T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PSÖRİAZİSLİ HASTALARDA SERUM ASPROSİN DÜZEYİNİN SERUM IL-6, IL-17 VE HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Şeyma Nur DEMİRCİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından "TTU-2025-9890" proje numarası ile desteklenmiştir.

ISPARTA – 2026

BEYAN

"*Psöriazisli Hastalarda Serum Asprosin Düzeyinin Serum IL-6, IL-17 ve Hastalık Şiddeti ile İlişkisinin Araştırılması*" adlı Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi SDÜ Tıp Fakültesi Uzmanlık Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

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

Hazırlayan

Dr. Şeyma Nur DEMİRCİ

Danışman

Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimiyle tezimin her aşamasında yol gösteren, olaylara bakışındaki sükûnet ve bilgelikle de bana çok şey katan; hekimliğin yanı sıra hayata dair duruşu, emeğe ve insana yaklaşımıyla yolumu aydınlatan, desteğini her zaman hissettiğim tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM'a;

Uzmanlık eğitimimin bir bölümünde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve deneyimini içtenlikle paylaşan, kliniğe yaklaşımındaki özen, sabır ve nezaketiyle bana örnek olan; hasta iletişiminde gösterdiği duyarlılık ve meslek etiğine verdiği önemle hekimliğin insani yönünü daha da görünür kılan hocam sayın Prof. Dr. Vahide BAYSAL AKKAYA'ya;

Uzmanlık eğitimim boyunca yalnızca teorik bilgiyle değil, klinik pratikteki yaklaşımı ve olgu yönetimindeki yol göstericiliğiyle bana ışık tutan, güncel gelişmeleri yakından takip eden, yenilikçi bakış açısıyla ufkumu açan; çalışma disiplini, üretkenliği ve mesleğine duyduğu saygıyla örnek aldığım hocam sayın Prof. Dr. İjlal ERTURAN'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve klinik deneyimiyle gelişimime katkı sağlayan, olgulara yaklaşımındaki titizlik ve hasta yönetimindeki özeniyle bana örnek olan; gerektiğinde yapıcı geri bildirimleriyle yolumu açan ve mesleki duruşumun şekillenmesinde emeği bulunan hocam sayın Prof. Dr. Selma KORKMAZ'a;

Tez çalışmam boyunca desteğini esirgemeyen, ihtiyaç duyduğum her an ulaşabildiğim ve katkılarıyla çalışmamı güçlendiren kıymetli hocalarım sayın Doç. Dr. Fevziye Burcu ŞİRİN'e ve sayın Prof. Dr. Hikmet ORHAN'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma; yoğun iş temposunda özveriyle yanımızda olan hemşirelerimize, her konuda desteklerini hissettiren sekreterlerimize ve tüm klinik personelimize;

Bu çalışmanın yürütülmesinde katkısı bulunan Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne;

Üzerimde emeği olan tüm öğretmenlerime ve hocalarıma, hekimlik yolunda yetişmemde payı bulunan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan herkese;

Beni bugünlere sevgiyle, sabırla ve büyük fedakârlıklarla taşıyan; her dönemde yanımda durarak bana güç veren, inancını ve desteğini bir an olsun eksik etmeyen kıymetli anneme ve babama;

Sonsuz minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Şeyma Nur DEMİRCİ

Isparta, 2026

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BEYAN ..... **i**
ÖNSÖZ ..... **ii**
İÇİNDEKİLER ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **ix**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **xii**
RESİMLER DİZİNİ ..... **xiii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **xiv**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Psöriazis 2
2.1.1.Tanım 2
2.1.2. Tarihçe 2
2.1.3. Epidemiyoloji 3
2.1.4. Etyoloji 3
2.1.4.1. Genetik 3
2.1.4.2. İmmünolojik Mekanizmalar 4
2.1.4.3. Epigenetik ve Gen-Çevre Etkileşimi 4
2.1.4.4. Enfeksiyonlar 5
2.1.4.4.1. Bakteriyel Enfeksiyonlar 5
2.1.4.4.2. Viral Enfeksiyonlar 5
2.1.4.4.3. Fungal Enfeksiyonlar 6
2.1.4.5. İlaçlar 6
2.1.4.6. Travma ve Koebner Fenomeni 6
2.1.4.7. Psikolojik Stres 7
2.1.4.8. Sigara ve Alkol Kullanımı 7
2.1.4.9. Obezite, Metabolik Faktörler ve Beslenme 7
2.1.4.10. Hormonal Faktörler 8
2.1.4.11. Bağırsak Mikrobiyomu 8
2.1.4.12. Komorbid Durumlar 8
2.1.5. Patogenez 9
2.1.5.1. Doğal Bağışıklık Sistemi Hücreleri 9

2.1.5.1.1. Dendritik Hücreler 9
2.1.5.1.2. Langerhans Hücreleri 9
2.1.5.1.3. Makrofajlar 9
2.1.5.1.4. Nötrofiller 10
2.1.5.1.5. Keratinositler 10
2.1.5.1.6. Natural Killer Hücreleri 11
2.1.5.1.7. Mast Hücreleri 11
2.1.5.1.8. Plateletler (Trombositler) 11
2.1.5.1.9. γδ T Hücreleri 11
2.1.5.2. Edinilmiş Bağışıklık 11
2.1.5.2.1. T Hücreleri 12
2.1.6. Klinik Özellikler 12
2.1.6.1. Plak Psöriazis 13
2.1.6.2. Guttat Psöriazis 13
2.1.6.3. Eritrodermik Psöriazis 13
2.1.6.4. Püstüler Psöriazis 14
2.1.6.4.1. Generalize Püstüler Psöriazis 14
2.1.6.4.2. Palmoplantar Püstüler Psöriazis 14
2.1.6.4.3. Akrodermatitis Continua Hallopeau (ACH) 15
2.1.6.5. Özel Bölge Tutulumları 15
2.1.6.5.1. İnverse (Intertriginöz) Psöriazis 15
2.1.6.5.2. Saçlı Deri Psöriazisi 15
2.1.6.5.3. Oral Mukoza Tutulumu 15
2.1.6.5.4. Palmoplantar Psöriazis 15
2.1.6.5.5. Tırnak Tutulumu 16
2.1.6.5.6. Psöriatik Artrit 16
2.1.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı 16
2.1.7.1. Histopatoloji 17
2.1.7.2. Laboratuvar 17
2.1.8. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi 18
2.1.9. Psöriazise Eşlik Eden Hastalıklar 18
2.1.9.1. Diabetes Mellitus 18
2.1.9.2. Hipertansiyon 19
2.1.9.3. Kardiyovasküler Hastalıklar 19

2.1.9.4. Dislipidemi 19
2.1.9.5. Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı 19
2.1.9.6. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları 20
2.1.9.7. Depresyon 20
2.1.9.8. Obezite ve Metabolik Sendrom 20
2.1.9.9. Malignite 21
2.1.9.10. Diğer Hastalıklar 21
2.1.10. Tedavi 22
2.1.10.1. Topikal Tedaviler 22
2.1.10.1.1. Topikal Steroidler 22
2.1.10.1.2. D Vitamini Analogları 23
2.1.10.1.3. Tazaroten 23
2.1.10.1.4. Kalsinörin İnhibitörleri 23
2.1.10.1.5. Keratolitikler ve Yardımcı Ajanlar 24
2.1.10.1.6. Katran ve Antralin (Dithranol) 24
2.1.10.1.7. Tapinarof Krem 24
2.1.10.1.8. Roflumilast Krem 25
2.1.10.2. Fototerapi ve Fotokemoterapi 25
2.1.10.3. Sistemik Konvansiyonel Tedaviler 26
2.1.10.3.1. Metotreksat 26
2.1.10.3.2. Asitretin 26
2.1.10.3.3. Siklosporin 26
2.1.10.3.4. Fumarik Asit Esterleri 27
2.1.10.4. Biyolojik Ajanlar 27
2.1.10.4.1. TNF-alfa İnhibitörleri 27
2.1.10.4.1.1. Adalimumab 28
2.1.10.4.1.2. Etanercept 28
2.1.10.4.1.3. İnfliksimab 28
2.1.10.4.1.4. Sertolizumab Pegol 28
2.1.10.4.2. IL12/IL23 İnhibitörleri 29
2.1.10.4.2.1. Ustekinumab 29
2.1.10.4.3. IL17 İnhibitörleri 29
2.1.10.4.3.1. Sekukinumab 29
2.1.10.4.3.2. İksekizumab 30

2.1.10.4.3.3. Brodalumab 30
2.1.10.4.3.4. Bimekizumab 30
2.1.10.4.4. IL-23 inhibitörleri 30
2.1.10.4.5. Spesolimab 31
2.1.10.5. Apremilast 31
2.1.10.6. Deucravacitinib 31
2.1.10.7. Diyet ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri 32
2.2. Asprosin 32
2.3. İnterlökin-17 ve İnterlökin-6 33
3. MATERYAL ve METOD 35
3.1. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubu Seçimi 35
3.2. Verilerin Toplanması 35
3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri 36
3.4. Kan Numunelerinin Alınması 36
3.5. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar 37
3.6. Kullanılan Kitler 37
3.7. Biyokimyasal Analizler 38
3.7.1. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Analizi 38
3.7.2 Serum Asprosin Düzeyinin Ölçümü 39
3.7.3. Serum IL-6 Düzeyinin Ölçümü 39
3.7.4. Serum IL-17 Düzeyinin Ölçümü 40
3.8. İstatistiksel Analizler 41
4. BULGULAR 42
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Fiziksel Özellikleri 42
4.2. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri ve Cinsiyete Göre Eşlik Eden Durumların Karşılaştırması 43
4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarında Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi 45
4.4. Hasta Grubunda PAŞİ'ye Göre Hastalık Süresi ve hs-CRP'nin Karşılaştırılması 48
4.5. Hasta Grubunda PAŞİ'ye göre Demografik Veriler ve Eşlik Eden Durumların Karşılaştırılması 48
4.6. Hasta Grubunda Tırnak Tutulumuna Göre Demografik Veriler ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması 50
4.7. Özel Bölge Tutulumuna Göre Demografik Veriler ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması 51

4.8. Hasta Grubunda Artrit Varlığına Göre Demografik Veriler ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması 52
4.9. Hasta ve Kontrol Gruplarında Serum Asprosin, Serum IL-17 ve Serum IL-6 Düzeylerinin Karşılaştırılması 53
4.10. Hasta Grubunda Cinsiyet, Özel Bölge Tutulumu, Sigara ve Alkol Kullanım Alışkanlığı ve Eşlik Eden Durumlara Göre Asprosin Seviyelerinin Karşılaştırılması 56
4.11. Hasta Grubunda Cinsiyet, Tutulum Yeri ve Eşlik Eden Durumlara Göre IL-17 Seviyelerinin Karşılaştırılması 57
4.12. Hasta Grubunda Cinsiyet, Tutulum Yeri ve Eşlik Eden Durumlara Göre IL-6 Seviyelerinin Karşılaştırılması 59
4.13. Hasta Grubunda Asprosin, IL-17, IL-6 ve PAŞİ Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 60
4.14. Serum Asprosin, IL-17 ve IL-6 Düzeylerinin ROC Analizi ile Değerlendirilmesi 61
4.15. Bağımsız Faktörlerin Hastalık Riskine Etkilerinin Binary Lojistik Regresyon Analizi ile İncelenmesi 62
5. TARTIŞMA 64
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 71
ÖZET 73
ABSTRACT 74
KAYNAKLAR 75

KISALTMALAR DİZİNİ

AgRP : Agouti-ilişkili peptid (Agouti-related peptide)

AHR : Aril hidrokarbon reseptörü (Aryl hydrocarbon receptor)

anti-PD-1 : Anti–Programlanmış Hücre Ölümü-1 (anti–Programmed Cell Death Protein 1)

anti-PD-L1 : Anti–Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı-1 (anti–Programmed Death-Ligand 1)

ASO : Anti-streptolizin O

BACH2 : BTB ve CNC homoloji 2 (BACH2; transkripsiyon faktörü)

BSA : Vücut Yüzey Alanı (Body Surface Area) *(dermatolojide tutulum yüzdesi için de kullanılır)*

cAMP-PKA : Siklik Adenozin Monofosfat – Protein Kinaz A yolu (cyclic AMP–Protein Kinase A pathway)

CARD14 : Kaspaz Rekrutman Domeni içeren protein 14 (Caspase Recruitment Domain-containing protein 14)

CCL20 : C-C motifli kemokin ligandı 20 (Chemokine (C-C motif) ligand 20)

CXCL1 : C-X-C motifli kemokin ligandı 1 (Chemokine (C-X-C motif) ligand 1)

CXCL8 : C-X-C motifli kemokin ligandı 8 (Chemokine (C-X-C motif) ligand 8) *(= IL-8)*

DDX58 : DExD/H-box helikaz 58 (RIG-I; Retinoic acid-inducible gene I)

DLQI : Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (Dermatology Life Quality Index)

DNA : Deoksiribonükleik asit (Deoxyribonucleic acid)

FBN1 : Fibrillin-1 geni (Fibrillin-1 / *FBN1* gene)

HBV : Hepatit B virüsü (Hepatitis B virus)

HCV : Hepatit C virüsü (Hepatitis C virus)

HIV : İnsan immün yetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virus)

HLA-C : İnsan Lökosit Antijeni-C (Human Leukocyte Antigen-C)

HPV : İnsan papilloma virüsü (Human papillomavirus)

IFN-α : İnterferon alfa (Interferon-alpha)

IL-12 : İnterlökin-12 (Interleukin-12)

IL12B : İnterlökin-12B geni (IL-12 p40 alt birimi geni)

IL-17 : İnterlökin-17 (Interleukin-17)

IL17RA : İnterlökin-17 reseptör A (Interleukin-17 receptor A)

IL-1β : İnterlökin-1 beta (Interleukin-1 beta)

IL-22 : İnterlökin-22 (Interleukin-22)

IL-23 : İnterlökin-23 (Interleukin-23)

IL23R : İnterlökin-23 reseptörü geni (Interleukin-23 receptor)

IL36RN : İnterlökin-36 reseptör antagonisti geni (IL-36 receptor antagonist gene)

IL-6 : İnterlökin-6 (Interleukin-6)

IL-8 : İnterlökin-8 (Interleukin-8) *(= CXCL8 olarak da bilinir)*

JNK : c-Jun N-terminal kinaz (c-Jun N-terminal kinase)

LL-37 : Katelisidin LL-37 (Cathelicidin LL-37)

lncRNA : Uzun kodlamayan RNA (long non-coding RNA)

LPS : Lipopolisakkarit (Lipopolysaccharide)

MAPK : Mitogenle aktive olan protein kinaz (Mitogen-Activated Protein Kinase)

mDC : Myeloid dendritik hücre (myeloid dendritic cell)

MHC : Majör Histouyumluluk Kompleksi (Major Histocompatibility Complex)

MICA/MICB : MHC Sınıf I Polipeptid-ilişkili diziler A/B (MHC class I polypeptide-related sequence A/B)

miR-146a : mikroRNA-146a

miR-155 : mikroRNA-155

miR-21 : mikroRNA-21

miR-31 : mikroRNA-31

miRNA : MikroRNA (microRNA)

MÖ : Milattan Önce

NAFLD : Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)

NB-UVB : Dar bant UVB (Narrowband UVB)

NETs : Nötrofil Ekstrasellüler Tuzakları (Neutrophil Extracellular Traps)

NF-κB : Nükleer faktör kappa B (Nuclear factor kappa-B)

NKG2D : Natural killer group 2, member D (NK grup 2 üye D; aktivatör reseptör)

NKT : Natural Killer T Hücreleri

NLRP3 : NLR ailesi pirin domeni içeren 3 (NLR family pyrin domain containing 3)

Nrf2 : Nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2)

NSAİİ : Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

PAŞİ : Psöriasis Alan ve Şiddet İndeksi (Psoriasis Area and Severity Index)

pDC : Plazmasitoid dendritik hücre (plasmacytoid dendritic cell)

PDE-4 : Fosfodiesteraz-4 (Phosphodiesterase-4)

POMC : Pro-opiomelanokortin (Pro-opiomelanocortin)

PRINS : Psoriasis-ilişkili indüklenebilir kodlamayan RNA (Psoriasis Susceptibility-Related RNA Gene Induced by Stress)

PUVA : Psoralen + UVA fotokemoterapisi (Psoralen + Ultraviolet A)

RNF114 : Ring finger protein 114 geni (RING finger protein 114)

SAPHO : Sinovit, Akne, Püstülozis, Hiperostoz, Osteit (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis)

SOCS1 : Sitokin sinyalizasyonunun baskılayıcısı 1 (Suppressor of Cytokine Signaling 1)

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS)

STAT3 : Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatorü 3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3)

Th1 : T yardımcı 1 hücresi (T helper 1 cell)

Th17 : T yardımcı 17 hücresi (T helper 17 cell)

TLR4 : Toll-benzeri reseptör 4 (Toll-like receptor 4)

TNFAIP3 : TNF alfa ile indüklenen protein 3 (A20) geni (TNF Alpha Induced Protein 3)

TNF-α : Tümör Nekroz Faktörü alfa (Tumor Necrosis Factor-alpha)

TRAF3IP2 : TRAF3 ile etkileşen protein 2 (ACT1) geni (TRAF3 Interacting Protein 2)

TYK2 : Tirozin kinaz 2 (Tyrosine kinase 2)

UV : Ultraviyole (Ultraviolet)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 4.1. Gruplara göre asprosin değerlerinin kutu grafiği..... 54
Şekil 4.2. Gruplara göre IL-17 değerlerinin kutu grafiği..... 55
Şekil 4.3. Gruplara göre IL-6 değerlerinin kutu grafiği..... 55
Şekil 4.4. Hastalığı ön görmede asprosin, IL-17 ve IL-6 için ROC Curve grafiği.... 62

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa

Resim 3.1. Human Asprosin ELİSA Kiti..... 39
Resim 3.2. Human IL-6 ELİSA Kiti..... 40
Resim 3.3. Human IL-17 ELİSA Kiti..... 41

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve fiziksel özellikleri 43

Tablo 4.2. Hasta grubunda cinsiyete göre eşlik eden durumların karşılaştırmaları... 44

Tablo 4.3. Cinsiyete göre VKİ, sigara kullanımı ve alkol kullanımının karşılaştırılması 45

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması 47

Tablo 4.5. Hasta grubunda PAŞİ değerine göre hastalık süresi ve hs- CRP değerlerinin karşılaştırılması 48

Tablo 4.6. Hasta grubunda PAŞİ'ye göre demografik veriler ve eşlik eden durumların karşılaştırılması 49

Tablo 4.7. Hasta grubunda tırnak tutulumuna göre demografik veriler ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması 51

Tablo 4.8. Hasta grubunda özel bölge tutulumuna göre demografik veriler ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması 52

Tablo 4.9. Hasta grubunda artrit varlığına göre demografik veriler ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması..... 53

Tablo 4.10. Hasta ve kontrol gruplarında asprosin, IL-17 ve IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması 54

Tablo 4.11. Hasta grubunda cinsiyet, alkol kullanımı ve eşlik eden durumlara göre asprosin değerlerinin karşılaştırılması 57

Tablo 4.12. Hasta grubu içerisinde eşlik eden durumlara göre IL-17 değerlerinin karşılaştırılması 58

Tablo 4.13. Hasta grubunda cinsiyet, tutulum yeri ve eşlik eden durumlara göre IL-6 seviyelerinin karşılaştırılması 59

Tablo 4.14. Hasta grubunda asprosin, IL-17, IL-6 ve PAŞİ arasındaki ilişkinin incelenmesi..... 61

Tablo 4.15. Hastalığı ön görmede nicel değişkenler için ROC analizi..... 61

Tablo 4.16. Bağımsız faktörlerin hastalık riskine etkilerinin Binary Lojistik Regresyon Analizi ile incelenmesi 63

1. GİRİŞ

Psöriazis, genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın prevalansı yaklaşık %2–3 oranındadır. Psöriazisli hastaların çoğunda başlangıç yaşının 20–30'lu yaşlar ile 50–60'lı yaşlar arasında olduğu bilinmektedir. Genetik yatkınlık zemininde enfeksiyonlar, bazı ilaçlar, travma, yaşam tarzı ile ilişkili faktörler hastalığın klinik seyrini etkileyebilir (1–4). Psöriazis patogenezinde doğal bağışıklık hücrelerinin başlattığı inflamatuvar yanıt, dendritik hücreler aracılığıyla T hücre yanıtını güçlendirir. Dendritik hücre kaynaklı IL-23 ile uyarılan Th17 hücreleri IL-17 üretimini artırır. IL-17 keratinositlerde kemokin ve antimikrobiyal peptidleri artırarak T-hücresi ve nötrofil göçüne neden olur (5).

Asprosin, FBN1 geninden köken alan 140 amino asitlik bir peptit hormondur. Esas kaynağı beyaz yağ dokusu olmakla birlikte pek çok dokuda daha düşük düzeylerde sentezlenebildiği ve serum başta olmak üzere çeşitli vücut sıvılarında ölçülebildiği gösterilmiştir (6–8). Karaciğerde cAMP-PKA yolu üzerinden glukoz üretimini artırdığı, hipotalamusta iştah düzenlenmesine katkı sağladığı ve iskelet kasında insülin sinyalinde bozulma ile ilişkilendirilebildiği bildirilmiştir (9–13).

Asprosinin metabolik süreçlerle ilişkisi ve psöriazisin metabolik komorbiditelerle birlikteliği değerlendirildiğinde, asprosinin psöriazisteki olası rolünün araştırılması önem taşımaktadır. Bu çalışmada psöriazisli hastalarda serum asprosin düzeylerinin IL-17 ve IL-6 ile birlikte değerlendirerek psöriazisin sistemik inflamasyon ve metabolik boyutuyla ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psöriazis

2.1.1.Tanım

Psöriazis, keratinosit proliferasyonunun hızlandığı T-hücre baskın relaps ve remisyonlarla seyreden inflamatuar bir dermatozdur (1). Epidermal döngünün kısalması ve inflamasyon psöriaziste görülen eritemli skuamlı plaklara yol açar (2). Tırnak ve eklem tutulumu, metabolik sendrom gibi bileşenlerin psöriazise eşlik etmesi psöriazisin sadece deriye sınırlı bir hastalık olmadığının göstergesidir (14). Obezite, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalık psöriazis ile birlikte görülebilir (15). Günümüzde psöriazis; genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin de etkisiyle ortaya çıkan sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilir (16).

2.1.2. Tarihçe

Psöriazis, uzun yıllar önce tanımlanmış olmasına rağmen diğer dermatolojik hastalıklarla karıştırılmıştır. Hastalığın adı ilk kez MÖ 5. yüzyılda Hipokrat metinlerinde kullanılmış olup lepra ve egzama ile aynı grupta tanımlanmıştır (17). Eski çağlarda psöriazis lepra ile klinik benzerliği nedeniyle çoğu zaman lepra olarak değerlendirilerek psöriazisli bireyler sosyal izolasyona maruz bırakılmıştır. Bu etkinin izleri günümüzde dahi devam etmektedir. Psöriazisin lepra ve egzemadan ayrı olarak tanımı Ferdinand von Hebra tarafından 1841 yılında yapılmıştır (14). Histopatoloji alanındaki gelişmelerle beraber 20.yüzyılın başlarında psöriaziste epidermal döngünün kısaldığı gösterilmiştir. 1970'li yıllardan sonra yapılan araştırmalar hastalığın sadece epidermisle sınırlı olmayıp T-hücre aracılı bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur (1). Bu tarihsel süreç göstermektedir ki psöriazis yalnızca bir deri hastalığı olarak değil, psikososyal ve sistemik etkileriyle de değerlendirilmelidir.

2.1.3. Epidemiyoloji

Psöriazis prevalansı coğrafi bölgelere göre farklılık gösterebilir. Dünya genelinde toplumları yaklaşık %2-3 oranında etkilediği bildirilmiştir (15). Hastalık ekvatora yakın bölgelerde daha az görülürken, kutuplara yakın bölgelerde daha sık görülür (3). Prevalans yaşa göre değişkenlik gösterir. Psöriazisin genellikle erken erişkinlik dönemi olan 20–30'lu yaşlar ve daha geç başlangıçlı olan 50–60'lı yaşlarda iki tepe noktası vardır (4). Hastalığın cinsiyet dağılımında kadın ve erkek oranlarında belirgin fark yoktur ancak bazı bölgelerde kadınlarda daha yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (18).

2.1.4. Etyoloji

Psöriazis etyolojisinde, genetik yatkınlık ve çevresel tetikleyiciler rol oynar. Genetik duyarlılığı bulunan bireylerde; enfeksiyonlar, ilaçlar, travmaya bağlı deri hasarı ve yaşam tarzıyla ilişkili faktörler hastalığın ortaya çıkışını ve klinik gidişini şekillendirir.

2.1.4.1. Genetik

Aile öyküsü olanlarda psöriazis gelişme riski artmıştır (2). Genetik varyantlar hastalığın ortaya çıkışını ve seyrini etkiler. MHC'nin sınıf I bölgesi içinde yer alan PSORS1 (6p21.3), psöriazisle en güçlü genetik ilişki gösteren duyarlılık lokusu olarak bildirilmektedir. Bu bölgede özellikle HLA-C*06:02 alleli en belirgin risk artışı ile ilişkilendirilir. (9). HLA sınıf 1 grubuna ait bir allel olan HLA-Cw2'ye sahip bireylerde psöriazis görülme sıklığı ve erken başlangıçlı hastalık ihtimali artar (10).

İmmün sistem yanıtını düzenleyen IL12B, IL23R, TNFAIP3, TRAF3IP2, TYK2 ve STAT3 gibi genlerdeki değişiklikler psöriazisin ortaya çıkma riskini artırır (11). CARD14 ve RNF114 gibi genlerdeki varyantlar ise keratinosit aktivasyonu ile ilişkilidir (12). Bu veriler hastalığın hem immün sistem hem de keratinositler ile ilişkili genetik mekanizmalar üzerinden geliştiğini gösterir. Aynı zamanda psöriazisli olgularda IL17RA, AHR, SOCS1, BACH2 ve DDX58 gibi immün sistemin düzenlenmesi ve inflamatuvar yanıt sürecinde rol alan genlerde varyasyonlar mevcuttur (14). Poligenik risk skorları; düşük etkili genetik varyantların toplam

etkisini değerlendiren bir sistem olup, bireylerde psöriazis yatkınlığının tahmin edilmesine katkı sağlamaktadır (19).

2.1.4.2. İmmünolojik Mekanizmalar

Psöriazis, doğal ve kazanılmış immün sistemin birlikte rol alması sonucu ortaya çıkar. Hastalığın erken evrelerinde; inflamatuvar yanıtı, antijen sunan hücrelerin aktivasyonu ve ardından T lenfositlerin farklılaşması oluşturur (1). İmmün sistemdeki aktivasyon sonucu keratinosit proliferasyonu ve proinflamatuvar mediatörlerin salınımı gerçekleşir (14).

2.1.4.3. Epigenetik ve Gen-Çevre Etkileşimi

Son yıllarda yapılan araştırmalarda psöriaziste epigenetik mekanizmaların rolü üzerinde durulmaktadır. Genetik yapıda bir değişiklik olmadan gen ekspresyonunun çevresel uyaranlarla düzenlenmesi, hastalığın seyri ve farklı klinik formları için bir açıklama olabilir. DNA metilasyonu, histon değişiklikleri, mikroRNA (miRNA) ve uzun kodlamayan RNA (lncRNA) düzeylerindeki değişikliklerin psöriazis patogenezinde rol aldığı bildirilmiştir (20).

Psöriazisli hastalarda çok sayıda miRNA'nın ekspresyon düzeyinde artış veya azalma izlenmektedir. Özellikle miR-21, miR-31, miR-146a ve miR-155 gibi miRNA'lar keratinosit proliferasyonu, inflamatuvar sitokin üretimi ve T hücre aktivasyonuna neden olur (21). miR-31'in keratinositlerde NF-κB düzeyini artırması ve bunun sonucunda IL-1β, IL-6 ve diğer proinflamatuvar mediatörlerin salgılanması, psöriaziste epidermal hiperproliferasyon gelişiminin epigenetik mekanizmalarından biridir (22). Benzer şekilde, miR-146a ekspresyonu psöriazisli bireylerde artarak TNF-α ve IL-17 ile ilişkili inflamatuvar yanıtı güçlendirir (23). miR-155, T hücre farklılaşmasını indükleyerek Th17 yanıtında artışına neden olur (24).

Epigenetik düzenlemelere lncRNA'lar da önemli bir rol oynar. Psöriazisli deride PRINS (Psoriasis Susceptibility-Related RNA Gene Induced by Stress) adlı lncRNA'nın belirgin şekilde arttığı, bu artışın epidermiste inflamasyonu artırdığı

gösterilmiştir. PRINS keratinositleri apoptotik uyaranlara karşı duyarsızlaştırarak etki eder (25).

Çevresel faktörler epigenetik mekanizmaları etkileyebilir. Enfeksiyonlar, travma, obezite, sigara kullanımı, UV maruziyeti ve psikolojik stres; miRNA profillerini ve DNA metilasyonu üzerinden inflamatuvar yanıt artışına yol açar (26).

2.1.4.4. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar, psöriazisin ortaya çıkmasında ve alevlenme dönemlerinde önemli tetikleyiciler arasında yer alır. Bakteri, virüs ve mantar türleri; immün sistem yanıtını uyararak ya da süper antijen benzeri mekanizmalarla psöriazisteki inflamasyonu güçlendirir (27).

2.1.4.4.1. Bakteriyel Enfeksiyonlar

Psöriazisle en güçlü ilişki gösteren bakteri grup A beta-hemolitik streptokok (Streptococcus pyogenes)'tur. Tonsillit, perianal streptokokal dermatit ve üst solunum yolu enfeksiyonundan 1–3 hafta sonra akut guttat psöriazis gelişebilir (28). Streptokokal antijenlere karşı gelişen T hücre yanıtının, tonsillerde deri-tropik T hücre klonlarının artışına ve deride psöriatik lezyon gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (29). Psöriazis lezyonlarında ve hastaların nazal mukozalarında Staphylococcus aureus kolonizasyonu olduğu gösterilmiştir (30). Helicobacter pylori enfeksiyonu, periodontal patojenler (özellikle Porphyromonas gingivalis) ve bazı atipik bakteriyel enfeksiyonlar ile psöriazis arasında olası ilişkiler bildirilmiştir (31).

2.1.4.4.2. Viral Enfeksiyonlar

HIV enfeksiyonu, psöriazis için viral risk faktörlerinden biridir. HIV pozitif bireylerde psöriazis daha ağır, yaygın, atipik ve tedaviye dirençli seyreder (32,33). Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu da psöriazis ile ilişkilendirilen bir diğer önemli viral etkendir. HCV taşıyıcılarında psöriazis insidansının arttığı ve interferon tedavilerinin psöriazis alevlenmelerine yol açabildiği bildirilmiştir. Hepatit B virüsü (HBV), human papillomavirus (HPV) ve bazı herpes virüslerinin de psöriazis alevlenmesine neden olduğu düşünülmektedir (30).

2.1.4.4.3. Fungal Enfeksiyonlar

Fungal enfeksiyonlar psöriazis hastalarında alevlenmelere neden olabilir. Psöriazis ile ilişkisi en çok bildirilen türler Candida ve Malassezia'dır (34,35). Candida albicans başta olmak üzere Candida türlerine bağlı enfeksiyonlar, psöriazisin tedaviye dirençli olmasına neden olur. Candida enfeksiyonlarının, lokal sitokin üretimini artırarak inflamatuvar yanıtta artışa yol açtığı düşünülmektedir (32). Malassezia türlerinin (özellikle Malassezia furfur) saçlı deri ve seboreik bölgelerde kolonizasyonu kaşıntı ve inflamasyonu artırarak psöriazis hastalarında alevlenmeye neden olur (34,35).

2.1.4.5. İlaçlar

Psöriazis birçok ilacın kullanımından sonra ortaya çıkabilir veya mevcut hastalık alevlenebilir. Psöriazisle en güçlü ilişkisi gösterilen ilaç gruplarından biri β-blokörlerdir. Propranolol ve metoprolol gibi ilaçların kullanımı sonrasında psöriazis gelişimi ya da mevcut lezyonlarda kötüleşme bildirilmiştir. Bu durumun, hücre içi cAMP düzeylerinin azalması sonucu keratinosit hiperproliferasyonu ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (36). Antimalaryal ilaçların, özellikle hidroksiklorokinin, keratinositlerde lizozomal enzimleri etkileyerek inflamatuvar süreci tetiklediği düşünülmektedir (37). Psöriazisle ilişkili diğer farmakolojik tetikleyiciler arasında ACE inhibitörleri, interferon-α, tetrasiklinler ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), lityum, kalsiyum kanal blokerleri, statinler, terbinafin ve immün kontrol noktası inhibitörleri (özellikle anti-PD-1 ve anti-PD-L1 ajanları) yer almaktadır (38,39). TNF-α inhibitörleri, psöriazis tedavisinde kullanılsa da paradoksal olarak bazı bireylerde yeni başlangıçlı psöriazise veya mevcut psöriazisin alevlenmesine yol açabilir. TNF-α baskılanmasıyla interferon-α üretiminin kompansatuvar olarak artması, bu reaksiyonun olası nedeni olarak gösterilmiştir (40).

2.1.4.6. Travma ve Koebner Fenomeni

Psöriaziste görülebilen Koebner fenomeni, travma sonrası daha önce lezyon bulunmayan deri bölgelerinde psöriatik plakların ortaya çıkmasıdır. Koebner yanıtının travmadan sonra 10 gün ile 2 ay arasında gelişebildiği bildirilmiştir (41) .

2.1.4.7. Psikolojik Stres

Psikolojik stresin, psöriazisin ortaya çıkışı ve alevlenmeleri üzerinde etkili olabileceği bildirilmektedir. Özellikle kronik stres durumunda sempatik sinir sisteminin aktivasyonu artar; bu da kortizol dengesinin bozulmasına, katekolamin salınımının yükselmesine ve immün sistem fonksiyonlarında değişikliklere yol açar (42). İnflamatuvar yanıttaki bu değişiklikler; keratinosit proliferasyonu ve epidermal bariyer bütünlüğünde bozulmaya neden olur (43). Stres yönetimi, psöriazis tedavisinde destekleyici bir yaklaşım olabilir.

2.1.4.8. Sigara ve Alkol Kullanımı

Sigara kullanımı, psöriazisin gelişimi ve hastalık şiddeti ile güçlü ilişki gösterdiği bildirilen başlıca yaşam tarzı faktörlerinden biridir. Sigara içen bireylerde psöriazis riskinin anlamlı derecede arttığı; özellikle ≥20–25 paket–yıl tüketimi olan kişilerde bu riskin daha belirgin olduğu çeşitli meta-analizlerde bildirilmiştir (44). Nikotin ve tütün dumanındaki toksik bileşenler oksidatif stresi artırarak keratinosit proliferasyonunu hızlandırmakta ve Th17 ağırlıklı inflamatuvar yanıtı güçlendirmektedir (45). Sigara kullanımı özellikle palmoplantar ve püstüler psöriazis ile yakın ilişki göstermektedir (46).

Alkol tüketimi sık olan bireylerde hastalığın daha yaygın ve dirençli seyrettiği bildirilmiştir. Alkol metabolizmasının yol açtığı reaktif oksijen türleri, keratinositlerin strese karşı yanıtını güçlendirerek inflamatuvar sitokin üretimini artırabilir. (47).

2.1.4.9. Obezite, Metabolik Faktörler ve Beslenme

Obezite psöriazisin ortaya çıkışı ve şiddetiyle ilişkili metabolik bir risk faktörüdür. Yağ dokusunun ürettiği TNF-α, IL-6, leptin ve diğer adipokinler kronik inflamasyonu artırır (48). Metabolik sendromun diğer bileşenleri olan insülin direnci, abdominal obezite ve dislipidemi de psöriazisli bireylerde daha sık görülmektedir (49).

Beslenme alışkanlıkları da psöriazis üzerinde etkili olabilmektedir. Yüksek yağ ve rafine karbonhidrat içeren diyetlerin inflamatuvar adipokinleri artırarak PAŞİ skorunu yükselttiği bildirilmiştir (50). Buna karşılık Akdeniz tipi beslenme, omega-3'den zengin diyet ve kalori kısıtlaması; IL-17 ve TNF-α düzeylerini düşürerek psöriazis aktivitesini azaltabilir (51).

2.1.4.10. Hormonal Faktörler

Hormonal değişiklikler psöriazis aktivitesini etkileyebilir. Özellikle gebelik, doğum sonrası ve menopoz gibi hormonal değişimlerin belirgin olduğu dönemlerde hastalığın seyri değişebilir (52).

2.1.4.11. Bağırsak Mikrobiyomu

Psöriazisli bireylerde bağırsak mikrobiyotasında çeşitlilik azalması ve belirli bakteri gruplarında farklılıklar (disbiyozis) olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, psöriazisli bireylerde antiinflamatuvar özellik taşıyan *Faecalibacterium prausnitzii* düzeylerinin azaldığı; *Ruminococcus* ve *Akkermansia* gibi mukozal bariyer bütünlüğünü bozan türlerin arttığı gösterilmiştir (53). Mukozal bariyerin zayıflaması, endotoksinler ve lipopolisakkarit (LPS) gibi proinflamatuvar moleküllerin dolaşıma geçişini kolaylaştırır. LPS düzeylerindeki artışın, sistemik inflamatuvar yanıtı belirginleştirdiği; dendritik hücre aktivasyonunu artırdığı ve Th17 eksenini güçlendirerek psöriazis patogenezine katkı sağlayabildiği düşünülmektedir. (54).

2.1.4.12. Komorbid Durumlar

Psöriazis yalnızca deriyle sınırlı bir hastalık olmayıp çok sayıda sistemik komorbidite psöriazise eşlik edebilir. En sık bildirilen komorbidite psöriatik artrittir. Hastaların yaklaşık %20–30'u psöriatik artritten etkilenir (55). Psöriazis, özellikle TNF-α ile IL-17/IL-23 ekseninin sistemik etkileri üzerinden kardiyometabolik hastalıklarla belirgin bir ilişki gösterir (56). Psöriazisli hastalarda aynı zamanda inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBH) daha sık görülür. Patogenezde benzer sitokinlerin rol alması nedeniyle Crohn hastalığı riskinin psöriazisli bireylerde belirgin şekilde arttığı saptanmıştır (57). Psöriazisli bireylerde non-alkolik yağlı

karaciğer hastalığı (NAFLD), metabolik sendrom, depresyon, anksiyete ve uyku bozuklukları gibi durumların da daha sık görüldüğü bildirilmiştir (56).

2.1.5. Patogenez

Psöriazisin patogenezinde, doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminin karşılıklı etkileşimi rol oynar. Doğal bağışıklık hücreleri olan dendritik hücreler, makrofajlar, nötrofiller ve keratinositler; travma, mikrobiyal ürünler veya çevresel tetikleyiciler sonucunda antimikrobiyal peptidler ve proinflamatuvar sitokinler salgılayarak inflamatuvar sürecin ilk basamağını başlatır (14). Dendritik hücreler, T lenfositleri, özellikle Th1 ve Th17 hücre alt gruplarını aktifleştirir (1). Bu sinyallere yanıt olarak keratinositlerde proliferasyon artışı olur ve psöriazisin karakteristik plakları ortaya çıkar (2).

2.1.5.1. Doğal Bağışıklık Sistemi Hücreleri

2.1.5.1.1. Dendritik Hücreler

Dendritik hücreler psöriazis gelişiminde merkezi rol oynar. Deride iki temel alt tip öne çıkar: plazmasitoid dendritik hücreler (pDC) ve myeloid dendritik hücreler (mDC). pDC'ler hücresel stres, travma veya DNA–LL37 kompleksleriyle karşılaştıklarında tip I interferon (IFN-α) üreterek inflamasyonun başlangıcında yer alır (14). Myeloid dendritik hücreler ise TNF-α, IL-12 ve IL-23 salgılayarak Th1 ve Th17 hücrelerinin aktivasyonuna katkı sağlar (1).

2.1.5.1.2. Langerhans Hücreleri

Langerhans hücreleri epidermiste yer alan antijen sunucu hücrelerdir (58). Psöriazisli hastalarda langerhans hücrelerinin T lenfositlerin aktive olmasını kolaylaştıran CD80 ve CD86 gibi kostimülatör molekülleri daha yüksek düzeyde ifade ettiği gösterilmiştir (59).

2.1.5.1.3. Makrofajlar

Makrofajlar psöriazis lezyonlarında sayıca artarak doğal ve edinilmiş bağışıklık yanıtını şekillendirir. Psöriaziste M1 tipi makrofajların baskın olduğu

gösterilmiştir; bu hücreler TNF-α, IL-1β ve IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılayarak Th1/Th17 yanıtını güçlendirir. Psöriatik plaklarda $CD68^+$ ve $CD163^+$ makrofaj yoğunluğu artar (60). Psöriazisli derideki makrofajlar nitrit oksit, reaktif oksijen türleri (ROS) ve metalloproteinazlar gibi mediatörleri salgılayarak inflamasyonun sürdürülmesine katkıda bulunur (61).

2.1.5.1.4. Nötrofiller

Nötrofiller psöriaziste inflamasyonun erken ve ilerleyen evrelerinde rol oynar. Psöriaziste Munro mikroabseleri olarak bilinen, stratum corneum içinde biriken nötrofiller hastalığın karakteristik histolojik bulgularındandır. Bu hücreler lezyon bölgelerine kemokinler aracılığıyla göç eder ve reaktif oksijen türleri (ROS), proteazlar ve antimikrobiyal peptidler salgılayarak epidermal bariyeri ve keratinosit fonksiyonlarını etkiler (62). Psöriaziste nötrofiller; DNA, histonlar ve granül proteinlerinden oluşan nötrofil ekstrasellüler tuzakları (NETs) üretir. NETs; LL-37 gibi antimikrobiyal peptidler ile kompleks oluşturarak dendritik hücre aktivasyonunu tetikler (63).

2.1.5.1.5. Keratinositler

Psöriaziste keratinositlerin hücre döngüsü 28 günden 3–5 güne düşer. Bu durum keratinositlerin inflamatuvar sinyallere aşırı duyarlı hale gelmesiyle ilişkilidir (64). Keratinositler hastalığın erken evresinde IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α ve çeşitli kemokinler (CCL20, CXCL1, CXCL8) üreterek dendritik hücre, nötrofil ve T hücre göçünü artırır (65). Psöriaziste LL-37, β-defensin-2 ve S100 proteinleri epidermiste belirgin şekilde yükselir. LL-37, DNA veya RNA ile kompleks oluşturarak plazmasitoid dendritik hücreleri (pDC) aktive eder ve tip I interferon üretimini başlatır (66). IL-17 ve IL-22'nin hedef hücreleri keratinositlerdir. Bu sitokinler keratinositlerde proliferasyonu hızlandırır, farklılaşmayı bozar ve psöriazisin histopatolojik özelliklerinden biri olan parakeratozisi oluşturur. IL-17'nin keratinositlerde Act1 aracılı sinyal yolunu aktive ederek CCL20 ve β-defensin üretimini artırdığı ve Th17 yanıtını güçlendirdiği gösterilmiştir (67). Keratinositler oksidatif stres, mekanik travma ve mikroorganizmalara yanıt olarak NLRP3 inflamazom aktivasyonuna neden olabilir. İnflamazom aktivasyonu sonucu IL-1β ve

IL-18, keratinosit proliferasyonunu ve dendritik hücre-T hücre etkileşimini artırarak Koebner fenomeninin temelini oluşturur (68).

2.1.5.1.6. Natural Killer Hücreleri

Psöriaziste Natural Killer (NK) hücreleri; IFN-γ ve TNF-α üreterek keratinosit ve dendritik hücre aktivasyonunu artırır (5). Psöriaziste epidermiste strese yanıt olarak artan MICA/MICB ekspresyonunun NK hücreleri tarafından NKG2D aracılığıyla tanınması inflamasyona katkı sağlar (69). Ayrıca doğal bağışıklık ile adaptif bağışıklık arasında köprü oluşturan, CD1d aracılığıyla lipit antijenleri tanıyan NKT hücrelerinin, lezyonlarda IL-17 ve IFN-γ üretimiyle inflamasyonu artırdığı gösterilmiştir (70).

2.1.5.1.7. Mast Hücreleri

Mast hücreleri degranülasyon sırasında histamin, triptaz, TNF-α, IL-17 ve IL-23 gibi mediatörler salgılayarak dendritik hücre ve nötrofil aktivasyonunu artırır (71).

2.1.5.1.8. Plateletler (Trombositler)

Aktive trombositler yüzeylerinde P-selectin gibi adezyon molekülleri ile T hücreleriyle agregasyon oluşturur. Bu etkileşim inflamatuar sitokinlerin taşınmasını kolaylaştırır (72).

2.1.5.1.9. γδ T Hücreleri

γδ T hücreleri doğal bağışıklık ile adaptif bağışıklık arasında yer alan lenfoid hücrelerdir. Psöriaziste özellikle IL-17 üreten dermal γδ T hücreleri hastalığın erken fazında rol oynar (73).

2.1.5.2. Edinilmiş Bağışıklık

Doğal bağışıklık hücrelerinden kaynaklanan sinyalleri takiben T lenfositlerin aktivasyonu, kronik inflamasyonun sürdürülmesinde temel mekanizmalardan birini oluşturmaktadır. (1).

2.1.5.2.1. T Hücreleri

Psöriaziste edinilmiş immün yanıt, doğal bağışıklık hücrelerinden salınan sitokinlerle başlar, ardından T hücrelerinin yanıtı ile devam eder. Deride enfeksiyon, travma veya diğer tetikleyiciler sonrasında dendritik hücreler ve makrofajlar başta olmak üzere doğal immün hücreler IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-12, IL-23 ve IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinler salgılar. IL-1β ve IL-6, naif T hücrelerinin Th17 yönünde farklılaşmasını sağlayan erken sitokinler olarak kabul edilirken; IL-12, Th1 yanıtını destekleyen temel sitokinlerden biridir. IL-23 ise yeni Th17 hücrelerinin oluşması ve mevcut Th17 yanıtının sürdürülmesi sağlar (1,74). Th17 hücreleri; IL-17A, IL-17F ve IL-22'yi üretir. IL-17, keratinositlerde Act1–TRAF6–NF-κB başta olmak üzere çeşitli sinyal yolaklarını aktive ederek CCL20, CXCL1, CXCL8 gibi kemokinlerin üretimini artırır. Bu da lezyon bölgesine diğer inflamatuar hücrelerin göçüne neden olur. IL-22 ise keratinositlerde STAT3 ve MAPK sinyal yollarını üzerinden keratinosit proliferasyonunu artırır. Th17 hücrelerinden salınan IL-21, kendi kendini destekleyen (otokrin) bir sinyal olarak Th17 yanıtını güçlendirir (2,14).

Th1 hücreleri ve $CD8^+$ T hücreleri (Tc) inflamasyonun ileri aşamalarında rol oynar. Bu sitokinler ayrıca keratinositlerde proinflamatuvar gen ekspresyonunu uyarır. Dendritik hücrelerden IL-12 ve IL-23 üretimini artırarak Th1 ve Th17 yanıtlarını da güçlendirir. IFN-γ ve TNF-α düzeylerinin, IL-17A ile birlikte, hastalık şiddetiyle ilişkili olduğuna dair klinik veriler mevcuttur (75). Keratinositler ve doğal bağışıklık hücreleri tarafından üretilen IL-36α, IL-36β ve özellikle IL-36γ; keratinositlerde IL-6, IL-8 ve CCL20 gibi mediatörlerin üretimini artırır. Buna ek olarak dendritik hücre ve T hücresi aktivasyonunu uyarır. Bu mekanizmalar aracılığıyla IL-36 ailesi, IL-23/IL-17 eksenini güçlendirerek inflamatuvar yanıtın sürdürülmesine katkıda bulunur. Özellikle püstüler psöriazis formlarında bu aksın daha belirgin olduğu gösterilmiştir (76).

2.1.6. Klinik Özellikler

Psöriazis; plak, guttat, inverse, püstüler ve eritrodermik alt tipler şeklinde görülebilir. Hastalığın klinik formu, tetikleyici faktörlere ve immün yanıta göre değişir (64).

2.1.6.1. Plak Psöriazis

Psöriazisin en yaygın klinik formu plak psöriazistir. Klinik olarak keskin sınırlı eritemli plaklar görülür. Bu plakların yüzeyi genellikle kalın, gümüşi renkli skuamlarla kaplıdır. Lezyonlar çoğunlukla ekstansör yüzeylerde, saçlı deride ve sakral bölgede simetrik olarak yerleşir. Skuamların hafifçe kazınmasıyla ortaya çıkan punktat kanamalar, Auspitz bulgusunu oluşturur (17). Mum lekesi fenomeni ise psöriatik plağın yüzeyi kazındığında skuamların mum gibi lameller halinde dökülmesidir (77).

2.1.6.2. Guttat Psöriazis

Guttat psöriazis, çoğunlukla çocukluk çağında ve genç erişkinlerde ortaya çıkar. Klinik tabloda ani başlangıçlı ve damla şeklinde eritemli skuamlı papüller ön plandadır. Hastalığın çoğu olguda üst solunum yolunun streptokok enfeksiyonunu takiben geliştiği bilinmektedir. Hastaların bir kısmında yüksek ASO titreleri saptanır. Guttat psöriazisin genetik zemininde özellikle HLA-Cw6 aleli ile güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir (1,17).

2.1.6.3. Eritrodermik Psöriazis

Eritrodermik psöriazis, vücut yüzeyinin %75–90'ını tutabilen yaygın eritem ve deskuamasyon ile seyreden, yaşamı tehdit edebilen bir formdur. Yaygın epidermal bariyer kaybı, sekonder enfeksiyonlara ve sistemik komplikasyonlara neden olabilir (78). Hastalığın kliniğinde şiddetli kaşıntı, yanma hissi, lenfadenopati, kıllarda dökülme, tırnak değişiklikleri görülebilir. Eritrodermik formun, plak psöriazisin ani alevlenmesi, sistemik kortikosteroidlerin hızlı kesilmesi, enfeksiyonlar veya ilaç tetiklenmesi sonrasında ortaya çıkabildiği bildirilmiştir (79). CARD14 gen mutasyonunda NF-κB aracılı inflamatuvar yanıtın belirgin artışı eritrodermik psöriazise neden olabilir (12). Histopatolojik olarak psöriaziste görülen değişiklikler korunmakla birlikte, deskuamasyon nedeniyle bulguların belirginliği azalabilir. Hastalığın şiddetiyle korele olarak CRP ve lökosit düzeyleri artış gösterir. Tedavi acildir ve genellikle hastaneye yatış gerektirir. Sıvı-elektrolit dengesi, enfeksiyon kontrolü ve sistemik tedaviler yönetimin temelini oluşturur. Eritrodermik psöriazisin

mortalitesi düşük olmakla birlikte, tedavinin gecikmesi komplikasyon riskini artırır (1,14).

2.1.6.4. Püstüler Psöriazis

Püstüler psöriazis, klinik olarak steril püstüllerin varlığıyla karakterizedir. Püstüler psöriazis, tüm vücudu tutabilen generalize püstüler psöriazis, palmar ve plantar yüzeylerle sınırlı lokalize püstüler psöriazis (palmoplantar püstülozis) ve parmak uçları ile tırnakları tutan, Akrodermatitis continua Hallopeau olmak üzere üç klinik formda ele alınmaktadır (80).

2.1.6.4.1. Generalize Püstüler Psöriazis

Generalize püstüler psöriazis (GPP), dört ana varyantta sınıflandırılmaktadır. Von Zumbusch tipi akut GPP; ani başlangıçlı yaygın eritem, hızla birleşen steril püstüller, yüksek ateş ve belirgin sistemik bulgularla seyreden klinik formdur. Anüler püstüler psöriazis; daha kronik seyreden, merkezden çevreye doğru genişleyen, anüler veya serpiginöz eritemli plaklar üzerinde püstüller ile karakterizedir. Lokalize GPP'de püstüller bazı bölgelerde sınırlı olup palmoplantar püstülozdan farklı olarak GPP spektrumunda değerlendirilir. Ekzantematik GPP ise püstüllerin gövde ve ekstremitelere hızla yayılmasıyla ortaya çıkan, Von Zumbusch tipinden farklı olarak daha hafif sistemik bulgular gösteren varyanttır (81,82). GPP'nin otoinflamatuvar özellik gösteren genetik alt tipleri de tanımlanmıştır. DITRA (Deficiency of IL-36 Receptor Antagonist), IL36RN genindeki mutasyonlar sonucu kontrolsüz IL-36 üretimi nedeniyle erken yaşta başlayan, ağır ve tekrarlayıcı GPP atakları ile seyreder. DIRA (Deficiency of IL-1 Receptor Antagonist) ise IL1RN genindeki mutasyonlara bağlı olarak psöriazisi taklit eden yaygın steril püstüller ile birliktedir (83,84).

2.1.6.4.2. Palmoplantar Püstüler Psöriazis

Palmoplantar püstüler psöriazis, avuç içi ve ayak tabanlarında steril püstüllerle seyreder. PPPP'nin SAPHO sendromu ile birlikte görülebilmesi, hastalığın kemik ve eklem tutulumuyla ilişkili otoinflamatuvar spektrumun parçası olabileceğini düşündürmektedir (81).

2.1.6.4.3. Akrodermatitis Continua Hallopeau (ACH)

Akrodermatitis Continua Hallopeau, çoğunlukla parmak uçlarında başlayan, kronik seyirli, dirençli ve ağrılı steril püstüllerle karakterizedir. Hastalık tırnak matriksini etkileyerek distrofiler, onikoliz ve tırnak kaybına neden olabilir. ACH'ın tedaviye yanıtı diğer püstüler formlara göre daha zayıftır (81).

2.1.6.5. Özel Bölge Tutulumları

2.1.6.5.1. İnverse (Intertriginöz) Psöriazis

İnverse psöriazis, intertriginöz bölgelerde parlak eritemin ön planda olduğu ve belirgin skuamların bulunmadığı psöriazis alt tipidir. Kandidiyazis gibi enfeksiyonlarla karışabilir. İnverse psöriazisli hastalarda obezite, diyabet ve mekanik travmaya bağlı irritasyon tetikleyici rol oynar (2,85).

2.1.6.5.2. Saçlı Deri Psöriazisi

Saçlı deri psöriazisi, iyi sınırlı, eritemli ve kalın skuamlarla kaplı plaklarla seyreden, psöriazisin en sık görülen özel bölge tutulumlarından biridir. Lezyonlar saçlı deri çizgisini aşarak alın, şakak bölgesi, ense ve kulak çevresinde görülebilir. Şiddetli olgularda yoğun inflamasyon, kaşıma ve mekanik travma sonucu geçici alopesi gelişebilir. Saç folikülleri destrüksiyona uğramadığı için skarlı alopesi gelişimi beklenmez. Bu görünür bölge tutulumları hastaların yaşam kalitesini belirgin ölçüde etkiler (86).

2.1.6.5.3. Oral Mukoza Tutulumu

Psöriaziste oral mukoza tutulumu nadir görülür. Püstüler psöriazisin ağır formlarında ve Akrodermatitis Continua Hallopeau (ACH) olgularında coğrafik dil, fissürlü dil veya eritemli yamalar şeklinde bildirilen lezyonlar mevcuttur (87).

2.1.6.5.4. Palmoplantar Psöriazis

Palmoplantar psöriazis, avuç içi ve ayak tabanında yerleşen, ağrı, fissürleşme ve fonksiyon kaybına yol açabilen bir psöriazis alt tipidir. Bu bölgelerde stratum

korneum tabakasının kalın olması nedeniyle tedavi ajanlarının cilde penetrasyonu azalır. Lezyonların günlük yaşam aktivitelerini doğrudan etkilemesi, hastalık alanı küçük olsa dahi yaşam kalitesinde belirgin bozulmaya neden olur (86).

2.1.6.5.5. Tırnak Tutulumu

Tırnak psöriazisi; pitting, lökonişi, yağ damlası (oil drop) ya da somon lekesi (salmon patch) görünümünde sarımsı-turuncu diskolorasyon, onikoliz, subungual hiperkeratoz ve splinter hemorajiler ile karakterize bir klinik bulgudur. Psöriazisli hastalarda tırnak tutulumu prevalansının yaklaşık %47,4 ile %78,3 arasında değiştiği bildirilmektedir. Hastalık süresi ve şiddeti arttıkça tırnak tutulumu görülme olasılığı da artar. Bu nedenle tırnak lezyonlarının sistemik hastalık yükü ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Tırnağın distal falanks ekstansör tendonu ve entezis yapısına anatomik yakınlığı nedeniyle, tırnak tutulumu subklinik entezit ve psöriatik artrit için bir belirteç olarak kabul edilir (88).

2.1.6.5.6. Psöriatik Artrit

Psöriatik artrit, psöriazisli hastaların yaklaşık %10–30'unda bildirilen seronegatif inflamatuvar artrittir. Moll–Wright sınıflamasına göre beş temel klinik form tanımlanmıştır: distal interfalangeal eklem baskın artrit, asimetrik oligoartrit, romatoid artriti taklit eden simetrik poliartrit, aksiyal tutulumla seyreden spondilit formu ve nadir görülen, ağır destrüktif eklem yıkımıyla karakterize artritis mutilans. Psöriatik artritte periferik eklem tutulumu ile birlikte entezit, daktilit ve sakroiliak eklem tutulumu görülebilir. Sinovit ve entezit sonucunda eklem aralığında daralma, erozyon, yeni kemik oluşumu ve deformiteler gelişebilir. Bu hasarın kalıcı olduğu kabul edilmektedir (89).

2.1.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Psöriazis tanısı genellikle klinik muayene ile konur. En karakteristik bulgular, ekstansör yüzeylerde görülen eritemli zemin üzerinde gümüşi skuam içeren, iyi sınırlı plaklardır. Hastaların muayenesinde ayrıca tırnak değişiklikleri, saçlı deri veya fleksural alan tutulumları dikkatle değerlendirilmelidir. Lezyon yüzeyindeki skuamlar kazındığında mum lekesi fenomeni olarak tanımlanan görünüm ortaya

çıkabilir; skuamların kaldırılmasını takiben noktasal kanamalar izlenmesi ise Auspitz bulgusu olarak değerlendirilir. Ayrıca travma, sürtünme veya irritasyon sonrası yeni lezyon gelişimi ile karakterize Koebner fenomeni de psöriazisin klinik özellikleri arasında yer alır (17,77). Klinik görünüm tipik olmadığında ve başka dermatozlar ile ayırıcı tanı yapılması gerektiğinde biyopsi ile histopatolojik inceleme yapılması önerilir. Ayrıca, hastanın öyküsünde lezyonların süresi, alevlenme remisyon paterni, tetikleyiciler, aile öyküsü gibi bilgiler sorgulanmalıdır (79). Klinik olarak benzer papüloskuamöz döküntülerle seyreden seboreik dermatit, atopik dermatit, liken planus, tinea corporis, pityriasis rosea ve kutanöz T-hücreli lenfoma psöriazisin başlıca ayırıcı tanıları arasında yer alır (2).

2.1.7.1. Histopatoloji

Psöriazisin histopatolojik yapısı, lezyonun evresine bağlı olarak değişir. Erken dönem lezyonlarda, dermal papillalarda kapiller dilatasyon, perivasküler lenfositik infiltrasyon ve epidermise nötrofil göçü görülür. Stratum granülozum incelir veya kaybolur. Stratum korneum tabakasında nötrofil birikimi Munro mikroabseleri olarak adlandırılır. Epidermal spongioz alanlarında nötrofil kümelenmesi, Kogoj'un spongiform püstülleri olarak izlenir. Kronik lezyonlarda ise rete çıkıntıları simetrik olarak uzar ve suprapapiller epidermis incelir. Stratum korneumda parakeratoz izlenirken, granüler tabaka çoğu alanda kaybolur. Dermal papillaların tepe noktalarında dilate kapiller belirginleşir (90).

2.1.7.2. Laboratuvar

Psöriazis için tanıya özgü bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Laboratuvar testleri sistemik inflamasyonun derecesini ve eşlik eden metabolik komorbiditeleri ortaya koymak amacıyla yapılmaktadır. Psöriazisli hastalarda eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde yükselme görülebilir. Son yıllarda adipokin düzeyleri ve çeşitli sitokin panelleri gibi biyobelirteçler araştırılsa da klinik pratikte kullanılmamaktadır (48,91,92).

2.1.8. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi

Psöriazisli hastalarda hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için çeşitli skorlamalar kullanılır. Klinik şiddet değerlendirmesinde en yaygın kullanılan ölçek Psoriasis Area and Severity Index (PAŞİ) olup, baş–boyun, üst ekstremite, gövde ve alt ekstremite bölgelerinde eritem, infiltrasyon ve skuamlanma derecesini, her bir bölgedeki tutulan vücut yüzey alanı ile birleştirerek 0–72 arasında toplam bir skor üretir. Bu ölçek ilk olarak Fredriksson ve Pettersson tarafından şiddetli psöriazis hastalarında sistemik retinoid tedavisinin etkinliğini izlemek amacıyla tanımlanmıştır (93). Klinik pratikte daha basit bir ölçüt olarak Body Surface Area (BSA) ile yalnızca tutulan vücut yüzdesi hesaplanmakta, hafif hastalık için <%3, orta için %3–10, ağır psöriazis için >%10 tutulum yüzdeleri kullanılmaktadır (94). Hastalık şiddetinin yalnızca lezyonların yaygınlığı ve morfolojisi ile değil, aynı zamanda yaşam kalitesi üzerindeki etkisiyle de değerlendirilmesi gerektiği giderek daha fazla vurgulanmaktadır. Bu amaçla dermatolojiye özgü ilk yaşam kalitesi ölçeklerinden biri olan Dermatology Life Quality Index (DYKİ), Finlay ve Khan tarafından geliştirilmiştir. 10 maddelik bir anket olup psöriazis dahil pek çok deri hastalığının hastanın günlük yaşamına yansıyan yükünü ölçmektedir (95). PAŞİ, BSA ve DYKİ ile birlikte kullanılarak hastalığın klinik ve psikososyal etkilerini bütüncül olarak yansıtan değerlendirmeler yapılabilir.

2.1.9. Psöriazise Eşlik Eden Hastalıklar

Meta-analizler ve klinik çalışmalarda, psöriazisli bireylerde metabolik sendrom, obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyometabolik bozuklukların sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Psöriazise eşlik eden inflamatuvar artrit, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları, psikiyatrik bozukluklar gibi sistemik ve psikososyal komorbiditeler de sık bildirilmektedir (56,92).

2.1.9.1. Diabetes Mellitus

Psöriazis hastalarında IL-6, TNF-α ve IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artmış düzeyleri, hepatik glukoneogenezi artırabilir ve periferik dokularda insülin

sinyal iletimini bozabilir. Bu mekanizmalar sonucunda Tip 2 diyabet gelişimine yatkınlığın arttığı düşünülmektedir. (48,96).

2.1.9.2. Hipertansiyon

Psöriazisli bireylerde hipertansiyon gelişme riskinin arttığını gösteren geniş örneklemli çalışmalar bulunmaktadır. Bu birlikteliğin, psöriaziste görülen kronik sistemik inflamasyonun damar endotelinde neden olduğu değişiklikler, proinflamatuvar sitokinlerin vasküler yapılar üzerindeki etkileri ve metabolik bozuklukların hemodinamik yükü artırmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (92).

2.1.9.3. Kardiyovasküler Hastalıklar

Psöriazisli hastalarda, miyokard enfarktüsü, inme ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinin psöriazisi olmayan popülasyona göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Kronik sistemik inflamasyon ve TNF-α, IL-17, IL-23 ekseninin aktive olması sonucunda endotelyal disfonksiyon, oksidatif stres artışı ve damar duvarında aterosklerotik plak oluşumunun artması temel mekanizmalar arasında yer almaktadır (97).

2.1.9.4. Dislipidemi

Psöriazisli hastalarda lipid metabolizmasındaki bozulma, hastalığa eşlik eden kardiyovasküler riskin temel nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (98). IL-6, TNF-α, IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinler karaciğerde lipid metabolizmasını değiştirir. VLDL ve trigliserid sentezi artar, HDL yapısı ve fonksiyonu bozulur. Buna paralel olarak apoA1 düzeylerinde azalma, apoB ve non-HDL kolesterol düzeylerinde artış izlenir (97).

2.1.9.5. Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Psöriazisli hastalarda non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), sık izlenen bir komorbiditedir (99). Psöriazis ile NAFLD/NASH birlikteliği, obeziteye eşlik eden insülin direnci, adipokin dengesizliği ve IL-17/IL-23 eksenindeki kronik inflamasyona bağlanmıştır (100).

2.1.9.6. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

Psöriazis ve inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda, özellikle Crohn hastalığı ve ülseratif kolit prevalansının psöriazisli bireylerde genel popülasyona göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu birliktelik, ortak genetik duyarlılık lokusları (özellikle 6p21 bölgesi, IL23R ve IL12B genleri), IL-23/Th17 eksenindeki immün yanıt, mukozal bariyer ve mikrobiyota kompozisyonundaki benzer bozulmalara bağlanmıştır. Psöriazisli hastalarda yeni gelişen diyare, karın ağrısı, kilo kaybı, rektal kanama gibi semptomların varlığında İBH açısından dikkatli değerlendirme yapılması ve gerektiğinde gastroenteroloji konsültasyonu istenmesi önerilmektedir (101,102).

2.1.9.7. Depresyon

Psöriazisli hastalarda depresyon gelişiminde hem biyolojik hem de psikososyal mekanizmalar rol oynamaktadır. Kronik sistemik inflamasyonun etkisiyle artan sitokin düzeylerinin santral sinir sistemi üzerinde nöroinflamasyona, nörotransmitter dengesinde bozulmaya ve buna bağlı duygu durum değişikliklerine zemin hazırlayabileceği öne sürülmektedir. Deri lezyonlarının görünür bölgelerde olması, kaşıntı, ağrı, beden algısında bozulma ve işlevsellik kaybı gibi faktörler; hastalarda utanç, sosyal çekilme, anksiyete ve depresif semptomların ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır (103,104).

2.1.9.8. Obezite ve Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom; abdominal obezite, arteriyel hipertansiyon, açlık glukozunda bozulma veya tip 2 diyabet, hipertrigliseridemi ve düşük HDL-kolesterol birlikteliği ile karakterize bir klinik tablodur. Psöriazis ile metabolik sendrom ilişkisini inceleyen derlemelerde metabolik sendromun, psöriazisli bireylerde sıklığının sağlıklı kontrollere göre belirgin ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu risk artışı özellikle abdominal obezitesi ve yüksek VKİ'si olan hastalarda daha belirgindir. Visseral yağ dokusundan salınan TNF-α, IL-6, leptin ve adiponektin gibi adipokinlerin düzeylerindeki değişiklikler, psöriatik derideki inflamasyonu güçlendirir. Bu ortak inflamatuvar ve metabolik zemin "psoriatic march" olarak tanımlanır. Kronik sistemik inflamasyonun adipokin dengesizliği ve insülin direnci

üzerinden endotel disfonksiyonu, ateroskleroz ve kardiyometabolik olaylara, eş zamanlı olarak da psöriazis plaklarının persistanlığı ve şiddetinde artışa yol açtığı kabul edilmektedir (49,105).

2.1.9.9. Malignite

Psöriazis ve malignite arasındaki ilişki, hastalıkta görülen kronik sistemik inflamasyon ve tedavide kullanılan immünsüpresif ajanlar nedeniyle uzun süredir tartışılan bir konudur. Malignite riskindeki artışın; kronik inflamasyonla ilişkili oksidatif stres, DNA hasarı, sigara ve alkol kullanımının daha sık olması gibi yaşam tarzı faktörleri ile PUVA, siklosporin ve uzun süreli metotreksat tedavisine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda yürütülen gözlemsel çalışmalar ve alt grup analizleri, IL-17/IL-23 inhibitörleri ve diğer biyolojik ajanlarla tedavinin, geleneksel sistemik tedavilere kıyasla genel malignite riskinde anlamlı artışa yol açmadığı bildirilmiştir (106,107).

2.1.9.10. Diğer Hastalıklar

Psöriazisli hastalarda kardiyometabolik komorbiditelere ek olarak bazı sistemik hastalıkların da daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir. Yapılan meta-analizlerde, psöriazisli bireylerde serebrovasküler olay riskinin psöriazisi olmayan popülasyona göre hafif–orta düzeyde artmış olduğu ve bu artışın hastalık şiddeti ile paralel seyrettiği gösterilmiştir (108). Psöriaziste, özellikle psöriatik artrit varlığında üveit gelişme olasılığının da anlamlı biçimde yükseldiği bildirilmiş olup bu ilişki IL-17, IL-6, TNF alfa gibi ortak sitokinlerin patogenezde rol almasına bağlanmıştır (109). Hiperürisemi ve gut artriti açısından yapılan meta-analizlerde, psöriaziste serum ürik asit düzeylerinin daha yüksek olduğu ve gut sıklığının kontrol gruplarına göre arttığı saptanmış; bu bulgular, ortak genetik HLA alellerinin bulunması ve kronik inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir (110). Psöriazisli hastalarda yapılan meta-analizlerde obstrüktif uyku apnesi riskinde anlamlı artış bildirilmiş olup bu artışın obezite ve metabolik sendrom gibi ortak risk faktörleri ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (111).

2.1.10. Tedavi

Psöriazis alevlenme ve remisyonlarla seyreden, çoğu hastada uzun dönem tedavi ve izlem gerektiren kronik bir hastalıktır. Tedavi belirlenirken hastalığın şiddeti, tutulum yüzdesi, eşlik eden sistemik hastalıklar ve hastanın sağlık hizmetlerine erişimi birlikte dikkate alınır. Klinik pratikte hastalar, lezyonların şiddeti, etkilenen vücut yüzeyi oranı ve yaşam kalitesine olan etkileri temel alınarak hafif ve orta-ağır psöriazis olarak iki grupta değerlendirilir. Hafif ve sınırlı olgularda topikal glukokortikoidler ve D vitamini analogları, gerektiğinde fototerapi ile kombine edilerek etkili bir tedavi uygulanabilir. Orta-ağır psöriazisli hastalarda çoğu zaman sistemik tedavilere ihtiyaç duyulur. Psöriatik artrit gibi eşlik eden hastalıkların varlığı, sistemik tedavi seçimini doğrudan etkileyen önemli bir faktördür. Üst solunum yolu enfeksiyonlarıyla ilişkili olduğu düşünülen olgularda, tonsillektominin hastalık üzerine olumlu etkileri olabileceğini gösteren olgu bildirimleri mevcut olup, tonsillektomi için genel bir tedavi önerisi yapmaya yetecek düzeyde kanıt bulunmadığını vurgulanmaktadır (79).

2.1.10.1. Topikal Tedaviler

Topikal tedaviler, özellikle hafif ve sınırlı psöriazis olgularında hastalığın ilk basamak tedavi seçeneğini oluşturur. Lezyonların lokalizasyonu, yaygınlığı ve klinik şiddetine göre seçilen topikal ajanlar, sistemik yan etki riskinin görece düşük olması ve kolay uygulanabilirlikleri nedeniyle monoterapi ve kombinasyon olarak kullanılabilmektedir.

2.1.10.1.1. Topikal Steroidler

Topikal kortikosteroidler, psöriazis tedavisinde uzun yıllardır kullanılan ve hafif–orta şiddette hastalığı olan olgularda ilk basamak olarak tercih edilen ajanlardır. Antiinflamatuvar, immünsüpresif ve antiproliferatif etkileriyle eritem, infiltrasyon ve skuamlanmayı azaltırlar. Farklı potenslerde ve formülasyonlarda (krem, pomad, losyon, çözelti, köpük, sprey) bulunmaları, lezyon lokalizasyonuna göre kullanım kolaylığı sağlar. Yüz ve intertriginöz bölgelerde düşük potent steroidler, kalın plakların bulunduğu dirsek, diz ve saçlı deri gibi bölgelerde orta–yüksek potent steroidler tercih edilir. Uzun süreli ve kontrolsüz kullanımda cilt

atrofisi, telenjiektazi, stria ve sistemik emilime bağlı yan etkiler ortaya çıkabilir (112).

2.1.10.1.2. D Vitamini Analogları

D vitamini analogları, hafif ve orta şiddet plak psöriaziste, topikal kortikosteroidlere alternatif olarak veya kombinasyon halinde kullanılan ajanlardır. Calcipotriol (calcipotriene), calcitriol ve tacalcitol; keratinosit proliferasyonunu baskılayarak eritem ve skuamlanmanın gerilemesini sağlar. Menter ve arkadaşlarının topikal tedavi kılavuzunda, D vitamini analoglarının hafif–orta şiddette psöriazisli olgularda özellikle betametazon dipropionat ile kombinasyon preparatlarının (merhem, jel, köpük) etkinlik ve hasta memnuniyeti açısından tek başına steroid veya tek başına D vitamini analoğuna üstün olduğu belirtilmiştir (112).

2.1.10.1.3. Tazaroten

Tazaroten, psöriazis tedavisinde kullanılan reseptör-selektif bir topikal retinoidtir. Keratinositlerde retinoik asit reseptör β ve γ alt tiplerine bağlanarak proliferasyonu azaltır, diferansiyasyonu düzenler ve inflamatuvar yanıtı baskılar (112). Klinik çalışmalarda, %0,05 ve %0,1 tazaroten krem/jel formlarının günde bir kez uygulanmasının plak psöriaziste taşıyıcı krem/jele üstün olduğu gösterilmiştir (113). Monoterapi olarak kullanıldığında etkinliğin yavaş başlaması ve irritan olması nedeniyle, tazarotenin orta–yüksek potent bir topikal kortikosteroid ile kombinasyon olarak kullanılması önerilmiştir. Gebelik kategorisi X olduğundan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanımında dikkatli olunmalıdır (112).

2.1.10.1.4. Kalsinörin İnhibitörleri

Topikal kalsinörin inhibitörleri (takrolimus ve pimekrolimus), psöriazis tedavisinde yüz, intertriginöz ve genital bölgeler gibi hassas deri alanlarında, kortikosteroidlere alternatif veya kombine olarak kullanılmaktadır. Kalsinörin fosfataz enzimini inhibe ederek T-hücre aktivasyonunu ve proinflamatuvar sitokin salınımını baskılar (112). Yüz ve intertriginöz bölgelerde psöriazisi olan hastalarda yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada; 0,1% takrolimus merheminin sekiz haftalık tedavi sonunda hastaların yaklaşık %65'inde lezyonları

“tamamen temiz” veya “neredeyse temiz” düzeyine getirdiği, buna karşın taşıyıcı grubunda bu oranın %31 civarında olduğu bildirilmiştir (114). Uygulama alanında yanma ve hassasiyet sık görülen geçici yan etkilerdir.

2.1.10.1.5. Keratolitikler ve Yardımcı Ajanlar

Keratolitik ajanlar, kalın skuamlı plakların bulunduğu psöriazis olgularında, diğer topikal tedavilerin etkinliğini artırmak amacıyla kullanılabilir. En sık kullanılan keratolitik, stratum korneumda korneositler arası bağlantıları zayıflatarak skuamları uzaklaştıran salisilik asit olup, %2–10 oranlarında merhem, krem veya losyon formunda, topikal kortikosteroidler ya da D vitamini analogları ile kombine olarak uygulanmaktadır. Üre içeren preparatlar keratolitik ve nemlendirici özellikleri sayesinde, kuruluk ve hafif skuamlanmanın eşlik ettiği olgularda bariyer bütünlüğünü desteklemek için kullanılan ajanlar arasında yer alır (112).

2.1.10.1.6. Katran ve Antralin (Dithranol)

Katran ve antralin (dithranol), psöriazis tedavisinde kullanılan en eski topikal ajanlar arasında yer alır. Günümüzde ise genellikle seçilmiş ve dirençli olgularda ya da fototerapi protokolleri ile kombinasyon halinde kullanılır. Antralin; keratinosit proliferasyonunu ve inflamasyonu baskılar. Klasik uygulamada, kalın plaklara düşük konsantrasyonlarda sürülüp belirli bir sürenin ardından yıkanmakta, böylece irritasyon ve boyanma gibi yan etkiler azaltılmaya çalışılmaktadır. Katran (özellikle kömür katranı) ise monoterapi olarak kullanıldığında lezyonları geriletebilir ancak güncel uygulamalarda daha çok UVB fototerapi ile kombine edildiği Goeckerman veya benzeri rejimlerde yer almaktadır. Randomize çalışmalarda katranın, plaseboya üstün ve kalsipotriol ile benzer etkinlikte olduğu bildirilmiştir. Katranın koku, kirlenme, folikülit ve fototoksisite gibi yan etkiler nedeniyle tedavide rutin kullanımı sınırlıdır (115).

2.1.10.1.7. Tapinarof Krem

Tapinarof, aril hidrokarbon reseptörünü (AhR) hedefleyen, steroid içermeyen yeni bir topikal ajandır. AhR üzerinden Th17/Th22 yanıtını baskılayarak, IL-17A, IL-17F ve IL-22 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azaltır. Erişkin plak

psöriazisli hastalarda yürütülen PSOARING 1 ve 2 faz III çalışmaları, 12. haftada "temiz/neredeyse temiz" klinik yanıtının tapinarof için yaklaşık %35–40, taşıyıcıda ise %6 civarında olduğunu göstermiştir. Uzun dönem PSOARING 3 çalışmasında, bir yıllık izlem sonunda hastaların bir kısmında tam temizlenmenin sürdüğü ve tedavi kesildikten sonra da aylar süren remisyon dönemleri gözlendiği rapor edilmiştir (116).

2.1.10.1.8. Roflumilast Krem

Roflumilast, fosfodiesteraz tip 4 (PDE-4) enzimini inhibe eder. %0,3 krem formu, günde bir kez uygulama ile 12 yaş ve üzeri hastalarda plak tip psöriazisin tedavisi için onay almıştır. PDE-4 inhibisyonu sonucunda TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-12, IL-17 ve IL-23 gibi psöriazis patogenezinde rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu baskılanır. Roflumilast %0,3 krem ile yürütülen çift kör, faz III DERMIS-1 ve DERMIS-2 çalışmalarında, 8. haftada klinik yanıt oranlarının taşıyıcıya kıyasla anlamlı biçimde yüksek olduğu ve intertriginöz alanlar da dâhil olmak üzere plak psöriaziste etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. En sık bildirilen yan etkilerin yanma, batma hissi, baş ağrısı ve diyare olduğu belirtilmiştir (116).

2.1.10.2. Fototerapi ve Fotokemoterapi

Fototerapi, orta–ağır ve yaygın plak psöriazis olgularında, topikal tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda tedavi seçenekleri arasında yer alır. Klinik pratikte sıklıkla dar bant UVB (NB-UVB, 311 nm), geniş bant UVB (BB-UVB) ve psoralen-UVA fotokemoterapisi (PUVA) kullanılmaktır. Fototerapinin psöriazis lezyonlarında; Th1 ve Th17 yanıtını inhibe ettiği, Langerhans hücre sayısını azalttığı, proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu baskıladığı bildirilmiştir. Fotokemoterapi (PUVA), 320–400 nm dalga boyundaki UVA ışığının, psoralen ile birlikte kullanıldığı bir yöntemdir. Psoralen sistemik (oral), banyo ya da topikal yolla verildikten sonra UVA ile ışınlama gerçekleştirilir. Psoralen, UVA ile aktive olduktan sonra DNA ile kovalent bağlanarak keratinositlerin hiperproliferasyonunu baskılar. PUVA seansı 200'ün üzerinde olan hastalarda keratinosit kaynaklı deri kanseri (özellikle skuamöz hücreli karsinom) riskinin belirgin arttığı, buna karşın NB-UVB için benzer bir riskin olmadığı vurgulanmaktadır (117).

2.1.10.3. Sistemik Konvansiyonel Tedaviler

2.1.10.3.1. Metotreksat

Metotreksat, uzun yıllardır psöriazis tedavisinde kullanılan bir folik asit analoğudur. Dihidrofolat redüktazı kompetitif olarak inhibe ederek timidin ve pürin biyosentezini baskılar. Yapılan çalışmalar psöriaziste kullanılan düşük haftalık dozlarda epidermal hücreler üzerindeki etkisinin sınırlı olduğunu, lenfoid dokuda proliferasyonun ve immün yanıtın inhibisyonunun ise belirgin olduğunu göstermiştir. Klinik uygulamada genellikle haftalık 7,5–10 mg'lık dozlarla başlanır. Hastalığın yanıtına göre haftada en fazla 25 mg'a kadar yükseltilebilir. En sık görülen yan etkiler bulantı, lökopeni ve serum karaciğer transaminazlarında yükselmedir. Teratojenitesi ve toksisitelerine rağmen düşük maliyetli, sık kullanılan bir birinci basamak sistemik tedavidir. Karaciğer fonksiyon testleri ve tam kan sayımı izlemi, güvenli kullanımı açısından önemli kabul edilir. Psöriazis için randomize kontrollü büyük ölçekli çalışmalar kısıtlı olup mevcut kılavuzlar, uzman görüşü temelli uygulamalara göre oluşturulmuştur (79,112)

2.1.10.3.2. Asitretin

Oral retinoidler, psöriazis tedavisinde kullanılan A vitamini türevleridir. Epidermal proliferasyonu ve keratinosit farklılaşmasını düzenleyen, immünmodülatör ve antiinflamatuvar ajanlardır. Psöriazisin tedavisinde ilk kullanılan retinoid etretinat olup günümüzde aktif metaboliti olan asitretin kullanılmaktadır. Retinoid–UV kombinasyon rejimleri, klinik yanıt oranlarını artırır. Asitretinin en önemli güvenlik sorunu teratojenitesidir. Bu nedenle doğurganlık çağındaki kadın hastalarda dikkatli kullanılması önerilir. En sık bildirilen yan etkiler mukokutanöz yan etkiler ve hiperlipidemidir. Hastalarda aralıklı olarak lipid profili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, gebelik testi gibi tetkiklerin yapılması önerilir (79,112).

2.1.10.3.3. Siklosporin

Siklosporin (CSA), T lenfosit aktivasyonunu baskılayıcı etkisi ile psöriazis tedavisinde kullanılan ajanlardan biridir. Etkisinin hızlı ortaya çıkması nedeniyle

şiddetli, yaygın, ani alevlenen olgularda siklosporin önemli bir seçenektir. Tedavi süresi uzadıkça nefrotoksisite riski anlamlı biçimde artar. Geri dönüşümsüz böbrek hasarı gelişebileceği için ilacın kısa süreli ve aralıklı kullanımı önerilmektedir. Siklosporin dozlamasında genellikle 2,5–3 mg/kg/gün ile başlanmakta ve klinik yanıta göre 4–5 mg/kg/gün düzeyine kadar çıkılabilmektedir. İlacın günün aynı saatlerinde ve tercihen yemekle birlikte alınması önerilir (78).

2.1.10.3.4. Fumarik Asit Esterleri

Fumarik asit esterleri (özellikle dimetil fumarat içeren preparatlar), bazı Avrupa ülkelerinde orta–ağır plak psöriazis tedavisinde yıllardır kullanılan immünmodülatör ajanlardır. Dimetil fumaratın Nrf2 yolunu aktive ederek oksidatif stresi azalttığı, T lenfosit fonksiyonunu ve proinflamatuvar sitokin yanıtını baskıladığı bildirilmiştir. En sık yan etkileri flushing, diyare ve bulantı gibi gastrointestinal yakınmalar ile lenfopenidir (118).

2.1.10.4. Biyolojik Ajanlar

Biyolojik tedaviler, psöriazisin patogenezinde temel rol oynayan immün yolakları hedefe yönelik olarak baskılayan ajanlardır. Psöriazis tedavisinde konvansiyonel sistemik ve topikal tedavilere yanıtsızlık durumunda, şiddetli hastalık varlığında ve özel bölge tutulumunda kullanımları önerilir.

2.1.10.4.1. TNF-alfa İnhibitörleri

Tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörleri, psöriazis patogenezinde merkezi rol oynayan TNF-α'yı hedefleyen biyolojik ajanlardır. Bu grupta etanersept, infliksimab, adalimumab ve sertolizumab pegol gibi ajanlar yer almaktadır. Bu ilaçlar, TNF-α'yı bağlayarak TNF reseptörleri üzerinden iletilen proinflamatuvar sinyalleri baskılar. Klinik pratikte orta–ağır plak psöriazis ve psöriatik artritli hastalarda, geleneksel sistemik tedavilere yanıtın yetersiz olduğu veya kontrendike olduğu durumlarda seçenekler arasında değerlendirilir (119).

2.1.10.4.1.1. Adalimumab

Adalimumab, insan kaynaklı rekombinant bir monoklonal antikordur. TNF-α'ya yüksek afinite ile bağlanarak çözünür ve membrana bağlı formunu nötralize eder. Psöriazisteki T-hücre aracılı kronik inflamasyonu belirgin biçimde baskılar. Orta–ağır plak psöriazis ve psöriatik artritli hastalarda, haftalık veya iki haftada bir subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır (79).

2.1.10.4.1.2. Etanercept

Etanersept, dolaşımdaki TNF-α'yı bağlayarak reseptörlerine etkileşimini engeller. Orta–ağır plak psöriazis tedavisinde erişkinler için genellikle ilk 12 hafta boyunca haftada iki kez 50 mg, ardından idame döneminde haftada bir kez 50 mg olacak şekilde subkutan enjeksiyon olarak uygulanır (119).

2.1.10.4.1.3. İnfliksimab

İnfliksimab, kimerik (insan–fare) IgG1 yapısında bir monoklonal antikordur. TNF-α'ya yüksek afiniteli bağlanarak çözünür ve membrana bağlı formlarını nötralize eder. Orta–ağır plak psöriazis ve psöriatik artrit tedavisinde, intravenöz infüzyon şeklinde (indüksiyon döneminde 0., 2. ve 6. haftalarda, ardından genellikle 8 haftada bir) uygulanır. Hızlı klinik yanıt gerektiren, şiddetli veya diğer sistemik tedavilere dirençli olgularda tercih edilebilir (79,119).

2.1.10.4.1.4. Sertolizumab Pegol

Sertolizumab pegol, rekombinant, polietilen glikol (PEG) ile konjuge edilmiş, Fc bölgesi bulunmayan bir monoklonal antikordur. Fc kısmı olmadığı için kompleman aktivasyonu ve antikor-bağımlı sitotoksisite minimaldir. Plasental geçişinin diğer anti-TNF antikorlarına göre daha düşük olduğu düşünülmektedir. Orta–ağır plak psöriazis ve psöriatik artrit tedavisinde, genellikle indüksiyon fazını takiben 2 veya 4 haftada bir subkutan enjeksiyon rejimleriyle kullanılır (79,119).

2.1.10.4.2. IL12/IL23 İnhibitörleri

2.1.10.4.2.1. Ustekinumab

IL-12 ve IL-23 heterodimerik yapıda sitokinler olup p40 alt birimleri ortaktır. Ustekinumab p40 alt birimine bağlanan insan kaynaklı monoklonal antikordur. IL-12 ve IL-23'ün inhibe olması Th1 ve Th17 yanıtını baskılar. Sık görülen yan etkiler arasında nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları, yorgunluk ve baş ağrısı bulunur. Ustekinumab, aynı zamanda PsA ve Crohn hastalığının tedavisinde de kullanılır (79,119). 100 kg ve altındaki erişkin hastalarda, 0. ve 4. haftalarda 45 mg, ardından her 12 haftada bir 45 mg; 100 kg üzerinde olan hastalarda ise 0. ve 4. haftalarda 90 mg, sonrasında her 12 haftada bir 90 mg uygulanması önerilmektedir (79,119).

2.1.10.4.3. IL17 İnhibitörleri

Psöriazis immünolojisinde IL-23/IL-17 ekseninin merkezi rolünün ortaya konulması, bu biyolojik ajanların geliştirilmesini sağlamıştır. Güncel kılavuzlarda orta–ağır plak psöriazis için hedefe yönelik tedavi seçenekleri arasında ayrı bir grup olarak yer alırlar. Bu sınıfta yer alan ilaçlar (secukinumab, iksekizumab, brodalumab, bimekizumab), IL-17A'yı veya IL-17 reseptörünü bloke ederek sitokinlerin etkisini azaltır (14,120).

2.1.10.4.3.1. Sekukinumab

Sekukinumab, psöriazis hastalığının temelinde yer alan IL-17A sitokinini seçici olarak bloke eden, tam insan IgG1 yapısında bir monoklonal antikordur. Orta-ağır psöriazisli erişkinlerde, genellikle ilk dört hafta haftalık 300 mg subkutan yükleme dozlarını takiben, dört haftada bir 300 mg idame dozu şeklinde bir tedavi şeması uygulanır. Bu ajan, sadece ciltteki psöriazis bulgularını tedavi etmekle kalmaz, aynı zamanda psöriatik artrit ve ankilozan spondilit gibi eşlik eden eklem hastalıklarda da kullanılarak bütüncül bir yönetim sağlar (121,122).

2.1.10.4.3.2. İksekizumab

İksekizumab, IL-17A'yı hedefleyen, tamamen insan kaynaklı olan bir IgG4 monoklonal antikordur. Orta ve şiddetli plak psöriazis tanısı alan yetişkinlerdeki başlangıç tedavisi, genellikle 160 mg'lık deri altı (subkutan) yükleme dozuyla başlar. Bunu ilk 12 hafta boyunca iki haftada bir 80 mg'lık uygulama ve ardından dört haftada bir 80 mg'lık idame rejimi izler (121,122).

2.1.10.4.3.3. Brodalumab

Brodalumab, IL-17A sitokini yerine, onun ana reseptörü olan IL-17RA'yı hedefleyen insan monoklonal antikorudur. Bu mekanizma sayesinde, yalnızca IL-17A'yı değil, aynı zamanda IL-17F gibi IL-17 ailesindeki diğer sitokinlerin sinyal iletimini de durdurur. Orta-ağır plak psöriazisli yetişkinlerde standart uygulama, ilk üç haftada haftalık 210 mg subkutan yükleme dozunu takiben, idame döneminde iki haftada bir 210 mg enjeksiyon olarak belirlenmiştir. Ancak klinik çalışmalar sırasında kaydedilen intihar düşüncesi nedeniyle Brodalumab, özellikle psikiyatrik öyküsü olan hastalarda yakın takibi ve dikkatli vaka seçimini gerektirir (121–123).

2.1.10.4.3.4. Bimekizumab

Bimekizumab, IL-17A ve IL-17F sitokinlerinin ikisini birden hedefleyerek etkisini gösterir. Bu sayede klinik çalışmalarda hızlı başlangıçlı yanıt sağladığı gösterilmiştir. Tedavi şeması, 0., 4. ve 8. haftalarda 320 mg subkutan doz ile başlar; takiben sekiz haftada bir 320 mg olarak uygulanır (121–123).

2.1.10.4.4. IL-23 inhibitörleri

Guselkumab, Tildrakizumab ve Risankizumab gibi biyolojik tedaviler IL-23 sitokininin p19 alt birimini seçici olarak bloke eder. Bu sayede inflamatuvar basamağın yukarı seviyelerinden itibaren IL-17 gibi sitokinlerinin üretimi inhibe olur. Tüm ajanlar klinik olarak yüksek ve kalıcı etkinlik sergileseler de farmakolojik özelliklerindeki farklılıklar nedeniyle idame dozaj aralıkları farklıdır. Guselkumab çoğunlukla her 8 haftada bir uygulanırken, Tildrakizumab ve Risankizumab her 12 haftada bir (üç ayda bir) enjekte edilir (122,123). Dozaj aralıkları nedeniyle hastalarda kullanımları sürdürülebilir ve konforludur.

2.1.10.4.5. Spesolimab

Spesolimab, interlökin-36 reseptörünü (IL-36R) hedefleyen ilk biyolojik ajan olup, jeneralize püstüler psöriazisin (GPP) alevlenmelerinde IL-36 sinyal yolunu bloke ederek püstüler inflamasyonu baskılar. Spesolimab, ABD ve pek çok ülkede erişkin ve en az 40 kg olan ≥12 yaş hastalarda GPP tedavisi için onaylıdır. GPP alevlenmesinde önerilen doz, 900 mg intravenöz infüzyon olup, semptomlar devam ederse bir hafta sonra ek 900 mg'lık ikinci bir doz uygulanabilmektedir (124).

2.1.10.5. Apremilast

Apremilast, fosfodiesteraz-4 (PDE-4) enzimini inhibe eden ve oral yolla kullanılan küçük moleküllü bir ajandır. Hücre içi cAMP düzeylerini artırarak TNF-α, IL-23 ve IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır. Ayrıca bazı antiinflamatuvar mediyatörlerin düzeylerini artırarak immünmodülatör etki gösterir. Orta–ağır plak psöriazis ve psöriatik artrit tedavisinde kullanılmaktadır. Klasik immünsüpresif ajanlardan farklı olarak belirgin laboratuvar izlemi gerektirmemesi, günde iki kez tablet formunda uygulanabilmesi ve biyolojik tedavi öncesinde bir seçenek sunmasıdır. Bu nedenle birçok kılavuzda biyolojik olmayan hedefe yönelik tedaviler arasında yer almaktadır. En sık bildirilen yan etkileri ilk haftalarda ortaya çıkan bulantı, ishal, baş ağrısı ve kilo kaybıdır. Bu nedenle tedaviye başlarken kademeli doz artışı önerilmektedir (125).

2.1.10.6. Deucravacitinib

Deucravacitinib, psöriazis tedavisinde oral yolla alınan ilk seçici ve allosterik TYK2 inhibitörüdür. Diğer JAK inhibitörlerinden farkı, TYK2 enziminin aktif katalitik bölgesine değil, düzenleyici alanına bağlanmasıdır. Bu mekanizma sayesinde, IL-23, IL-12 ve Tip 1 interferonlar gibi sitokinlerin sinyal iletimini baskılar. Orta-şiddetli plak psöriazisli yetişkinlerde günde bir kez 6 mg'lık tablet formunda kullanılır. En sık bildirilen yan etkileri; üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı ve sindirim sorunları genellikle hafif seyirlidir (126).

2.1.10.7. Diyet ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Yapılan geniş kapsamlı çalışmalar, psöriazis şiddeti ile bireyin beslenme düzeni arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Anti-enflamatuvar özelliklere sahip olan Akdeniz diyetine yüksek düzeyde uyum gösteren hastalarda, hastalık semptomlarının ve enflamasyon göstergelerinin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu etkiden sızma zeytinyağı ve balık gibi besin gruplarının sorumlu olduğu, vücut yağ kütlesinin ise hastalığın şiddetini artırdığı belirtilmektedir. Buna karşın, aşırı işlenmiş gıdalar, şekerli içecekler, trans yağlar ve yoğun alkol tüketimi hem kilo artışını hem de sistemik inflamasyonu beslediği için kullanımlarının sınırlanması tavsiye edilmektedir (50,51).

2.2. Asprosin

Asprosin, FBN1 geninden köken alan 140 amino asitlik bir peptit hormondur. İlk kez neonatal progeroid sendromlu hastaların; zayıf, az yiyen ama normoglisemik olmalarının nedeni araştırılırken Romene ve ark. tarafından açlıkta kan şekerini yükselten glukojenik bir hormon olduğu gösterilmiştir. Asprosin ilk tanımlandığında profibrillin-1 adlı proteinin furin benzeri proteazlarla C-terminalinden kesilerek oluştuğu bildirilmiştir (6). Summers ve ark. tarafından yapılan daha yeni bir çalışma FBN1 geni içinde fibrillin-1'den bağımsız çalışan bir bölgenin gerektiğinde yalnızca asprosin üretebileceğini öne sürmüştür (7). Asprosinin esas olarak beyaz yağ dokusundan salgılandığı düşünülse de karaciğer, pankreas, böbrek, kalp, iskelet kası, akciğer, mide, beyin, testis, over, plasenta, kıkırdak gibi pek çok dokuda daha düşük düzeylerde de sentezlenebildiği ve serum, plazma, tükürük, anne sütü, idrar gibi çeşitli vücut sıvılarında ölçülebildiği gösterilmiştir (6–8). Asprosin, hepatosit yüzeyindeki G protein–bağlı reseptörlere bağlanarak cAMP–PKA yolunu aktive eder, glukoneogenez ve glikojen yıkımını artırır. Böylece açlıkta karaciğerden kana glukoz çıkışını hızlandırarak kan şekerini yükseltir. Hipotalamusta ise AgRP nöronlarını uyarıp POMC nöronlarını baskılayarak iştahı ve besin alımını artırır (6,7). Pankreas β-hücrelerinde TLR4/JNK üzerinden inflamasyon, oksidatif stres ve apoptozu artırır. İskelet kasında insülin sinyalini zayıflatarak insülin direncine katkıda bulunabilir. Asprosinin kalp kası ve mezenkimal kök hücrelerde yüksek glukozun yol açtığı hasara karşı koruyucu olabileceği bildirilmiştir (127,128).

İmmünohistokimyasal bir çalışmada, normal deri dokusunda epidermis tabakası ile kıl folliküllerinde asprosine ait pozitif boyanma saptanmıştır. Araştırmacılar asprosinin keratinositler, melanositler ve inflamatuvar hücreler arasındaki hücresel etkileşimi modüle edebileceğini ileri sürmüştür(129). Obez bireylerde, insülin direnci ve tip 2 diyabet hastalarında asprosin düzeyleri genellikle artmış bulunmuştur. Bu yüksek düzeylerin, hiperinsülinemi ve metabolik sendrom bileşenleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Asprosinin potansiyel bir biyobelirteç ve yeni bir tedavi hedefi olabileceği düşünülmektedir (6–8,127,128).

2.3. İnterlökin-17 ve İnterlökin-6

Psöriazis patogenezinde IL-23/T17 yolu ve TNF-alfa aktivasyonu temel sitokin eksenlerini oluşturur. Dendritik hücrelerin IL-23 üretimi sonucu Th-17 uyarılarak IL-17 salgılar. IL-17, IL-23 ile uyarılan T17 hücreleri, IL-17 üreten CD8+ T hücreleri ve bazı γδ T hücreleri tarafından sentezlenen, keratinositleri doğrudan etkileyen ana sitokin konumundadır (74). Keratinositlerde CCL20, CXCL1/2/8 gibi kemokinleri ve antimikrobiyal peptidleri artırarak T hücrelerinin ve nötrofillerin deriye göçünü sağlar. Bu durum keratinosit proliferasyonu, epidermal kalınlaşma ve nötrofil mikroabseleri gibi psöriazisin klasik bulguları ile sonuçlanır (1,74).Yapılan çalışmalar, IL-17'yi veya IL-17 reseptörünü hedefleyen biyolojik ajanların hastaların çoğunda hızlı klinik yanıt sağladığını göstermiştir (1,74,75).

Doku ve serum IL-6 düzeyleri psöriazis tanılı hastalarda yüksek bulunmuştur. Psöriazis lezyonlarında IL-6'nın CD31(+) endotelyal hücreler ve CD11c(+) dermal dendritik hücrelerden salınarak Th17 farklılaşmasını desteklediği gösterilmiştir. Ayrıca serum IL-6'nın hastalık aktivitesiyle ilişkili olabileceğine dair veriler mevcuttur. IL-17'nin IL-6 ve IL-8 sekresyonunu artırdığı, deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. IL-17'nin keratinositlerden IL-6 üretimini artırması, IL-6- üzerinden daha fazla Th17 yanıtı ve sonuç olarak IL-17 üretimini destekleyen bir döngü oluşturabilir (130–132). Adiposit–makrofaj kültür modellerinde asprosin uygulamasının IL-6 ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (133). Klinik çalışmalarda prediyabetli kadın hastalarda, koroner arter hastalığı olan bireylerde ve Tip2 DM'li hastalarda asprosin ve IL-6 düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (134,135).

3. MATERYAL ve METOD

"Psöriazisli Hastalarda Serum Asprosin Düzeyinin Serum IL-6, IL-17 ve Hastalık Şiddeti İle İlişkisinin Araştırılması" başlıklı çalışmamız için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 13.09.2024 tarihli ve 79/18 sayılı karar ile etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2025-9890 proje numarası ile desteklendi. Çalışmaya katılan tüm gönüllü katılımcılardan imzalı bilgilendirilmiş onam formu alındı.

3.1. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubu Seçimi

Çalışmamıza Ekim 2024- Mart 2025 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvuran klinik ya da histopatolojik psöriazis tanısı almış hastalar dahil edildi. Kontrol grubu, polikliniğimize kronik inflamatuvar bir deri hastalığı dışında herhangi bir deri hastalığı için başvuran gönüllülerden oluşturuldu.

3.2. Verilerin Toplanması

Çalışmamızın örneklem sayısının, G Power analizinde $\alpha = 0,05$ ve testin gücü %85 baz alınarak her bir grupta en az 34 olması gerektiği belirlendi. Güven aralığında kalınması planlanarak çalışma grupları 35 hasta ve 35 sağlıklı kontrol grubu olacak şekilde belirlendi. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının sayı, cinsiyet ve yaş bakımından benzer özelliklerde olması planlandı. Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğinde hastaların; yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, hastalık süresi, hastalığın başlangıç yaşı, alkol ve sigara kullanımı sorgulaması, bel ve kalça çevresi ölçümleri ve deri muayenesi yapıldı. Haftada en az bir birim içki [küçük (330 ml) bira, bir kadeh (140 ml) şarap, bir tek (40 ml) votka-viski-cin ve bir tek (40 ml) rakı] kullanan katılımcılar alkol kullanıcısı olarak kabul edildi. Hastaların muayenesi ayrıntılı olarak yapılarak lezyon bölgeleri (saç, tırnak, deri) çalışma formuna kaydedildi. Hasta grubunda hastalığın şiddeti ve ayrıntılı deri muayenesi ile PAŞİ skoru hesaplandı. PAŞİ skoru ≤10 olanlar hafif-orta şiddette psöriazis, >10 olanlar

şiddetli psöriazis olarak değerlendirildi. Çalışmaya katılım için uygun olan gönüllülerden kan örnekleri alındı.

Katılımcıların Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde herhangi bir nedenle daha önceden verdikleri tetkiklerden [son 1 aydaki (çoğunlukla takipli hastalar olması nedeniyle)] hemogram, total kolesterol (TK), LDL-K, HDL-K, trigliserit, açlık kan şekeri (AKŞ), yüksek sensitiveli C-reaktif protein (hs-CRP) bulguları kaydedildi.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Psöriazis hasta grubu şeçiminde; 18 yaşından büyük, klinik ve/veya histopatolojik olarak psöriazis tanısı almış; son 3 aydır psöriazise yönelik sistemik tedavi (sistemik retinoid, sistemik steroid, siklosporin, metotreksat, biyolojik ajan) ve fototerapi, son 1 aydır psöriazise yönelik topikal tedavi, son 3 aydır herhangi bir sebeple immünsüpresif ilaç kullanımı ve son 1 hafta içerisinde nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımı olmayan; psöriazis dışında inflamatuvar hastalığı bulunmayan kişiler hasta grubuna dahil edildi. Emzirenler ve gebeler, son 2 hafta içerinde yoğun akut egzersiz öyküsü olanlar, malign hastalığı, kronik böbrek hastalığı, otoimmün hastalığı, sistemik skleroz, lupus gibi romatolojik hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kalp yetmezliği ve aktif enfeksiyonu olanlar ve gönüllü olur formunu onaylamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

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

3.4. Kan Numunelerinin Alınması

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan 12 saat açlık sonrasında jelli serum ayrıştırıcılı ve etilendiamintetra-asetik asit (EDTA) içeren kan alma tüplerine antekübital venden kan alındı. Rutin parametrelerin ölçümü aynı gün yapılırken, rutin analizler sonrasında kalan serum örnekleri serum Asprosin, IL-6 ve IL-17 düzeylerinin ölçümü amacıyla eppendorf tüplerine üçer porsiyon halinde ayrılmış ve analiz gününe kadar –80°C'de saklanmıştır.

3.5. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

1. Jelli, serum ayrıştırıcılı kan alma tüpleri (BD Vacutainer, SST™ Tubes, 5 mL, 13 x 100 mm, ABD)
2. EDTA içeren kan alma tüpleri (BD Vacutainer, K_2EDTA Blood Collection Tubes, 2 mL, 13 x 75 mm, ABD)
3. Santrifüj cihazı (Nüve NF 1200 R, Türkiye)
4. Derin dondurucu (-80°C) (Kirsch, Bosch, Almanya)
5. Buzdolabı (+4°C), (Bosch, Almanya)
6. Otomatik pipetler (20-200 ul, 100-1000 ul; Eppendorf, ABD)
7. Vorteks cihazı (Nüve NM 110, Türkiye)
8. Biyokimya otoanalizörü (Beckman Coulter AU 5800, Beckman Coulter, ABD; Cobas 6000, Roche Diagnostics, Almanya)
9. Tam kan sayım cihazı (Beckman Coulter UniCel DxH 800, Beckman Coulter, ABD)
10. ELİSA plate yıkayıcı (Bio-tek, ELx 50, Biotek Instruments, ABD)
11. ELİSA okuyucusu (MS4-MaxiPread96 Microplate & Absorbance Reader, İtalya)

3.6. Kullanılan Kitler

1. Glukoz reaktifi (Beckman Coulter Glucose, REF no: OSR6221)
2. ALT reaktifi (Beckman Coulter ALT, REF no: ORS6107)
3. AST reaktifi (Beckman Coulter ALT, REF no: OSR6509)
4. Üre reaktifi (Beckman Coulter ALT, REF no: 442820)
5. Kreatinin reaktifi (Beckman Coulter Creatinine, REF no: ORS6178)
6. Total kolesterol reaktifi (Beckman Coulter Total Cholesterol, REF no: ORS6116)
7. Trigliserid reaktifi (Beckman Coulter Triglyceride, REF no: ORS61118)

8. HDL kolesterol reaktifi (Beckman Coulter HDL Cholesterol, REF no: ORS6287)
9. CRP reaktifi (Cobas CRP, Roche Diagnostics, Almanya)
10. Tam kan sayımı ölçümü reaktifleri, kontrolleri (Beckman Coulter UniCel DxH 800 tam kan sayım reaktifleri)
11. SunRed Human Asprosin Elisa Kit, Katalog No: 201-12-7193, SunRed Biotechnology, Şanghay, Çin
12. SunRed Human Interleukin 6 (IL-6) Elisa Kit, Katalog No: 201-12-0091, SunRed Biotechnology, Şanghay, Çin
13. SunRed Human Interleukin 17 (IL-17) Elisa Kit, Katalog No: 201-12-0143, SunRed Biotechnology, Şanghay, Çin

3.7. Biyokimyasal Analizler

3.7.1. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Analizi

Jelli serum ayrıştırıcı kan alma tüpüne alınan kan numuneleri 30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra, santrifüj cihazı ile 3000 rpm'de (revolutions per minute/dakikadaki dönme sayısı) 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında serum kısmı elde edildi. Serum numunesinden glukoz, kan üre azotu (BUN), kreatinin, alanin amino transaminaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST), total kolesterol, trigliserid, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-K), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-K) biyokimya analizöründe spektrofotometrik yöntemle (Beckman Coulter AU 5800, Beckman Coulter, ABD), C-reaktif protein (CRP) ölçümü türbidimetrik yöntemle (Roche Cobas 6000, Roche Diagnostics, Almanya) gerçekleştirilirken tam kan sayımı K_2EDTA içeren kan alma tüpünden otomatize tam kan sayım cihazında (Beckman Coulter UniCel DxH 800, Beckman Coulter, ABD) aynı gün içinde gerçekleştirildi. Monosit HDL oranı için monosit sayısı/HDL-K ile LDL-K düzeyi ise Fridewald formülü [LDL-K=Total kolesterol-[(HDL-K) + (Trigliserid/5)], kullanılarak hesaplandı.

3.7.2 Serum Asprosin Düzeyinin Ölçümü

Serum Asprosin düzeyinin kantitatif ölçümü sandwich enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile ticari kitin (SunRed Human Asprosin Elisa Kit, Katalog No: 201-12-7193, SunRed Biotechnology, Şanghay, Çin) çalışma prosedürüne uyularak yapılmıştır. Kitin referans standardından (320 ng/mL), 160 ng/mL, 80 ng/mL, 40 ng/mL, 20 ng/mL ve 10 ng/mL konsantrasyonlara sahip standartlar hazırlanmıştır. Bu standartlar çift çalışılarak bu konsantrasyonlara karşılık gelen optik dansite verileri alınmıştır. Prosedür sonunda standartların optik dansite-konsantrasyon grafiği çizilerek tüm numunelerin konsantrasyonları bu grafikten yararlanılarak tüm sonuçlar ng/mL biriminde hesaplanmıştır. Kit 1-300 ng/mL saptama aralığına ve 0,756 ng/mL duyarlılığına sahipti.



Resim 3.1. Human Asprosin ELİSA Kiti

3.7.3. Serum IL-6 Düzeyinin Ölçümü

Serum IL-6 düzeyinin kantitatif ölçümü sandwich enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile ticari kitin (SunRed Human Interleukin 6 (IL-6) Elisa Kit, Katalog No: 201-12-0091, SunRed Biotechnology, Şanghay, Çin) çalışma prosedürüne uyularak yapılmıştır. Kitin referans standardından (640 ng/L), 320 ng/L, 160 ng/L, 80 ng/L, 40 ng/L ve 20 ng/L konsantrasyonlara sahip standartlar hazırlanmıştır. Bu standartlar çift çalışılarak bu konsantrasyonlara karşılık gelen optik dansite verileri alınmıştır. Prosedür sonunda standartların optik dansite-konsantrasyon grafiği çizilerek tüm numunelerin konsantrasyonları bu grafikten

yararlanılarak tüm sonuçlar ng/L biriminde hesaplanmıştır. Kit 3-600 ng/L saptama aralığına ve 2,112 ng/L duyarlılığına sahipti.



Resim 3.2. Human IL-6 ELİSA Kiti

3.7.4. Serum IL-17 Düzeyinin Ölçümü

Serum IL-17 düzeyinin kantitatif ölçümü sandwich enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile ticari kitin (SunRed Human Interleukin 17 (IL-17) Elisa Kit, Katalog No: 201-12-0143, SunRed Biotechnology, Şanghay, Çin) çalışma prosedürüne uyularak yapılmıştır. Kitin referans standardından (1200 pg/mL), 600 pg/mL, 300 pg/mL, 150 pg/mL, 75 pg/mL ve 37,5 pg/mL konsantrasyonlara sahip standartlar hazırlanmıştır. Bu standartlar çift çalışılarak bu konsantrasyonlara karşılık gelen optik dansite verileri alınmıştır. Prosedür sonunda standartların optik dansite-konsantrasyon grafiği çizilerek tüm numunelerin konsantrasyonları bu grafikten yararlanılarak tüm sonuçlar pg/mL biriminde hesaplanmıştır. Kit 15-1000 pg/mL saptama aralığına ve 12,013 pg/mL duyarlılığına sahipti.



Resim 3.3. Human IL-17 ELİSA Kiti

3.8. İstatistiksel Analizler

Veriler IBM SPSS v23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk Testi ile incelendi. İkili gruplara göre normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. İkili gruplara göre normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız İki Örnek t Testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's Rho Korelasyonu kullanıldı. Hastalığı ön görmede nicel veriler için ROC analizi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki bağlantı Fisher's Exact Testi ve Yates Düzeltmesi kullanıldı. Bağımsız faktörlerin hastalık riskine etkileri Binary Lojistik Regresyon Analizi ile incelendi. Nicel verilerin gösteriminde Ortalama ± Standart Sapma ve Ortanca (Minimum: Maksimum) kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gösteriminde Frekans (Yüzde) kullanıldı. Önem düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Fiziksel Özellikleri

Çalışmamıza Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı kliniğine Ekim 2024- Mart 2025 tarihleri arasında başvuran, 18-65 yaşları arasında klinik ya da histopatolojik olarak psöriazis tanısı konulan 35 hasta dahil edildi. Çalışmaya kliniğimize sistemik ya da inflamatuvar bir hastalığı olmayıp herhangi bir sebeple başvuran gönüllü 35 kişi kontrol grubu olarak alındı. Hasta ve kontrol grubu yaş ortalaması açısından benzerdi (sırasıyla; 40,66 ± 13,68 ve 40,2 ± 13,38) (p=0,888). Hasta ve kontrol grupları cinsiyet dağılımları açısından benzerdi; kadın oranı hasta grubunda %42,9, kontrol grubunda %45,7 iken erkek oranı hasta grubunda %57,1, kontrol grubunda %54,3 olarak saptandı. Hasta ve kontrol gruplarında boy (cm) ortalaması sırasıyla 169,03 ± 8,5 ve 167,86 ± 9,15 olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,581). Hasta ve kontrol gruplarında kilo (kg) ortalaması sırasıyla 83,77 ± 13,49 ve 71,46 ± 12,78 olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p<0,001). Hasta ve kontrol gruplarında VKİ (kg/m²) ortanca değerleri sırasıyla 28,7 ve 26,1 olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,001). Hasta grubunun bel çevresi (cm) kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla; 101 ve 89) (p<0,001). Hasta ve kontrol gruplarında kalça çevresi (cm) ortanca değerleri sırasıyla 106 ve 101 olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,007). Hasta grubunda sigara kullanımını gösteren paket/yıl ortanca değeri (3) kontrol grubundan (0) istatistiksel açıdan anlamlı yüksekti (p<0,001). (Tablo 4.1.)

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve fiziksel özellikleri

	Grup		p
	Kontrol	**Hasta**	
Yaş	40,2 ± 13,38	40,66 ± 13,68	0,888[x]
Cinsiyet			
Erkek	19 (54,3)	20 (57,1)	1,000[y]
Kadın	16 (45,7)	15 (42,9)	
Boy (cm)	167,86 ± 9,15	169,03 ± 8,5	0,581[x]
Kilo (kg)	71,46 ± 12,78	83,77 ± 13,49	**<0,001[x]**
VKİ(kg/m²)	26,1 (17,9: 29,6)	28,7 (18,8: 45,8)	**0,001[z]**
Bel Çevresi (cm)	89 (58: 103)	101 (67: 125)	**<0,001[z]**
Kalça Çevresi (cm)	101 (87: 116)	106 (68: 142)	**0,007[z]**
Medeni hali			
Evli	25 (71,4)	24 (68,6)	1,000[y]
Bekar	10 (28,6)	11 (31,4)	
Sigara Kullanımı (paket/yıl)	0 (0: 40)	3 (0: 60)	**<0,001[z]**
Alkol kullanımı			
Var	3 (8,6)	6 (17,1)	0,477[t]
Yok	32 (91,4)	29 (82,9)	

[x]Bağımsız İki Örnek t Testi; [y]Yates Düzeltmesi; [z]Mann Whitney U Testi; [t]Fisher's Exact Testi; Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (Minimum: Maksimum); Frekans (Yüzde)

4.2. Hasta Grubunun Klinik Özellikleri ve Cinsiyete Göre Eşlik Eden Durumların Karşılaştırması

Hastalık süresi (yıl) ortalama değerleri erkeklerde 8,1 ± 4,9, kadınlarda 11,2 ± 6,42 yıl olarak bulunmuş olup cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,114). Hastalık başlangıç yaşı (yıl) ortalama değerleri erkeklerde 35,85 ± 14,69, kadınlarda 24,73 ± 12,13 olarak bulunmuş olup cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,023). Aile öyküsü varlığı erkeklerde %30, kadınlarda %73,3 olarak saptanmış olup cinsiyet ile aile öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bağlantı bulundu (p=0,028). Tırnak tutulumu erkeklerde %40, kadınlarda %60 olarak saptanmış olup cinsiyet ile tırnak tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanmadı (p=0,407). Özel bölge tutulumu erkeklerde %35, kadınlarda %53,3 olarak saptanmış olup cinsiyet ile özel bölge

tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanmadı (p=0,460). Artrit varlığı erkeklerde %15, kadınlarda %26,7 olarak bulunmuş olup cinsiyet ile artrit varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanmadı (p=0,430). PAŞİ ortanca değerleri erkeklerde 5,85, kadınlarda 7,9 olarak bulunmuş olup cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,559). PAŞİ şiddet grupları incelendiğinde hafif-orta şiddet oranı her iki cinsiyette %80, şiddetli hastalık oranı %20 olarak saptandı. Hipertansiyon varlığı erkeklerde %5, kadınlarda %6,7 olarak bulunmuş olup cinsiyet ile hipertansiyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanmadı (p=1,000). Diyabet varlığı erkeklerde %30, kadınlarda %20 olarak saptanmış olup cinsiyet ile diyabet varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanmadı (p=0,700). (Tablo 4.2.)

Tablo 4.2. Hasta grubunda cinsiyete göre eşlik eden durumların karşılaştırmaları

	Cinsiyet		**p**
	Erkek	**Kadın**	
Hastalık Süresi (yıl)	8,1 ± 4,9	11,2 ± 6,42	0,114[x]
Hastalık Başlangıç Yaşı	35,85 ± 14,69	24,73 ± 12,13	**0,023[x]**
Aile Öyküsü			
Var	6 (30)	11 (73,3)	**0,028[z]**
Yok	14 (70)	4 (26,7)	
Tırnak Tutulumu			
Var	8 (40)	9 (60)	0,407[z]
Yok	12 (60)	6 (40)	
Özel Bölge Tutulumu			
Var	7 (35)	8 (53,3)	0,460[z]
Yok	13 (65)	7 (46,7)	
Artrit			
Var	3 (15)	4 (26,7)	0,430[y]
Yok	17 (85)	11 (73,3)	
PAŞİ	5,85 (3: 15)	7,9 (2: 18)	0,559[t]
PAŞİ			
Hafif-orta şiddet	16 (80)	12 (80)	1,000[y]
Şiddetli hastalık	4 (20)	3 (20)	
Hipertansiyon			
Var	1 (5)	1 (6,7)	1,000[y]
Yok	19 (95)	14 (93,3)	
Diyabet			
Var	6 (30)	3 (20)	0,700[y]
Yok	14 (70)	12 (80)	

[x]Bağımsız İki Örnek t Testi; [y]Fisher's Exact Testi; [z]Yates Düzeltmesi; [t]Mann Whitney U Testi; Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (Minimum: Maksimum); Frekans (Yüzde)

VKİ (kg/m²) ortanca değerleri erkeklerde 27,7, kadınlarda 26,1 olarak bulunmuş olup cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,093). Sigara maruziyetini gösteren paket/yıl ortanca değerleri erkeklerde 2, kadınlarda 0 olarak saptanmış olup cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p=0,037). Alkol kullanımı erkeklerde %15,4, kadınlarda %9,7 olarak saptanmış olup cinsiyet ile alkol kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanmadı (p=0,721). (Tablo 4.3.)

Tablo 4.3. Cinsiyete göre VKİ, sigara kullanımı ve alkol kullanımının karşılaştırılması

	Cinsiyet		**p**
	Erkek	**Kadın**	
VKİ (kg/m²)	27,7 (20,1: 38,1)	26,1 (17,9: 45,8)	0,093[x]
Sigara kullanımı (paket/yıl)	2 (0: 60)	0 (0: 36)	**0,037[x]**
Alkol kullanımı			
Var	6 (15,4)	3 (9,7)	0,721[y]
Yok	33 (84,6)	28 (90,3)	

[x]Mann Whitney U Testi; [y]Fisher's Exact Testi; Ortanca (Minimum: Maksimum); Frekans (Yüzde)

4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarında Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Hasta grubunda WBC (10^3/uL) ortanca değeri 7,5 iken kontrol grubunda 6,61 olarak bulunmuş olup iki grup arasında WBC açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,012). Hasta grubunda hemoglobin (gr/dL) ortalama değeri 14,83 ± 1,72, kontrol grubunda 14,82 ± 1,88 olarak bulunmuş olup iki grup arasında hemoglobin açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,979). Hasta grubunda açlık kan şekeri (mg/dL) ortanca değeri 94,6, kontrol grubunda 94,08 olarak saptanmış olup iki grup arasında açlık kan şekeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,459). Hasta grubunda trigliserid (mg/dL) ortanca değeri 146,8, kontrol grubunda 105 olarak bulunmuş olup iki grup arasında trigliserid açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,534). Hasta grubunda total kolesterol (mg/dL) ortalama değeri 201,29 ± 39,46, kontrol grubunda 209,99 ± 44,01 olarak bulunmuş olup iki grup arasında total kolesterol açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,387). HDL

(mg/dL) ortanca değeri hasta grubunda 51,8, kontrol grubunda 50,7 olarak saptanmış olup iki grup arasında HDL açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,833). LDL (mg/dL) ortalama değeri hasta grubunda 118,66 ± 34,04, kontrol grubunda 128,56 ± 38,53 olarak bulunmuş olup iki grup arasında LDL açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,261). Hasta grubunda AST (U/L) ortanca değeri 17,6, kontrol grubunda 20,02 olarak bulunmuş olup iki grup arasında AST açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,492). Hasta grubunda ALT (U/L) ortanca değeri 18,73, kontrol grubunda 19,91 olarak saptanmış olup iki grup arasında ALT açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=1,000). BUN (mg/dL) ortanca değeri her iki grupta 12 olarak bulunmuş olup iki grup arasında BUN düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,859). Kreatinin (mg/dL) ortalama değeri hasta grubunda 0,79 ± 0,17, kontrol grubunda 0,83 ± 0,15 olarak bulunmuş olup iki grup arasında kreatinin açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,294). Hasta grubunda hs-CRP ortanca değeri 2,9, kontrol grubunda 1,49 olarak saptanmış olup iki grup arasında hs-CRP açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,015). Monosit (10^3/µL) ortanca değeri hasta grubunda 0,6 kontrol grubunda 0,5 olarak bulunmuş olup iki grup arasında monosit açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p<0,001). Monosit/HDL oranı ortanca değerleri kontrol grubunda 0,009, hasta grubunda 0,012 olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,035). (Tablo 4.4.)

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Grup		**p**
	Kontrol	**Hasta**	
WBC (10^3/uL)	6,61 (4,7: 10,7)	7,5 (3,7: 11,4)	**0,012[y]**
HB (gr/dL)	14,82 ± 1,88	14,83 ± 1,72	0,979[x]
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	94,08 (80,6: 140,78)	94,6 (74,8: 230)	0,459[y]
Trigliserid (mg/dL)	105 (42,21: 419,1)	146,8 (53,9:288,7)	0,534[y]
Total Kolesterol (mg/dL)	209,99 ± 44,01	201,29 ± 39,46	0,387[x]
HDL (mg/dL)	50,7 (32,9: 85,83)	51,8 (35,04: 72,2)	0,833[y]
LDL (mg/dL)	128,56 ± 38,53	118,66 ± 34,04	0,261[x]
AST (U/L)	20,02 (11,36:45,8)	17,6 (11,43: 71,6)	0,492[y]
ALT (U/L)	19,91 (8,7: 63,5)	18,73 (6,21: 86,8)	1,000[y]
BUN (mg/dL)	12 (6: 18)	12 (8: 21)	0,859[y]
Kreatinin (mg/dL)	0,83 ± 0,15	0,79 ± 0,17	0,294[x]
hs-CRP(mg/dL)	1,49 (0,2: 15,3)	2,9 (0,16: 33)	**0,015[y]**
Monosit (10^3/uL)	0,5 (0,3: 0,9)	0,6 (0,2: 1,3)	**<0,001[y]**
Monosit/HDL	0,009 (0,005: 0,017)	0,012 (0,004: 0,037)	**0,035[y]**

[x]Bağımsız İki Örnek t Testi; [y]Mann Whitney U Testi; Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (Minimum: Maksimum)

4.4. Hasta Grubunda PAŞİ'ye Göre Hastalık Süresi ve hs-CRP'nin Karşılaştırılması

Hafif-orta şiddetli (PAŞİ<10) ve şiddetli (PAŞİ≥10) hastalık gruplarında hastalık süresi (yıl) ortanca değerleri sırasıyla 10 yıl ve 12 yıl olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,531). Hafif-orta şiddetli ve şiddetli hastalık gruplarında hs-CRP ortanca değerleri sırasıyla 2,74 ve 3,4 olarak saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,409). (Tablo 4.5.)

Tablo 4.5. Hasta grubunda PAŞİ değerine göre hastalık süresi ve hs- CRP değerlerinin karşılaştırılması

	PAŞİ		**p[x]**
	Hafif-orta şiddet	**Şiddetli hastalık**	
Hastalık Süresi (yıl)	10 (1: 25)	12 (1: 20)	0,531
hs-CRP (mg/dL)	2,74 (0,16: 16,8)	3,4 (0,73: 33)	0,409

[x]Mann Whitney U Testi; Ortanca (Minimum: Maksimum)

4.5. Hasta Grubunda PAŞİ'ye göre Demografik Veriler ve Eşlik Eden Durumların Karşılaştırılması

Hasta grubunda PAŞİ şiddet grupları ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanmadı (p=1,000); erkeklerde ve kadınlarda hafif-orta şiddet oranı %80, şiddetli hastalık oranı %20 olarak bulundu. Hafif-orta şiddetli ve şiddetli hastalık gruplarında sigara maruziyetini gösteren paket/yıl ortanca değerleri sırasıyla 2,5 ve 10 olarak saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=1,000). Alkol kullananlarda hafif-orta şiddet oranı %100, şiddetli hastalık oranı %0; alkol kullanmayanlarda ise hafif-orta şiddet oranı %75,9 ve şiddetli hastalık oranı %24,1 olarak bulunmuş olup PAŞİ şiddet grupları ile alkol kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanmadı (p=0,311). Erken başlangıç grubunda hafif-orta şiddet oranı %73,1 ve şiddetli hastalık oranı %26,9; geç başlangıç grubunda hafif-orta şiddet oranı %100 ve şiddetli hastalık oranı %0 olarak saptanmış olup PAŞİ şiddet grupları ile hastalık başlangıç yaşı kategorisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanmadı (p=0,153). Aile öyküsü

olanlarda hafif-orta şiddet oranı %76,5 ve şiddetli hastalık oranı %23,5; aile öyküsü olmayanlarda ise sırasıyla %83,3 ve %16,7 olarak bulunmuş olup PAŞİ şiddet grupları ile aile öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanmadı (p=0,691). Tırnak tutulumu olanlarda hafif-orta şiddet oranı %76,5 ve şiddetli hastalık oranı %23,5; tırnak tutulumu olmayanlarda ise sırasıyla %83,3 ve %16,7 olarak saptanmış olup PAŞİ şiddet grupları ile tırnak tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanmadı (p=0,691). Özel bölge tutulumu olanlarda ve olmayanlarda hafif-orta şiddet oranı %80, şiddetli hastalık oranı %20 olarak aynı bulunmuş olup PAŞİ şiddet grupları ile özel bölge tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanmadı (p=1,000). Artriti olanlarda hafif-orta şiddet oranı %85,7 ve şiddetli hastalık oranı %14,3; artriti olmayanlarda ise sırasıyla %78,6 ve %21,4 olarak bulunmuş olup PAŞİ şiddet grupları ile artrit varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanmadı (p=1,000). Hipertansiyonu olanlarda hafif-orta ve şiddetli hastalık oranları %50 ve %50; hipertansiyonu olmayanlarda ise hafif-orta şiddet oranı %81,8 ve şiddetli hastalık oranı %18,2 olarak saptanmış olup PAŞİ şiddet grupları ile hipertansiyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanmadı (p=0,365). Diyabeti olanlarda hafif-orta şiddet oranı %55,6 ve şiddetli hastalık oranı %44,4; diyabeti olmayanlarda ise sırasıyla %88,5 ve %11,5 olarak bulunmuş olup PAŞİ şiddet grupları ile diyabet varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı saptanmadı (p=0,055). (Tablo 4.6.)

Tablo 4.6. Hasta grubunda PAŞİ'ye göre demografik veriler ve eşlik eden durumların karşılaştırılması

	PAŞİ		**p**
	Hafif-orta şiddet	**Şiddetli hastalık**	
Cinsiyet			
Erkek	16 (80)	4 (20)	1,000[x]
Kadın	12 (80)	3 (20)	
Sigara Kullanımı Paket/Yıl	2,5 (0: 60)	10 (0: 20)	1,000[y]
Alkol Kullanımı			
Var	6 (100)	0 (0)	0,311[x]
Yok	22 (75,9)	7 (24,1)	
Hastalık başlangıç yaşı			
Erken başlangıç	19 (73,1)	7 (26,9)	0,153[x]
Geç başlangıç	9 (100)	0 (0)	

Tablo 4.6. Hasta grubunda PAŞİ'ye göre demografik veriler ve eşlik eden durumların karşılaştırılması **(Devamı)**

	PAŞİ		p
	Hafif-orta şiddet	**Şiddetli hastalık**	
Aile Öyküsü			
Var	13 (76,5)	4 (23,5)	0,691[x]
Yok	15 (83,3)	3 (16,7)	
Tırnak Tutulumu			
Var	13 (76,5)	4 (23,5)	0,691[x]
Yok	15 (83,3)	3 (16,7)	
Özel Bölge Tutulumu			
Var	12 (80)	3 (20)	1,000[x]
Yok	16 (80)	4 (20)	
Artrit			
Var	6 (85,7)	1 (14,3)	1,000[x]
Yok	22 (78,6)	6 (21,4)	
Hipertansiyon			
Var	1 (50)	1 (50)	0,365[x]
Yok	27 (81,8)	6 (18,2)	
Diyabet			
Var	5 (55,6)	4 (44,4)	0,055[x]
Yok	23 (88,5)	3 (11,5)	

[x]Fisher's Exact Testi; [y]Mann Whitney U Testi; Ortanca (Minimum: Maksimum); Frekans (Yüzde)

4.6. Hasta Grubunda Tırnak Tutulumuna Göre Demografik Veriler ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Hasta grubunda tırnak tutulumuna göre demografik veriler ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında tırnak tutulumu olanlarda ve olmayanlarda VKİ (kg/m²) ortalama değerleri sırasıyla 30,46±6,08 ve 28,51±4,92 olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,301). Bel çevresi (cm) ortalama değerleri sırasıyla 101,76±14,02 ve 99,94±13,09 olup anlamlı fark yoktu (p=0,694). Kalça çevresi (cm) ortanca değerleri sırasıyla 107 ve 105,5 olarak bulundu ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,609). PAŞİ ortanca değerleri sırasıyla 7,9 ve 5,65 olup gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0,390). Trigliserid (mg/dL) ortanca değerleri tırnak tutulumu olanlarda 163 ve olmayanlarda 141,56 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,807). Total kolesterol (mg/dL) ortalama değerleri sırasıyla 205,82±50,26 ve 197,01±26,39

(p=0,526), HDL (mg/dL) ortalama değerleri 52,78±8,09 ve 50,17±9,99 (p=0,403) ve LDL (mg/dL) ortalama değerleri 121,06±41,54 ve 116,39±26,13 (p=0,691) olup bu parametrelerde de gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca hs-CRP ortanca değerleri tırnak tutulumu olanlarda 3,4 ve olmayanlarda 2,74 olarak saptanmış olup hs-CRP açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,330). (Tablo 4.7.)

Tablo 4.7. Hasta grubunda tırnak tutulumuna göre demografik veriler ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Tırnak Tutulumu		**p**
	Var	**Yok**	
VKİ (kg/m²)	30,46 ± 6,08	28,51 ± 4,92	0,301[x]
Bel Çevresi (cm)	101,76 ± 14,02	99,94 ± 13,09	0,694[x]
Kalça Çevresi (cm)	107 (86: 142)	105,5 (68: 118)	0,609[y]
PAŞİ	7,9 (3,5: 16,9)	5,65 (2: 18)	0,390[y]
Trigliserid (mg/dL)	163 (58: 280)	141,56 (53,9: 288,7)	0,807[y]
Total Kolesterol (mg/dL)	205,82 ± 50,26	197,01 ± 26,39	0,526[x]
HDL (mg/dL)	52,78 ± 8,09	50,17 ± 9,99	0,403[x]
LDL (mg/dL)	121,06 ± 41,54	116,39 ± 26,13	0,691[x]
hs-CRP (mg/dL)	3,4 (0,51: 24)	2,74 (0,16: 33)	0,330[y]

[x]Bağımsız İki Örnek t Testi; [y]Mann Whitney U Testi; Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (Minimum: Maksimum)

4.7. Özel Bölge Tutulumuna Göre Demografik Veriler ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Hasta grubunda özel bölge tutulumuna göre demografik veriler ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında, özel bölge tutulumu olanlarda ve olmayanlarda VKİ (kg/m²) ortanca değerleri sırasıyla 28,7 ve 28,65 olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,605). Bel çevresi (cm) ortalama değerleri sırasıyla 98,13±16,07 ve 102,85±10,97 olup anlamlı fark izlenmedi (p=0,309). Kalça çevresi (cm) ortanca değerleri 109 ve 105,5 (p=0,920), PAŞİ ortanca değerleri 6 ve 6,5 (p=0,617) olarak saptandı ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Trigliserid (mg/dL) ortalama değerleri 156,99±82,02 ve 146,55±68,32 (p=0,684), total kolesterol (mg/dL) 208,91±50,44 ve 195,57±28,83 (p=0,369), HDL (mg/dL) 53,21±8,21 ve 50,11±9,67 (p=0,324) ile LDL (mg/dL)

123,47±43,9 ve 115,05±24,94 (p=0,513) olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca hs-CRP ortanca değerleri özel bölge tutulumu olanlarda 2,43 ve olmayanlarda 3,8 olarak bulunmuş olup hs-CRP açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,443). (Tablo 4.8.)

Tablo 4.8. Hasta grubunda özel bölge tutulumuna göre demografik veriler ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Özel Bölge Tutulumu		**p**
	Var	**Yok**	
VKİ (kg/m²)	28,7 (18,8: 37,1)	28,65 (23,8: 45,8)	0,605[y]
Bel Çevresi (cm)	98,13 ± 16,07	102,85 ± 10,97	0,309[x]
Kalça Çevresi (cm)	109 (86: 128)	105,5 (68: 142)	0,920[y]
PAŞİ	6 (2: 15)	6,5 (3: 18)	0,617[y]
Trigliserid (mg/dL)	156,99 ± 82,02	146,55 ± 68,32	0,684[x]
Total Kolesterol (mg/dL)	208,91 ± 50,44	195,57 ± 28,83	0,369[x]
HDL (mg/dL)	53,21 ± 8,21	50,11 ± 9,67	0,324[x]
LDL (mg/dL)	123,47 ± 43,9	115,05 ± 24,94	0,513[x]
hs-CRP (mg/dL)	2,43 (0,16: 9,8)	3,8 (0,51: 33)	0,443[y]

[x]Bağımsız İki Örnek t Testi; [y]Mann Whitney U Testi; Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (Minimum: Maksimum)

4.8. Hasta Grubunda Artrit Varlığına Göre Demografik Veriler ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Hasta grubunda artrit varlığına göre demografik veriler ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında, artriti olanlarda ve olmayanlarda VKİ (kg/m²) ortalama değerleri sırasıyla 26,86±3,14 ve 30,11±5,83 olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,167). Bel çevresi (cm) ortalama değerleri 95,43±15,09 ve 102,18±12,86 (p=0,238), kalça çevresi (cm) ortalama değerleri 103±8,14 ve 107,29±13,48 (p=0,429) olup gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. PAŞİ ortanca değerleri artriti olanlarda 5,1 ve olmayanlarda 6,25 olarak saptandı ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,536). Trigliserid (mg/dL) ortanca değerleri 180,09 ve 120,86 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,702). Total kolesterol (mg/dL) ortalama değerleri 217,49±59,95 ve 197,24±32,82 (p=0,418), HDL (mg/dL) 53,94±11,64 ve 50,81±8,47 (p=0,423) ile LDL (mg/dL) 131,86±50,03 ve 115,36±29,1 (p=0,430) olarak bulundu ve bu

parametrelerde de gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca hs-CRP ortanca değerleri artriti olanlarda 2,25 ve olmayanlarda 3,17 olup hs-CRP açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,523). (Tablo 4.9.)

Tablo 4.9. Hasta grubunda artrit varlığına göre demografik veriler ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	ARTRİT		**p**
	Var	**Yok**	
VKİ (kg/m²)	26,86 ± 3,14	30,11 ± 5,83	0,167[x]
Bel Çevresi (cm)	95,43 ± 15,09	102,18 ± 12,86	0,238[x]
Kalça Çevresi (cm)	103 ± 8,14	107,29 ± 13,48	0,429[x]
PAŞİ	5,1 (2: 11,6)	6,25 (3: 18)	0,536[y]
Trigliserid (mg/dL)	180,09 (67,9: 232)	120,86 (53,9: 288,7)	0,702[y]
Total Kolesterol (mg/dL)	217,49 ± 59,95	197,24 ± 32,82	0,418[x]
HDL (mg/dL)	53,94 ± 11,64	50,81 ± 8,47	0,423[x]
LDL (mg/dL)	131,86 ± 50,03	115,36 ± 29,1	0,430[x]
hs-CRP (mg/dL)	2,25 (0,51: 5,4)	3,17 (0,16: 33)	0,523[y]

[x]Bağımsız İki Örnek t Testi; [y]Mann Whitney U Testi; Ortalama ± Standart Sapma; Ortanca (Minimum: Maksimum)

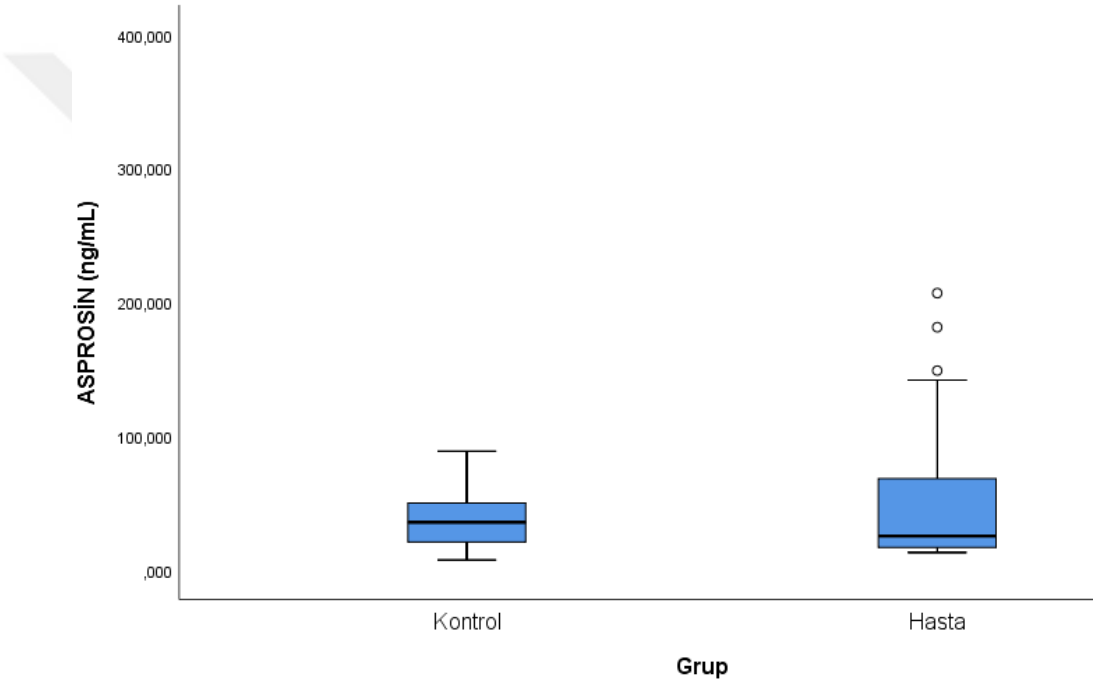
4.9. Hasta ve Kontrol Gruplarında Serum Asprosin, Serum IL-17 ve Serum IL-6 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hasta grubunda serum asprosin (ng/mL) ortanca değeri 25,18, kontrol grubunda 35,46 olarak bulunmuş olup iki grup arasında serum asprosin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,499). Hasta grubunda IL-17 (pg/mL) ortanca değeri 118,41, kontrol grubunda 96,92 olarak saptanmış olup iki grup arasında IL-17 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,015). Hasta grubunda IL-6 (ng/L) ortanca değeri 48,42, kontrol grubunda 100,14 olarak bulunmuş olup iki grup arasında IL-6 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,222). (Tablo 4.10.)

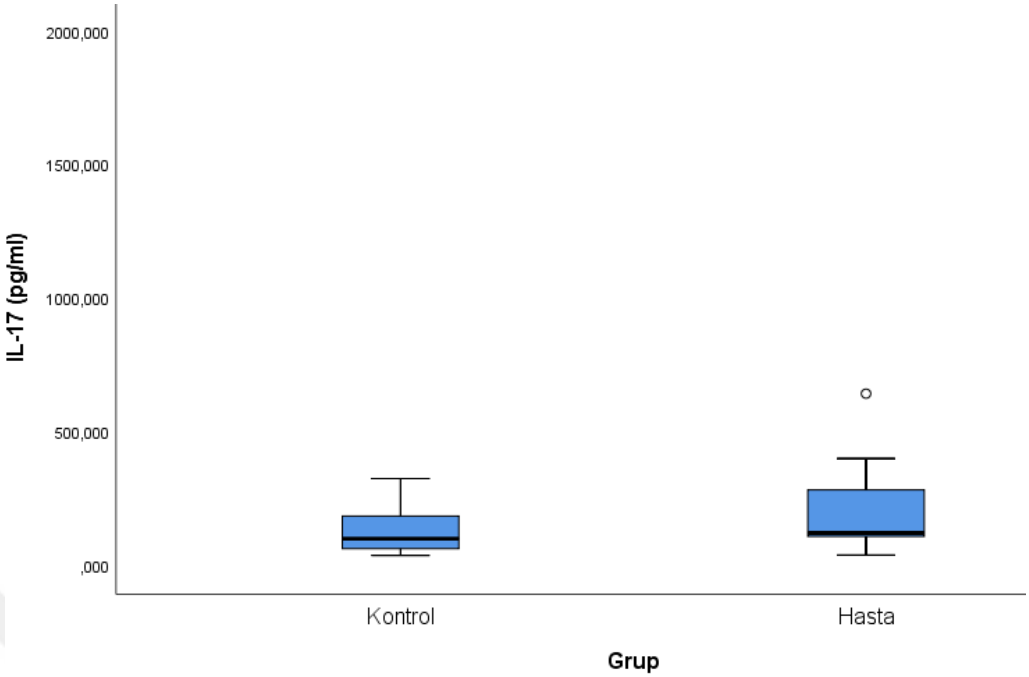
Tablo 4.10. Hasta ve kontrol gruplarında asprosin, IL-17 ve IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup		p[x]
	Kontrol	**Hasta**	
ASPROSİN (ng/mL)	35,46 (7,35: 88,63)	25,18 (12,97: 381,96)	0,499
IL-17 (pg/ml)	96,92 (34,21: 322,11)	118,41 (35,89: 1571)	**0,015**
IL-6 (ng/L)	100,14 (16,76: 192,24)	48,42 (19,97: 692,55)	0,222

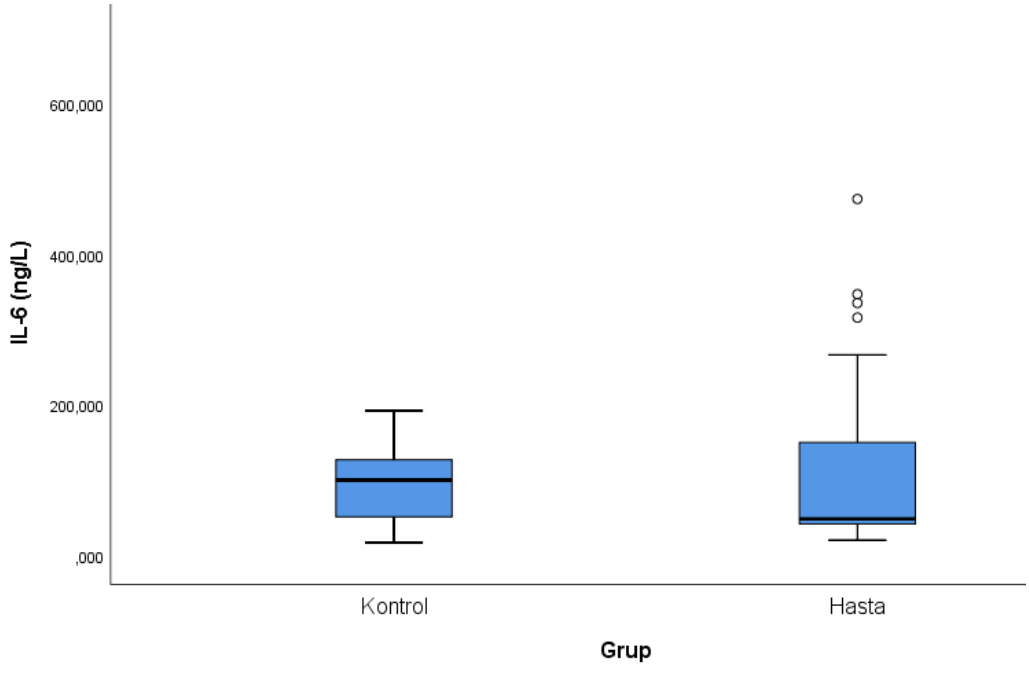
[x]Mann Whitney U Testi; Ortanca (Minimum: Maksimum)



Şekil 4.1. Gruplara göre asprosin değerlerinin kutu grafiği ile gösterimi



Şekil 4.2. Gruplara göre IL-17 değerlerinin kutu grafiği ile gösterimi



Şekil 4.3. Gruplara göre IL-6 değerlerinin kutu grafiği ile gösterimi

4.10. Hasta Grubunda Cinsiyet, Özel Bölge Tutulumu, Sigara ve Alkol Kullanım Alışkanlığı ve Eşlik Eden Durumlara Göre Asprosin Seviyelerinin Karşılaştırılması

Hasta grubunda serum asprosin (ng/mL) ortanca değerleri erkeklerde 20,39, kadınlarda 38,85 olarak saptanmış olup cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p=0,007). Alkol kullananlarda ve kullanmayanlarda serum asprosin ortanca değerleri sırasıyla 26,68 ve 21,46 olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,948). Tırnak tutulumu olanlarda ve olmayanlarda serum asprosin ortanca değerleri sırasıyla 26,44 ve 21,66 olarak saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,843). Özel bölge tutulumu olanlarda ve olmayanlarda serum asprosin ortanca değerleri sırasıyla 29,53 ve 21,74 olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,342). Artriti olanlarda ve olmayanlarda serum asprosin ortanca değerleri sırasıyla 29,53 ve 23,6 olarak elde edilmiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,564). Hipertansiyonu olanlarda ve olmayanlarda serum asprosin ortanca değerleri sırasıyla 160,14 ve 25,18 olarak saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,374). Diyabeti olanlarda ve olmayanlarda serum asprosin ortanca değerleri sırasıyla 21,46 ve 26,68 olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,895). Aile öyküsü olanlarda ve olmayanlarda serum asprosin ortanca değerleri sırasıyla 31,58 ve 21,38 olarak saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,222). (Tablo 4.11.)

Tablo 4.11. Hasta grubunda cinsiyet, alkol kullanımı ve eşlik eden durumlara göre asprosin değerlerinin karşılaştırılması

	ASPROSİN (ng/mL)		p[x]
	Ortalama ± SS	Ortanca (min: mak)	
Cinsiyet			
Erkek	39,15 ± 51,65	20,39 (12,97: 206,81)	**0,007**
Kadın	125,1 ± 137,34	38,85 (15,99: 381,96)	
Alkol Kullanımı			
Var	26,25 ± 6,34	26,68 (16,69: 33,87)	0,948
Yok	86,27 ± 113,38	21,46 (12,97: 381,96)	
Tırnak Tutulumu			
Var	78,02 ± 113,58	26,44 (13,31: 358,89)	0,843
Yok	74,06 ± 100,45	21,66 (12,97: 381,96)	
Özel Bölge Tutulumu			
Var	85,16 ± 113,31	29,53 (13,66: 358,89)	0,342
Yok	69,1 ± 101,6	21,74 (12,97: 381,96)	
Artrit			
Var	81,79 ± 103,1	29,53 (15,99: 273,33)	0,564
Yok	74,53 ± 107,84	23,6 (12,97: 381,96)	
Hipertansiyon			
Var	160,14 ± 196,11	160,14 (21,46: 298,81)	0,374
Yok	70,88 ± 100,72	25,18 (12,97: 381,96)	
Diyabet			
Var	85,12 ± 106,76	21,46 (12,97: 298,81)	0,895
Yok	72,82 ± 106,94	26,68 (12,97: 381,96)	
Aile Öyküsü			
Var	79,85 ± 96,56	31,58 (12,97: 298,81)	0,222
Yok	72,33 ± 115,91	21,38 (12,97: 381,96)	

[x]Mann Whitney U Testi

4.11. Hasta Grubunda Cinsiyet, Tutulum Yeri ve Eşlik Eden Durumlara Göre IL-17 Seviyelerinin Karşılaştırılması

Hasta grubunda IL-17 (pg/mL) ortanca değerleri erkeklerde 110,89, kadınlarda 166,99 olarak saptanmış olup cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p=0,003). Alkol kullananlarda ve kullanmayanlarda IL-17 ortanca değerleri sırasıyla 104,01 ve 121,85 olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,155). Tırnak tutulumu olanlarda ve olmayanlarda IL-17 ortanca değerleri sırasıyla 113,68 ve 121,85 olarak saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,564). Özel bölge tutulumu olanlarda ve olmayanlarda IL-17 ortanca değerleri sırasıyla 121,85 ve

117,12 olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,973). Artriti olanlarda ve olmayanlarda IL-17 ortanca değerleri sırasıyla 140,76 ve 115,62 olarak elde edilmiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,248). Hipertansiyonu olanlarda ve olmayanlarda IL-17 ortanca değerleri sırasıyla 826,87 ve 118,41 olarak saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,915). Diyabeti olanlarda ve olmayanlarda IL-17 ortanca değerleri sırasıyla 129,59 ve 116,91 olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,385). Aile öyküsü olanlarda ve olmayanlarda IL-17 ortanca değerleri sırasıyla 140,76 ve 108,09 olarak saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p=0,036). (Tablo 4.12.)

Tablo 4.12. Hasta grubu içerisinde eşlik eden durumlara göre IL-17 değerlerinin karşılaştırılması

	IL-17 (pg/ml)		**p[x]**
	Ortalama ± SS	**Ortanca (min: mak)**	
Cinsiyet			
Erkek	166,49 ± 175,72	110,89 (35,89: 808,06)	**0,003**
Kadın	576,26 ± 608,7	166,99 (88,75: 1571)	
Alkol Kullanımı			
Var	118,53 ± 37,03	104,01 (81,02: 166,99)	0,155
Yok	388,36 ± 494,41	121,85 (35,89: 1571)	
Tırnak Tutulumu			
Var	365,73 ± 530,21	113,68 (82,74: 1571)	0,564
Yok	319,79 ± 398,29	121,85 (35,89: 1541)	
Özel Bölge Tutulumu			
Var	384,5 ± 515,14	121,85 (35,89: 1571)	0,973
Yok	310,32 ± 426,18	117,12 (81,02: 1541)	
Artrit			
Var	405,21 ± 489,6	140,76 (107,24: 1323)	0,248
Yok	326,33 ± 461,08	115,62 (35,89: 1571)	
Hipertansiyon			
Var	826,87 ± 1052,36	826,87 (82,74: 1571)	0,915
Yok	312,73 ± 418,6	118,41 (35,89: 1541)	
Diyabet			
Var	385,62 ± 502,82	129,59 (82,74: 1571)	0,385
Yok	327,04 ± 454,65	116,91 (35,89: 1541)	
Aile Öyküsü			
Var	383,13 ± 466,62	140,76 (88,75: 1571)	**0,036**
Yok	303,37 ± 464,87	108,09 (35,89: 1541)	

[x]Mann Whitney U Testi

4.12. Hasta Grubunda Cinsiyet, Tutulum Yeri ve Eşlik Eden Durumlara Göre IL-6 Seviyelerinin Karşılaştırılması

Hasta grubunda IL-6 (ng/L) ortanca değerleri erkeklerde 47,87, kadınlarda 57,57 olarak saptanmış olup cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,080). Alkol kullananlarda ve kullanmayanlarda IL-6 ortanca değerleri sırasıyla 51,9 ve 48,42 olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=1,000). Tırnak tutulumu olanlarda ve olmayanlarda IL-6 ortanca değerleri sırasıyla 48,42 ve 48,7 olarak saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,895). Özel bölge tutulumu olanlarda ve olmayanlarda IL-6 ortanca değerleri sırasıyla 48,06 ve 49,7 olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,790). Artriti olanlarda ve olmayanlarda IL-6 ortanca değerleri sırasıyla 48,42 ve 49,06 olarak elde edilmiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,710). Hipertansiyonu olanlarda ve olmayanlarda IL-6 ortanca değerleri sırasıyla 261,86 ve 48,42 olarak saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,255). Diyabeti olanlarda ve olmayanlarda IL-6 ortanca değerleri sırasıyla 48,42 ve 49,06 olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,836). Aile öyküsü olanlarda ve olmayanlarda IL-6 ortanca değerleri sırasıyla 55,74 ve 48,24 olarak saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,766). (Tablo 4.13.)

Tablo 4.13. Hasta grubunda cinsiyet, tutulum yeri ve eşlik eden durumlara göre IL-6 seviyelerinin karşılaştırılması

	IL-6 (ng/L)		**p[x]**
	Ortalama ± SS	**Ortanca (min: mak)**	
Cinsiyet			
Erkek	69,89 ± 70,23	47,87 (19,97: 316,18)	0,080
Kadın	209,71 ± 212,91	57,57 (25,76: 692,55)	
Alkol Kullanımı			
Var	52,3 ± 7,78	51,9 (41,83: 63,07)	1,000
Yok	145,85 ± 174,44	48,42 (19,97: 692,55)	
Tırnak Tutulumu			
Var	123,47 ± 156,35	48,42 (19,97: 485,7)	0,895
Yok	135,8 ± 172,08	48,7 (21,02: 692,55)	

Tablo 4.13. Hasta grubunda cinsiyet, tutulum yeri ve eşlik eden durumlara göre IL-6 seviyelerinin karşılaştırılması **(Devamı)**

	IL-6 (ng/L)		p[x]
	Ortalama ± SS	**Ortanca (min: mak)**	
Özel Bölge Tutulumu			
Var	142,29 ± 164,4	48,06 (19,97: 485,7)	0,790
Yok	120,46 ± 164,38	49,7 (21,02: 692,55)	
Artrit			
Var	127,15 ± 146,84	48,42 (19,97: 347,25)	0,710
Yok	130,48 ± 168,48	49,06 (21,02: 692,55)	
Hipertansiyon			
Var	261,86 ± 300,04	261,86 (49,7: 474,02)	0,255
Yok	121,81 ± 155,01	48,42 (19,97: 692,55)	
Diyabet			
Var	128,97 ± 158,22	48,42 (25,76: 474,02)	0,836
Yok	130,11 ± 166,8	49,06 (19,97: 692,55)	
Aile Öyküsü			
Var	138,06 ± 143,56	55,74 (25,76: 474,02)	0,766
Yok	122,02 ± 182,12	48,24 (19,97: 692,55)	

[x]Mann Whitney U Testi

4.13. Hasta Grubunda Asprosin, IL-17, IL-6 ve PAŞİ Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Hasta grubunda asprosin (ng/mL) ile IL-17 (pg/mL) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve yüksek düzeyde bir korelasyon saptandı ($r=0,647$; $p<0,001$). Asprosin (ng/mL) ile IL-6 (ng/L) düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve orta düzeyde bir korelasyon bulundu ($r=0,581$; $p<0,001$). Ayrıca IL-17 (pg/mL) ile IL-6 (ng/L) düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve yüksek düzeyde bir korelasyon saptandı ($r=0,649$; $p<0,001$). (Tablo 4.14)

Tablo 4.14. Hasta grubunda asprosin, IL-17, IL-6 ve PAŞİ arasındaki ilişkinin incelenmesi

	ASPROSİN (ng/mL)		**IL-17(pg/ml)**		**IL-6(ng/L)**		**PAŞİ**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
ASPROSİN(ng/mL)								
IL-17 (pg/ml)	0,647	**<0,001**						
IL-6 (ng/L)	0,581	**<0,001**	0,649	**<0,001**				
PAŞİ	0,053	0,761	0,147	0,399	0,039	0,825		
hs-CRP (mg/dL)	-0,080	0,647	-0,024	0,893	0,013	0,942	0,151	0,386

r: Spearman's Rho Korelasyonu

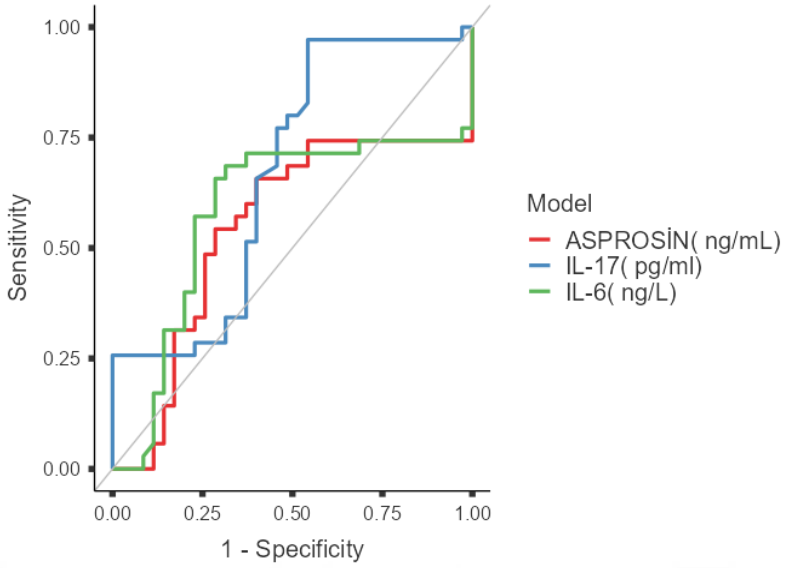
4.14. Serum Asprosin, IL-17 ve IL-6 Düzeylerinin ROC Analizi ile Değerlendirilmesi

Asprosin (ng/mL) için yapılan ROC analizinde hastalığı öngörmeye yönelik AUC değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (AUC=0,547; p=0,524). IL-17 (pg/mL) için ROC analizinde ise AUC değeri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (AUC=0,669; p=0,012) ve ≥63,533 pg/mL kesme değerinde hastalığı öngörmeye ilişkin duyarlılık, özgüllük, pozitif/negatif öngörü değerleri ile doğruluk oranı %68,57 olarak hesaplandı. IL-6 (ng/L) için ROC analizinde AUC değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (AUC=0,585; p=0,556). (Tablo 4.15.)

Tablo 4.15. Hastalığı ön görmede nicel değişkenler için ROC analizi

	AUC (%95 GA)	**p**	**Kesme değer**	**Duyarlılık**	**Özgüllük**	**PPV**	**NPV**	**Doğruluk**
ASPROSİN (ng/mL)	0,547 (0,402: 0,691)	0,524	---	---	---	---	---	---
IL-17 (pg/ml)	0,669 (0,538: 0,800)	**0,012**	≥63,533	%68,57	%68,57	%68,57	%68,57	%68,57
IL-6 (ng/L)	0,585 (0,439: 0,731)	0,256	---	---	---	---	---	---

AUC (%95 GA): Eğri Altında Kalan Alan (%95 Güven Aralığı); PPV: Pozitif Prediktif Değer; NPV: Negatif Prediktif Değer



Şekil 4.4. Hastalığı ön görmede asprosin, IL-17 ve IL-6 için ROC Curve grafiği

4.15. Bağımsız Faktörlerin Hastalık Riskine Etkilerinin Binary Lojistik Regresyon Analizi ile İncelenmesi

Bağımsız değişkenlerin hastalık riski üzerindeki etkileri binary lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Univariate modelde VKİ (kg/m²) değerindeki her 1 birim artışın hastalık riskini 1,273 kat artırdığı saptandı (p=0,001). Bel çevresi (cm) değerindeki her 1 birim artışın hastalık riskini 1,103 kat artırdığı bulundu (p<0,001). Kalça çevresi (cm) değerindeki her 1 birim artışın hastalık riskini 1,065 kat artırdığı saptandı (p=0,032). Sigara maruziyetini gösteren paket/yıl değerindeki her 1 birim artışın hastalık riskini 1,086 kat artırdığı belirlendi (p=0,019). Univariate modelde diğer bağımsız değişkenlerin hastalık riski üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı (p>0,05). Multiple modelde paket/yıl değerindeki her 1 birim artışın hastalık riskini 1,1 kat artırdığı saptandı (p=0,044). IL-17 (pg/mL) düzeyindeki her 1 birim artışın hastalık riskini 1,02 kat artırdığı bulundu (p=0,010). Multiple modelde diğer bağımsız değişkenlerin hastalık riski üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı (p>0,05). (Tablo 4.16)

Tablo 4.16. Bağımsız faktörlerin hastalık riskine etkilerinin Binary Lojistik Regresyon Analizi ile incelenmesi

	Univariate		**Multiple**	
	OR (%95 GA)	**p**	**OR (%95 GA)**	**p**
Yaş	1,003 (0,968: 1,038)	0,886	1,001 (0,934: 1,072)	0,979
Cinsiyet				
Kadın	**Referans**			
Erkek	1,123 (0,437: 2,885)	0,810	0,894 (0,137: 5,841)	0,907
VKİ (kg/m²)	1,273 (1,1: 1,473)	**0,001**	1,157 (0,789: 1,697)	0,455
Bel Çevresi (cm)	1,103 (1,044: 1,165)	**<0,001**	1,13 (0,975: 1,31)	0,105
Kalça Çevresi (cm)	1,065 (1,005: 1,129)	**0,032**	0,903 (0,754: 1,082)	0,268
Sigara Kullanımı (paket/yıl)	1,086 (1,014: 1,164)	**0,019**	1,1 (1,003: 1,207)	**0,044**
Alkol Kullanımı				
Yok	**Referans**			
Var	2,207 (0,505: 9,639)	0,293	8,844 (0,675: 115,933)	0,097
hs-CRP (mg/dL)	1,163 (0,978: 1,383)	0,088	1,227 (0,909: 1,656)	0,181
ASPROSİN (ng/mL)	1,009 (0,999: 1,019)	0,069	0,988 (0,914: 1,069)	0,771
IL-17 (pg/ml)	1,004 (1: 1,008)	0,064	1,02 (1,005: 1,035)	**0,010**
IL-6 (ng/L)	1,003 (0,998: 1,008)	0,195	0,982 (0,947: 1,019)	0,344

OR (%95 GA): Odds Ratio (%95 Güven Aralığı)

5. TARTIŞMA

Psöriazis patogenezinde rol oynayan doğal ve edinsel immün sistem aktivasyonu, yalnızca deri lezyonlarını değil sistemik inflamatuvar yanıtı da şekillendirir (1,2,14). Mevcut epidemiyolojik veriler, psöriazisin başlangıç yaşının, erken erişkinlik dönemi olan 20–30 yaşlar ve daha ileri yaşlarda 50–60 olmak üzere iki farklı dönemde pik yaptığını göstermektedir. Kadınlarda hastalığın başlangıç yaşının erkeklere kıyasla daha erken olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (4,18). Çalışmamızda hasta grubunda kadınlarda başlangıç yaşının (24,73±12,13), erkeklere göre (35,85±14,69) istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha erken olduğu saptandı. Ek olarak kadınlarda (%73,3) erkeklere (%30) kıyasla aile öyküsü istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti. Bu sonuç kadınların görünür lezyonlar açısından kozmetik kaygı nedeniyle sağlık hizmetine daha erken başvurması ile ilgili olabilir (136).

Sigara kullanımı, psöriazisin ortaya çıkışı ve hastalık şiddetiyle ilişkisi en iyi gösterilmiş yaşam tarzı etkenidir (45). Eski ve aktif sigara içicilerde psöriazis riskinin daha yüksek olduğu ve psöriazisli bireylerde sigara içiciliğinin anlamlı olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir (136, 137). Çalışmamızda psöriazisli hasta grubunda sigara içme sıklığı (paket/yıl) anlamlı olarak daha yüksekti ve paket/yıl değerindeki her 1 birim artışın hastalık riskini 1,086 kat artırdığı gözlendi. Psöriazisli hastalarda gözlenen stres, anksiyete/depresyon ve sosyal damgalanmanın oluşturduğu psikososyal yük sigaranın bir baş etme davranışı olarak daha sık kullanılmasına yol açabilir (139). Literatürde sigara ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki çelişkili olup çalışmamızda hastalık şiddeti (PAŞİ) ve sigara tüketimi (paket/yıl) arasında anlamlı bir ilişki yoktu (140,141). Sigara kullanımının "içiyor/içmiyor" gibi ölçütlerle değerlendirilmesi, paket/yıl verilerindeki hatırlama yanlılığı ve pasif içiciliğin dikkate alınmaması ilişkinin maskelenmesine neden olabilir.

Vücut kitle indeksi (VKİ), erişkinlerde adipoziteyi yansıtan bir ölçüttür. Çalışmalarda psöriazisli hastalarda obezite, bel çevresi/kalça oranı ve kilo artışı gibi ölçümlerin psöriazis gelişim riskiyle ilişkili olduğu ve VKİ arttıkça psöriazis gelişim riskinin kademeli olarak yükseldiği bildirilmiştir (140, 141). Randomize kontrollü klinik bir çalışmada psöriazisli hastalara 16 hafta boyunca uygulanan düşük kalorili

diyet sonucunda bel/kalça çevresinin belirgin azaldığı ve 15,8 kilogram kaybı ile birlikte yaşam kalitesinin (DYKİ) anlamlı düzeyde iyileştiği bildirilmiştir (144). Çalışmamızda psöriazisli hastalarda kilo, VKİ, bel çevresi ve kalça çevresi anlamlı olarak daha yüksekti. VKİ'de her 1 birim artışın hastalık riskini 1,273 kat, bel çevresinde her 1 cm artışın riski 1,103 kat ve kalça çevresinde her 1 cm artışın riski 1,065 kat artırdığı gösterildi. Psöriazisli hastalarda VKİ ve bel/kalça çevresi ölçümlerinin daha yüksek bulunması; obezite ile ortak inflamatuvar mekanizmalar ve hastalığın fiziksel aktiviteyi azaltabilen psikososyal yükü ile ilişkili olabilir. Psöriazisli hastalarda adipozitenin azaltılmasına yönelik kilo kaybı ve yaşam tarzı düzenlemeleri hem hastalık gelişim riskini hem de eşlik edebilecek metabolik risklerin azaltılması açısından önerilebilir.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tırnak tutulumu %48,5 oranında saptandı (145). Cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde tırnak tutulum oranı kadınlarda %60 ve erkeklerde %40 idi. Psöriazisli hastaların değerlendirilmesinde özel bölge tutulumlarının sık görülebileceği dikkate alınarak saçlı deri, yüz, genital alanlar, intertriginöz ve palmoplantar bölge ile tırnak muayenesinin olası tutulumların atlanmaması açısından önemli olabilir. Psöriazisli hastalarda özel bölge tutulumu varlığında, lezyon alanı sınırlı olsa dahi kaşıntı ve ağrı gibi semptomlar belirgin olabilir (86,146). Bu durum, hastalık şiddetinin yalnızca PAŞİ veya vücut yüzey alanı ölçütleriyle yeterince belirlenemeyeceğini düşündürebilir. Popülasyon temelli bir kohort çalışmasında 4016 psöriazis hastası değerlendirilmiş ve hastaların %64,8'inde en az bir özel bölge tutulumu saptanmıştır (147). Çalışmamızda özel bölge tutulumu erkeklerde %35, kadınlarda ise %53,3 oranında saptandı. Kadınlarda özel bölge tutulumunun daha yüksek oranda bulunması; kozmetik ve sosyal kaygının artması nedeniyle sağlık kuruluşuna daha sık başvurulmasıyla ilgili olabilir (148).

Psöriatik artrit (PsA), psöriazise eşlik edebilen kronik inflamatuvar bir artrit tablosudur. Literatürde psöriatik artrit (PsA) sıklığı değişmekle birlikte %15–30 aralığında raporlanmış olup çalışmamızda bu oran %20 olarak bulundu (89,149). Psöriatik artrit olgularının cinsiyet dağılımı kadınlarda yaklaşık %50,3–%64,7, erkeklerde ise %35,3–%49,7 aralığında raporlanmıştır (150–152). Çalışmamızda PsA sıklığının kadınlarda (%26,7) erkeklerden (%15) daha sık saptanması, daha önce

de bildirildiği gibi 17β-östradiol ve progesteronun IL-23R ekspresyonunu artırarak Th17 hücrelerinden IL-17A üretimini yükseltebilmesi ile ilişkilendirilebilir (153).

PAŞİ, psöriazisin şiddetini hesaplayan bir ölçektir. Literatürde psöriazisli hastalarda PAŞİ ≥10 sıklığı çoğunlukla %18–30 bandında bildirilmektedir (154–156). Çalışmamızda erkek ve kadınlarda hafif hastalık oranı %80, şiddetli hastalık oranı %20 olarak bulundu. Özellikle son yıllarda biyolojik ajanların daha yaygın kullanılmasıyla PAŞİ 90/100 gibi yüksek yanıt hedeflerine daha sık ulaşılması, kesitsel değerlendirmelerde yüksek PAŞİ ile seyreden hasta oranını azaltmış olabilir (157,158).

Psöriazisin kardiyometabolik komorbiditelerle sık birliktelik gösterdiği, psöriazisli hastalarda özellikle hipertansiyon (HT) ve diyabet (DM) açısından risk artışı olduğu bilinmektedir (159,160). Güncel bir sistematik derleme/meta-analizde (200 çalışma; 15.010.888 psöriazis hastası) psöriaziste HT prevalansı %32,22 olarak raporlanmıştır (161). Psöriazisli hastalarda diyabet eşlik etme sıklığı literatürde yaklaşık %10–20 aralığında bildirilmiştir (162). Çalışmamızda hipertansiyon komorbiditesi erkeklerde %5, kadınlarda ise %6,7; diyabet komorbiditesi oranı ise erkeklerde %30, kadınlarda %20 idi. Hipertansiyon çoğu zaman asemptomatik seyrettiğinden, tanının hasta beyanına dayanması eksik tanı (underdiagnosis) olasılığı artmakta ve prevalans daha düşük görünebilmektedir; buna karşın diyabet, düzenli takip, laboratuvar kontrolleri ve ilaç kullanımıyla daha belirgin bir klinik tablo oluşturduğundan daha kolay saptanabilmektedir (163).

Psöriazisli hastalarda WBC düzeylerinde artış görülebilir (155,156). Çalışmamızda WBC değerleri psöriazis grubunda anlamlı daha yüksekti. Bu bulgu, psöriazisin yalnızca kutanöz bir hastalık olmadığını ve periferik kanda sistemik inflamasyon göstergelerinde artış izlenebileceğini düşündürmektedir. WBC'deki artış, IL-23/IL-17 ekseninin neden olduğu inflamasyon ve buna eşlik eden nötrofil aktivasyonunun yansıması olarak değerlendirilebilir. Psöriaziste sistemik inflamasyonu yansıtan en pratik akut faz belirteçlerinden biri hs-CRP' dir. Literatürde, psöriazisli hastalarda hs-CRP/CRP düzeylerinin kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (166–168). Çalışmamızda hs-CRP değerleri psöriazis hastalarında anlamlı olarak daha yüksekti. Literatürde psöriazis hastalarında

monosit düzeylerine ilişkin bildirilen sonuçlar çelişkilidir (157,162). Çalışmamızda monosit ($10^3/\mu L$) düzeyleri psöriazis grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca monosit temelli indekslerin de (örn. monosit/lenfosit oranı veya monosit/HDL oranı) inflamatuvar yük ile ilişki olabileceği vurgulanmaktadır (164). Çalışmamızda monosit/HDL oranı, psöriazis grubunda anlamlı olarak daha yüksek olup HDL düzeyleri hasta ve kontrol gruplarında benzerdi. Bu nedenle monosit/HDL oranındaki yükselme, HDL'den bağımsız olarak monosit düzeylerindeki artışa bağlanabilir. Psöriaziste hs-CRP, lökosit ve monosit düzeylerinin yükselmesi, hastalığın deriye sınırlı kalmayıp sistemik inflamatuvar yanıt oluşturabilmesiyle ilişkilendirilebilir. Bu parametrelerin obezite, sigara kullanımı, enfeksiyonlar, stres, metabolik sendrom, eşlik eden komorbiditeler ve sistemik tedaviler gibi birçok değişkenden etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Asprosin metabolik bozukluklarla ilişkili potansiyel bir biyobelirteç ve tedavi hedefi olarak değerlendirilmektedir. Obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabette asprosinin serum düzeylerinin yükselebildiği bildirilmiştir (6–8,127). Serum asprosin düzeyleri metabolik sendromda ve glukoz metabolizması bozukluklarında anlamlı olarak daha yüksek raporlansa da obez çocuklarda anlamlı olarak daha düşük olduğu ve yaş grubu, fenotipe göre sonuçların değişebileceği bildirilmiştir (168,169,170). Asprosin ile ilgili doku çalışmaları sınırlı olmakla birlikte, asprosine ait boyanmanın epidermis tabakası, kıl folliküllerinde saptanması üzerine asprosinin hücreler arasındaki etkileşimlerde düzenleyici bir rolü olabileceği ifade edilmiştir (129). Çalışmamızda psöriazisli hastalarda santral adipozite göstergeleri (bel/kalça çevresi) anlamlı oranda daha yüksek olmasına rağmen serum asprosin düzeyleri ortalaması hasta ve kontrol grupları arasında benzerdi. Bu durum çalışmalarda asprosin düzeyleri ölçümlerinde farklı yöntemler kullanılmasından kaynaklanabilir. Morcos ve ark. farklı ELISA kitleri, antikorlar ve kalibrasyon yaklaşımları nedeniyle bildirilen asprosin değerlerinin çocuklarda <1 ng/mL'den >100 ng/mL'ye, erişkinlerde ise <0,5 ng/mL'den >350 ng/mL'ye kadar geniş bir aralıkta raporlanabildiği, kullanılan yöntemlerin farklı ve uç değerlere sebep olabileceği bildirilmiştir (173). Literatürde serum asprosin düzeylerinin kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (173,174). Çalışmamızda asprosin düzeyleri hasta grubunda kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksekti. Bu durum

asprosinin başlıca beyaz yağ dokusundan salınan bir hormon olması ve kadınlarda yağ kütlesinin görece daha yüksek olabilmesi ile ilişkili olabilir. Ek olarak menstrüel siklus ve menopoz gibi dönemsel hormonal dalgalanmalar cinsiyetler arası asprosin düzey farkına katkıda bulunabilir. Asprosin ile ilgili mevcut literatür sınırlı olup, düzeylerini etkileyebilecek potansiyel faktörler henüz tüm yönleriyle netleşmediği için elde edilen bulguların klinik ve metabolik değişkenlerle birlikte yorumlanmasının daha uygun olacağı kanaatindeyiz.

Psöriazis patogenezinde IL-17 ailesi sitokinleri, keratinositleri aktive ederek kemokin/antimikrobiyal peptid üretimini artırır, nötrofil göçünü kolaylaştırır ve epidermal hiperplaziye neden olan inflamasyonu sürdürür (74,75). Psöriazisli hastalarda yapılan çalışmalarda hastaların lezyonel doku ve serum IL-17 düzeyleri yüksek bulunmuştur (175–177). Çalışmamızda literatürle uyumlu biçimde serum IL-17 düzeyi psöriazis grubunda kontrollere göre ve kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksekti. Literatürde serum IL-17'nin cinsiyete göre dağılımı konusunda net bir uzlaşı yoktur. Östrojen ve progesteronun, IL-23/IL-17 ekseni üzerindeki immün düzenleyici etkilerinin cinsiyete bağlı immün yanıt farklılıklarına katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (178). Çalışmamızda aile öyküsü olan hastalarda IL-17 düzeyleri, aile öyküsü olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Literatürde aile öyküsü ile serum IL-17 düzeyleri arasındaki ilişkiyi doğrudan analiz eden çalışmalar sınırlıdır. Ayrıca çalışmamızda IL-17 (pg/mL) değerindeki 1 birim artışın hastalık riskini 1,02 kat artırdığı ve ROC analizi sonuçlarına göre serum IL-17 için hastalığı ayırt etme oranın %68 olduğu gösterildi. Literatürde psöriaziste serum IL-17'nin hastalığı öngörmedeki tanısal performansını ROC/AUC ile doğrudan raporlayan çalışmalar sınırlı olması sebebiyle, çalışmamızda elde edilen bulgular bu alandaki veriye katkı sağlayabilir.

IL-6 psöriaziste inflamasyonda görev alan bir sitokin olarak değerlendirilmekte ve literatürde doku ile serum düzeylerine ilişkin bulgular değişkenlik göstermektedir. Doku düzeyinde yapılan bir çalışmada psöriazis hastalarının plaklarından alınan örneklerde lezyonel deride IL-6 ekspresyonunda ve serum IL-6 düzeylerinde yükselme olduğu bildirilmiştir (179). Öte yandan psöriazis hastalarında başlangıçta ve biyolojik tedavi sonrası IL-6 düzeyleri değerlendirildiğinde, başlangıç serum IL-6 düzeylerinin gruplar arasında anlamlı

farklılık göstermediği, ancak tedavi sürecinde azaldığı raporlanmıştır (180). Çalışmamızda serum IL-6 (ng/L) düzeyleri hasta ve kontrol gruplarında benzerdi. Bu bulgu, serum IL-6 düzeylerinin kısa süreli dalgalanmalar gösterebilmesi, örneklem alınmasından önce yakın dönemde yapılan egzersiz veya subklinik enfeksiyon gibi durumların IL-6'yı geçici olarak yükseltmesi ile ilişkili olabilir (181). Buna karşın çalışmamızda IL-17 ile IL-6 arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuç IL-17'nin keratinosit ve diğer stromal hücrelerde proinflamatuvar yanıtı güçlendirerek IL-6 ekspresyonunu artırabildiği, IL-6'nın ise Th17 yanıtını destekleyen sitokin ortamını güçlendirerek IL-17 yanıtının sürdürülmesine katkı sağladığı görüşünü desteklemektedir (131,182). Ayrıca çalışmamızda asprosin (ng/mL) ile IL-6 (ng/L) değerleri arasında anlamlı pozitif bir ilişki saptanması, asprosinin psöriazis varlığını ayırt eden bir belirteç olmasından ziyade aynı örneklem içinde inflamatuvar aktivite ile birlikte değişebilen bir mediatör olabileceğini düşündürebilir. Nitekim metabolik sendromlu bireylerde serum asprosin düzeylerinin, serum IL-6 düzeyleri ile ilişkili olduğu ve adiposit–makrofaj kültür modelinde asprosinin sitokin üretimini artırabildiği bildirilmiştir (168,132).

Çalışmamızda asprosin (ng/mL) ile IL-17 (pg/mL) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon saptandı. Bilgilerimize göre çalışmamız literatürde asprosin–IL-17 ilişkisini birlikte analiz eden ilk çalışmadır. Mevcut yayınlar, asprosinin inflamasyonla ilişkisini daha çok doğal immün yanıt üzerinden göstermektedir (183). Asprosin ile IL-17 arasındaki pozitif ilişki, asprosinin IL-17 üzerinden edinsel immün yanıtla ilişkili süreçlerle bağlantılı olabileceğini düşündürebilir. Bu ilişki, iki olası mekanizma üzerinden açıklanabilir. Psöriazisli hastalarda artan proinflamatuvar sitokinlerin adipositleri uyararak asprosin salınımına neden olabilmesi ve/veya asprosin düzeyindeki artışların insülin direncini ve oksidatif stresi kolaylaştırarak doğal bağışıklık sistemini aktifleştirerek Th17 yanıtını destekleyen koşulların oluşmasına katkıda bulunabilmesidir. IL-17 ve asprosin, metabolik stres ile psöriaziste izlenen sistemik inflamasyon arasında, birbirlerini destekleyen bir döngü oluşturabilir (183,184).

Çalışmamızın en önemli üstün yanı; bilgilerimize göre psöriazisin patogenezine yönelik asprosin ile yapılan ve asprosin, IL-17, IL-6 ilişkisini inceleyerek inflamatuvar yanıtın daha bütüncül değerlendirilmesine olanak sağlayan

ilk çalışma olmasıdır. Ek olarak serum asprosin düzeyini etkileyebilecek komorbiditeleri, sistemik tedavi kullanımlarını ve aktif enfeksiyonu olan katılımcıların dışlanarak daha homojen bir örneklem oluşturulmasıdır. Şiddetli hastalık olgularının nispeten az sayıda olması, hastalık şiddetinin yalnızca PAŞİ skoruna göre değerlendirilip Hekimin Global Değerlendirme (PGA) ve Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) gibi ek klinik ölçeklerin kullanılmamış olması ve eş zamanlı doku örneklerinde asprosin düzeylerinin analiz edilmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Sonuçlarımız, asprosin düzeylerinin hasta ve kontrol grupları arasında belirgin bir farklılık göstermediğini; buna karşın hasta grubunda asprosinin IL-17 ve IL-6 ile pozitif yönde ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu sonuç, asprosinin psöriaziste tek başına ayırt edici bir biyobelirteçten çok inflamatuvar yanıtla birlikte değişebilen bir parametre olabileceğini düşündülebilir. Çalışmamız, asprosinin serum ile birlikte doku düzeyini de değerlendiren ve daha geniş örneklemli ileri araştırmalara zemin hazırlayarak, psöriazisteki ve diğer inflamatuvar hastalıklarındaki yerinin daha net anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Çalışmamız, psöriazisli hastalarda ve sağlıklı kontrollerde serum asprosin düzeyini değerlendiren; ayrıca asprosin ve IL-17, asprosin ve IL-6 ilişkilerini birlikte inceleyen özgün bir çalışmadır.
- Hasta ve kontrol grubunda asprosin (ng/mL) ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ancak hasta grubunda cinsiyete göre asprosin düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu.
- Hasta ve kontrol grubunda IL-17 (pg/mL) ortanca değerleri psöriazis grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ve hasta grubunda cinsiyete göre IL-17 düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Aile öyküsü olan psöriazis hastalarında aile öyküsü olmayanlara göre IL-17 düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Lojistik regresyon analizinde IL-17 (pg/mL) değerindeki 1 birim artışın hastalık riskini 1,02 kat artırdığı gösterildi. ROC analizinde IL-17 için anlamlı bir AUC değeri bulunmuştur (AUC=0,669; p=0,012). 63,533 pg/mL kesme değerinde hastalığı öngörmede duyarlılık/özgüllük ile birlikte PPV, NPV ve doğruluk oranlarının %68,57 olduğu belirlendi.
- Hasta ve kontrol grubunda IL-6 (ng/L) ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.
- IL-17 ile IL-6 arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve yüksek düzeyde korelasyon saptandı. Asprosin ile IL-6 arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü orta şiddette korelasyon saptandı. Asprosin ile IL-17 arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü yüksek düzeyde korelasyon saptandı.
- Hasta ve kontrol grubunda WBC, hs-CRP, ve monosit düzeyleri hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Hasta ve kontrol grubunda Monosit/HDL ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi.
- Hasta ve kontrol grubunda sigara kullanımı (paket/yıl) ortanca değerleri anlamlı farklılık gösterdi. Lojistik regresyon analizinde sigara paket/yıl değerindeki 1 birim artışın hastalık riskini 1,086 kat artırdığı saptandı.

- Hasta ve kontrol grubunda kilo ortalama değerleri, VKİ (kg/m²), bel çevresi, kalça çevresi ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. Univariate lojistik regresyon analizinde VKİ'nin 1 birim artışının hastalık riskini 1,273 kat, bel çevresinin 1 birim artışının riski 1,103 kat, kalça çevresinin 1 birim artışının riski 1,065 kat artırdığı bulundu.
- Psöriazis hastalarında özel bölge tutulumu erkeklerde %35, kadınlarda %53,3, tırnak tutulumu erkeklerde %40, kadınlarda %60, psöriatik artrit erkeklerde %15, kadınlarda %26,7 oranında saptandı.

Özetle çalışmamızda, metabolik hastalıklar ve inflamatuvar süreçlerle ilişkili olabileceği öne sürülen asprosinin serum düzeyleri psöriazis hastalarında ayrıntılı biçimde değerlendirilmiş; asprosin düzeylerinin hastalığın temel sitokin eksenleri olan IL-17 ve IL-6 ile ilişkisi ile birlikte hastalık şiddeti ve eşlik eden klinik/metabolik parametrelerle bağlantısının ortaya konulması amaçlanmıştır. Sonuç olarak, psöriazis grubunda serum asprosin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük bir eğilim göstermesine rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna karşın asprosin düzeyleri ile IL-17 arasında güçlü, IL-6 ile ise orta şiddette pozitif korelasyon bulunması; asprosinin psöriaziste "hastalık varlığını ayırt eden" bir belirteç olmaktan ziyade, aynı örneklem içinde inflamatuvar yanıtın aktivitesiyle birlikte değişebilen bir mediatör olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda IL-17'nin hasta grubunda anlamlı yüksek bulunması ve IL-17 için yapılan ROC analizinde hastalığı öngörmede anlamlı bir ayırt edicilik saptanması, Th17/IL-17 ekseninin psöriazisteki belirleyici rolüyle uyumludur.

Bu bulguların, psöriazisin metabolik ve inflamatuvar ekseninin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabileceği ve asprosinin olası biyobelirteç niteliğinin değerlendirilmesinde yol gösterici olabileceği kanaatindeyiz. Bununla birlikte asprosinin psöriazisteki rolünü ve özellikle asprosin, IL-17, IL-6 ilişkilerinin klinik anlamını daha net ortaya koyabilmek için, standartlaştırılmış ölçüm yöntemleriyle yürütülen, farklı fenotiplerin ve komorbiditelerin ayrıntılı değerlendirildiği hem serum hem de doku düzeyinde incelemeleri içeren daha geniş ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Psöriazisli Hastalarda Serum Asprosin Düzeyinin Serum IL-6, IL-17 ve Hastalık Şiddeti ile İlişkisinin Araştırılması

Psöriazis, kronik seyirli inflamatuvar bir hastalıktır ve etkileri yalnızca deriye sınırlı kalmayıp sistemik düzeyde de ortaya çıkabilmektedir. Son yıllarda, metabolik süreçlerle ilişkili peptit hormonların inflamatuvar hastalıklardaki olası rolleri giderek önem kazanmaktadır. FBN1 geninden köken alan ve başlıca beyaz yağ dokusundan salınan bir peptit hormon olan asprosinin, glukoz homeostazı ve enerji dengesiyle ilişkili olduğu, metabolik bozukluklarda düzeylerinin değişebildiği bildirilmiştir. Psöriazisin metabolik komorbiditelerle yakın ilişkisi dikkate alındığında, asprosinin psöriaziste değerlendirilmesi hastalığın sistemik boyutunun anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Mevcut literatür taramasında, psöriazisli hastalarda serum asprosin düzeylerinin değerlendirildiği ve IL-6 ile IL-17 düzeyleriyle korelasyonlarının incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda psöriazisli hastalar ile sağlıklı kontroller arasında serum asprosin, IL-17 ve IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmaya 35 psöriazis hastası ve 35 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta ve kontrol gruplarında hs-CRP, rutin biyokimya parametreleri, serum lipid profilleri ölçüldü. Serum asprosin, IL17 ve IL-6 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü ve gruplar arasında karşılaştırıldı. Ayrıca hasta ve kontrol gruplarının vücut kitle indeksi, bel ve kalça çevresi ölçümleri kaydedildi. Veriler IBM SPSS v23 ile analiz edildi.

Çalışma sonuçlarında, serum asprosin (ng/mL) ortanca değerleri kontrol grubunda 35,46, hasta grubunda 25,18 olarak saptandı; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p=0,499). Cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise serum asprosin düzeyleri anlamlı farklılık gösterdi (p=0,007); erkeklerde ortanca 20,39 ng/mL, kadınlarda ortanca 38,85 ng/mL olarak elde edildi. IL-17 (pg/ml) ortanca değerleri kontrol grubunda 96,92 iken hasta grubunda 118,4 olarak saptandı; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu (p=0,015). Buna karşılık, IL-6 (ng/L) ortanca değerleri kontrol grubunda 100,14 iken hasta grubunda 48,42 olarak saptandı; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p=0,222).

Çalışmamız, asprosinin psöriazis ile ilişkisini inceleyen araştırmalara metodolojik ve kavramsal bir zemin sunmaktadır. Asprosinin inflamatuvar yolaklar ve komorbidite spektrumu ile bağlantısının netleştirilmesi, yeni biyobelirteçlerin tanımlanmasına ve olası tedavi hedeflerinin belirlenmesine katkı sağlayabilir. Bu nedenle serum ve doku düzeyini kapsayan, klinik şiddet ve eşlik eden metabolik değişkenlerle birlikte değerlendirilen, standardize ölçüm protokolleriyle yürütülen geniş örneklemli çalışmaların yapılması önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Asprosin, Psöriazis, PAŞİ, IL-17, IL-6

ABSTRACT

Relationship Between Serum Asprosin Levels and Serum IL-6, IL-17, and Disease Severity in Patients With Psoriasis

Psoriasis is a chronic inflammatory disease with systemic involvement beyond the skin. Increasing attention has been directed toward metabolically active peptide hormones in inflammatory conditions. Asprosin, an FBN1-derived peptide predominantly secreted by white adipose tissue, has been implicated in glucose homeostasis and energy balance, and circulating levels have been reported to vary in metabolic disturbances. Given the close association between psoriasis and metabolic comorbidities, asprosin may be relevant to the systemic component of psoriasis. However, evidence on serum asprosin in psoriasis, particularly in relation to IL-6 and IL-17, remains limited. Therefore, serum asprosin, IL-17, and IL-6 levels were evaluated in patients with psoriasis and compared with healthy controls.

Thirty-five patients with psoriasis and 35 healthy volunteers were enrolled. hs-CRP, routine biochemical parameters, and lipid profiles were assessed in both groups. Serum asprosin, IL-17, and IL-6 concentrations were measured by ELISA. Body mass index and waist and hip circumferences were recorded. Statistical analyses were performed using SPSS v23.

Median serum asprosin levels were 35.46 ng/mL in controls and 25.18 ng/mL in patients, with no significant between-group difference ($p=0.499$). In sex-stratified analyses, serum asprosin levels differed significantly ($p=0.007$), with higher levels in females than in males. Median IL-17 levels were significantly higher in patients than controls (118.40 vs 96.92 pg/mL; $p=0.015$). Median IL-6 levels did not differ significantly between groups (48.42 vs 100.14 ng/L; $p=0.222$).

These findings suggest that serum asprosin may not distinguish psoriasis from controls in this sample, whereas IL-17 is increased in psoriasis. Larger studies using standardized assays and incorporating tissue-level assessments alongside clinical severity and metabolic covariates are warranted to clarify the role of asprosin within the immunometabolic network of psoriasis.

Keywords: Asprosin, Psoriasis, PASI, IL-17, IL-6

KAYNAKLAR

1. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. Annu Rev Immunol. 2014;32:227-55.

2. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. Lancet. 2015;386(9997):983-94.

3. Raychaudhuri S, Farber E. The prevalence of psoriasis in the world. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15(1):16-7.

4. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol. 1985;13(3):450-6.

5. Dunphy S, Gardiner CM. NK cells and psoriasis. J Biomed Biotechnol. 2011;2011:248317.

6. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. Cell. 2016;165(3):566-79.

7. Summers KM, Bush SJ, Davis MR, Hume DA, Keshvari S, West JA. Fibrillin-1 and asprosin, novel players in metabolic syndrome. Mol Genet Metab. 2023;138(1):106979.

8. Kocaman N, Kuloğlu T. Expression of asprosin in rat hepatic, renal, heart, gastric, testicular and brain tissues and its changes in a streptozotocin-induced diabetes mellitus model. Tissue Cell. 2020;66:101397.

9. Lesueur F, Lefèvre C, Has C, Guilloud-Bataille M, Oudot T, Mahé E, et al. Confirmation of psoriasis susceptibility loci on chromosome 6p21 and 20p13 in French families. J Invest Dermatol. 2007;127(6):1403-9.

10. Cassia FF de, Cardoso JF, Porto LC, Ramos-e-Silva M, Carneiro S. Association of HLA alleles and HLA haplotypes with psoriasis, psoriatic arthritis and disease severity in a miscegenated population. Psoriasis (Auckl). 2021;11:41-51.

11. Tsoi LC, Stuart PE, Tian C, Gudjonsson JE, Das S, Zawistowski M, et al. Large scale meta-analysis characterizes genetic architecture for common psoriasis associated variants. Nat Commun. 2017;8(1):15382.

12. Jordan CT, Cao L, Roberson EDO, Duan S, Helms CA, Nair RP, et al. Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF-kappaB, in psoriasis. Am J Hum Genet. 2012;90(5):796-808.

13. de Alcantara CC, Vissoci Reiche EM, Moreira CR, Luz TF, Mário Martin LM, Batisti Lozovoy MA, et al. IL17RA genetic variants are associated with susceptibility and severity of psoriasis. Hum Immunol. 2025;86(4):111329.

14. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med. 2009;361(5):496-509.

15. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J Invest Dermatol. 2013;133(2):377-85.

16. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. Lancet. 2021;397(10281):1301-15.

17. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ, et al. Psoriasis. Nat Rev Dis Primers. 2016;2(1):16082.

18. Kumar B, Jain R, Sandhu K, Kaur I, Handa S. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India. Int J Dermatol. 2004;43(9):654-8.

19. Antonatos C, Koskeridis F, Ralliou CM, Evangelou E, Grafanaki K, Georgiou S, et al. A polygenic risk score model for psoriasis based on the protein interactions of psoriasis susceptibility loci. Front Genet. 2024;15.

20. Shao S, Gudjonsson JE. Epigenetics of psoriasis. In: Lu Q, editor. Epigenetics in allergy and autoimmunity. Cham: Springer; 2020. p. 209-21

21. Srivastava A, Meisgen F, Pasquali L, Munkhammar S, Xia P, Ståhle M, et al. Next-generation sequencing identifies the keratinocyte-specific miRNA signature of psoriasis. J Invest Dermatol. 2019;139(12):2547-2550.e12.

22. Yan S, Xu Z, Lou F, Zhang L, Ke F, Bai J, et al. NF-κB-induced microRNA-31 promotes epidermal hyperplasia by repressing protein phosphatase 6 in psoriasis. Nat Commun. 2015;6:7652.

23. Srivastava A, Nikamo P, Lohcharoenkal W, Li D, Meisgen F, Xu Landén N, et al. MicroRNA-146a suppresses IL-17-mediated skin inflammation and is genetically associated with psoriasis. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(2):550-61.

24. El-Komy M, Amin I, El-Hawary MS, Saadi D, Shaker O. Upregulation of the miRNA-155, miRNA-210, and miRNA-20b in psoriasis patients and their relation to IL-17. Int J Immunopathol Pharmacol. 2020;34:2058738420933742

25. Széll M, Danis J, Bata-Csörgő Z, Kemény L. PRINS, a primate-specific long non-coding RNA, plays a role in the keratinocyte stress response and psoriasis pathogenesis. Pflugers Arch. 2016;468(6):935-43.

26. Olejnik-Wojciechowska J, Boboryko D, Bratborska AW, Rusińska K, Ostrowski P, Baranowska M, et al. The role of epigenetic factors in the pathogenesis of psoriasis. Int J Mol Sci. 2024;25(7):3831.

27. Teng Y, Xie W, Tao X, Liu N, Yu Y, Huang Y, et al. Infection-provoked psoriasis: induced or aggravated (Review). Exp Ther Med. 2021;21(6):567.

28. Telfer NR, Chalmers RJG, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. Arch Dermatol. 1992;128(1):39-42.

29. Baker BS, Bokth S, Powles A, Garioch JJ, Lewis H, Valdimarsson H, et al. Group A streptococcal antigen-specific T lymphocytes in guttate psoriatic lesions. Br J Dermatol. 1993;128(5):493-9.

30. Teng Y, Xie W, Tao X, Liu N, Yu Y, Huang Y, et al. Infection-provoked psoriasis: induced or aggravated (Review). Exp Ther Med. 2021;21(6):567.

31. Ganguly S, Chatterjee M, Nag S, Dey S, Ghosh S, Mitra S, et al. Roles of infection in psoriasis. Int J Mol Sci. 2022;23(13):6955.

32. Ryan C, Kirby B. The multiple comorbidities of psoriasis. Aust J Gen Pract. 2020;49(7):417-21.

33. Liu S, He M, Jiang J, Duan X, Chai B, Zhang J, et al. Triggers for the onset and recurrence of psoriasis: a review and update. Cell Commun Signal. 2024;22:108.

34. Liu X, Cai Q, Yang H, Gao Z, Yang L. Distribution of Malassezia species on the skin of patients with psoriasis. J Med Mycol. 2021;31(2):101111.

35. de Aguiar Cordeiro R, Reis AT, Lima XTV, de Andrade ARC, Aguiar ALR, Portela FVM, et al. Malassezia spp. and Candida spp. from patients with psoriasis exhibit reduced susceptibility to antifungals. Braz J Microbiol. 2023;54(1):169-77.

36. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. Psoriasis (Auckl). 2017;7:87-94.

37. Sachdeva M, Mufti A, Maliyar K, Lytvyn Y, Yeung J. Hydroxychloroquine effects on psoriasis: a systematic review and a cautionary note for COVID-19 treatment. J Am Acad Dermatol. 2020;83(2):579-86.

38. Funk J, Langeland T, Schrumpf E, Hanssen LE. Psoriasis induced by interferon-alpha. Br J Dermatol. 1991;125(5):463-5.

39. Watanabe T, Yamaguchi Y. Cutaneous manifestations associated with immune checkpoint inhibitors. Front Immunol. 2023;14:1071983.

40. Bucalo A, Rega F, Zangrilli A, Silvestri V, Valentini V, Scafetta G, et al. Paradoxical psoriasis induced by anti-TNFα treatment: evaluation of disease-specific clinical and genetic markers. Int J Mol Sci. 2020;21(21):7873.

41. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002;16(3):241-8.

42. Arck PC, Slominski A, Theoharides TC, Peters EMJ, Paus R. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. J Invest Dermatol. 2006;126(8):1697-704.

43. Evers AWM, Verhoeven EWM, Kraaimaat FW, De Jong EMGJ, De Brouwer SJM, Schalkwijk J, et al. How stress gets under the skin: cortisol and stress reactivity in psoriasis. Br J Dermatol. 2010;163(5):986-91.

44. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2014;170(2):304-14.

45. Zhou H, Wu R, Kong Y, Zhao M, Su Y. Impact of smoking on psoriasis risk and treatment efficacy: a meta-analysis. J Int Med Res. 2020;48(12):300060520964024.

46. Miot HA, Miot LDB, Lopes PS, Haddad GR, Marques SA. Association between palmoplantar pustulosis and cigarette smoking in Brazil: a case-control study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(10):1173-7.

47. Svanström C, Lonne-Rahm SB, Nordlind K. Psoriasis and alcohol. Psoriasis (Auckl). 2019;9:75-9.

48. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. Clin Dermatol. 2018;36(1):21-8.

49. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Am Acad Dermatol. 2013;68(4):654-62.

50. Barrea L, Balato N, Di Somma C, Macchia PE, Napolitano M, Savanelli MC, et al. Nutrition and psoriasis: is there any association between the severity of the disease and adherence to the Mediterranean diet? J Transl Med. 2015;13:18.

51. Phan C, Touvier M, Kesse-Guyot E, Adjibade M, Hercberg S, Wolkenstein P, et al. Association between Mediterranean anti-inflammatory dietary profile and severity of psoriasis: results from the NutriNet-Santé cohort. JAMA Dermatol. 2018;154(9):1017-24.

52. Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. Arch Dermatol. 2005;141(5):601-6.

53. Gao Y, Lou Y, Hui Y, Chen H, Sang H, Liu F. Characterization of the gut microbiota in patients with psoriasis: a systematic review. Pathogens. 2025;14(4):358.

54. Thye AYK, Bah YR, Law JWF, Tan LTH, He YW, Wong SH, et al. Gut-skin axis: unravelling the connection between the gut microbiome and psoriasis. Biomedicines. 2022;10(5):1037.

55. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. Ann Rheum Dis. 2005;64 Suppl 2:ii14-7.

56. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: implications for management. J Am Acad Dermatol. 2017;76(3):393-403.

57. Vlachos C, Gaitanis G, Katsanos KH, Christodoulou DK, Tsianos E, Bassukas ID. Psoriasis and inflammatory bowel disease: links and risks. Psoriasis (Auckl). 2016;6:73-92.

58. Cumberbatch M, Singh M, Dearman RJ, Young HS, Kimber I, Griffiths CEM. Impaired Langerhans cell migration in psoriasis. J Exp Med. 2006;203(4):953-60.

59. Seneschal J, Clark RA, Gehad A, Baecher-Allan CM, Kupper TS. Human epidermal Langerhans cells maintain immune homeostasis in skin by activating skin resident regulatory T cells. Immunity. 2012;36(5):873-84.

60. Nakai K. Multiple roles of macrophage in skin. J Dermatol Sci. 2021;104(1):2-10.

61. Hou Y, Zhu L, Tian H, Sun HX, Wang R, Zhang L, et al. IL-23-induced macrophage polarization and its pathological roles in mice with imiquimod-induced psoriasis. Protein Cell. 2018;9(12):1027-38.

62. Li R, Xiong Y, Ma L, Peng C, Qi S, Gao R, et al. Neutrophil extracellular traps promote macrophage inflammation in psoriasis. Clin Immunol. 2024;266:110308.

63. Herster F, Bittner Z, Archer NK, Dickhöfer S, Eisel D, Eigenbrod T, et al. Neutrophil extracellular trap-associated RNA and LL37 enable self-amplifying inflammation in psoriasis. Nat Commun. 2020;11(1):105.

64. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. Clin Exp Immunol. 2004;135(1):1-8.

65. Andrés RM, Montesinos MC, Navalón P, Payá M, Terencio MC. NF-κB and STAT3 inhibition as a therapeutic strategy in psoriasis: in vitro and in vivo effects of BTH. J Invest Dermatol. 2013;133(10):2362-71.

66. Ganguly D, Chamilos G, Lande R, Gregorio J, Meller S, Facchinetti V, et al. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. J Exp Med. 2009;206(9):1983-94.

67. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(3):645-53.

68. Dombrowski Y, Peric M, Koglin S, Kammerbauer C, Göß C, Anz D, et al. Cytosolic DNA triggers inflammasome activation in keratinocytes in psoriatic lesions. Sci Transl Med. 2011;3(82):82ra38.

69. Steinle A, Li P, Morris DL, Groh V, Lanier LL, Strong RK, et al. Interactions of human NKG2D with its ligands MICA, MICB, and homologs of the mouse RAE-1 protein family. Immunogenetics. 2001;53(4):279-87.

70. Sato Y, Ogawa E, Okuyama R. Role of innate immune cells in psoriasis. Int J Mol Sci. 2020;21(18):6604.

71. Harvima IT, Nilsson G, Suttle MM, Naukkarinen A. Is there a role for mast cells in psoriasis? Arch Dermatol Res. 2008;300(9):461-78.

72. Jiang Z, Jiang X, Chen A, He W. Platelet activation: a promoter for psoriasis and its comorbidity, cardiovascular disease. Front Immunol. 2023;14:1238647.

73. Kao YS, Lauterbach M, Lopez Krol A, Chin A, Gomez-Cadena A, Lai Y, et al. Metabolic reprogramming of interleukin-17-producing γδ T cells promotes ACC1-mediated de novo lipogenesis under psoriatic conditions. Nat Metab. 2025;7(5):966-84.

74. Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. Trends Immunol. 2013;34(4):174-81.

75. Matei-Man AM, Vesa ȘC, Pușcaș AD, Orăsan MS, Homorozeanu B, Candrea E, et al. Assessment of TNF-α, IL-12/23, and IL-17 in psoriasis: only TNF-α reflects clinical response after 12 weeks of biologic treatment. Curr Issues Mol Biol. 2025;47(5):368.

76. Sachen KL, Arnold Greving CN, Towne JE. Role of IL-36 cytokines in psoriasis and other inflammatory skin conditions. Cytokine. 2022;156:155897.

77. Yan BX, Chen XY, Ye LR, Chen JQ, Zheng M, Man XY. Cutaneous and systemic psoriasis: classifications and classification for the distinction. Front Med (Lausanne). 2021;8:649408.

78. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2009;61(3):451-85.

79. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. Int J Mol Sci. 2019;20(6):1475.

80. Rivera-Díaz R, Daudén E, Carrascosa JM, de la Cueva P, Puig L. Generalized pustular psoriasis: a review on clinical characteristics, diagnosis, and treatment. Dermatol Ther (Heidelb). 2023;13(3):673-88.

81. Puig L, Choon SE, Gottlieb AB, Marrakchi S, Prinz JC, Romiti R, et al. Generalized pustular psoriasis: a global Delphi consensus on clinical course, diagnosis, treatment goals and disease management. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37(4):737-52.

82. Bachelez H. Pustular psoriasis: the dawn of a new era. Acta Derm Venereol. 2020;100(3):adv00034.

83. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, Dancey P, Frenkel J, van Royen-Kerkhoff A, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. N Engl J Med. 2009;360(23):2426-37.

84. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraitag S, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. N Engl J Med. 2011;365(7):620-8.

85. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann Rheum Dis. 2005;64 Suppl 2:ii18-23; discussion ii24-5.

86. Butacu AI, Toma C, Neguleț IE, Manole I, Banica AN, Pleşea A, et al. Updates on psoriasis in special areas. J Clin Med. 2024;13(24):7549.

87. Ali Hassan S, Bhateja S. Psoriasis of oral cavity- A review. IP Indian J Clin Exp Dermatol. 2020;6(2):113-6.

88. Canal-García E, Bosch-Amate X, Belinchón I, Puig L. Psoriasis ungueal. Actas Dermosifiliogr. 2022;113(5):481-90.

89. Tiwari V, Brent LH. Psoriatic arthritis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2025 Nov 29]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547710/

90. De Rosa G, Mignogna C. The histopathology of psoriasis. Reumatismo. 2007;59 Suppl 1:46-8.

91. Piros ÉA, Szabó Á, Rencz F, Brodszky V, Wikonkál N, Miheller P, et al. Anti-interleukin-17 therapy of severe psoriatic patients results in an improvement of serum lipid and inflammatory parameters' levels, but has no effect on body composition parameters. Life (Basel). 2021;11(6):535.

92. Alajroush WA, Alrshid AI, Alajlan AH, Alsalamah YB, Alhumaidan MI, Alhoumedan AI, et al. Psoriasis and metabolic disorders: a comprehensive meta-analysis of million adults worldwide. Cureus. 2024;16(1):e52099.

93. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis—oral therapy with a new retinoid. Dermatologica. 1978;157(4):238-44.

94. Bakar Kahraman B, Karatepe HT, Karadağ AS, Çıtak S. Psychological flexibility, stigma, and quality of life in psoriasis patients. J Cogn Behav Psychother Res. 2024;13(1):1-8.

95. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):210-6.

96. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatol. 2013;149(1):84-91.

97. Liu L, Cui S, Liu M, Huo X, Zhang G, Wang N. Psoriasis increased the risk of adverse cardiovascular outcomes: a new systematic review and meta-analysis of cohort study. Front Cardiovasc Med. 2022;9:829709.

98. Mirghani H, Altemani AT, Altemani ST, Alhatlani JAA, Alsulaimani NMI, AlHuraish DSA, et al. The cross talk between psoriasis, obesity, and dyslipidemia: a meta-analysis. Cureus. 2023;15(11):e49253.

99. Bellinato F, Gisondi P, Mantovani A, Girolomoni G, Targher G. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. J Endocrinol Invest. 2022;45(7):1277-88.

100. Torosian K, Lal E, Kavanaugh A, Loomba R, Ajmera V, Gumà M. Psoriatic disease and non-alcoholic fatty liver disease shared pathogenesis review. Semin Arthritis Rheum. 2023;59:152165.

101. Egeberg A, Mallbris L, Warren RB, Bachelez H, Gislason GH, Hansen PR, et al. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. Br J Dermatol. 2016;175(3):487-92.

102. Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of psoriasis with inflammatory bowel disease. JAMA Dermatol. 2018;154(12):1417-23.

103. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. Br J Dermatol. 1998;139(5):846-50.

104. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. Arch Dermatol. 2010;146(8):891-5.

105. Peralta C, Hamid P, Batool H, Al Achkar Z, Maximus P. Psoriasis and metabolic syndrome: comorbidities and environmental and therapeutic implications. Cureus. 2019;11(12):e6369.

106. Peleva E, Exton LS, Kelley K, Kleyn CE, Mason KJ, Smith CH. Risk of cancer in patients with psoriasis on biological therapies: a systematic review. Br J Dermatol. 2018;178(1):103-13.

107. Vaengebjerg S, Skov L, Egeberg A, Loft ND. Prevalence, incidence, and risk of cancer in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatol. 2020;156(4):421-9.

108. Xu T, Zhang YH. Association of psoriasis with stroke and myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. Br J Dermatol. 2012;167(6):1345-50.

109. Chaiyabutr C, Ungprasert P, Silpa-archa N, Wongpraparut C, Chularojanamontri L. Psoriasis and risk of uveitis: a systematic review and meta-analysis. Biomed Res Int. 2020;2020:9308341.

110. Liu Z, Ma X, Wang Y, Li X, Gong Y, Jiang H, et al. Associations between psoriasis, psoriatic arthritis and gout or hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis. Am J Med Sci. 2025;369(6):671-8.

111. Ger TY, Fu Y, Chi CC. Bidirectional association between psoriasis and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2020;10:5931.

112. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. 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. 2009;60(4):643-59.

113. Weinstein GD, Koo JYM, Krueger GG, Lebwohl MG, Lowe NJ, Menter MA, et al. Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0.05% and 0.1% applied once daily for 12 weeks. J Am Acad Dermatol. 2003;48(5):760-7.

114. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, Feldman SR, Hartle JE, Henning A, et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2004;51(5):723-30.

115. Federman DG, Froelich CW, Kirsner RS. Topical psoriasis therapy. Am Fam Physician. 1999;59(4):957-62.

116. Lie E, Choi M, Wang SP, Eichenfield LF. Topical management of pediatric psoriasis: a review of new developments and existing therapies. Paediatr Drugs. 2024;26(1):9-18.

117. Racz E, Prens EP. Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. Dermatol Clin. 2015;33(1):79-89.

118. Smith D. Fumaric acid esters for psoriasis: a systematic review. Ir J Med Sci. 2017;186(1):161-77.

119. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, Burden AD, Chalmers RJG, Chandler DA, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. Br J Dermatol. 2009;161(5):987-1019.

120. Bai F, Li GG, Liu Q, Niu X, Li R, Ma H. Short-term efficacy and safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 inhibitors brodalumab, secukinumab, ixekizumab, ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, and risankizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. J Immunol Res. 2019;2019:2546161.

121. Jiang Y, Chen Y, Yu Q, Shi Y. Biologic and small-molecule therapies for moderate-to-severe psoriasis: focus on psoriasis comorbidities. BioDrugs. 2023;37(1):35-55.

122. Kamata M, Tada Y. Efficacy and safety of biologics for psoriasis and psoriatic arthritis and their impact on comorbidities: a literature review. Int J Mol Sci. 2020;21(5):1690.

123. Lee HJ, Kim M. Challenges and future trends in the treatment of psoriasis. Int J Mol Sci. 2023;24(17):13313.

124. Gwillim EC, Nichols AJ. Spesolimab for generalized pustular psoriasis: a review of two key clinical trials supporting initial US regulatory approval. Front Immunol. 2024;15:1359481.

125. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RGB, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). J Am Acad Dermatol. 2015;73(1):37-49.

126. Qiu J, Liu J, Liu W, Lin F, Shi N. The efficacy and safety of tyrosine kinase 2 inhibitor deucravacitinib in the treatment of plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Med (Lausanne). 2023;10:1264667.

127. Farrag M, Ait Eldjoudi D, González-Rodríguez M, Cordero-Barreal A, Ruiz-Fernández C, Capuozzo M, et al. Asprosin in health and disease, a new glucose sensor with central and peripheral metabolic effects. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;13:1101091.

128. Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J. Asprosin: a novel player in metabolic diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:64.

129. Demir B, Cicek D, Inan Yüksel E, Kocaman N, Calik I, Karstarli Bakay OS, et al. Immunohistochemical analysis of asprosin and meteorin-like peptide in melanocytic nevus and malignant melanoma. Van Med J. 2025;32(1):31-40.

130. de Oliveira PSS, Cardoso PRG, Lima EV de A, Pereira MC, Duarte ALBP, Pitta I da R, et al. IL-17A, IL-22, IL-6, and IL-21 serum levels in plaque-type psoriasis in Brazilian patients. Mediators Inflamm. 2015;2015:819149.

131. Fujishima S, Watanabe H, Kawaguchi M, Suzuki T, Matsukura S, Homma T, et al. Involvement of IL-17F via the induction of IL-6 in psoriasis. Arch Dermatol Res. 2010;302(7):499-505.

132. Teunissen MBM, Bos JD, Koomen CW, de Waal Malefyt R, Wierenga EA. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. J Invest Dermatol. 1998;111(4):645-9.

133. Mazur-Bialy AI. Asprosin enhances cytokine production by a co-culture of fully differentiated mature adipocytes and macrophages leading to the exacerbation of the condition typical of obesity-related inflammation. Int J Mol Sci. 2023;24(6):5745.

134. Moradi N, Fouani FZ, Vatannejad A, Bakhti Arani A, Shahrzad S, Fadaei R. Serum levels of asprosin in patients diagnosed with coronary artery disease (CAD): a case-control study. Lipids Health Dis. 2021;20(1):88.

135. Taban G, Çalık Başaran N, Ayaz A. Association of dietary inflammatory index with serum asprosin and omentin levels in women with prediabetes. PeerJ. 2025;13:e19957.

136. AlKhas AN, Ziyab AH. Parental consanguinity and family history in relation to psoriasis and the role of sex: a case-control study. Hum Hered. 2024;90(1):1-9.

137. Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study. Arch Dermatol. 1999;135(12):1479-84.

138. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2014;170(2):304-14.

139. Luna PC, Chu CY, Fatani M, Borlenghi C, Adora A, Llamado LQ, et al. Psychosocial burden of psoriasis: a systematic literature review of depression among patients with psoriasis. Dermatol Ther (Heidelb). 2023;13(12):3043-55.

140. Wei L, Chen S, Zhang Z, Kuai L, Zhang R, Yu N, et al. Prevalence of tobacco smoking and its association with disease severity among patients with psoriasis in China: a cross-sectional study. Front Med (Lausanne). 2022;9:883458.

141. Qiang Y, Kuai L, Liu S, Xu Q, Shenfan L, Zhang R, et al. Tobacco smoking negatively influences the achievement of greater than three-quarters reduction in psoriasis area and severity index after eight weeks of treatment among patients with psoriasis: findings from a prospective study. Tob Induc Dis. 2024;22:61.

142. Vata D, Tarcau BM, Popescu IA, Halip IA, Patrascu AI, Gheuca Solovastru DF, et al. Update on obesity in psoriasis patients. Life (Basel). 2023;13(10):1947.

143. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. Arch Intern Med. 2007;167(15):1670-5.

144. Jensen P, Zachariae C, Christensen R, Geiker NRW, Schaadt BK, Stender S, et al. Effect of weight loss on the severity of psoriasis: a randomized clinical study. JAMA Dermatol. 2013;149(7):795-801.

145. Schons KRR, Knob CF, Murussi N, Beber AAC, Neumaier W, Monticielo OA. Nail psoriasis: a review of the literature. An Bras Dermatol. 2014;89(2):312-7.

146. Cather JC, Ryan C, Meeuwis K, Potts Bleakman AJ, Naegeli AN, Edson-Heredia E, et al. Patients' perspectives on the impact of genital psoriasis: a qualitative study. Dermatol Ther (Heidelb). 2017;7(4):447-61.

147. Egeberg A, See K, Garrelts A, Burge R. Epidemiology of psoriasis in hard-to-treat body locations: data from the Danish skin cohort. BMC Dermatol. 2020;20(1):3.

148. Bhutani T, Wong JW, Bebo BF, Armstrong AW. Access to health care in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: data from National Psoriasis Foundation survey panels. JAMA Dermatol. 2013;149(6):717-21.

149. Ocampo DV, Gladman D. Psoriatic arthritis. F1000Research. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1665.

150. Firlatan B, Kart Bayram G, Ayan G, Karabulut E, Kalyoncu U. Sex distribution in psoriatic arthritis: a systematic literature review. Scand J Rheumatol. 2025;54(3):192-7.

151. Egeberg A, Kristensen LE, Thyssen JP, Gislason GH, Gottlieb AB, Coates LC, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Denmark: a nationwide register linkage study. Ann Rheum Dis. 2017;76(9):1591-7.

152. Kalyoncu U, Bayindir Ö, Ferhat Öksüz M, Doğru A, Kimyon G, Tarhan EF, et al. The Psoriatic Arthritis Registry of Turkey: results of a multicentre registry on 1081 patients. Rheumatology (Oxford). 2017;56(2):279-86.

153. Fuseini H, Cephus JY, Wu P, Davis JB, Contreras DC, Gandhi VD, et al. ERα signaling increased IL-17A production in Th17 cells by upregulating IL-23R expression, mitochondrial respiration, and proliferation. Front Immunol. 2019;10:2740

154. Atakan N, Yazici AC, et al. TUR-PSO: a cross-sectional study investigating quality of life and treatment status of psoriasis patients in Turkey. J Dermatol. 2016;43(3):298-304.

155. Morariu SH, Cotoi OS, Tiucă OM, Ambros M, Ilcuș RI, Garaga L, et al. Predicting factors and clinical characteristics of pruritus in psoriasis: a cross-sectional survey. Life (Basel). 2024;14(7):827.

156. Notario J, Magdaleno-Tapial J, Rivera R, Riera-Monroig J, Pujol C, Novella C, et al. Demographic and clinical characteristics, patterns of treatment, quality of life, and resource consumption associated with the management of patients with moderate to severe psoriasis in clinical practice in Spain: the SUMMER Project. Dermatol Ther (Heidelb). 2025;16(1):473-86.

157. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(4):645-8.

158. Mahil SK, Wilson N, Dand N, Reynolds NJ, Griffiths CEM, Emsley R, et al. Psoriasis treat to target: defining outcomes in psoriasis using data from a real-world, population-based cohort study (the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register, BADBIR). Br J Dermatol. 2020;182(5):1158-66.

159. Orlando G, Molon B, Viola A, Alaibac M, Angioni R, Piaserico S. Psoriasis and cardiovascular diseases: an immune-mediated cross talk? Front Immunol. 2022;13:868277.

160. Yamazaki F. Psoriasis: comorbidities. J Dermatol. 2021;48(6):732-40.

161. Zhang M, Chen JL, Fan SW, Sun XY, Zhou YQ, Luo Y, et al. Epidemiology of hypertension in psoriasis: an analysis of trends from 2006 to 2023. Psoriasis (Auckl). 2025;15:443-53.

162. Liu N, Chen X. The co-impact of diabetes and psoriasis on mortality risk for all causes and specific causes. Sci Rep. 2025;15:37463.

163. Ning M, Zhang Q, Yang M. Comparison of self-reported and biomedical data on hypertension and diabetes: findings from the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS). BMJ Open. 2016;6(1):e009836.

164. Sirin MC, Korkmaz S, Erturan I, Filiz B, Aridogan BC, Cetin ES, et al. Evaluation of monocyte to HDL cholesterol ratio and other inflammatory markers in patients with psoriasis. An Bras Dermatol. 2020;95(5):575-82.

165. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(7):789-96.

166. Uaratanawong R, Uaratanawong S, Chunhasewee C, Chawvavanich P. High sensitivity C-reactive protein level and psoriasis severity in Thai patients. J Med Assoc Thai. 2016;99(9):1039-45.

167. Vadakayil AR, Dandekeri S, Kambil SM, Ali NM. Role of C-reactive protein as a marker of disease severity and cardiovascular risk in patients with psoriasis. Indian Dermatol Online J. 2015;6(5):322-5.

168. Takahashi H, Iinuma S, Honma M, Iizuka H. Increased serum C-reactive protein level in Japanese patients of psoriasis with cardio- and cerebrovascular disease. J Dermatol. 2014;41(11):981-5.

169. Golden JB, Groft SG, Squeri MV, Debanne SM, Ward NL, McCormick TS, et al. Chronic psoriatic skin inflammation leads to increased monocyte adhesion and aggregation. J Immunol. 2015;195(5):2006-18.

170. Hong T, Li JY, Wang YD, Qi XY, Liao ZZ, Bhadel P, et al. High serum asprosin levels are associated with presence of metabolic syndrome. Int J Endocrinol. 2021;2021:6622129.

171. Nedeva IS, Assyov Y, Karamfilova V, Vodenicharov V, Gerganova A, Hristova J, et al. Circulating asprosin concentrations in patients with obesity and carbohydrate disturbances. Horm Metab Res. 2023;55(4):284-9.

172. Long W, Xie X, Du C, Zhao Y, Zhang C, Zhan D, et al. Decreased circulating levels of asprosin in obese children. Horm Res Paediatr. 2019;91(4):271-7.

173. Morcos YAT, Lütke S, Tenbieg A, Hanisch FG, Pryymachuk G, Piekarek N, et al. Sensitive asprosin detection in clinical samples reveals serum/saliva correlation and indicates cartilage as source for serum asprosin. Sci Rep. 2022;12(1):1340.

174. Ke X, Duan L, Gong F, Zhang Y, Deng K, Yao Y, et al. Serum levels of asprosin, a novel adipokine, are significantly lowered in patients with acromegaly. Int J Endocrinol. 2020;2020:8855996.

175. Yilmaz SB, Cicek N, Coskun M, Yegin O, Alpsoy E. Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. Arch Dermatol Res. 2012;304:465-9.

176. Michalak-Stoma A, Bartosińska J, Kowal M, Juszkiewicz-Borowiec M, Gerkowicz A, Chodorowska G. Serum levels of selected Th17 and Th22 cytokines in psoriatic patients. Dis Markers. 2013;35(6):625-31.

177. Caproni M, Antiga E, Melani L, Volpi W, Del Bianco E, Fabbri P. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. J Clin Immunol. 2009;29(2):210-4.

178. Adachi A, Honda T. Regulatory roles of estrogens in psoriasis. J Clin Med. 2022;11(16):4890.

179. Grossman RM, Krueger J, Yourish D, Granelli-Piperno A, Murphy DP, May LT, et al. Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1989;86(16):6367-71.

180. Olejniczak-Staruch I, Narbutt J, Bednarski I, Woźniacka A, Sieniawska J, Kraska-Gacka M, et al. Interleukin 22 and 6 serum concentrations decrease under long-term biologic therapy in psoriasis. Adv Dermatol Allergol. 2020;37(5):705-11.

181. Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. J Physiol. 2001;536(Pt 2):329-37.

182. Qin H, Wang L, Feng T, Elson CO, Niyongere SA, Lee SJ, et al. TGF-beta promotes Th17 cell development through inhibition of SOCS3. J Immunol. 2009;183(1):97-105.

183. Shabir K, Gharanei S, Orton S, Patel V, Chauhan P, Karteris E, et al. Asprosin exerts pro-inflammatory effects in THP-1 macrophages mediated via the Toll-like receptor 4 (TLR4) pathway. Int J Mol Sci. 2023;24(1):227.

184. Zúñiga LA, Shen WJ, Joyce-Shaikh B, Pyatnova EA, Richards AG, Thom C, et al. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity. J Immunol. 2010;185(11):6947-59.