlanmasına katkı sunulması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bilinen bir sistemik ve/veya dermatolojik hastalığı olmayan, benzer yaş grubunda olan, en az 4 haftadır ilaç (antibiyotik, proton pompası

inhibitörü, non-steroidal antiinflamatuvar, immunsupresifler, metformin), probiyotik/prebiyotik kullanmamış, rezidü bırakan gastrointestinal cerrahi operasyon geçirmemiş 24 psoriasis hastası ve kontrol grubu olarak aynı şartları taşıyan 16 sağlıklı birey bu çalışmaya dahil edilmiştir. Fekal örneklerden nükleik asit izolasyonunu takiben bakteriyel 16S ribozomal RNA (rRNA) geni hedef dizilemesi, universal bakteri 16S primerleri (V3-V4) kullanılarak Illumina MiSeq sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Biyoinformatik işlemlerden sonra istatistiksel analizler (LefSe, alfa ve beta çeşitlilik) yapılmıştır. Varsayılan ayarlarla ( $p < 0.05$  ve LDA skoru  $> 2$ ) gruplar arasında önemli farklılık gösteren taksonlar belirlenmiştir.

**Bulgular:** Psoriasis hastalarında Firmucites/Bacteroidetes oranının sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı (Psoriasis hastalarında; 4,91, sağlıklı gönüllülerde;1,85). Psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre Lachnospiraceae, Peptostreptococcaceae, Bacteroidaceae, Prevotellaceae aile, Prevotella, Megaspheara, Blautia, Dorea, Lachnoclostridium, Fusicatenibacter, Terrisporobacter ve Bacteroides cins, Prevotella copri ve Faecalibacterium prausnitzii, Bacteroides plebeius türü bakterin anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ( $p < 0.05$  ve LDA skoru  $> 2$ ). Christensenellaceae, Ruminococcaceae, Victivallaceae, Oxalobacteriaceae, Porphyromonadoceae aile, Ruminococcus, Oxalobacter, Victivallis, Alistipes ve Odoribacter cins üyesi bakterilerin ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı ( $p < 0.05$  ve LDA skoru  $> 2$ ). Alfa çeşitlilik analizinde, psoriasis hastalarında kontrol grubuna oranla azalmış mikrobiyom çeşitliliği saptanmıştır (PD ve Chao1 indekslerine göre). Beta çeşitlilikte ise Bray-Curtis analizleri sonucunda iki grupta tespit edilen tür içeriğinin birbirlerinden farklılaştığı saptandı (Amplikon sekans varyantına göre PC1: % 15.82). Cins düzeyine göre PC1: %40.31)

**Sonuç:** Sekans analizi sonuçlarına göre; psoriasis hastalarında filogenetik çeşitliliğin azalmış olduğu görüldü. Psoriasis ile bağırsak disbiyozisi arasında ilişki olduğu saptanmış olup, psoriasis patogeneğinde disbiyozis önemli bir etken olarak değerlendirilebilir ve tedavide prebiyotik veya probiyotikler seçenekler arasına eklenebilir. Literatürde bu konuyu irdeleyen az sayıda çalışma olduğu için daha fazla sayıda hastaların incelendiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** psoriasis, mikrobiyota, 16s rRNA, disbiyozis, mikrobiyom

## SUMMARY

**Introduction and Aim:** The gut microbiome is a large colonization of bacteria, viruses, fungi, and protozoa found in the gastrointestinal tract. Beneficial bacteria of this community function as natural digestive organs by digesting plant polysaccharides that cannot be digested by the host. They are responsible for vitamin B and K2 and amino acid production, development of the immune system, and keeping it active, additional energy formation by helping digestion and absorption of some foods. Dysbiosis is the disruption in balance in the intestinal microbiota. It is influenced by various factors such as age, genetics, nutritional habits, geographic location, and antibiotic use. Dysbiosis has been associated with autoimmune and inflammatory diseases such as diabetes mellitus, obesity, inflammatory bowel disease, spondyloarthritis, cardiovascular diseases, autism, anxiety, depression in various studies. Microbiome analysis has also been used to explain the pathogenesis of some common dermatological diseases such as acne vulgaris, atopic dermatitis. It has been demonstrated that the gut microbiome plays a role in the pathogenesis of dermatological diseases in addition to the skin microbiome.

Psoriasis is an immune-mediated chronic inflammatory disease with clinical manifestations and phenotypes of different severity, often characterized by demarcated erythematous, scaled plaques. Although the etiopathogenesis of the disease could not be clarified, genetic, environmental, and immunological factors have been investigated to be involved. Psoriasis may be associated with comorbidities involving the gastrointestinal, cardiovascular, and musculoskeletal systems. There is no clear treatment yet. In this study, we aimed to determine the possible relationship between psoriasis disease and the gut microbiome comparing with healthy individuals to contribute to psoriasis pathogenesis which may help to introduce new diagnosis and treatment approaches.

**Material and Method:** 24 psoriasis patients without any other systemic and/or dermatological diseases, medication, probiotic/prebiotic use, and history of recent gastrointestinal surgery, and 16 healthy individuals with the same conditions as the



control group were included in this study. Following nucleic acid isolation from fecal samples, bacterial 16S ribosomal RNA (rRNA) gene target sequencing was performed with the Illumina MiSeq system using universal bacteria 16S primers. After bioinformatics procedures, statistical analyzes were done. Taxons that differ significantly between groups were determined with the default settings.

**Results:** The ratio of Firmucites / Bacteroidetes was found to be higher in patients with psoriasis than in the healthy control group (in patients with psoriasis; 4.91, in healthy volunteers; 1.85). Lachnospiraceae, Peptostreptococcaceae, Bacteroidaceae, Prevotellaceae family, Prevotella, Megaspheara, Blautia, Dorea, Lachnoclostridium, Fusicatenibacter, Terrisporobacter ve Bacteroides genus, Prevotella copri ve Faecalibacterium prausnitzii, Bacteroides plebeius species amounts were found to be higher and Christensenellaceae, Ruminococcaceae, Victivallaceae, Oxalobacteriaceae, Porphyromonadoceae family, Ruminococcus, Oxalobacter, Victivallis, Alistipes, and Odoribacter genus were found to be lower with a statistically significance for both, in psoriasis patients ( $p < 0.05$  and LDA score  $> 2$ ). In alpha diversity analysis, decreased microbiome diversity was found in psoriasis patients compared to the control group (according to PD and Chao1 indexes). In Beta variety, it was determined that the content of the species determined in two groups differed from each other as a result of Bray-Curtis analyzes (PC1 15.82% according to the amplicon sequence variant. PC1 40.31% by genus level).

**Conclusion:** According to the results of the sequence analysis; phylogenetic diversity was decreased in psoriasis patients. There is a relationship between psoriasis and intestinal dysbiosis, and dysbiosis can be considered as an important factor in the pathogenesis of psoriasis, and prebiotics or probiotics can be introduced or supplemented in treatment modalities. Since there exist limited number of studies examining this issue in the literature, more comprehensive studies are needed to achieve more data in order to make accurate statements.

Keyword: microbiota, psoriasis, 16S rRNA, dysbiosis, microbiome

## GİRİŞ ve AMAÇ

Psoriasis, toplumda %1,5-3 oranında görülen, deride keskin sınırlı, eritemli, skuamlı plaklarla karakterize immün aracılı bir kronik inflamatuvar bir hastalıktır (Gülekon 2008). Görülme sıklığının tepe yaptığı yaş grupları, 20-30 ve 50-60 olmakla birlikte olguların %35-50'sinde ilk bulgular 20 yaşından önce başlamaktadır (Augustin 2010). Yerleşim yeri olarak en sık etkilenen alanlar diz, dirsek, sakral bölge ve ekstremitelerin ekstansör yüzleridir. Bununla birlikte saçlı deri, eklem ve tırnaklar da hastalıktan etkilenebilmektedir (Gülekon 2008).

Hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinmemekte birlikte genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir. T helper (Th) 17 hücreleri ve interlökin (IL)-17, IL-22 ve IL-23 gibi ürettikleri sitokinler, psoriasis hastalığının patogenezinde kritik rol oynar (Zheng et al 2007). Çok değişken görünümler sergileyebilen ve en sık plak formda görülebilen hastalık, olguların yaklaşık %85'inde hafif seyretmekte ve uygun deri bakımı, yerel tedaviler, doğal güneş maruziyeti ile kontrol altına alınabilmektedir. Buna karşın %15 oranında, sürekli izlem ve tedaviyi gerektiren, ek hastalıkların daha sık ortaya çıktığı, orta/şiddetli psoriasis görülmektedir. Skuamlanma, kaşınma, yanma, kuruma ve gerilme, özellikle el-ayaktaki kalın plaklarda fissür-kanama-acı, yaşam kalitesini bozan yakınmalar olarak öne çıkmaktadır (Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV 2012).

Psoriazise en sık eşlik eden durum, %10-30 sıklıkta görülen artrittir. Ancak son yıllarda, obezite, metabolik sendrom, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve kardiyovasküler hastalık riskinin de artmış olduğu ve bunun hastalık şiddetiyle ilişkili olduğunu destekleyen veriler mevcuttur (Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV 2012).

Son sistem sekans analizleri ile mikrobiyata günümüzde diyabet, hipertansiyon, depresyon gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmektedir. Bu ileri teknoloji, akne vulgaris ve atopik dermatit gibi bazı dermatolojik hastalıkların patogenezinin ortaya

koymak için de kullanılmıştır. Dermatolojik hastalık mekanizmaları sadece deri mikrobiyotasından değil, aynı zamanda bağırsak mikrobiyotasından da etkilenmektedir. Benzer şekilde, “bağırsak-beyin-deri eksenini”, prebiyotiklerin ve probiyotiklerin uygulanmasını takiben deride inflamasyonun iyileşmesini gösteren klinik kanıtlar temelinde bağırsak, beyin ve deri arasındaki bağlantıyı tanımlar.

Bu çalışmada; bağırsak mikrobiyotasının psoriasis patogeneziindeki rolünü anlamak ve bağırsak mikrobiyotası yoluyla psoriasis hastalığını önleme veya tedavi seçeneklerini araştırmak amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 PSORİAZİS

#### 2.1.1 Tanım

Psoriasis, etyolojisi net olarak bilinmeyen keskin sınırlı, eritemli, sedefi beyaz skuamlarla karakterize, kronik seyirli, epidermal hiperproliferasyon ve inflamasyon ile karakterize bir dermatozdur (Gudjonsson and Elder 2008).

#### 2.1.2. Tarihçe

Psoriasis hastalığı çok uzun yıllardan beri bilinen bir hastalıktır. Brajac ve Gruber (2012)'in belirttiğine göre Holubar (1990), psoriasis ile ilgili yazılı kaynakların antik çağa kadar uzanmakta olup yaklaşık M.Ö. 4'üncü yüzyılda Hipokrat'a ait olduğunu belirtmiştir. Hipokrat lezyonları sınıflandırırken Yunanca kaşıntılı ve kepekli deri hastalıklarını tanımlamak için "Psora" terimini kullanmıştır (Güneş ve Altınar 2005). Robert Willian 1798 yılında hastalığın özgün belirtilerini ifade etmiş ve lepradan farklı bir hastalık olduğunu ifade etmiştir. Ferdinand Hebra 1841 yılında hastalığı günümüzdeki gibi tarif etmiş ve "psoriasis" ismiyle adlandırmıştır. Heinrich Koebner ise kaşımayla veya çeşitli travmalar yoluyla hastalığın daha da alevlendiği hatta sağlam deri alanlarında da psöriatik lezyonların çıktığını göstermiştir (Gurer ve Adıgen 2008)

#### 2.1.3 Epidemiyoloji

Psoriasis, dünyanın her yerinde görülmesine rağmen, prevalansı önemli ölçüde değişir. Psoriasis prevalansı epidemiyolojik çalışmalarda %0.2 ile %4.8 arasında, ortalama %2 oranında bildirilmektedir. En yüksek prevalans %4.8 ile Norveç'tedir (Gudjonsson and Elder 2007). Amerika Birleşik Devletleri'nde nüfusa dayalı çalışmalarda yılda yaklaşık 150.000 yeni teşhis edilen vaka ile %2,2 ile %2,6 arasında yaygınlık bildirilmektedir.(Gelfand et al 2005). Afrika (Leder, Farber 1997)

ve Asya'da (Bedi 1977) nadirdir. En düşük prevalans Çin'de (% 0.3) bildirilmiştir (Camp 1998). Bu tür değişikliklerden genetik, coğrafi ve çevresel faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Türkiye'de ise Kundakçı ve ark'nın (2002) yaptığı çalışmada ülkemizde psoriasis prevalansını %1.3 olarak saptamıştır. Çocuklarda daha seyrek gözlenmekte olan psoriasis hastalığının çocukluk çağı için prevalansı %1.1 olarak belirtilmiş, başlama yaşı ortalama 8.1 olarak bildirilmiştir (Kumar et al 2004). Psoriasisın kadın ve erkekteki prevalansı hemen hemen eşittir. Ancak ülkemizde Kundakçı ve ark'nın (2002) yaptığı bir çalışmada psoriasisın kadınlarda 1.5 kat daha sık olduğu bildirilmiştir. Hastalık her yaşta görülebilmekle birlikte ortaya çıkışı 15-20 yaş ve 55-60 yaşları arasında 2 dönemde tepe yapmaktadır (Gülekon 2008).

#### **2.1.4 Etyopatogenez**

Çevresel tetikleyicilerin rolü (örneğin stres, mekanik travma ve enfeksiyonlar) psoriasis hastalığında iyi belgelenirken, epidemiyolojik çalışmalar bu durumun önemli bir genetik bileşene sahip olduğunu defalarca göstermiştir.

Bu nedenle psoriasis hastalığı, kalıtsal duyarlılık allelleri ile çevresel risk faktörleri arasındaki etkileşimin neden olduğu çok faktörlü bir bozukluk olarak kabul edilmektedir.

##### **2.1.4.1 Genetik**

Psoriasis hastalığının genetik temeli yaklaşık 100 yıldır anlaşılmaktadır. Bununla birlikte, psoriasis hastalarının sadece üçte birinin, etkilenen birinci derece akrabası vardır. İsveç'te yapılan bir başka büyük ölçekli çalışma, birinci derece akrabalarda psoriasis hastalığının prevalansının % 7.8 olduğunu göstermiştir (Hellgren 1967). Serilere bağlı olarak, hastaların %35 ile % 90'ında pozitif aile öyküsü bildirilmiştir. Almanya'da yapılan anket tabanlı büyük bir çalışmaya dayanarak, her iki ebeveynde de psoriasis varsa, çocuklarının hastalığı geliştirme riski % 41 iken, sadece bir ebeveyn etkilenirse, risk %14'e düşmekte; sadece bir kardeş etkilenmişse risk %6'a

kadar düşmektedir (Andressen and Henseler 1982). Psoriasis için genetik temeli destekleyen en sağlam veriler ikizlerde konkordans çalışmalarından gelmektedir. Monozigotik ve dizigotik ikizler arasındaki uyum oranlarının analizi incelendiğinde , monozigotik ikizlerde psoriasis hastalığının konkordansı, dizigotik ikizlerde olduğundan daha fazla olup bu oran Kuzey Avrupa bireyleri için sırasıyla %72 ve %15-23 ve Avustralya bireyleri için sırasıyla % 35 ve % 12'dir (Brandrup et al 1978, Duffy et al 1993). Monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere kıyasla iki ile üç kat daha fazla psoriasis riski vardır, bu da genetik faktörlerin önemli olduğunu göstermektedir (Farber ve Nall 1998).

#### **2.1.4.2 İnsan Lökosit Antijen (HLA) Çalışmaları**

İnsan Lökosit Antijenleri (HLA), insan hücrelerinin yüzey antijenleridir ve karşılık gelen kromozomal bölgeye majör histokompatibilite kompleksi (MHC) denir. Psoriasis hastalığı en çok HLA-Cw6 ile ilişkili bulunmuştur; hastalığın başlangıç yaşı ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Bir seride, HLA-Cw6 erken başlangıçlı psoriasis hastalığı olan hastaların % 90'ında, geç başlangıçlı psoriasis hastalığı olanların % 50'sinde ve kontrol popülasyonunun sadece %7'sinde ifade edilmiştir. Spesifik bir MHC sınıf II antijeni de (DRB1\*0701/2) erken başlangıçlı psoriasis hastalığı ile ilişkili görünmektedir (Henseler and Christophers 1985). Genetik aktarım ile klinik şiddet ilişkisi açısından 2 tip psoriasis bulunmaktadır; erken başlangıçlı hastalığı, aile öyküsü olan ve HLA-Cw6 sunumu olan hastalar tip I psoriasis ve aile öyküsü olmayan ve HLA-Cw6 sunumu olmayan geç başlangıçlı hastalar tip 2 psoriasis olarak tanımlanmaktadır (Henseler and Christophers 1985).

#### **2.1.4.3 Genom Çalışmaları**

Klasik genom çapında bağlantı analizi, farklı kromozomal lokasyonlarda dokuz psoriasis duyarlılığı bölgesi (PSORS 1–9) belirlemiştir. Şimdiye kadar en önemli genetik bölge, psoriasis hastalığı riskinin %50'sini oluşturduğu tahmin edilen PSORS1'dir (6p kromozomunda) (Bowcock and Krueger 2005). PSORS1 lokusu, 6p21 kromozomundaki MHC ile eşleşir. PSORS1, CCHCR1, HLA-C (HLA Cw6

risk aleli ile) ve korneodesmosin gibi genler içerir. Bu genler psoriatik ciltte normal cilde göre farklı eksprese edilir. CCHCR1, sağlıklı cilt örneklerine kıyasla psoriatik lezyonlardaki keratinositler tarafından aşırı eksprese edilir ve ekspresyonu, interferon (IFN) gama ile düzenlenir (Asumalahti et al 2000). Psoriatik lezyonlarda CCHCR1, bazal keratinositlerde dermal papilla uçlarında bulunur, ancak proliferasyonun en belirgin olduğu rete kısmında yoktur. Bu, CCHCR1'in keratinosit farklılaşmasını veya proliferasyonunu negatif olarak düzenleyebileceğini gösterir. Bununla uyumlu olarak, fare derisinde CCHCR1'in aşırı ekspresyonu, psoriatik lezyonların bazı özelliklerine yol açar (Elomaa et al 2004). Korneodesmozin, terminal olarak farklılaşmış keratinositler ve saç köklerinin iç kök kılıfında eksprese edilir (Allen et al 1999, Tazi Ahnini et al 1999). Psoriasis hastalığı olan hastaların cilt lezyonlarında korneodesmozin ekspresyonu artar, psoriatik korneositlerde ekspresyon artışı aşırı skuam ile ilişkilidir (Allen et al 2001).

PSORS2 (Tomfohrde et al 1994, Enlund et al 1999) ve PSORS4 (Capon et al 1999, Sun et al 2006) bölgelerinde daha zayıf bağlantı sinyalleri gözlemlenmiştir, geri kalan PSORS bölgelerinde (PSORS 3, 5, 6, 7, 8, 9) bağlantı saptanmamıştır.

2011 yılında yayınlanan bir çalışma (Onoufriadis et al 2011), yaygın püstüler psoriazisten etkilenen hastalarda, cilt püstülasyonu ve sistemik rahatsızlıkların alevlenmesiyle ortaya çıkan bir durum olan IL36RN geninin mutasyonlarını tanımlamıştır. IL36RN, nükleer faktör kappa B (NF-kB) gibi proinflamatuvar sinyal yollarını aktive eden sitokinleri inhibe eden IL-36 reseptör antagonistini kodlar. IL36RN geninin fonksiyon kaybı mutasyonlarında bu inhibisyon gerçekleşmez ve kontrolsüz IL-36 sinyaline neden olur. IL36RN mutasyonu, etkilenen bireylerin yaklaşık %25'inde bulunur (Hussain et al 2015). Ayrıca IL-36'nın Th17 aktivasyonunun etkilerini artırabildiğini ve IL-36 blokajının psoriatik deri lezyonları üzerinde önemli anti-inflamatuvar etkilere sahip olduğunu bulmuşlardır. Bu nedenle, psoriasis hastalığının nadir varyantlarının genetik analizi, IL-36 sinyalizasyonunu plak ve püstüler psoriasis formları için yeni bir terapötik hedef olarak tanımlamıştır (Mahil et al 2017).

#### 2.1.4.4. İmmunpatogenez

Hastalığın patogenezine ait birçok çalışma yapılmakla birlikte nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Günümüze kadar psoriazisin T lenfosit aracılı bir hastalık olduğu düşüncesi hakimken son yıllarda T lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller ve keratinositler arasındaki karmaşık ilişkiler sonucu ortaya çıktığı görüşü kuvvet kazanmıştır.

**T Lenfositler:** Herhangi bir antijene maruz kalınması halinde derinin antijen sunan hücreleri bu antijeni tutarak hücre içerisine alır, işler ve T hücrelerine sunar. Daha önce hiç antijenle karşılaşmamış T lenfosit, dendritik hücre yüzeyindeki antijeni tanır ve aktifleşir. Epidermal T hücrelerinin çoğu CD8 +, dermal infiltrat ise CD4 + ve CD8 + hücrelerinin bir karışımıdır. Her iki bölgedeki hücrelerin çoğunluğu efektör bellek T hücreleridir. Psoriaziste ve diğer inflamatuvar deri hastalıklarında efektör bellek hücrelerinin deriye göçünü sağlayan ise kutanöz lenfosit ilişkili antijendir. Naif T lenfositler, ürettikleri sitokinlerin türü ve işlevlerine göre Th1, Th2, Th17 ve T regülatör (Treg) olmak üzere 4 farklı tipe farklılaşmaktadır. Dendritik hücrelerden salınan IFN gama ve IL-12, naif T hücrelerin Th1 ve Th17 yönüne polarize olmasını sağlar. Sonuç olarak bilinmeyen bir antijene karşı duyarlanmış olan Th1 ve Th17 lenfositlerinin dokuya geçmesi ve buradaki efektör fonksiyonlarının psoriazis patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir (Guttman Yassky and Krueger 2007).

**Dendritik Hücreler:** Psoriatik lezyonlarda bol miktarda dendritik hücre varlığı saptanmıştır. Bunlar Langerhans hücreleri, dermal dendrositler, plazmositoid (pDH) ve myeloid dendritik hücreler (mDH)dir. Dendritik hücreler güçlü immünostimülatör kapasiteleri nedeniyle psoriazis patogenezinde yer almaktadırlar. Psoriatik deride artan sayıda dermal dendritik hücre vardır ve normal derideki dendritik hücrelere kıyasla T hücrelerini aktive etme kabiliyetine sahiptir. pDH'nin, IFN alfa üretimi yoluyla psoriazis hastalığını başlattığı gösterilmiştir. Tehlike sinyali olarak nitelendirilebilecek bir çok farklı uyarıcı; ilaçlar, streptokokkal antijenler, bakteri peptidoglikanları, stres vb. pDH'ler tarafından IFN alfa salınımını tetikler (Liu 2005). Bu, kendi kendine nükleik asitlere toleransın kırılmasına yol açar ve potansiyel



olarak psoriasis hastalığındaki inflamatuvar kaskadın başlangıcını açıklar (Ganguly et al 2009). Psoriasis oluşumundaki önemli diğer bir dendritik hücre türü olan mDH ise Tümör Nekroz Faktör (TNF) alfa üreterek, naif T hücrelerinin Th1 ve Th17 polarizasyonunu sağlamaktadır (Zaba et al 2009).

**Nötrofiller:** Erken lezyonlarda epidermiste, Kogoj'un spongiform püstüllerinde ya da Munro mikroabselerinde nötrofillerin varlığı, psoriasis hastalığının, özellikle guttat ve püstüler formların tipik bir histopatolojik özelliğidir. Ancak eski lezyonlarda sayıları azdır. Aktif nötrofiller psoriasis patogenezinde katkıda bulunabilse de, psoriasis hastalığının birincil nedeni olarak kabul edilmezler.

**Makrofajlar:** Antijen sunma kapasitesine sahip hücrelerdendir. Psoriasis lezyonlarında IL-6 ve IL-8 i üreterek keratinositleri uyarırlar (Gaspari 2006).

**Keratinositler:** Keratinositler çok sayıda sitokin üreterek derideki inflamatuvar reaksiyonu yönetebilmektedirler. Bu sitokinlerden Transforme edici büyüme faktörü (TGF) alfa, psoriatik deride fazla olan VEGF'i artırır, anjiogenezi ve keratinosit proliferasyonunu uyarır (Bos et al 2005). Ancak psoriasisteki epidermal proliferasyonu uyarıcı en temel faktör Th1 ve Th17 hücrelerince üretilen IL-20 ve IL-22'dir (Nickoloff et al 2007). IL-22, keratinosit proliferasyonunun yanı sıra önemli antimikrobiyal peptitlerden  $\beta$ -defensinlerin yapımını da uyarır (Bos et al 2005). Keratinositler, doğrudan antimikrobiyal aktiviteye sahip olan  $\beta$ -defensin-1 ve salgı yapan lökosit proteaz inhibitörü gibi antimikrobiyal proteinleri yapısal olarak eksprese eder. Ek olarak,  $\beta$ -defensin-2, katelisinidin LL37 ve SKALP/elafin gibi çok çeşitli diğer indüklenebilir antimikrobiyalleri eksprese etmek üzere uyarılabilir (Gallo and Huttner 1998). Psoriasisde anormal keratinizasyon nedeniyle bozuk olan epidermal bariyer fonksiyonuna karşın enfeksiyon görülmemesinin en önemli nedeni bu antimikrobiyal peptitlerdir.

**Sitokin ve Kemokinler:** Derideki pDH tarafından salınan IFN alfa, hastalığın erken evresindeki en önemli sitokindir ve mDH'i uyararak psoriasisdeki anahtar sitokinlerden IL-12 ve IL-23 üretimini sağlar. Bu sitokinlerden IL-12 yardımcı T

lenfosit fonksiyonlarını uyarır. Bu uyarı sonucunda Th1 paterni immün yanıt oluşur ve deriye antijene spesifik efektör bellek hücreleri göçer. IL-23'ün etkisiyle ise dokudaki T hücreleri IL-17 salgırlar. IL-17 ürettikleri için Th17 adı verilen bu hücrelerden açığa çıkan bu sitokinin etkisiyle farklı hücre grupları tarafından IL-1, IL-6, IL-8, TNF alfa, granülosit-monosit koloni stimulan faktör (GM-CSF) üretilir. Bu sitokinler aracılığıyla erken psoriasis lezyonlarında dominant hücre olan nötrofiller dokuya göçer ve keratinosit proliferasyonuna neden olur. IL-23'ün bir diğer etkisi ise CD4+ ve CD8+ lenfositlerin IL-22 üretmesini arttırmaktır. IL-22, keratinosit proliferasyonunu arttırıp diferansiyasyonunu azaltan en önemli sitokindir ve psoriatik deride epidermal hiperproliferasyona neden olur (Ergun 2008).

Psöriatik plakta artmış olan önemli kemokinler; TARC (CCL7), MIG (CXCL19), IP10 (CXCL10), MDC (CCL22), RANTES (CCL5), CXCR2, CXCR3, CCR4, CCL27, CCR10, MIP3 $\alpha$  (CCL20), MIP3 $\beta$  (CCL19) ve CCR62'dir (Chairman and Krueger 2004).

### **2.1.5 Klinik**

Psoriasis hastalığının en yaygın varyantı olan kronik plak psoriasis, keskin bir şekilde sınırlanmış, eritematöz - papüloskuamöz lezyonlarla karakterizedir. Daha az sıklıkla, vücut yüzeyinin neredeyse tamamı dahil olur (eritrodermik psoriasis) veya çok sayıda, küçük, vücuda yayılmış papüller ve plaklar (guttat psoriasis) görülür. Bazen, avuç içi ve tabanlarında generalize püstüler psoriasisde olduğu gibi belirgin makroskopik püstüller vardır. Klinik açıdan bakıldığında psoriasis, kutanöz bulgular spektrumu ile ortaya çıkabilir. Herhangi bir zamanda, bir bireyde farklı varyantlar bir arada bulunabilir, ancak cilt lezyonlarının hepsi aynı özellikleri taşır; eritem, kalınlaşma ve skuam. Bir lezyonun boyutu küçük bir papülden çapı 20 cm'nin üzerine kadar değişebilen plak şeklinde olsa da, lezyonun ana hatları genellikle dairesel, oval veya polisiklidir. Koebner fenomenine bağlı psoriatik lezyonların konfigürasyonu travmanın etiyojisini yansıtır. Keskin sınırlarına ek olarak, psoriatik lezyonlar bazen Woronoff halkası olarak adlandırılan soluk beyaz bir halka ile çevrilidir. Klasik eritem, kalınlaşma ve skuam, deri yüzeyine yakın olan

genişlemiş kılcıl damarların histolojik bulgularının, hücrel infiltratların ve anormal keratinizasyonun yansımalarıdır. Sedefi-beyaz skuamalar kaldırılırsa, karakteristik noktasal kanama şeklinde ıslak bir yüzey görülür. Auspitz işareti olarak adlandırılan bu bulgu, suprapapiller epidermin incilmesi ile birlikte dermal papilladan epidermise doğru uzamış damarların klinik yansımasıdır. Alevlenmeler sırasında psoriatik lezyonlar sıklıkla kaşınır. Mevcut psoriatik plakları çevreleyen küçük papüller, hastalığın progresif bir aşamada olduğunu gösterir. Ek olarak, genişleyen psoriatik lezyonlar, daha yoğun eritemli aktif bir kenar ile karakterizedir. Bazen bir lezyonun regresyonu genellikle merkezinden başlar ve halka şeklindeki psoriatik lezyonlarla sonuçlanır.

Psoriasis klinik olarak püstüler ve püstüler olmayan olmak üzere iki grupta sınıflandırılır.

Püstüler Olmayan Psoriasis	Püstüler Psoriasis
Plak Psoriasis	Generalize Püstüler Psoriasis Von-Zumbuch tipi Anüler tip Ekzantematik tip
Guttat Psoriasis	Lokalize Püstüler Psoriasis Palmoplantar Püstüler Psoriasis Hallopeau'nun Akrodermatitis Kontinuası
Eritrodermik Psoriasis	İmpetigo Herpetiformis
İnvers Psoriasis	
Palmoplantar Psoriasis	

### **2.1.5.1 Psoriasis Vulgaris (Plak Psoriasis)**

Tüm vakaların % 90' ını oluşturan en yaygın psoriasis tipidir. Klinik olarak kısmen simetrik dağılımlı, keskin kenarlı, eritemli, skuamli plaklar şeklinde ortaya çıkar. Saçlı deri, dirsekler, dizler ve lumbosakral bölge, eller ve ayaklar predileksiyon bölgeleridir. Genital bölge tutulumu hastaların yaklaşık %45'inde görülür. Lezyonlar eritemli maküller veya papüller şeklinde başlayıp perifere doğru genişler ve birleşerek plaklar oluşturur. İyileşen bir psoriatik plağı çevreleyen deride, vazokonstriksiyona bağı Woronoff halkası olarak adlandırılan hipopigmente bir alan görülebilir. Skuam tipik olarak bulunur, karakteristik olarak gümüşi beyazdır, kalınlığı değışebilir. Skuamın kalınlığı hastalar arasında ve hatta aynı hastanın farklı bölgelerinde değışiklik gösterir (Langley et al 2005).

Aktif psoriasis, travma veya basınç bölgelerinde yeni lezyonların geliştiğı Koebner fenomeni ile karakterizedir. Psoriasis plağı künt bir cisim ile kazındığında skuamlar beyaz lameller halinde dökülürler. Bu dökülme düz bir yüzey üzerindeki kurumuş bir mum damlasının kazınması sırasındaki tabaka tabaka kalkmasına benzetildiğinden “mum lekesi fenomeni” olarak adlandırılır. Psoriasis plağı kazınmaya devam edildiğinde lezyondan yapışık nemli bir tabaka kaldırılabilir. Bu, epidermisin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psoriasis için patognomonik bir bulgudur ve “son zar fenomeni” olarak bilinir. Plak kazınmaya devam edildiğinde küçük kırmızı noktacıklar şeklinde kanama odakları görülür ve buna “Auspitz belirtisi” denir. Burada görünen kanama noktaları dermal papilla uçlarına denk gelmektedir. Mum lekesi, son zar ve Auspitz fenomenleri tanıda yardımcı olurken Koebner fenomeni hastalığın aktivasyonunu belirlemede önemlidir.

### **2.1.5.2 Guttat Psoriasis**

Yunanca “damlacık” anlamına gelen “gutta” kelimesinden türeyen guttat psoriasis, küçük, 2-10 mm çapında psoriasis lezyonlarının akut başlangıcını tanımlar. Toplam psoriasis vakalarının %2'sini oluşturur. Genellikle sentripedal dağılım gösterirler. Gövde ve ekstremitelerde yuvarlak, eritemli, hafif skuamli papüller şeklinde

meydana gelir. Lezyon sayısı 10 ile 100 arasında değişebilir (Langley et al 2005). Guttat psoriasis, daha sık çocuklarda ve ergenlerde görülür ve sıklıkla bir üst solunum yolu enfeksiyonu ile başlar. Hastaların yarısından fazlasında, yeni bir streptokok enfeksiyonunu gösteren yüksek bir antistreptolisin O, anti-DNaz B veya streptozim titresi bulunur. Çocuklarda, guttat psoriasis atağı genellikle kendi kendini sınırlar; yetişkinlerde guttat ataklar, kronik plak psoriazisi alevlendirebilir (Langley et al 2005). Az sayıda çalışma, guttat psoriasis olan çocukların uzun dönem prognozunu değerlendirmesine rağmen, küçük bir çalışma hastaların %33'ünün sonunda kronik plak psoriasis geliştirdiğini ortaya koymuştur (Martin et al 1996).

### **2.1.5.3 Eritrodermik Psoriasis**

Psoriazisin bu varyantı, vücudun %80'ini kaplayan generalize eritem ve skuam ile karakterizedir. Vücutta eritem baskın olup, tipik psöriatik papül ve plaklar özelliklerini yitirmiş, deskuamasyon daha geri planda kalmıştır. Başlangıcı yavaş / kademeli veya akut olabilir. Kademeli formunda tipik psoriasis plakları yaygınlaşarak tüm vücut yüzey alanını kapsar. Akut form ise enfeksiyon, katran, ilaçlar veya kortikosteroidlerin ani kesilmesi ile tetiklenen tüm vücut yüzey alanını kapsayan eritem şeklinde izlenir. Eritrodermi, cildin termoregülatuar kapasitesini bozarak hipotermi, kardiyak yetmezlik, hipoalbuminemi ve demir, B12 ve folat kaybına bağlı anemi gibi metabolik değişikliklere yol açabilir. Eritroderminin birçok nedeni olmasına rağmen, psöriatik eritrodermi tanısına ilişkin ipuçları, klasik lokasyonlardaki önceki plaklar, karakteristik tırnak değişiklikleri ve yüz bölgesinin korunmuş olmasıdır (Langley et al 2005).

### **2.1.5.4 Generalize Püstüler Psoriasis (GPP)**

Genellikle ağrılı, eritemli zeminde 2-3 mm steril püstüller ile ortaya çıkan psoriazisin daha nadir bir formudur. Tetikleyici faktörler arasında hamilelik, kortikosteroidlerin (veya diğer sistemik tedavilerin) hızla azaltılması, hipokalsemi, enfeksiyonlar bulunur. Yüksek ateş, halsizlik, nötrofilik lökositoz, yüksek C-reaktif protein seviyeleri ve periferik eozinofili olabilir (Zhang et al 2015). Püstüller, genişleyen

eritemli plakların kenarında veya eritemli ciltte görülür (Navarini et al 2017). Kutanöz bulgular en çarpıcı gözlem olsa da, ekstrakutanöz tutulum hastaneye yatış ve acil tedaviyi gerektirir. Deri dışı belirtiler arasında kolestaz, kolanjit, epigastrik ağrı, artrit, interstisyel pnömonit, oral lezyonlar, akut böbrek yetmezliği ve otitis media bulunur (Viguier et al 2004, Benomar et al 2010).

Hamilelik sırasındaki yaygın püstüler psoriasis, impetigo herpetiformis olarak adlandırılır. Birkaç kalıtsal otoinflamatuvar bozukluğun (örneğin DIRA, DITRA, CARD14 aracılı püstüler psoriasis, ADAM17 delesyonu) klinik görünümü, generalize püstüler psoriasis hastalığına benzer.

GPP, mevcut veya önceden psoriasis vulgaris olan hastalarda da, psoriasis vulgaris öyküsü olmayan hastalarda da ortaya çıkabilir. Sadece GPP olarak ortaya çıkan vakalarının yarısından fazlasına IL36RN'deki resesif mutasyonlar (homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar) neden olur; psoriasis vulgaris ile birlikte olan GPP vakalarının çok az bir kısmı resesif IL36RN mutasyonlarına bağlıdır. Ayrıca CARD14 mutasyonunun da psoriasis vulgarisli hastalarda GPP için predispozan bir faktör olduğu gözlenmiştir (Sugiura 2014). CARD14 keratinositlerde lokalizedir ve NF-kB sinyal yolunu aktive eder. NF-kB; TNF alfa, IL-1, IL-6 ve IL-8 dahil olmak üzere proinflamatuvar moleküllerin gen ekspresyonunda yer alır, keratinosit farklılaşmasını ve çoğalmasını modüle eder. CARD14'ün fonksiyon kazancı mutasyonu, NF-kB sinyal yollarının aşırı aktive olması ve psoriatik alevlenmeler ile sonuçlanır (Moorchung et al 2014, Qin et al 2014, Sugiura 2014).

Dört farklı klinikte görülebilir:

**Von Zumbach tipi:** Aniden eritem ve püstüllerle başlar. Deri ağrılıdır, ateş yüksekliği olabilir. Birkaç gün sonra püstüller geriler ve deskuamasyon başlar.

**Anüler tip:** İlerleyen kenarlarında eritem ve püstülasyon görülen anüler lezyonlarla karakterize bir tablodur. Genel halsizlik, lokalize hassasiyet ve ateş olabilir.

**Ekzantematöz tip:** Aniden beliren ve birkaç gün içinde kaybolan küçük püstüllerin görüldüğü akut bir döküntüdür. Çoğunlukla enfeksiyon veya ilaç sonrası oluşur. Genellikle sistemik semptomlar yoktur. Bu form ile akut generalize ekzentematöz püstüloz arasında ayırıcı tanıya gitmek zor olabilir.

**Lokalize tip:** Varolan plakların kenarında veya içinde püstüller görülür. Bu tip plak psoriasisın kontrol altında olmayan formunda veya katran gibi tropikal iritanların uygulanmasını takiben görülebilir.

### 2.1.5.5 Lokalize Püstüler Psoriasis

**Palmoplantar Püstüloz:** Palmoplantar yüzeylede hiperkeratoz, steril püstül kümeleri ve sarı-kahverengi maküllerle karakterize bir tablodur. Hastaların % 70'inden fazlası kadındır. Sigara ile ilişkisi plak psoriazisten daha güçlüdür. (O'Doherty and MacIntyre 1985). Generalize püstüler psoriazise ilerleme bildirilmemiştir, püstüller palmoplantar bölge ile sınırlı kalır ancak kronik seyirlidir. Palmoplantar püstülozun, plak psoriazisteki gibi PSORS1 lokusu ile ilişkisi olmadığı belgelenmiştir (Asumalahti et al 2003). Öte yandan, hastaların yaklaşık % 20'si ailede psoriasis öyküsü bildirebilir ve vücudun başka yerlerinde psoriatik lezyonlar olabilir (Enforts and Molin 1971). Palmoplantar püstüloz; sakroileit, periferik sinovit gibi bir dizi osteoartiküler anormallikler ile ilişkilendirilmiştir. Sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteit ile SAPHO sendromu olarak adlandırılan tablonun bir parçası olabilir.

**Hallopeau'nun Akrodermatitis Kontinuası:** Dermatit repens olarak da bilinen akrodermatitis kontinua, el ve ayak parmaklarının nadir, kronik, püstüler bir erüpsiyonudur. Genellikle, lokalize bir travmadan sonra tek parmağın distalinden başlar (Rosenberg and Strober 2004). Püstüller birleşebilir, zamanla ellerin, ayakların dorsal yönlerini ve ön kolları içerecek şekilde proksimal olarak yayılabilirler. Tırnak yatağının ve tırnak matrisinin püstülasyonu sıklıkla onikodistrofiye ve hatta etkilenen parmakta anonişiye neden olabilir. Zamanla, püstülasyonun altındaki distal falanksın osteolizi gerçekleşebilir (Naldi and Gambini 2007).

### **2.1.5.6 Saçlı Deri Psoriazisi**

Psoriazis hastalarının yaklaşık %80'i saçlı deri tutulumu bildirmektedir (Krueger et al 2001). Tutulum ince skuamdan, tüm saçlı deriyi tutan kalın eritemli krutlu plaklara kadar değişir, keskin sınırlıdır, tipik olarak saç çizgisini geçer ve bitişik yüz derisinin küçük bir alanını da etkiler. Kulak (retroaurikuler bölge) ve boynun arkasına ve enseye yayılabilir. Tutulan alanlarda ara sıra telogen effluvium oluşabilir. Skuamlar bazen aşırı kalınlaşır ve saçlara yapışık olabilir (Pitriasis amiantase). Pitriasis amiantase seboreik dermatit, enfekte atopik dermatit ve tinea kapitiste görülebilmekle birlikte en sık sebebi psoriazistir. Vücudun kıyafetlerle kolayca örtülebilen bölgelerine kıyasla, saçlı deride veya yüz bölgesinde psoriazis lezyonları olan hastalar lezyonları saklama zorluğu nedeniyle durumdan daha şikayetçidir. Beraberinde kaşıntının da olması, hastalar için en sıkıntı verici durumlardandır (van de Kerkhof et al 1998).

### **2.1.5.7 İnvers Psoriazis**

Vücudun kıvrım yerlerinde parlak, pembe-kırmızı, keskin sınırlı, ince plaklarla karakterizedir. Skuam, sürtünme ve nemden dolayı genellikle izlenmez. En sık yerleşim yeri, aksilla, inguinal kıvrım, intergluteal ve meme altı bölgeleridir.

### **2.1.5.8 Psoriaziste Tırnak Tutulumu**

Psoriazis hastaları arasında, literatürde belgelenen tırnak psoriazis prevalansı %50'nin üzerindedir ve tahmini yaşam boyu insidansı %80-90'dır (Jiaravuthisan et al 2007). Psoriatik artritli (PsA) hastalar arasında, tırnak psoriazis prevalansı %80'in üzerine çıkabilir (Williamson et al 2004). Cilt veya eklem tutulumu yokluğunda tırnak psoriazisi, psoriazis hastalarının %5-10'unda görülür (Salomon et al 2003). Tırnak tutulumu, gelecekte psoriatik artrit riski taşıyan hastalar için bir gösterge olarak düşünülebilir (Langenbruch et al 2014). Tırnak psoriazisi, tırnak aparatında yer alan yapıya göre değişen, spesifik olmayan klinik sunumlar gösterebilir. Tırnak matriksi etkilendiğinde yüksük tırnak, lökonişi, lunulada kırmızı lekeler, Beau çizgileri ve



tırnak plağında ufalanma görülür. Tırnak yatağının tutulumunda ise, yağ damlası fenomeni, tırnak plağının distal üçte birinde ortaya çıkan splinter kanamalar, subungual hiperkeratoz ve onikoliz ortaya çıkar. Ayrıca periungual bölgeyi de tutarak psoriatik paronişi ile sonuçlanabilir. Psoriatik tırnaklara bakıldığında, tırnak matriksi ve tırnak yatağının tutulumunu ayrı ayrı değerlendirmek önemlidir, çünkü bazı tedavi seçenekleri matriks lezyonları üzerinde daha iyi bir etkiye sahip iken, diğerleri tırnak yatağı lezyonlarında daha etkilidir (Pasch 2016). Tırnak distrofileri oldukça görünür olması nedeniyle hasta için utanç sebebi olabilir ve birçok durumda önemli aktivite kısıtlılığına neden olur. Hollanda'da 1,728 psoriazis hastası ile yapılan bir araştırmada, tırnak semptomları olan anket katılımcılarının % 93'ünün tırnak sorunlarından dolayı tırnaklarında kozmetik bir sorun olduğunu düşündüğü ve % 52'sinin tırnak durumları nedeniyle ağrı yaşadığı bildirilmiştir. Ağrı dışında küçük nesneleri kavrayamama, ayakkabı bağcıkları veya düğme kıyafetlerini bağlayamama ve ince dokunuş hissinin kaybı gibi şikayetlere de neden olduğu bildirildi (De Jong et al 1996). Bu veriler, psoriazis hastalarının tırnak tutulumları nedeniyle yaşam kalitelerinin fiziksel, psikolojik ve sosyal boyutlarıyla olumsuz etkilendiğini göstermektedir.

#### **2.1.5.9 Psoriatik Artrit**

Psoriatik artrit (psA), başlangıçta Moll ve Wright (1973) tarafından, psoriazis hastalığının varlığında ortaya çıkan seronegatif inflamatuvar artrit olarak tanımlanmıştır. Batıda yetişkinlerde prevalansı %2-4'tür (Kurd and Gelfand 2009). PsA, psoriazisi olan hastaların %5-30'unda görülür (Nestlé et al 2009). Psoriazis hastalarının %20-30'unun psA geliştireceği saptanmıştır (Alinaghi et al 2019). Psoriatik artritli kişilerin yaklaşık %10'unda ise artrit, psoriazis hastalığının cilt belirtilerinden önce ortaya çıkar. Kliniğe başvururken artrit olmadığı doğrulanan 464 psoriazisli hastanın dahil olduğu prospektif bir çalışmada, yıllık % 2.7 insidans ile 8 yıllık takip sırasında bu hastaların psA geliştirdikleri saptanmıştır (Eder et al 2016). PsA, nispeten şiddetli psoriazis hastalığı olan hastalar arasında daha yaygındır. Psoriazisli hastalarda tırnak tutulumu, eşlik edebilecek psoriatik artrit

güçlü bir göstergesidir. PsA, osteoporoz, üveit, subklinik bağırsak iltihabı ve kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkilidir.

Beş tip psoriatik artrit mevcuttur: (Helliwell and Taylor 2005)

**Asimetrik oligoartrit:** En sık görülen tiptir. El ve ayakların distal ve proksimal interfalangial, metatarsofalangial eklemlerini tutar.

### **Distal interfalangeal artrit**

**Romatoid Artrit (RA) benzeri tutulum:** Proksimal interfalangeal, metakarpofalangeal eklemler, el ve ayak bileği, dirsek gibi küçük ve orta büyüklükteki eklemleri tutar ancak romatoid faktör negatiftir.

**Spondilit ve sakroileit:** Spondilit, aksiyal artrit yanısıra dizlerin ve sakroiliak eklemlerin tutulumu ile ankilozan spondilitte görülenlere benzer. Hastalar genellikle HLA-B27 pozitif ve inflamatuvar bağırsak hastalığı ve/veya üveitle birlikte olabilir.

**Artritis mutilans:** Eklemlerin kalıcı deformitesi ile sonuçlanan şiddetli, hızla ilerleyen artrit.

### **2.1.6 Psoriasis ve Komorbiditeler**

Komorbiditeler, orta-şiddetli psoriazisi olanlarda, artmış inflamatuvar etki ve ortak patogenezi nedeniyle daha sık olarak görülmektedir. Psoriasis hastalarında, genel popülasyona göre birkaç önemli hastalık daha sık görülür. Bunlar; psoriatik artrit, Crohn hastalığı, kanser, depresyon, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, metabolik sendrom, kardiyovasküler bozukluklardır ve bunların hepsi morbidite ve mortaliteye önemli ölçüde katkıda bulunur. Diğer kronik inflamatuvar hastalıklara benzer şekilde, psoriasis hastalarının yaşam beklentisi önemli ölçüde azalır ve bu duruma en sık

kardiyovasküler hastalıklar (ör. miyokard infarktüsü (MI), periferik arter hastalığı, serebrovasküler olaylar) sebep olur (Prodanovich et al 2009).

**Kardiyovasküler (Aterosklerotik) Hastalıklar:** Etyopatogenezde en önemli teori psoriatik marş fenomenidir. Psoriasis hastalarındaki sistemik inflamasyon, insülin direncine yol açar, nitrik oksit miktarını azaltır ve adezyon moleküllerinde artışa neden olur. Bunların sonucunda ortaya çıkan endotelyal disfonksiyon ve inflamatuvar hücrelerin artışı ile ateroskleroz, koroner arter hastalıkları ve MI ortaya çıkmaktadır.

**Dislipidemi:** Psoriazise aracılık eden TNF alfa ve IL-6'nın adipositleri hedefleyebildiği ve dislipidemiye neden olabildiği gösterilmiştir. Ayrıca psoriasis tedavisinde kullanılan retinoidler; trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve total kolestrol seviyelerini yükseltirken, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyelerinde düşmeye, siklosporin ise hipertrigliseridemiye yol açmaktadır.

**Hipertansiyon (HT):** Psoriasis hastalarında herhangi bir risk faktörü olmaksızın HT prevalansı yüksek bulunmuş, hastalık şiddeti ile HT prevalansında artma gözlenmiştir (Armstrong et al 2013). Psoriazisli HT hastalarının daha yoğun bir antihipertansif tedaviye ihtiyaç duydukları tespit edilmiştir (16,5 kat daha yoğun) (Armstrong et al 2011). Psoriasis tedavisinde kullanılan siklosporinin bilinen yan etkisi HT olduğundan bu ilacı kullanan hastaların tansiyon takibi iyi yapılmalıdır.

**Obezite:** Psoriazisli hastalarda obezite prevalansı ve insidansı artmış olarak tespit edilmiştir. Burada çift yönlü bir ilişki söz konusudur. Psoriasis hastalığı nedeniyle negatif psikososyal etki, hayat kalitesinde düşme ve yeme alışkanlıklarının değişmesi obeziteye neden olmaktadır. Bununla beraber obezite tetikleyici bir rol üstlenerek, psoriazise zemin hazırlayabilir. Obezitenin ortaya çıkardığı kronik pro-inflamatuvar durum, artmış yağ dokusu ve kilo artışı psoriasis riskinde artışa yol açmaktadır (Duarte et al 2014). Adipoz dokudan salınan TNF alfa, IL-6, leptin, resistin, plasminojen aktivasyon inhibitörü gibi sitokinlerin psoriazisi uyarıcı olduğu düşünülmektedir (Gerdes et al 2011). Kilolu/obez hastalara verilen düşük kalorili

diyet sonucu ve gastrik by-pass cerrahisi sonrası ‘Psoriasis Alan Şiddet İndeksi’ (PAŞİ) skorlarında düşme ve yaşam kalite indeksi değerlerinde yükselme bildiren çalışmalar bu bilgiyi desteklerken diğer yanda; kilo kaybı ve cerrahi sonrası psoriasisde alevlenme bildiren yayınlar da bulunmaktadır (de Menezes Ettinger et al 2006, Pérez-Pérez et al 2009).

**Metabolik Sendrom:** Birçok epidemiyolojik çalışma ile metabolik sendrom ve psoriasis ilişkisi araştırılmış, psoriasis hastalarında metabolik sendrom prevalansında anlamlı artış saptanmıştır. Psoriasis hastalarında metabolik sendrom prevalansı %14-40 arasında bulunmuş, bu ilişki özellikle 50 yaş üzerindekilerde anlamlı olarak tespit edilmiştir. Hastalık şiddeti ve metabolik sendrom prevalansı arasında da pozitif bir korelasyon gözlenmiştir (Armstrong et al 2013, Akçalı ve ark 2014).

**Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı:** Psoriasisli hastalarda steatohepatit riski obeziteden bağımsız olarak artmıştır. Eşlik eden metabolik sendrom veya komponentleri olanlarda ve karaciğer fonksiyon testleri iki kattan fazla yükselenlerde şüphelenilmeli, uzman görüşü alınmalıdır (Gisoni et al 2009). Bu nedenle Metotreksat gibi hepatotoksik ilaçların kullanımına dikkat edilmelidir. Metotreksata bağlı karaciğer hastalığı romatoid artrit (RA)’lı hastalara göre, psoriasisli hastalarda daha sıktır (Kalb et al 2009).

**İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (İBH):** Psoriasis hastalarında, Crohn ve ülseratif kolit prevalansı belirgin olarak fazla bulunmuştur. Bu ilişki biyolojik olarak akla yatkındır, çünkü sistemik inflamasyon ve TNF alfa her üç hastalıkta da önemli bir role sahiptir (Cohen et al 2009).

**Malignite:** Psoriasis ve kanser bağlantısı ile yapılan çalışma sonuçları çelişkilidir. 40.987 psoriasis hastasının incelendiği bir çalışmada, tüm kanserlerin psoriasis popülasyonundaki oranı (114/10.000), genel popülasyonda (95/10.000) bulunan orandan % 20 daha fazla, melanom dışı deri kanserlerinin psoriasis popülasyonundaki oranı (129/10.000) genel nüfus oranından (78/10.000) %65 daha fazla bulunmuştur. Özellikle pankreas, lenfo-hematopietik kanserler, melanom dışı

deri kanserleri olmak üzere, kolorektal, mesane, böbrek kanseri insidansında da artma gözlenmiştir. Hastalık süresi ve şiddeti ile malignite arası bağlantı da tespit edilmiştir. Psoriazisin oluşturduğu kronik inflamatuvar durumun, immünsüpresif, immünmodülatör, fototerapi tedavilerinin, alkol ve sigara alışkanlığının artmış olmasının maligniteleri tetiklediği düşünülmektedir (Kimball et al 2014).

### **2.1.7 Histopatoloji**

Psoriazis söz konusu olduğunda papül gibi başlangıç aşamasındaki lezyonlardan alınan biyopsiler histopatolojik olarak tanı koydurucu olmayabilir. Tam gelişmiş guttat veya plak psoriazis lezyonundaki histopatolojik bulgular tanı koydurucudur. Akantotik bir epidermis, uzun rete sırtları, dermal papilla üzerinde incelme ve dermal papilla içinde dilate kılcal damarlar mevcuttur. Epidermis, nötrofiller ve lenfositlerin fokal birikimleri ile birlikte değişken derecede spongiyotiktir. Bu odakların üstünde, granüler tabaka yoktur ve stratum korneum parakeratotiktir. Spongiotik bir püstül içinde nötrofillerin birikmesine “Kogoj'un spongiform püstülü” ve parakeratoz ile çevrelenmiş stratum korneumda nötrofil kalıntılarının birikimi “Munro mikroabseleri” olarak adlandırılır.

Papiller dermiste, kılcal damarların sayısı ve uzunluğu artar ve kıvrımlı bir görünüme sahiptir. Ödem, özellikle papillaların üst kısımlarında görülür. Lenfositlerin, makrofajların ve nötrofillerin oluşturduğu mikst tip perivasküler infiltrasyon vardır. Püstüler psoriaziste, nötrofil birikimi baskın özelliktir. Çok sayıda nötrofil, keratinositlerin arasında birikir. Stratum korneumda, parakeratoz ile çevrili büyük nötrofil birikimleri gözlenir. Sonuç olarak, püstüler psoriaziste, abartılı spongiform Kogoj püstülleri ve Munro mikroabseleri görülür (Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV 2012).

### 2.1.8 Ayırıcı Tanı

Psoriazisin tanısında; detaylı anamnez, klinik muayene, hastalığa özgü çeşitli fenomenler ve histopatolojik inceleme yararlanılacak yöntemler arasındadır. Ayırıcı tanıda lezyonun morfolojisi ve lokalizasyonu da dikkate alınmalıdır.

Psoriazis; seboreik dermatit, pityriasis rosea, liken planus, dermatomiyozit, lupus eritematosus, kontakt dermatit ve psoriasiform sifilizden ayırt edilmelidir.

Seboreik dermatit; kaşlar, nazolabial oluk, kulaklar, sternal bölge ve fleksör bölgeleri tercih eder. Psoriazis hastalığındaki skuamalar kuru, beyaz ve parlaktır, oysa seboreik dermatitin skuamaları yağlı ve sarımsıdır. Psoriazis hastalığındaki skuamaların kaldırılması ile kılcal damarlardan (Auspitz işareti) küçük kanamalar meydana gelir, oysa seboreik dermatitte bu gerçekleşmez. Ayrıca seboreik dermatitte, psoriazisin aksine saçlı derinin sınırını aşması beklenmez.

Palmoplantar psoriazis ile avuç içi ve ayak tabanlarının hiperkeratotik ekzeması arasında klinik örtüşme vardır. Her ikisinde de fissürler olabilir ve travma ile şiddetlenebilir. Lezyonların keskin sınırlı olması, psoriazis hastalığını destekler. Saçlı deri, intergluteal bölge, ekstensör bölge, tırnaklar gibi cilt yüzeyinin geri kalanının incelenmesi tanı için ipuçları sağlayabilir.

Psoriazis hastalığı intertrigo nedenlerinden biridir. İntertrigonun diğer etyolojileri arasında seboreik dermatit, kontakt dermatit, kutanöz kandidiyazis, tinea inkognito, eritrazma ve meme dışı Paget hastalığı bulunur. Skuamın potasyum hidroksit ile incelenmesi ayırıcı tanının daralmasına izin verse de, psoriazis hastalığı ve kandidiyaz birlikte bulunabilir. Bebeklerde intertrigo ile karşılaşıldığında, yetişkinlerden daha fazla olarak Langerhans hücreli histiyositoz olasılığı akla gelmelidir. Tinea kapitis de saçlı deri psoriazis hastalığının ayırıcı tanısında yer alır. Pityriasis roseada, döküntü üst kollarda, gövdede ve uyluklarda bulunur. Lezyonlar tipik olarak ovaldir ve cilt gerginlik çizgilerini takip eder. Tek tek lezyonlar yaka tarzı skuamlanma gösterir. Sıklıkla haberci bir yama eşlik eder.

Liken planus esas olarak el bileklerin ve ayak bileklerinin fleksör yüzeylerini etkiler. Genellikle viyolase rengi belirgindir, üzeri parlaktır. Bu karakteristik lezyon ve mukoza tutulumu genellikle psoriazisten ayırmaya yardımcı olur.

### **2.1.9 Klinik Değerlendirme**

Psoriazis şiddetinin değerlendirilmesi çok yönlüdür ve maalesef hastalığın şiddetini her yönüyle değerlendirebilen tek bir araç yoktur. Psoriazis şiddetinin tanımlanmasında en çok kullanılan ölçeklerden biri hastalığın eritem, skuam ve endürasyon gibi semptomlarını anatomik lokalizasyonlarına göre derecelendiren Psoriazis Alan Şiddet İndeksi'dir (PAŞİ). PAŞİ yetişkin plak tipi psoriazisinde güvenilir ve tekrar edilebilir bir değerlendirme yöntemidir (Paul et al 2010). PAŞİ puanı hesaplanırken mevcut lezyonlardaki eritem, endürasyon ve skuam dört anatomik alana göre (baş, kollar, gövde ve bacaklar) hesaplanır. Verilebilecek maksimum puan 72'dir.

### **2.1.10 Tedavi**

Psoriazis hastasının tedavisinde sadece cilde değil, aynı zamanda var olan veya gelişebilecek komorbiditelere de odaklanmalıdır. Psoriazis hastalığını tamamen iyileştirecek bir tedavi yöntemi henüz gösterilememiştir, bu nedenle hastanın ve aile bireylerinin hastalığın doğal öyküsü ve yönetim stratejileri konusunda bilgilendirilmesi önemlidir. Psoriazis hastalığının tedavisi, hastalığın yaygınlığı, hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkileri, özgül tedavilerin olası faydaları ve potansiyel yan etkileri dikkate alınarak tedavinin bireyselleştirilmesini gerektirir. Belirli bir hasta için uygun bir tedavi rejimi, mevcut topikal ve sistemik ilaçlar ve fototerapi arasından seçilir.

#### **2.1.10.1 Topikal Tedaviler**

**Nemlendiriciler:** Psoriazis hastalığı tedavisinin bel kemiğini oluşturur. Kuru cilt, psoriazis hastalığında yaygındır ve irritasyona sebep olduğu için nemlendiriciler

değerli bir birinci basamak tedavisidir. Nemlendiriciler hiperproliferasyon, farklılaşma ve apoptozu normaleştirmeye yardımcı olur. Cildin nemlendirilmesi, skuamı azaltır, kaşıntıyı hafifletir, çatlakları yumuşatır ve diğer topikal ajanların penetrasyonunu artırır (Gelmetti 2009). Bariyer işlevinin yanı sıra anti-inflamatuar etkileri de vardır (Fluor et al 2008). Nemlendiriciler monoterapi olarak değil, topikal/sistemik tedaviye yardımcı olarak önerilmektedir. Krem, merhem, losyon, banyo yağları gibi birçok farklı formları mevcuttur. Kremler ve merhemler, daha kaplayıcı ve bu nedenle daha etkili oldukları için losyonlara tercih edilir. (Witman 2001). Aşırı kuru, kalınlaşmış ciltler için merhem formu daha uygundur ve geceleri kullanılabilir. Daha hafif, daha az yağlı kremler veya losyonlar gündüz kullanımı için idealdir. Kremler, merhemler veya losyonlar, cildin kurumaması için sık kullanılmalıdır. Yaygın olarak kullanılan nemlendiriciler vazelin, sıvı parafin ve mineral yağlardır.

Nemlendiriciler, iritan kontak dermatit, alerjik kontakt dermatit, koku alerjisi, batma, kozmetik akne gibi yan etkilere neden olabilir (Nola et al 2003). Nemlendiricilerin kullanımı için herhangi bir kontrendikasyon yoktur. Bunların hamilelik ve emzirme döneminde olduğu kadar pediatrik kullanım için de güvenli olduğu düşünülmektedir.

**Topikal Kortikosteroidler:** Anti-inflamatuvar, anti-proliferatif, immünsüpresif ve vazokonstrüktif etkileri vardır. Topikal steroidler, hasta yaşı, steroidin gücü ve formülasyonu, farklı emilim oranları gösteren etkilenen vücut alanı göz önünde bulundurularak seçilmelidir. Genellikle krem, losyon, çözelti formundaki düşük potens kortikosteroidler çocukluk çağı psoriasisinde ve yüz, aksilla, bebek bezi alanı, gluteal kıvrım bölgelerinde tercih edilir. Avuç içleri ve ayak tabanları veya kronik lezyonlar gibi hiperkeratotik alanlar için, merhem, krem formunda yüksek potens kortikosteroidler önerilir. Plastik veya hidrokolloid oklüzyon altında yapılan uygulama penetrasyonu artırır. Günde bir kez uygulamanın günde iki kez uygulama kadar etkili olduğu gösterilmiştir (Chiricozzi et al 2017). Lokal ve sistemik yan etkileri nedeniyle en yüksek güce sahip seçeneklerle en uzun süreli tedavinin 2-4 hafta olması önerilmektedir. Çok güçlü ve güçlü sınıftan topikal kortikosteroidlerin



kullanımı dört haftayı geçmemeli, kontrol altına alınan hastalıkta, haftada 1-2 kez kullanıma inen sıklıkta, daha zayıf kortikosteroidlerle devam edilmelidir.

Topikal kortikosteroidlerin kullanımında temel sınırlayıcılar özellikle sınıf 1 kortikosteroidlerle görülebilen atrofi ve sistemik emilim riski olup yüz ve intertrijnoz bölgeler yan etkiler için en yatkın alanlardır (American Academy of Dermatology Work Group 2009). Diğer yan etkiler hipertrikoz, folikülit, hipopigmentasyon, perioral dermatit, telanjiektaziler, travmatik purpuradır. Nadiren hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen baskılanması da görülebilir. Klinik yanıt gerçekleşikten sonra daha düşük etkide bir topikal kortikosteroide geçip idame tedavisi oluşturma, hafta sonları aralıklı kullanım, diğer kortikosteroid dışı preparatlarla kombinasyon, yan etkilerin önüne geçmek için uygulanması önerilen stratejilerdir (American Academy of Dermatology Work Group 2009).

**Vitamin D Analogları:** Bu moleküller D vitamini reseptörüne bağlandığında, keratinosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını normalleştirir ve bağışıklık yanıtını düzenler. IL-1 ve IL-6 seviyelerini azaltma kapasiteleri, anti-inflamatuar T hücre sitokinlerinin üretiminin teşvik edilmesi (IL-10 gibi), lezyonlu deride inflamatuvar T hücrelerinin infiltrasyonunun azaltılması ve TGF beta 1 ve beta 2 ekspresyonunun artırılması ile epitelyal hücre büyümesinin önlenmesi aracılığıyla, D vitamini analoglarının psoriasis hastalığının tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir (Vakirlis et al 2008, Lovato et al 2016). Türkiye’de sadece kalsipotriol mevcuttur. Günde iki kez önerilen D vitamini analogları tedavi yöntemi, hafta sonu kortikosteroid, hafta içi D vitamini analogları kombinasyonu şeklinde planlanarak, uzun dönemde kortikosteroidlere bağlı gelişebilen yan etkiler azaltılabilmektedir (American Academy of Dermatology Work Group 2011). Diğer topikal tedavilerle karşılaştırıldığında, D vitamini türevlerinin nispeten düşük oranda yan etki oluşturduğu gözlenmiştir. Hafif kontakt dermatit, D vitamini analoglarıyla ilişkili en yaygın yan etki olarak bildirilmektedir (Lebwohl and Ali 2001).

Kalsipotriol, etkinliği ultra güçlü topikal kortikosteroidlerden daha düşük olmasına rağmen, daha az yan etki ile daha iyi tolere edilebilir. Kalsipotriol salisilik asit ile

inaktive olduğundan beraber kullanılmalıdır. Ultraviyole absorbe edici özelliği olduğundan, fototerapi ile birlikte kullanılacaksa ışığa maruziyetten sonra kullanılmalıdır.

**Tazaroten:** Bir A vitamini türevi olan Tazaroten, psoriasis hastalığının topikal tedavisi için sentetik olarak geliştirilmiş retinoiddir. Tazaroten, keratinositlerin hücre zarındaki beta ve gama retinoik aside seçici olarak bağlanıp çekirdeğe taşınır ve keratinositlerdeki genlerin transkripsiyonunu değiştirir. Böylece keratinosit farklılaşmasını normalleştirir, hiperproliferasyonu sınırlar ve inflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır (Duvic et al 1998). Topikal kortikosteroidler ve kalsipotriol ile kombinasyon halinde plak psoriasisde önerilmektedir ve psoriasis hastalığı için etkili bir idame tedavisi olduğu gösterilmiştir. Tazaroten oklüzyon şeklinde uygulandığında, tırnak tutulumunun tedavisinde de etkilidir.

Tazarotenin en sık yan etkisi lokal irritasyondur. İritasyonu önlemek amacıyla kremin yalnızca lezyon üzerine kullanıma özen gösterilmesi, kortikosteroid veya nemlendirici ile kombinasyonu, güneşten korunma, 30-60 dakikalık kısa kontakt tedavi şeklinde kullanılması önerilebilir. Yüz, fleksural bölgeler ve genital bölge gibi hassas alanlarda kullanılmamalıdır. Ayrıca hastaların tazaroten kullanırken güneş koruyucuları kullanmaları önerilir. Teratojen bir ilaç olup, gebelik ve laktasyonda kullanılmamalıdır (Bae et al 2012).

**Topikal Kalsinörin İnhibitörleri:** Kalsinörin inhibitörleri sadece hafif-orta şiddette atopik dermatitte kullanım için onaylanmıştır; psoriasis hastalığında endikasyon dışı kullanılmaktadır. Kalsinörin fosfatazı inhibe ederek, başta IL-2 olmak üzere inflamatuvar maddelerin üretimini engeller (Marsland and Griffiths 2002). Kalsinörin inhibitörlerinin iki topikal preparatı vardır: Takrolimus merhem (%0.03 ve %0.1) ve Pimekrolimus krem (%1). Ne takrolimus merhem ne de pimekrolimus krem, plak tipi psoriasis hastalığının tedavisinde etkili görünmemektedir. Bu muhtemelen, büyük molekül yapısı nedeniyle kalın psoriatik plaklara nüfuz edememesinden kaynaklanmaktadır (Zonneveld et al 1998, Gupta and Chow 2003). Ancak oklüzyon veya salisilik asit ile kombinasyonu ile penetrasyonları artırılabilir. Yüz, intertrijnoz

bölge ve genital psoriasis hastalarında güvenli ve etkilidir (Wang and Lin 2014). Bununla birlikte, %0.005 kalsipotriol veya %0.1 betametazon valerattan daha az etkili oldukları bildirilmiştir (Kreuter et al 2006).

Takrolimus ve pimekrolimus kullanımı ile bildirilen en yaygın yan etki, genellikle geçici olan batma hissidir. Bu durum takrolimusta daha fazla bildirilmiştir (Wang and Lin 2014). Gebelikte, laktasyon durumlarında ve 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

**Salisilik Asit:** Salisilik asit, korneositlerin iki yoldan deskuamasyonuna yol açar. Birincisi, korneum tabakasında pH'ı düşürür, ikincisi keratinositlerin birbirine bağlanmasını zayıflatır (Lebwohl 1999). Salisilik asit genellikle psoriasis hastalığının tedavisinde topikal kortikosteroidler, topikal kalsinörin inhibitörleri ve D vitamin analogları gibi diğer topikal tedavilerle birleştirilir. Salisilik asit, keratolitik etkileri nedeniyle topikal kortikosteroidlerin penetrasyon oranını önemli ölçüde artırır. Bu etkilerinden dolayı kortikosteroid-salisilik asit kombinasyonu kalın, pullu plaklarda ilk tedavi olarak kullanılabilir. Salisilik asit, palmoplantar bölge ve saçlı deri dahil kalın stratum korneumlu bölgelere uygulanabilir. Genital bölge, mukoza ve göz etrafında kullanımından kaçınılmalıdır.

Psoriasisın salisilik asit ile topikal tedavisinde en büyük sorun, oral mukoza yanması, frontal baş ağrısı, merkezi sinir sistemi semptomları, metabolik asidoz, kulak çınlaması, bulantı ve kusma semptomları ile potansiyel kronik veya akut sistemik etkilenmedir. Bu semptomlar, özellikle çocuklarda, geniş vücut yüzey alanının topikal tedavisinde ortaya çıkabilir (Péc et al 1992). Bu nedenle, %10'dan daha yüksek konsantrasyonlar ve özellikle çocuklarda geniş yüzeylere uygulama uygun değildir. Vücut yüzey alanının (VYA) %20'sinden fazlasına uygulanmamalıdır. Salisilik asit, ultraviyole ışığını bloke eder ve bu nedenle fototerapi sonrasında uygulanmalıdır (Lebwohl 1999).

**Antralin:** Psoriasis hastalarının topikal tedavisinde yıllarca ilk sırada seçilen tedavilerden olan antralin, artık yerini kozmetik olarak daha kabul edilebilir ilaçlara

bırakmıştır. En sık yan etki iritasyon ve komşu deri alanları ve giyecekler dahil tüm temas alanlarının boyanmasıdır.

**Katran:** Kömür katranı antibakteriyel, antipruritik, anti-inflamatuar ve anti-mitotik etkileri nedeniyle psoriasis tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır. Plak psoriasis yanında saçlı deri psoriasisinde kullanılmak üzere şampuanlar şeklinde formülasyonları da bulunmaktadır. Ultraviyole duyarlılığını arttırır. Katranın psoriasis tedavisinde ultraviyole B (UVB) ile birlikte kullanımı Goeckerman yöntemi olarak bilinmektedir. Katranın kötü kokusu ve iritasyon yapması kullanımını sınırlamaktadır (Onsun 2008).

### 2.1.10.2 Fototerapi

Ultraviyole ışınları psoriasis için kullanılan en eski tedavi yöntemlerindedir. Topikal tedavilerin yetersiz olduğu olgularda ve geniş yüzey tutulumunda fototerapi ilk seçenek olmalıdır. Çeşitli yöntemler uygulanabilir.

**Ultraviyole B (UVB):** Geniş bant UVB en çok Goeckerman metodu (Katran + UVB) ile kullanılır. Darbant UVB (311nm) daha etkilidir ve bu nedenle daha yaygın kullanılmaktadır. DNA sentezi inhibisyonu ile keratinosit proliferasyonunu azaltır, T hücrelerin apoptozunu indükler ve immünsüpresif sitokinlerin salınımını uyarır. Langerhans hücrelerinin sayısını ve fonksiyonlarını etkiler. Yapılan çalışmalarda psoriastiste en etkili UV spektrumunun 311 nm dalga boyundaki darbant UVB olduğu gösterilmiştir (Kutlubay ve ark 2012). Psoriastiste etkin tedavi için haftada 2-3 kez uygulama yapılmalıdır (Ibbotson et al 2004). Tedavi etkinliği 4-6 haftada bir değerlendirilmelidir. Sistemik toksisitenin olmaması, göz korumasının ve psoralen alımınının gerekmemesi, gebelerde ve çocuklarda kullanılabilir olması avantajlarıdır. Ancak 200 tedaviden fazla uygulama yapılan hastaların tüm hayatları boyunca, deri kanserleri açısından rutin deri muayenesi yapılmalıdır (Pathirana et al 2009). UVB ile hayat boyu tedavi 350 seansı aşmamalıdır. Yan etkileri; eritem, kaşıntı, yanma-batma hissi, herpes simpleks reaktivasyonu, kserosis, dermatoheliosistir (American Academy of Dermatology Work Group 2010).

**Hedefe Yönelik Fototerapi:** Lezyon bulunmayan deri alanları korunarak, lokalize psoriasis tedavisini sağlar. Fototoksik ve karsinojenik riskin daha düşük olması beklenir. 308 nm excimer lazer, 308 nm excimer non lazer ve non-excimer cihazlarla uygulanır. Hedefe yönelik fototerapi için mevcut kanıt düzeyi yüksek çalışma sayısı sınırlıdır. Topikal tedavilerle kombine edilebilir. Çocuklarda da güvenlidir (Pahlajani et al 2005). Uzun süreli sistemik tedavilere hedefe yönelik fototerapi eklenmesiyle etkinlik artırılabilir.

**Psoralen + Ultraviyole A (PUVA):** PUVA, dalga boyu 320-400 nm arasında yer alan UVA ışınları ile fotosensitize edici bir ajan olan psoralenlerin kombine edilerek uygulandığı bir tedavi metodudur. DNA sentezini ve mitozu inhibe ederek keratinosit proliferasyonunu azaltır, antijen sunucu hücre fonksiyonlarını baskılar ve T lenfositler ve çeşitli sitokinler aracılığıyla anti-inflamatuar etki gösterir (Ergun 2007). 8-Metoksipsoralen oral, topikal veya banyo yoluyla uygulanabilir. Topikal ya da banyo PUVA uygulamaları, sistemik toksisitenin önlenmesi açısından oral PUVA'ya göre daha güvenlidir. Sistemik retinoidlerle kombine kullanımında (Re-PUVA) etkinliği artmakta ve gereken toplam doz miktarı azalmaktadır. (Lebwohl et al 2004). Karsinogenez nedeniyle 200 seans aşılmamalıdır. Tedavi sonrasındaki 24 saate kadar göz korunması katarakt oluşum riskini azaltmak için mutlaka uygulanmalıdır. Ayrıca erkeklerde genital bölgenin korunması, bu bölgenin yassı hücreli kansere duyarlılığı nedeniyle çok önemlidir.

### 2.1.10.3 Sistemik Konvansiyonel Tedaviler

Psoriyaziste sistemik tedavi endikasyonları; PAŞİ değerinin 10 ve üzerinde olması, psöriatik artrit varlığı, topikal tedavilere yanıt alınamayan durumlar, dermatolojik yaşam kalite indeksinin anlamlı derecede etkilendiği, yüz tutulumu, genital tutulum, tırnak tutulumu olan hastalar ve fototerapinin kontrendike olduğu durumlardır (Pathirana et al 2009).

**Metotreksat:** Metotreksat ciddi, tedaviye dirençli, orta-şiddetli plak psoriasis yanı sıra püstüler, eritrodermik formlar ve psöriatik artrit tedavisinde kullanılmaktadır.

Bir folik asit analogu olan metotreksat dihidrofolat redüktaza bağlanarak timidilat, purin sentezini ve hücre proliferasyonunu azaltır (Yamauchi et al 2003). Lenfosit proliferasyonu, IL-1, interferon gama ve TNF alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını, polimorfonükleer hücrelerden serbest radikal oluşumunu, bu hücrelerin adezyonunu ve nötrofil kemotaksisini baskılayarak anti-inflamatuvar etki oluşturur (Strober and Menon 2005). Kemik iliği baskılanması, ülseratif stomatit, halsizlik, gastrointestinal irritasyon (bulantı-kusma), teratojenite ve lenfoma gelişimi gibi yan etkiler görülebilir. Tedaviye haftada 1-4 gün folik asitin eklenmesiyle gastrointestinal, hematolojik ve karaciğer yan etkileri azaltılmaktadır. Nadir de olsa karaciğer fibrozisi ve siroz ihtimali nedeniyle karaciğer biyopsisi gerektiren durumlarla karşılaşılabilir. Ancak son yıllarda karaciğer biyopsisi gibi invaziv işlemler yerine non invaziv yöntemler olan prokollajen 3 aminopeptid (PIIINP) düzeyi ve fibroscan karaciğer ultrasonu öne çıkmaktadır (Friedrich-Rust et al 2008, Bray et al 2012). Metotreksat abortus indükleyici ve teratojeniktir. Metotreksat kullanan kadın ve erkeklerde ilaç süresince ve ilaç kesildikten 3 ay sonrasına kadar kontrasepsiyon önerilmelidir (Pathirana et al 2009).

**Sistemik Retinoidler:** Retinoidler A vitamininin (retinol) metabolitleri ve sentetik analoglarıdır. Psoriaziste ilk kullanılan retinoid etretinatır. Psoriazis tedavisinde günümüzde aktif olarak kullanılan asitretin, etretinatın aktif metabolitidir (Lee and Koo 2005). Antipsoriatik etkisini; keratinosit proliferasyonunu baskılayarak, keratinosit diferansiyasyonunu sağlayarak, vasküler endotelial büyüme faktörü yapımını baskılayarak (anti-anjiyojenik etki), polimorfonükleer lökositlerin kemotaktik yanıtı ve aktivasyonunu baskılayarak (anti-inflamatuvar etki) ve T lenfosit yanıtı modülasyonu (Th 17 hücrelerinin indüksiyonunu baskılama) yoluyla gösterir (Booij and Van De Kerkhof 2011). Asitretin diğer sistemik anti-psoriatik ajanların aksine immünsüpresif ve sitotoksik değildir. Plak psoriaziste asitretin monoterapisinin etkisinin geç ortaya çıkması ve hastaların tolerans zorluğu nedeniyle genellikle diğer tedavilerle kombinasyonu seçilmektedir. En başarılı kombinasyon örneği fototerapi ile birlikte kullanımındır (Brun 2004). Tedavi öncesi geçmiş ve/veya halen mevcut karaciğer ve böbrek hastalığı veya her iki organ için toksisitesi olan ilaç kullanıp kullanmadığı, lipid metabolizması bozukluğu, iskelet sistemine ait

hastalık öyküsü, diyabet, alkol bağımlılığı ayrıntılı sorgulanmalıdır. Güçlü teratojenik etkiden dolayı doğurganlık yaşlarında olan kadınlarda kullanılmamalı, kullanılma zorunluluğunda tedavi süresi ve sonraki 3 yıl boyunca mutlak kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Hiperlipidemi, teratojenite, hepatotoksisite ve depresyon, konjunktivit, keilitis, saç dökülmesi, deri kuruluğu, tırnak kenarında piyojenik granülom gibi yan etkiler gelişebilir (Tosti 2009).

**Siklosporin:** Siklosporin, immünsüpresyon sağlayan, oral yolla kullanılan bir kalsinörin inhibitörüdür. IL-2 sentezini baskılayarak T lenfosit çoğalmasını inhibe eder. Siklosporin, plak psoriasis dışında püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis ve tırnak psoriasisinde de etkili bulunmuştur (Reitamo et al 1993, Feliciani et al 2004). Güçlü immünsüpresif etkisinden dolayı kombinasyondan çok rotasyonel ve ardışık tedavinin temizleme aşamasında tercih edilir. Siklosporin tedavisinin en önemli yan etkileri nefrotoksisite, hipertansiyon ve immünsüpresyondur. Diğer yan etkileri; hiperlipidemi, gingival hiperplazi, hipertrikoz, bulantı, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, enfeksiyon ve uzun dönemde malignite gelişimidir. Nefrotoksisite riski, süre ve yüksek dozla doğru orantılı olup süre uzadıkça toksisite riski artar. Kümülatif toplam sürenin 2 yılı geçmemesi önerilmektedir (Maza et al 2011).

#### **2.1.10.4 Biyolojik Tedaviler**

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

#### **TNF Alfa İnhibitörleri**

**Etanersept:** TNF alfa'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini yarışmalı olarak baskılayan rekombinant insan reseptör füzyon proteinidir. TNF alfa aracılı hücrel yanıtı engeller ve TNF alfa'nın etkilediği diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin aktivitelerini düzenler (Ettehadi et al 1994). İndüksiyon sürecinde; ilk 12 hafta, haftada iki kez 50 mg veya haftada iki kez 25 mg şeklinde uygulanır. İdame tedavi

için; eğer 12. haftada Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 75 elde edilmişse haftada 2 kez 25 mg ile devam edilir. PAŞİ 75 elde edilememiş, minimum PAŞİ 50 yanıt mevcutsa haftada 2 kez 50 mg doza çıkılır. En sık görülen yan etkisi enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır. Bununla birlikte enfeksiyonlar, tüberküloz reaktivasyonu, maligniteler, lupus benzeri reaksiyon, multipl skleroz ve kalp yetmezliği de görülebilmektedir (Nast et al 2007).

**İnfliksımab:** TNF alfa antagonisti olan kimerik (fare/insan) bir monoklonal antikordur. TNF alfa'ya yüksek afinite ve spesifite göstererek psoriasis ve TNF alfa'nın aşırı üretimi ile seyreden diğer inflamatuvar hastalıkları baskılar (Boehncke and Kaufmann 2008). İnfliksımab 5 mg/kg olarak hesaplanarak iki saatin üzerinde kısa süreli intravenöz infüzyonla verilir. 0, 2 ve 6. haftalarda yapılan indüksiyon sürecinden sonra her sekiz haftada bir tekrarlanan idame tedavisine geçilir. Tedavi sırasında klinik yanıtın azalması durumunda doz aralıkları kısaltılabilir. Ancak bu süre dört haftadan kısa olmamalıdır (Nast et al 2015). İnfliksımab tedavisi sırasında görülen yan etkiler en sık infüzyon reaksiyonları olmak üzere enfeksiyonlar, tüberküloz reaktivasyonu, maligniteler, lupus benzeri sendrom ve kardiyak yan etkilerdir (Smith 2005).

**Adalimumab:** Tamamı insan monoklonal antikoru olan adalimumab spesifik olarak TNF alfa hücre-yüzey reseptör ilişkisini bloke ederek, TNF alfa'nın biyolojik aktivitesini baskılar. Subkutan enjeksiyonlar şeklinde uygulanmaktadır. Psoriasis tedavisinde ilk uygulamada 80 mg ve 1 hafta sonra 40 mg ile indüksiyon yapılır ve daha sonra tedavi düzenli aralıklarla 2 haftada bir 40 mg subkutan adalimumab uygulaması ile sürdürülür. Tedavi sırasında en sık gözlenen yan etki enjeksiyon bölgesindeki ağrı ve eritemdir. Diğer yan etkiler ise enfeksiyonlar, baş ağrısı ve morbiliform deri döküntüleri, ürtiker, transaminazlarda yükselme, konjestif kalp yetmezliğinde kötüleşme, malignite riskinde artış ve tüberküloz reaktivasyonudur (Genovese et al 2007).



### **IL-12-23 İnhibitörleri**

**Ustekinumab:** Tamamen insan immünglobulin G1 (IgG1) rekombinant monoklonal antikoru olarak IL-12 ve IL-23 sitokinlerin ortak p40 alt birimlerine bağlanarak IL-12 reseptörünün doğal öldürücü hücreler ve T lenfositleri ile etkileşimini önler. Böylece Th1 ve Th17 hücrelerin IL-12 ve İL-23 kaynaklı sinyallere bağlı olgunlaşmasını engeller. Dolaylı olarak Th1 ve Th17 hücrelerinden TNF alfa, interferon gama, IL-2, 6, 17, 21, 22 salınımı da baskılanmış olur (Luo et al 2010, Croxtall 2011, Nast et al 2012). 100 kg altındaki hastalar için 45 mg, 100 kg ve üzerindeki hastalar için ise 90 mg dozunda kullanılır. 0. ve 4. haftalarda birer enjeksiyon, sonrasında 12 haftada bir enjeksiyon subkutan olarak yapılır. Sık rastlanan yan etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, artralji, öksürük, baş ağrısıdır (Smith et al 2009).

### **IL-17 İnhibitörleri**

**Sekukinumab:** IL-17A'ya selektif olarak bağlanarak nötralize eden, IgG1/κ izotipinde rekombinan, yüksek afiniteli, insan monoklonal antikordur. Keratinositler dahil çeşitli hücre tiplerinde eksprese olan IL-17 reseptörü ile IL-17 etkileşimini inhibe ederek etki gösterir. Bunun sonucu olarak pro-inflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve doku hasarı aracılarının salınımı inhibe eder (Patel et al 2013). Önerilen doz subkutan enjeksiyon yoluyla 300 mg sekukinumab olup başlangıç dozları 0, 1, 2 ve 3. haftada olup, bunu takiben 4 haftada bir aylık idame dozu şeklinde uygulanır.

En sık bildirilen advers reaksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonu (nazofarenjit, rinit) olmuştur. Yaygın olarak görülen diğer yan etkiler herpes labialis, rinore ve diyaredir. Yaygın olmayan yan etkiler ise oral kandidiyazis, tinea pedis, otitis eksterna, nötropeni, konjonktivit ve ürtikerdir. Aktif Crohn hastalığı olan hastalara sekukinumab reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Klinik çalışmalarda gerek sekukinumab gerekse plasebo gruplarında, Crohn hastalığında şiddetlenmeler gözlenmiştir.

**İksekizumab:** IgG4 anti-IL-17A insan monoklonal antikorudur (Gordon et al 2016). 160 mg başlangıç dozunu takiben 2, 4, 6, 8, 10 ve 12 haftalarda 80 mg, daha sonra dört haftada bir 80 mg şeklinde subkutan yolla uygulanır. En sık yan etkiler nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve baş ağrısıdır (Griffiths et al 2015).

Bahsedilen ilaçlar dışında yurtdışında onaylanan ancak henüz ülkemizde onaylanmamış IL-17 reseptör antagonisti Brodalumab, IL-23 monoklonal antikorlarından Guselkumab, Tildrakizumab, Risankizumab bulunmaktadır.

Biyolojik ajanların olası enfeksiyöz, kardiyovasküler, nörolojik, hematolojik ve malignite gelişimi yan etkilerinden dolayı tedavi öncesi ve tedavi sırasında öykü, fizik muayene, laboratuvar değerlendirilmesi, radyolojik değerlendirme gibi bazı parametrelerin takip edilmesi gerekmektedir. Öykü ve muayenede daha önce kullanılan tedaviler, malignite, enfeksiyonlar, kalp yetmezliği, nörolojik bulgular sorgulanmalıdır. Deri kanseri ve lenfadenopati varlığı açısından muayene edilmelidir. Tüm hastalar tüberküloz açısından değerlendirilmeli ve riskli bulunan hastalara uygun koruyucu tedavi verilmelidir. Biyolojik ajan planlanan kadın hastalarda kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Tedavi sırasında ise malignite, ciddi enfeksiyonlar, kalp yetmezliği ve nörolojik bozukluklar, deri kanseri, lenfadenopati varlığı açısından hastalar takip edilmeli ve kadın hastalarda kontrasepsiyon devam ettirilmelidir.

## 2.2 MİKROBİYOM

İnsan mikrobiyomu, kendi bedenlerimizle birlikte yaşayan mikroorganizmaların ve genomlarının toplam çeşitliliğini ifade eder. Bu topluluk bakteri, ökaryotlar, virüsler ve arkeadan oluşur. Farklı anatomik bölgeler, lokal konakçı fizyolojisinin düzenlenmesinde önemli rol oynayan farklı mikrobiyal toplulukları barındırır (Ursell et al 2012). Bağırsak mikrobiyotası, 100 milyon hücreden (konakçı hücrelerin 3 katı) ve 5 milyon genden (konakçı geninin 100 katı) oluşan yoğun ve çeşitli bir mikrobik topluluktur. Bağırsak mikrobiyotası, yaş, genetik, beslenme alışkanlıkları, coğrafi konum ve antibiyotik kullanımı gibi çeşitli faktörlerden etkilendiğinden, kişiler arası

birçok değişkenlik vardır (Clements and Carding 2018). Yüksek verimli sekanslamadaki son gelişmeler sayesinde, farklı vücut bölgelerindeki mikrobiyal toplulukların taksonomik kompozisyonu ve fonksiyonel aktiviteleri hızlı bir şekilde değerlendirilebilmiştir. Mikrobiyom çalışmalarının başlangıcı çok eskiye dayanmamaktadır. 2007 yılının sonunda “İnsan Mikrobiyom Projesi” (Human Microbiome Project-HMP), mikrobiyota üzerindeki yayınların logaritmik bir artışına yol açmıştır (The Human Microbiome Project Consortium 2012, Ding and Schloss 2014, Sirisinha 2016).

### 2.2.1 Deri Mikrobiyotası

Vücutun en büyük, aynı zamanda yüzey alanı en geniş organı olan derinin florası, çevresel faktörlerden çok etkilenir ve bağırsak florasından çok daha değişkendir. Deri diğer bireylere ve vücutun iç yüzeylerine  $10^6$ /saat biyopartikül yaymaktadır. Dolayısı ile çevre ile sürekli bir mikrobiyal alışveriş vardır, bu durum mikrobiyal bulut (stratum microbiosum) olarak da adlandırılır (Meadow 2015, Musthaq 2018). Deri florasının; deri homeostazının sağlanması, yara iyileşmesi, doğal immün sistemin düzenlenmesi gibi pek çok görevi vardır (Musthaq 2018, The Human Microbiome Project Consortium 2012). Örneğin normal deri mikrobiyotasında bulunan *S. epidermidis* IL-1 sitokini oluşumunu uyararak derinin T lenfositlerinden IL-17A salınımına neden olur ve *S. aereus* ve fungus enfeksiyonlarının gelişimini engeller (Linehan 2018). Deride bulunup amonyağı okside eden bakteriler ise terdeki nitratı nitrit ve nitrik oksit yıkarak kan basıncının düzenlenmesi ve immün regülasyonda rol oynar (Kubiak et al 2018). Yapılan çalışmalarda Psoriasis hastalarının lezyonlu derilerinde *Propionibacterium* azaldığı saptanmıştır (Gao et al 2008, Fahlen et al 2012, Drago et al 2016). *Propionibacterium*, normal deri mikroflorasının ve bağışıklık sistemini modüle eden kısa zincirli yağ asitlerinden olan Propiyonat'ın üreticilerinin önemli bir bileşenidir (Round et al 2009, Smith et 2013). *Propionibacterium* kaybı, bu nedenle, bağışıklık toleransının azalmasına ve psoriatik inflamasyon için artmış bir eğilime yol açabilir. Bu çalışmalarda ayrıca psoriasis lezyonlarında daha yüksek Streptokok seviyeleri bulmuştur (Gao et al 2008, Fahlen et al 2012). Streptokok enfeksiyonları, guttat psoriasis gelişimi ve kronik plak

psöriazisin kötüleşmesi ile ilişkili olduğu için streptokokta gözlenen artış, psöriazis hastalığında patojenik bir rol oynayabilir (Gudjonsson et al 2003). Sonuç olarak deri mikrobiyotasında henüz pek çok bilinmeyen vardır ve ileri araştırmalar gerekmektedir.

### **2.2.2 Gastrointestinal Sistem Mikrobiyotası**

GİS'te 10-100 trilyon mikroorganizma yaşar; bunların arasında 300-1000 bakteri türü ve 5 milyon gen bulunur. Bu bakterilerin çoğu anaerobiktir ve kuru feçes ağırlığının yarısını oluştururlar (Costello et al 2012, Bull and Plummer 2014). Bağırsaklarımızda bulunan 1000'den fazla bakteri türü Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria ve Verrucomicrobia olarak 6 sınıfa ayrılabilir. Bacteroidetes ve Firmicutes barsak mikrobiyotasının %90'ını oluşturur (Suau A et al 1999).

Bağırsak mikrobiyotasının yararlı bakterileri; konakçı tarafından sindirilemeyen bitki polisakkaritlerini sindirerek doğal sindirim organları olarak işlev görürler. Bazı gıdaların sindirim ve emilimine yardımcı olarak ilave enerji oluşumunda, B ve K2 vitamini ve aminoasit üretiminde, immün sistemin gelişmesi ve aktif halde tutulmasında görevlidirler (Sekirov et al 2010, Milani 2017). Bağırsak mikrobiyotası deri, oral kavite ve diğer bölge mikrobiyotalarına oranla oldukça stabildir. Bununla birlikte yaş, genetik, beslenme alışkanlıkları, coğrafi konum ve antibiyotik kullanımı gibi çeşitli faktörlerden etkilenir (Clements et al 2018). Bu etkenler gastrointestinal floraya zarar verir ise intestinal geçirgenlik değişerek disbiyozis meydana gelir (Barko et al 2018). Disbiyozis anormal bir konak-mikroorganizma ilişkisine ve diyabetes mellitus, inflamatuvar bağırsak hastalığı, spondiloartrit, kardiyovasküler hastalık, anksiyete, depresyon gibi komorbiditeleri olan çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların oluşmasına neden olur.

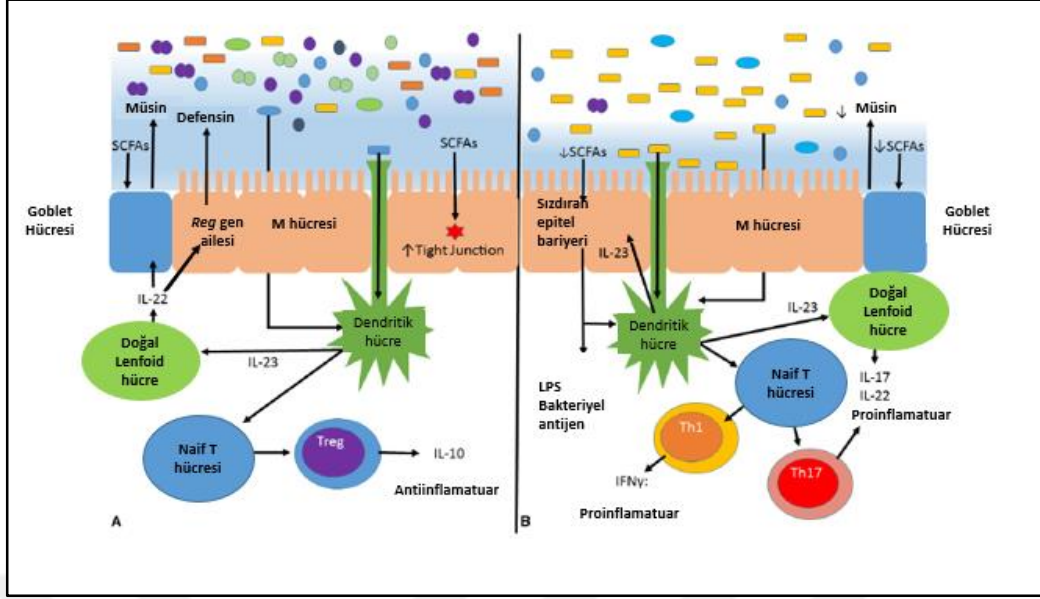
Gastrointestinal floranın önemi yakın zamanda yapılan 109 ülseratif kolitli hastaya kolonik transendoskopik enteral tüp ile fekal mikrobiyota transplantasyonu işleminde

hastaların % 74'ünde başarılı sonuçlar elde edilmesi ile daha iyi anlaşılmıştır (Ding et al 2019).

### 2.2.3 Disbiyozis

Disbiyozis yerleşik mikrobiyal topluluk homeostazının bozulmasıdır. Birçok gastrointestinal ve sistemik hastalık disbiyozis ile ilişkilendirilmektedir. Bağırsak bağışıklık sistemi ile yerleşik GIS mikrobiyotası arasında karmaşık bir ilişki vardır ve epitel hücreleri ve mukoza için patojenik ve patojenik olmayan ajanları ayırt etmek çok önemlidir. Bağırsaktaki epitel hücreleri, bakteriyel ve diyet antijenlerini tespit ederek hem doğal hem de adaptif immün cevabı başlatabilir ve düzenleyebilirler (Hakansson and Mollin 2011). Bağırsak epitel hücrelerine ek olarak, bakteriler ve epitel hücreleri arasındaki teması sınırlayan koruyucu mukus tabakasını salgılayan goblet hücreleri ve bakterisidal peptitleri salgılayan Paneth hücreleri gibi özel hücreler bulunur (Cash et al 2016). Bağırsak sekresyonlarında bulunan baskın immüoglobulin olan salgısal IgA molekülleri, antijenleri yakalayıp spesifik bağışıklığa katkıda bulunur, böylece antijenlerin mukozal penetrasyonu inhibe eder (Cerutti et al 2008).

Bağırsaklardaki immün sistem, patojenlere karşı korumayı optimize etmek ve aynı zamanda gereksiz bağışıklık aktivitesini önlemek için sıkı bir şekilde düzenlenmiş kontrol mekanizması geliştirmiştir (**Şekil 1**) (Barko et al 2018).



**Şekil 1.** Disbiyotik ve sağlıklı GİS mikrobiyomu (Barko et al 2018)

Sağlıklı bireylerde; proinflatuvar ve antiinflatuvar sinyaller, komensal mikroorganizmaların tanındığı ve tolere edildiği şekilde dengelenirken, patojen mikroorganizmaların mukus tabakasına ve alttaki epitelyumun içine girmesi engellenir. Kısa zincirli yağ asitleri, epitelyum sıkı bağlantılarını güçlendirir ve mukus tabakasının üretimini uyarır. Kommensal organizmalar, naif T lenfositlerinin anti-inflatuvar ve immünmodülatör sitokinleri (IL-10 gibi) salgılayan T-reg hücrelerine olgunlaşmasını teşvik eden dendritik hücreler ve epitelyal M hücreleri tarafından kabul edilir. Lenfositler, antimikrobiyal defensinleri salgılamak için üstteki epitelyal hücreleri uyarır (**Şekil 1**).

Disbiyotik bireylerde ise; değişen antijenik ortamın dendritik hücreler ve M hücreleri tarafından tanınması, naif T hücrelerinin Th1 ve Th17 hücrelerine olgunlaşmasıyla sonuçlanır; bu hücrelerin her ikisi de proinflatuvar sitokinler salgılar. Farklılaşmış mikrobiyal metabolizma (örneğin, azalmış kısa zincirli yağ asidi üretimi), bağırsak mikrobiyomunu stabilize eden ve patojenler tarafından kolonizasyonunu önleyen mukus tabakası gibi konakçı koruyucu faktörlerin bozulmasına neden olur. Kısa zincirli yağ asidi üretiminin azalması ile epitelyal sıkı bağlantıların ve mukozanın bariyer etkisinin bozulması, bazı bakteri ve toksinlerinin bağırsak bariyerinden

sızmasına (sızdıran bağırsak-leaky gut) ve sistemik dolaşıma geçmesine neden olur (Şekil 1)

#### 2.2.4 Bağırsak-Cilt Etkileşimi

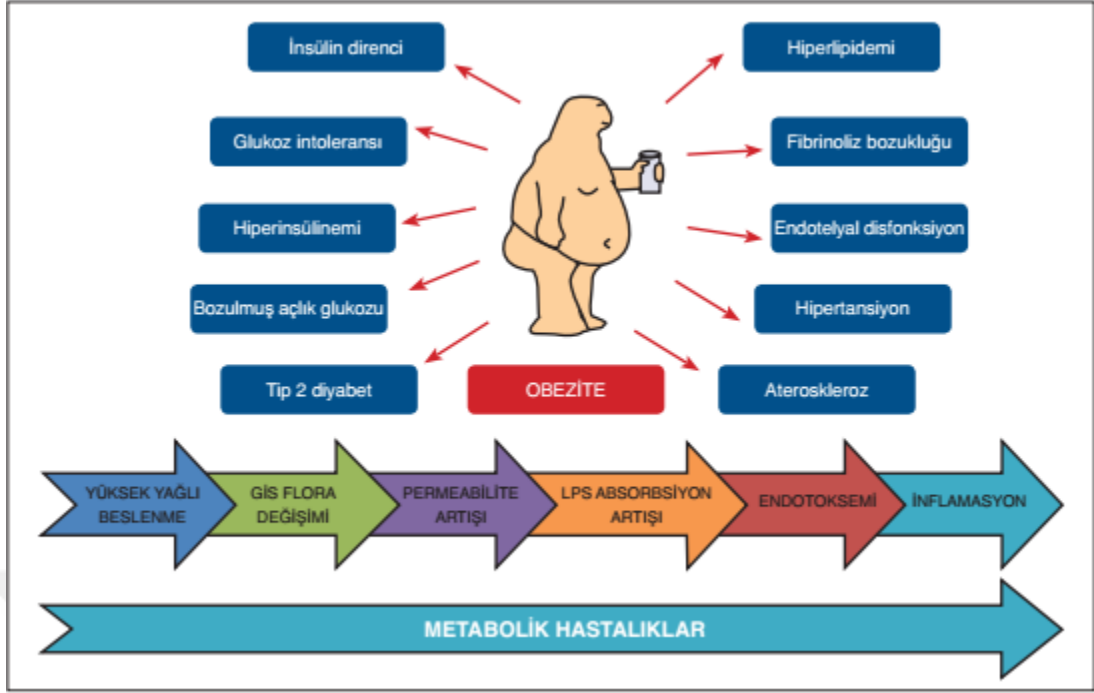
Deri ve bağırsaklar kompleks immün ve nöroendokrin organlardır. Tüm organizmanın homeostazisi ve sağ kalımı için her ikisinin de düzgün çalışması gereklidir (O'Neill et al 2016). Bağırsak mikrobiyotası, hem yararlı hem de zararlı olabilecek etkileri olan molekülleri sentezleme kapasitesine sahiptir ve bu moleküller sistemik dolaşıma katılarak cilt gibi uzak bölgeleri etkileyebilir. Örneğin serbest fenol ve p-krezol Clostridium difficile gibi bazı patojenik bakteriler tarafından indüklendiği için disbiyotik bağırsak için bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. İn vitro veriler, p-krezol ve fenolün, sistemik dolaşıma erişebildiği ve böylece keratinosit ekspresyonunu azaltarak epidermal farklılaşmayı ve epidermisin bariyer fonksiyonunu etkileyebileceğini düşündürmektedir (Dawson et al 2011, Miyazaki et al 2014). Metabolitlerin yanı sıra, bağırsak bakterileri de muhtemelen sızdıran bağırsak vasıtasıyla dolaşıma girebilir ve cilde gidebilirler. Bu teori ile tutarlı olarak, son zamanlarda yapılan bir çalışmada intestinal bakterilerin DNA'sı, psoriasis hastalarının plazmasından izole edilmiştir. Karaciğerdeki fagositik Kupffer hücrelerinin sağlıklı bireylerde bağırsak bakterilerini ve bakteriyel ürünlerini yakaladıkları ve böylece sistemik inflamasyonu önledikleri bilinmektedir. Karaciğerdeki yetersiz detoksifikasyon cilt için proinflamatuvar bir ortama neden olur. Kupffer hücrelerinin işlev kaybının, bağırsak bakterilerinin sistemik dolaşıma girmesine ve sonradan deri patolojilerine yol açmasına ya da katkıda bulunmasına izin verdiği söylenebilir (Balmer et al 2015, O'Neill et al 2016).

Bağırsak mikrobiyotasının ciltte etkili olacak şekilde bağışıklık sistemini değiştirdiği fikri, fare modeli ve gönüllülerle yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Psoriasisli 26 hastada yapılan bir çalışmada, 6-8 hafta boyunca probiyotik takviyenin dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin düzeylerine etkileri araştırılmış ve probiyotik takviye edilen grupta, müdahale sonrasında TNF alfa seviyelerinde yüksek oranda azalma saptanmıştır (Groeger et al 2013).

### 2.2.5 Diyet ve Mikrobiyota

Diyetin bağırsak mikrobiyotası çeşitliliği ve aktivitesi üzerinde kuvvetli bir etkisi vardır. Bilindiği üzere, gram negatif bakterilerin çoğu patojendir. Bu patojenite gram negatif hücre duvarındaki endotoksin özellikteki lipopolisakkarit içeriğinden kaynaklanmaktadır. Çalışmalarda sağlıklı insanların kanında ölçülebilir düzeylerde lipopolisakkarite rastlanması, lipopolisakkaritin devamlı olarak düşük oranda bağırsaktan emildiğini göstermektedir. Obez ve tip 2 DM olan bireylerde yüksek yağlı diyet sonucu kanda lipopolisakkarit düzeyinin artması endotoksemi ve subklinik inflamasyona neden olmaktadır (**Şekil 2**). Diyet ile alınan ve ince bağırsaklarda sindirilemeyen polisakkaritlerden (bitkisel lifleri ve dirençli nişastayı içerir) fermantasyon yolu ile asetat, propionat ve butirat gibi kısa zincirli yağ asitleri oluşur. Fermantasyon sonucu oluşan kısa zincirli yağ asitleri reaktif oksijen türlerini indükler, antiinflamatuvar, antitümör ve antimikrobiyal etkilere sahiptir ve bağırsak bütünlüğünü korurlar (Tan et al 2014). Kısa zincirli yağ asitlerinin geniş etkileri ve seviyelerinin diyetle düzenlendiği göz önüne alınarak diyetin intestinal mikrobiyotaya etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, Afrika kırsalındaki (Burkina Faso) çocuklarla Avrupalı (İtalya) çocuklar karşılaştırılmış, Afrikalı çocukların bitkisel kaynaklı diyetinin sağlıklı mikrobiyotayı korumada etkili olduğu ve Avrupalı çocuklara oranla bitkisel polisakkaritleri parçalayan enzimlerden zengin Bacteroidetes oranının arttığı, Firmicutes oranının az olduğu; yine feçeslerinde Avrupalı çocuklara göre daha fazla oranda kısa zincirli yağ asitleri olduğu gözlenmiştir (De Filippo et al 2010).





**Şekil 2.** Mikrobiyota metabolik hastalık ilişkisi (Cani et al 2009)

Deri florası ile dolaylı, bağırsak florası ile doğrudan ilişkili olan diyetel faktörlerin kronik dermatolojik hastalıklar üzerine etkileri son çalışmalarda daha sık sorgulanmaya ve araştırılmaya başlanmıştır. Johnson ve ark (2014) düşük karbonhidrat diyetinin psoriasis hastalarında fayda sağlayabileceğini bildirmiş, Cazzaniga ve ark (2014) ise daha az karbonhidrat ve yağ içeren gıdaları psoriasisli hastalar için faydalı bulmuştur. Akne hastaları ile yapılan bir çalışmada ise düşük glisemik indeks diyetinin ciltteki inflamasyonu azaltarak semptomları azalttığı bildirilmiştir (Kwon et al 2012). Epidemiyolojik araştırmalar diyetin deri bağırsak bağlantısı üzerinden deri hastalıklarını etkileyebileceğini desteklemekte ancak bu konuda patofizyolojik mekanizmaları açıklayacak ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır.

## 2.2.6 Mikrobiyom Analizleri

2007 yılının sonunda “İnsan Mikrobiyom Projesi” (Human Microbiome Project), mikrobiyota üzerine çalışmaların artışına yol açmıştır (The Human Microbiome Project Consortium 2012, Sirisinha 2016). Uzun yıllar barsak mikrobiyomlarının

taksonomik gruplarının veya özel türlerinin belirlenmesinde kültür bağımlı metodlar, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile birleştirilen metodlar, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve jel bazlı metodlar gibi yöntemler kullanılmıştır. Fakat son yıllarda ucuz, verimli, kültür bağımlı olmayan poligenetik metod ve 16S rRNA sekanslama gibi yeni nesil sekans analizlerinin kullanılması ile yeni türlerin tanımlanması ve sınıflandırılması hızlanmıştır (Claesson et al 2009, Petrosino et al 2009). Bu yeni yöntemlerin kullanılması ile yapılan araştırmalarda daha geniş kapsamlı mikrobiyomlar saptanmış ve sınıflandırılmıştır. 16S rRNA seçilme nedeni, bütün bakterilerde var olması, fonksiyonel olarak korunmuş olması ve yeterli hiper değişken veri tabanı içermesidir (DeLong and Pace 2001).

Mikrobiyom analizi, insan vücudu üzerindeki farklı bölgelerdeki mikroorganizma kompozisyonunun ayrıntılarını görmek için numune toplama, işleme, yeni nesil sekans dizilimi ve biyoinformatik analiz basamaklarından oluşan komplike bir sistemdir. Analiz için ilk olarak hastalardan ve sağlıklı kontrollerden örnekler alınır. Bu örnekler oral, vajinal veya fekal olabilir. Son yıllarda daha çok bağırsak mikrobiyomu üzerine çalışmalar yapılmaktadır (Kumar et al 2014, Köroğlu 2017). Fekal örnekler diğer örneklerden farklı olarak talep edildiği an alınamamaktadır. Bu nedenle örneğin hastaların evlerinden hastaneye transportu önem taşımaktadır. Örnek oda sıcaklığında kalacak olursa aerobik bakterilerin lehine denge bozulacak ve bu da mikrobiyom analizinde yanlış sonuçlara neden olacaktır. Uygun alınmış örnekler DNA izolasyonu için işlem yapıncaya kadar stabilizatör solüsyonlar ile -20 veya -80 °C'de saklanabilir (Köroğlu 2017). Ayrıca, araştırmada diyet, antibiyotik, probiyotik, nonsteroidal antiinflamatuvar, immunsupresif veya proton pompa inhibitörleri gibi ilaçların kullanımı ve vücut ağırlığı gibi mikrobiyomu etkileyebilecek hasta bilgilerinin de alınması sonuçların yorumlanmasında önemli yer tutmaktadır (Kumar et al 2014, Köroğlu 2017).

Analiz için ilk olarak, biyolojik örnekten bakteriyel DNA izolasyonu yapılır. Sonrasında uygun primerler ile polimeraz zincir reaksiyonu ile bakteriyel 16S rRNA amplifikasyonu gerçekleştirilir. Oluşan amplikonlar, elektroforez veya hibridizasyon yöntemleri ile içerdikleri hiper değişken bölgelere göre ayrıştırılır (Kumar et al

2014). 16s rRNA genlerinin dokuz hiper değişken bölgesindeki farklılıklar, bir veritabanı ile sekansları kümelemek için kullanılabilir (Jovel et al 2016) V4 bölgesi bağırsak mikrobiyotasını ayırt etmek için kullanılırken V1-V3 bölgeleri kutanöz mikrobiyota için daha iyidir (Griss metal 2008, Jovel et al 2016). 16S rRNA gen bölgelerinin klonlanması ve sekans analizleri, bakteriyel filogenetik araştırmalar için oldukça duyarlıdır. Bu teknikte, Sanger sekans yöntemleri kullanılır ve tür ve cins düzeyinde bakteriyel filogenetik analiz yapılabilmesini sağlar (Sanschagrin and Yergeau 2014).



### 3. MATERYAL ve METOD

#### 3.1 ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamızın etik kurul onayı (SAÜTF-KAEK No: 2019/06/25); Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan, 12.07.2019 tarihli imza ile alınmıştır (**Ek-1**).

#### 3.2 ÇALIŞMA GRUBU

Bu araştırma, Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi (SAÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (KAEK) tarafından etik kurul onayı verilmesini takiben, Kasım 2019 - Haziran 2020 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniği ve Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yürütülmüştür. Çalışmaya; Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvurarak psöriazis tanısı almış olan 24 hasta ve kontrol grubu olarak hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilen 16 sağlıklı gönüllü birey dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu seçilirken çalışma hakkında bilgi verilmiş, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (**Ek-2**) okutulmuş, çalışmaya katılmak isteyenlerin onam ve imzaları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Gönüllü olarak çalışmaya katılan tüm hasta ve kontrol grubundaki bireylere dahil edilme ve dışlama kriterlerini uygulamak amacıyla; ek hastalık, ilaç kullanımı, beslenme alışkanlıkları sorularını kapsayan bir anket uygulanmıştır. Çalışma gruplarına dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma ölçütleri aşağıda sıralanmaktadır.

Hasta grubuna dahil edilme kriterleri:

- Psöriazis tanısı almış olması
- 18-59 yaş aralığında olması
- Hastanın okur-yazar olması
- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayarak yazılı onam vermiş olması

Kontrol grubuna dahil edilme kriterleri:

- Psöriazis ve psöriatik artrit tanısının olmaması
- 18-59 yaş aralığında olması
- Hasta grubuyla yaş ve cinsiyet uyumu sergiliyor olması
- Gönüllünün okur-yazar olması
- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayarak yazılı onam vermiş olması
- Bilinen sistemik, dermatolojik ve psikiyatrik tanısının bulunmaması

Çalışmadan dışlama kriterleri








- Çalışmaya katılmayı kabul etmemesi
- 18-59 yaş aralığında olmamak
- 4 hafta ve daha kısa süre öncesinde antibiyotik, nonsteroidal antiinflamatuvar, metformin, proton pompa inhibitörü, immunsupresif ilaçlar ve/veya probiyotik, prebiyotik ve topikal kortikosteroid kullanmış olması
- İnflamatuvar barsak hastalığının olması
- Kalıcı rezidü bırakan gastrointestinal cerrahi operasyon geçirmiş olması (gastrektomi, kolektomi, bariatrik cerrahi)

### **3.3 FEKAL ÖRNEKLERİN TOPLANMASI**

Hastalara ve kontrol grubuna 15 sorudan oluşan mini bir anket uygulanmış ve yaklaşık 1g taze gaita örnekleri alınmıştır. Gaita örnekleri 2 alikota bölünerek mikrobiyom çalışmalarına özel stabilizasyon tamponu (DNA/RNA Shield™ Collection Tube, Zymo Research, CA, ABD) içine konulmuştur. Alınan tüm örnekler çalışma dönemine kadar -80°C'de saklanmıştır.

### **3.4 BRİSTOL SKORLAMASI**

Çalışmamızda Bristol dışkı skalası kullanılarak hasta örneklerinin skorlaması yapılmıştır (**Şekil 3**).

	Tip 1: Keçi pisliği tarzında, topak topak ve parça parça sert dışkı
	Tip 2: Daha büyük ve birleşik topaklanma
	Tip 3: Daha az kalın, daha yumuşak kıvamlı, yüzeyinde derin olmayan çatlakların olduğu dışkı
	Tip 4: Yılan veya sosis gibi pürüzsüz, kaygan yüzeyli ve yumuşak kıvamlı dışkı
	Tip 5: Kenar verecek kıvamda parça parça dışkı
	Tip 6: Yumuşak kıvamlı, su içeriği daha fazla, parça parça dışkı
	Tip 7: Sert ya da yumuşak, katı dışkı içeriği hiç olmayan sulu dışkı

**Şekil 3.** Bristol dışkı skalası (Bengi ve ark 2014)

### 3.5 NÜKLEİK ASİT İZOLASYONU (SAFLAŞTIRILMASI)

Gaita örneklerinden nükleik asit izolasyonu (saflaştırılması) amacıyla ZymoBIOMICS DNA Mini Prep Kit (Zymo Research, Irvine, CA, ABD) kullanılmıştır. İşlemler üretici firmanın talimatlarına uygun olarak yapılmıştır. Nükleik asit izolasyonu sonrası nanodrop cihazında (Nano Maestro Gen®, ABD) ölçüm yapılmış olup, tüm örneklerde izolasyon sonrası nükleik asit miktarı 100 ng'nin üzerinde bulunmuştur.

### 3.6 16S rRNA BÖLGESİ İÇİN KÜTÜPHANE HAZIRLAMA ve DİZİ ANALİZİ

Bakteriyel 16S ribozomal RNA geni hedefli sekanslama, Quick-16S™ NGS Kütüphane Hazırlama Kiti (Zymo Research, Irvine, CA) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bakteriyel universal 16S primerleri, 16S rRNA geninin V3-V4 bölgesini amplifiye etmek üzere tasarlanmıştır (341f- CCTACGGGNGGCWGCAG ve 805r- GACTACHVGGGTATCTAATCC). Sekans kütüphanesi, PCR kimer oluşumunu sınırlamak ve eşit yoğunlukta amplikonlar oluşturmak amacıyla PCR cihazlarında gerçek zamanlı PCR reaksiyonlarının belirli bir döngü sayısında gerçekleşmesi ile hazırlanmıştır. Nihai PCR ürünlerinin, qPCR floresan okumaları ölçümleri yapılmış ve her birinden eşit molaritede içerecek şekilde havuzlanmıştır. Havuzlanan son kütüphanedeki amplikonlar 200 bp'den büyük fragmanlar seçmek üzere Select-a-Size DNA Clean & Concentrator™ (Zymo Research, Irvine, CA) ile

saflaştırılmış, daha sonra TapeStation® (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) ve Qubit® (Thermo Fisher Scientific, Waltham, WA) ile ölçülmüştür. Final kütüphanenin sekans analizi bir v3 reaktif kiti (600 döngü) ile Illumina MiSeq cihazında yapılmıştır. Hazırlanan kütüphane flow cell'e yüklenerek yüzeye hibridize edilmiştir. Hibridize olan her parça köprü amplifikasyonu ile çoğaltılmıştır. Cihazın çalışma mekanizması floresan işaretli nükleotidlerin sırasıyla ortama salınması ve bağlanan nükleotitten salınan floresan ışımının ölçülerek kaydedilmesi prensibine dayanmaktadır.

### **3.7 STANDART KONTROL ÇALIŞMASI**

Bu çalışmada, dizi analizinde deneysel kontrol amacıyla mikrobiyal bileşimi/kompozisyonu önceden bilinen bir mikrobiyal topluluk DNA standardı kullanılmış ve çalışmanın geçerliliği test edilmiştir. (ZymoBIOMICS® Microbial Community DNA Standard, Zymo Research, Irvine, CA, ABD). Her DNA ekstraksiyonu için, Mikrobiyal Topluluk DNA Standardı, her kütüphane hazırlığı için pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Biyolojik yük seviyesini değerlendirmek için ise negatif kontroller (yani boş ekstraksiyon kontrolü, boş kütüphane hazırlama kontrolü) kullanılmıştır.

### **3.8 TOTAL BAKTERİ SAYISININ HESAPLANMASI (ABSOLUTE ABUNDANCE QUANTIFICATION)**

Standart bir eğri ile kantitatif bir gerçek zamanlı PCR oluşturulmuştur. Standart eğri, 16S genini içeren bir plazmid DNA ile yapılmıştır. Kullanılan primerler, kütüphane hazırlama aşamasında kullanılan primerlerle aynıdır. Plazmid DNA'nın çoğaltılmasıyla elde edilen standart eğri, her numune için reaksiyondaki gen kopyalarının sayısını hesaplamak için kullanılmıştır. Bu sayı total bakteri sayısı olarak kaydedilmiştir.

### **3.9 BİYOİNFORMATİK ve İSTATİSTİKSEL ANALİZLER**

Amplikon sekans varyantları (ASV), DADA2 pipeline kullanılarak ham okumalardan çıkarılmıştır (Callahan ve ark, 2016). Kimerik diziler de DADA2 pipeline ile temizlenmiştir. Sınıflandırma, dahili olarak tasarlanmış ve derlenmiş bir 16S veritabanı olan Zymo Research Database ve Qiime v.1.9.1 Uclust'ı referans olarak kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Mikrobiyal operasyonel taksonomik üniteler (OTU'lar) Qiime 1.9.1 ile analiz edilmiştir. OTU'lar için referans veri tabanı olarak GreenGene veritabanı seçilmiştir. Kompozisyon görselleştirme, alfa-çeşitlilik ve beta-çeşitlilik analizleri Qiime v.1.9.1 ile yapılmıştır (Caporaso ve ark 2010). Farklı gruplar arasında anlamlı bolluğa sahip olan taksonomiler, varsayılan ayarlar kullanılarak LEfSe (Segata ve ark, 2011) tarafından tanımlanmıştır. Isı haritaları, Taxa2ASV Decomposer ve ana koordinat analizi (PCoA) grafikleri gibi diğer analizler dahili kodlarla gerçekleştirilmiştir.

#### **3.9.1 Mikrobiyal Kompozisyon Bar Grafikleri (Relative Abundance Barplots)**

Kompozisyon grafikleri, filum düzeyinden tür düzeyine kadar farklı taksonomi seviyelerinde mikrobiyal kompozisyonu göstermektedir.

#### **3.9.2 Taksonomik / Amplikon Sekans Varyantı Isı Haritaları (Heatmaps)**

Taksonomik ısı haritaları, numuneler arasındaki mikrobiyal dağılım modellerinin belirlenmesine yardımcı olur. Örneklerin mikrobiyal bileşimini en fazla 50 tür olacak şekilde göstermektedir. Her satır, her bir takson için bolluğu temsil etmektedir ve taksonomi kimliği sağda gösterilmiştir. Her sütun, her bir örnek için bolluğu temsil etmektedir ve örnek kimliği altta gösterilmiştir. Grup bilgileri her sütunun üstünde bulunan renkli çubukla gösterilmiştir. Hiyerarşik kümeleme, Bray-Curtis benzerliğine dayalı örnekler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Benzer dağılımlara sahip taksonların birlikte gruplandırılması için taksonlarda da hiyerarşik kümeleme gerçekleştirilmiştir.



Amplikon sekans varyantı (ASV) ısı haritası, ham sekanslama verilerinden çıkarılan amplikon sekanslarının bolluğundan oluşturulmaktadır. Zymo Research pipeline’da kullanılan DADA2 programı, iki sekans arasındaki tek bir nükleotit farkını ayırt edebilmektedir.

### **3.9.3 Alfa Diversity-Çeşitlilik**

Alfa diversity-çeşitlilik; her bir örneğin mikrobiyal çeşitliliğinin ölçümüdür. Grup karşılaştırmalı analizler için, her grupta gözlenen türlerin bir grafiği gösterilmektedir. Alfa diversity-çeşitlilik analizi için, Filogenetik Diversity-Çeşitlilik (PD), Shannon, Simpson, Chao1 çeşitlilik indeksleri kullanılmıştır. Bu indeksler ile gruplar arasındaki azalmış veya artmış çeşitlilik gösterilmektedir.

### **3.9.4 Beta Diversity-Çeşitlilik (Bray-Curtis Plots)**

Beta diversity-çeşitlilik; numuneler arasındaki mikrobiyal çeşitlilik farklılıklarının bir ölçümüdür. Diğer bir ifadeyle iki küme arasındaki kesişim kümesi dışında kalan üyelerin oranını göstermektedir. Üç boyutlu temel koordinat analizi grafiği (PCoA), amplikon sekansı varyantları kullanılarak Bray-Curtis farklılığı tarafından hesaplanan numuneler arasındaki mesafenin matriksi kullanılarak oluşturulmuştur. Beta çeşitlilik grafiğindeki her nokta, tüm mikrobiyal kompozisyon profilini temsil eder. Benzer mikrobik bileşim profillerine sahip numuneler birbirine daha yakın iken, farklı profillere sahip numuneler birbirinden daha uzaktadır.

### **3.9.5 LDA ve LEfSe Analizi**

Önceden tanımlanmış gruplar arasında dağılımları istatistiksel olarak farklı olan taksonları tanımlamak için istatistiksel analiz (Lineer Diskriminant Analizi-LDA) kullanılmıştır. Ayrıca, bu farklılıkların taksonlarına odaklanmayı sağlamak için Linner Diskriminant Analizi Etki Büyüklüğü (LEfSe) kullanılmıştır. Varsayılan ayarlarla ( $p < 0.05$  ve LDA etki boyutu  $> 2$ ) dağılımları gruplar arasında istatistiksel

olarak farklı olan taksonlar tanımlanmıştır. LEfSe analizinin başlıca çıktıları aşağıdaki verileri içerir:

**İnteraktif Biyobelirteç Grafiği:** Tanımlanmış biyobelirteçlerin bolluğunun tüm numuneler arasındaki dağılımını göstermektedir.

**Biyobelirteç Grafiği:** Bu grafik biyobelirteçleri, grup tanımı ve etki büyüklüğüne göre listeler.

**Cladogram Grafiği:** Filogenetik ağaç bağlamında tanımlanmış biyobelirteçleri (gruplara göre renklendirilmiş) göstermektedir.

### 3.9.6 Taxa2ASV Ayrıştırıcı

Taxa2ASV, ampikon dizi varyasyonları için sınıflandırma anlamına gelmektedir. Bu analizde, ilgi konusu bir takson daha sonraki analizleri kolaylaştırmak için ampikon sekanslarına ayrılabilir. Taxa2SV ayrıştırıcısının çıktıları taksonomi sınıflandırmaları (Aile, Cins ve Türler) tarafından düzenlenmektedir. Her takson için birkaç çıktı vardır. Burada kullanılan “abun.plot.top12” bolluk dağılım bar grafikleridir. En çok bulunan 12 dizinin bar grafiği olarak dağılımını gösterir.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen psöriazis tanılı katılımcıların E/K oranı 1/1 idi. Hastaların yaş ortalaması;  $44,0 \pm 11,1$  ve sağlıklı gönüllülerin yaş ortalaması  $43,8 \pm 8,9$  idi (**Tablo 2**).

**Tablo 2.** Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin yaş cinsiyet dağılımı

	<b>Psöriazis Hasta Grubu</b>	<b>Kontrol Grubu</b>
<b>Yaş</b>	42,9 $\pm$ 10,8	41,7 $\pm$ 8,9
<b>Erkek/Kadın</b>	12/12	8/8
<b>Toplam Sayı</b>	24	16

Çalışmaya katılan tüm gönüllülere beslenme alışkanlıkları sorulmuştur. Sonuçlar **Tablo 3**'te verilmektedir.

**Tablo 3.** Çalışma kapsamındaki kişilerin beslenme şekilleri.

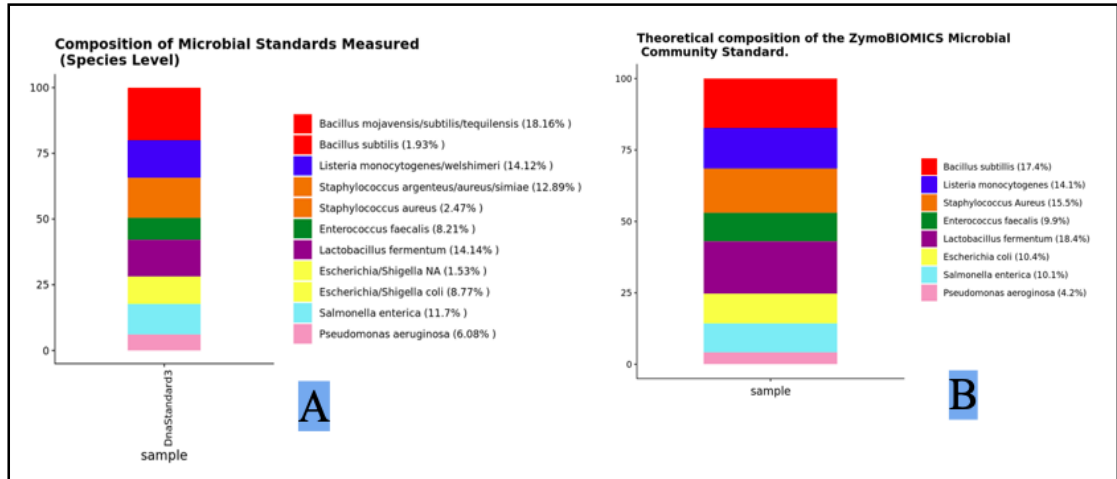
<b>Beslenme Şekli</b>	<b>Psöriazis Hasta Grubu (n=24)</b>		<b>Kontrol Grubu (n=16)</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Karbonhidrat ağırlıklı</b>	10	41,6	5	31,2
<b>Protein ağırlıklı</b>	9	37,5	5	31,2
<b>Lif ağırlıklı</b>	5	20,8	6	37,5

Psöriazis tanılı grubun gaita örnekleri daha çok Tip 2-4 arasında, sağlıklı gönüllülerin örneklerinin ise daha çok Tip 3-4 arasında olduğu saptandı. Tüm örneklerin Bristol dışkı skorları **Tablo 4**'te verilmiştir.

**Tablo 4.** Bristol skorlaması sonuçları

Bristol Skoru	Psöriazis (n=24)	Kontrol (n=16)
Tip1	1	1
Tip2	8	2
Tip3	8	6
Tip4	6	6
Tip5	1	1
Tip6	-	-
Tip7	-	-

Deneysel kontrol amacıyla dışkı örnekleri ile birlikte dizi analizi yapılan mikrobiyal topluluk DNA standardı sonuçları, teorik olarak bilinen standart mikrobiyal bileşimine/kompozisyonuna göre uygun sınırlarda bulunmuştur (Şekil 4).



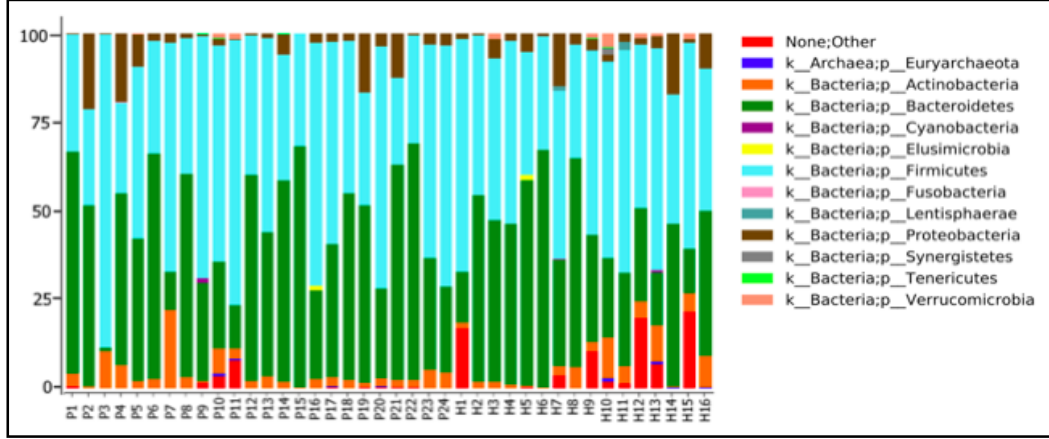
**Şekil 4.** A. Ölçülen mikrobiyal standartların bileşimi, B. ZymoBIOMICS® mikrobiyal topluluk standartının teorik bileşimi.

Illumina Miseq ile hasta ve kontrol gruplarının gaita örneklerinden elde edilen genomik DNA'lar sekanslanarak, uygun veri tabanları ile yapılan analizler sonucu elde edilen filum, cins ve tür bazında saptanan sonuçlar sırasıyla **Tablo 5** ve **Şekil 5-**

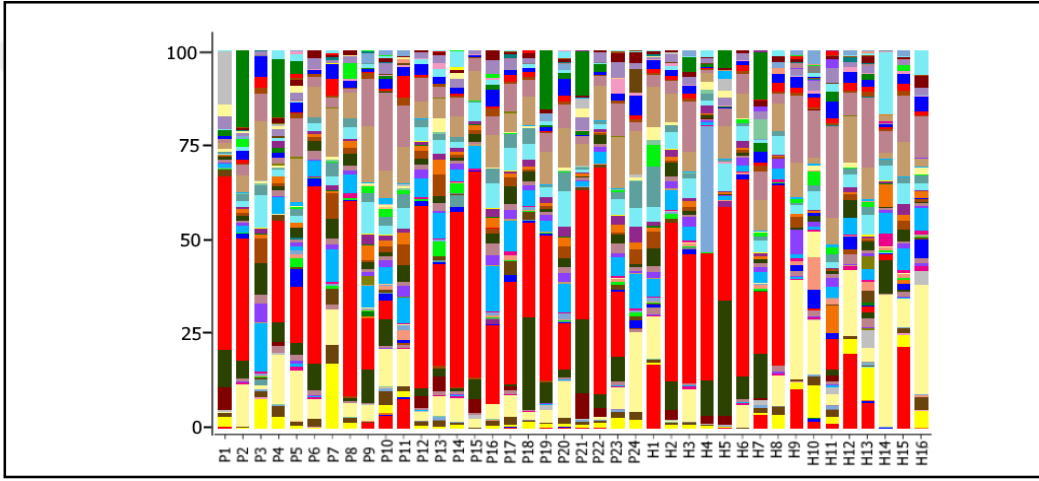
8’de verilmiştir. Kontrol grubu (H) ve psöriazis hastaları (P) x eksenini üzerinde etiketlenmiş ve her grup için y ekseninde göreceli OTU bolluğu şeklinde ifade edilmiştir.

**Tablo 5.** İki grup arasında filum bazında ortalama bolluk yüzdeleri

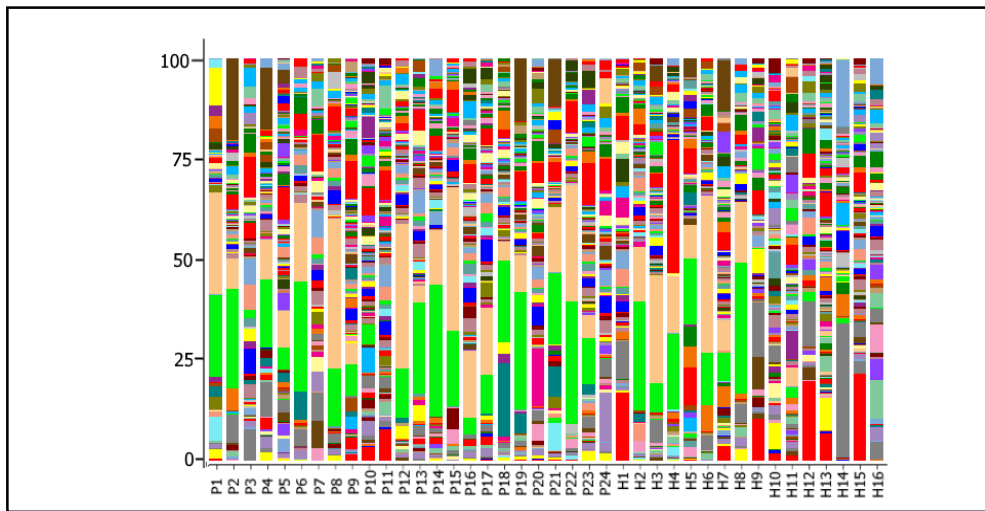
<b>Filum</b>	<b>Psöriazis</b>	<b>Sağlıklı Gönüllüler</b>
<b>Euryarchaeota</b>	%0,06	%0,13
<b>Actinobacteria</b>	%4,25	%4,99
<b>Bacteroidetes</b>	%41,5	%36,9
<b>Cyanobacteria</b>	%0,05	%0,05
<b>Elusimicrobia</b>	%0,05	%0,1
<b>Firmicutes</b>	%48,8	%47,9
<b>Fusobacteria</b>	%0	%0
<b>Lentisphaerae</b>	%0	%0,25
<b>Proteobacteria</b>	%4,72	%4,6
<b>Synergistetes</b>	%0	%0,20
<b>Tenericutes</b>	%0,03	%0,05
<b>Verrucomicrobia</b>	%0,13	%10



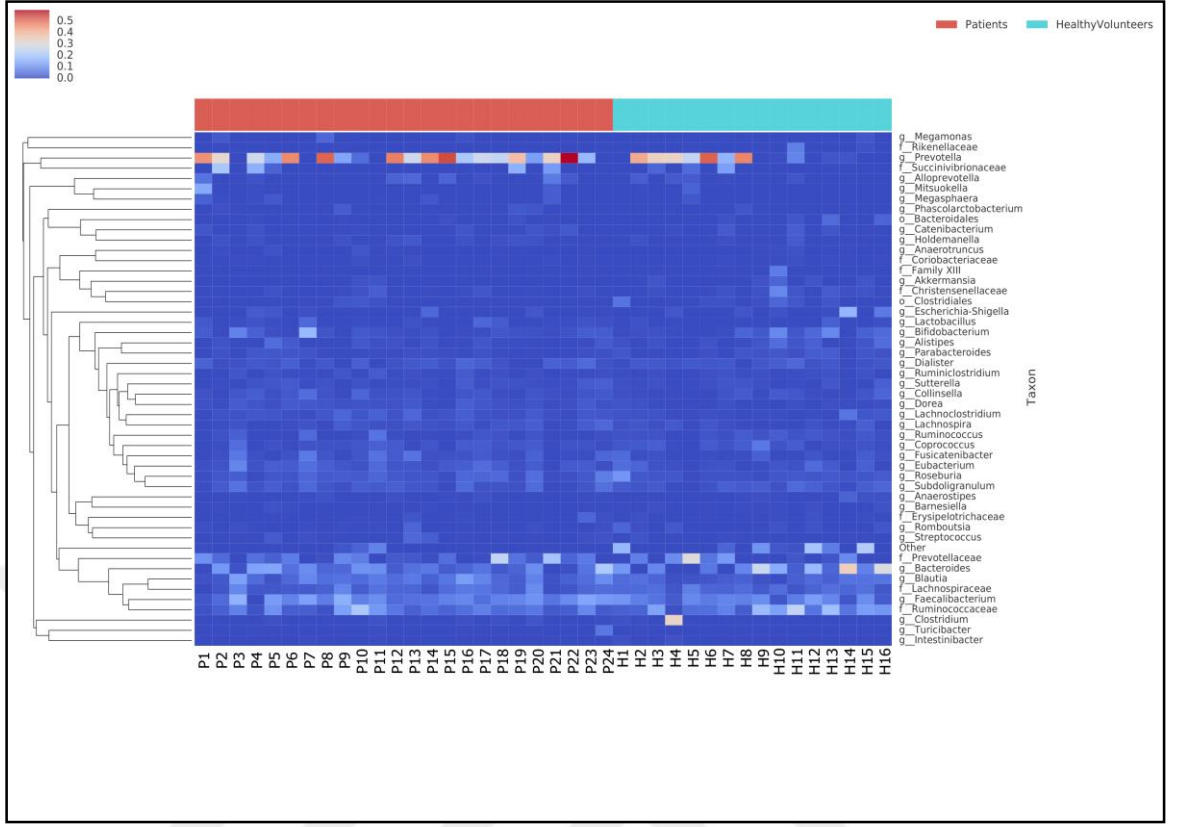
Şekil 5. Filum bazında dizi analiz sonuçları



Şekil 6. Cins bazında dizi analizi sonuçları

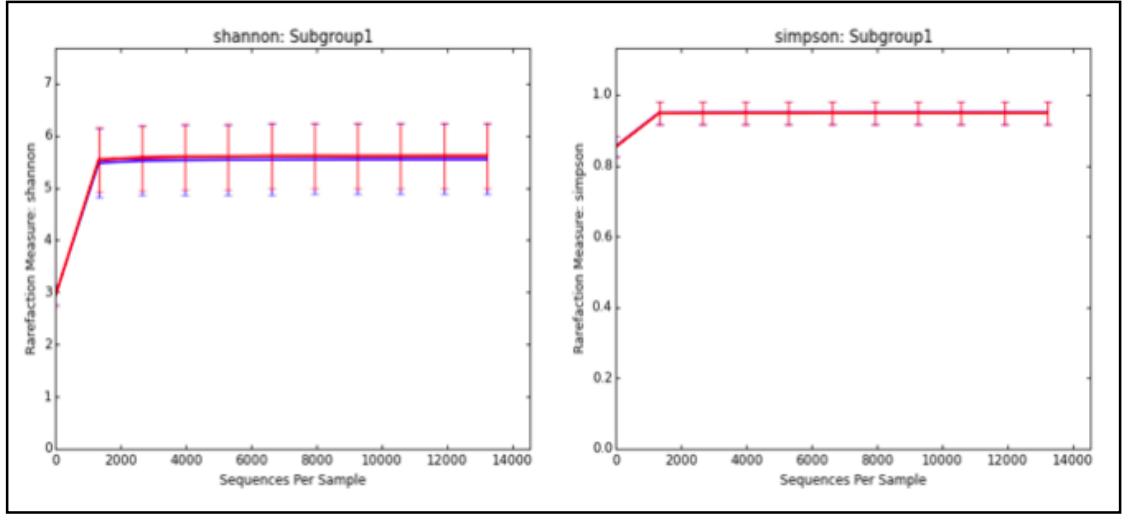


Şekil 7. Tür bazında dizi analizi sonuçları

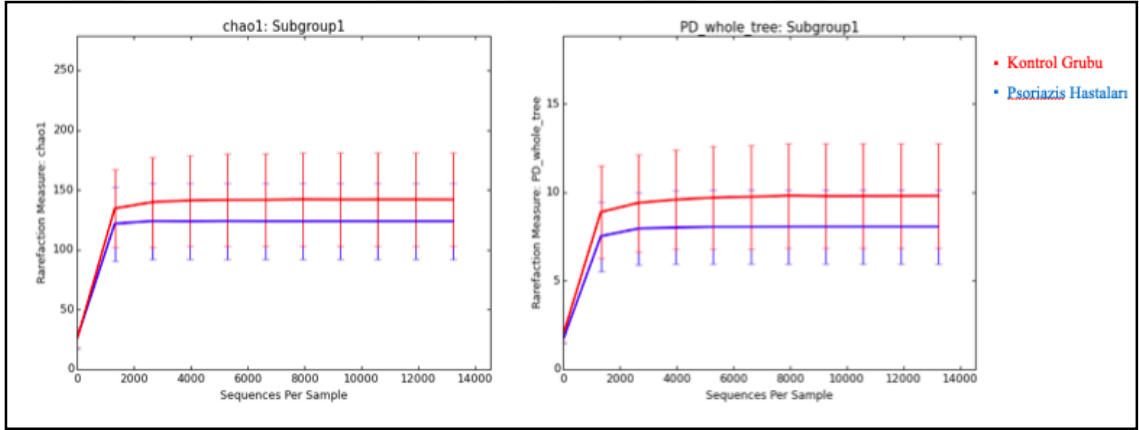


**Şekil 8.** Isı Haritası (genus)

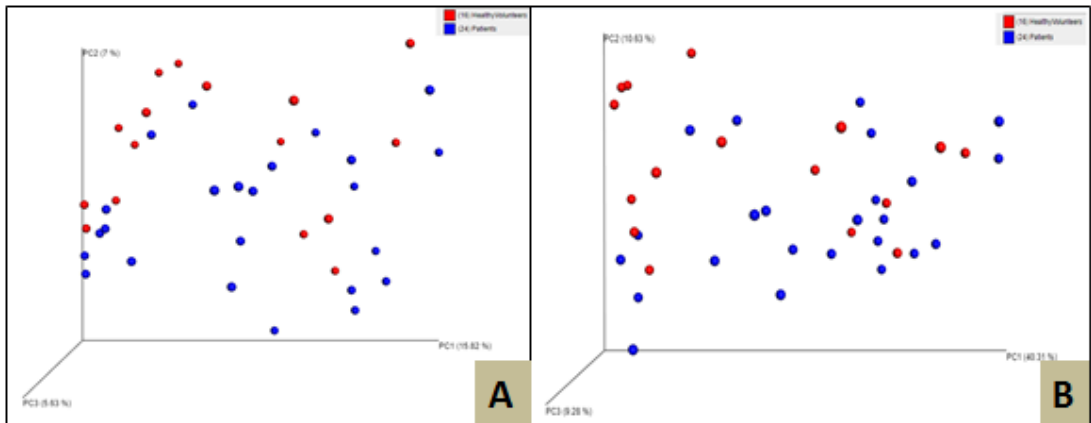
Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; iki grup arasında alfa diversity (filogenetik çeşitlilik/mikrobiyal bolluk) yönünden Shannon ve Simpson indekslerine göre anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi (**Şekil 9**). Ancak PD ve Chao1 indekslerine göre psöriazis hastalarında filogenetik çeşitliliğin azalmış olduğu saptandı (**Şekil 10**). Beta çeşitlilik analizinde iki grup arasında farklılık saptanmıştır. Amplikon sekans varyantına göre yapılan Beta çeşitlilik analizinde %15.82 oranında iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur (PC1: % 15.82). Cins düzeyinde yapılan beta çeşitlilik analizinde ise %40.31 oranında anlamlı fark bulunmuştur. (PC1: % 40.31)



Şekil 9: Shanon ve Simpson indeksleri ile alfa çeşitlilik sonuçları



Şekil 10. Chao1 ve PD indeksine göre alfa çeşitlilik sonuçları



Şekil 11. Bray-Curtis yöntemiyle elde edilen beta çeşitlilik sonuçları (A. ASV, B. Cins)



Yukarıdaki şekil, Bray-Curtis farklılığı tarafından hesaplanan örnekler arasındaki eşleştirilmiş mesafe matrisi kullanılarak oluşturulan 3 boyutlu ana koordinat analizi (PCoA) grafiğidir.

*Firmicutes/Bacteroidetes* oranının psöriazis hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı (Psöriazis: 4,91; Kontrol grubu: 1,85).

LEfSe analizi ile psöriazis ve kontrol grupları arasında,  $p < 0.05$  ve etki büyüklüğü (LDA puanı) 2'den yüksek olan istatistiksel olarak farklı olan taksonlar tanımlanmıştır. Metagenomik DNA analizleri sonuçlarına göre; psöriazis hastalarında;

Aile düzeyinde; *Lachnospiraceae*, *Peptostreptococcaceae*, *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*

Cins düzeyinde; *Prevotella*, *Megasphaera*, *Blautia*, *Dorea*, *Lachnoclostridium*, *Fusicatenibacter*, *Terrisporobacter* ve *Bacteroides*

Tür düzeyinde; *Prevotella copri* ve *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides plebeius*

bakterilerin anlamlı oranda artmış olduğu saptandı ( $p < 0.05$  ve LDA skoru  $> 2$ ).

Sağlıklı gönüllülerde ise;

Sınıf düzeyinde; *Lentisphaeria*

Aile düzeyinde; *Christensenella*, *Ruminococcaceae*, *Victivallaceae*, *Oxalobacteriaceae*, *Porphyromonadoceae*

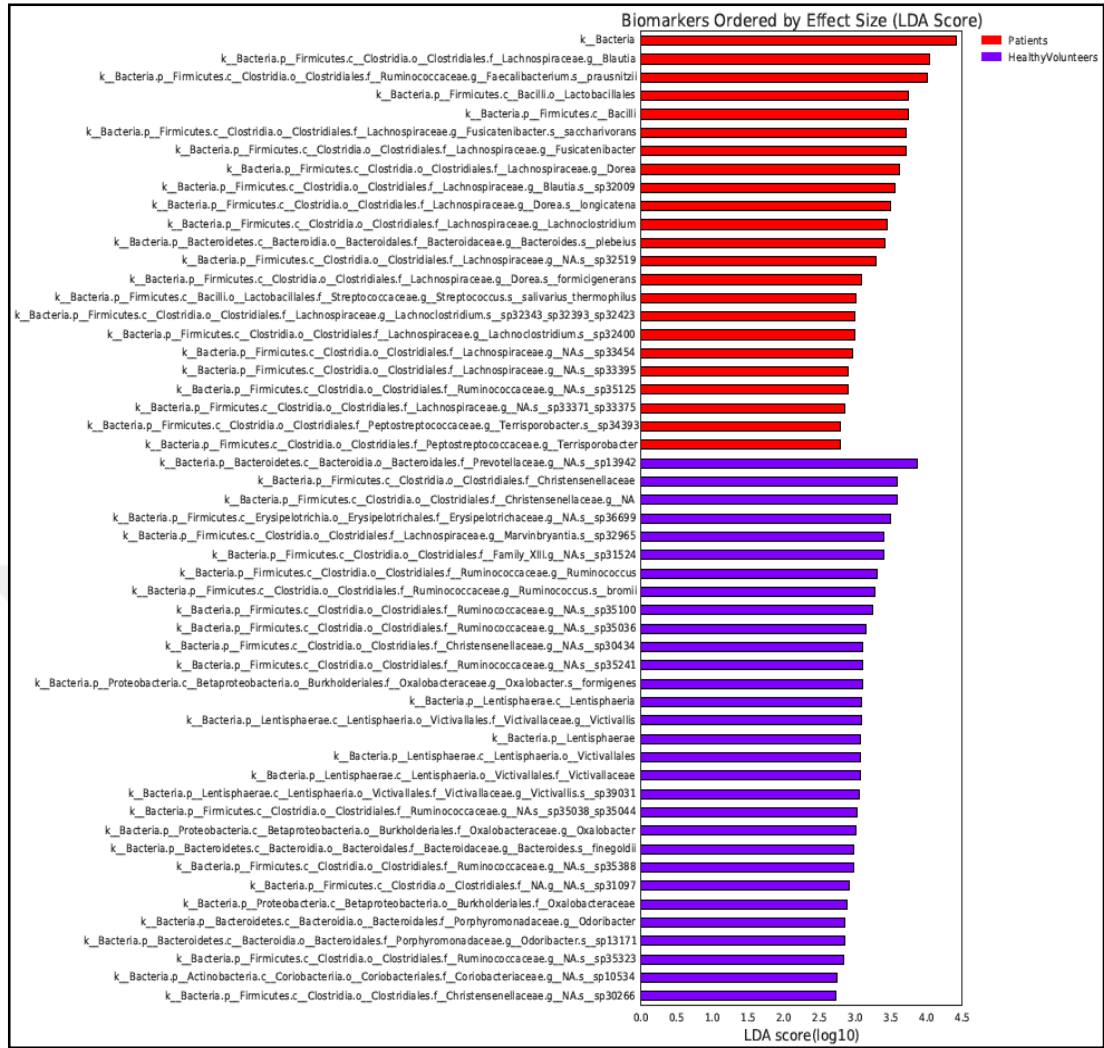
Cins düzeyinde; *Ruminococcus*, *Oxalobacter*, *Victivallis*, *Alistipes* ve *Odoribacter*

bakterileri istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır ( $p < 0.05$  ve LDA skoru  $> 2$ ) (**Tablo 6**)

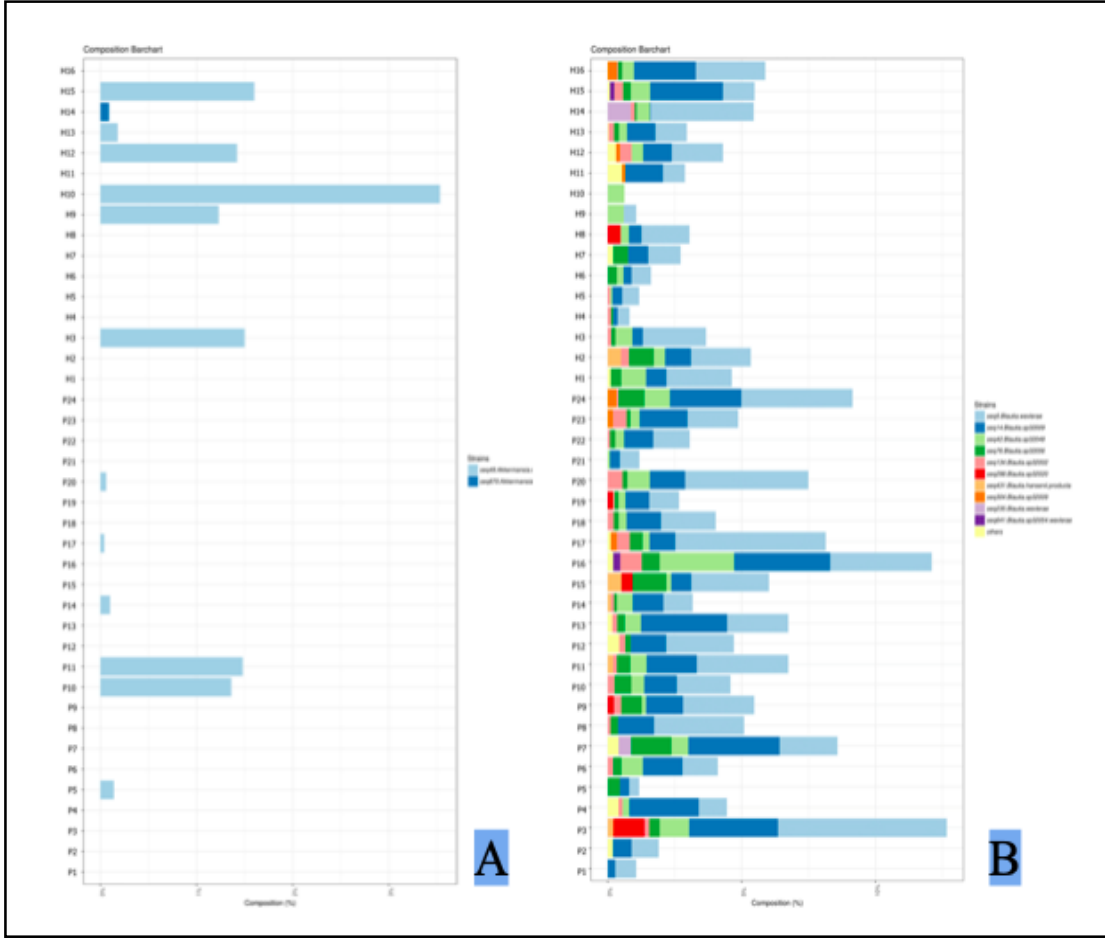
**Tablo 6:** Psöriazis hastalarında ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanan bakteriler

	<b>Psoriazis Hastaları</b>	<b>Kontrol Grubu</b>
<b>Sınıf</b>		Lentisphaeria
<b>Aile</b>	Lachnospiraceae, Peptostreptococcaceae, Bacteroidaceae, Prevotellaceae	Christensenella, Ruminococcaceae, Victivallaceae, Oxalobacteriaceae, Porphyromonadoceae
<b>Cins</b>	Prevotella, Megasphaera, Blautia, Dorea, Lachnoclostridium, Fusicatenibacter, Terrisporobacter ve Bacteroides	Ruminococcus, Oxalobacter, Victivallis, Alistipes ve Odoribacter
<b>Tür</b>	Prevotella copri ve Faecalibacterium prausnitzii, Bacteroides plebeius	

Hasta ve sağlıklı grupta yüksek oranda bulunan taksonlarla ilgili örnek analiz sonuçları **Şekil 12**'de sunulmuştur. Taxa2ASV Ayrıştırıcı çıktısında hasta grubunda artmış olan *Akkermansia*, *Blautia*, *Dorea* ve *Fusicatenibacter* cinslerine ait dizinin bar grafiği olarak dağılımı gösterilmiştir (**Şekil 13**). Hasta ve kontrol grubunda anlamlı yüksek bulunan bakteriler Cladogram grafiğinde gösterilmiştir (**Şekil 14**).



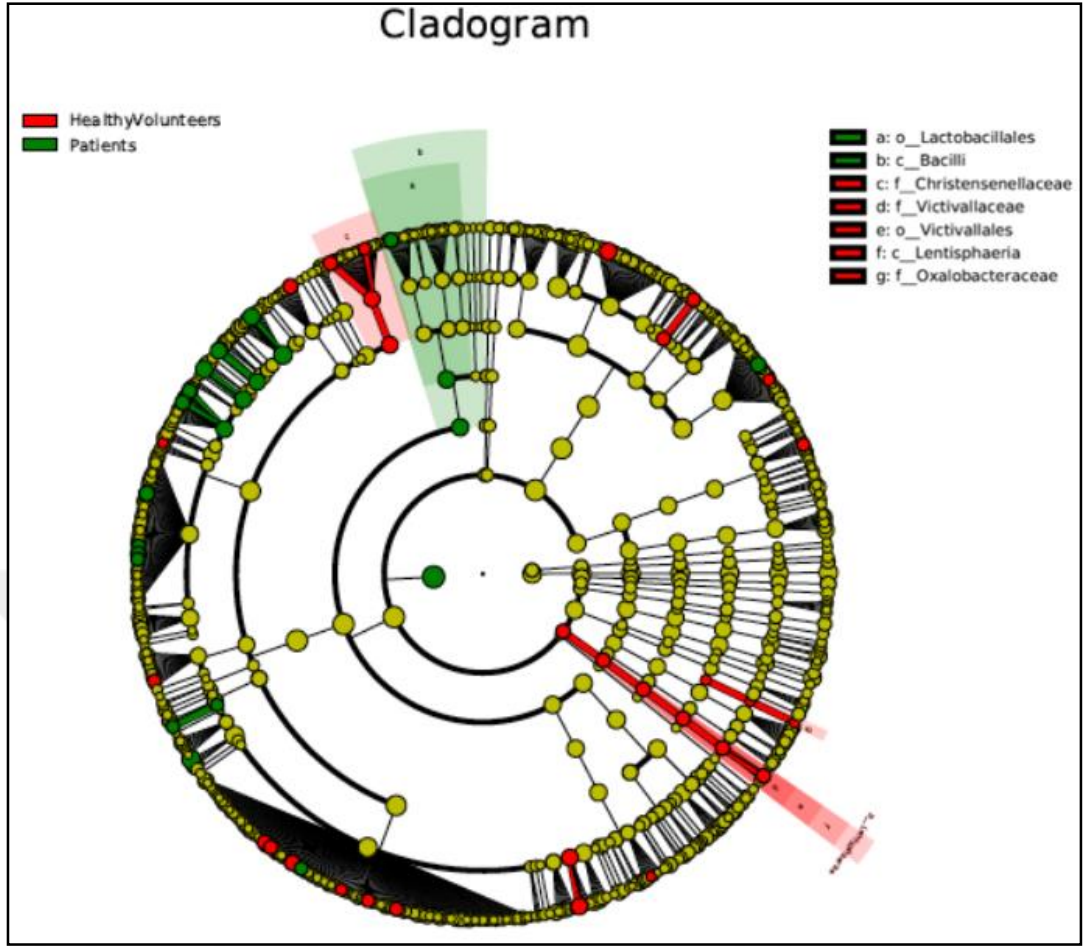
**Şekil 12.** Hasta ve kontrol grubunda yüksek oranda saptanan bakteriler: Lefse analizi ve LDA skor.



Şekil 13.1. Taxa2ASV Decomposer Grafikleri **A.** Akkermansia cinsi, **B.** Blautia cinsi



Şekil 13.2. Taxa2ASV Decomposer Grafikleri **A.** Dorea cinsi, **B.** Fusicatenibacter cinsi



**Şekil 14.** Cladogram. Hasta grubunda *Lactobacillales* order ve *Bacilli* class, kontrol grubunda *Christensenellaceae*, *Victivallaceae*, *Oxalobacteraceae* aileleri, *Victivallales* order, *Lentisphaeria* sınıfı yüksek oranda saptanmıştır.

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Psoriasis, farklı şiddette klinik tabloları ve fenotipleri olan, immün aracılı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinmemekte birlikte genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir (Zheng et al 2007). Cilt tutulumu ile birlikte gastrointestinal, kardiyovasküler ve kas-iskelet sistemi dahil olmak üzere diğer birçok organ sistemi ile ilişkili komorbiditelere neden olabilir. Günümüzde henüz net bir tedavisi mevcut değildir.

Disbiyozis, bağırsak mikrobiyotasında var olan dengedeki bozulmalar olarak adlandırılmakta olup, bazı immün aracılı inflamatuvar hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır. Bağırsak disbiyozu, sürekli immünolojik stimülasyon ile ilişkilendirilmiş, bu durumun psoriasis gibi kronik inflamatuvar süreçleri içerebilen sistemik immün yanıtlara neden olduğu düşünülmüştür. Literatürde bağırsak mikrobiyomunun psoriazisteki rolünün araştırıldığı az sayıda yayın bulunmaktadır (Li et al 2013, Scher et al 2015, Masallat et al 2016, Eppinga et al 2016, Tan et al 2017, Chen et al 2018, Codoñer et al 2018, Hidalgo-Cantabrana et al 2019, Shapiro et al 2019). Bu çalışmaların bulgularına bakıldığında; elde edilen sonuçlar bağırsak mikrobiyota değişiklikleri ile psoriasis arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Bağırsak ve cilt birçok önemli özelliği paylaşır. Yoğun olarak damarlanmış olmalarının yanı sıra, hem bağırsak, hem cilt kompleks immün ve nöroendokrin organlardır. Bu nedenle, bağırsak ve cilt optimum cilt sağlığı için birlikte değerlendirilmesinin önerildiği çalışmalar vardır (O'Neill et al 2016). Disbiyozis, bakteriyel translokasyonu kolaylaştıran sızdıran bağırsak gelişimine (leaky gut) sebep olabilir (Mu et al 2017). Sırasıyla gram-negatif ve gram-pozitif bakteriler tarafından lipopolisakkarit ve lipoteikoik asit gibi fonksiyonel olarak önemli inflamatuvar maddelerin sistemik dolaşıma yayılması inflamatuvar yanıtı tetikleyebilmektedir (Kell ve Pretorius 2018). Bağırsak disbiyozunun immüniteyi değiştirmesi, cildin işlev bozukluğuna neden olarak, epidermal farklılaşma ve cilt

bariyer bütünlüğü bozulmaktadır (Vaughn et al 2017, Salem et al 2018). Bağırsak bakterilerinin cilt sağlığına yararlı etkileri birçok hayvan ve insan çalışmaları ile belgelenmiştir. Levkovich ve ark (2013), *Lactobacillus reuteri* takviyesi alan farelerde dermal kalınlık, follikülojeniz ve sebosit üretiminde artış saptamışlardır. 2008 yılında Parodi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada rozasea hastalarında 'ince bağırsak bakteri sayısı artışının (SIBO:Small Intestinal Bacterial Overgrowth) kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir.

Bağırsak mikrobiyomunun psoriasis ile ilişkisi ise, farelerin antibiyotiklere maruz kalması ile psoriasis indüksiyonunun inhibe olduğu Zakostelska ve ark (2016)'nın yaptıkları bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada geleneksel (CV), germ-free (GF: mikrobiyomsuz) ve geniş spektrumlu antibiyotik (ATB) verilen farelerde imikimod ile cilt inflamasyonu indüklendikten sonra; GF ve ATB verilen farelerin, imikimod kaynaklı deri inflamasyonuna CV farelerden daha dirençli olduğu saptanmış ve ek olarak, CV farelere kıyasla hem GF hem de ATB verilen farelerde imikimodun, daha düşük derecede lokal ve sistemik Th17 aktivasyonunu indüklediği gösterilmiştir. Bu bulgular bağırsak mikrobiyotasının T hücre yanıtını değiştirerek imikimod kaynaklı deri inflamasyonunu kontrol ettiğini desteklemektedir.

Sağlıklı erişkinlerde bağırsak florasının %90'ını gram pozitif *Firmicutes*, gram negatif *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* ve gram pozitif *Actinobacteria* oluşturur. *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) oranının, bağırsak mikrobiyota bileşimi ile anlamlı bir ilişkisi olduğu kabul edilmektedir. 61 Ukraynalı erişkin gönüllü ile yapılan bir çalışmada katılımcılar vücut kitle indeksi (VKİ)'ne göre gruplandırılmış ve fekal örneklerinden *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* ve F/B oranları analiz edilmiş ve artan VKİ arttıkça ile *Firmicutes* içeriğinin kademeli olarak arttığı, *Bacteroidetes* içeriğinin azaldığı, F/B oranının VKİ'nin artmasıyla yükseldiği gösterilmiştir (Koliada et al. 2017). Buna karşılık hem bazal düzeyde hem de kilo kaybı sonrası zayıf ve obez insanlar arasında F/B oranında önemli farklılıklar bulunamayan çalışmalar da vardır (Duncan et al 2008, Ismail et al 2011, Karlsson et al 2012, Hu et al 2015). Chen ve ark (2018)'nin yayınladığı çalışmada psoriasis hastalarında daha yüksek *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) oranı saptandığı



bildirilmiştir. Bu gözlem, benzer 9 çalışmadan 4'ünde saptanmıştır (Masallat et al 2016, Hidalgo-Cantabrana et al 2019, Shapiro et al 2019, Huang et al 2018). Bizim çalışmamızda da psoriasis hastalarında F/B oranı sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (Psoriasis grubu: 4,91; Kontrol grubu: 1,85).

Firmicutes/Bacteroidetes oranındaki artış; psoriasisın de komorbiditeleri olan obezite, Tip-2 diabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalık ile de ilişkilendirilmiştir (Ley et al 2005, Qin et al 2012, Cho et al 2017). Sağlıklı erkekler ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada Cho ve ark (2018), proaterojenik metabolit olan trimetilamin-N oksit (TMAO) 'i artmış miktarda üreten kişilerde yüksek F/B oranı bulmuştur. TMAO'nun kardiyovasküler hastalık, MI, inme ve ölüm riskinin artmasına neden olduğu bilinmektedir (Wang et al 2011). TMAO sentezindeki ilk adım, diyet karnitin (kırmızı et ve yumurtalarda bulunur) trimetilamine (TMA) bakteriyel aracılı dönüştürmesidir (Koeth et al 2013). Bu nedenle, karnitini metabolize edebilen bakterilerin artması (Cho ve ark yüksek F/B oranıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur) bireyin ciddi morbidite ve mortalite riskini artırabilir ve psoriasis ile kardiyovasküler hastalık arasındaki bağlantı olabilir. Bazı çalışmalarda; polisakkarit yönünden zengin diyetin F/B oranının artmasına, yüksek lifli diyetin ise, F/B oranının düşmesine neden olduğu gösterilmiştir (Turnbaugh and Gordon 2009, Hakansson and Molin 2011). Çalışmamızda psoriasis hastalarının anket bilgilerine göre %41,6'sının karbonhidrattan zengin beslenmekte olduğu saptanmış, bu durumun F/B oranının artmasının nedenlerinden biri olduğu düşünülmüştür. Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) oranının, bağırsak mikrobiyota bileşimini yansıtan önemli bir parametre olduğu kabul edilmektedir. Ancak sağlıklı insanlardaki F/B oranının hangi aralıklarda olması gerektiği ile ilgili literatürde henüz net veriler bulunmamakta olup, özellikle çok yüksek ve çok düşük oranların hastalıklarla ilişkili olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda alfa çeşitlilikte PD ve Chao1 indekslerine göre psoriasis hastalarında kontrol grubuna oranla azalmış mikrobiyom çeşitliliği saptanmıştır. Literatürde bir çalışma hariç (Codoner et al 2018) diğer çalışmalarda hasta gruplarında alfa çeşitlilik analizleri yönünden anlamlı fark bulunamamıştır. Beta çeşitlilikte ise Bray-Curtis

analizleri sonucunda iki grupta tespit edilen tür içeriğinin birbirlerinden farklılaştığı saptandı. Tan ve ark (2017), Chen ve ark (2018), Shapiro ve ark (2019), Hidalgo-Cantabrana ve ark (2019)'nın yaptıkları çalışmalarda da beta çeşitlilikte tür içeriğinde anlamlı farklılaşma bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda *Christensenellaceae* ailesi psoriasis hastalarında, sağlıklı gruba göre anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur. *Christensenellaceae* ailesi ve üyelerinin son birkaç yıldır, sağlıklılık göstergesi olan yararlı bakteriler arasında yer aldıkları bildirilmiştir (Mancabelli et al 2017). *Christensenellaceae*, Crohn hastalığı ve ülseratif koliti olan bireylerde yapılan çalışmalarda tutarlı bir şekilde azalmış bulunmuştur (Papa et al 2012). İrritabl bağırsak sendromunda (IBS), sağlıklı kontrollere daha düşük *Christensenellaceae* oranı bildirilmiştir (Hollister et al 2020). Bu çalışmalar sonucunda, *Christensenellaceae*'nin inflamasyon ile ilişkili koşullarda tükenmiş olduğu düşünülebilir. Goodrich ve ark (2014) *Christensenellaceae*'nin normal VKI (18.5-24.9) olan bireylerde obez bireylere (BMI  $\geq$  30) kıyasla anlamlı derecede fazla olduğunu gözlemlemiştir. Bu ilk gözlemden bu yana, *Christensenellaceae*'nin normal vücut kitle indeksi (VKI) ile doğru orantılı ilişkisi, çeşitli popülasyonlarda yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. *Christensenellaceae*'nin diyetle bağlı kilo kaybından sonra da arttığı gösterilmiştir (Aleman 2018). VKI adipozite için bir göstergedir ve adipozitenin daha doğrudan ölçüldüğü çalışmalarda bağırsakta *Christensenellaceae* bolluğu ile adipozite arasındaki negatif korelasyona dikkat çekilmiştir. Örneğin, Beaumont ve ark (2016) 1313 ikiz üzerinde yaptığı bir çalışmada, çift x-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) kullanılarak belirlenen adipozite ölçümleri ile mikrobiyom ilişkisi araştırılmış ve kardiyometabolik risk faktörü olarak kabul edilen viseral yağ kütlesi ile *Christensenellaceae* ailesinin miktarının negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. *Christensenellaceae*'nin sağlıklı kontrollere kıyasla metabolik sendromlu bireylerde tükendiği bildirilmiştir (Lim et al 2017). Metabolik sendrom, aşırı viseral yağa ek olarak dislipidemi ve bozulmuş glikoz metabolizması gibi diğer risk faktörlerini içerir ve tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. *Christensenellaceae*, sağlıklı glikoz metabolizması ile ilişkilendirilmiş ve pre-tip 2 diyabetli bireylerde *Christensenellaceae* miktarının azaldığı saptanmıştır (Org et al 2017). Metabolik

sendrom ile negatif ilişkisinin altında yatan mekanizma halen açıklığa kavuşturulamamıştır. Metabolik bozukluklar genellikle diyet kalıplarıyla bağlantılıdır. *Christensenellaceae* diyete duyarlı gibi görünmektedir ve çalışmalar protein ve lif fermantasyonunda bir rolü olduğuna işaret etmektedir. Büyük ölçekli diyet çalışmaları *Christensenellaceae*'yi rafine şekerden düşük, meyve ve sebze tüketiminden yüksek sağlıklı beslenme alışkanlıkları ile bağlantılı olarak bildirmiştir (Bowyer et al 2018). *Christensenellaceae*, vejeteryanlara göre hem sebze hem et tüketimi olan insanlarda bolluk bakımından daha yüksek oranda rapor edilmiştir (de Filippis et al 2016). Yüksek VKİ, bozulmuş glikoz metabolizması, dislipidemi, metabolik sendrom ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının psoriasisin komorbiditeleri olduğu göz önüne alındığında, çalışmamızda psoriasis hastalarında *Christensenellaceae* ailesinin azalmış saptanması anlamlıdır.

Çalışmamızda psoriasis hastalarında *Oxalobacteriaceae* ailesi bakterileri sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu bakterilerin bağırsakta yokluğu veya azalması ile hiperoksalüri ve oksalat taşı oluşumu arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir. *Oxalobacteriaceae*, insanların ve diğer memeli türlerinin kalın bağırsağındaki normal bakteri florasının bir parçasıdır (Mehta et al 2016). Besinlerden alınan oksalatı bozarak, oksalatın bağırsak emilimini azaltarak ve kolondan oksalat salgısını uyararak hiperoksalüriye karşı koruma sağlar (Mehta et al 2016). Klinik çalışmalar bu aile türlerinden olan *Oxalobacter formigenes*'in artması ile tekrarlayan kalsiyum oksalat böbrek taşları arasında güçlü bir ters ilişki olduğunu göstermiştir (Kelly et al 2011). Psoriasis hastalarımızın sadece bir tanesinde ürolitiyazis öyküsü vardı. Buna rağmen bu grupta *Oxalobacteraceae* üyelerinin azalmış olması, psoriasis hastalarında saptadığımız azalmış mikrobiyal çeşitliliğin, diğer yararlı bakterilerle birlikte bu aile üyelerinin de azalmasına neden olmuş olabileceğini düşündürmüştür.

*Prevotellaceae* ailesinin periodontal hastalık, endodontik enfeksiyonlar ve çene osteomyelitinde önemli patojenler olduğu varsayılır ve artması, periodontitis, bakteriyel vajinoz, romatoid artrit, metabolik bozukluklar dahil olmak üzere lokal ve sistemik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Artan *Prevotella* türleri, artmış Th17 aracılı

mukozaal inflamasyon ile ilişkilidir. Çalışmalar, *Prevotella*'nın antijen sunan hücreler tarafından T hücrelerinden Th17 polarize edici sitokinlerin üretilmesine yol açtığını göstermektedir. Bu mukozal inflamasyon, inflamatuvar mediatörlerin, bakterilerin ve bakteri ürünlerinin sistemik dolaşıma geçmesine neden olur. Bu bulgular, bazı *Prevotella* türlerinin, kronik inflamasyonu tetikleyebilen klinik olarak önemli patobiyonlar olabileceğini göstermektedir (Larsen 2017). Scher ve ark (2013)'nın yaptıkları bir çalışmada yeni başlayan romatoid artrit (RA) olan hastaların dışkı örneklerinin mikrobiyom analizinde sağlıklı bireylerin % 21.4'ünde bulunan *P. copri* bolluğu RA'lı bireylerde %75 gibi yüksek miktarda tespit edilmiş ve *Prevotellaceae* ailesinin RA etyopatogenezinde rolü olabileceği tartışılmıştır. Moen ve ark (2006)'nın yaptıkları bir çalışmada ise RA ve PsA hastalarının ve sağlıklı bireylerin oral, sinoviyal ve serum örneklerinin mikrobiyomu karşılaştırılmış ve serumda bazı diğer türlerle birlikte *Prevotella* türlerinin de her iki hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış olduğu bildirilmiştir. RA ve PsA'nın etyopatogenezleri farklı olmasına rağmen, her iki hastalığın da niteliksel olarak benzer bir immünmodülatör süreç ve sitokin profili ile immün aracılı hastalıklar olduğu ve benzer tedavilerle (metotreksat veya TNF-alfa inhibitörleri gibi) kontrol edildikleri bilinmektedir. Çalışmamızda *Prevotella*, cins düzeyinde hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış saptandı. Tür düzeyinde ise *P. copri*'nin artmış olduğu tespit edildi. Psoriasis hastalarında mikrobiyomu araştıran bir çalışmada (Shapiro et al 2019) ise *P. copri*'nin azalmış olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda elde edilen bulgular Moen ve arkadaşlarının yayınladığı sonuçlarla uyumludur. *Prevotella* türü bakterilerin kronik inflamatuvar süreçlerle ilişkisi giderek daha çok desteklenmektedir, psoriasis patofizyolojisinde de rol aldığı düşünülmektedir.

*Lachnospiraceae* ailesi, insan bağırsağında kısa zincirli yağ asitlerinin ana üreticilerindedir. Konakçı fizyolojisine katkılarıyla ilgili çalışmaların bulguları çelişkilidir. Ley ve ark (2006), *Lachnospiraceae* bolluğunun yüksek VKI ile arttığını ve glikoz ve lipid metabolizması ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ülseratif kolit hastalarında sağlıklı bireylere göre daha düşük miktarlarda *Lachnospiraceae* gösterilmiştir (Frank et al 2007). Bu aile üyelerinden *Blautia* türlerinin, sağlık durumunun iyi olduğunun göstergesi olabilecek bir biyobelirteç olabileceği öne

sürülmüştür (Atarashi et al 2011). *Blautia*'nın, kolorektal kanser, ileal-anal anastomoz sonrası inflamatuvar poşit ve karaciğer sirozunun iyileşmesi sürecinde anti-inflamatuvar rolü olduğu gösterilmiştir (Bajaj et al 2012, Chen et al 2012). Shen ve ark (2017), alkolik olmayan yağlı hepatit hastalarının bağırsak mikrobiyotasında *Lachnospiraceae* ailesinin ve özellikle *Blautia* ve *Lachnospiraceae incertae sedis*'in artmış olduğunu bildirmişlerdir. Gevers ve ark (2014) yeni tanı konmuş Crohn hastası çocuk ve ergenlerde *Dorea* ve *Blautia*'da azalma olduğunu göstermişlerdir. Bazı *Dorea* türlerinin IFN gama üretimini destekleyerek ve müsinleri parçalayarak inflamasyonu artırabileceği gösterilmiştir (Schirmer et al 2016). Shahi ve ark (2017), *Dorea*'nın diğer bağırsak bakterileri ile birlikte merkezi sinir sisteminde proinflamatuvar veya antiinflamatuvar rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir. Yine bu aileye ait olan *Lachnoclostridium* bakterileri ile yapılan bir çalışmada bu bakterilerin kolonizasyonu tip-2 DM gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Kameyama and Itoh 2014). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada *Lachnoclostridium*, yüksek yağlı diyet uygulanan farelerde yüksek bulunmuş ve IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF alfa gibi inflamatuvar sitokinler ve vücut ağırlığı ile anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır (Tang et al 2018). Bizim çalışmamızda Psoriasis hastalarında *Lachnospiraceae* ailesi ve bu aileden *Blautia*, *Dorea*, *Lachnoclostridium* ve *Fusicatenibacter* cinslerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğu tespit edildi.

*Akkermansia muciniphila*, gastrointestinal sistemdeki mukoza tabakasının önemli bir bileşeni olan musinin düzenlenmesine yardımcı olan bir organizmadır (Corazziari 2009). Bu mukoza tabakasının bileşimi ve bununla ilişkili mikrobiyota, bağırsak yüzeyini yaralanmalardan korumaya yardımcı olur. Bu tabakanın bütünlüğünde hasar, bağırsak geçirgenliğinde değişikliğe neden olur ve klinik sonucu, sistemik enflamasyonu tetikleyebilen bağışıklık sisteminin aktivasyonudur (Macfarlane et al 2005). Birçok çalışma ile *A. muciniphila*'nın obezite de dahil olmak üzere kronik inflamatuvar hastalıklar ve Crohn hastalığı olan hastalarda önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (Schneeberger et al 2015, Dao et al 2016, Lopez-Siles et al 2018). Yapılan klinik çalışmalarda, obez yetişkinlerde *Akkermansia*'nın bolluğunun azaldığı saptanmış (Teixeira 2013), *Akkermansia* ile metabolik bozukluk belirteçleri arasında negatif korelasyon gösterilmiştir (Remely 2015). Psoriasis hastaları ile yapılan

çalışmalardan biri hariç (Codoner et al 2018) diğer 3 çalışmada (Scher 2015, Tan 2017, Chen 2018) *A. muciniphila*'nın kontrol grubuna göre azaldığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde psoriasis hastalarında *A. muciniphila* bolluğunun azaldığı tespit edildi.

Psoriasis hastalarında yüksek saptadığımız *Faecalibacterium prausnitzii*, bağırsak mikrobiyotasının ana bileşenlerindedir ve bağırsak hücreleri için enerji kaynağı olan kısa zincirli yağ asidi bütiratın ana üreticilerinden biridir, oksidatif stresi azaltmada rol oynar ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. *F. prausnitzii* bolluğu çoğunlukla alerjik hastalıklar ile ilişkilendirilmiş olup atopik dermatitli çocuklarda dışkıda *F. prausnitzii* bolluğunun arttığı gözlenmiştir (Song et al 2016). Literatürdeki çeşitli yayınlarda, *Faecalibacterium prausnitzii*, spondiloartrit ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi inflamatuvar bozukluklarda azalmış bulunmuştur (Sokol et al 2008, Gill et al 2015). Ancak Hansen ve ark (2012)'nin pediatrik Crohn hastaları, ülseratif kolit hastaları ve kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada *F. prausnitzii*'nin pediatrik Chron hastalarında artmış olduğu saptanmıştır. Psoriasis hastalarında yapılan çalışmalarda *F. prausnitzii* azalmış bulunmuştur (Scher et al 2015, Eppinga et al 2016, Codoner et al 2018). Bizim çalışmamızda ise literatürün aksine psoriasis grubunda *F. prausnitzii*'nin kontrol grubuna göre arttığı saptanmıştır. Verilerimizin bu çalışmalar ile uyumlu olmadığı görölmektedir. *F. prausnitzii* en önde gelen yararlı bakteriler arasındadır, mevcut çalışmalar dünyanın değişik yerlerinden ve toplumlarından yapıldığından bizim elde ettiğimiz bu bulgu coğrafi, etnik ve beslenme alışkanlıkları gibi değişkenlerden kaynaklanabilir.

Çalışmamızda başka bakterilerin de kontrol grubunda yüksek oranda saptanmış olduğu görülse de bakterinin daha detay verilerine inildiğinde büyük bir kısmının sadece 1-2 sağlıklı bireyde yüksek olduğu görölmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı çıksa da 1-2 kişide saptanan yüksekliklerin bize net çıkarımlar sağlayamayacağı değerlendirildi.

Sonuç olarak çalışmamızda psoriasis hastalarında filogenetik çeşitliliğin azalmış olduğu göröldü. Metagenomik DNA analiz sonuçlarına göre; psoriasis hastalarında

kontrol grubuna göre *Lachnospiraceae*, *Peptostreptococcaceae*, *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae* aile üyesi, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Blautia*, *Dorea*, *Lachnoclostridium*, *Fusicatenibacter*, *Terrisporobacter* ve *Bacteroides* cins üyesi, *Prevotella copri* ve *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides plebeius* tür üyesi bakterilerin anlamlı düzeyde arttığı saptanırken; *Christensenellaceae*, *Ruminococcaceae*, *Victivallaceae*, *Oxalobacteriaceae*, *Porphyromonadoceae* aile üyesi, *Ruminococcus*, *Oxalobacter*, *Victivallis*, *Alistipes* ve *Odoribacter* cins üyesi bakterilerin anlamlı düzeyde azalmış olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla bu çalışmanın sonuçları psoriasis ile disbiyozis arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Bulgularımız psoriasis hastalığının tedavisinde probiyotik kullanımını destekler niteliktedir ancak daha fazla sayıda hastaların incelendiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sekans analizlerinde, V1-V3 ve V3-V5 gen bölgelerini hedefleyen primerlerin birlikte kullanılması, daha fazla bakteri yakalayabilmek ve daha detaylı sonuç eldesi için önerilmektedir (Thomas and Dore 2015). Çalışmamızda V3-V4 bölgelerini hedeflediğimiz için bazı mikroorganizmalar tanımlanamamış olabilir. Bu da elde ettiğimiz sonuçlarla ilgili bazı yorumlarımızı kısıtlamış olabilir. Bir takım fekal biyokimyasal belirteçlerin bakılmamış olması, kantitasyon yapılamamış olması, hasta ve kontrol grubu sayısının az olması da çalışmamızın diğer kısıtlayıcı unsurlarıdır.

## KAYNAKLAR

- Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I (2010). Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *British Journal of Dermatology*. 162(3), 633-636.
- Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ (2013). The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens*; 31:433-42
- Armstrong AW, Lin SW, Chambers CJ, Sockolov ME, Chin DL (2011). Psoriasis and hypertension severity: results from a case-control study. *PLoS One*; 6(3)
- Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ: Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*; 68:654-62.
- Akcali C, Buyukcelik B, Kirtak N, Inaloz S (2014). Clinical and laboratory parameters associated with metabolic syndrome in Turkish patients with psoriasis. *J Int Med Res*; 42:386-94.
- Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, Gottlieb AB, Gisondi P, Wu JJ, Thyssen JP, Egeberg AJ (2019). Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *Am Acad Dermatol*; 80(1):251-265.e19.
- Andressen C, Henseler T (1982). Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Hautarzt*. 33:214-17



American Academy of Dermatology Work Group (2009). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*; 60(4):643-59.

American Academy of Dermatology Work Group (2010). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*; 62:114-35.

American Academy of Dermatology Work Group (2011). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol*; 65:137-74.

Alemán JO, Bokulich NA, Swann JR, Walker JM, De Rosa JC, Battaglia T, Costabile A, Pechlivanis A, Liang Y, Breslow JL, Blaser MJ, Holt PR (2018). Fecal microbiota and bile acid interactions with systemic and adipose tissue metabolism in diet-induced weight loss of obese postmenopausal women. *J Transl Med*; 16(1):244.

Asumalahti K, Laitinen T, Ikonen-Vatjus R, Lokki ML, Suomela S, Snellman E, Saarialho-Kere U, Kere J (2000). A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8), is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. *Hum. Mol. Genet.* 9, 1533–1542.

Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, Hagforsen E, Michaelson G, Evans J, Munro M, Veal C, Allen M, Leman J, Burden AD, Kirby B, Connolly M, Griffiths CEM, Trembath RC, Kere J, Saarialho-Kere U (2003). Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol*; 120:627-32.

- Allen MH, Veal C. (1999). A non-HLA gene within the MHC in psoriasis. *The Lancet*. 353(9164), 1589-1590.
- Ahnini RT, Camp NJ, Cork MJ, Mee JB, Keohane SG, Duff GW, di Giovine FS (1999). Novel genetic association between the corneodesmosin (MHC S) gene and susceptibility to psoriasis. *Human Molecular Genetics*. 8(6), 1135-1140.
- Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, Cheng G, Yamasaki S, Saito T, Ohba Y, Taniguchi T, Takeda K, Hori S, Ivanov II, Umesaki Y, Itoh K, Honda K (2011). Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science*; 331(6015):337-41.
- Allen, M, Ishida-Yamamoto A, McGrath J, Davison S, Iizuka H, Simon M, Guerrin M, Hayday A, Vaughan R, Serre G, Trembath R, Barker J (2001). Corneodesmosin expression in psoriasis vulgaris differs from normal skin and other inflammatory skin disorders. *Laboratory Investigation*. 81(7), 969–976.
- Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, Heuman DM, Daita K, White MB, Monteith P, Noble NA, Sikaroodi M, Gillevet PM (2012). Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am. J. Physiol. Gastroint. Liver Physiol*;303:G675–G685.
- Brandrup F, Hauge M, Henningsen K, Eriksen B (1978). Psoriasis in an unselected series of twins. *Arch. Dermatol*. 114, 874–878.
- Benomar S, Belgnaoui F, Meziane M, Senouci K, Hassam B (2010). Extracutaneous systemic manifestations in generalized pustular psoriasis. *Rev Med Interne*; 31: e16–e18.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC (2000). In: *Dermatology*. 2nd ed, Berlin: Springer-Verlag, 2000;585-607.

- Bae YSC, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo Jr B, Kimball AB, Foundation NP (2012). Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 67(3):459-477.
- Bowcock AM, Krueger JG (2005). Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol*. 5:699–711
- Bedi TR (1977). Psoriasis in North India. *Dermatologica*. 155: 310–314.
- Bos JD, Hagensmaars C, Das PK (1989). Predominance of memory T-cells over naive T-cells in both and diseased human skin. *Arch Dermatol Res*; 281:24-30.
- Bos JD, de Rie MA, Teunissen MBM, Psikin G (2005). Psoriasis:dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol*. 152:1098-107.
- Bray APJJ, Barnova I, Przemioslo R, Kennedy CTC (2012). Liver fibrosis screening for patients with psoriasis taking methotrexate: a cross-sectional study comparing transient elastography and liver biopsy. *Br J Dermatol*; 166:1125-7.
- Booij MT, Van De Kerkhof PC (2011): Acitretin revisited in the era of biologics. *J Dermatolog Treat*; 22:86-9.
- Brun P (2004). Prescription of retinoids in psoriasis. *Rev Prat*; 15(54):48-51
- Boehncke WH, Kaufmann R (2008). Evidence based therapy of psoriasis: focus on biologics. UNI-MED Verlag AG, International Medical Publishers, London.
- Bull MJ, Plummer NT (2014). Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integr Med (Encinitas)*, 13: 17-22.

- Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, Williams DA (2018). The gastrointestinal microbiome: a review. *J. Vet. Intern. Med*, 32:9–25.
- Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M (2001). Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*, 108: 516-520.
- Balmer ML, Slack E, de Gottardi A, Lawson MA, Hapfelmeier S, Miele L, Grieco A3, Van Vlierberghe H, Fahrner R, Patuto N, Bernsmeier C, Ronchi F, Wyss M, Stroka D, Dickgreber N, Heim MH, McCoy KD, Macpherson AJ (2015). The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its commensal microbiota. *Sci Transl Med*, 6:237.
- Beaumont M, Goodrich JK, Jackson MA, Yet I, Davenport ER, Vieira-Silva S, Debelius J, Pallister T, Mangino M, Raes J, Knight R, Clark AG, Ley RE, Spector TD, Bell JT (2016). Heritable components of the human fecal microbiome are associated with visceral fat. *Genome Biol*; 17(1):189.
- Bowyer RCE, Jackson MA, Pallister T, Skinner J, Spector TD, Welch AA, Steves CJ (2018). Use of dietary indices to control for diet in human gut microbiota studies. *Microbiome*; 6(1):77.
- Costello EK, Stagaman K, Dethlefsen L, Bohannan BJ, Relman DA (2012). The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science*, 336(6086), 1255-1262.
- Croxtall JD (2011). Ustekinumab: a review of its use in the management of moderate to severe plaque psoriasis. *Drugs*; 71:1731-53.
- Cohen AD, Dreiherr J, Birkenfeld S (2009). Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 23:561-5.
- Corazziari ES. (2009). Intestinal mucus barrier in normal and inflamed colon. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 48, S54-S55.

- Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, Marchesi JR, Falush D, Dinan T, Fitzgerald G, Stanton C, van Sinderen D, O'Connor M, Harnedy N, O'Connor K, Henry C, O'Mahony D, Fitzgerald AP, Shanahan F, Twomey C, Hill C, Ross RP, and O'Toole PW (2011). Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci*; 108: 4586-4591
- Cash HL, Whitham CV, Behrendt CL, Hooper LV (2006) Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science*, 313, 1126–1130.
- Cerutti A, Rescigno M (2008). The biology of intestinal immunoglobulin A responses. *Immunity*; 28, 740–750.
- Camp RDR (1998). Psoriasis. In: *Textbook of Dermatology*. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. 6th ed. Vol. 2. Oxford. Blackwell Science Publications. 1589–1649.
- Chen W, Liu F, Ling Z, Tong X, Xiang C (2012). Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *PLoS One*; 7(6):e39743.
- Clements SJ, Carding RS (2018). Diet, the intestinal microbiota, and immune health in aging. *Crit Rev Food Sci Nutr*; 58(4):651e61.
- Capon F, Novelli G, Semprini S, Clementi M, Nudo M, Vultaggio P, Mazzanti C, Gobello T, Botta A, Fabrizi G (1999). Searching for psoriasis susceptibility genes in Italy: Genome scan and evidence for a new locus on chromosome 1. *J. Investig. Dermatol.* 112:32–35. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00471.x.
- Chairman F, Krueger JG (2004). Psoriasis vulgaris: an interplay of T lymphocytes, dendritic cells, and inflammatory cytokines in pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 16: 331-337

- Cani PD, Delzenne NM (2009). The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des*;15:1546–58.
- Cazzaniga S, Conti A, Naldi L. Psoriasis Emilia Romagna Study Group 2014. ‘Diet and psoriasis, Part I: Impact of weight loss interventions’ *J Am Acad Dermatol*. 71(4):829.
- Cho CE, Taesuwan S, Malysheva OV (2017). Trimethylamine-N-oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition: a randomized controlled trial. *Mol Nutr Food Res*; 61(1):1600324.
- Chiricozzi A, Pimpinelli N, Ricceri F, Bagnoni G, Bartoli L, Bellini M, Marsili F, Castelli A, Fimiani M, Marsili F, Mazzatenta C, Niccoli MC, Panduri S, Pellegrino M, Sirna R, Volpi W, Romanelli M, Prignano F (2017). Treatment of psoriasis with topical agents: recommendations from a Tuscany Consensus. *Dermatologic therapy*, 30(6), e12549.
- Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, Bittinger K, Bushman FD, Costello EK, Fierer N, Pena AG, Goodrich JK, Gordon J, Huttley GA, Kelley ST, Knights D, Koenig JE, Ley RE, Lozupone CA, McDonald D, Muegge BD, Pirrung M, Reeder J, Sevinsky JR, Turnbaugh PJ, Walters WA, Widmann J, Yatsunenko T, Zaneveld J, Knight R (2010). QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods*, 7:335-336.
- Codoñer FM, Ramírez-Bosca A, Climent E, Carrión-Gutierrez M, Guerrero M, Pérez-Orquín JM, Horga de la Parte J, Genovés S, Ramón D, Navarro-López V, Chenoll E (2018). Gut microbial composition in patients with psoriasis. *Scientific reports*. 8(1), 3812.
- DeLong EF, Pace NR. (2001). Environmental diversity of bacteria and archaea. *Syst Biol*, 50:470-478.

- De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Stora A, Laghi L, Serrazanetti DI, Di Cagno R, Ferrocino I, Lazzi C, Turrone S, Cocolin L, Brigidi P, Neviani E, Gobbetti M, O'Toole PW, Ercolini D (2016). High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*; 65(11):1812-1821.
- De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(33):14691-14696.
- Ding X, Zhang T, Cui B, Ji G, Lu X, Zhang F (2019.9 'Long-Term Safety and Efficacy of Fecal Microbiota Transplant in Active Ulcerative Colitis'. *Drug Safety*, 1-12.
- Ding T, Schloss PD (2014). Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature*, 509:357-60.
- Duffy DL, Spelman LS, Martin NG (1993). Psoriasis in Australian twins. *J. Am. Acad. Dermatol.* 29, 428–434.
- Dawson LF, Donahue EH, Cartman ST, Barton RH, Bundy J, McNerney R, Minton NP, Wren BW (2011). The analysis of para-cresol production and tolerance in *Clostridium difficile* 027 and 012 strains. *BMC Microbiol*, 11:86.
- Duvic M, Asano AT, Hager C, Mays S (1998). The pathogenesis of psoriasis and the mechanism of action of tazarotene. *J Am Acad Dermatol*; 39(4 Pt 2):129–33
- De Jong EM, Seegers BA, Gulinck MK, Boezeman JBM, Van de Kerkhof PCM (1996). Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology*, 193(4), 300-303.

- De Menezes Ettinger JEMT, Azaro E, de Souza CAM, dos Santos Filho PV, Mello CAB, Neves Jr M, de Amaral PCG, Fabel E (2006). Remission of psoriasis after open gastric bypass. *Obes Surg*; 16:94-7.
- Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, Dumas ME (2016). *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*, 65(3), 426-436.
- Duarte GV, Oliveira Mde F, Cardoso TM, Follador I, Silva TS, Cavaleiro CM (2013). Association between obesity measured by different parameters and severity of psoriasis. *Int J Dermatol*; 52:177-81.
- Drago L, De Grandi R, Altomare G, Pigatto P, Rossi O, Toscano M (2016). Skin microbiota of first cousins affected by psoriasis and atopic dermatitis. *Clinical and Molecular Allergy*, 14(1), 2.
- Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, Gladman DD (2016). The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*; 68(4):915-23.
- Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RD (1994). Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol*; 96:146-51.
- Elomaa O, Majuri I, Suomela S, Asumalahti K, Jiao H, Mirzaei Z, Rozell B, Dahlman-Wright K, Pispá J, Kere J, Saarialho-Kere U (2004). Transgenic mouse models support HCR as an effector gene in the PSORS1 locus. *Hum. Mol. Genet.* 13. 1551–1561.
- Enforts W, Molin L(1971). Pustulosis palmaris and plantaris. A follow up study of a ten-year material. *Ann Dermatol Venereol*; 51:289-94.



Ergun T (2007). Systemic treatment of psoriasis: rational use of therapeutics and controversial issues. *Turkish Journal of Dermatology*; 1:8-14.

Ergun T. Psoriasisın Etyopatogenezi. *Türkderm* 2008; 42 Özel Sayı 2: 18- 22.

Enlund F, Samuelsson L, Enerback C, Inerot A, Wahlstrom J, Yhr M, Torinsson A, Martinsson T, Swanbeck G (1999). Analysis of three suggested psoriasis susceptibility loci in a large Swedish set of families: Confirmation of linkage to chromosome 6p (HLA region), and to 17q, but not to 4q. *Human Heredity*. 49:2–8. doi: 10.1159/000022832.

Frank DN, Amand ALS, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*;104:13780–13785.

Feliciani C, Zampetti A, Forleo P, Cerritelli L, Amerio P, Proietto G, Tulli A, Amerio P (2004). Nail psoriasis: combined therapy with systemic cyclosporin and topical calcipotriol. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery: Incorporating Medical and Surgical Dermatology*, 8(2):122-125.

Friedrich–Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E (2008). Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 134(4), 960-974.

Fluor JW, Cavallotti C, Berardesca E (2008). Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clin Dermatol*; 26:380–6.

Farber E, Nall L (1998). Epidemiology: natural history and genetics. In: *Psoriasis*. Roenigk HH, Maibach HI eds. 3rd ed. New York: Marcel Dekker. p. 107–58.

- Fahlén A, Engstrand L, Baker BS, Powles A, Fry L (2012). Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Archives of dermatological research*, 304(1), 15-22.
- Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G (2009). Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*; 51:758-64.
- Güneş AT, Altın D (2005). Psoriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 1(13), 1-4.
- Gudjonsson JE, Elder JT (2007). Psoriasis: Epidemiology. *Clin Dermatol*. 25(6):535-546.
- Gudjonsson JE, Elder JT (2008). Psoriasis. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). 7th ed. Vol. 1, New York, McGraw Hill. 169-94.
- Gudjonsson JE, Thorarinsson AM, Sigurgeirsson B, Kristinsson KG, Valdimarsson H (2003). Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *British journal of dermatology*, 149(3), 530-534.
- Gelfand JM, Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Thomas J, Kist J, Rolstad T, Margolis DJ (2005). The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 52:23-6.
- Ganguly D, Chamilos G, Lande R, Gregorio J, Meller S, Facchinetti V, Homey B, Barrat FJ, Zal T, Gilliet M (2009). Self-RNA–antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *Journal of Experimental Medicine*, 206(9), 1983-1994.
- Gaspari AA (2006). Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 54(3). S67-80.

- Gallo RL, Huttner KM (1998). Antimicrobial peptides: an emerging concept in cutaneous biology. *J Invest Dermatol.* 111:739–43.
- Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, Medich J, Sasso EH, M02-570 Study Group (2007). Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *The Journal of Rheumatology*, 34(5):1040-1050.
- Groeger D, O’Mahony L, Murphy EF, Bourke JF, Dinan TG, Kiely B, Shanahan F, Quigley EMM (2013). *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes*, 4:325–339.
- Gordon KB, Andrew Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, Reich K, Amato D, Ball SG, Braun DK, Cameron GS, Erickson J, Konrad RJ, Muram TM, Nickoloff BJ, Osuntokun OO, Secrest RJ, Zhao F, Mallbris L, Leonardi CL (2016). Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 375(4), 345-356.
- Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, Cameron GS, Erickson J, Lu Zhang MS, Secrest RJ, Ball S, Braun DK, Osuntokun OO, Heffernan MP, Nickoloff BJ, Papp K (2015). Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *The Lancet*, 386(9993), 541-551.
- Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhman R, Beaumont M, Van Treuren W, Knight R, Bell JT, Spector TD, Clark AG, Ley RE (2014). Human Genetics Shape the Gut Microbiome. *Cell*; 159(4):789–799. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.053.

- Gelmetti C (2009). Therapeutic moisturizers as adjuvant therapy for psoriasis patients. *Am J Clin Dermatol*; 10(Suppl 1):7–12.
- Gill T, Asquith M, Rosenbaum JT, Colbert RA (2015). The intestinal microbiome in spondyloarthritis. *Current opinion in rheumatology*, 27(4), 319.
- Gürer MA, Adışen E (2008). Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji. *Türkderm*; 42 özel sayı 2; 15-7
- Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, Schwager E, Knights D, Song SJ, Yassour M (2014). The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn’s disease. *Cell Host Microbe*;15:382–392.
- Gao Z, Tseng CH, Strober BE, Pei Z, Blaser MJ (2008). Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PloS one*, 3(7).
- Guttman Yassky E, Krueger JG (2007). Psoriasis:evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research. *Br J Dermatol*. 157:1103-15.
- Gülekon A (2008). Psoriasis ve benzeri dermatozlar. İçinde: *Dermatoloji*. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. eds. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri; 745-764.
- Hellgren L (1967). *Psoriasis*. Stockholm. Almqvist and Wiksell.
- Gerdes S, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U (2011). Adipokines and psoriasis. *Exp Dermatol*; 20:81-7
- Goeth RA, Wang Z, Levison BS (2013). Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*;19(5):576e85.

- Hansen R, Russell RK, Reiff C, Louis P, McIntosh F, Berry S, Mukhopadhyaya I, Bisset MW, Barclay AR, Bishop J, Flynn DM, McGrogan P, Loganathan S, Mahdi G, Flint HJ, El-Omar EM, Hold GL (2012). Microbiota of De-Novo Pediatric IBD: Increased *Faecalibacterium Prausnitzii* and Reduced Bacterial Diversity in Crohn's But Not in Ulcerative Colitis. *American Journal of Gastroenterology*, 107(12), 1913-1922.
- Hakansson A, Molin G (2011). Gut microbiota and inflammation. *Nutrients*, 3(6), 637-682.
- Henseler T, Christophers E (1985). Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 13: 450-456.
- Helliwell PS, Taylor WJ (2005). Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*; 64: ii3-ii8.
- Holubar, K. (1990). Psoriasis 100 years ago. *Dermatologica*, 180, No1, pp1-4. History of Psoriasis, 67. In: Brajac I, Gruber F (2012). History of Psoriasis. pp. 57-68. Intechopen.
- Hollister EB, Cain KC, Shulman RJ, Jarrett ME, Burr RL, Ko C, Zia J, Han CJ, Heitkemper MM (2020). Relationships of Microbiome Markers With Extraintestinal, Psychological Distress and Gastrointestinal Symptoms, and Quality of Life in Women With Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol*; 54(2):175-183.
- Hussain S, Berki DM, Choon SE, Burden AD, Allen MH, Arostegui JI, Chaves A, Duckworth M, Irvine AD, Mockenhaupt M, Navarini AA, Seyger MM, Soler-Palacin P, Prins C, Valeyrie-Allanore L, Vicente MA, Trembath RC, Smith CH, Barker JN, Capon F (2015). IL36RN mutations define a severe autoinflammatory phenotype of generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 135(4):1067-70.e9.

- Ibbotson SH, Bilisland D, Cox NH, Dawe RS, Diffey B, Edwards C, Farr PM, Ferguson J, Hart G, Hawk J, Lloyd J (2004). An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *British Journal of Dermatology*, 151(2):283-297.
- Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY (2007). *J Am Acad Dermatol*; 57(1):1-27.
- Jovel J, Patterson J, Wang W (2016). Characterization of the Gut Microbiome Using 16S or Shotgun Metagenomics. *Frontiers in microbiology*; 7:459
- Johnson JA, Ma C, Kanada KN, Armstrong AW. 2014. 'Diet and nutrition in psoriasis: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) in the United States'. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 28(3):327-32.
- Kwon HH, Yoon JY, Hong JS, Jung JY, Park MS, Suh DH (2012). 'Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial.' *Acta Derm Venereol* 92: 241–246.
- Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M (2009) Methotrexate and psoriasis:2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol*; 60:824-37.
- Kutlubay Z, Karakuş Ö, Engin B, Serdaroğlu S (2012). Psoriasis: Klinik tiplere göre tedavi yaklaşımı. *Dermatoz*; 3: 33-38.
- Kubiak K, Sielawa H, Chen W, Dzika E (2018). 'Endosymbiosis and its significance in dermatology'. *JEADV*, 32, 347–354.

- Kurd SK, Gelfand JM (2009). The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol*; 60(2):218-24.
- Kundakçı N, Türsen Ü, Babiker MOA, Gurgey E (2002). The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *International Journal of Dermatology*. 41(4), 220–224. doi:10.1046/j.1365-4362.2002.01462.x
- Kreuter A, Sommer A, Hyun J, Bräutigam M, Brockmeyer NH, Altmeyer P, Gambichler T (2006). 1% pimecrolimus, 0.005% calcipotriol, and 0.1% betamethasone in the treatment of intertriginous psoriasis: A double-blind, randomized controlled study. *Arch Dermatol*; 142:1138–43.
- Kumar R, Eipers P, Little RB, Crowley M, K. Crossman DK, Lefkowitz EJ, Morrow CD (2014). Getting started with microbiome analysis: sample acquisition to bioinformatics. *Curr Protoc Hum Genet*, 82:1-41.
- Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T (2001). The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Archives of dermatology*, 137(3), 280-284.
- Köroğlu M (2017). Mikrobiyota çalışmalarında örnek alımı ve DNA izolasyonu. *J Biotechnol and Strategic Health Res*, 1(Special issue):50-55.
- Kimball AB, Schenfeld J, Accortt NA, Anthony MS, Rothman KJ, Pariser D (2014). Incidence rates of malignancies and hospitalized infectious events in patients with psoriasis with or without treatment and a general population in the U.S.A.: 2005-09. *Br J Dermatol*; 170:366-73.

- Kelly JP, Curhan GC, Cave DR, Anderson TE, Kaufman DW (2011). Factors related to colonization with *Oxalobacter formigenes* in U.S. adults. *J Endourol*; 25(4):673-9.
- Kumar B, Jain R, Sandhu K, Kaur I, Handa S (2004). Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India. *Int J Dermatol*. 43:654-8.58
- Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM (2005). Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the rheumatic diseases*, 64(suppl 2), ii18-ii23.
- Lopez-Siles M, Enrich-Capó N, Aldeguer X, Sabat-Mir M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ, Martinez-Medina M (2018). Alterations in the abundance and co-occurrence of *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* in the colonic mucosa of inflammatory bowel disease subjects. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 8, 281.
- Lee SY, Lee E, Park YM, Hong SJ (2018). Microbiome in the Gut-Skin axis in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*, 10: 354-362.
- Luo J, Wu SJ, Lacy ER, Orlovsky Y, Baker A, Teplyakov A, Obmolova G, Heavner GA, Richter HT, Benson J (2010). Structural basis for the dual recognition of IL-12 and IL-23 by ustekinumab. *Journal of molecular biology*, 402(5):797-812.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI (2006). Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*; 444(7122):1022-3.
- Larsen JM (2017). The immune response to *Prevotella* bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunology*, 151(4), 363-374.



- Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P (2005). Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*; 102(31):11070e5.
- Linehan JL (2018). 'Non-classical immunity controls microbiota impact on skin immunity and tissue repair', *Cell*, 172(4): 784–796.
- Lebwohl M (1999). The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol*; 38:16–24.
- Lovato P, Norsgaard H, Tokura Y, Røpke MA (2016). Calcipotriol and betamethasone dipropionate exert additive inhibitory effects on the cytokine expression of inflammatory dendritic cell–Th17 cell axis in psoriasis. *Journal of dermatological science*, 81(3):153-164.
- Langenbruch A, Radtke MA, Krensel M, Jacobi A, Reich K, Augustin M (2014). Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*; 171(5):1123-8.
- Ley RE, Peterson DA, Gordon JI (2006). Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 124:837-848.
- Lebwohl M, Menter A, Feldman SR (2004). Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*; 50:416-30.
- Leder RO, Farber EM (1997). The variable incidence of psoriasis in sub-Saharan Africa. *Int J Dermatol*. 36: 911–919.
- Lee CS, Koo J (2005): A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother*; 6:1725-34.
- Lim MY, You HJ, Yoon HS, Kwon B, Lee JY, Lee S, Song YM, Lee K, Sung J, Ko G (2017). The effect of heritability and host genetics on the gut microbiota and metabolic syndrome; 66(6):1031-1038.

- Lebwohl M, Ali S (2001). Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 45(4):487-502.
- Marsland AM, Griffiths CE (2002). The macrolide immunosuppressants in dermatology: Mechanisms of action. *Eur J Dermatol*; 12:618–22.
- Mehta M, Goldfarb DS, Nazzari L (2016). The role of the microbiome in kidney stone formation. *International Journal of Surgery*, 36, 607-612.
- Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrioni F, Mahony J, Belzer C, Palacio SD, Montes SA, Mancabelli L, Lugli GA, Rodriguez JM, Bode L, de Vos W, Gueimonde M, Margolles A, van Sinderen D, Ventura M (2017). The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*, 81(4).
- Mancabelli L, Milani C, Lugli GA, Turrioni F, Cocconi D, van Sinderen D, Ventura M (2017). Identification of universal gut microbial biomarkers of common human intestinal diseases by meta-analysis. *FEMS Microbiol Ecol*; 93(12):.
- Miyazaki K, Masuoka N, Kano M, Iizuka R (2014). Bifidobacterium fermented milk and galacto-oligosaccharides lead to improved skin health by decreasing phenols production by gut microbiota. *Benef Microbes*, 5:121–128.
- Mahil SK, Catapano M, Di Meglio P, Dand N, Ahlfors H, Carr IM, Smith CH, Trembath RC, Peakman M, Wright J, Ciccarelli FD, Barker JN, Capon F (2017). An analysis of IL-36 signature genes and individuals with IL1RL2 knockout mutations validates IL-36 as a psoriasis therapeutic target. *Science Translational Medicine*. 9(411), ean2514.

- Moorchung N, Kulaar JS, Chatterjee M, Vasudevan B, Tripathi T, Dutta V (2014). Role of NF-kappaB in the pathogenesis of psoriasis elucidated by its staining in skin biopsy specimens. *Int J Dermatol*; 53: 570–574.
- Meadow JF (2015). ‘Humans differ in their personal microbial cloud’, *PeerJ*, 3:e1258.
- Musthaq S (2018). ‘The Microbiome in Dermatology’, *Clinics in Dermatology*, S0738-081X(18)30048-8.
- Martin BA, Chalmers RJ, Telfer NR (1996). How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? *Arch Dermatol*; 132:717–18.
- Macfarlane S, Woodmansey EJ, Macfarlane GT (2005). Colonization of mucin by human intestinal bacteria and establishment of biofilm communities in a two-stage continuous culture system. *Applied and environmental microbiology*, 71(11), 7483-7492.
- Maza A, Montaudié H, Sbidian E, Gallini A, Aractingi S, Aubin F, Bachelez H, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le Maître M (2011). Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 25:19-27.
- Moll JMH, Wright V (1973). Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*; 3: 55–78.
- Nestlé FO, Kaplan DH, Barker J (2009). Psoriasis. *N Engl J Med*; 361:496–509.)
- Naldi L, Gambini D (2007). The clinical spectrum of psoriasis. *Clinics in Dermatology*, 25(6), 510–518. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.08.003

- Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, Friedrich M, Huber M, Kahl C, Klaus J, Koza J (2007). German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). Archives of dermatological research, 299(3):111-138.
- Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Arenberger P, Bachelez H, Barker J, Dauden E, de Jong EM, Feist E, Jacobs A, Jobling R, Maccarone M, Mrowietz U, Papp KA, Paul C, Reich K, Rosumeck S, Talme T, Thio HB, van de Kerkhof P, Werner RN, Yawalkar N (2015). European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version-- EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol; 29:2277-94.
- Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, Koza J, Muller S, Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Smith CH, Barker J (2017). European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol; 31: 1792–1799.
- Nola I, Kostovic K, Kotrulja L, Lugovic L (2003). The use of emollients as sophisticated therapy in dermatology. Acta Dermatovenerol Croat; 11:80–7.
- Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ (2007). The cytokine and chemokine network in psoriasis. Clinics in Dermatol. 25:568-73.
- Orzechowski HD, Rosumeck S, Schmid-Ott G, Weberschock T, Rzany B (2012). S3–Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 10:1-95.

- Org E, Blum Y, Kasela S, Mehrabian M, Kuusisto J, Kangas AJ, Soininen P, Wang Z, Ala-Korpela M, Hazen SL, Laakso M, Lusi AJ (2017). Relationships between gut microbiota, plasma metabolites, and metabolic syndrome traits in the METSIM cohort. *Genome Biol*; 18(1):70.
- Onsun N (2008). Psoriasis tedavi yöntemleri ve algoritmik yaklaşım. *Türkderm*; 2; 31-41.
- O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R (2016). The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *Bioessays*, 38(11):1167-1176.
- O'Doherty CJ, MacIntyre C (1985). Palmoplantar pustulosis and smoking. *BMJ*; 291:861-4.
- Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, Di Meglio P, Smith CH, Pullabhatla V, Capon F (2011). Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *The American Journal of Human Genetics*. 89(3), 432-437.
- Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, Barker J, Bos JD, Burmester GR, Chimenti S, Dubertret L (2009). European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: Supported by the EDF/EADV/IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 23:1-70.
- Pahlajani N, Katz BJ, Lozano AM, Murphy F, Gottlieb A (2005). Comparison of the efficacy and safety of the 308 nm excimer laser for the treatment of localized psoriasis in adults and in children: a pilot study. *Pediatr Dermatol*; 22:161-5.
- Pasch MC (2016). Nail psoriasis: a review of treatment options. *Drugs*, 76(6), 675-705

- Péc J, Strmenová M, Palencárová E, Pullmann R, Funiaková S, Visnovský P, Buchanec J, Lazarova Z (1992). Salicylate intoxication after use of topical salicylic acid ointment by a patient with psoriasis. *Cutis*; 50:307–9
- Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, Ma F, Martinez L, Federman DG (2009). Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol*; 145:700-3.
- Pérez-Pérez L, Allegue F, Caeiro JL, Zulaica JM (2009). Severe psoriasis, morbid obesity and bariatric surgery. *Clin Exp Dermatol*; 34:421-2.
- Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C (2013). Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*; 72 (Suppl 2):116-23.
- Paul C, Gourraud PA, Bronsard V (2010). Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venerol*; 24(Suppl 2):2-9.
- Papa E, Docktor M, Smillie C, Weber S, Preheim SP, Gevers D, Giannoukos G, Ciulla D, Tabbaa D, Ingram J, Schauer DB, Ward DV, Korzenik JR, Xavier RJ, Bousvaros A, Alm EJ (2012). Non-invasive mapping of the gastrointestinal microbiota identifies children with inflammatory bowel disease. *PLoS One*; 7(6):e39242.
- Petrosino JF, Highlander S, Luna RA, Gibbs RA, Versalovic J (2009). Metagenomic pyrosequencing and microbial identification. *Clinical chemistry*, 55(5), 856-866.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-

Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Dore J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, Bork P, Ehrlich SD (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464:59-65.

Qin J, Li Y, Cai Z (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*; 490(7418):55e60.

Qin P, Zhang Q, Chen M, Fu X, Wang C, Wang Z, Yu G, Yu Y, Li X, Sun Y, Wu W, Yang B, Liu H, Zhang F (2014). Variant analysis of CARD14 in a Chinese Han population with psoriasis vulgaris and generalized pustular psoriasis. *J Invest Dermatol*; 134: 2994–2996.

Reitamo S, Erkkö P, Remitz A, Lauerma AI, Montonen O, Harjula K (1993). Cyclosporine in the treatment of palmoplantar pustulosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol*; 129:1273- 9.

Round JL, Mazmanian SK (2009). The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature reviews immunology*, 9(5), 313-323.

Rosenberg BE, Strober BE (2004). Acrodermatitis continua. *Dermatol Online J*; 10:9.

Remely M, Tesar I, Hippe B, Gnauer S, Rust P, Haslberger AG (2015). Gut microbiota composition correlates with changes in body fat content due to weight loss, *Benef. Microbes*; 6; 431e439.

- Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz AJ (2003). Psoriatic nails: a prospective clinical study. *Cutan Med Surg*; 7(4):317-21.
- Sirisinha S (2016). The potential impact of gut microbiota on your health: Current status and future challenges. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 34:249-264.
- Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, Garrett WS (2013). The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*, 341(6145), 569-573.
- Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, Rostron T, Cerundolo V, Pamer EG, Abramson SB, Huttenhower C, Littman DR (2013). Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*;2:e01202.
- Schirmer M, Smeekens SP, Vlamakis H, Jaeger M, Oosting M, Franzosa EA, Horst RT, Jansen T, Jacobs L, Bonder MJ, Kurilshikov A, Fu J, Joosten LAB, Zhernakova A, Huttenhower C, Wijmenga C, Netea MG, Xavier RJ (2016). Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity. *Cell*; 167(7):1897.
- Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, Burden AD, Chalmers RJG, Chandler D, Finlay AY, Griffiths CEM, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE (2005). British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 153(3):486-497.
- Sanschagrín S, Yergeau E (2014). Next-generation Sequencing of 16S ribosomal RNA gene amplicons. *J Vis Exp*, 90:1-6.
- Segata N, Izard J, Waldron L, Gevers D, Miropolsky L, Garrett WS, Huttenhower C. (2011). Metagenomic biomarker discovery and explanation. *Genome Biol*, 12(6):R60.



- Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Anstey AV, Barker JNWN, Burden AD, Chalmers RJG, Chandler DA, Finlay AY, Griffiths CE, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD (2009). British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *British Journal of Dermatology*, 161(5): 987-1019.
- Sugiura K (2014). The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. *J Dermatol Sci*; 74: 187–192.
- Strober BE, Menon K (2005). Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*; 53:652-9.
- Suau A, Bonnet R, Sutren M, Godon JJ, Gibson GR, Collins MD, Doré J (1999). Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl. Environ. Microbiol.*, 65(11), 4799-4807.
- Shen F, Zheng RD, Sun XQ, Ding WJ, Wang XY, Fan JG (2017). Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatob. Pancreatic Dis. Int*;16: 375–381.
- Shahi SK, Freedman SN, Mangalam AK (2017). Gut microbiome in multiple sclerosis: The players involved and the roles they play. *Gut Microbes*; 8(6):607-615.
- Sun C, Mathur P, Dupuis J, Tizard R, Ticho B, Crowell T, Gardner H, Bowcock AM, Carulli J (2006). Peptidoglycan recognition proteins Pglyrp3 and Pglyrp4 are encoded from the epidermal differentiation complex and are candidate genes for the PSORS4 locus on chromosome 1q21. *Hum. Genet.* 119:113–125. doi: 10.1007/s00439-005-0115-8.

- Shen F, Zheng RD, Sun XQ, Ding WJ, Wang XY, Fan JG (2017). Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatob. Pancreatic Dis. Int.*;16:375–381. doi: 10.1016/S1499-3872(17)60019-5.
- Sokol H, Pigneur B, Watterlot L (2008). *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA*; 105:16731-16736.
- Song H, Yoo Y, Hwang JH (2016). *Faecalibacterium prausnitzii* subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*; 137:852-60.
- Schneeberger M, Everard A, Gómez-Valadés AG, Matamoros S, Ramírez S, Delzenne NM, Cani PD (2015). *Akkermansia muciniphila* inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice. *Scientific reports*, 5, 16643.
- Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Soumya MR, Shoshana M, Neiman A, Brusca S, Patel T, Manasson J, Pamer EG, Littman DR, Abramson SB (2015). Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol*; 67:128–39.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB (2010). ‘Gut microbiota in health and disease’, *Physiol Rev*, 90:859-904.
- The Human Microbiome Project Consortium (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 486:207-214.
- Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L (2014). The role of short-chain fatty acids in health and disease. In *Advances in immunology* (Vol. 121, pp. 91-119). Academic Press.

- Tan L, Zhao S, Zhu, Wu L, Li J, Shen M, Lei L, Chen X, Peng C (2018). The *Akkermansia muciniphila* is a gut microbiota signature in psoriasis. *Exp Dermatol*; 27:144–9.
- Tang W, Yao X, Xia F, Yang M, Chen Z, Zhou B, Liu Q (2018). Modulation of the gut microbiota in rats by hugan qingzhi tablets during the treatment of high-fat-diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*.
- Tosti A, Ricotti C, Romanelli P (2009). Evaluation of the efficacy of acitretin therapy for nail psoriasis. *Arch Dermatol*; 145:269-271
- Turnbaugh PJ, Gordon JI (2009). The core gut microbiome, energy balance and obesity. *The Journal of physiology*, 587(17), 4153-4158.
- Teixeira TFS, Grzeskowiak LM, Salminen S, Laitinen K, Bressan (2013). Gouveia Peluzio, Faecal levels of *Bifidobacterium* and *Clostridium coccoides* but not plasma lipopolysaccharide are inversely related to insulin and HOMA index in women, *Clin. Nutr*; 32 1017e1022.
- Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R, Fernandez-Vina MA, Young M, Lory D, Morris L, Wuepper KD, Stastny P, Menter A (1994). Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. *Science*. 264:1141–1145. doi: 10.1126/science.8178173.
- Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R (2012). Defining the human microbiome. *Nutr Rev*;70(Suppl 1):S38e44.
- Vakirlis E, Kastanis A, Ioannides D (2008). Calcipotriol/betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis vulgaris. *Therapeutics and clinical risk management*, 4(1):141.


- Van de Kerkhof PC, de Hoop D, de Korte J, Kuipers MV (1998). Scalp psoriasis, clinical presentations and therapeutic management. *Dermatology*;197(4):326-334.
- Van de Kerkhof PCM, Nestle FO (2012). Psoriasis. In: *Dermatology*. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV eds. 3rd ed. Philadelphia, Elsevier Saunders. p.135-56.
- Viguier M, Allez M, Zagdanski AM, Bertheau P, de Kerviler E, Rybojad M, Morel P, Dubertret L, Lémann M, Bachelez H (2004). High frequency of cholestasis in generalized pustular psoriasis: Evidence for neutrophilic involvement of the biliary tract. *Hepatology*, 40(2), 452-458.
- Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, Gee BC, Weatherall R, Wordsworth BP (2004). Extended report: Nail disease in psoriatic arthritis--clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford)*. 43(6):790-4.
- Wang C, Lin A (2014). Efficacy of topical calcineurin inhibitors in psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 18:8–14.
- Witman PM (2001). Topical therapies for localized psoriasis. *Mayo Clin Proc*; 76:943–9.
- Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ (2003). Current systemic therapies for psoriasis: where are we now? *J Am Acad Dermatol*; 49(Suppl 2):66-77.
- Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ (2011). Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*; 472(7341):57e63.
- Yılmaz K, Altındış M (2017). Sindirim Sistemi Mikrobiyotası ve Fekal Transplantasyon. *Nobel Med*, 13(1): 9-15.


- Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, Abello MV, Novitskaya I, Pierson KC, Gonzalez J, Krueger JG, Lowes MA (2009). Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *Journal of Investigative Dermatology*. 129(1), 79-88.
- Zhang C, Zhu K, Zhou H, Liu J, Xu G, Liu W (2015). Metabolic abnormalities are absent in patients with generalized pustular psoriasis. *J Dermatol Sci*; 78: 239–240
- Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, Dobozy A, Ruzicka T, Kind P, Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, Dobozy A, Ruzicka T, Kind P, Dubertret L, Bos JD (1998). Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis: a pilot study. *Archives of dermatology*, 134(9): 1101-1102.
- Zakostelska Z, Malkova J, Klimešová K, Rossmann P, Hornová M, Novosádová I, Kostovčík M, Hudcovic T, Štěpánková R, Jůzlová K, Hercogová J, Tlaskalová-Hogenová H, Kverka M, Jůzlová K (2016). Intestinal microbiota promotes psoriasis-like skin inflammation by enhancing Th17 response. *PloS one*, 11(7), e0159539.
- Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, Ouyang W (2007). Interleukin-22, a T H 17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature*. 445(7128), 648.

## EKLER

### Ek 1. Sakarya Üniversitesi Etik Kurul Onayı

Ünvan-Tarih ve Sayısı: 12/07/2019-E.9218





T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı :16214662/050.01.04/ 125  
Konu :Etik Kurul Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Bahar Sevimli DİKİCİER  
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi  
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 25.06.2019 tarihli ve 125 sayılı başvurunuz. *güvenli*

Destekleyicisi olduğunuz "Psöriyaz Hastalarında Bağırsak Mikrobiyomunun Metagenomik DNA Profili" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; etik ve bilimsel açıdan bir sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

**Doç. Dr. Cemil BİLİR**  
Etik Kurulu Başkanı





EK :  
13.03. 2019 tarih ve 07 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

**Yücel DEMİR**  
Etik Kurulu Sekr.  
*Yücel Demir*

Güvenli Elektronik  
İmzalı Aslı ile Aynıdır.  
12...07/2019

Fatura Doğrulamak İçin : <http://193.146.253.252/evhiklon Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?v=800V83825>

Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dehanlığı, Benicik Kampüsü, Bolvisek, Adapazarı/Sakarya  
Tlx:264 295 6620 - Faks:264 295 6629  
E-Posta: ttp@sakarya.edu.tr - Elektronik Ağ: www.ttp.sakarya.edu.tr



## Ek 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

### PSORİAZİS HASTALARINDA BAĞIRSAK MİKROBİYOMUNUN METAGENOMİK DNA PROFİLİ

#### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Psoriasis hastalarında bağırsak mikrobiyomunun metagenomik DNA profili başlıklı bir çalışma yürütmekteyiz. Bu çalışmanın amacı; psoriasis hastalığı ile bağırsak mikrobiyomu arasındaki ilişkileri belirleyerek psoriasis patogenezine ışık tutmak yeni tanı ve tedavi yaklaşımlarına yardımcı olmaktır. Bunu değerlendirirken hastaların invaziv olmayan gaita örneklerinden içerdiği bakteriyel profili saptamak amacıyla sekans analizleri yapılacaktır.

Bu çalışmada sizden sadece gaita örneği vermeniz istenecektir. Çalışmaya katılan kişiye olumsuz etkisi olabilecek herhangi bir müdahalede bulunulmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmak zorunda değilsiniz. Bu çalışmadan elde edilecek bulgular ilerde hastalığın ortaya çıkmasına yönelik mekanizmaların açıklanması ve hastanın gidişatına etkin olabilecek faktörlerin değerlendirilmesinde faydalı olabilir ancak size doğrudan faydası yoktur. Eğer çalışmaya katılmak istemezseniz bu sizin tedavinize en ufak bir etki oluşturamaz, bu durumla ilgili negatif bir etkiye maruz kalmazsınız. Çalışmaya katılmayı kabul etseniz dahi istediğiniz an bundan rahatlıkla vazgeçebilirsiniz. Bu durumda olumsuz bir etki oluşturmayacaktır.

Bu çalışmadan elde edilen veriler araştırmacılar dışındaki herhangi bir üçüncü kişiye verilmeyecektir. Bu veriler sadece araştırmacıların ulaşmasına izin verilen veriler olacaktır. Çalışmadan elde edilen verilerin sonuçları bilimsel dergilerde yer alabilir ancak burada bireysel herhangi bir bilgi yer almaz. Bu çalışmada sizden alınan veriler şimdi veya daha sonra bilimsel çalışmalar için kullanılacaktır. Eğer araştırmayla ilgili sizi etkileyecek herhangi bir yeni bilgi ortaya çıkarsa bu bilgi sizinle paylaşılacaktır.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Araştırma Ekibinde Yer Alan ve Yetkin Bir Araştırmacının Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gönüllünün araştırma sürecinde ulaşabileceği araştırmacının telefonu:

Tanımlanan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

### Ek 3. Anket Formu

Ad:

Soyad:

Yaş:

Ek Hastalık:

Boy:

Kilo:

Psoriasis Süresi:

Pası:

Aile Öyküsü:

Menapoz:

Sigara:

Alkol:

Astım Veya Alerjiniz Var Mı?

Diyet Takviyesi Alıyor Musunuz?

Son 1 Ay İçinde Vitamin Kullanımınız Var Mı?

Son 1 Ay İçinde Antibiyotik Kullanımınız Var Mı?

Son 1 Ay İçinde Mide Koruyucu(Ppı) Kullanımınız Var Mı?

Son 1 Ay İçinde Gribal Enfeksiyon Geçirdiniz Mi?

Son 3 Ay İçinde Sistemik Steroid Kullanımınız Var Mı?

Son 3 Ay İçinde İmmunopresif İlaç(Bağışıklık Baskılayıcı) Kullanımınız Var Mı?

Son 3 Ay İçinde Metformin Kullanımınız Var Mı?

Son 3 Ay İçinde Probiyotik, Prebiyotik Kullanımınız Var Mı?

Ağız Ve Diş Probleminiz Var Mı?

Fiziksel Egzersiz Durumunuz?

Beslenme Tipinizi Nasıl Tanımlarsınız?

Lif Ağırlıklı (Hf 4 Günden Fazla Sebze):

Protein Ağırlıklı (Hf 4 Günden Fazla Et):

Karbonhidrat Ağırlıklı (Hf 4 Günden Fazla Hamur İşi):



# ÖZGEÇMİŞ

## I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Büşra Aydın

Doğum yeri ve tarihi: Manisa, 04.05.1991

Uyruğu: T.C. vatandaşı

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Adapazarı/SAKARYA, 0 542 438 6979

Yabancı dili: İngilizce

## II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2016-günümüz: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi

2015-2016: Van Çaldıran Devlet Hastanesi Acil Servis, Pratisyen Hekimlik

2009-2015: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

2005-2009: Özel Şehzade Mehmet Koleji

2000-2005: Özel Eminbey İlköğretim Okulu

1998-2000: Gazi Ahmet Vehbi Bakırlıoğlu İlköğretim Okulu

## III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2016: Arş. Gör. Dr.

## IV- Mesleki Deneyimi

Yok

## V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Dermatoloji Derneği

Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği

## VI- Bilimsel İlgi Alanları

### YAYIN LİSTESİ

1. Reyhan Cetinkaya, **Busra Aydın**. Uvular Edema Resulting From Use of Ecballium Elaterium, Case Report. Journal of Allergy and Therapy 2018 Vol 9 (2) : 276. DOI: 10.4172/2155-6121.1000276
2. Sevimli Dikicier, B., Erkin, A., **Aydın, B.** (2018). Behçet's Disease Diagnosed by Lower Extremity Ulcers. International Wound Journal. doi:10.1111/iwj.12983
3. Bahar Sevimli Dikicier, Mahizer Yıldız, **Busra Aydın**. Rekürren Aftöz Stomatit Hastalarının Laboratuvar Bulguları. Journal of Biotechnology and Strategic Health Research, 3 (2) , 96-99 . doi: 10.34084/bshr.582592

### Bilimsel Kongre, Sempozyum ve Panellerde Sunulan Posterler

1. Reyhan Cetinkaya, **Büşra Koku**. Uvular Edema Resulting from Use of Ecballium Elaterium. 2nd. International Dermatology and Cosmetology Congress, Istanbul, 15-18 March 2017.
2. Bahar Sevimli Dikicier, **Büşra Aydın**. Deri Lezyonuyla Tanı Alan B Hücreli Lenfoma Olgusu. XXIII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu, Ankara, 22-26 Kasım 2017.
3. **Büşra Aydın**, Alper Erkin. Pyoderma Gangrenosum Ülseri Yönetiminde Negatif Basınç Tedavisi. 12. Ulusal Yara Kongresi, Antalya, 14-17 Aralık 2017
4. **Büşra Aydın**, Alper Erkin. Ekstragenital Ülser ile Seyreden Bir Behçet Olgusu. 12. Ulusal Yara Kongresi, Antalya, 14-17 Aralık 2017.
5. Berna Solak, **Büşra Aydın**. Behçet's Disease: Not Always In The Mouth or Genital Region. 3. National Dermatology and Cosmetology Congress with International Participants, Istanbul, 14-17 March 2018

6. **Büşra Aydın**, Berna Solak, Çiğdem Berna Çetin. A Case of Bowenoid Actinic Keratosis. 3. National Dermatology and Cosmetology Congress with International Participants, Istanbul, 14-17 March 2018
7. **Büşra Aydın**, Berna Solak, Mustafa Kösem. Grover's Disease in A Young Woman. 3. National Dermatology and Cosmetology Congress with International Participants, Istanbul, 14-17 March 2018
8. Mahizer Yıldız, **Büşra Aydın**, Çiğdem Berna Çetin. Bakteriyel Selülit Olarak Tedavi Edilen Wells Sendromu Olgusu. 13. Ege Dermatoloji Günleri, 9-13 Mayıs 2018
9. Alper Erkin, Emre Ozbek, **Busra Aydın**. Kaposi's Sarcoma and Human Recombinant EGF: A Coincidence or Not?. European Wound Management Association (EWMA) Conference, Sweden, 5-7 June 2019
10. **Büşra Aydın**, Bahar Sevimli Dikicier. Normal Çinko Seviyesi İle Seyreden Akrodermatitis Enteropatika Olgusu. 28. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Antalya, 24-28 Eylül, 2019.
11. **Büşra Aydın**, Bahar Sevimli Dikicier. Reiter Sendromunun Nadir Bir Tutulumu: Keratoderma Blenorajika. 28. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Antalya, 24-28 Eylül, 2019.
12. **Büşra Aydın**, Bahar Sevimli Dikicier, Fahri Yılmaz, Ebru Tezcan. Bir Merkel Hücreli Karsinom Olgusu. 28. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Antalya, 24-28 Eylül, 2019.

#### **Bilimsel Kongre, Sempozyum ve Panellerde Sunulan Sözlü Bildiriler**

1. Ömür Kocaoğlu, **Büşra Aydın**. Pyoderma Gangrenosum: Olgu Sunumu. 12. Ulusal Yara Kongresi, Antalya, 14-17 Aralık 2017.
2. Berna Solak, **Büşra Aydın**. Psöriasis Hastalarında Huzursuz Bacak Sendrom Sıklığı. 28. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Antalya, 24-28 Eylül, 2019.