



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**PSÖRİASİS HASTALARINDA TOTAL OKSİDAN KAPASİTE, TOTAL
ANTIOKSİDAN KAPASİTE, İSKEMİK MODİFİYE ALBUMİN, MİKRORNA
SEVİYESİ VE PSÖRİASİS ALAN ŞİDDET İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Latife UZUN

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2020

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**PSÖRİASİS HASTALARINDA TOTAL OKSİDAN KAPASİTE, TOTAL
ANTIOKSİDAN KAPASİTE, İSKEMİK MODİFİYE ALBUMİN, MİKRORNA
SEVİYESİ VE PSÖRİASİS ALAN ŞİDDET İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Latife UZUN

UZMANLIK TEZİ

Danışman

Prof. Dr. Ruhuşen KUTLU

KONYA-2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bilimsel ve manevi desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım Sayın hocam Prof. Dr. Ruşen Kutlu'ya teşekkür ederim. Aynı şekilde uzmanlık eğitimim süresince üzerimizde büyük emekleri olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Nazan Karaoğlu'na, eğitimim boyunca ve tez çalışmamda yardımlarını, bilgi ve deneyimini esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Fatma Gökşin Cihan'a, bize her zaman anlayışla yaklaşan hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Nur Demirbaş'a teşekkür ederim. Tez çalışmamda katkılarından dolayı Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Arzu Ataseven hocama teşekkür ederim.

Rotasyon eğitimlerim süresince bana destek veren tüm öğretim üyesi hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma, uzmanlık tezimin hazırlanmasında yardımlarından dolayı Deri ve Zührevi Hastalıklar bölümündeki asistan arkadaşlarıma ve poliklinik çalışanlarıma teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimi ve tez hazırlık sürecinde yardım ve katkılarını esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve aile hekimliği polikliniği çalışanlarına teşekkür ederim. Tezimin yürütülmesi için 181518010 no'lu projemize verdikleri maddi desteklerden dolayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan daima sabır ve sevgi ile bana en büyük desteği veren değerli eşim Mehmet Uzun'a ve biricik oğlum Mevlüt Uzun'a çok teşekkür ederim.

Latife UZUN

NİSAN 2020

ÖZET

PSÖRİASİS HASTALARINDA TOTAL OKSİDAN KAPASİTE, TOTAL ANTIOKSİDAN KAPASİTE, İSKEMİK MODİFİYE ALBUMİN, MİKRORNA SEVİYESİ VE PSÖRİASİS ALAN ŞİDDET İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Latife UZUN

UZMANLIK TEZİ

KONYA - 2020

Amaç: Bu çalışmada psöriasis olan ve olmayan bireylerde total antioksidan kapasite (TAS), total oksidan kapasite (TOS), iskemik modifiye albumin (İMA), mikro ribo nükleik asit (MikroRNA/miRNA/miR) düzeylerinin karşılaştırılması ve vaka grubunda bu değerlerin psöriasis alan şiddet indeksi (PASI) ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu araştırma vaka-kontrol çalışması olarak tasarlandı. Vaka grubu olarak Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran psöriasis tanısı almış, yeni ve takipli 91 hasta alındı. Kontrol grubu olarak Aile Hekimliği polikliniğine başvuran sistemik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan sağlıklı 91 birey alındı. Biyokimyasal parametre analizleri kit önerilerine uygun olarak Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında aynı gün gerçekleştirildi. Veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 20.0 istatistik paket programında değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Vaka grubunda serum TOS seviyesi ortalaması $27,6 \pm 12,5$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L, kontrol grubunda $25,3 \pm 11,7$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L idi, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi ($p=0,206$). Vaka grubunda ortalama serum TAS düzeyi ise anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0,001$). Serum İMA ortalaması psöriasis mevcut olanlarda $24,3 \pm 16,8$ ng/mL, olmayanlarda $40,8 \pm 25,8$ ng/mL olarak tespit edildi. Psöriasis hastalarında ortalama serum İMA değerleri anlamlı derecede daha düşük idi ($p < 0,001$). Vaka grubunda ortalama serum miR-203 ve miR-146a seviyesi artmış olarak tespit edildi. VKİ, TAS, TOS, İMA, miR-146a ile PASI ilişkili bulunmadı. miR-203 ile PASI arasında ($r=0,232$, $p=0,027$) pozitif yönde zayıf güçte korelasyon, İMA ile TOS arasında ($r=-0,235$, $p=0,025$) negatif yönde zayıf

korelasyon bulundu. TOS ile miR-146a arasında ($r=0,257$, $p=0,014$) pozitif yönde orta güçte korelasyon saptandı.

Sonuç: Psöriasis hastalarında ortalama serum TOS düzeyi artmış, TAS düzeyi azalmış olarak bulundu. Bu oksidatif stresin hastalık patogenezinde kritik bir rol oynayabileceğine dair kanıt sunmaktadır. Vaka grubunda ortalama serum miR-203 ve miR-146a düzeyi artmış olarak bulunması nedeniyle bu miRNA'ları hedef alan antagonize miRNA terapileri yeni bir tedavi seçeneği olabilir. Böylece tedavi maliyetleri ve performans kaybı azalabilir, yaşam kalitesi artabilir. miR-203 ile PASI arasında zayıf korelasyon tespit edilmesi miR-203'ün hastalığın tedavi sonucunu değerlendirmekte bir biyobelirteç olarak kullanılabilceğini düşündürmektedir. Ancak tüm bu öneriler konusunda daha büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Psöriasis, PASI, TAS, TOS, İMA, miRNA

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN TOTAL OXIDANT CAPACITY, TOTAL ANTIOXIDANT CAPACITY, ISCHEMIC MODIFIED ALBUMIN, MICRORNA LEVELS AND PSORIASIS AREA SEVERITY INDEX IN PSORIASIS PATIENTS

Dr. Latife UZUN

THE MASTER THESIS

KONYA - 2020

Aim: In this study, it was aimed to comparison of total antioxidant capacity (TAS), total oxidant capacity (TOS), ischemia-modified albumin (IMA), micro ribo nucleic acid (MicroRNA/miRNA/miR) levels in individuals with and without psoriasis and investigate the relationship between these values and psoriasis area severity index (PASI) in the case group.

Materials and Methods: This research was designed as a case-control study. As a case group, 91 new and followed-up patients diagnosed with psoriasis who applied to Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Skin and Venereal Diseases outpatient clinic were taken. As a control group, 91 healthy individuals without systemic disease and drug use, who applied to the Family Medicine outpatient clinic were taken. Biochemical parameter analyzes were performed on the same day in the Laboratory of Department of Medical Biochemistry in accordance with the kit recommendations. The data were evaluated in Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20.0 statistical package program. Statistical significance was accepted as $p < 0.05$.

Results: In the case group, the mean of the serum TOS level was 27.6 ± 12.5 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv / L, in the control group was 25.3 ± 11.7 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv / L, but this difference was not statistically significant ($p=0,206$). The mean of serum TAS level was significantly lower in the case group ($p<0.001$). Serum IMA mean value was 24.3 ± 16.8 ng/mL in those with psoriasis and 40.8 ± 25.8 ng/mL in those without psoriasis. The mean of serum IMA values were significantly lower in psoriasis patients ($p<0.001$). In the case group, mean serum miR-203 and miR-146a levels were detected to be increased. BMI, TAS, TOS, IMA, miR-146a and PASI were not associated. A positive weak correlation was found between miR-203 and PASI

($r=0.232$, $p=0.027$) and a negative weak correlation between IMA and TOS ($r = -0.235$, $p=0.025$). A positive moderate correlation was detected between TOS and miR-146a ($r=0.257$, $p=0.014$).

Conclusions: In patients with psoriasis, the mean serum TOS levels were increased and TAS levels were decreased. This provides evidence that oxidative stress can play a critical role in disease pathogenesis. Because of the increasing in the mean serum miR-203 and miR-146a levels in the case group, antagonizing therapies targeting these miRNAs may be a new treatment option. Thus, treatment costs and loss of performance may decrease and quality of life may increase. Since weak correlation between miR-203 and PASI was detected, disease activity and severity can be used as a biomarker to evaluate as a result of a therapeutic intervention. The weak correlation between miR-203 and PASI suggests that miR-203 can be used as a biomarker to evaluate the treatment outcome of the disease. However, larger-scale epidemiological studies are needed for all these recommendations.

Key words: Psoriasis, PASI, TAS, TOS, IMA, miRNA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
TABLolar LİSTESİ	xiii
GRAFİKLER LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım	2
2.2. Tarihçe.....	2
2.3. Epidemiyoloji	2
2.4. Etiyoloji	3
2.4.1. Genetik Faktörler	3
2.4.2. Çevresel Faktörler.....	3
2.5. İmmunopatogenez.....	5
2.6.Klinik Özellikleri	6
2.6.1. Psöriasis Vulgaris (Kronik Plak Tip Psöriasis)	6
2.6.2. Guttat Psöriasis	6
2.6.3. Eritrodermik Psöriasis.....	6
2.6.4. Püstüler Psöriasis	7
2.6.5. Saçlı Deri Psöriasisi	8
2.6.6. Palmoplantar Psöriasis	8
2.6.7. İnvers (Fleksural/İntertrijinöz) Psöriasis.....	8
2.6.8. Anogenital Psöriasis.....	8
2.6.9. Mukozal Psöriasis	9
2.6.10. Tırnak Psöriasisi	9
2.6.11. Psöriatik Artrit	9

2.7. Histopataoloji.....	10
2.8. Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	10
2.9. Eşlik Eden Komorbideteler ve Mortalite.....	10
2.9.1. Otoimmün Hastalıklar	10
2.9.2. Metabolik Sendrom ve Komponentleri.....	11
2.9.3. Kardiyovasküler Hastalıklar.....	12
2.9.4. Maligniteler	12
2.9.5. Psikiyatrik Hastalıklar.....	13
2.10. Klinik Skoring.....	13
2.11. Tedavi.....	13
2.11.1. Topikal Tedaviler.....	14
2.11.2. Fototerapi-Fotokemoterapi.....	14
2.11.3. Sistemik Tedaviler	14
2.11.4. Biyolojik Ajanlar	14
2.11.5. Özel Gruplarda Psöriasis Tedavisi	15
2.12. Oksidatif Stres ve Serbest Oksijen Türleri	15
2.12.1. Oksidatif Stres ve Serbest Oksijen Türlerinin Psöriasis Patogenezi ile Bağlantısı	16
2.13. Total Oksidan Kapasite ve Total Antioksidan Kapasite	16
2.14. İskemik Modifiye Albumin	16
2.15. MikroRNA'lar (miRNA'lar)	17
2.15.1. miR-203/miR-146a.....	18
3. GEREÇ YÖNTEM.....	19
3.1. Araştırmanın Şekli	19
3.2. Araştırmanın Evreni	19
3.3. Araştırmanın Örnekleme.....	19
3.4. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	20
3.5. Dışlama Kriterleri	20
3.6. Etik Kurul Onayı- Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü Desteği.....	21
3.7. Verilerin Toplanması.....	21
3.7.1. Sosyodemografik Veriler	21
3.7.2. Antropometrik Ölçümler.....	21

3.7.3. PASI Skoru Hesaplanması	22
3.7.4. Biyokimyasal Parametre Analizleri	22
3.8. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR.....	46
7. ÖNERİLER.....	48
8. KAYNAKLAR	50
9. EKLER.....	60
EK 1. HASTALARIN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR (RIZA) FORMU	
EK 2. KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİ DEĞERLENDİRME FORMU	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABTS: 2,2'-Azino-Bis(3-Ethylbenzothiazoline-6-Sulfonic Acid)

BSA: Body Surface Area/Vücut Yüzey Alanı

CRP: C-Reaktif Protein

DLQI: Dermatology Life Quality Index/ Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

EDTA: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit

ELISA: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay/Enzim Bağlı İmmünosorbent Deneyi

FDA: U.S. Food and Drug Administration/Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HLA: Human Leukocyte Antigen/İnsan Lökosit Antijeni

HOMA-IR: The Homeostasis Model Assessment Of Insulin Resistance/ İnsülin Direncinin Homeostaz Modeli Değerlendirme

Ig: İmmüoglobulin

IL: Interleukin/İnterlökin

IMID: Immune Mediated Inflammatory Disease/ İmmün Aracılı İnflamatuvar Hastalık

IRAK-1: Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase 1/IL-1 Reseptör İlişkili Kinaz-1

İMA: İschemia Modified Albumin/İskemik Modifiye Albumin

JAK-STAT: Janus Kinaz/Sinyal Dönüştürücü Ve Transkripsiyon Aktivatörü

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

MAPK/AP-1: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz / Aktive Edici Protein-1

MikroRNA/miRNA/miR: Mikro Ribo Nükleik Asit

MÖ: Milattan Önce

NF-κB: Nükleer Faktör Kabba B

OD: Optik Yoğunluk

Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon

PASI: Psoriasis Area Severity Index/Psöriasis Alan Şiddet İndeksi

PGA: Physician's Global Assesment/Hekimin Global Değerlendirmesi

PsA: Psöriatik Artrit

PSORS: Psoriasis Susceptibility/ Psöriasis Duyarlılık Geni

PUVA: Psoralen Plus UVA/ Psoralen ve Ultraviyole A

ROS: Reactive Oxygen Species/ Reaktif Oksijen Türleri

STAT3: Signal Transducer and Activator of Transcription 3/Sinyal Transdüktörü ve Transkripsiyon 3'ün Aktivatörü

SOCS3: Suppressor of Cytokine Signaling 3/Sitokin Sinyalleme 3'ün Baskılayıcısı

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

TAS: Total Antioxidant Status/Total Antioksidan Kapasite

TG: Trigliserid

TGF-β: Transforming Growth Factor Beta/ Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta

Th-1: Type 1 T Hepler/ T Yardımcı Hücresi 1

TLRs: Toll-Like Receptors/Toll Benzeri Reseptörler

TNF-α: Tumor Necrosis Factor- Alpha / Tümör Nekroz Faktör-Alfa

TOS: Total Oxidant Status/Total Oksidan Kapasite

TRAF-6: TNF Receptor Associated Factor-6/TNF Reseptör İlişkili Faktör-6

UVB: Ultraviyole B

UVA: Ultraviyole A

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor/Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WHO: World Health Organization/Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar

Tablo 1. Sosyodemografik özellikler	26
Tablo 2. Antropometrik ve biyokimyasal parametreler	31
Tablo 3. Psöriasis hastalarında cinsiyete göre hastalık süresi, ilk tanı yaşı, PASI, VKİ ve TAS, TOS, İMA, miRNA seviyelerinin karşılaştırılması	32
Tablo 4. Psöriasis hastalarında erken ve geç başlangıçlı olgular arasında PASI ve TAS, TOS, İMA, miRNA seviyelerinin karşılaştırılması	33
Tablo 5. Psöriasis hastalarında tırnak tutulumuna göre hastalık süresi, ilk tanı yaşı, PASI ve TAS, TOS, İMA, miRNA seviyelerinin karşılaştırılması	34
Tablo 6. Psöriasis hastalarında eklem tutulumuna göre hastalık süresi, ilk tanı yaşı, PASI ve TAS, TOS, İMA, miRNA seviyelerinin karşılaştırılması	35
Tablo 7. Psöriasis hastalarında aile hikayesine göre hastalık süresi, ilk tanı yaşı, PASI, VKİ ve TAS, TOS, İMA, miRNA seviyelerinin karşılaştırılması	36
Tablo 8. Vaka grubunda sigara kullanımı ile hastalık süresi, ilk tanı yaşı, PASI, VKİ ve TAS, TOS, İMA, miRNA seviyelerinin karşılaştırılması	37
Tablo 9. Vaka grubunda VKİ ile hastalık süresi, ilk tanı yaşı, PASI, VKİ ve TAS, TOS, İMA, miRNA seviyelerinin karşılaştırılması	38
Tablo 10. Psöriasis hastalarında hastalık süresi, ilk tanı yaşı, PASI ve TAS, TOS, İMA, miRNA seviyelerinin korelasyonu.....	39
Tablo 11. Psöriasisi etkileyen bağımsız risk faktörlerinin tek değişkenli ve çoklu doğrusal regresyon analizi	40

GRAFIKLER

Grafik 1. Psöriasis hastalarında ilk tanı yaşı dekatlarının cinsiyete göre dağılımı.....	27
Grafik 2. Psöriasis hastalarında aile öyküsü varlığının cinsiyete göre dağılımı.....	28
Grafik 3. Psöriasis hastalarının son bir aydır aldığı tedavi protokolleri	28
Grafik 4. Psöriasis hastalarında tırnak tutulumu oranı.....	29
Grafik 5. Psöriasis hastalarında eklem tutulumu oranı	29

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Psöriasis lokalize veya genel, keskin sınırlı, genellikle simetrik, beyaz veya gümüş pullarla kaplı kırmızı papül ve plakların görüldüğü kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Her yaşta görülebilmekle birlikte genellikle 16-22 ve 57-60 yaşları arasında iki belirgin zirve yapmaktadır. Hastaların %75'inde başlangıç 46 yaşından öncedir. Prevalansına ilişkin yayınlanmış veriler %0,09 ile %11,4 arasında değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise %1,5 ile %5 arasındadır. Hastalık şiddetinin tanımlanmasında en çok kullanılan ölçeklerden biri PASI'dır. Genetik yatkınlık için kanıtlar olmasına rağmen etiyolojisi belirsizliğini korumaktadır. Psöriasis hastalığının otoimmün bir hastalık olabileceği yönünde bir öneri olsa da, sorumlu olabilecek bir otoantijen henüz tanımlanmamıştır (1). İmmün aracılı gelişen kompleks bir bozukluğun ve oksidatif strese bağlı reaktif oksijen türleri (reactive oxygen species, ROS) artışının, oksidan-antioksidan sistem arasındaki dengenin bozulmasının bu hastalığın patogeneğinde sorumlu olduğu düşünülmektedir (2).

Plazma veya serumdaki TAS, TOS ölçümü toplam antioksidan ve oksidan durumundaki değişiklikleri değerlendirmek için kullanılan kolay ve ucuz bir yöntemdir (3). Sağlıklı kişilere kıyasla psoriasis hastalarında TOS düzeyi artmış TAS düzeyi azalmış olarak bulunmuştur (4). İMA, yeni tanımlanmış bir oksidatif stres belirteçidir ve psoriasis hastalarında düzeyleri yüksek saptanmıştır (5-7). miRNA'lar, gen ekspresyonunun transkripsiyon sonrası düzenlenmesinde rol oynayan kodlamayan küçük RNA molekülleridir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, anormal eksprese edilen miRNA'lar aracılı genetik düzenlemenin psoriasis patogeneğine katkısı olduğu görülmüştür. miR-146a, psoriatik lezyonlarda ve periferik kan mononükleer hücrelerinde kronik enflamasyon sırasında artar. miR-203 ise sadece psoriatik keratinositlerde aşırı eksprese edilen, keratinosit farklılaşmasında ve anjiyogenezde rol oynayan cilde özgü bir miRNA'dır (7-10).

Psöriasis tedavisi yaşam boyu sürer ve remisyona yöneliktir. Şimdiye kadar umut verecek tam bir tedavisi yoktur. Ayrıca hastaların bakımı sadece cilt lezyonlarının tedavisi ve eklem tutulumunu gerektirmekle kalmaz, aynı zamanda kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar, psikolojik durumlar dahil olmak üzere var olan veya gelişebilecek komorbiditeleri yönetmek de çok önemlidir (1).

Bu çalışma psöriasis hastalarında TAS, TOS, İMA, miRNA'ların birlikte çalışılarak karşılaştırıldığı ilk çalışma niteliğindedir. Bu çalışmanın amacı psöriasis hastalarında TAS,

TOS, İMA, miRNA'ların düzeylerinin belirlenmesi ve bu düzeylerin PASI ile ilişkisinin araştırılması ve tüm bu sonuçların kontrol grubu ile karşılaştırılmasıdır. Bu parametreler psoriasis etiopatogenezindeki rollerinin belirlenmesi ile hastalık tanısında, artrit, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom gibi komorbidite gelişimi öngörülmesinde fayda sağlayabilirler. PASI ile korelasyon tespit edilmesi ile hastalık aktivitesi ve ciddiyeti, terapötik bir müdahale sonucu değerlendirilmesi için biyobelirteç olarak kullanılabilirler. Ayrıca miR-146a ve miR-203'ü hedef alan miRNA bazlı gen terapileri yeni bir tedavi seçeneği olabilir. Böylece tedavi maliyetleri ve performans kaybı azalabilir, yaşam kalitesi artabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Lokalize veya genel, keskin sınırlı, genellikle simetrik, beyaz veya gümüş pullarla kaplı kırmızı papül ve plakların görüldüğü, iyileşme ve alevlenme dönemleriyle seyreden, kronik, inflamatuvar bir cilt hastalığıdır (1). Lezyonların sedefi renginden dolayı halk arasında sedef hastalığı olarak bilinmektedir (11).

2.2. Tarihçe

Bilinen en eski deri hastalıklarından biridir. Hastalığa ilişkin ilk bilgiler *Hippocrates*'e (MÖ 416-377) aittir. Psöriasis terimini ise ilk kez *Ferdinand von Hebra* (1816-1880) kullanmıştır. Psöriasis Yunanca'da kaşıntılı, kepekli hastalıklar anlamına gelen "*psora*" sözcüğünden türetilerek kullanılmıştır (11).

2.3. Epidemiyoloji

Görülme sıklığı ekvatora uzak olan bölgelerde ve beyaz ırkta daha yüksektir. Prevalansına ilişkin yayımlanmış veriler %0,09 (Birleşik Tanzania Cumhuriyeti) ile %11,4 (Norveç) arasında değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise %1,5 ile %5 arasındadır. Çocuklardaki (0-18 yaş) prevalans ise %0 (Tayvan) ile %1,37 (Almanya) arasında bildirilmiştir (1). Ülkemizde yapılan çalışmalar sonucunda psöriasis görülme sıklığı %0,5- %4,7 arasında tespit edilmiştir (12,13).

Her yaşta görülebilmekle birlikte genellikle 16-22 ve 57-60 yaşları arasında iki belirgin zirve yapmaktadır. Hastaların %75'inde başlangıç 46 yaşından öncedir. Her iki cinsi eşit oranda etkiler ancak kadınlarda başlangıç yaşı daha erkendir. Başlangıç yaşına göre Tip-1 (erken başlangıçlı) ve Tip-2 (geç başlangıçlı) olarak sınıflandırılmaktadır. Tip-1 daha yüksek oranlarda aile hikayesinin olduğu, daha şiddetli seyreden ve insan lökosit antijeni (Human Leukocyte Antigen, HLA) ilişkili tiptir (1,14).

2.4. Etiyoloji

Bugüne kadar yapılmış pek çok araştırmaya rağmen nedeni tam aydınlatılamamıştır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde hayatın herhangi bir zamanında endojen veya ekzojen tetikleyici faktörlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir.

2.4.1. Genetik Faktörler

Psöriasis hastalarında %35-%90 oranında pozitif aile öyküsü saptanmıştır (15). Aile çalışmalarında ebeveynlerin birinde hastalık varsa %16, ikisinde de varsa %50, kardeşlerden birinde varsa %8 oranında psöriasis gelişme riski olduğu gösterilmiştir. İkiz çalışmalarında ise monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden daha fazla görüldüğü, lezyonların dağılımı, şiddeti ve başlangıç yaşının monozigotik ikizlerde benzerlik gösterdiği bildirilmiştir (16). Tüm bu veriler psöriasisteki genetik kalıtımın poligenik ve multifaktöriyel olduğunu göstermektedir.

Yapılan genetik çalışmalarda yaklaşık 20 kadar loküs psöriasis ile ilişkili olarak saptanmıştır. Psöriasis duyarlılık geni 1(PSORS1) lokusu riski belirleyen en önemli lokus olarak düşünülmektedir. Genellikle kırk yaşından önce başlayan Tip-1 psöriasis HLA Cw*0602 başta olmak üzere birçok major doku antijeni ile ilişkilidir (14).

2.4.2. Çevresel Faktörler

Genetik yatkınlığı olan kişilerde hastalığın ortaya çıkışında veya mevcut hastalığın alevlenmesinde bazı endojen ve ekzojen faktörler rol oynamaktadır.

Travma

Travma uygulanan alanlarda yeni psöriatik plakların gelişmesi Koebner fenomeni veya izomorfik fenomen olarak tanımlanmaktadır. Hastaların %25'inde görülür. Yanık, enjeksiyon,

sürtme, kaşıma vb. travmalar ile ortalama 2-6 hafta içinde yeni lezyonlar gelişir (15).

Enfeksiyonlar

Hastaların %45'inde provoke edici enfeksiyöz mikroorganizmalar gözlenmiştir. Özellikle streptokoklara bağlı üst solunum yolu enfeksiyonları, diş apseleri, perianal selülit psöriasis gelişimine ve alevlenmesine neden olabilir (15).

İlaçlar

Antimalaryal ilaçlar, beta blokerler, lityum, kortikosteroidler vb ajanlar hastalık başlangıcında ya da alevlenmesinde tetikleyici rol oynayabilmektedir (15).

Psikolojik Stres

Psikolojik stres hem psöriasisin ilk defa gelişimini hem de hastalık seyrindeki atakları tetikleyebilmektedir. Yüksek stres düzeyine sahip olgularda hastalığın daha şiddetli seyrine eğiliminde olduğu saptanmıştır. Öte yandan, hastalık sonucunda yaşam kalitesinde bozulma (mesleki alanda, sosyal, günlük ve cinsel faaliyetlerde) ve damgalanma hissi kronik strese neden olabilir. Ayrıca stres, tedavilerin terapötik etkinliğini de etkileyebilir. Bu nedenle hastalar psikolojik bozuklukların yönetimi ile dermatolojik tedaviye daha iyi yanıt verir (14).

Sigara ve Alkol Kullanımı

Psikolojik problemlerle ilişkili olarak alkol ve sigara tüketimi daha sık görülmektedir. Sigara ve alkolün, reaktif oksijen radikallerinin üretilmesini ve proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu arttırarak, hem psöriasis gelişiminde, hem de mevcut hastalığın alevlenmesinde rol aldıkları düşünülmektedir. Alkol ve sigara tüketimi daha fazla cilt tutulumuna ve klinik remisyon dönemlerinde azalmaya, hastalıkla ilişkili komorbiditelerde artışa sebep olabilmektedir. Alkol kullanımının bırakılması mevcut psöriasis kliniğinde gerilemeye neden olmakta iken; sigarada bu durum görülmemektedir (17).

İklim ve Ultraviyole

Yaz aylarında güneş ışığı lezyonların iyileşmesine katkı sağlayabildiği gibi alevlenmeye de sebep olabilir. Fotosensitivite %5,5 oranında görülmektedir. Tip-1 olgularda

ve kadınlarda daha sıktır. Uzun süreli düşük nem de alevlenmelere neden olabilmektedir (11,14).

Diyet ve Obezite

Uzun açlık periyotları, düşük enerjili, vejetaryen ve balık yağı gibi çoklu doymamış yağ asitleri bakımından zengin diyetlerin psöriasisde yararlı etkileri gösterilmiştir. Antigliadin antikolları pozitif olan hastalarda semptomların glutensiz diyet ile düzeldiği gözlemlenmiştir (18).

Obezite psöriasis gelişme riskinde ve hastalık şiddetinde artışa neden olmaktadır (19). Naldi ve ark. çalışmasında vücut kitle indeksi (VKİ)>29 olan bireylerin, psöriasis gelişimi açısından iki kat artmış riske sahip oldukları bildirilmiştir (18).

Endokrin Faktörler

Hipokalsemi püstüler psöriasis için tetikleyici bir faktör olabilmektedir. Hamilelik hastalık aktivitesini değiştirebilir (15).

2.5. İmmunopatogenez

Psöriasisde anormal keratinosit diferansiyasyonu ile beraber olan epidermal hiperproliferasyon ile sonuçlanan kompleks immünolojik reaksiyon vardır. Keratinositler ve dendritik hücreler gibi immün sistem elemanlarının aktivasyonunu takiben, özellikle deriye göç eden T hücrelerinin aktivasyonu, interlökin (interleukin, IL)-12 ve 23 gibi sitokinlerin etkisiyle T yardımcı hücresi (Type 1 T helper, Th) 1 ve Th17 gibi bazı fonksiyonel T hücre subpopülasyonlarının gelişimi vardır. Bunlar da tümör nekrozis faktör alfa (tumor necrosis factor, TNF- α), IL-17 ve 22 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olur. Adezyon molekülleri ve diğer mediyatörlerin salgılanması enflamatuvar sürecin artmasına yol açar. Bu döngünün sonucunda tipik epidermal mikroapse oluşumu ile sonuçlanan aşıkar nötrofil göçü ortaya çıkar. Artmış proliferatif aktivite ve keratinositlerin anormal maturasyonu, hiper ve parakeratoza yol açar (20).

2.6. Klinik Özellikleri

Cilt lezyonları makül, papül, plak veya püstül şeklinde, sınırlı veya geniş, monomorfik veya polimorfik olabilir. Hastalık cilt ve tırnaklarla da sınırlı değildir. Bu nedenle, hastalık spektrumu olarak görülebilir ve klinik görünümdeki bu değişkenlik nedeniyle kesin tanı kriterleri henüz yoktur. Klinik fenotipler, başlangıç yaşı, derinin tutulum derecesi, morfolojik patern ve vücudun spesifik anatomik yerinin baskın olması gibi çeşitli özellikler temel alınarak sınıflandırılmıştır (21). Lezyonların morfolojik görünümüne göre plak, guttat, eritrodermik, püstüler; yerleşim yerlerine göre ise saçlı deri, palmoplantar, invers, genital, napkin, mukozal, tırnak psöriasisi ve psöriatik artrit olarak sınıflandırılabilir.

2.6.1. Psöriasis Vulgaris (Kronik Plak Tip Psöriasis)

En sık görülen klinik formudur. Lezyonlar genellikle keskin sınırlı, eritemli makülopapüllerle başlar, üzerinde skuamalar gelişir. Papüller plak oluşturmak için birleşirler. Lezyonlar simetrik dağılım göstermektedir ve en sık dizler, dirsekler, kafa derisi ve sakral bölge üzerinde lokalizedir (11).

2.6.2. Guttat Psöriasis

Latince’de gözyaşı anlamına gelen “gutta” sözcüğünden köken alır. Genellikle gövde, üst kol ve uyluk çevresinde meydana gelen 2-15 milimetre çapında eritematöz papüllerle karakterizedir. Özellikle çocuklarda veya genç erişkinlerde yaygındır. Döküntü genellikle streptokokal üst solunum yolu enfeksiyonundan sonraki 2-4 hafta içerisinde aniden ortaya çıkar ve Tip 1 psöriasis ile ilişkilidir. Hastalık kendi kendini sınırlar, ancak kronik plak psöriasisine ilerleyebilir. Kronik plak psöriasisin akut alevlenmesi şeklinde de görülebilir (14).

2.6.3. Eritrodermik Psöriasis

Yüz, gövde ve ekstremiteler de dahil tüm deri yüzeyini etkileyebilen, yaygın ve şiddetli eritem görülür. İki şekilde görülebilir. Yer yer sağlam deri alanlarının görüldüğü, prognozu daha iyi olan tipi psöriasis vulgarisin kötüleşip tüm deri yüzeyini kaplaması şeklinde ortaya çıkar. İkincisi ise birdenbire ortaya çıkan, ateş, halsizlik gibi genel semptomların ve şiddetli tırnak tutulumunun görüldüğü, fetal olabilen, tüm derinin tutulduğu generalize eritrodermadır (14).

2.6.4. Püstüler Psöriasis

Generalize Püstüler Psöriasis (Zumbusch Tipi)

Psöriasisin nadir görülen, fetal olabilen, genellikle genç erişkinlerde, ataklarla karakterize bir klinik tipidir. Sistemik steroid tedavisinin ani kesilmesine bağlı psöriasis vulgarisin bir komplikasyonu olarak gelişebileceği gibi iritan tedaviler, hipokalsemi, enfeksiyon gibi tetikleyici faktörleri takiben doğrudan da görülebilir. Önce deride eritem sonrasında ateş, halsizlik, poliartralji gibi genel semptomlar ve eritemli zeminde püstüller görülür. Laboratuvar bulgusu olarak sedimentasyon hızında artış, lökositoz, lenfopeni, negatif azot dengesi görülebilir. Hastanede monitörize edilerek tedavi edilmelidir (21).

Lokalize Püstüler Psöriasis

Palmoplantar Püstüler Psöriasis (Barber Tip)

Hiperkeratoz, el ve ayak volar yüzlerinde püstüller ile karakterizedir. Kadınlarda daha yaygın görülür. Sigara kullanımı ile belirgin ilişki gösterir. Generalize püstüler forma progresyon göstermez, sadece el ve ayaklarda yerleşir (21).

Akrodermatitis Kontinua

Hallopeau'nin akrodermatitis kontinuası nadir görülen, kronik, el ve ayakların püstüleri erüpsiyonudur. Püstüller bir araya gelerek püy gölcüklerini oluşturabilir. Lezyonlar proksimale doğru ellerin dorsal yüzü, önkol ve ayaklara yayılabilir. Tırnak yatağı ve matrikse yerleşen püstüller tırnak plağı kaybına veya onikodistrofiye neden olabilir. Erüpsiyon altındaki distal falanksta osteoliz oluşturabilir (21).

İmpetigo Herpetiformis

Klinik ve histolojik olarak generalize püstüleri psöriasisine benzer; ancak farklı bir antite mi gebelikte görülen generalize psöriasis formu olup olmadığı tartışmalıdır. Genellikle altı aydan önce başlar ve progresif seyir gösterir. Doğumdan sonra geriler, diğer gebelik ve menstrüel periyotlarda tekrar edebilir. Hipoparatiroidi, hipokalsemi ve serum vitamin D seviyesi düşüklüğü görülebilir. Sepsis riski, aşırı sıvı kaybı, sıvı-elektrolit dengesizliği (özellikle de kalsiyum) hem maternal hem de fetal morbidite ve mortalitenin artmasına neden

olabilmektedir. Başarılı tedavi için erken tanı, agresif tedavi, sıvı-elektrolit dengesi ve plasental fonksiyon testleri takibi, sekonder bakteriyel enfeksiyonun önlenmesi gereklidir (14).

2.6.5. Saçlı Deri Psöriasisi

Saçlı deri psöriasisin en sık tuttuğu bölgelerden birisidir. Lezyonlar sıklıkla yüz çevresi, retroauriküler bölgeler ve ensede saç çizgisi sınırına kadar ilerler. Eğer hasta yağlı saçsa sahipse tipik skuamalar olmayabilir. Sadece saçlı deri psöriasisi olan olgularda seboreik dermatitle ayırıcı tanısı zordur. Her iki hastalık birlikte de bulunabilir (sebopsöriasis/seboriasis). Hastaların çoğunda saç kaybı görülmez (22).

2.6.6. Palmoplantar Psöriasis

El içi ve ayak tabanında simetrik yerleşmiş lezyonlarla karakterizedir. Eritemler çok belirgin olmayıp sert hiperkeratotik skuamalar hakimdir. Şiddetli seyir gösterirse el ve ayak hareketlerini kısıtlayabilir (11).

2.6.7. İnvers (Fleksural/İntertrijinöz) Psöriasis

Perineal, inguinal, genital, intergluteal, aksiller, meme altı, göbek gibi kıvrım bölgeleri tutulur. Hastaların yaklaşık %5'inde görülür. Diğer vücut bölümlerindeki lezyonlar da eşlik ediyorsa intertrijinöz terimi kullanılır ve %30 oranında tespit edilir. Sürtünme ve nem nedeniyle skuam genellikle görülmezken kaşıntılı infiltratif eritematöz plaklar görülür (22).

2.6.8. Anogenital Psöriasis

Daha çok erkeklerde tanı almaktadır. Sünnetsizlerde glans ve korona üzerinde görülürken, sünnetsizlerde prepsiyumun altında görülmektedir. Kadınlarda ise en sık vulvada görülür. Seksüel aktivitede kısıtlamaya neden olur ve yaşam kalitesini bozar. İki yaşın altındaki çocuklarda iki yaşın üzerindeki çocuklardan dört kat daha sık görülmektedir. Üç-altı aylık infantlarda ara bezi bölgesinde görülen Napkin psöriasis seboreik dermatit ve kandida enfeksiyonları ile karışabilir. Bu, bebeklerde ileride görülebilecek psöriasis öncü lezyonu olabilir (14).

2.6.9. Mukozal Psöriasis

Generalize püstüler psöriasis ve akrodermatitis continua ile takipli hastalarda hidrate beyaz plaklar şeklinde görülen yer değiştirebilen, anuler, eritemli lezyonlardır. En yaygın yerleşim dildir ve klinik (histolojik) görünüm coğrafi dile benzer. Bazen, bukkal mukozada tutulur (15).

2.6.10. Tırnak Psöriasisi

Psöriatik hastaların %10-80'inde tırnak tutulumu bildirilmiştir. El tırnakları ayak tırnaklarından daha sık etkilenir. Tırnak tutulumu olan hastalarda psöriatik artrit daha sık görülmektedir. Matriks ve yatak tutulumu yaparak pitting (çukur, yüksük), lökonishi, ufalanma, yağ damlası (Salmon lekesi), splinter kanama, subungual hiperkeratoz ve distal onikolize neden olabilmektedir (15).

2.6.11. Psöriatik Artrit

Psöriatik artrit (PsA) psöriasis hastalarının %5-30'unda görülür. Bunların %10-15'inde artrit semptomları deri tutulumundan önce ortaya çıkmaktadır. Birlikte görülen en yaygın tip psöriasis vulgaristir. Erkek/kadın oranı %0,7-1 ile 2,1-1 arasındadır. Hastaların %40-50'sinde HLA-B27 antijeni pozitifdir. Seronegatif spondiloartropati grubunda değerlendirilen PsA'ın ayırt edici özelliği periartiküler inflamasyondan yıllar sonra oluşabilen eroziv değişikliklerdir.

Moll ve Wright sınıflamasına göre beş tipe ayrılır:

1. Distal interfalangeal eklem tutulumu
2. Asimetrik oligoartikuler tutulum
3. Simetrik poliartiküler tutulum
4. Spondilit ve sakroileit
5. Artritis mutilans

Artan deformiteler, günlük aktivitelerdeki kısıtlanma nedeniyle erken tanı çok önemlidir. Tanısında radyografi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi, kemik sintigrafisi kullanılabilir. Karakteristik bulgular aksiyel görüntüleme de asimetrik sakroileit, paravertebral ossifikasyon varlığı; periferel görüntüleme de ise periostit, akroosteolizis, hokka içinde kalem deformitesidir (14).

2.7. Histopatoloji

Erken evrede kan damarlarında uzama ve dilatasyona bağlı ödem ve lenfositik infiltrat görülür. Keratinositler hızla çoğalır ve olgunlaşır, böylece terminal farklılaşması eksik olur. Bu nedenle, skuamöz keratinositler anormal bir şekilde bozulmamış çekirdeklerini tutarlar ve normalde korneositlerin yapışmasını stimüle eden birkaç hücre dışı lipid salgırlar. Ortaya çıkan zayıf yapışan stratum korneum, psöriasis lezyonlarının karakteristik pullarına yol açar. İleri evre düzenli akantoz (stratum spinosumun kalınlaşması) ve rete sırtlarının düzenli uzaması ve suprapapiller plakların incilmesi ile epidermal “psöriasisiform hiperplazi” ile karakterizedir. İnflamatuvar hücrelerin epidermis yoluyla parakeratotik skalaya geçişi vardır, bunlar “Munro mikro apseleri” olarak adlandırılan nötrofillerin intrakorneal toplanmasına yol açar. Stratum spinosumda benzer birikim “Kogoj’un spongiform püstülü” olarak tanımlanmaktadır. Bunlar psöriasisin tanısız ipuçlarındandır, ancak her zaman mevcut değildir. Subkorneal apseler belirgin olduğunda, hastalık püstüleri psöriasis olarak tanımlanır (22).

2.8. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tanıda ayrıntılı anamnez, klinik muayene, histopatolojik inceleme, hastalığa özgü fenomenlerden yararlanılır. Spesifik laboratuvar tanı yöntemi yoktur. Ayırıcı tanıda lezyonların yerleşim yeri önemlidir. Liken planus, seboreik dermatit, atopik dermatit, pitriyazis rozea, lupus eritematozus, parapsöriasis, bakteriyel intertrigo vb ayırıcı tanıya giren hastalıklardır (11).

2.9. Eşlik Eden Komorbiditeler ve Mortalite

Geçmişte sadece deriye sınırlı olduğu düşünülse de, günümüzde birçok komorbiditenin eşlik ettiği immün aracılı kronik inflamatuvar hastalık (Immune Mediated Inflammatory Disease, IMID) olarak kabul edilmektedir. Hastalara komorbiditeler açısından bilgi verilmesi ve ara ara morbidite taraması yapılması, tedavi ve takibin bir parçası olmalıdır (11).

2.9.1. Otoimmün Hastalıklar

Romatoid artrit, çölyak hastalığı, sjögren sendromu, crohn hastalığı, ülseratif kolit, vitiligo vb otoimmün hastalıkların gelişme olasılığı normal popülasyona göre arttığı

bildirilmiştir (14).

2.9.2. Metabolik Sendrom ve Komponentleri

Metabolik sendrom ve komponentleri olan dislipidemi, abdominal obezite, hipertansiyon, insülin direnci/diabetes mellitus/bozulmuş glukoz toleransı kardiyovasküler hastalık için risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda metabolik sendrom sıklığı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (23-25). Risk artışı yaş arttıkça daha belirgin olarak saptanmıştır (23).

Obezite

Obezitenin mi psöriasisi tetiklediği, ya da mevcut psöriasisin mi obeziteye yol açtığı konusu kesin netlik kazanmamıştır. Obezite ve psöriasis ortak etiyolojik, genetik mekanizmalara sahiptir. Adipositler olarak da bilinen subkutan yağ hücreleri, endokrin bir organ gibi davranıp salgıladığı C-reaktif protein (CRP), Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta (transforming growth factor beta, TGF- β), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), IL-1, IL-6, TNF- α dahil olmak üzere birçok proinflamatuvar sitokinlerle kronik inflamasyonu başlatır. Leptin ve resistin düzeyi artarken eşzamanlı olarak adiponektin düzeyi azalır. Bu değişiklikler obezlerde psöriasis gelişme riskinde artışa sebep olmaktadır. Hastalarda görülen sosyal izolasyonda artış, zayıf beslenme alışkanlıkları, depresyon, alkol tüketiminde artış ve fiziksel aktivitede azalma (psöriatik artritli hastalarda daha belirgin) obezite riskini artırır (26). Yapılan çalışmalarda obezite prevalansı artmış olarak tespit edilmiş, şiddetli psöriasisi olanlarda, hafif olanlara göre riskte daha fazla artış görülmüştür (27,28). Ayrıca obezite kiloya göre doz ayarlaması gereken ajanlarla yapılan tedavilerde yan etki riskinde ve maliyette artışa neden olabilmektedir (26).

Hipertansiyon

Hipertansiyon prevalansında artış tespit edilmiş, hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (23,27). Subkutan yağ hücrelerinin anjiyotensin-2, anjiyotensin dönüştürücü enzim gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılayarak hem hipertansiyonda hem de psöriaste inflamasyonu tetiklediği düşünülmektedir (29).

Dislipidemi

Psöriasis hastalarında kontrol grubuna göre trigliserid (TG) düzeyi artmış, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi azalmıştır. Bazı çalışmalarda TG için (25,30) bazısında HDL için (30) fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Psöriasis aracılık eden IL-1, IL-6, TNF- α vb inflamatuvar sitokinler lipoprotein içeriklerinde değişikliğe yol açar, lipolizi ve hepatik yağ asidi sentezini uyarırlar (29).

Diabetes Mellitus

Açlık kan glukozu ve insülin direncinin homeostaz modeli değerlendirme (The Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR) indeksi anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (25).

2.9.3. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler riski artıran hastalıklar arasında belirtilmektedir. Kullanılan sistemik tedaviler, eşlik eden sigara ve alkol kullanımı, metabolik sendrom kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişimine katkıda bulunur. Ayrıca psöriatik enflamasyonunun yaş, cinsiyet, aile öyküsü gibi risk faktörlerinden bağımsız olarak iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler ve periferik damar hastalıkları gelişim riskini arttırabileceği de düşünülmektedir. Etiyopatogenezde rolü olduğu düşünülen teori psöriatik marş modelidir. Psöriasisde görülen sistemik enflamasyon, insülin direncine yol açar. Nitrik oksit miktarı azalır, adezyon molekülleri artar. Gelişen endotelyal disfonksiyon sonucunda ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar ortaya çıkmaktadır (31).

2.9.4. Maligniteler

Maligniteler genel popülasyona göre daha yüksek tespit edilmiştir, ancak bu durumun altında yatan inflamatuvar durum, tedaviler veya her ikisi ile ilişkili olup olmadığı açık değildir. Tedavi yöntemleri açısından biyolojik olmayan ajanlar, etanersept, diğer TNF- α blokörleri ve fototerapiyi karşılaştıran bir çalışmada sadece fototerapi ile melanom dışı cilt kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (15).

2.9.5. Psikiyatrik Hastalıklar

Normal populusyona göre artmış sıklıkta psikolojik hastalıklar görülmektedir. Bu duruma cilt görünüşleri nedeniyle toplumda damgalanma, utanma, suçluluk duygusu ile kaçınma davranışının katkısı olduğu düşünülmektedir. En sık depresif bozukluklar ve anksiyete bozuklukları görülmektedir. Kronik sistemik hastalıklar ile karşılaştırılabilir derecede yaşam kalitesini etkilediği gösterilmiştir (14).

2.10. Klinik Skorlama

Hastalığın klinik şiddetinin belirlenmesi tedavi seçimi ve etkinlik takibinde önemli bir yere sahiptir. Henüz her yönüyle değerlendirebilen tek bir araç yoktur. En sık kullanılan skorlama sistemleri PASI, Vücut Yüzey Alanı (Body Surface Area, BSA), Hekimin Global Değerlendirmesi (Physician's Global Assessment, PGA), Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (Dermatology Life Quality Index, DLQI)'dir. Literatüre göre PASI yetişkin plak tip psöriasisde güvenilir ve tekrar edilebilir bir skorlama yöntemidir. Yaşam kalitesi ve PASI arasındaki ilişki çalışmaların bazılarında anlamlı, bazılarında ise anlamsız bulunmuştur (18,36). $BSA \leq 10 / PASI \leq 10 / PGA \leq 2$ ve $DLQI \leq 10$ hafif plak psöriasis olarak tanımlanır. $BSA > 10 / PASI > 10 / PGA > 2$ ve $DLQI > 10$ ise orta-şiddetli psöriasis olarak değerlendirilir. $BSA \leq 10 / PASI \leq 10 / PGA > 2$ ve $DLQI > 10$ ve görünür alanların tutulumu, saçlı deride şiddetli tutulum, genital tutulum, avuç içi/ayak tabanı tutulumu, en az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi, kaşıntı, ağrı, yanma gibi şikayetlerin varlığı, rekalsitran plakların varlığı, artrit varlığı da orta-şiddetli olarak değiştirebilir.

İndüksiyon ve idame tedavisi sırasında PASI skorunda %75 ve üzeri gerileme olması halinde tedaviye devam edilir. PASI sokurunda %50 ile %75 arasında bir gerileme olması durumunda tedavinin modifiye edilmesi önerilir. PASI sokurunda %50 ve altı gerileme durumunda tedaviye yanıtız kabul edilir (20).

2.11. Tedavi

Tedavi yaşam boyu sürer ve remisyona yöneliktir. Şimdiye kadar umut verecek tam bir tedavisi yoktur. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmış bir çalışmada psöriasisli hastaların %52,3'ünün ve psöriatik artritli hastaların %45,5'inin tedavilerinden memnun olmadığı görülmüştür. Günümüzde topikal ajanlar, sistemik ajanlar, fototerapi ve biyolojik ajanlar

olmak üzere başlıca dört yöntem kullanılmaktadır. Tedavi planı hastalığın şiddeti, lezyonların yerleştiği bölgeler, lezyon özellikleri, psöriatik artrit varlığı ve hastanın isteklerine göre yapılmaktadır (1).

2.11.1. Topikal Tedaviler

Psöriasis hastalarının çoğu sınırlı/lokalize (tutulan vücut yüzey alanı <%5) hastalığa sahiptir. Genellikle sadece topikal ajanlar ile tedavi edilebilmektedir. Ayrıca yaygın hastalık veya tedaviye dirençli lezyonlarda, fototerapi veya sistemik tedavi ile kombinasyon şeklinde kullanılabilir. Uygulamadaki zorluklar, uzun süre tedavi gereksinimi, yan etki gelişimi sıkıntılara yol açabilmektedir. Vücut bölgesi, lezyon özellikleri ve hastanın tercihinine göre taşıyıcı (merhem, krem, çözelti, jel, köpük, bant, sprej, şampuan, losyon) seçimi yapılmalıdır. Kullanılan topikal tedavi ajanları; kortikosteroidler, vitamin D analogları, retinoik asitler, antralinler, % 5-10 salisilik asit, kömür katranı, 5-florourasil, takrolimus ve nemlendiricilerdir (14).

2.11.2. Fototerapi-Fotokemoterapi

Orta veya şiddetli psöriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Çok etkilidir, ancak zaman alıcıdır ve genellikle yalnızca hastalığın kısa süreli kontrolü için kullanılır. Geniş veya dar bantlı ultraviyole B (UVB) ile fototerapi ve psoralenin topikal uygulanmasının ardından ultraviyole A (UVA) ile fotokemoterapi (psoralen plus UVA, PUVA) klasik tedavi seçenekleridir (20).

2.11.3. Sistemik Tedaviler

Geleneksel sistemik tedaviler oral uygulama yolu ve düşük maliyet (biyolojilere kıyasla) avantajları ile uygun hasta için önemli bir tedavi seçeneğidir. Kullanılan sistemik tedavi ajanları; metotreksat, siklosporin, retinoidler, azatiopürin, hidroksiüre, leflunomid, mikofenolat mofetil, sülfasalazin, takrolimus, 6-Tiyoguanin, fumarik asit esterleridir (20).

2.11.4. Biyolojik Ajanlar

Lokal ve sistemik tedavilere cevap vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği orta ve şiddetli plak psöriasis, stabil olmayan psöriasis ve psöriatik artritli

hastaların tedavisinde kullanılır. Ülkemizde adalimumab, infliksimab, etanersept, ustekinumab, sekukinumab, İxekizumab onay almıştır. (32).

2.11.5. Özel Gruplarda Psöriasis Tedavisi

Çocukluk çağında üre içeren nemlendiriciler standart tedavidir. Kortikosteroidler ve vitamin D analogları tek başına ya da kombine en uygun seçeneklerdir. Asitretin, özellikle püstüler formda tercih edilmelidir. Siklosporin kısa dönem, metotreksat orta dönemde kullanılmalıdır. Biyolojik ajanlardan etanersept tercih edilmelidir.

Mümkünse konsepsiyon öncesinde remisyonda olması veya optimal kontrolünün sağlanmış olması gerekir. Gebelikte nemlendiriciler, topikal steroid, antralin ilk tedavi seçeneğidir. Sistemik ajanlardan en güvenilir olanları UVB ve siklosporindir.

Emzirenlerde ise en güvenilir tedaviler nemlendiriciler, orta veya hafif etkili steroidler, antralin, UVB'dir (14).

2.12. Oksidatif Stres ve Serbest Oksijen Türleri

Cilt, çeşitli çevresel travmalara karşı biyolojik bir bariyerdir. Serbest radikaller, eritem, ödem, kırışıklık, fotoyaşlanma, iltihaplanma, otoimmün reaksiyonlar, aşırı duyarlılık, keratinizasyon anormallikleri, preneoplastik lezyonlar ve cilt kanseri dahil olmak üzere cilt üzerinde olumsuz etkilere neden olur veya bunlara katkıda bulunur. Kirlilik, atmosferik gazlar, UV radyasyonu, mikroorganizmalar, virüsler ve ksenobiyotikler eksojen veya çevresel radikallerin kaynağı iken; endojen radikaller normal hücresel metabolizma, bağışıklık reaksiyonları ve patolojik koşullar altında üretilir. ROS, eşleşmemiş bir elektron içeren veya üretebilen, oksijen bazlı serbest radikallerin bir ailesidir (2). Oksidatif stres, hücresel metabolizma sırasında oluşan hidroksil radikali, süperoksit radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin artışı ile onları detoksifiye eden antioksidanların yetersizliği sonucu oksidatif dengenin bozulması olarak tanımlanır. Oksidatif stresteki artış sonucunda reaktif oksijen türleri hücre içi lipit ve protein yapıların çift bağ içeren gruplarına ve deoksiribo nükleik asit (DNA) yapısındaki bazların çift bağlarına saldırır ve bir hidrojen atomu kopararak zincirleme oksidasyon reaksiyonlarını başlatırlar. Sonuçta hücre içi lipit, protein ve DNA gibi makromoleküller hasarlanarak hücre zedelenmesi veya hücre ölümü meydana gelir (33).

2.12.1. Oksidatif Stres ve Serbest Oksijen Türlerinin Psöriasis Patogenezi ile Bağlantısı

ROS genel olarak ligand/reseptör ile başlatılan mitojenle aktive olan protein kinaz / aktive edici protein-1'de (MAPK / AP-1), nükleer faktör kabba B (NF-κB), Janus kinaz/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (JAK-STAT) gibi sinyal yollarında ikincil haberciler olarak işlev görür, bu da inflamatuvar mediatörlerin, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin üretilmesine neden olur. Yapılan çalışmalarda, oksidatif stresin ve ROS'nin dentritik hücreler tarafından IL-8 ve TNF-α üretimini arttırdığı, Th 1 gelişimini destekleyen redoks duyarlı sinyal kaskatlarının aktivasyonuna neden olduğu, keratinosit hiperproliferasyonuna katkıda bulunduğu, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)'ne bağımlı hem de bağımsız anjiyogenetik süreçleri indükleyebileceği öne sürülmüştür. Tüm bunlar psöriasisin patogenezinde kritik bir rol oynayabileceğine dair birçok kanıt sunmaktadır (34).

2.13. Total Oksidan Kapasite ve Total Antioksidan Kapasite

Oksidatif stres biyobelirteçleri olarak serbest radikal ölçümü, lipid-protein-DNA hasar ürünlerinin belirlenmesi, antioksidan savunma sistemi ölçümü kullanılabilir. Fakat bunların ayrı ayrı ölçülmesi zor, zaman alıcı, maliyetlidir (35). Plazma veya serumdaki TAS ve TOS ölçümü toplam antioksidan ve oksidan durumundaki değişiklikleri değerlendirmek için kolay ve ucuz bir yöntemdir (3).

Yapılan çalışmalarda sağlıklı kişilere kıyasla psöriasis hastalarında TAS düzeyi azalmış (4,36-39) , TOS düzeyi artmış (4,38-40) olarak bulunmuştur. Bazı araştırmalarda TAS ve TOS düzeyi ile PASI arasındaki ilişki anlamlı (36,37); bazısında anlamsız (4,41,42) tespit edilmiştir.

2.14. İskemik Modifiye Albumin

Albumin karaciğerde sentezlenen farklı işlevleri olan bir proteindir. İlaçlar, bilirubin, hormon, yağ asitleri, katyonlar ve diğer organik ve inorganik maddeleri reversibl veya kovalent olarak bağlar. Molekülünün amino ucu özellikle aspartil-alanil-histidil-lizin aminoasit dizisi kobalt, nikel, bakır gibi geçişli metal iyonlarının primer bağlanma yeridir. Serbest radikal hasarı, enerji bağlı membran sodyum ve kalsiyum pompa harabiyeti, serbest demir ve bakıra maruz kalma, asidoz ve hipoksi gibi oksidatif stresin arttığı durumlarda albuminin N terminal

ucu modifiye olarak geçişli metalleri bağlama kapasitesi azalır. Albuminin bu modifiye şekli iskemik modifiye albumin olarak adlandırılır.

Akut koroner sendromlu hastaların serumunda bulunan insan serum albümininin ekzojen kobaltı bağlamasında azalma olduğu tespit edilmiş ve ardından İMA'nın "Albümin Kobalt Bağlanma" testi ile ölçülebildiği gösterilmiştir. Bu konuda 2003 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration/ FDA) onayı da almıştır (43).

İMA'daki artışla ilişkili diğer patolojiler; serebrovasküler-iskemik inme, subaraknoid ve intrakraniyal kanama, periferik vasküler hastalık - arteriyel tıkanma, derin ven trombozu, mezenterik infarkt, son dönem böbrek hastalığı, ileri karaciğer sirozu, akut enfeksiyonlar, maligniteler, sistemik skleroz, rahim içi hastalıklar (normal gebelik, endometriozis, karmaşık doğumlar), prostatik hastalıklardır (hiperplazi veya kanser) (43). Ayrıca yapılan çalışmalarda metabolik sendrom (44), hiperkolesterolemi (45), tip 2 DM (46), D vitamini eksikliği ve yetersizliğinde (47) de serum İMA düzeyinde artış rapor edilmiştir.

Literatüre bakıldığında ortalama İMA değerleri psöriasisli hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (5-7,48). Hastalık süresi (6,48), PASI (7,48) ile pozitif korelasyon bildiren araştırmalar olduğu gibi herhangi bir hastalık özelliği ile korelasyon tespit edilemeyen araştırma (5) da vardır.

2.15. MikroRNA'lar (miRNA'lar)

MikroRNA'lar, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayan, tek iplikli, protein kodlayan intron veya ekzon bölgeleri ve protein kodlamayan bölgelerdeki RNA genlerinden transkripsiyonu sağlanan, fakat proteine translasyonu gerçekleşmeyen RNA molekülleridir. İlk olarak 1993 yılında keşfedilmiş, mikroRNA terimi 2001 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır (49).

Protein sentez düzenlemesi, hücre proliferasyonu, DNA onarımı, DNA metilasyonu, apoptoz, kök hücre ve germline proliferasyonu, immun hücrelerin doğru farklılaşması gibi önemli görevleri vardır. Olgun miRNA'lar farklı fonksiyonları olan pek çok hedef gene bağlanma özelliğine sahiptir. Bunun sonucunda hücresel stres ve inflamatuvar uyaranlardan etkilenebilen ekspresyon değişiklikleri çeşitli hastalıklara sebep olabilmektedir. Kanser, kalp-damar hastalıkları, nörodejeneratif ve inflamatuvar hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar, otoimmün hastalıklar, cilt hastalıkları, mikrobiyal enfeksiyonlar miRNA'ların rol aldıkları

hastalıklar arasında yer almaktadır (50). Serumdaki miRNA küçük hacimli kan örneklerinin yanı sıra diğer birçok vücut sıvısından da kolayca tespit edilebilir. Yapılan çalışmalarda psöriasisde spesifik bir miRNA ekspresyon profili olduğu, dolayısıyla sedef hastalığı tanısında, terapötik etkilerin izlenmesinde, hastalık şiddetinin yansıtılmasında potansiyel biyobelirteç olarak kullanılabilecekleri bildirilmiştir. Hastalık oluşumunda etken faktör olan miRNA'nın faaliyeti durumuna göre antagonize miRNA veya miRNA replasman tedavisi umut verici potansiyel terapötik yaklaşımlar olarak düşünülmektedir. Anti-miR-21'in hayvan modellerinde sedef hastalığının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (51).

2.15.1. miR-203/miR-146a

TNF-alfa, psöriasisde lökosit-keratinosit etkileşimlerinde en önemli mediatörlerden biridir. miR-146a, TNF- α sinyal yolağı regülatörleri TNF reseptör ilişkili faktör-6 (TNF receptor associated factor-6, TRAF-6) ve IL-1 reseptör ilişkili kinaz-1 (Interleukin-1 receptor-associated kinase 1, IRAK-1) ekspresyonunu inhibe eder. Monositler veya makrofajlar üzerindeki Toll benzeri reseptörler (Toll-like receptors, TLRs) tarafından patojen tanımlanmasından sonra akut inflamatuvar yanıtı düzenleyerek doğal bağışıklığı etkiler. IL-17 ekspresyonu ile pozitif korelasyon gösterir. Böylece, psöriasisin patogenezinde etkili olabileceği düşünülmektedir (8-10,52,53).

Psöriatik lezyonlarda IL-6'ya cevaben, psöriatik plakların gelişmesine yol açan sinyal transdüktörü ve transkripsiyon 3'ün aktivatörü (Signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) aktive edilir. miR-203'ün hedefi olan sitokin sinyalleme 3'ün baskılayıcısı (Suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) aracılığıyla STAT3'ün sürekli aktivasyonuna, daha sonra immün hücrelerin infiltrasyonuna ve psöriatik plakların gelişmesine yol açacağı ileri sürülmektedir (8-10). miR-203'ün IL-17 ile indüklenen VEGF sekresyonunun pozitif bir regülatörü olması (54), pro-inflamatuvar sitokinler TNF- α ve IL-24'ün, miR-203'ün direkt hedefi olması (55) patogenezi etkileyebilecek diğer sebepler olarak bildirilmiştir.

Sonkoly ve arkadaşlarının çalışmasında sağlıklı ve psöriatik ciltte (keratinositler, dermal fibroblastlar, melanositler ve lökosit/immün hücre alt grupları) bulunan hücrelerde miRNA'ların ekspresyon analizleri yapılmıştır. Hem miR-146a hem miR-203 ekspresyonu psöriatik lezyonlu ciltte anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (56). Keratinositlerde miR-203'ün (55,57), psöriatik lezyonlarda miR-146a'nın (53) ekspresyon artışı tespit edilmiştir. Bir

başka çalışmada da psöriasisli hastalarda serum miR-125b, miR-146a, miR-203 ve miR-205 seviyeleri anlamlı olarak azalmış ve miR-146a ile miR-203'ün psöriasis vulgaris tanısında kullanılabileceği vurgulanmıştır (58).

Bu çalışmanın amacı psöriasis hastası olan ve olmayanlarda TAS, TOS, İMA, miRNA'ların düzeylerinin karşılaştırılması ve psöriasisli hastalarda bu düzeylerin PASI ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

3. GEREÇ YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Şekli

Bu araştırma vaka-kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır.

3.2. Araştırmanın Evreni

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran psöriasis tanısı almış, yeni ve takipli, 18 yaş üzeri hastalar ile kontrol grubu olarak Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği polikliniğine başvuran herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan, 18 yaş üzeri sağlıklı bireyler araştırma evrenini oluşturmuştur.

3.3. Araştırmanın Örneklemi

Ülkemizde yapılan çalışmalar sonucunda psöriasis görülme sıklığı %0,5-%4,7 arasında tespit edilmiştir (12,13). Çalışmaya alınması gereken denek sayısı $n=t^2 \cdot p \cdot q / d^2$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

n = Çalışmaya alınacak denek sayısı

t = Evrendeki birey sayısı bilinmediği için serbestlik derecesi ∞ olarak alınmıştır. 0.05 de ∞ serbestlik derecesinde teorik t değeri tablodan bakılarak 1.96 bulunmuştur.

p = Ülkemizde psöriasis prevalansı ortalama %2 kabul edildi. p değeri = 0.02 alındı.

q = Psöriasis olmama sıklığı $(1-p) 1-0.02 = 0.98$ 'tür.

d = Olayın görülüş sıklığına göre yapılmak istenen \pm standart sapma miktarı. ($\pm\%3$ sapma istediğimizden $d=0.03$ alınmıştır.

$n= 1.96^2 \times 0.02 \times 0.98 / 0.03^2 = 84$

Sunulan çalışmada bu hesap doğrultusunda 18 yaş ve üstü en az 84 bireyin alınması amaçlanmış ancak anket sorularının eksik doldurulması ve çalışmaya katılmayı reddetme gibi ihtimaller nedeniyle %10 pay ilave edilerek en az 92 kişinin çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır. Gruplar cinsiyet ve çalışma durumu açısından benzer olacak şekilde belirlenmiştir. Ancak mevcut kit sayısı nedeniyle 91 kontrol, 91 vaka grubu olarak çalışma sonuçlandırılmıştır.

3.4. Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran psöriasis tanısı almış, yeni ve takipli, 18 yaş üzeri bu çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar
2. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği polikliniğine başvuran herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan, 18 yaş üzeri bu çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı bireyler

3.5. Dışlama Kriterleri

Aşağıda belirtilen hastalıklar serum İMA düzeyini etkilemektedir. Bu kriterlere uygunluğu hastaya sorularak ve hastanın kayıtlı dosyalarına bakılarak kontrol edildi.

- Serebrovasküler-periferik vasküler hastalık
- Son dönem böbrek hastalığı
- İleri karaciğer sirozu
- Akut enfeksiyonlar
- Sistemik skleroz
- Koroner arter hastalığı
- Maligniteler
- Metabolik sendrom
- Hiperkolesterolemi
- Diyabetes mellitus
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Obstrüktif uyku apnesi

- Tiroid bozukluklukları
- Polikistik over sendromu
- Rahim içi hastalıklar (normal gebelik, endometriozis, karmaşık doğumlar)
- Prostat hiperplazisi
- D vitamini eksikliği ve yetersizliği olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

3.6. Etik Kurul Onayı- Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü Desteği

Çalışmaya başlamadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (Sayı: 2017/1064 Tarih:03.11.2017). Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nden 181518010 nolu proje olarak bütçe desteği alındı (Tarih: 26.12.2017) .

3.7. Verilerin Toplanması

3.7.1. Sosyodemografik Veriler

Tüm katılımcılara çalışma öncesinde çalışmanın amacı hakkında kısaca bilgi verilerek katılmayı kabul edenlerden sözlü ve yazılı onamları alındı (Ek-1). Çalışmaya katılmayı kabul edenlere yaş cinsiyet medeni durum, eğitim durumu, meslek ve sigara, alkol alışkanlıklarının sorgulandığı sosyodemografik anket formu uygulandı. Psöriasis hastaları için ayrıca psöriasis başlama (ilk tanı) yaşı, hastalık süresi, son bir aydır aldığı tedavi (topikal, fototerapi, sistemik) kullandığı psöriasis ilaçları, tırnak tutulumu ve psöriatik artrit varlığı, ailede öyküsü (1-2-3. derece akrabalarda) olup olmadığını sorgulayan, araştırmacı tarafından literatüre uygun olarak hazırlanan bir anket formu da dolduruldu (Ek-2).

3.7.2. Antropometrik Ölçümler

Antropometrik ölçümler hata oranını azaltmak için aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Çeket ve üstteki fazla giysiler, ayakkabılar çıkarılarak; boyları duvar tipi boy ölçer, ağırlıkları standart baskül ile ölçüldü. Vücut kitle indeksi, kilo (kg) / boy uzunluğunun karesi (m²) formülü ile hesaplandı. Boyun çevresi, boyun eksenine dik olarak prominentia laryngea hemen altından; bel çevresi, arcus costarum ve spina iliaca anterior superior arası mesafenin orta noktasından; kalça çevresi ise arkada gluteus maximus'un önde ise simfiz pubis'in üzerinden

geçen en geniş çaptan şerit metre ile ölçülerek kaydedildi. Arteriyel tansiyon ölçümleri katılımcı en az beş dakika oturur pozisyonda dinlendikten sonra, kilo ve yaşına uygun manşona sahip kalibre edilmiş ölçüm aleti ile dominant olmayan koldan yapıldı.

3.7.3. PASI Skoru Hesaplanması

Psöriasis hastalarında lezyondaki eritem (E), infiltrasyon(İ), deskaumasyon (D) şiddetleri 0'dan 4'e kadar (0= semptom yok, 1= hafif düzeyde semptomlar, 2= orta düzeyde semptomlar, 3= belirgin düzeyde semptomlar, 4= çok belirgin düzeyde semptomlar) derecelendirilerek değerlendirildi. Alan değerlendirilmesi yapılırken ise tutulan alan yüzdeleri dikkate alındı (0= %0, 1= <%10, 2= %10-29, 3= .%30-49, 4= %50-69, 5= %70-89, 6= %90-100). PASI skoru aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\text{PASI Skoru} = \text{Baş: } 0,1 [E(0-4)+İ(0-4)+D(0-4)] \times A(1-6) +$$

$$\text{Üst ekstremiteler: } 0,2 [E(0-4)+İ(0-4)+D(0-4)] \times A(1-6) +$$

$$\text{Gövde: } 0,3 [E(0-4)+İ(0-4)+D(0-4)] \times A(1-6) +$$

$$\text{Alt ekstremiteler: } 0,4[E(0-4)+İ(0-4)+D(0-4)] \times A(1-6)$$

3.7.4. Biyokimyasal Parametre Analizleri

Psöriasis hastaları ve sağlıklı gönüllülerden bir gecelik açlım ardından, poliklinikte 15 dakikalık dinlenme sonrası antekübital venden vacutainer sistemi ile toplam 12 ml olmak üzere, plazma için Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA)'li antikoagulanlı tüplere ve serum için antikoagülansız vakumlu düz tüplere kan alındı. Alındıktan sonra 5-10 kez yavaşça alt üst edilerek karıştırıldı. Alınan kanlar 2000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Plazmanın üst kısmından pipetleme yapılarak eppendorf tüplere konuldu. Sadece miRNA için bu örnek tekrar 2000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip plazma üst kısmından 250 µl'lik kısmı pipet ile steril eppendorf tüplere alındı. Numunelerin hepsi çalışma zamanına kadar -80 °C'de saklandı. Çalışma başlamadan önce örnekler oda ısısına gelene kadar bekletildi. Tüm analizler Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında aynı gün gerçekleştirildi.

Total Antioksidan Kapasite Ölçümü

Serum TAS seviyeleri ölçümünde Rel Assay Diagnostics ticari kiti kullanıldı. Bu testte, numunedeki antioksidanlar, koyu mavi-yeşil renkli 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid, ABTS) radikalini renksiz indirgenmiş ABTS formuna indirger. 660 nm'de absorbans değişimi, numunenin toplam antioksidan seviyesi ile ilgilidir. Test, geleneksel olarak E vitamini analogu olan Trolox eşdeğeri olarak adlandırılan stabil bir antioksidan standart çözeltisi ile kalibre edilir. Kit önerilerine göre ölçümler yapıldı. Sonuçlar mmol Trolox Equiv/L cinsinden hesaplandı.

Total Oksidan Kapasite Ölçümü

Serum TOS seviyeleri ölçümünde Rel Assay Diagnostics ticari kiti kullanıldı. Bu testte, numunede bulunan oksidanlar, demir iyon-şelatör kompleksini demir iyona okside eder. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan arttırıcı moleküller ile uzar. Ferrik iyon, asidik ortamda kromojen ile renkli bir kompleks yapar. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan toplam oksidan molekül miktarı ile ilgilidir. Deney, hidrojen peroksit ile kalibre edilir. Kit önerilerine göre ölçümler yapıldı. Sonuçlar µmol H2O2 Equiv/L cinsinden hesaplandı.

İskemik Modifiye Albumin Ölçümü

Serum İMA seviyeleri ölçümünde biotin çift antikorlu sandviç teknolojisine dayanan Human Ischemia Modified Albumin enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) kiti (katalog no: YLA0825HU) kullanıldı. Bu testte mikro ELISA plakası, İMA'ya özgü bir monoklonal antikorla önceden kaplanmıştır. Standartlar ve örnekler uygun mikro ELISA plaka oyuklarına eklenir ve spesifik antikor tarafından bağlanır. Ardından, İMA ve Avidin-Horseradish Peroxidase konjugatına özgü bir biyotinile edilmiş tespit antikoruna, her bir mikro plakaya art arda iyice eklenir ve inkübe edilir. Serbest bileşenler yıkanır. Substrat çözeltisi her oyuğa eklenir. Yalnızca İMA, biyotinile edilmiş tespit antikoruna ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyular mavi renkte görünür. Enzim-substrat reaksiyonu, bir sülfürik asit çözeltisinin eklenmesi ile sonlandırılır ve renk sarıya döner. Optik yoğunluk (OD), 450 nm +/-2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OD değeri, İMA'nın konsantrasyonu ile orantılıdır. Numunelerin OD'sini standart değer ile karşılaştırarak İMA konsantrasyonu hesaplanır. Kit

önerilerine göre ölçümler yapıldı. Sonuçlar ng/ml cinsinden hesaplandı.

MikroRNA Ölçümü

Serum miRNA ölçümünde total miRNA izolasyon kiti kullanıldı. Bu testte RNA'ların bozulmadan hücreleri etkin bir şekilde parçalanması için miRNA lizis tampon çözeltisi kullanılır. Özel olarak formülize edilmiş ve yan etkisi sınırlı bir organik solvent yardımı ile RNA parçacıkları spin kolonlara tutturulmaktadır. Bu sayede miRNA kolonlarına tutunur. Kolonlara tutunan miRNA'ları çözmek için RNAz içermeyen bir elüsyon tampon çözeltisi kolonlardan geçirilir. İzole edilen miRNA'lardan Reverse Transcription kitiyle cDNA'lar elde edilir. Light Cycler96 sistemi kullanılarak Real-Time Polymerase Chain Reaction işlemine alınır. Kit önerilerine göre iki farklı miRNA (mir-146a ve mir-203) iki tane internal kontrol kullanılarak analiz edildi.

3.8. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışmada elde edilen veriler SPSS versiyon 20.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma ile, kategorik verilere ait tanımlayıcı istatistikler ise frekans ve yüzde olarak belirtildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım varsayımını karşılayanlarda Independent Samples-t testi kullanıldı. Kategorik yapıdaki verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanıldı. Psöriasisin bağımsız risk faktörlerini belirlemek için tek değişkenli doğrusal regresyon analizi ve çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Parametreler arası ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile arandı. Korelasyon katsayısı (r); 0.00–0.24 arası zayıf, 0.25–0.49 arası orta, 0.50–0.74 arası güçlü, 0.75–1.00 arası çok güçlü ilişki olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma 91 psöriasis hastası ve 91 sağlıklı birey olmak üzere 182 kişi ile tamamlandı.

4.1. Sosyodemografik Özellikler

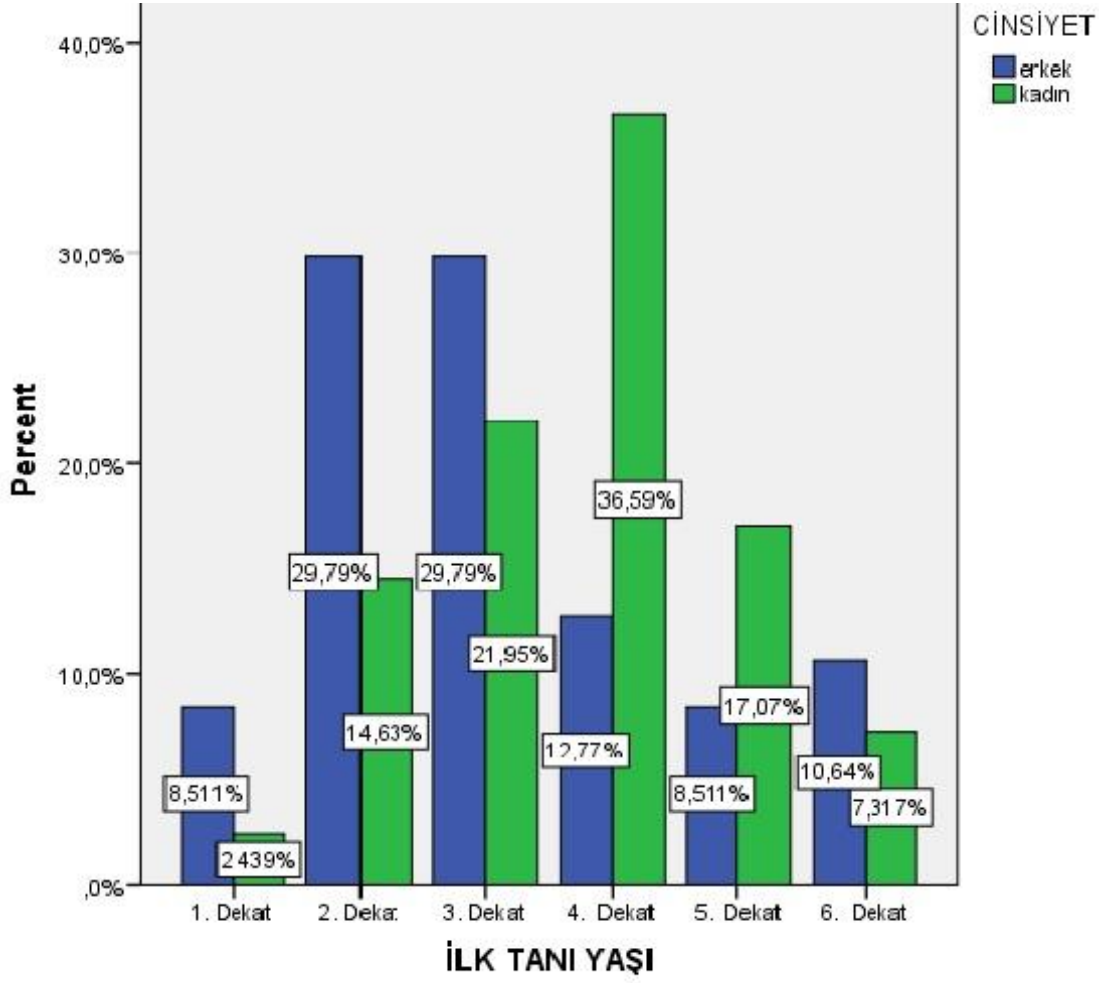
Çalışmaya katılan vaka grubunun %47,3'ü (n=43) kadın, %52,7'si (n=48) erkek idi. Kontrol grubunun ise %58,2'si (n=53) kadın, %41,8'i(n=38) erkek idi. Vaka grubunun yaş ortalaması 43,2±13,2 yıl iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 31,7±8,7 yıl idi. Yaş ortalamasında psöriasis mevcut olan grupta anlamlı yükseklik (**p<0,001**) bulundu ancak cinsiyet dağılımında (p=0,138) ve çalışma durumunda (p=0,367) bir farklılık saptanmadı. Vaka grubunun %83,5'i (n=76), kontrol grubunun %60,4'ü (n=55) evli idi. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (**p=0,001**). Olguların %63,7'si (n=58) ortaokul ve altı eğitim, kontrollerin %66,3'ü (n=65) lise ve üstü eğitim almıştı. Psöriasis hastalarının eğitim düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptandı (**p<0,001**). Vaka grubunun %78,0'ı (n=71), kontrol grubunun %59,3'ü (n=54) fazla kilolu ve obez idi (**p=0,007**). Vakaların ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

4.2. Psöriasis Hastalarının Özellikleri

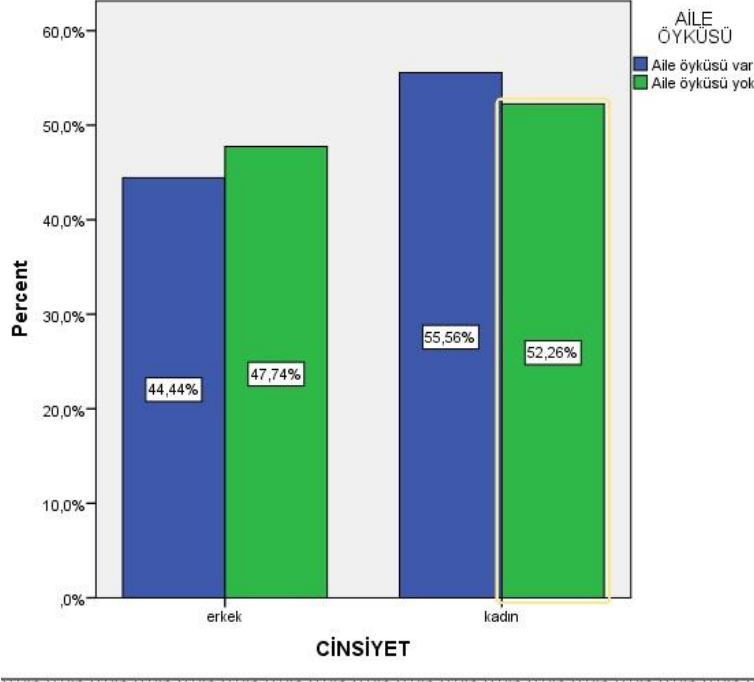
Çalışmaya dahil edilen 91 psöriasis hastasının ortalama ilk tanı alma yaşı 31,3±14,5 yıl, ortalama hastalık süresi ise 11,9±9,3 yıl idi. Hastalık başlangıç yaş dekatlarının cinsiyete göre dağılımına bakıldığında erkeklerin en sık 2. ve 3. dekatlarda; kadınların en sık 4. ve 3. dekatlarda tanı aldığı tespit edildi (Grafik 1). Olguların %26,4'ünde (n=24) 1. ve 2. derece akrabalarında aile öyküsü mevcuttu. Aile öyküsünün cinsiyetlere göre dağılımı Grafik 2'de gösterilmiştir. Hesaplanan PASI değerleri ise 3,2±4,0 olarak bulundu. Son bir aydır hastaların %54,9'u (n=50) topikal ve sistemik tedavi, %18,7'si (n=17) sistemik tedavi, %16,5'i (n=15) topikal tedavi, %2,2'si (n=2) topikal tedavi ve fototerapi, %2,2'si (n=2) fototerapi ve sistemik tedavi alırken, %5,5'i (n=5) tedavi almıyordu (Grafik 3). Sistemik tedavi alan 69 kişinin %29,0'ı (n=20) metotreksat, %23,2'si (n=16) adalimumab, %17,4'ü (n=12) ustekinumab, %13,0'ı (n=9) asitretin, %7,2'si (n=5) sekukinumab, %5,8'i (n=4) siklosporin kullanıyordu. Birer kişi de metotreksat-infliximab, metotreksat-adalimumab, asitretin-ustekinumab kombinasyon tedavileri ile takip ediliyordu. Olguların %32,9'unda tırnak tutulumu (Grafik 4), %54,9'unda eklem tutulumu (Grafik 5) tespit edildi.

Tablo 1. Sosyodemografik özellikler

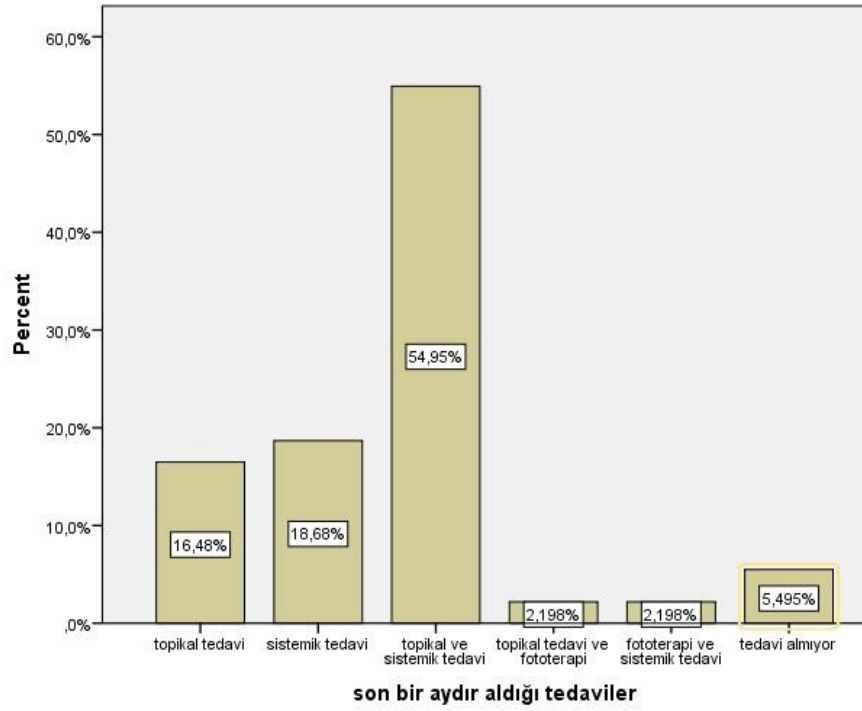
	Psöriasis var		Psöriasis yok		Toplam		χ^2	<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%		
Cinsiyet								
Kadın	43	44,8	53	55,2	96	100,00	2,204	0,138
Erkek	48	55,8	38	44,2	86	100,00		
Medeni durum								
Evli olanlar	76	58,0	55	42,0	131	100,00	12,013	0,001
Evli olmayanlar	15	29,4	36	70,6	51	100,00		
Çalışma durumu								
Çalışıyor	50	47,2	56	52,8	106	100,00	0,813	0,367
Çalışmıyor	41	53,9	35	46,1	76	100,00		
Sigara içme durumu								
Sigara içmiyor	55	48,7	58	51,3	113	100,00	0,210	0,647
Sigara içiyor	36	52,2	33	47,8	69	100,00		
Eğitim Düzeyi								
≤Ortaokul eğitilmişler	58	69,0	26	31,0	84	100,00	22,639	<0,001
≥Lise eğitilmişler	33	33,7	65	66,3	98	100,00		
Vücut Kitle İndeksi								
Zayıf/Normal kilolular	20	35,1	37	64,9	57	100,00	7,382	0,007
Fazla kilo ve obezler	71	56,7	54	43,2	125	100,00		



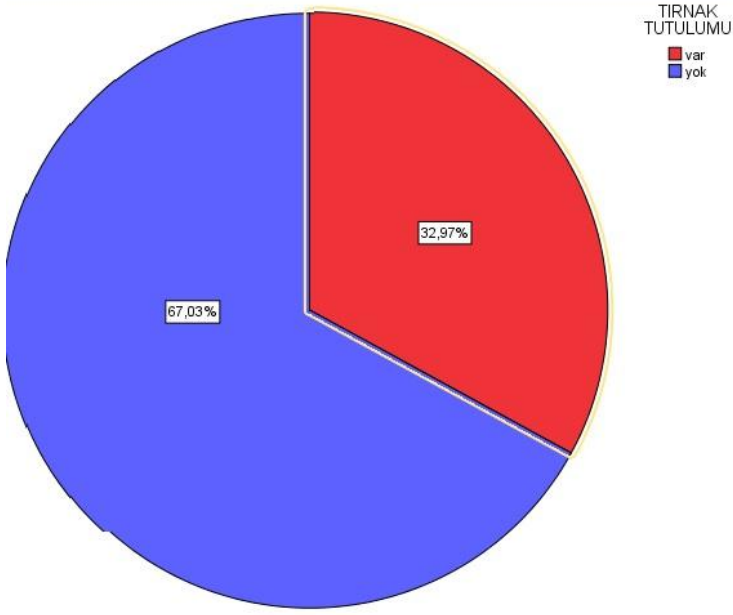
Grafik 1. Psöriasis hastalarında ilk tanı yaşları dekatlarının cinsiyete göre dağılımı



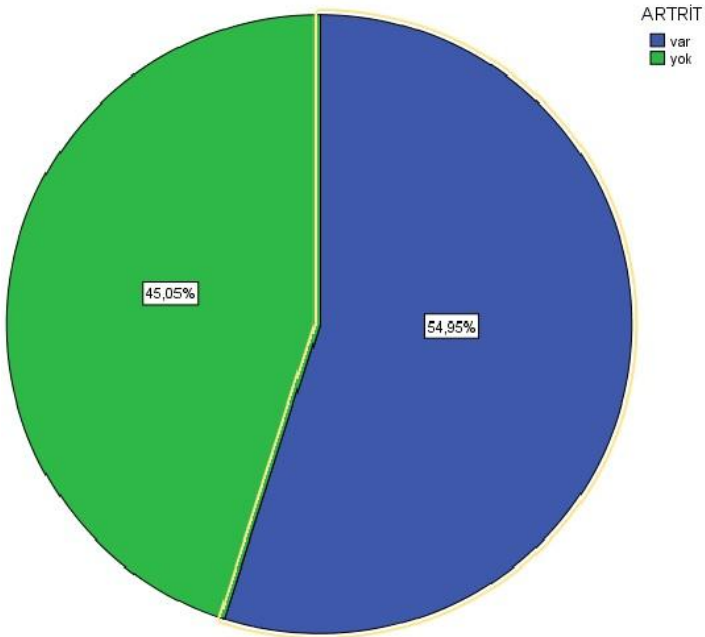
Grafik 2. Psöriasis hastalarında aile öyküsü varlığının cinsiyete göre dağılımı



Grafik 3. Psöriasis hastalarının son bir aydır aldığı tedavi protokolleri



Grafik 4. Psöriasis hastalarında tırnak tutulumu oranı



Grafik 5. Psöriasis hastalarında eklem tutulumu oranı

4.3. Vaka ve Kontrol Grubunun Antropometrik Parametrelerle İlişkisi

Psöriasis hastalarının ortalama kilosu $81,4 \pm 14,4$ kg, vücut kitle indeksi (VKİ) $28,5 \pm 4,9$ kg/m² olarak; kontrol grubunun ortalama kilosu ise $74,8 \pm 15,3$ kg, VKİ $25,9 \pm 5,4$ kg/m² olarak bulundu. Vaka grubunun ölçülen ortalama boyun çevresi $40,5 \pm 3,4$ cm, bel çevresi $97,4 \pm 13,9$ cm; sağlıklı bireylerin ortalama boyun çevresi $38,1 \pm 2,7$ cm, bel çevresi $90,1 \pm 13,7$ cm olarak tespit edildi. Psöriasis mevcut olanlarda sistolik kan basıncı $132,5 \pm 21,7$ mmHg; mevcut olmayanlarda sistolik kan basıncı $123,0 \pm 14,1$ mmHg idi. Vaka ve kontrol grubunun antropometrik ölçümleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Vaka grubunda; kilo (**p=0,003**), VKİ (**p=0,001**), boyun çevresi (**p<0,001**), bel çevresi (**p<0,001**), sistolik kan basıncı değerleri (**p<0,001**) kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek idi.

4.4. Vaka ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi

Vaka grubunda $27,6 \pm 12,5$ µmol H2O2 Equiv/L bulunan serum TOS seviyesi, kontrol grubunda $25,3 \pm 11,7$ µmol H2O2 Equiv/L idi. miR-146a ise psöriasis hastalarında $0,046 \pm 0,222$; sağlıklı bireylerde $0,000 \pm 0,001$ olarak bulundu. Her iki parametre de psöriasis hastalarında daha yüksek tespit edilmesine rağmen fark anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,206$ ve $p=0,05$). Serum TAS düzeyi ise hastalarda $0,06 \pm 0,06$ mmol Trolox Equiv/L, sağlıklı bireylerde $1,07 \pm 0,37$ mmol Trolox Equiv/L; İMA seviyesi psöriasis mevcut olanlarda $24,3 \pm 16,8$ ng/mL, olmayanlarda $40,8 \pm 25,8$ ng/mL olarak tespit edildi. Çalışılan parametrelerden miR-203 ise vaka grubunda $69,6 \pm 118,8$ kontrollerde $14,3 \pm 18,5$ olarak bulundu. Serum TAS, İMA, miR-203 ilişkili bulunan parametrelerdi (**p<0,001**)(Tablo 2).

4.4. Psöriasis Hastalarında Cinsiyete Göre Hastalık Süresi, İlk Tanı Yaşı, PASI, VKİ ve TAS, TOS, İMA, miRNA Seviyelerinin Karşılaştırılması

İlk tanı yaşı kadınlarda $34,7 \pm 13,2$ yıl, erkeklerde $28,4 \pm 15,2$ yıl olarak bulundu. Kadın cinsiyette $30,0 \pm 5,9$ kg/m² olan VKİ, erkeklerde $27,3 \pm 3,5$ kg/m² idi. İlk tanı yaşı ve VKİ için istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (sırasıyla **p=0,038**; **p=0,011**). Psöriasisli hastalarda cinsiyete göre TAS, TOS, İMA ve miRNA düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Tablo 3).

Tablo 2. Antropometrik ve biyokimyasal parametreler

	Psöriasis Var	Psöriasis Yok	t	p
	Ort±SD	Ort±SD		
Yaş (yıl)	43,2±13,2	31,7±8,7	6,904	<0,001
Kilo (kg)	81,4±14,4	74,8±15,3	2,979	0,003
Boy (cm)	167,5±9,0	166,7±19,7	0,351	0,726
Boyun Çevresi (cm)	40,5±3,4	38,1±2,7	5,261	<0,001
Bel Çevresi (cm)	97,4±13,9	90,1±13,7	3,561	<0,001
Kalça Çevresi (cm)	109,5±13,3	106,0±10,7	1,946	0,053
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	132,5±21,7	123,0±14,1	3,556	<0,001
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	82,2±14,5	77,2±12,6	2,569	0,011
TOS (µmol H2O2 Equiv/L)	27,6±12,5	25,3±11,7	1,268	0,206
TAS (mmol Trolox Equiv/L)	0,06±0,06	1,07±0,37	-25,776	<0,001
İMA (ng/mL)	24,3±16,8	40,8±25,8	-5,114	<0,001
miR-146a	0,046±0,222	0,000±0,001	1,974	0,050
miR-203	69,6±118,8	14,3±18,5	4,390	<0,001
VKİ (kg/m²)	28,5±4,9	25,9±5,4	3,403	0,001

Tablo 3. Psöriasis hastalarında cinsiyete göre hastalık süresi, ilk tanı yaşı, PASI, VKİ ve TAS, TOS, İMA, miRNA seviyelerinin karşılaştırılması

	Erkek	Kadın	t	p
	Ort±SD	Ort±SD		
Hastalık Süresi (yıl)	12,9±9,3	10,7±9,4	1,084	0,281
İlk Tanı Yaşı (yıl)	28,4±15,2	34,7±13,2	-2,108	0,038
PASI	3,8±4,9	2,7±2,7	1,366	0,175
TOS (µmol H2O2 Equiv/L)	30,0±11,5	25,0±13,1	1,944	0,055
TAS (mmol Trolox Equiv/L)	0,06±0,06	0,05±0,05	0,500	0,618
İMA (ng/mL)	22,0±8,3	27,0±22,6	-1,443	0,153
miR-146a	0,06±0,30	0,02±0,04	0,780	0,438
miR-203	82,2±151,1	55,5±65,7	1,071	0,287
VKİ (kg/m²)	27,3±3,5	30,0±5,9	-2,603	0,011

4.5. Psöriasis Hastalarında Erken ve Geç Başlangıçlı Olgular Arasında PASI ve TAS, TOS, İMA, miRNA Seviyelerinin Karşılaştırılması

Literatüre göre psöriasis başlangıç yaşına göre Tip-1 (≤ 40 yaş) ve Tip-2 (>40 yaş) olarak sınıflandırılmaktadır. Buna göre olgular ilk tanı yaşı 40 yaş ve altı (erken başlangıçlı) (n=69) olanlar, 40 yaş üstü (geç başlangıçlı) (n=22) olanlar şeklinde sınıflandırıldı. Serum TAS seviyesi erken başlangıçlı olgularda anlamlı olarak daha düşük bulundu. Erken ve geç başlangıçlı olgular arasında TOS, İMA, miR-146a, miR-203, PASI, eklem tutulumu, tırnak tutulumu, aile öyküsü, tedavi şekli açısından anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (Tablo 4).

Tablo 4. Psöriasis hastalarında erken ve geç başlangıçlı olgular arasında PASI ve TAS, TOS, İMA, miRNA seviyelerinin karşılaştırılması

	Erken Başlangıçlı Olgular	Geç Başlangıçlı Olgular	t	p
	Ort±SD	Ort±SD		
PASI	3,4±4,3	3,0±3,0	0,360	0,719
TOS (µmol H2O2 Equiv/L)	27,4±12,4	28,3±13,1	-0,289	0,773
TAS (mmol Trolox Equiv/L)	0,05±0,02	0,09±0,11	-2,644	0,010
İMA (ng/mL)	28,1±4,5	2,7±2,7	-1,364	0,176
miR-146a	0,06±0,25	0,01±0,03	0,778	0,438
miR-203	76,6±132,9	47,7±51,8	0,991	0,324

4.6. Psöriasis Hastalarında Tırnak ve Eklem Tutulumuna Göre Hastalık Süresi, İlk Tanı Yaşı, PASI ve TAS, TOS, İMA, miRNA Seviyelerinin

Psöriasis hastalarında tırnak tutulumu olanlarda PASI değeri 4,7±5,0; olmayanlarda 2,6±3,3 olarak bulundu (**p=0,020**). Hastalık süresi, ilk tanı yaşı, yaş, TOS, TAS, İMA, miR-146a, miR-203, VKİ ile anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (Tablo 5). Eklem tutulumu karşılaştırılan parametreler ile ilişkili bulunmadı (Tablo 6).

Tablo 5. Psöriasis hastalarında tırnak tutulumuna göre hastalık süresi, ilk tanı yaşı, PASI ve TAS, TOS, İMA, miRNA seviyelerinin karşılaştırılması

	Tırnak Tutulumu (+)	Tırnak Tutulumu (-)	t	p
	(n=30)	(n=61)		
	Ort±SD	Ort±SD		
Hastalık Süresi (yıl)	13,3±8,9	11,2±9,6	1,015	0,313
İlk Tanı Yaşı (yıl)	30,9±14,6	31,6±14,6	-0,232	0,817
PASI	4,7±5,0	2,6±3,3	2,369	0,020
TOS (µmol H2O2 Equiv/L)	30,8±15,1	26,0±10,8	1,730	0,087
TAS (mmol Trolox Equiv/L)	0,06±0,06	0,06±0,06	0,137	0,892
İMA (ng/mL)	24,2±10,3	24,4±19,2	-0,59	0,953
miR-146a	0,09±0,38	0,02±0,04	1,343	0,183
miR-203	97,2±183,2	56,0±66,2	1,567	0,121

4.7. Psöriasis Hastalarında Aile Hikayesine ve Sigara Kullanımına Göre Hastalık Süresi, İlk Tanı Yaşı, PASI, VKİ ve TAS, TOS, İMA, miRNA Seviyelerinin Karşılaştırılması

Araştırılan parametreler ile aile öyküsü arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (Tablo 7). Hastalık süresi daha uzun, ilk tanı yaşı daha küçük olan hastalarda sigara kullanımını anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla **p=0,017**; **p=0,047**)(Tablo 8).

Tablo 6. Psöriasis hastalarında eklem tutulumuna göre hastalık süresi, ilk tanı yaşı, PASI ve TAS, TOS, İMA, miRNA seviyelerinin karşılaştırılması

	Eklem Tutulumu (+) (n=50) Ort±SD	Eklem Tutulumu (-) (n=41) Ort±SD	t	p
Hastalık Süresi (yıl)	12,4±8,8	11,2±10,1	0,578	0,565
İlk Tanı Yaşı (yıl)	32,3±14,7	30,2±14,5	0,693	0,490
PASI	3,7±4,4	2,8±3,5	1,046	0,298
TOS (µmol H2O2 Equiv/L)	27,7±13,5	27,5±11,3	0,082	0,935
TAS (mmol Trolox Equiv/L)	0,05±0,02	0,07±0,08	-1,143	0,256
İMA (ng/mL)	25,3±20,7	2,32±10,1	0,587	0,559
miR-146a	0,02±0,03	0,08±0,33	-1,266	0,209
miR-203	74,8±148,5	63,2±68,5	0,460	0,647

4.8. Psöriasis Hastalarında Vücut Kitle İndeksine Göre Hastalık Süresi, İlk Tanı Yaşı, PASI ve TAS, TOS, İMA, miRNA Seviyelerinin Karşılaştırılması

Zayıf ve normal kilolu psöriasis hastalarında serum TOS ve miR-146a seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 9).

Tablo 7. Psöriasis hastalarında aile hikayesine göre hastalık süresi, ilk tanı yaşı, PASI, VKİ ve TAS, TOS, İMA, miRNA seviyelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Aile Öyküsü (+)	Aile Öyküsü (-)	t	p
	Ort±SD	Ort±SD		
Hastalık süresi (yıl)	13,3±7,9	11,2±9,9	0,942	0,349
İlk Tanı Yaşı (yıl)	26,9±12,3	33,2±15,1	-1,891	0,062
PASI	3,5±3,4	3,2±4,3	0,258	0,797
TOS (µmol H2O2 Equiv/L)	29,7±15,3	26,7±11,1	1,029	0,306
TAS (mmol Trolox Equiv/L)	0,07±0,07	0,05±0,05	1,222	0,225
İMA (ng/mL)	20,3±9,9	26,0±18,7	-1,499	0,137
miR-146a	0,10±0,40	0,02±0,04	1,639	0,105
miR-203	63,3±68,0	72,2±135,1	-0,326	0,745
VKİ (kg/m ²)	28,1±4,1	28,7±5,2	-0,492	0,624

Tablo 8. Vaka grubunda sigara kullanımı ile hastalık süresi, ilk tanı yaşı, PASI, VKİ ve TAS, TOS, İMA, miRNA seviyelerinin karşılaştırılması

	Sigara Kullanımı (+)	Sigara Kullanımı (-)	t	p
	Ort±SD	Ort±SD		
Hastalık Süresi (yıl)	14,7±9,7	10,0±8,7	2,442	0,017
İlk Tanı Yaşı (yıl)	27,6±13,1	33,8±15,0	-2,012	0,047
PASI	4,0±5,1	2,9±3,1	1,191	0,237
TOS (µmol H2O2 Equiv/L)	28,3±13,4	27,1±12,0	0,439	0,662
TAS (mmol Trolox Equiv/L)	0,06±0,07	0,06±0,05	0,099	0,921
İMA (ng/mL)	23,4±11,4	25,0±19,6	-0,414	0,680
miR-146a	0,08±0,35	0,03±0,04	1,113	0,268
miR-203	90,8±171,0	55,7±63,9	1,383	0,170

Tablo 9. Vaka grubunda VKİ ile hastalık süresi, ilk tanı yaşı, PASI, VKİ ve TAS, TOS, İMA, miRNA seviyelerinin karşılaştırılması

	Zayıf/ Normal Kilolu	Fazla Kilolu/ Obez	t	p
	Ort±SD	Ort±SD		
Hastalık Süresi (yıl)	9,5±7,8	12,5±9,7	-1,278	0,204
İlk Tanı Yaşı (yıl)	26,6±15,8	32,7±14,0	-1,684	0,096
PASI	3,2±3,2	3,3±4,2	-0,066	0,947
TOS (µmol H2O2 Equiv/L)	33,7±16,7	25,9±10,6	2,564	0,012
TAS (mmol Trolox Equiv/L)	0,04±0,00	0,06±0,07	-1,316	0,191
İMA (ng/mL)	26,3±25,7	24,0±13,4	0,582	0,562
miR-146a	0,14±0,47	0,02±0,03	2,285	0,025
miR-203	71,2±81,5	69,1±127,9	0,069	0,945

4.9. Psöriasis Hastalarında Hastalık Süresi, İlk Tanı Yaşı, PASI ve TAS, TOS, İMA, miRNA Seviyelerinin Korelasyonu

PASI, TAS, TOS, İMA, miR-146a, miR-203, hastalık süresi ve ilk tanı yaşı arasında Pearson korelasyon analizi yapıldı. miR-203 ile PASI arasında ($r=0,232$, $p=0,027$) pozitif yönde zayıf güçte korelasyon, İMA ile TOS arasında ($r=-0,235$, $p=0,025$) negatif yönde zayıf korelasyon bulundu. TOS ile miR-146a arasında ($r=0,257$, $p=0,014$) pozitif yönde orta güçte korelasyon saptandı ve istatistiksel olarak anlamlılık bulundu (Tablo 10).

Tablo 10. Psöriasis hastalarında hastalık süresi, ilk tanı yaşı, PASI, TAS, TOS, İMA, miRNA seviyelerinin korelasyonu

		PASI	TOS	TAS	İMA	miR-146a	miR-203	Hastalık Süresi	İlk Tanı Yaşı
PASI	r	1							
	p								
TOS	r	0,111	1						
	p	0,295							
TAS	r	-0,41	0,199	1					
	p	0,699	0,058						
İMA	r	-0,034	-0,235*	-0,044	1				
	p	0,748	0,025	0,676					
miR-146a	r	-0,053	0,257*	0,032	-0,092	1			
	p	0,615	0,014	0,761	0,383				
miR-203	r	0,232*	0,137	0,060	-0,013	0,143	1		
	p	0,027	0,196	0,570	0,906	0,176			
Hastalık Süresi	r	-0,049	-0,087	-0,147	0,083	0,024	-0,140	1	
	p	0,646	0,413	0,165	0,433	0,819	0,186		
İlk Tanı Yaşı	r	-0,053	0,026	0,152	-0,162	-0,147	-0,116	-0,458*	1
	p	0,620	0,807	0,150	0,124	0,163	0,275	0,000	

*Korelasyon 0,005 seviyesinde önemlidir.

4.10. Psöriasis Bağımsız Risk Faktörleri

Psöriasisin bağımsız risk faktörlerini belirlemek için tek değişkenli doğrusal regresyon analizi ve çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli model sonuçlarına göre, TAS'ın psöriasis üzerine etkisi negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($\beta=-0,887$, $p<0,001$). TAS değerindeki bir birim artış psöriasis riskinde %88,7 oranında azalma ile sonuçlanmaktadır. Serum TAS düzeyi psöriasis riskinin %78,7'sini açıklar ($R^2=0,787$). İMA'nın psöriasis üzerine etkisi negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($\beta=-0,356$, $p<0,001$). İMA değerindeki bir birim artış psöriasis riskinde %35,6 oranında azalma ile sonuçlanmaktadır. Serum İMA düzeyi, psöriasis riskinin %12,7'sini açıklar ($R^2=0,127$). miR-203'ün psöriasis üzerine etkisi pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($\beta=0,311$, $p<0,001$). miR-203 değerindeki bir birim artış psöriasis riskinde %31,1 oranında artış ile sonuçlanmaktadır. Serum miR-203 düzeyi, psöriasis riskinin %9,7'sini açıklar ($R^2=0,097$). TOS ve miR-146a'nın psöriasis üzerine etkisi pozitif yönde saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçlarına göre sadece TAS'ın psöriasis üzerine etkisi negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\beta=-0,887$, $p<0,001$) (Tablo 11).

Tablo 11. Psöriasisi etkileyen bağımsız risk faktörlerinin tek değişkenli ve çoklu doğrusal regresyon analizi

	Tek Değişkenli Model				Çoklu Model (Stepwise)			
	R^2	β	t	p	R^2	β	t	p
TOS	0,009	0,094	1,268	0,206				
TAS	0,787	-0,887	-25,776	<0,001*	0,787	-0,887	-25,776	<0,001*
İMA	0,127	-0,356	-5,114	<0,001*				
miR-203	0,097	0,311	4,390	<0,001*				
miR-146a	0,021	0,146	1,974	0,050				

β : Standartlaştırılmış Regresyon Katsayısı

5. TARTIŞMA

Psöriasis hastalarında serum TAS, TOS, İMA, miR-203ve miR-146a düzeylerinin ve bu düzeylerin PASI ile ilişkisinin belirlenmesinin amaçlandığı bu çalışma, literatürde bu parametrelerin birlikte değerlendirildiği ilk çalışma niteliğindedir. Serum TOS düzeyi artmış, TAS düzeyi azalmış olarak bulunması oksidatif stresin hastalık patogenezinde kritik bir rol oynayabileceğine dair kanıt sunmaktadır.Serum miR-203 ve miR-146a düzeyi artmış olarak bulunması nedeniyle bu miRNA'ları hedef alan antagonize miRNA terapileri yeni bir tedavi seçeneği olabilir. miR-203 ile PASI arasında zayıf korelasyon tespit edildiği için hastalık aktivitesi ve ciddiyeti, terapötik bir müdahale sonucu değerlendirilmesi için biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Psöriasis her iki cinsiyeti eşit sıklıkta tutan bir deri hastalığıdır. Hastaların %70-75'inde başlangıç 40 yaşından öncedir. Yapılan çalışmalarda olgular başlangıç yaşına göre gruplandırıldığında PASI değeri, tırnak, saçlı deri, mukoza ve eklem tutulumu, sistemik tedaviye gereksinim, hastalık şiddeti ve kaşıntı yakınması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış, sadece erken başlangıçlı olgularda aile öyküsü anlamlı olarak daha sık bulunmuştur (59,60). Bu çalışmada da benzer şekilde olguların dörtte üçünün ilk tanısını 40 yaş ve öncesinde aldığı tespit edildi. Erken ve geç başlangıçlı olgular arasında TOS, İMA, miR-146a, miR-203, PASI, eklem tutulumu, tırnak tutulumu, aile öyküsü, tedavi şekli açısından anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Psöriasisli hastalarda aile öyküsü sıklığı %24,5-%35 arasında bildirilmiş (60,61), erkeklerde daha yüksek oranda görülmüş (61,62), PASI ile arasında ilişki tespit edilmemiştir (13,62). Bu çalışmada da 91 hastanın dörtte birinde 1. ve 2. derece akrabalarında psöriasis öyküsü mevcuttu. Ancak aile öyküsü saptananların %41,7'si erkek, % 58,3'ü kadın idi. Aile öyküsü pozitif olan hastaların %79,2'sini erken başlangıçlı olgular, %20,8'ini geç başlangıçlı olgular oluşturmaktaydı. Aile hikayesi ile TAS, TOS, İMA, miR-203, miR-146a, PASI, tırnak tutulumu, eklem tutulumu, tedavi şekli arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi.

Psöriasis hastalarının %32,7-62,2'sinde tırnak tutulumu bildirilmiştir (13,63). Fernandiz ve arkadaşları tırnak tutulumu ile erken başlangıç, PASI değeri ve artropati arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir (63). Bu çalışmada ise hastaların %32,9'unda tırnak

tutulumu saptandı. Tırnak tutulumu ile ilk tanı yaşı, hastalık süresi, TOS, TAS, İMA, mir-146a, miR-203 arasında ilişki tespit edilmedi. Tırnak tutulumu olan hastalarda PASI değeri anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Norveç'te yapılan bir çalışmada psöriatik artritli olgu oranı %50 olarak rapor edilmiştir (64). Her iki cins arasında sayıca anlamlı farkın olmadığı gösterilmiştir (65). Jamshidi ve arkadaşları psöriatik artritli hastalarda tırnak tutulumunu ve PASI değerini belirgin olarak yüksek bulmuşlardır (66). PASI skoru ile eklem bulgularının ilişkili bulunmadığı çalışmalar da vardır (67,68). Sunulan çalışmada literatürle uyumlu olarak hastaların %54,9'unda eklem tutulumu tespit edildi. Kadın ve erkeklerde eklem tutulumu sıklığı açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Eklem tutulumu olanların %34'ünde tırnak tutulumu vardı. Artrit ve tırnak tutulumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Eklem tutulumu olan hastaların PASI ortalaması daha yüksek bulundu. Eklem tutulumu ile ilk tanı yaşı, hastalık süresi, TOS, TAS, İMA, mir-146a, miR-203 arasında ilişki tespit edilmedi.

Psöriasis hastalarında ortalama sistolik kan basıncı ve bel çevresi daha yüksek tespit edilmiştir (24,69). Metabolik sendromu olan hastalarda, boyun çevresi ile visseral yağlanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gösterilmiştir (70). Literatürde psöriasisli hastalarda boyun çevresinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmadı. Sunulan çalışma bu anlamda bir ilk olma özelliği taşımaktadır. Psöriasis hastalarında ortalama bel çevresi, sistolik kan basıncı ve boyun çevresi anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Obezite ve psöriasis ortak etiyolojik ve genetik mekanizmalara sahiptir. Psöriasisli hastalarda obezite prevalansı artmış olarak tespit edilmiş, şiddetli psöriasisi olanlarda, hafif olanlara göre riskte daha fazla artış görülmüştür (27,28). Bu çalışmada da literatür ile uyumlu olarak psöriasis hastalarında ortalama VKİ anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. Obezite oksidatif stres ve inflamasyon için tetikleyici faktördür ve obezlerde oksidatif stres parametreleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (71). Roos ve arkadaşları miR-146a'nın, inflamatuvar koşullar altında adipositlerde seviyesinin yükseldiğini bildirmişlerdir (72). Sunulan çalışmada literatürle uyumsuz olarak vaka grubunda zayıf ve normal kilolularda (VKİ<25) ortalama serum TOS ve miR-146a seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Kontrol grubunda ise hem TOS, hem de miR-146a seviyesi fazla kilolu ve obezlerde daha yüksek tespit edildi. Ancak fark anlamlı değil idi. Psöriasis hastalarının tedavi için kullandıkları ajanlar oksidatif ve inflamatuvar süreci etkiyebileceği için TOS ve miR-146a

fazla kilolu ve obezlerde daha düşük seviyelerde tespit edilmiş olabilir. VKİ ile PASI ilişkili bulunmadı.

Oksidatif strese bağlı ROS artışının, oksidan-antioksidan sistem arasındaki dengenin bozulmasının bu hastalığın patogenezinde sorumlu olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı kişilere kıyasla psoriasis hastalarında TAS düzeyi azalmış (4,36-39), TOS düzeyi artmış (4,38-40) olarak bulunmuştur. Bazı araştırmalarda TAS ve TOS düzeyi ile PASI arasındaki ilişki anlamlı (36,37); bazısında anlamsız (4,41,42) tespit edilmiştir. Bu çalışmada da literatüre benzer olarak psoriasis hastalarında TOS düzeyi artmış olarak bulundu; ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi. TAS ise anlamlı olarak daha düşük bulundu. TAS ve TOS düzeyi ile PASI arasında ilişki tespit edilmedi. Psoriasis hastalarının büyük çoğunluğunun takipli olup düzenli tedavi almış olması bunun nedeni olabilir.

Literatüre bakıldığında ortalama İMA değerleri psoriasisli hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (5-7,48). Hastalık süresi (6,48), PASI (7,48) ile pozitif korelasyon bildiren araştırmalar olduğu gibi herhangi bir hastalık özelliği ile korelasyon tespit edilemeyen araştırma (5) da vardır. Bu çalışmada psoriasis hastalarında ortalama serum İMA değeri $24,3 \pm 16,8$ ng/mL; sağlıklı bireylerde ise $40,8 \pm 25,8$ ng/mL olarak bulundu. Literatür ile uyumsuz olarak psoriasis hastalarında ortalama İMA değerleri anlamlı derecede daha düşük tespit edildi. Çok düşük veya çok yüksek serum albümin düzeyleri olanlarda serum İMA konsantrasyonlarının güvenilir olmadığı ve klinik olarak bilgilendirici değeri bulunmadığı öne sürülmüştür (73,74). Mevcut çalışmada serum albumin düzeylerine bakılmadı. Bu nedenle psoriasis hastalarında İMA daha düşük tespit edilmiş olabilir. İMA düzeyi ile PASI arasında ilişki tespit edilmedi. Psoriasis hastalarının büyük çoğunluğunun takipli olup düzenli tedavi alması ve bu nedenle ortalama PASI değerlerinin düşük olması bunun nedeni olabilir.

Serum miR-146a'nın, TNF- α sinyal yolağı regülatörlerini etkileyerek hastalığın patogenezinde etkili olabileceği düşünülmektedir (8-10,52,53). miR-203'ün ise STAT3 aracılığıyla psöriatik plakların gelişmesine yol açabileceği ileri sürülmektedir (8-10,52). Sonkoly ve arkadaşları hem miR-146a hem miR-203 ekspresyonu sağlıklı ciltle karşılaştırıldığında psöriatik lezyonlu ciltte anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (56). Keratinositlerde miR-203'ün (55,57), psöriatik lezyonlarda miR-146a'nın (53) ekspresyon artışı tespit edilmiştir. Koga ve arkadaşları da psoriasisli hastalarda serum miR-125b, miR-

146a, miR-203 ve miR-205 seviyeleri anlamlı olarak azaldığını ve miR-146a ile miR-203'ün psöriasis vulgaris tanısında kullanılabileceğini vurgulamışlardır (58). Raaby ve arkadaşlarının TNF- α inhibitörlerinden olan adalimumab tedavisi sırasında psöriatik derideki miRNA değişikliklerini araştırdıkları çalışmalarında 14 günlük tedaviden sonra miR-146a seviyesi artmış, miR-203 seviyesi değişmemiştir (75). Pivarcsi ve arkadaşları ise etanersept ve metotreksat ile 12 haftalık tedavi öncesi ve sonrasında 38 adet miRNA serum düzeyleri değişimi incelenmiş, etanerseptin önemli ölçüde etkili olduğunu; metotreksatın ise sadece 4 adet miRNA seviyesini etkilediğini bildirmişlerdir (76). Bu çalışmada sağlıklı cilt ve psöriatik lezyonlu ciltteki miRNA düzeylerine bakılmadı. Koga ve arkadaşlarının çalışması ile uyumsuz olarak psöriasis hastalarında serum miR-203 ve miR-146a seviyesi artmış olarak tespit edildi. Psöriasis hastalarından 18'i tedavi için son bir aydır TNF- α inhibitörü, 22'si metotreksat kullanıyordu. Bu nedenle psöriasis hastalarında serum miR-203 ve miR-146a seviyesi daha düşük tespit edilmiş olabilir. Ichihara ve arkadaşları miR-1266 ile PASI arasında zayıf ters korelasyon, Yang ve arkadaşları miR-146a ile anlamlı pozitif, miR-99a ile anlamlı negatif korelasyon tespit etmişlerdir (77,78). Lovendorf ve arkadaşları ise miR-143 ve miR-223 ile PASI skorunu anlamlı ilişkili bulmuşlardır (79). Bu çalışma miR-203 ile PASI ilişkisini inceleyen ilk çalışma niteliğindedir. miR-203 ile PASI arasında zayıf güçte pozitif korelasyon tespit edildi. miR-146a ile PASI ilişkili bulunmadı.

D vitamini eksikliği olanlarda ve proliferatif olmayan diyabetik retinopatili hastalarda serum TOS ve İMA düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (47,80). Oksidatif stres, kronik diyabetik komplikasyonların gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Diyabetik retinopatili olgularda endotelial hücrelerde miR-146a ekspresyonu azaldığını tespit edilmiştir (81). Xie ve arkadaşları da miR-146a ekspresyonun inflamasyon ve oksidatif stres durumu ile negatif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (82). Literatürde psöriasisli hastalarda TAS, TOS, İMA, miR-146a ve miR-203'ün birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmadı. Sunulan çalışma bu anlamda bir ilk olma özelliği taşımaktadır. Yapılan korelasyon analizinde İMA ile TOS arasında negatif yönde zayıf güçte; TOS ile miR-146a arasında pozitif yönde orta güçte korelasyon saptandı. Bunun nedeni psöriasis hastalarının son bir aydır aldıkları tedavi ajanların oksidatif ve inflamatuvar süreç üzerine etkisi ve serum albumin düzeylerinin İMA üzerine etkisi olabilir.

Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye 2016 verilerine göre ülkemizde sigara içme oranı erkeklerde %44,1, kadınlarda %19,2, ortalama %31,6 olarak bulunmuştur (83). Psöriasisli hastalarda psikolojik problemlerle ilişkili olarak sigara tüketimi daha sık görülmektedir. Sigara hem psöriasis gelişiminde, hem de mevcut hastalığın alevlenmesinde hastalıkla ilişkili komorbiditelerde artışta rol aldıkları düşünülmektedir (17). İtalya'da psöriasisli hastalarda sigara kullanma alışkanlığının erkeklerde %75, kadınlarda %50, ortalama %65; Almanya'da erkeklerde %60,7, kadınlarda %45,6, ortalama %45,4 ve kontrol grubunda ise %21 olduğu tespit edilmiştir (23,84). Ülkemizde ise psöriasis hastalarında sigara kullanım oranı %28,2-%54,5 arasında değişmektedir (13,62,85,86). Bu çalışmada erkek psöriasis hastalarında sigara içme oranı %58,3, kadınlarda %18,6, ortalama %39,6 olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ise erkeklerde %63,2, kadınlarda %17,0, ortalama %36,3 olarak bulundu. Sonuçlar literatür verileriyle genel olarak benzerdi. Psöriasis hastalarında ortalama sigara kullanım sıklığı daha yüksek tespit edilmesine rağmen kontrol grubu ile aralarında bir fark bulunmadı. Çalışmadaki sigara kullanma oranları üzerine yöresel, sosyoekonomik, kültürel nedenler etkili olmuş olabilir. Tam bir kıyaslama yapabilmek için ülke çapında tüm psöriasisli hastaların sigara kullanım oranlarının belirlenerek genel popülasyon sonuçlarıyla kıyaslanması daha sağlıklı sonuçlar elde etmemizi sağlayacaktır.

Günde 20'den fazla sigara içenlerde şiddetli psöriasis gelişme riskinin 10 kat arttığı saptanmış; ancak sigara içmeyen, geçmişte içmiş ancak bırakmış ve hali hazırda içmekte olanlar karşılaştırıldığında bu üç grup arasında psöriasis şiddeti açısından fark bulunamamıştır (84). Aykol ve arkadaşları ile Emre ve arkadaşları, sigara içen psöriasis hastalarında ortalama PASI değerini sigara içmeyenlerden daha yüksek bulmuşlardır (4,85). Bazı çalışmalarda ise sigara kullanımı ile PASI arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır (13,86). Sunulan çalışmada da sigara kullanımı ile PASI arasında ilişkili bulunmadı.

Sigara pek çok kimyasal maddeyi bünyesinde barındırmakta ve bu kimyasal maddeler direkt ya da indirekt olarak ROS oluşumuna yol açmaktadır. Ortaya çıkan oksidatif stres oksidan-antioksidan dengesizliğine neden olur. Sigara içenlerde TOS artmış, TAS azalmış olarak tespit edilmiştir (87,88). Emre ve arkadaşları ise benzer bulmuştur (4). Şahinli ve arkadaşları sigara içen kadınların kordon kanında İMA seviyelerini artmış olarak bildirmişlerdir (89). Akut koroner sendromlu hastalarda sigara içiminin iskemi modifiye albumin düzeyleri üzerine etkisinin incelendiği çalışmada sigara içenlerde İMA daha yüksek

düzeylerde olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (90). Adölesanlarda sigara içen ve içmeyenler arasında serum İMA düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (91). Serum miR-146a düzeyi sigara dumanına maruz kalan fötüslerin plasentalarında önemli ölçüde düşük bulunmuştur (92). Sigara içen ve yüksek düzeyde alkol kullanan özofagus kanserli hastalarda da miR-203 düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (93). Bu çalışmada sigara kullanımı ile TAS, TOS, İMA, miR-203, miR-146a, tırnak tutulumu, eklem tutulumu, tedavi şekli arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi. Katılımcılara sadece sigara kullanıp kullanmadıkları sorulmuş olup paket/yıl bilgisi edinilmemişti. Bu nedenle muhtemelen kısa dönem sigara içiciliği sebebiyle oksidatif stres sürecinin moleküler hasara neden olmaması bu durumun nedeni olabilir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Hastalık süresi daha uzun, ilk tanı yaşı daha küçük olanlarda sigara kullanımı oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu durumun hastalık süresi arttıkça artan psikolojik problemler ve komorbiditeler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

Vaka-kontrol tipindeki bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran psöriasis tanısı almış, yeni ve takipli, 18 yaş üzeri 91 hasta ve kontrol grubu olarak Aile Hekimliği polikliniğine başvuran herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan, 18 yaş ve üzerinde olan 91 sağlıklı bireyde yapıldı.

Psöriasis hastalarında TOS, TAS, İMA, miR-146a ve miR-203 seviyesinin ölçülmesi ve psöriasis alan şiddet indeksi (PASI) ile ilişkisi değerlendirilmesinin amaçlandığı bu çalışmada;

- Psöriasis hastalarının %47,3'ü kadın, %52,7'si erkek idi.
- İlk tanı yaşı %75,8 sıklıkta 40 yaş ve öncesinde bulundu.
- Erken ve geç başlangıçlı olgular arasında TOS, İMA, miR-146a, miR-203, PASI, eklem tutulumu, tırnak tutulumu, aile öyküsü, tedavi şekli açısından anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.
- Hastalık başlangıç yaşı ortalaması kadınlarda $34,7 \pm 13,2$ yıl; erkeklerde $28,4 \pm 15,2$ yıl olarak bulundu. Kadınlarda daha geç başlangıçlı olarak tespit

edildi.

- Hastaların %26,4'ünde 1. ve 2. derece akrabalarında psöriasis öyküsü mevcuttu. Aile öyküsü saptananların %41,7'si erkek, % 58,3'ü kadın idi. Aile hikayesi ile TAS, TOS, İMA, miR-203, miR-146a, PASI, tırnak tutulumu, eklem tutulumu, tedavi şekli arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi.
- Vaka grubunun %32,9'unda tırnak tutulumu saptandı. İlk tanı yaşı, hastalık süresi, TOS, TAS, İMA, mir-146a, miR-203 arasında ilişki tespit edilmedi. Tırnak tutulumu olan hastalarda PASI değeri anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
- Hastaların %54,9'unda eklem tutulumu tespit edildi. Bunlardan %54'ü kadın, %46'sı erkekti. Eklem tutulumu ile cinsiyet, tırnak tutulumu, ilk tanı yaşı, hastalık süresi, PASI, TOS, TAS, İMA, mir-146a, miR-203 arasında ilişki tespit edilmedi.
- Vaka grubunda kontrol grubuna göre ortalama bel çevresi, sistolik kan basıncı, boyun çevresi anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
- Ortalama VKİ psöriasis hastalarında ve kadın cinsiyette anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. Vaka grubunda zayıf ve normal kilolularda ortalama serum TOS ve miR-146a seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
- Psöriasis hastalarında ortalama serum TOS düzeyi artmış olarak bulundu; ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi. Ortalama serum TAS düzeyi ise anlamlı olarak daha düşük bulundu.
- Hastalarda ortalama serum İMA değerleri anlamlı derecede daha düşük tespit edildi.
- Psöriasis hastalarında ortalama serum miR-203 ve miR-146a seviyesi artmış olarak tespit edildi. VKİ, TAS, TOS, İMA, miR-146a ile PASI ilişkili bulunmadı.
- Psöriasis hastalarında miR-203 ile PASI arasında pozitif yönde zayıf güçte korelasyon tespit edildi.
- İMA ile TOS arasında negatif yönde zayıf korelasyon; TOS ile miR-146a arasında pozitif yönde orta güçte korelasyon saptandı.
- Erkek psöriasis hastalarında sigara içme sıklığı %58,3, kadınlarda %18,6,

ortalama %39,6 olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ise sigara içme sıklığı erkeklerde %63,2, kadınlarda %17,0, ortalama %36,3 olarak bulundu. Psöriasis hastalarında ortalama sigara kullanım sıklığı daha yüksek tespit edilmesine rağmen fark anlamlı bulunmadı.

- Sigara kullanımı ile PASI, TAS, TOS, İMA, miR-203, miR-146a, tırnak tutulumu, eklem tutulumu, tedavi şekli arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi. Hastalık süresi daha uzun, ilk tanı yaşı daha küçük olanlarda sigara kullanımı oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

7. ÖNERİLER

- Psöriasis hastalarında ortalama serum TOS düzeyi artmış, TAS düzeyi azalmış olarak bulunması oksidatif stresin hastalık patogenezinde kritik bir rol oynayabileceğine dair kanıt sunmaktadır.
- Tırnak tutulumu olan hastalarda PASI değeri anlamlı olarak daha yüksek idi. Tırnak tutulumu olması agresif seyirli psöriasis vakaları için bir belirteç olarak kullanılabilir.
- Boyun çevresi psöriasis hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu için visseral obezite, metabolik sendrom gibi komorbitelerin göstergesi olarak kullanılabilir.
- Psöriasis hastalarında ortalama serum miR-203 ve miR-146a düzeyi artmış olarak bulunması nedeniyle bu miRNA'ları hedef alan antagonize miRNA terapileri yeni bir tedavi seçeneği olabilir. Böylece tedavi maliyetleri ve performans kaybı azalabilir, yaşam kalitesi artabilir.
- miR-203 ile PASI arasında pozitif yönde zayıf güçte korelasyon tespit edildiği için hastalık aktivitesi ve ciddiyeti, terapötik bir müdahale sonucu değerlendirilmesi için biyobelirteç olarak kullanılabilir.
- Ancak tüm bu öneriler konusunda daha büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

- Bu çalışmanın kısıtlılıklarından biri küçük bir örneklem büyüklüğü ile üçüncü

basamak sağlık kuruluşunda yapılmış olması, psöriasis hastalarının büyük çoğunluğunun takipli olup düzenli tedavi alması ve bu nedenle ortalama PASI değerlerinin düşük olmasıdır. VKİ, TAS, TOS, İMA, miR-146a ile PASI arasında anlamlı ilişki bulunmama nedeni bu olabilir.

- Mevcut çalışmada serum albumin düzeylerine bakılmaması kısıtlılıklardan bir diğeridir. Serum İMA değerlerini etkilemiş olabilir.
- Bir başka kısıtlılık noktası psöriasis hastalarının son bir aydır aldıkları tedavi ajanlarının oksidatif ve inflamatuvar süreç üzerine etkisidir. Serum miR-203, miR-146a değerlerini etkilemiş olabilir.
- Sunulan çalışmada gruplar arasında yaş dağılımının homojen olmaması da kısıtlılık noktası olarak karşımıza çıkmaktadır. Kontrol grubunda ileri yaşlarda ek hastalığı olmayan ve ilaç kullanmayan bireyleri bulmak zor olduğu için bu grubun yaş ortalaması vaka grubundan daha küçük idi. Bu durum serum TAS, TOS, İMA, miR-146a, miR-203 değerlerini etkilemiş olabilir.

Serum TOS, TAS, İMA, miR-146a ve miR-203'ün psöriasis ve PASI ile olan ilişkisinin daha kesin bir şekilde ortaya çıkarılması için birinci ve ikinci basamak sağlık kuruluşlarının da dahil olacağı daha geniş örneklem büyüklüğu ile, yeni tanı alan ve PASI değerleri yüksek olan hastalarda, serum albumin düzeylerine bakılarak özellikle referans aralığı dışındaki albumin konstrasyonları varlığında İMA'nın daha dikkatli yorumlandığı, tedavi öncesi ve sonrasında miRNA serum düzeyleri değişiminin incelendiği çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

8. KAYNAKLAR

- 1) World Health Organization (2016). Global report on psoriasis. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417> Erişim tarihi: 18.06.2019
- 2) Trouba KJ, Hamadeh HK, Amin RP, Germolec DR. Oxidative stress and its role in skin disease. *Antioxid Redox Signal*. 2002;4(4):665-73.
- 3) Jansen E, Ruskovska T. Serum biomarkers of (anti)oxidant status for epidemiological studies. *Int J Mol Sci*. 2015;16(11):27378-90.
- 4) Emre S, Metin A, Demirseren DD, Kilic S, Isikoglu S, Erel O. The relationship between oxidative stress, smoking and the clinical severity of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(3):e370-5.
- 5) Ozdemir M, Kiyici A, Balevi A, Mevlitoğlu I, Peru C. Assessment of ischaemia-modified albumin level in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37(6):610-4.
- 6) Işık S, Kılıç S, Öğretmen Z, Çakır DÜ, Türkön H, Cevizci S, Hız MM. The correlation between the psoriasis area severity index and ischemia-modified albumin, mean platelet volume levels in patients with psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33(4):290-3.
- 7) Chandrashekar L, Kumarit GR, Rajappa M, Revathy G, Munisamy M, Thappa DM. 25-hydroxy vitamin D and ischaemia-modified albumin levels in psoriasis and their association with disease severity. *Br J Biomed Sci*. 2015;72(2):56-60.
- 8) Deng X, Su Y, Wu H, Wu R, Zhang P, Dai Y, Chan TM, Zhao M, Lu Q. The role of microRNAs in autoimmune diseases with skin involvement. *Scand J Immunol*. 2015;81(3):153-65.
- 9) Huang RY1, Li L, Wang MJ, Chen XM, Huang QC, Lu CJ. An exploration of the role of micrnas in psoriasis: a systematic review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(45):e2030.

- 10) Timis TL, Orasan RI. Understanding psoriasis: role of miRNAs. *Biomed Rep.* 2018;9(5):367-374.
- 11) Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editors. *Dermatoloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008, p.745-751.*
- 12) Serdaroğlu S, Parlak AH, Engin B, Bahçetepe N, Keskin S, Antonova M, Küçüktaş M, İbrahimbaş Y, Kılıç B, Özbostancı B, Şenocak M, Tüzün Y. The Prevalence of Psoriasis and Vitiligo in a Rural Area in Turkey. *J Turk Acad Dermatol* 2012;6(1):1-5.
- 13) Akoğlu G. Psoriasis: Kırsal Bölge Dermatoloji Kliniğinden Sosyodemografik ve Klinik Veriler. *Turk J Dermatol* 2014;1:23-28.
- 14) Özdemir M, Koç E, editors. *Psoriasis güncel yaklaşımlar. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2012.*
- 15) Van de Kerkhof PCM, Nestlé FO. Psoriasis. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors, *Dermatology, fourth edition. China, Elsevier, 2018. p.138-160.*
- 16) Gupta R, Debbaneh MG, Liao W. Genetic epidemiology of psoriasis. *Curr Dermatol Rep.* 2014;3(1):61-78.
- 17) Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(2):107-10.
- 18) Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol.* 2005;153(4):706-14.
- 19) Hercogová J, Ricceri F, Tripo L, Lotti T, Prignano F. Psoriasis and body mass index. *Dermatol Ther.* 2010;23(2):152-4.
- 20) Akyol M, Alper S, Atakan N, Bülbül-Başkan E, Gürer MA, Koç E, et al, Türkiye psoriasis tedavi kılavuzu hazırlama grubu. *Türkiye psoriasis tedavi kılavuzu-2016. Turkderm–Arch Turk Dermatol Venerology* 2016;50(Suppl 1):1-56.
- 21) Sarac G, Koca TT, Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. *North Clin Istanbul.* 2016;3(1):79-82.

- 22) Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin, Springer-Verlag,2000.p.585-608.
- 23) Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006;298(7):321-8.
- 24) Akcali C, Buyukcelik B, Kirtak N, Inaloz S. Clinical and laboratory parameters associated with metabolic syndrome in Turkish patients with psoriasis. *J Int Med Res*. 2014;42(2):386-94.
- 25) Günaydın A, Aytimur D, Özdemir F. Psoriasis ve metabolik sendrom. *Türk derm* 2014; 48: 95-9.
- 26) Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, Jimenez-Puya R, Moreno JC, Coll-Puigserver N, et al. Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(1):31-44.
- 27) Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(5):829-35.
- 28) Bremmer S, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo BF Jr, Blauvelt A; National Psoriasis Foundation. Obesity and psoriasis: from the medical board of the national psoriasis foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(6):1058-69
- 29) Kalkan G. Psoriazisinde komorbiditeler: Psoriazisin sistemik hastalık olarak kabul edilmesi ve güncel yaklaşım. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology* 2017;51:71-7.
- 30) Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):486-95.
- 31) Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26 Suppl 2:3-11.

- 32) Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):1029-1072.
- 33) Özcan O, Erdal H, Çakırca l G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2015; 6 (3): 331-336.
- 34) Lin X, Huang T. Oxidative stress in psoriasis and potential therapeutic use of antioxidants. *Free Radic Res.* 2016;50(6):585-95.
- 35) Katerji M, Filippova M, Duerksen-Hughes P. Approaches and methods to measure oxidative stress in clinical samples: research applications in the cancer field. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:1279250.
- 36) Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Clinical and laboratory investigations the inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2004;150:917–928.
- 37) Kadam DP, Suryakar AN, Ankush RD, Kadam CY, Deshpande KH. Role of oxidative stress in various stages of psoriasis. *Indian J Clin Biochem.* 2010;25(4):388-92.
- 38) Karababa F, Yesilova Y, Turan E, Selek S, Altun H, Selek S. Impact of depressive symptoms on oxidative stress in patients with psoriasis. *Redox Rep.* 2013;18(2):51-5.
- 39) Sürücü HA, Aksoy N, Ozgöztas O, Sezen H, Yesilova Y, Turan E. Prolidase activity in chronic plaque psoriasis patients. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015;32(2):82-7.
- 40) Rajappa M, Shanmugam R, Munisamy M, Chandrashekar L, Rajendiran KS, Thappa DM. Effect of antipsoriatic therapy on oxidative stress index and sialic acid levels in patients with psoriasis. *Int J Dermatol.* 2016;55(8):e422-30.
- 41) Pektas SD, Akoglu G, Metin A, Neselioglu S, Erel O. Evaluation of systemic oxidant/antioxidant status and paraoxonase 1 enzyme activities in psoriatic patients treated by narrow band ultraviolet B phototherapy. *Redox Rep.* 2013;18(5):200-4.

- 42) Kilic S, Emre S, Metin A, Isikoglu S, Erel O. Effect of the systemic use of methotrexate on the oxidative stress and paraoxonase enzyme in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res.* 2013;305(6):495-500.
- 43) Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(2):177-84.
- 44) Valle Gottlieb MG, da Cruz IB, Duarte MM, Moresco RN, Wiehe M, Schwanke CH, Bodanese LC. Associations among metabolic syndrome, ischemia, inflammatory, oxidatives, and lipids biomarkers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):586-91.
- 45) Duarte MM, Rocha JB, Moresco RN, Duarte T, Da Cruz IB, Loro VL, Schetinger MR. Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. *Clin Biochem.* 2009;42(7-8):666-71.
- 46) Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus - Preliminary report. *Dis Markers.* 2008;24(6):311-7.
- 47) Baser H, Can U, Baser S, Hidayetoglu BT, Aslan U, Buyuktorun I, Yerlikaya FH. Serum total oxidant/anti-oxidant status, ischemia-modified albumin and oxidized-low density lipoprotein levels in patients with vitamin D deficiency. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59(4):318-24.
- 48) Demir-Pektas S, Pektas G, Oztekin A, Gokdogan-Edgunlu T, Karakas-Celik S, Salim Neselioglu S, et al. Investigation of adropin and IMA levels in psoriasis Investigation of adropin and IMA levels in psoriasis and their relation to duration and severity of disease and their relation to duration and severity of disease. *Our Dermatol Online* 2018; 9(4): 363-368.
- 49) Shenouda SK, Alahari SK. MicroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor? *Cancer Metastasis Rev.* 2009;28(3-4):369-78.
- 50) Ardekani AM, Naeini MM. The role of microRNAs in human diseases *Avicenna J Med Biotechnol.* 2010;2(4):161-79.

- 51) Liu Q, Wu DH, Han L, Deng JW, Zhou L, He R, et al. Roles of microRNAs in psoriasis: Immunological functions and potential biomarkers. *Exp Dermatol*. 2017;26(4):359-367.
- 52) Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(33):12481-6.
- 53) Xia P, Fang X, Zhang ZH, Huang Q, Yan KX, Kang KF, et al. Dysregulation of miRNA146a versus IRAK1 induces IL-17 persistence in the psoriatic skin lesions. *Immunol Lett*. 2012;148(2):151-62.
- 54) Xu Y, Ji Y, Lan X, Gao X, Chen HD, Geng L. miR-203 contributes to IL-17-induced VEGF secretion by targeting SOCS3 in keratinocytes. *Mol Med Rep*. 2017;16(6):8989-8996.
- 55) Primo MN, Bak RO, Schibler B, Mikkelsen JG. Regulation of pro-inflammatory cytokines TNF α and IL24 by microRNA-203 in primary keratinocytes. *Cytokine*. 2012;60(3):741-8.
- 56) Sonkoly E, Wei T, Janson PC, Sääf A, Lundeberg L, Tengvall-Linder M, et al. MicroRNAs: novel regulators involved in the pathogenesis of psoriasis? *PLoS One*. 2007;2(7):e610.
- 57) Sonkoly E, Wei T, Pavez Loriè E, Suzuki H, Kato M, Törmä H, Stähle M, Pivarcsi A. Protein kinase C-dependent upregulation of miR-203 induces the differentiation of human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2010;130(1):124-34.
- 58) Koga Y, Jinnin M, Ichihara A, Fujisawa A, Moriya C, Sakai K, et al. Analysis of expression pattern of serum microRNA levels in patients with psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2014;74(2):170-1.
- 59) Rifaioğlu EN, Özarmağan G. Orta ve şiddetli psoriazisi olan 626 hastanın klinik ve demografik özellikleri. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* 2014;5(suppl 1): 9-14.

- 60) Kalaycıyan A, Tüzün Y. Psoriasisste klinik özellikler. T Klin Dermatoloji 2003;13:154-159.
- 61) Rigopoulos D, Gregoriou S, Katrinaki A, Korfitis C, Larios G, Stamou C, et al. Characteristics of psoriasis in Greece: an epidemiological study of a population in a sunny Mediterranean climate. Eur J Dermatol. 2010;20(2):189-95.
- 62) Solak-Tekin N, Koca R, Altınyazar HC, Çınar S, Muhtar Ş, Aslaner N. Zonguldak bölgesindeki psoriasis hastalarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2005;15:141-6.
- 63) Ferrándiz C, Pujol RM, García-Patos V, Bordas X, Smandía JA. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. J Am Acad Dermatol. 2002;46(6):867-73.
- 64) Nossent JC, Gran JT. Epidemiological and clinical characteristics of psoriatic arthritis in northern Norway. Scand J Rheumatol. 2009;38(4):251-5.
- 65) Mease P. Psoriatic arthritis update. Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases 2006;64(1-2):25-31.
- 66) Jamshidi F, Bouzari N, Seirafi H, Farnaghi F, Firooz A. The prevalence of psoriatic arthritis in psoriatic patients in Tehran, Iran. Arch Iran Med. 2008;11(2):162-5.
- 67) Köse MM, Karkucak M, Capkın E, Budak BS, Capkın A, Yaylı S, et al. Psöriyazis hastalarında psöriyatik artrit' in sıklığı ve klinik özellikleri. Selçuk Tıp Derg 2014;30(2):46-49.
- 68) Elkayam O, Ophir J, Yaron M, Caspi D. Psoriatic arthritis: interrelationships between skin and joint manifestations related to onset, course and distribution. Clin Rheumatol. 2000;19(4):301-5.
- 69) Owczarczyk-Saczonek AB, Nowicki RJ. Prevalence of cardiovascular disease risk factors, and metabolic syndrome and its components in patients with psoriasis aged 30 to 49 years. Postepy Dermatol Alergol. 2015;32(4):290-5.

- 70) Gülmez H, Kut A. Metabolik sendromu olan hastalarda visseral yağlanma oranı ve boyun çevresi arasındaki ilişki. *Genel Tıp Derg* 2017;27(1):15-22.
- 71) Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(3):400-18.
- 72) Roos J, Enlund E, Funcke JB, Tews D, Holzmann K, Debatin KM, et al. miR-146a-mediated suppression of the inflammatory response in human adipocytes. *Sci Rep*. 2016;6:38339.
- 73) Gaze DC, Crompton L, Collinson P. Ischemia-modified albumin concentrations should be interpreted with caution in patients with low serum albumin concentrations. *Med Princ Pract* 2006;15:322–324.
- 74) Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC. Standardization of ischemia-modified albumin testing: adjustment for serum albumin. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(2):261-2.
- 75) Raaby L, Langkilde A, Kjellerup RB, Vinter H, Khatib SH, Hjulær KF, et al. Changes in mRNA expression precede changes in microRNA expression in lesional psoriatic skin during treatment with adalimumab. *Br J Dermatol*. 2015;173(2):436-47.
- 76) Pivarcsi A, Meisgen F, Xu N, Stähle M, Sonkoly E. Changes in the level of serum microRNAs in patients with psoriasis after antitumour necrosis factor- α therapy. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):563-70.
- 77) Ichihara A, Jinnin M, Oyama R, Yamane K, Fujisawa A, Sakai K, et al. Increased serum levels of miR-1266 in patients with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol*. 2012;22(1):68-71.
- 78) Yang Z, Zeng B, Tang X, Wang H, Wang C, Yan Z, et al. MicroRNA-146a and miR-99a are potential biomarkers for disease activity and clinical efficacy assessment in psoriasis patients treated with traditional Chinese medicine. *J Ethnopharmacol*. 2016;194:727-732.

79) Løvendorf MB, Zibert JR, Gyldenløve M, Røpke MA, Skov L. MicroRNA-223 and miR-143 are important systemic biomarkers for disease activity in psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2014;75(2):133-9.

80) Kirboga K, Ozec AV, Kosker M, Dursun A, Toker MI, Aydin H, et al. The association between diabetic retinopathy and levels of ischemia-modified albumin, total thiol, total antioxidant capacity, and total oxidative stress in serum and aqueous humor. *J Ophthalmol.* 2014;2014:820853.

81) Feng B, Ruiz MA, Chakrabarti S. Oxidative-stress-induced epigenetic changes in chronic diabetic complications. *Can J Physiol Pharmacol.* 2013;91(3):213-20.

82) Xie Y, Chu A, Feng Y, Chen L, Shao Y, Luo Q, et al. MicroRNA-146a: A comprehensive indicator of inflammation and oxidative stress status induced in the brain of chronic t2dm rats. *Front Pharmacol.* 2018;9:478.

83) Öntaş E, Aslan D; Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye 2016 - HÜTF Halk Sağlığı AD Toplum İçin Bilgilendirme Serisi-(2018/2019-63)

<http://www.halksagligi.hacettepe.edu.tr/> Erişim tarihi:22.08.2019

84) Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005;141(12):1580-4.

85) Aykol C, Mevlitoğlu İ, Özdemir M, Ünal M. Konya yöresindeki psoriasis hastalarının klinik ve sosyodemografik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Turk J Dermatol* 2011;5:71-4.

86) Turan H, Acer E, Aliğaoğlu C, Uslu E, Albayrak H, Özşahin M. Psoriazisli hastaların klinik ve sosyodemografik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Turk J Dermatol* 2013;7:76-80.

87) Jansen EHJM, Beekhof P, Ruskovska T. The effect of smoking on biomarkers of (anti)oxidant status. *J Mol Biomark Diagn* 2014;5(6):1-4.

- 88) Karademirci M, Kutlu R, Kilinc I. Relationship between smoking and total antioxidant status, total oxidant status, oxidative stress index, vit C, vit E. *Clin Respir J*. 2018;12(6):2006-2012.
- 89) Şahinli AS, Marakoğlu K, Kiyici A. Evaluation of the levels of oxidative stress factors and ischemia modified albumin in the cord blood of smoker and non-smoker pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(7):1064-8.
- 90) Akgöl E, Abuşoğlu S, Karbek-Akarca F, Ellidağ HY, Arslan B, Üstüner F. Smoking is not associated with increased ischemiamodified albumin levels in acute coronary syndrome. *J Clin Anal Med* 2016;7(1):18-22.
- 91) Battal F, Tekin M, Aylanç H, Yıldırım Ş, Türkön H, Binnetoğlu FK, et al. Serum ischemia-modified albumin levels in adolescent smokers. *Int J Adolesc Med Health* 2016;1-5.
- 92) Maccani MA, Avissar-Whiting M, Banister CE, McGonnigal B, Padbury JF, Marsit CJ. Maternal cigarette smoking during pregnancy is associated with downregulation of miR-16, miR-21, and miR-146a in the placenta. *Epigenetics*. 2010;5(7):583-9.
- 93) Stánitz É, Juhász K, Gombos K, Gőcze K, Tóth C, Kiss I. Alteration of miRNA expression correlates with lifestyle, social and environmental determinants in esophageal carcinoma. *Anticancer Res*. 2015;35(2):1091-7.

9. EKLER

EK 1. HASTALARIN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR (RIZA) FORMU

Sayın

Tarih:

Psöriasis, keskin sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş parlak, sedefi-beyaz skuamlar izlenen, toplumda sık görülen, ataklarla ve remisyon dönemleri ile kronik olarak seyreden, inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, psikolojik/psikiyatrik bozukluklar, inflamatuvar barsak hastalığı gibi ko-morbiditelerin psöriasisle eşlik etmesi altta yatan inflamatuvar sürecin birçok organa zarar verdiğini göstermektedir. Albümin yapısındaki son amino terminali, kobalt, bakır ve nikel gibi transisyon metallerinin bağlandığı bölgedir. İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, reaktif oksijen radikalleri(ROS) ve membran bozulması gibi nedenler bu transisyon metallerinin albüminin N-terminaline bağlanmalarını azaltır. Yapısında değişiklik meydana gelmiş olan bu albümine iskemik modifiye albümin denir. Oksidatif stres (artmış oksidan ürünler, reaktif oksijen radikalleri(ROS) ve azalmış antioksidan sistem) psöriasis patogenezinde önemli bir yere sahiptir. Bu bilgilere dayanarak çalışmamızda psöriasis tanısı almış, yeni ve takipli 18 yaş üzerindeki hastalar ve kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet uyumlu, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan sağlıklı bireylerden kan alınarak serum total oksidan kapasite(TOS), total antioksidan kapasite(TAS), iskemik modifiye albumin(İMA) seviyesini ölçmeyi ve psöriasis alan şiddet indeksi(PASI) ile ilişkisini incelemeyi amaçlamaktayız.

Bilgi için Arş. Gör. Dr. Latife UZUN ile görüşebilirsiniz. Çalışmaya katılmayı, başta veya çalışmanın seyri sırasında herhangi bir zamanda reddedebilirsiniz. Aynı zamanda çalışmacı da sizi çalışma dışı bırakabilir. Bu çalışmaya gönüllü olarak katıldığınızı imzalamanız gerekmektedir.

Yukarıdaki gönüllü araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün:

Adı Soyadı:

Adresi:

İmzası:

Telefon:

Araştırma Yapan Araştırmacının:

Adı Soyadı: Arş. Gör. Dr. Latife UZUN

Tel: (0332) 223 68 67

EK 2. KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİ DEĞERLENDİRME FORMU

Çalışmamızda kullanılacak olan bu anket veri toplamak amacıyla doldurulmaktadır. Bilgileriniz kesinlikle herhangi bir yerde paylaşılmayacaktır. Anketimize katıldığınız için teşekkür ederiz.

Dosya no:							
Tel :							
Yaş:	Kilo:		Boy:				
Bel Çevresi:	Kalça Çevresi:		Boyun Çevresi:				
TA:							
Cinsiyet:	1.Erkek		2.Kadın				
Medeni Durum:	1. Evli		2. Bekar		3. Dul		
Eğitim Durumu	1.Okuryazar değil		2.İlköğretim		3-Ortaokul	4-Lise	5-Üniversite
Meslek:	1. Memur	2. Ev hanımı	3. İşçi	4. Esnaf	5.Emekli	6.Öğrenci	
Alışkanlık:	Sigara: FBP:		Alkol:		Diğer:		
Psöriasis başlama(ilk tanı) yaşı:							
Hastalık süresi:							
Son bir aydır aldığı tedavi:	1. Topikal tedavi		2. Fototerapi		3. Sistemik tedavi		
Kullandığı psöriasis ilaçları:							
Kullandığı diğer ilaçlar:							
Ek hastalık:							
Tırnak tutulumu:							
Psöriyatik artrit :							
Ailede psöriasis öyküsü olanlar:	1)1.derece akrabada		2)2.derecede akrabada		3)3.derecede akrabada		
Psöriasis alan şiddet indeksi(PASI):							