T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
ELAZIĞ FETHİ SEKİN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PSÖRİAZİS HASTALARINDA METEORİN BENZERİ PROTEİN DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ, HASTALIĞIN ŞİDDETİ VE DİĞER İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİYLE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. İrem Ersöz Hohluoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ELAZIĞ /2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ELAZIĞ FETHİ SEKİN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PSÖRİAZİS HASTALARINDA METEORİN BENZERİ PROTEİN DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ, HASTALIĞIN ŞİDDETİ VE DİĞER İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİYLE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. İrem Ersöz Hohluoğlu

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Neşe Göçer Gürok

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ELAZIĞ/2026

TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıkları uzmanlık eğitimime başladığım günden bu yana bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tezimin hazırlanması sürecinde başından sonuna kadar değerli katkı ve desteklerini esirgemeyen kıymetli hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Neşe Göçer Gürok'a,

Hekimlik anlayışı ve hasta yaklaşımı konusunda bana önemli katkılar sağlayan Sayın Prof. Dr. Savaş Öztürk'e,

Tez sürecimin öncesinde, yazım aşamasında ve sonrasında bilgi ve desteklerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Pınar Demirel Öner'e ve kıymetli ablam Dr. Öğr. Üyesi Münevver Gizem Hekim'e,

Asistanlık yıllarımı güzelleştiren çalışma arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan, desteklerini ve sevgilerini hiç eksik etmeyen anneme ve babama,

Her zaman olduğu gibi tez çalışmam süresince de sabrı, anlayışı ve desteğiyle yanımda olan kıymetli eşim Dr. Abdulvahap Hohluoğlu'na

sonsuz teşekkür, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. İrem ERSÖZ HOHLUOĞLU

Elazığ, 2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR v
TABLO LİSTESİ vii
ŞEKİL LİSTESİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. PSÖRİAZİS 3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe 3
2.1.2. Epidemiyoloji 3
2.1.3. Etyoloji 4
2.1.3.1. Genetik Faktörler 4
2.1.3.2. Tetikleyici Faktörler 5
2.1.3.2.1. Travma 5
2.1.3.2.2. Obezite 5
2.1.3.2.3. Enfeksiyonlar 5
2.1.3.2.4. İlaçlar 6
2.1.3.2.5. Metabolik Faktörler 6
2.1.3.2.6. Psikojenik Faktörler 6
2.1.3.2.7. Alkol ve Sigara 6
2.1.4. Patogenez 7
2.1.5. Klinik Özellikler 8
2.1.5.1. Plak Psöriazis 8
2.1.5.2.Guttat Psöriazis 8
2.1.5.3. Püstüler Psöriazis 9
2.1.5.3.1. GeneralizePüstüler Psöriazis 9
2.1.5.3.2. LokalizePüstüler Psöriazis 9
2.1.5.4. Eritrodermik Psöriazis 10
2.1.5.5. İnvers Psöriazis 10

2.1.5.6. Palmoplantar Psöriazis 10
2.1.5.7. Saçlı Deri Psöriazisi 10
2.1.5.8. Tırnak Psöriazisi 11
2.1.5.9. Psöriatik Artrit 11
2.1.6. Psöriazis ve Komorbidite 11
2.1.7. Tanı 12
2.1.8. Ayırıcı Tanı 13
2.1.9. Histopatoloji 13
2.1.10. Psöriazis Şiddetinin Değerlendirilmesi 14
2.1.11. Seyir ve Prognoz 15
2.1.12. Tedavi 15
2.1.12.1. Topikal Tedavi 15
2.1.12.1.1. Kortikosteroidler 16
2.1.12.1.2. Kalsinörin İnhibitörleri 16
2.1.12.1.3. D Vitamini Analogları 16
2.1.12.1.4. Keratolitik Ajanlar 17
2.1.12.1.5. Tazaroten 17
2.1.12.1.6. Antralin 17
2.1.12.1.7. Katran 18
2.1.12.1.8. Nemlendiriciler 18
2.1.12.2 Fototerapi 18
2.1.12.3 Sistemik Tedavi 19
2.1.12.3.1 Apremilast 19
2.1.12.3.2 Metotreksat 19
2.1.12.3.3. Siklosporin 20
2.1.12.3.4. Asitretin 20
2.1.12.4. Biyolojik Ajan Tedavisi 20
2.1.12.4.1. TNF-α İnhibitörleri 21
2.1.12.4.2. IL-12 / IL-23 İnhibitörleri 21
2.1.12.4.3. IL-17 İnhibitörleri 22
2.1.12.4.4. IL-23 İnhibitörleri: 22
2.2. METEORİN BENZERİ PROTEİN 23

2.2.1. Meteorin Benzeri Proteinin Tarihçesi ve İsimlendirilmesi 23
2.2.2. Biyokimyasal Yapısı ve Lokalizasyonu 23
2.2.3. Etki Mekanizması 23
2.2.4. Fizyolojik Etkileri 24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 26
3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN BELİRLENMESİ 26
3.2. BİYOKİMYASAL VE HEMATOLOJİK ANALİZLER 27
3.2.1. Serum Meteorin Benzeri Protein Ölçümü 28
3.2.2. Sedimantasyon, Prokalsitonin, CRP, Ferritin, Albumin, Hemogram Ölçümü 29
3.3. ÖLÇÜMLER VE HESAPLAMALAR 29
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 30
4. BULGULAR 32
4.1. GRUPLARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI 32
4.2. GRUPLARIN METRNL DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI 32
4.3. PSÖRİAZİSTE SERUM METRNL DÜZEYİ İÇİN ROC ANALİZİ 33
4.4. GRUPLARIN LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI 34
4.5. GRUPLARIN İNFLAMASYON PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI 35
4.6. GRUPLARIN İNFLAMASYON İNDEKSİ DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI 35
4.7. SERUM METRNL İLE HASTA ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN İNCELENMESİ 36
5. TARTIŞMA 38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 47
7. KAYNAKLAR 48

KISALTMALAR

ACE : Anjiyotensin dönüştürücü enzim

AD : Atopik dermatit

AGEP : Akut generalize ekzantematöz püstüloz

cAMP : Siklik adenozin monofosfatın

CAR : CRP/albümin oranı

CRP : C-reaktif protein

DLQI : Dermatoloji Yaşam Kalitesi Endeksi

DRG : Dorsal kök ganglionu

eGFR : Glomerüler filtrasyon hızı

ESR : Eritrosit sedimentasyon hızı

GFR : Glomerüler filtrasyon hızı

HHA : Hipotalamus-hipofiz-adrenal

IFN-γ : İnterferon-gamma

IL : İnterlökin

KBH : Kronik böbrek hastalığı

KYD : Kahverengi yağ dokusunda

NAPSI : Psöriazis tırnak şiddet indeksi

NAR : Nötrofil/albümin oranı

NHANES : Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması

NN : Sağlıklı kontroller

NYD : Normal yağlı diyet

OD : Optik dansite

ORF : Açık okuma çerçevesi

PASİ : Psöriazis Alan ve Şiddet İndeksi

PDE4 : Fosfodiesteraz-4

PEG : Polietilen glikol

PPAR-γ : Aktive edilen reseptör gamma

PS : Psöriazis hastaları

PUVA **:** Psoralen ile kombine ultraviyole A

ROS **:** Reaktif oksijen türlerinin

SII **:** Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi

SIRI **:** Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi

SSc **:** Sistemik skleroz

T2DM **:** Tip 2 diyabet

TLR **:** Toll-benzeri reseptörlere

TNF-α **:** Tümör nekroz faktörü-alfa

UVB **:** Ultraviyole dar bant,

UVR **:** Radyasyonun

VKİ **:** Vücut Kitle İndeksi

VYA **:**Vücut yüzey alanı

YYD **:** Yüksek yağlı diyet

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Grupların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması 32
Tablo 2. Grupların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması..... 34
Tablo 3. Grupların İnflamasyon Parametrelerinin Karşılaştırılması 35
Tablo 4. Grupların İnflamasyon İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması..... 35
Tablo 5. Psöriazis Hasta Grubunda Serum Metrnl Düzeyi İle İnflamasyon Parametreleri Arasında Korelasyon..... 36
Tablo 6. Psöriazis Hasta Grubunda Serum Metrnl Düzeyi İle İnflamasyon İndeksi Değerleri Arasında Korelasyon 36
Tablo 7. Psöriazis Hasta Grubunda Serum Metrnl Düzeyi İle Hastalık Şiddeti Belirleyici Değerleri Arasında Korelasyon 37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma akış diyagramı 26
Şekil 2. Sağlıklı kontrol ve psöriazisli hasta gruplarının Metrnl düzeylerinin karşılaştırılması 33
Şekil 3. Serum Metrnl düzeyinin psöriazis tanısında kullanılabilirliğini değerlendiren ROC eğrisi analizi 34

ÖZET

PSÖRİAZİS HASTALARINDA METEORİN BENZERİ PROTEİN DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ, HASTALIĞIN ŞİDDETİ VE DİĞER İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİYLE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Psöriazis, sistemik inflamasyonla ilişkili kronik, immün aracılı bir hastalıktır. Hastalık aktivitesini ve inflamatuvar yükü yansıtabilecek, kolay uygulanabilir biyokimyasal parametrelerin araştırılması önem taşımaktadır. Yeni bir adipokin olan meteorin benzeri proteinin (Metrnl) antiinflamatuvar makrofaj aktivasyonu ve sitokin modülasyonu üzerinden inflamatuvar süreçlere etki edebileceği öne sürülmektedir. Bu çalışmada, psöriazisli hastalarda serum Metrnl düzeyleri ile inflamasyonla ilişkili parametrelerin değerlendirilmesi ve Metrnl'nin hastalıkla ilişkili ayırt edici özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışmaya 50 psöriazis hastası ve 50 sağlıklı kontrol dahil edildi. Poliklinik değerlendirmesi sırasında katılımcıların yaş, cinsiyet, psöriatik artrit varlığı, saçlı deri ve tırnak tutulumu, dermatolojik muayene bulguları, özgeçmişleri ve kullandıkları tedaviler kaydedildi. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, ferritin, albümin ve hemogram verileri değerlendirildi. Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII), Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi (SIRI), CRP/albümin oranı (CAR) ve nötrofil/albümin oranı (NAR) hesaplandı. Psöriazis hastalarında hastalık şiddeti Psöriazis Alan ve Şiddet İndeksi (PASI) ve Tırnak Psöriazis Şiddet İndeksi (NAPSI) ile değerlendirildi. Serum Metrnl düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Elde edilen veriler uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edildi ve Metrnl düzeylerinin psöriazisi ayırt etme performansı ROC eğrisi analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Psöriazis hastalarında serum Metrnl düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p = 0,0002$). Ayrıca psöriazis grubunda ESR, CRP, prokalsitonin, ferritin, SII, SIRI, CAR ve NAR değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı saptandı ($p < 0,05$). Albumin düzeyi ise psöriazisli hasta grubunda kontrole göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p < 0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada psöriazisli hastalarda serum Metrnl düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı biçimde yüksek olduğu ve diğer inflamatuvar parametrelerle uyumlu bir değişkenlik gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bulgular Metrnl'nin psöriaziste sistemik inflamatuvar süreci yansıtabilecek potansiyel bir biyobelirteç adayı olduğuna işaret etmektedir. Sonuçların daha geniş örneklem grupları, tedavi öncesi/sonrası karşılaştırmalar ve psöriazis alt tiplerine göre yapılacak alt grup analizleriyle desteklenmesi, Metrnl'nin klinik kullanımdaki yerinin netleştirilmesine önemli katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Psöriazis, Meteorin benzeri protein, Sistemik inflamasyon

ABSTRACT

DETERMINATION OF METEORIN-LIKE PROTEIN LEVELS IN PATIENTS WITH PSORIASIS AND INVESTIGATION OF ITS RELATIONSHIP WITH DISEASE SEVERITY AND OTHER INFLAMMATORY MARKERS

Objective: Psoriasis is a chronic, immune-mediated disease associated with systemic inflammation. Investigating easily applicable biochemical parameters that may reflect disease activity and inflammatory burden is of great importance. Meteorin-like protein (Metrnl), a novel adipokine, has been suggested to influence inflammatory processes through anti-inflammatory macrophage activation and cytokine modulation. In this study, we aimed to evaluate serum Metrnl levels and inflammation-related parameters in patients with psoriasis and to investigate the discriminative characteristics of Metrnl associated with the disease.

Materials and Methods: This prospective study included 50 patients with psoriasis and 50 healthy controls. During the outpatient evaluation, participants' age, sex, presence of psoriatic arthritis, scalp and nail involvement, dermatological examination findings, medical history, and current treatments were recorded. Erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), procalcitonin, ferritin, albumin levels, and complete blood count parameters were evaluated. The Systemic Immune-Inflammation Index (SII), Systemic Inflammatory Response Index (SIRI), C-reactive protein/albumin ratio (CAR), and neutrophil/albumin ratio (NAR) were calculated. Disease severity in patients with psoriasis was assessed using the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and the Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI). Serum Metrnl levels were measured using the ELISA method. The obtained data were analyzed using appropriate statistical methods, and the performance of Metrnl levels in distinguishing psoriasis was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

Results: Serum Metrnl levels were found to be significantly higher in patients with psoriasis compared to the healthy control group ($p = 0.0002$). In addition, ESR, CRP, procalcitonin, ferritin, SII, SIRI, CAR, and NAR values were significantly increased in the psoriasis group compared with the control group ($p < 0.05$). In

contrast, albumin levels were significantly lower in the psoriasis patient group compared to the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: In this study, serum Metrnl levels were found to be significantly higher in patients with psoriasis compared to healthy individuals and showed variability consistent with other inflammatory parameters. These findings suggest that Metrnl may be a potential biomarker reflecting the systemic inflammatory process in psoriasis. Supporting these results with larger sample sizes, pre- and post-treatment comparisons, and subgroup analyses according to psoriasis subtypes will contribute significantly to clarifying the clinical utility of Metrnl.

Keywords: Psoriasis, Meteorin-like protein, Systemic inflammation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriazis, kronik seyirli, immün aracılı ve inflamatuvar bir dermatoz olup günümüzde yalnızca deri ile sınırlı bir hastalık olarak değerlendirilmemektedir. Artan kanıtlar, psöriazisin sistemik inflamasyonla ilişkili olduğunu ve kardiyometabolik hastalıklar, obezite, diyabet ve psöriyatik artrit gibi çok sayıda komorbidite ile birlikte seyredebileceğini göstermektedir. Bu durum, psöriazisin patogenezinde lokal deri inflamasyonunun ötesinde, sistemik düzeydeki immün ve metabolik yanıtların da önemli rol oynadığını düşündürmektedir (1) .

Psöriaziste sistemik inflamasyonun değerlendirilmesinde sıklıkla C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) gibi konvansiyonel inflamasyon belirteçleri kullanılmaktadır. Ancak bu parametrelerin, hastalık aktivitesini ve inflamatuvar yükü her zaman yeterli düzeyde yansıtmadığı bilinmektedir. Bunlara ek olarak, son yıllarda hematolojik parametrelerden türetilen Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII), Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi (SIRI) ile CRP/albümin oranı (CAR) ve nötrofil/albümin oranı (NAR) gibi yeni nesil inflamasyon indeksleri, sistemik inflamasyonun değerlendirilmesinde alternatif ve tamamlayıcı araçlar olarak gündeme gelmiştir (2). Ancak psöriazis taramasında ve tanınmasında kullanılan spesifik biyobelirteç bulunmamaktadır.

Adipoz dokudan salgılanan ve immün yanıt ile enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol aldığı gösterilen meteorin benzeri protein (Metrnl), son yıllarda tanımlanan yeni bir adipokindir. Metrnl'nin, özellikle antiinflamatuvar makrofaj aktivasyonu ve sitokin yanıtlarının modülasyonu üzerinden inflamatuvar süreçlere etki edebileceği öne sürülmektedir (3). Metabolik ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkisi çeşitli çalışmalarda incelenmiş olmakla birlikte, psöriazis ile ilişkisini değerlendiren çalışmalar sınırlı sayıdadır.

Bu tez çalışmasının amacı; psöriazisli bireylerde serum Metrnl düzeylerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırılması, Metrnl düzeyleri ile sistemik inflamasyonu yansıtan biyokimyasal parametreler ve hastalık aktivite skorları (PASI ve NAPSI) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve Metrnl'nin psöriazis ile olası ilişkisinin ortaya konulmasıdır. Bu bağlamda psöriaziste sistemik inflamasyonun biyokimyasal parametreler aracılığıyla değerlendirilmesi ve Metrnl'nin olası rolünün incelenmesi, hastalığın patofizyolojik mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Elde edilen bulguların psöriazis ile ilişkili biyobelirteç araştırmalarına katkı sağlaması ve hastalığın erken dönemde tanınması ile klinik yönetimin geliştirilmesine yönelik bilimsel veriler sunması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PSÖRİAZİS

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Psöriazis, eritemli ve keskin sınırlı lezyonlar üzerinde sedefi-beyaz skuamların eşlik ettiği papül veya plaklar şeklinde ortaya çıkan, alevlenme ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir deri hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Toplumda yaygın olarak sedef hastalığı adıyla bilinmektedir. Psöriaziste lezyonlar vücudun herhangi bir alanında gelişebilmekle birlikte, klinik olarak en sık saçlı deri, dizler, dirsekler, lumbosakral bölge ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde izlenmekte olup çoğu olguda simetrik yerleşim göstermektedir (1).

Psöriazis hastalığına dair bilinen en eski bilgiler antik çağ kaynaklarında yer almaktadır. Psöriazis ilk olarak Hipokrates (M.Ö. 460-377) tarafından tanımlanmıştır. Hastalığı tanımlarken "psora" ve "lepra" terimlerini kullanmıştır. Kaşıntı ve skuamlanma ile seyreden deri hastalıklarını tanımlamak amacıyla “psora” terimi kullanılmaktadır (4).

Ferdinand von Hebra, 1841’de hastalığın klinik özelliklerini ayrıntılı olarak ortaya koymuş ve hastalığı psoriasis adıyla tanımlamıştır (5, 6).

2.1.2. Epidemiyoloji

Psöriazis prevalansı kadınlar ve erkekler arasında benzer bulunmuştur; kadınlarda %3,2 erkeklerde ise %2,8 olarak saptanmıştır (7). Hastalığın prevalansının yaş ilerledikçe artış gösterdiği belirtilmektedir (8). Erişkinlerde yapılan çalışmalar psoriazisin insidansının yıllar içerisinde arttığını göstermiştir (9).

Psöriazis her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen, hastalık başlangıcının 18–39 yaş ve 50–69 yaş aralıklarında belirgin olarak arttığı rapor edilmiştir. Hastalığın başlangıç yaşı üzerinde genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Psöriazis; çocuklarda erişkinlere göre daha nadir görülmektedir (10).

Epidemiyolojik veriler, psöriazis prevalansının etnik gruplara göre değişkenlik gösterdiğini ve en yüksek oranın beyaz bireylerde (%3,6) saptandığını ortaya

koymaktadır. Bunu sırasıyla diğer etnik gruplar (%3,1), Asyalı bireyler (%2,5), Hispanik bireyler (%1,9) ve siyahi bireyler (%1,5) izlemiştir (7).

2.1.3. Etyoloji

Psöriazisin etiyolojisi multifaktöriyel özellik göstermekte olup, genetik yatkınlığın hastalığın ortaya çıkışında belirleyici bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Çeşitli tetikleyici faktörler hastalığın alevlenmesine sebep olmaktadır (11). Th1 hücreler, TNF-α, büyüme faktörleri, kemokinler ve diğer sitokinler hastalığın patogenezinde yer almaktadır (12).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Birinci derece akrabalarında psöriazis bulunan kişilerde hastalığın ortaya çıkma ihtimali daha yüksektir. Epidemiyolojik çalışmalar, monozigotik ikizlerde psöriazis konkordansının (%65–72), dizigotik ikizlerde bildirilen oranlara (%15–30) göre belirgin derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Çocukluk döneminde tanı alan hastaların%70'inde pozitif aile öyküsünün saptanmasıhastalığın patogenezinde genetik faktörlerin önemini ortaya koymaktadır (13).

Psöriazis için tanımlanmış yatkınlık bölgelerinden biri olan PSORS1 (Psoriasis Susceptibility Region 1), yaklaşık 300.000 baz çifti uzunluğunda bir genomik alanı kapsamaktadır. Bu bölgede HLA-B ve HLA-C başta olmak üzere toplam 11 gen yer almakta olup psöriazisin genetik yatkınlığının yaklaşık %35–50'sinden sorumlu olduğu bildirilmektedir (14).

Tip 1 (erken başlangıçlı) psöriazisli hastaların %90'ından fazlasında HLA-Cw6 ekspresyonu saptanırken, Tip 2 (geç başlangıçlı) psöriazisli bireylerde bu oranın yaklaşık %50 düzeyinde olduğu bildirilmektedir. Buna karşılık, sağlıklı popülasyonda HLA-Cw6 ekspresyonunun yalnızca %7 oranında görüldüğü belirtilmiştir (15). Çalışmalar, guttat psöriazis ile HLA-Cw6 ekspresyonu arasında anlamlı ve güçlü bir ilişki bulunduğunu ortaya koymaktadır (16).

Psöriazisin patogenezinde fonksiyonel etkiler oluşturan genetik polimorfizmler de tanımlanmış olup, NF-κB yolak aktivasyonunda kritik bir proteini kodlayan

CARD14 genindeki mutasyonların fare modellerinde psöriazis benzeri fenotipe yol açtığı bildirilmiştir (17).

İnterlökin-36-reseptör antagonistinde (IL36RN) mutasyonunda NF-κB yolağının aktivasyonu inhibe ederek jeneralize püstüler psöriazis tablosuna sebep olmuştur (18).

2.1.3.2. Tetikleyici Faktörler

2.1.3.2.1. Travma

Fiziksel travmatik etmenler, psöriazis lezyonlarının ortaya çıkmasını tetikleyebilmektedir. Epidermal bütünlüğün bozulmasına yol açan travmalar sonrasında, daha önce lezyon bulunmayan deri alanlarında psöriyatik lezyonların gelişmesi Köbner fenomeni olarak tanımlanmaktadır. Bu durum özellikle travmaya maruz kalan ekstansör bölgelerde epidermal hasar ve inflamatuvar yanıtın artmasına bağlı olarak psöriyatik lezyonların oluşumuna yol açmaktadır (19).

2.1.3.2.2. Obezite

Yapılan çalışmalar, obezitenin psöriazis gelişimi açısından yalnızca bir predispozan faktör olmadığını, aynı zamanda hastalığın kronik seyri sırasında ortaya çıkabilen ikincil bir durum olabileceğini düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda ise obezitenin tetikleyici faktör olduğu ve obez bireylerin psöriazise yakalanma riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (20-22).

2.1.3.2.3. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonların psöriaziste hastalığın tetiklenmesine veya hastalığın seyri sırasında alevlenmelere neden olduğu bilinmektedir. Çeşitli bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonların psöriazisin ortaya çıkışını veya alevlenmesini tetikleyebileceği gösterilmiştir. Bu kapsamda *Staphylococcus aureus,* streptokok türleri, *Malassezia* türleri, *Candida,* HPV ve HIV enfeksiyonlarının hastalık gelişimine katkıda bulunabileceği bildirilmektedir. Özellikle streptokokal enfeksiyonlar ile guttat psöriazis arasındaki güçlü ilişki dikkat çekmektedir (23, 24).

2.1.3.2.4. İlaçlar

Bazı ilaçlar; psöriazisin alevlenmesine veya psöriazis benzeri ilaç reaksiyonuna neden olabilir. Beta blokerler, lityum tuzları, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, antimalaryal ilaçlar (özellikle klorokin), imikuimod ve terbinafin psöriazisi tetikleyebilen ilaçlar arasında yer almaktadır. Ayrıca biyolojik ajanlardan interferonlar, interlökinler, granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör ve anti-TNF ajanların da psöriazis alevlenmesine yol açabildiği bildirilmiştir (25).

2.1.3.2.5. Metabolik Faktörler

Kadınlarda puberte, premenstrüel dönem ve menopoz gibi hormonal dalgalanmaların yoğun olarak yaşandığı dönemlerde hastalık aktivitesinin artması, endokrin faktörlerin psöriazis patogenezindeki olası rolünü desteklemektedir. Ayrıca, gebelik sırasında psöriazisli kadınların yaklaşık %50'sinde hastalık belirtilerinde düzelme gözlendiği bildirilmiştir (26).

2.1.3.2.6. Psikojenik Faktörler

Emosyonel stres, psöriazisin başlangıcında ya da alevlenmesinde rol oynadığı bilinen önemli tetikleyici faktörlerden biridir. Hastalığın bu bağlamdaki patofizyolojik mekanizmaları tam olarak açıklanamamış olsa da, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aksı üzerinden gelişen immün yanıtların psöriazis gelişimini tetikleyebileceği düşünülmektedir. Psikolojik stres faktörlerinden etkilendiği bildirilen psöriazisli hastaların oranı literatürde %40 ile %80 arasında değişmektedir (27).

2.1.3.2.7. Alkol ve Sigara

Alkol kullanan bireylerde psöriazisin gelişme sıklığının arttığı ve hastalığın, alkol kullanmayanlara kıyasla daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir. Alkol kullanımının, tedavi etkinliğini azaltarak tedaviye karşı direnç gelişiminde etkili olabileceği rapor edilmiştir (28).

Sigara kullanan bireylerde psöriazis gelişme riski, genel popülasyona göre anlamlı düzeyde artış göstermektedir. Sigara ve alkol kullanımının, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışına yol açarak inflamatuvar yolakları aktive ettiği; bu süreçlerin

psöriazisin gelişimi ve mevcut hastalığın alevlenmesinde etkili olabileceği öne sürülmektedir (28).

2.1.4. Patogenez

Psöriazis, geçmişte temel olarak epidermal hücrelerin hiperproliferasyonu ile karakterize bir hastalık olarak değerlendirilmekteydi. Günümüzde psöriazisin; T lenfositler ve dendritik hücrelerin yanı sıra özellikle tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α), interlökin-17 (IL-17) ve interlökin-23 (IL-23) gibi sitokinlerin merkezi rol oynadığı, immün aracılı ve kompleks bir inflamatuvar hastalık olduğu kabul edilmektedir.

Psöriazis vulgaris, doğal bağışıklık sistemine ait reseptörler aracılığıyla algılanan çeşitli tehlike sinyalleri sonucunda; farklı tipte dendritik hücreler ile keratinositlerin aktivasyonu ile karakterize edilir. Bu sinyaller arasında patojen mikroorganizmalarla ilişkili enfeksiyonlar, mekanik travma ve endojen DNA'nın antimikrobiyal peptid katelisidin (LL-37) ile kompleks oluşturarak
bağlanması yer almaktadır (29).

Psöriaziste bu süreç, pro-enflamatuvar mediatörler ile kemokinlerin artmış üretimine ve buna bağlı olarak inflamatuvar hücrelerin deri dokusuna göçüne neden olur. Ardından, psöriyatik lezyonlar; epidermal infiltrasyon ve özellikle melanositlere karşı spesifik oto-reaktif $CD8^+$ T lenfositlerin aktivasyonu ile oluşur (30).

Melanositlere özgü otoimmün yanıtın oluşumunda, başta melanositik otoantijenlerin bağışıklık sistemine sunumunu sağlayan HLA-C*06:02 aleli olmak üzere, bazı MHC sınıf I molekülleri önemli rol oynamaktadır (31, 32).

T hücrelerinin aktivasyonu ve fonksiyonel farklılaşması, çeşitli genetik varyantların etkisi altındadır. Bu süreç sonunda aktive olan T hücreleri, özellikle bakteri ve mantarlara karşı antimikrobiyal savunmada görev alan belirli alt tip T hücrelerine dönüşür. Dendritik hücreler ve keratinositler tarafından salgılanan IL-23, bu patojenik T hücrelerinin aktivitesinin ve sitokin üretimlerinin devamlılığında kritik bir rol oynar. Psöriaziste yer alan bu T hücreleri, başta interferon-gamma (IFN-γ), IL-17 ve interlökin-22 (IL-22) olmak üzere çeşitli sitokinlerin salınımı yoluyla kronik inflamasyona aracılık eder. IL-17'nin baskın rolü nedeniyle, bu hücreler Th17 veya Tc17 fenotipi ile tanımlanmaktadır (33).

Th17/Tc17 hücreleri tarafından salgılanan sitokinler, keratinositlerin inflamatuvar yanıt eşliğinde anormal şekilde çoğalmasını uyarır. Bu durum, epidermal hücrelerin normalde yaklaşık 30 gün süren olgunlaşma ve yüzeye ulaşma sürecinin 5–8 güne kadar kısalmasına yol açar. Sonuç olarak, psöriazise özgü skuam oluşumu ortaya çıkar (34).

2.1.5. Klinik Özellikler

Psöriazisin klinik başlangıcı, yaşamın erken dönemlerinde yoğunlaşma eğilimi göstermekle birlikte, ilerleyen yaşlarda da görülme sıklığında belirgin bir artış izlenmektedir.Özellikle 40 yaş ve üzerindeki bireylerde de insidans artışı ile pik yapmaktadır. Vakaların büyük bir kısmında hastalık başlangıcı kronik plak tipi psöriazis şeklindedir ve çoğu zaman ilk olarak saçlı deride lezyonlarla kendini gösterir. Lezyonların boyutu, şekli, yoğunluğu ve vücut üzerindeki dağılımı hem başlangıçta hem de hastalığın ilerleyişi süresince bireyler arasında belirgin farklılıklar gösterebilir. Psöriazis başlıca klinik görünümüne göre guttat, plak,püstüler ve eritrodermik psöriazis; lokalizasyona göre ise saçlı deri, invers, palmoplantar, tırnak ve eklem psöriazisi alt tiplerine ayrılır (35).

2.1.5.1. Plak Psöriazis

Psöriazis vulgaris olarak da adlandırılan kronik plak psöriazis; bireylerde sıklıkla diz, dirsek, saçlı deri, umblikal bölge ve lomber bölgede yerleşim gösteren, net sınırlı, kronik seyirli ve gümüşi beyaz skuamlarla kaplı eritematöz plaklar gözlenir (36). Kronik plak psöriazis tüm psöriazis hastalarının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır.

2.1.5.2.Guttat Psöriazis

Guttat psöriazis; çoğunlukla çocukluk ve genç erişkinlik döneminde ortaya çıkan, ani başlangıçlı, küçük, eritemli ve skuamlı papüllerle karakterize bir psöriazis alt tipidir. Bu klinik formun sıklıkla streptokokal enfeksiyonlar sonrasında gelişebildiği ve olguların önemli bir bölümünde geçirilmiş streptokok enfeksiyonuna ait bulguların saptanabildiği bildirilmektedir. Guttat psöriazis, bazı hastalarda

hastalığın ilk klinik prezentasyonu olarak ortaya çıkarken, bazı durumlarda mevcut kronik plak psöriazisin akut alevlenmesi şeklinde de seyredebilir (37, 38).

2.1.5.3. Püstüler Psöriazis

Psöriazisin steril püstül oluşumuyla karakterize formu; akut jeneralize tipte ortaya çıkabildiği gibi, parmak uçlarıyla sınırlı ya da avuç içi ve ayak tabanını tutan palmoplantar varyantlar şeklinde de görülebilmektedir (39).

2.1.5.3.1. GeneralizePüstüler Psöriazis

Generalize püstüler psöriazis, eritemli deri zemininde steril püstüllerin gelişimiyle karakterize, ağır seyirli ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilen bir psöriazis alt tipidir. Hastalık çoğunlukla erişkin yaş grubunda görülmekle birlikte, pediatrik olgularda da ortaya çıkabilmektedir. Sistemik veya topikal kortikosteroidlerin ani kesilmesi, enfeksiyonlar, gebelik, psikolojik stres ve hormonal değişiklikler gibi çeşitli faktörler klinik tabloyu tetikleyebilmektedir. Yüksek ateş, belirgin halsizlik ve artrit gibi sistemik bulgular tabloya eşlik edebilir (39).

2.1.5.3.2. LokalizePüstüler Psöriazis

Lokalize püstüler psöriazis; klinik tutulum alanına göre palmoplantar püstüler psöriazis ve akrodermatitis continua Hallopeau olmak üzere iki ana formda sınıflandırılmaktadır. Palmoplantar püstüler psöriazis, avuç içi ve ayak tabanlarında steril püstüllerin gelişimiyle seyreden, zamanla belirgin hiperkeratoz ve fissür oluşumuna yol açabilen ve psöriatik artrit ile ilişkili olabilen sık görülen bir püstüler psöriazis varyantıdır (39).

Akrodermatitis continua Hallopeau ise bir veya birden fazla parmağı tutabilen, eritemli zemin üzerinde hassas püstüllerle karakterize bir klinik formdur. Hastalık sürecinde distal falankslarda osteoliz gelişebileceği bildirilmiştir. Püstüllerin tırnak yatağı ve matriksini etkilemesi sonucunda onikodistrofi ortaya çıkabilmekte, uzun süreli olgularda ise anonişi ile sonuçlanabilmektedir (39).

2.1.5.4. Eritrodermik Psöriazis

Eritrodermik psöriazis, inflamasyonun vücut yüzey alanının büyük bir kısmını tuttuğu, ağır seyirli bir psöriazis alt tipidir. Eritrodermi olgularının yaklaşık dörtte birinden sorumlu olup, en sık görülen eritrodermi nedenleri arasında yer almaktadır.

Bu klinik tabloda yaygın ve parlak eriteme sıklıkla kaşıntı, ödem ve yüzeyel deskuamasyon eşlik edebilir. Ayrıca saç dökülmesi ve tırnak distrofileri gibi ek kutanöz bulgular gözlenebilir. Eritrodermik psöriazis yalnızca deriyle sınırlı kalmayıp, halsizlik, ateş, artralji, miyalji ve taşikardi gibi sistemik belirtilerle seyredebilir; ağır vakalarda kalp yetmezliği, dehidratasyon ve kaşeksi gibi yaşamı tehdit edebilen komplikasyonlar gelişebilir (40, 41).

2.1.5.5. İnvers Psöriazis

İnvers (intertriginöz) psöriazis; aksilla, inframammarian bölge ve inguinal alanlar gibi deri kıvrımlarını tutan bir klinik varyanttır. Bu formda, klasik kalın ve belirgin skuamlı plaklar yerine daha ince yapıda, eritemli lezyonlar izlenir. Lezyonlar çoğunlukla keskin sınırlı, yüzeyi düzgün, parlak ve nemli görünümde olup, sürtünme ve nemin etkisiyle skuam genellikle belirgin değildir. Klinik görünüm açısından bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar, intertrigo ve seboreik dermatit gibi dermatozlarla karışabilmektedir (42).

2.1.5.6. Palmoplantar Psöriazis

El ayası ve ayak tabanı, toplam vücut yüzey alanının %5'inden daha küçük bir bölümünü oluşturmasına karşın, bu bölgelerdeki psöriatik tutulum belirgin fonksiyonel kısıtlılıklara neden olabilmektedir. Ortaya çıkan işlev kaybı hastaların günlük aktivitelerini etkileyerek yaşam kalitesinde anlamlı bir azalmaya yol açabilir. Klinik tabloda kalın, hiperkeratotik plaklara sıklıkla ağrılı fissürler ve püstüller eşlik edebilmektedir (43).

2.1.5.7. Saçlı Deri Psöriazisi

Saçlı deri, psöriaziste en sık tutulum gösteren anatomik bölgelerden biridir. Klinik görünüm, hafif olgularda ince ve sınırlı skuamlanma ile seyrederken; ağır

formlarda tüm saçlı deriyi kaplayan belirgin eritem ve gümüşi renkte kalın skuamlarla karakterize yaygın plaklara kadar değişkenlik gösterebilir. Lezyonlar çoğunlukla saçlı deri ve saç çizgisi boyunca yerleşmekle birlikte, bazı hastalarda yüz bölgesi ve retroauriküler alan da tutuluma dahil olabilmektedir (44).

2.1.5.8. Tırnak Psöriazisi

Psöriazis esas olarak kutanöz bulgularla karakterize edilse de, tırnaklar da hastalığın sık tutulum gösterdiği yapılardan biridir (45). Tırnak psöriazisinde gözlenen bulguların önemli bir bölümü tırnak matriksi veya tırnak yatağındaki patolojik süreçlerden kaynaklanmaktadır. Matriks tutulumunda pitting, lökonişi, lunulada eritemli alanlar ve tırnak plağında kırılganlık ya da ufalanma izlenebilirken; tırnak yatağının etkilenmesi durumunda splinter hemorajiler, onikolizis, subungual hiperkeratoz ve karakteristik yağ damlası görünümü ortaya çıkabilmektedir (46).

2.1.5.9. Psöriatik Artrit

Psöriatik artrit (PsA), deri ve tırnak bulgularına ek olarak periferik artrit, entezit, daktilit ve aksiyel tutulumun eşlik edebildiği heterojen ve çok yönlü bir inflamatuvar hastalıktır. En sık 40–50 yaş aralığında ortaya çıkmakta olup kadın ve erkeklerde benzer oranlarda görülmektedir (47).

Psöriazis, etkilenen vücut yüzey alanı (VYA) veya tutulan bölge sayısına göre sınıflandırılarak hastalığın şiddeti belirlenir. Buna göre; VYA'nın %5'inden azının etkilendiği durumlar hafif, %5–10 arası orta, %10'un üzerinde olduğu durumlar ise şiddetli psöriazis olarak tanımlanır. Ayrıca hastalık dağılımı, lokalize ya da yaygın biçimde de ifade edilebilir (48).

2.1.6. Psöriazis ve Komorbidite

Günümüzde psöriazis, yalnızca deriyle sınırlı bir hastalık olarak değerlendirilmemekte; artmış mortalite riski ve kronik sistemik inflamasyonla ilişkili komorbidite yükü nedeniyle önemli bir sağlık problemi olarak değerlendirilmektedir. Psöriazisli bireylerde kardiyometabolik hastalıklar, gastrointestinal sistem hastalıkları, enfeksiyonlar, böbrek hastalıkları, maligniteler, psikiyatrik bozukluklar, psöriyatik artrit ve bazı akut komorbid durumların gelişme riski belirgin şekilde artmıştır (49).

Genel olarak, psöriazisli hastalar arasında PsA prevalansının havuzlanmış oranı %19,7 olarak bildirilmiştir. Bölgesel dağılımlara bakıldığında, PsA prevalansı Avrupa'daki psöriazisli hastalarda %22,7, Güney Amerika'da %21,5, Kuzey Amerika'da %19,5, Afrika'da %15,5 ve Asya'da %14,0 olarak saptanmıştır (47).

PsA'lı bireylerin yaklaşık %75'inde, eklem tutulumundan önce deri lezyonları ortaya çıkarken; %15'inde cilt ve eklem bulguları eş zamanlı olarak izlenir. Kalan %10'luk kesimde ise artrit, cilt lezyonlarından önce gelişmektedir (50).

Psöriaziste olduğu gibi inflamatuvar barsak hastalıklarının gelişiminde de bağışıklık sistemi işlev bozukluğu temel rol oynamaktadır. Psöriazis ve Crohn hastalığı arasında ortak immünolojik mekanizmalar bulunmakta olup; TNF-α, interlökin-12 (IL-12), IL-17 ve IL-23 gibi inflamatuvar sitokinler her iki hastalığın patogenezinde merkezi rol oynamaktadır (51).

Metabolik sendrom, birden fazla metabolik bozukluğun birlikteliği ile karakterize olup, kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet açısından artmış riskle ilişkilidir. Psöriazisli olguların değerlendirildiği çalışmalarda, metabolik sendrom bileşenlerinin görülme sıklığının genel popülasyona kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu rapor edilmiştir (52).

Psöriazisli bireylerde diyabet görülme sıklığı genel popülasyona kıyasla %18, obezite görülme sıklığı ise %25 oranında daha yüksektir (53).

2.1.7. Tanı

Psöriazis tanısı çoğunlukla klinik değerlendirme temelinde konulmaktadır. Bu nedenle saçlı deri, diz ve dirsekler ile tırnaklar gibi sık tutulum gösteren bölgeleri kapsayan ayrıntılı bir dermatolojik muayene yapılmalıdır. Ayrıca hastalarda eklem yakınmaları ve aile öyküsü dikkatle sorgulanarak eşlik edebilecek psöriatik artrit ve genetik yatkınlık açısından değerlendirme yapılması önemlidir. Psöriazisin klinik değerlendirilmesinde bazı karakteristik bulgular tanıyı destekleyici niteliktedir. Bunlar arasında Koebner fenomeni, mum lekesi fenomeni, son zar fenomeni, Auspitz fenomeni ve Woronoff halkası yer almaktadır (54, 55).

Koebner fenomeni, sağlam görünen deride travma sonrasında psöriyatik lezyonların gelişmesi olarak tanımlanmaktadır. Mum lekesi fenomeni ise bir lezyonun künt bir cisimle kazınması sırasında skuamların lameller tarzda dökülmesiyle

karakterizedir ve histopatolojik olarak parakeratoz ile ilişkilidir. Skuamların tamamen uzaklaştırılmasının ardından ortaya çıkan ince, parlak ve nemli görünüm "son zar fenomeni" olarak adlandırılmaktadır. Auspitz fenomeni, skuamların kaldırılmasını takiben eritemli zemin üzerinde noktasal kanama odaklarının gözlenmesiyle tanımlanır; bu bulgu papiller dermiste yüzeyel yerleşimli kapillerlerin varlığı ile açıklanmaktadır. Woronoff halkası ise psöriyatik plakların çevresinde iyileşme sürecinde belirginleşen hipopigmente anüler alanı ifade eder ve kutanöz vazokonstriksiyon ile ilişkilidir. Klinik bulgulara rağmen tanıda belirsizlik bulunması durumunda, kesin tanı amacıyla histopatolojik değerlendirme yapılması önerilmektedir (54, 55).

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Psöriazisin farklı klinik tipleri, çeşitli dermatolojik hastalıklarla benzerlik gösterebildiğinden geniş bir ayırıcı tanı yelpazesi içinde değerlendirilmelidir. Kronik plak psöriazisin ayırıcı tanısında liken simpleks kronikus, nummuler dermatit, dermatomiyozit, mikozis fungoides, subakut kutanöz lupus eritematozus ve tinea corporis yer almaktadır. Guttat psöriazis ise pityriasis lichenoides chronica, küçük plak parapsöriazis, sekonder sifiliz ve pityriasis rosea ile karışabilmektedir (56).

Generalize püstüler psöriazisin ayırıcı tanısında akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) ön planda düşünülmeli; annüler püstüler psöriazis ise subkorneal püstüler dermatozdan ayrılmalıdır. Eritrodermik psöriazis, başta kutanöz T hücreli lenfoma olmak üzere eritrodermiye yol açan diğer tüm nedenlerden ayırt edilmelidir. Fleksural (invers) psöriazisin ayırıcı tanısında ise mekanik intertrigo, seboreik dermatit, tinea kruris, kutanöz kandidiyazis, eritrazma, allerjik kontakt dermatit, Darier hastalığı ve Hailey-Hailey hastalığı gibi çeşitli dermatozlar yer almaktadır (56).

2.1.9. Histopatoloji

Psöriaziste gözlenen temel histopatolojik bulgular arasında dermiste dilate kan damarları, epidermal hiperplazi ve inflamatuar lenfosit infiltrasyonu öne çıkar. Epidermise özgü birçok karakteristik değişiklik mevcuttur; bunlar arasında epidermal hiperplazi, rete çıkıntılarında belirgin uzama, stratum granulosumun incelmesi ya da tamamen kaybı, stratum korneumda nükleus içeren keratinositlerin bulunmasıyla

karakterize parakeratoz, parakeratotik alanlarda nötrofil birikimi sonucu oluşan Munro mikroapseleri ve Kogoj'un spongioform püstülleri yer alır. Ayrıca, epidermal akantoz ve hiperkeratoz da sık rastlanan bulgulardandır. Saç foliküllerine ait keratinositlerin genellikle bu süreçten etkilenmediği bilinmektedir. Dermal düzeyde ise artmış vaskülarite, kapiller dilatasyon ve uzama, kapiller geçirgenlikte artış ile dermal papillada ödem dikkat çeken diğer histolojik değişikliklerdir (57).

2.1.10. Psöriazis Şiddetinin Değerlendirilmesi

Psöriazis Alan ve Şiddet İndeksi (PASİ), plak tip psöriaziste hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan ölçüm araçlarından biridir. PASİ hesaplanırken vücut; baş-boyun, üst ekstremiteler, gövde ve alt ekstremiteler olmak üzere dört anatomik bölgeye ayrılarak her biri ayrı ayrı incelenir. Her bölgede eritem, deskuamasyon ve endürasyon dereceleri 0 ile 4 arasında puanlanmakta; bu parametrelerin toplamı, ilgili bölgedeki tutulum oranına karşılık gelen alan skoru (0–6) ile çarpılmaktadır. Elde edilen değerler daha sonra her anatomik bölge için belirlenmiş ağırlık katsayıları ile çarpılarak bölgesel skorlar oluşturulmaktadır. Tüm bölgelerden elde edilen puanların toplamı hastanın toplam PASİ skorunu vermekte olup, bu skor 0 ile 72 arasında değişmektedir. Skorun artması hastalık şiddetinin yükseldiğini göstermektedir (58).

Hastalık şiddetinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan bir diğer değerlendirme aracı ise hekimin global değerlendirmesidir. Bu yöntemde hastalık aktivitesi klinik gözleme dayalı olarak derecelendirilir. Buna göre; lezyon bulunmaması (0), neredeyse lezyonsuz durum (1), hafif (2), orta (3), şiddetli (4) ve çok şiddetli (5) şeklinde puanlandırılmaktadır (58).

Hastalığın kapladığı alanın yüzdesel dağılımını gösteren VYA değerlendirmesi, PASİ'nin uygulanmasının güç olduğu durumlarda kullanılabilen pratik bir ölçüm yöntemidir. Bu yaklaşımda anatomik bölgeler belirli yüzdelik oranlara göre hesaplanmaktadır. Erişkin bireylerde baş ve boyun toplamda %9, her bir üst ekstremite %9, her bir alt ekstremite %18, gövde %36 ve genital bölge %1 olarak kabul edilmektedir. Ayrıca hastanın bir avuç içi büyüklüğündeki alan yaklaşık %1'lik vücut yüzeyine karşılık gelmektedir. VYA'nın %10 veya üzerinde olması genellikle orta ile şiddetli hastalık kategorisinde değerlendirilmektedir (59).

Tırnak tutulumunun değerlendirilmesinde Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi (Nail Psoriasis Severity Index) kullanılır. her bir tırnak dört kadran halinde incelenmektedir. Tırnak matriksine ait bulgular (pitting, ufalanma, lökonişi ve lunulada eritemli noktalar) ile tırnak yatağına ilişkin belirtiler (subungual hiperkeratoz, yağ damlası görünümü, splinter hemorajiler ve onikolizis) ayrı ayrı değerlendirilmekte ve her bir bulgu için 1 puan verilmektedir. El ve ayak tırnaklarının tamamı birlikte değerlendirildiğinde toplam skor 0 ile 160 arasında değişmektedir. (58).

2.1.11. Seyir ve Prognoz

Psöriazisin klinik seyri öngörülemez olup prognoz üzerinde birçok faktör etkili olabilir. Hastalığın başlangıç yaşı, lezyonların anatomik yerleşimi, klinik alt tipi ve hastanın tedaviye uyumu prognozu belirleyen önemli parametreler arasında yer alır. Bazı bireylerde lezyonlar uzun süre stabil seyrederken, diğerlerinde yeni lezyon oluşumları devam edebilir. Zaman zaman sınırlı süreli lezyonsuz dönemler gözlenebilmekte ve nadiren de olsa tam remisyon meydana gelebilmektedir. Psöriazis vulgaris olgularında en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biri, hastalığın atipik psöriazis alt tiplerine dönüşmesidir (60).

2.1.12. Tedavi

Psöriazis tedavisinin planlanmasında; hastalığın yaygınlığı, süresi, klinik alt tipi, daha önce uygulanmış tedavilere verilen yanıt, hastanın yaşı, cinsiyeti, genel sağlık durumu, psikososyal koşulları ve eşlik eden hastalıklar dikkate alınmalıdır. Uygulanacak tedavinin hem etkinliğinin hem de güvenlik profilinin iyi olması, aynı zamanda hastanın tedaviye uyum gösterebilmesi tedavi başarısı açısından büyük önem taşır (2). Psöriaziste kesin kür sağlayan bir tedavi yöntemi bulunmadığından, tedavide temel amaç; klinik remisyon sağlamak ve hastalığın bireyin yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerini en aza indirmektir (61)

2.1.12.1. Topikal Tedavi

Psöriazisli hastaların yaklaşık %75'inde lezyonlar, vücut yüzey alanının %10'undan daha az bir kısmını etkiler ve bu hasta grubunda ilk basamak tedavi olarak topikal ajanlar tercih edilmektedir (62).

Topikal tedaviler, sınırlı sistemik etki oluşturmaları, görece düşük maliyetli olmaları ve invaziv girişim gerektirmeden uygulanabilmeleri sayesinde psöriazis tedavisinde ön plana çıkmaktadır. Ancak bazı dezavantajları da mevcuttur; sistemik ajanlara göre etkinlikleri daha sınırlıdır, dermal emilimleri yavaş olabilir ve özellikle uzun süreli uygulamalarda hasta uyumu sağlamak zor olabilir. Topikal ilaçlar; merhem, krem, losyon, jel, köpük gibi çeşitli farmasötik formlarda kullanılabilmektedir (11).

2.1.12.1.1. Kortikosteroidler

Psöriaziste kortikosteroid kullanımının temelini, inflamatuvar süreçlerin baskılanması ile birlikte epidermal proliferasyon ve immün aktivitenin düzenlenmesi oluşturmaktadır. Ancak kortikosteroidlerin yan etki profili göz önüne alındığında, kullanım sürecinin dikkatle planlanması ve izlenmesi gerekmektedir. Deride incelme, telenjiektazi, stria oluşumu, akne gelişimi, hirsutizm ve tedavinin kesilmesini takiben hastalığın nüks etmesi ya da püstüler forma evrilmesi bu yan etkiler arasında sayılabilir (61) .

Süper potent ve potent sınıf kortikosteroidler, topikal monoterapide en sık tercih edilen ajanlar olsa da; yüz ve intertriginöz bölgelerde bu ilaçların yan etki riskine bağlı olarak düşük potent topikal kortikosteroidler tercih edilmelidir (63).

Güçlü kortikosteroidlerin aralıksız kullanımının dört haftadan daha uzun sürmemesi gerektiği; klinik yanıt elde edilmesinin ardından ise düşük potent ajanlarla haftalık aralıklı bir idame yaklaşımının tercih edilmesi gerektiği bildirilmektedir (64).

2.1.12.1.2. Kalsinörin İnhibitörleri

Takrolimusve pimekrolimuspsöriazis tedavisinde etkili ajanlar arasında yer almaktadır. Kutanöz atrofiye yol açmamaları nedeniyle, yüz, genital bölge ve intertriginöz alanlarda görülen invers psöriazis lezyonlarında güvenli bir alternatif tedavi seçeneği olarak tercih edilmektedir (65).

2.1.12.1.3. D Vitamini Analogları

Psöriazisin hafif ve sınırlı formlarında, vitamin D analogları tek başına ya da topikal kortikosteroidlerle kombine edilerek başlangıç tedavisinde tercih edilen ajanlar

arasında bulunmaktadır (66). Bu ajanlar, keratinosit proliferasyonunu inhibe ederek etkilerini gösterir (67). Kortikosteroidlerle kombine edilen bu tedavi yaklaşımının, klinik etkinliği artırmasının yanı sıra, uzun süreli kortikosteroid maruziyetine bağlı istenmeyen etkileri azaltıcı bir rol üstlendiği düşünülmektedir (64).

2.1.12.1.4. Keratolitik Ajanlar

Psöriazis tedavisinde en sık kullanılan keratolitik ajanlardan biri salisilik asittir ve skuamların uzaklaştırılmasında oldukça etkilidir (68). Ancak irritan özelliği nedeniyle genital bölge, mukozalar ve periorbital alan gibi hassas bölgelerde kullanılmamalıdır. Ayrıca fotoduyarlılık oluşturma potansiyeli nedeniyle fototerapi uygulanan hastalarda tercih edilmemelidir (69). Sistemik emilim ve buna bağlı toksisite riski nedeniyle çocuklarda dikkatli kullanılmalı ve geniş vücut yüzeylerine uygulanmaktan kaçınılmalıdır (58).

Üre ise tedavide kullanılan bir diğer keratolitik ajandır; proteolitik etkisinin yanı sıra nemlendirici, kaşıntı giderici, epidermisi inceltici ve ilaç penetrasyonunu artırıcı özelliklere sahiptir. Kuru ve skuamlı cilt yüzeylerinde nemlendirme sağlayıcı etkisinin, mevcut bilimsel verilerle desteklendiği bildirilmektedir (69).

2.1.12.1.5. Tazaroten

Tazaroten, psöriazisin topikal tedavisinde endikasyon almış ilk sentetik retinoid olup, genellikle topikal kortikosteroidler veya vitamin D analoglarıyla kombine şekilde uygulanmaktadır (70). Tazarotenin üç ila altı ay süreyle kullanımı; onikolizis, subungual hiperkeratoz, salmon lekeleri ve pittinggibi tırnak psöriazisine özgü bulgularda klinik iyileşme sağlayabilmektedir(71).

2.1.12.1.6. Antralin

Kserobinden türetilen bu ajan, DNA sentezini inhibe eder ve mitokondriyal düzeyde serbest radikal üretimini artırarak etki gösterir. Bu mekanizmalar aracılığıyla epidermal hücre proliferasyonunu baskılayarak psöriaziste görülen hiperproliferatif süreci durdurur. Ancak, oldukça güçlü bir irritan özellik göstermesi nedeniyle kullanımı dikkat gerektirir (72).

2.1.12.1.7. Katran

Katran, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antipruritik ve antimitotik özelliklere sahiptir. Ancak irritan etkisi, karakteristik kötü kokusu ve cilt ile giysilerde leke bırakma özelliği nedeniyle günümüzde eskisi kadar tercih edilmemektedir (61).

2.1.12.1.8. Nemlendiriciler

Nemlendirici ve yumuşatıcı (emolyan) ürünler psöriazis tedavisinde yaygın olarak önerilmekle birlikte, etkinlikleri konusunda literatürde farklı görüşler bulunmaktadır. Emolyan kremlerin topikal kortikosteroidlerle birlikte kullanılması, kortikosteroid ihtiyacını azaltabilir ve cilt toleransını artırabilir. Özellikle banyo sonrasında ve günlük ciltbakımında, petrolatum bazlı nemlendiricilerin düzenli olarak kullanılması psöriazisli hastalarda deri bariyerinin korunmasına katkı sağlayabilir (73).

2.1.12.2 Fototerapi

Fototerapi, psöriazis tedavisinde ultraviyole radyasyonun (UVR) terapötik amaçla kullanıldığı bir yöntemdir. UVR, 100–400 nm dalga boyu aralığında etki gösterir. Özellikle topikal tedavilere yanıt alınamayan, yaygın ya da orta şiddette psöriazis olgularında tercih edilmektedir. Fototerapi farklı şekillerde uygulanabilir; bunlar arasında dar bant UVB, psoralen ile kombine ultraviyole A (PUVA), ultraviyole A1 (UVA1) ve 308 nm dalga boyunda monokromatik UVB ışığı yayan excimer lazer tedavisi yer almaktadır (74).

PUVA tedavisinin etkinliği bilinmekle birlikte, uzun süreli kullanımına bağlı artan cilt kanseri riski, bu yöntemin güncel tedavi algoritmalarındaki yerini belirgin biçimde azaltmıştır. Bu nedenle, UVB fototerapi günümüzde psöriazis tedavisinde birincil tercih edilen fototerapi yöntemi haline gelmiştir. Bununla birlikte, fototerapiye bağlı potansiyel malignite riskini azaltmak amacıyla; yaşam boyu 350 UVB seansını ve 200 PUVA seansını aşmamak önerilmektedir(68).

UVB fototerapinin potansiyel yan etkileri arasında eritem, kaşıntı, yanma ve batma hissi, cilt kuruluğu, bül oluşumu ve nadir olarak herpes simpleks virüs enfeksiyonlarının reaktivasyonu yer almaktadır (75).

2.1.12.3 Sistemik Tedavi

Orta ve şiddetli psöriazis olgularında, sistemik konvansiyonel ajanlar tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Bu ilaçlar, topikal tedavilere kıyasla daha fazla yan etki profiline sahip oldukları için genellikle topikal tedavilere yeterli yanıt alınamayan durumlarda tercih edilmektedir. Sıklıkla kullanılan sistemik konvansiyonel ajanlar arasında apremilast, metotreksat, siklosporin ve asitretin yer almaktadır (11).

2.1.12.3.1 Apremilast

Apremilast, fosfodiesteraz-4 (PDE4) enzimini inhibe ederek siklik adenozin monofosfatın (cAMP) yıkımını engeller ve bu mekanizma aracılığıyla proinflamatuar sitokinlerin üretimini azaltır. Oral yolla, günde iki kez uygulanan bir tedavi ajanıdır (11). En sık karşılaşılan advers etkilerin gastrointestinal sistemle ilişkili olduğu ve mide bulantısı, ishal ile kilo kaybı şeklinde kendini gösterebildiği bildirilmektedir (76).

2.1.12.3.2 Metotreksat

Psöriazisin sistemik tedavisinde metotreksat, geçmişten günümüze kullanılan ve tedavi algoritmalarında yerini koruyan ajanlar arasında bulunmaktadır. Metotreksat; kronik plak tipi, lokalize ve generalize püstüler formlar ile eritrodermik ve artropatik psöriazis dahil olmak üzere tüm klinik alt tiplerde etkili olduğu gösterilmiş bir antimetabolittir. Yapı olarak folik aside benzerlik gösterir ve dihidrofolat redüktaz enzimini kompetitif olarak inhibe ederek hücre siklusunun S fazına özgü etkiler oluşturur. Psöriaziste genellikle haftalık ortalama başlangıç dozu 10–15 mg'dır. Klinik yanıta göre doz, 2,5 mg'lık artışlarla maksimum 25–50 mg/hafta'ya kadar yükseltilebilir. Klinik düzelme sağlandıktan sonra, 4 haftalık aralıklarla doz 2,5 mg azaltılarak idame tedavisine geçilir.

Metotreksat; karaciğer hastalığı olanlarda, alkol bağımlılarında, gebelik ve laktasyon döneminde, immünsuprese bireylerde ve böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda kontrendikedir. İlacın ciddi düzeyde kemik iliği supresyonuna yol açabileceği göz önünde bulundurularak dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, penisilin, probenesid ve sülfanamid türevi ajanlar

metotreksatın renal klirensini azaltarak plazma düzeyinde toksik birikime yol açabilir (77).

2.1.12.3.3. Siklosporin

Siklosporin, kalsinörin fosfataz enzimini inhibe ederek interlökin-2 (IL-2) sentezini azaltan ve T hücre aktivasyonunu baskılayan güçlü bir immünsüpresif ajandır. Klinik etkisi hızlı başlaması nedeniyle, özellikle kısa süreli kontrol gerektiren psöriazis alevlenmelerinde tercih edilmektedir (11).

Siklosporin kullanımına bağlı en önemli advers etkiler nefrotoksisite ve hipertansiyondur. Bu etkilerin temelinde, renal arteriyollerde meydana gelen vazokonstriksiyonun rol oynadığı düşünülmektedir (78). Ayrıca, bulantı, kusma, hirsutizm, baş ağrısı, kas ve eklem ağrıları, parestezi ve diş eti hiperplazisi gibi çeşitli yan etkiler de görülebilmektedir (79).

2.1.12.3.4. Asitretin

Asitretin, psöriazis tedavisinde oral yolla kullanılan ve A vitamini türevleri arasında yer alan bir sistemik retinoiddir. Etkisini, epidermal hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşmasını düzenleyerek gösterir (80).Tedaviye genellikle 25 mg/gün dozuyla başlanmakta olup, optimal tedavi dozu 25–50 mg/gün aralığında değişmektedir. Maksimum terapötik yanıtın elde edilmesi için genellikle 3 ila 6 aylık bir tedavi süresi gereklidir (81).

Asitretin kullanımına bağlı olarak en sık karşılaşılan yan etkiler arasında ciltte kuruluk, keilit, fotosensitivite, hiperlipidemi, kas ağrısı, hepatit, sarılık, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon ve gece görüşünde azalma yer almaktadır (82).

2.1.12.4. Biyolojik Ajan Tedavisi

Biyolojik ajanlar, canlı organizmalardan elde edilen ve genellikle glikoprotein yapısında olan tedavi moleküleridir (83). Monoklonal antikorlar, sitokinler, füzyon proteinleri ve kinaz inhibitörleri gibi farklı sınıfları kapsarlar. Psöriazis tedavisinde en sık kullanılan biyolojik ajanlar monoklonal antikorlar ve füzyon proteinleridir. Monoklonal antikorlar, belirli bir antijenik epitopa bağlanmak üzere tek bir B lenfosit klonundan üretilir ve bu nedenle yüksek özgüllüğe sahiptir. Füzyon proteinleri ise

genellikle insan immünoglobulin G'sinin kristalleşebilen bölgesi (Fc bölgesi) ile kaynaştırılmış bir peptid zincirinden oluşur (84).

Orta–şiddetli ya da stabil olmayan psöriazis olgularında, sistemik konvansiyonel tedavilere yanıt alınamaması veya bu tedavilere kontrendikasyon bulunması durumunda, biyolojik tedaviler devreye girmektedir. Bu tedavi seçenekleri arasında TNF-α inhibitörleri, IL-12/23 inhibitörleri, IL-17 ve IL-23 inhibitörleri yer almaktadır. Biyolojik ajanların olası yan etkileri arasında enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, baş ağrısı, bulantı, yorgunluk, fırsatçı enfeksiyonlar, karaciğer enzimlerinde yükselme, lipid profilinde artış ve pansitopeni sayılabilir. Bu ajanlar, aktif tüberküloz, ciddi enfeksiyon varlığı veya malignite durumlarında kesin kontrendikedir(68).

2.1.12.4.1. TNF-α İnhibitörleri

Etanersept, TNF-α'yı bağlayarak etkisiz hâle getiren bir insan TNF reseptör füzyon proteinidir. Hem çözünür formda bulunan hem de hücre membranına bağlı TNF-α moleküllerine bağlanarak biyolojik etkilerini nötralize eder (85).

Adalimumab, psöriazis tedavisinde kullanılan ilk tam insan kaynaklı IgG1 alt sınıfına ait anti-TNF-α monoklonal antikorudur. Hem çözünür hem de hücre yüzeyine bağlı TNF-α moleküllerine bağlanarak, bu sitokinlerin TNF reseptörlerine tutunmasını engeller ve böylece inflamatuar yanıtı baskılar (85).

İnfliksimab, sabit bölgesi insan, değişken bölgesi ise fare kökenli olan kimerik yapıda bir IgG1 monoklonal antikordur. Hem çözünür hem de transmembran formdaki TNF-α moleküllerine bağlanarak, bu sitokinin biyolojik aktivitesini inhibe eder (85).

Sertolizumab, insan monoklonal antikorunun Fab (antijen bağlayıcı) parçasının polietilen glikol (PEG) ile konjugasyonu sonucu elde edilen rekombinant bir anti-TNF-α ajanıdır. Doza bağlı olarak hem çözünür hem de membrana bağlı TNF-α moleküllerini inhibe ederek inflamatuar yanıtı baskılar (86).

2.1.12.4.2. IL-12 / IL-23 İnhibitörleri

Ustekinumab, IL-12 ve IL-23 sitokinlerinin ortak p40 alt birimine bağlanarak etki gösteren insan kaynaklı IgG1 sınıfında bir monoklonal antikordur. Tedavi, vücut ağırlığına göre dozlanır; 100 kg altındaki hastalarda 45 mg, 100 kg üzerindeki hastalarda ise 90 mg dozunda uygulanır. Uygulama protokolü; başlangıçta 0. ve 4.

haftalarda birer subkutan enjeksiyon, ardından her 12 haftada bir idame enjeksiyonları şeklindedir (11, 87).

2.1.12.4.3. IL-17 İnhibitörleri

Sekukinumab, interlökin-17A (IL-17A)'yı selektif olarak inhibe eden tam insan kaynaklı IgG1 sınıfında bir monoklonal antikordur. Psöriazis tedavisinde önerilen dozu, subkutan yolla uygulanan 300 mg'dır. Başlangıç protokolü kapsamında, haftada bir kez olmak üzere toplam beş doz uygulanmakta, ardından idame tedavisi aylık enjeksiyonlarla sürdürülmektedir. Her 300 mg'lık doz, 150 mg'lık iki ayrı subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır (88).

İksekizumab, IL-17A'yı selektif olarak inhibe eden tam insan kaynaklı bir IgG4 monoklonal antikorudur (11).

Brodalumab ise, IL-17A reseptörüne (IL-17RA) karşı geliştirilmiş ilk monoklonal antikor olup, IL-17 ailesinin birden fazla üyesinin etkilerini bloke etme potansiyeline sahiptir (89).

2.1.12.4.4. IL-23 İnhibitörleri:

Guselkumab, IL-23'ün p19 alt birimine selektif olarak bağlanan, hümanize bir monoklonal antikordur. Bu özgül bağlanma, IL-23'ün hedeflenmesini sağlar ve IL-12 üzerindeki etkileri dışlar. Önerilen doz rejimi; başlangıçta 0. ve 4. haftalarda 100 mg subkutan enjeksiyon, sonrasında ise her 8 haftada bir 100 mg şeklindedir (11).

Risankizumab, IL-23'ün p19 alt birimine yüksek özgüllükle bağlanan, hümanize bir monoklonal antikordur. Bu hedefleme, IL-23'ün seçici inhibisyonunu sağlayarak inflamatuar yanıtı baskılar (11).

Önerilen doz, 0. ve 4. haftalarda 150 mg subkutan enjeksiyon şeklinde başlanmakta, ardından her 12 haftada bir 150 mg'lık idame dozu ile devam edilmektedir (90).

Tildrakizumab, IL-23'ün p19 alt birimine selektif olarak bağlanan, hümanize bir monoklonal antikordur. Önerilen doz rejimi; 0. ve 4. haftalarda 100 mg subkutan uygulama ile başlanmakta, ardından her 12 haftada bir 100 mg dozunda tedaviye devam edilmektedir (11).

2.2. METEORİN BENZERİ PROTEİN

2.2.1. Meteorin Benzeri Proteinin Tarihçesi ve İsimlendirilmesi

Yeni işlevsel proteinlerin keşfedilmesine yönelik çalışmalar, ileri düzey biyoinformatik yaklaşımlar kullanılarak yürütülmekte olup bu doğrultuda METRNL (Meteorin-like) geni tanımlanmıştır (91, 92).

Meteorin'e (Metrn) yapısal benzerliği nedeniyle Metrnl, 2004 yılında Nishino ve arkadaşları tarafından homolog bir protein olarak tanımlanmıştır (93). 2012 yılında Jorgensen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, Metrnl'nin nöronal gelişimi destekleme açısından Metrn proteinine benzer özellikler taşıdığı gösterilmiştir (94). Dolayısıyla, Metrnl'nin merkezi sinir sisteminde gösterdiği nörotrofik işlevler, onu Metrn proteini ile yapısal ve fonksiyonel olarak benzer kılmıştır (94). Metrn proteini ile yapısal benzerlik göstermesi nedeniyle, bu yeni tanımlanan proteine "Meteorin-like" ifadesinden türetilen Metrnl adı verilmiştir (95).

Farklı dokularda gösterdiği işlevlere bağlı olarak literatürde Cometin, Subfatin veya Interlökin-41 (IL-41) olarak da adlandırılmaktadır (93).

2.2.2. Biyokimyasal Yapısı ve Lokalizasyonu

Metrnl geni, insan genomunda ise 17q25.3 kromozomal bölgesinde lokalize olmuştur (94). Bu protein, 936 baz çifti uzunluğunda bir açık okuma çerçevesi (ORF) tarafından kodlanan ve toplamda 311 amino asitten oluşan bir polipeptittir. Metrnl'nin, vücutta çeşitli fizyolojik süreçlerde görev alabileceği düşünülmektedir (3)

Metrnl, insan ve fare modellerinde subkutan kahverengi yağ dokusunda (KYD) yüksek düzeyde eksprese edilen bir proteindir. Bunun yanı sıra iskelet kası, testis, böbrek, karaciğer, kalp, stromal hücreler, makrofajlar, dalak ve ön, orta ve arka beyin bölgeleri dahil olmak üzere çeşitli dokularda da varlığı gösterilmiştir (95).

2.2.3. Etki Mekanizması

Adipoz dokuda yüksek düzeyde eksprese edildiği gösterilen Metrnl'nin, beyaz yağ dokusundaki farklılaşma süreci ve fizyolojik etkileri hem in vitro hem de in vivo modellerde değerlendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, 3T3-L1 preadiposit hücre hattı, Lentivirüs aracılığıyla yüksek dozda Metrnl ile 24 saat inkübe edilmiştir. Bu işlem

sonucunda preadiposit hücrelerinin adipositlere farklılaştığı saptanmıştır Aynı çalışmada, yüksek doz Metrnl uygulamasının, peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör gamma (PPAR-γ) gen ekspresyonunu anlamlı düzeyde artırdığı bildirilmiştir

Çalışmanın in vivo aşamasında ise adipositlere özgü Metrnl aşırı ekspresyonuna sahip transgenik fareler (Metrnl Tg; C57BL/6J genotipinde), 16 hafta boyunca yüksek yağlı diyet (YYD) veya normal yağlı diyet (NYD) ile beslenmiştir. Her iki diyetteki fare gruplarına 3 hafta süreyle iki farklı PPAR-γ inhibitörü olan GW9662 (8 mg/kg/gün) ve BADGE (30 mg/kg/gün) intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Yüksek yağlı diyetle beslenen Metrnl Tg farelerde, her iki inhibitörün uygulanması sonrasında Metrnl'nin insülin duyarlılaştırıcı etkisinin ortadan kalktığı gözlemlenmiştir.

Bu bulgular, Metrnl'nin PPAR-γ aracılığıyla adiposit farklılaşmasını desteklediğini ve insülin duyarlılığını artırdığını göstermektedir. Ayrıca, Metrnl'nin PPAR-γ ekspresyonunu artırarak lipid metabolizmasını düzenlediği ve inflamatuar yanıtı baskıladığı da aynı çalışma kapsamında ortaya konmuştur (96).

Metrnl'nin, JAK-STAT3 ve MEK-ERK kinaz sinyal yolakları aracılığıyla nörit uzamasını teşvik eden ve nöroblast göçünü destekleyen bir nörotrofik faktör olduğu, dorsal kök ganglionu (DRG) hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (94).

2.2.4. Fizyolojik Etkileri

Adipoz doku kaynaklı Metrnl'nin insülin duyarlılığı üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada, Metrnl yüksek doz ekspresyonuna sahip transgenik fare modelleri kullanılmış ve Metrnl'nin PPAR-γ aracılığıyla insülin duyarlılığını artırdığı, ayrıca adiposit farklılaşmasını teşvik ettiği ortaya konmuştur (96).

Metabolik hastalıklar için potansiyel terapötik bir hedef olabileceği öne sürülen Metrnl'nin, tip 2 diyabet (T2DM) hastalarında ve normal glukoz toleransına sahip bireylerdeki serum düzeyleri ile insülin direncine etkisi bir çalışmada değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, T2DM'li bireylerde serum Metrnl düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu ve insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu duruma bağlı olarak, artmış Metrnl düzeylerinin, insülin

direncine karşı gelişmiş bir kompansatuar yanıt ya da savunma mekanizması olabileceği düşünülmektedir (97).

Kronik böbrek hastalığı (KBH) bulunan bireylerde, dolaşımdaki Metrnl düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, Metrnl düzeyi ile glomerüler filtrasyon hızı (GFR) arasında anlamlı bir negatif korelasyon saptanmıştır (98).

Serum Metrnl düzeylerinin diyabetik nefropati varlığında ve böbrek fonksiyonlarıyla ters orantılı olduğu bildirilmiştir (99).

Yapılan bir çalışmada, kemik iliği makrofajlarında Metrnl ekspresyonunun çeşitli sitokinler tarafından düzenlendiği gösterilmiştir (101). Bu doğrultuda, TNF-α'nın Metrnl üretimini en güçlü şekilde indüklediği, ayrıca IL-17, IL-4, IL-1β, IL-5 ve IL-12 gibi sitokinlerin de Metrnl düzeylerinde anlamlı artışa yol açtığı bildirilmiştir. Öte yandan, IFN-γ ve TGF-β'nın Metrnl ekspresyonunu azalttığı rapor edilmiştir. Bu bulgular, Metrnl'in inflamatuar yanıt sırasında üretildiğini ve muhtemelen bu sürecin bir parçası olarak görev aldığını düşündürmektedir (100).

Sitokin benzeri bir molekül olarak görev yaptığı bildirilen Metrnl'in, sepsisli hastalarda dolaşımdaki seviyesinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır. Aynı çalışmada farelerde oluşturulan deneysel sepsis modelinde; serum, karaciğer, akciğer, böbrek ve peritoneal lavaj sıvısında Metrnl düzeylerinin kontrol grubundaki hayvanlara göre belirgin şekilde yükseldiği gösterilmiştir. Yakın tarihli başka bir çalışmada sepsis patogenezinin temelinde, Th17 ve Treg hücreleri arasındaki dengenin bozulmasının rol oynadığı bildirilmiştir. Bu bağlamda yapılan değerlendirmelerde, Metrnl eksikliği olan farelerin periferik kanlarında Th17 ve Treg hücre düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı biçimde arttığı, dolayısıyla Metrnl'in sepsiste kritik öneme sahip olan Treg/Th17 dengesinin düzenlenmesinde rol oynayabileceği ifade edilmiştir (101, 102).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

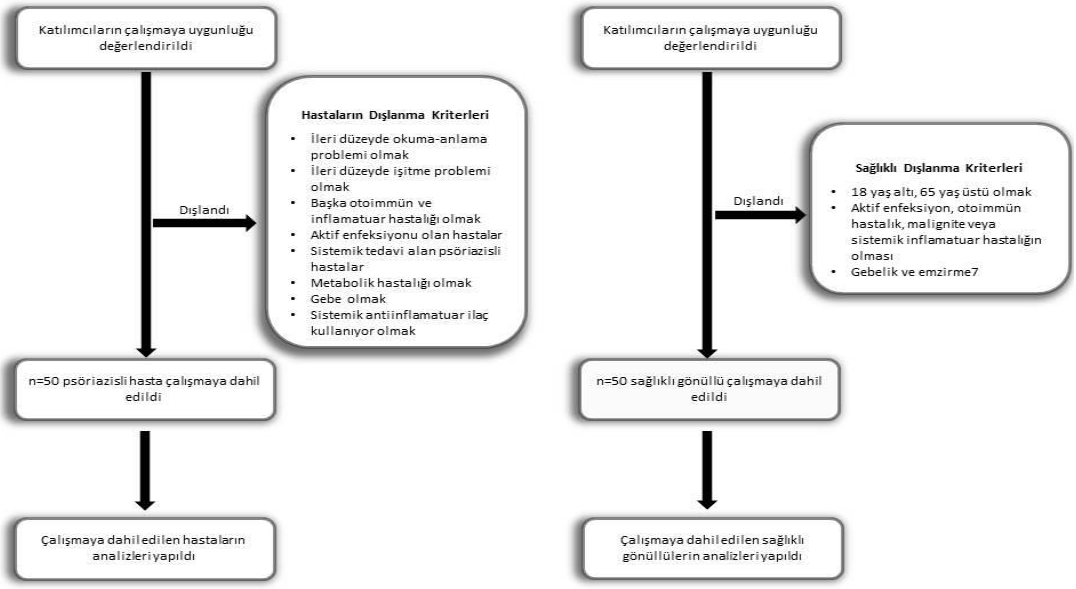
3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN BELİRLENMESİ

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniğine Mayıs 2025-Kasım 2025 tarihleri arasında başvuran psöriazis hastaları üzerinde prospektif olarak yürütülmüştür.

Araştırmaya katılan tüm bireylere çalışmanın amacı ve kapsamı hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş, çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır.

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: 2024/2-10). Araştırmanın tüm aşamaları, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamaları ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiş olup, gerekli idari izinler alınmıştır.

Çalışmaya toplam 50 psöriazis hastası ve 50 sağlıklı kontrol dâhil edilmiştir. Hasta ve kontrol grupları için aşağıdaki dahil edilme ve dışlanma kriterleri belirlenmiştir (Şekil 1). Poliklinik değerlendirmesi sırasında katılımcıların yaş, cinsiyet, psöriatik artrit varlığı, saçlı deri ve tırnak tutulumu, dermatolojik muayene bulguları, özgeçmişleri ve kullandıkları tedaviler kaydedilmiştir.



Şekil 1. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma akış diyagramı

Psöriazis Hasta Grubunun Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18-65 yaş aralığında olmak
- Psöriazis tanısı almış ve aktif hastalık bulguları bulunmak
- Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olmak

Psöriazis Hasta Grubunun Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Başka bir otoimmün veya inflamatuvar hastalığın varlığı
- Aktif enfeksiyon varlığı
- Sistemik tedavi alan psöriazis hastaları
- Metabolik hastalık varlığı
- Gebelik
- Sistemik anti-inflamatuvar ilaç kullanımı

Sağlıklı Kontrol Grubunun Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18-65 yaş aralığında olmak
- Deriyi etkileyebilecek herhangi bir inflamatuvar veya sistemik hastalığın bulunmaması
- Aktif malignite veya enfeksiyon bulunmaması
- Gebe olmamak
- Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olmak

Sağlıklı Kontrol Grubunun Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 18 yaş altı veya 40 yaş üstü olmak
- Aktif enfeksiyon, otoimmün hastalık, malignite veya sistemik inflamatuvar hastalık varlığı
- Gebe olmak

3.2. BİYOKİMYASAL VE HEMATOLOJİK ANALİZLER

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan venöz yoldan 5 cc kan örneği alınmıştır. Kan örnekleri, proteaz inhibitörü (aprotinin) içeren tüplere alınmış ve 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Çalışma kapsamında alınan venöz kan örneklerinden elde edilen serumlar yalnızca Metrnl düzeylerinin CHROMATE 4300 ELISA (Awareness Technology, Inc. , Palm City, FL U.S.A.) cihazı ile ölçümünde kullanılmış ve analiz zamanına kadar −80 °C'de saklanmıştır. ESR, prokalsitonin, CRP, ferritin, albümin ve hemogram parametreleri ise katılımcıların poliklinik

başvuruları sırasında rutin klinik değerlendirme amacıyla alınan kan örneklerinden, hastanenin merkez laboratuvarında standart analiz yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir.

3.2.1. Serum Meteorin Benzeri Protein Ölçümü

Serum Metrnl düzeyleri, ticari olarak temin edilen İnsan Metrnl ELISA kiti (Catalogue No: SL2567Hu, SunLong Biotech Co., Ltd.) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda ölçülmüştür. Analiz, Metrnl'ye özgül antikor ile önceden kaplanmış mikroplaklar kullanılarak ELISA yöntemi esas alınarak gerçekleştirilmiştir. Serum örneklerinde bulunan Metrnl'nin, mikroplak yüzeyine bağlanan özgül antikorlar ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan renk değişimi, serumdaki Metrnl varlığını göstermektedir. Ölçülen optik dansite (OD) değerlerinin, Metrnl konsantrasyonu ile doğru orantılı olduğu kabul edilmiştir.

Kullanılan ELISA kitinin analitik duyarlılığı 0.05 ng/mL olup ölçüm aralığı 0.3-20 ng/mL'dir. Kit ile birlikte sağlanan standartların konsantrasyonları sırasıyla; 18 ng/mL (Standart 1), 12 ng/mL (Standart 2), 6 ng/mL (Standart 3), 3 ng/mL (Standart 4) ve 1.5 ng/mL (Standart 5) olarak belirlenmiştir. Standartlar ve serum numuneleri, 96 kuyucuklu ELISA mikroplağına uygun şekilde pipetlenmiştir.

Analiz öncesinde kit plağının düzeni sağlandıktan sonra üretici firma tarafından önerilen deney protokolü aşağıdaki adımlar izlenerek uygulanmıştır. Öncelikle belirlenen kuyucuklara standartlar ve serum numuneleri pipetlenmiş, blank kontrol için iki kuyucuk boş bırakılmıştır. Standartlar ve numuneler çift tekrar şeklinde çalışılmıştır. Pipetleme işlemini takiben mikroplak, 37 °C'de 30 dakika süreyle inkübasyona bırakılmıştır.

İnkübasyon sonrasında kuyucuklar yıkama çözeltisi ile doldurulmuş, 30 saniye bekletildikten sonra boşaltılmış ve bu yıkama işlemi toplam beş kez tekrarlanmıştır. Blank kuyucuklar hariç olmak üzere tüm kuyucuklara 50 µL HRP-konjugat reaktif eklenmiş ve ardından mikroplak tekrar 37 °C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. İkinci inkübasyonun ardından yıkama işlemi yine beş kez tekrarlanmıştır.

Bunu takiben her bir kuyucuğa 50 µL Kromojen Çözeltisi A ve 50 µL Kromojen Çözeltisi B eklenmiş, çözeltiler hafifçe karıştırılmış ve mikroplak 37 °C'de, ışıktan korunarak 15 dakika süreyle inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi

sonunda reaksiyon, her bir kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklenerek durdurulmuştur. Reaksiyonun sonlandırılmasıyla birlikte kuyucuklardaki renk mavi renkten sarı renge dönüşmüştür.

Optik dansite ölçümleri, 450 nm dalga boyunda ve 620 nm referans filtresi kullanılarak BioTek ELx800 mikroplaka okuyucu cihazı (BioTek Instruments, Winooski, VT, ABD) ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen optik dansite değerleri kullanılarak standart eğri oluşturulmuş ve serum örneklerindeki Metrnl konsantrasyonları bu eğri üzerinden hesaplanmıştır. Absorbans değerleri standart eğrinin ölçüm aralığı dışında kalan örnekler, uygun seyreltmeler yapılarak yeniden analiz edilmiştir. Kalite kontrol kriterlerini karşılamayan mikroplaklar için ölçümler tekrarlanmıştır.

3.2.2. Sedimantasyon, Prokalsitonin, CRP, Ferritin, Albumin, Hemogram Ölçümü

CRP ve albümin düzeyleri, Beckman Coulter AU5800 otoanalizörü (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, ABD) kullanılarak ölçülmüştür. Hemogram parametreleri, EDTA'lı tüplere alınan tam kan örneklerinden Beckman Coulter DxH 800 hematoloji analizörü (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, ABD) ile belirlenmiştir. Prokalsitonin ve ferritin düzeyleri, Beckman Coulter DxI 800 immünoassay analizörü (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, ABD) kullanılarak analiz edilmiştir. Eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) ise hemogram tüpünden, Vision sedimantasyon analiz cihazında (YHLO Biotech) kızılötesi okuma teknolojisi kullanılarak ölçülmüştür.

3.3. ÖLÇÜMLER VE HESAPLAMALAR

Katılımcıların Psöriazis Alan ve Şiddet İndeksi (PASI), Psöriazis tırnak şiddet indeksi (NAPSI), Sistemik İnflamasyon Yanıt Indeksi (SIRI), Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII), CRP/albümin (CAR), Nötrofil/albümin (NAR) oranı hesaplanmıştır.

PASİ skorlamasında vücut; baş ve boyun, üst ekstremiteler, gövde ile alt ekstremiteler olmak üzere dört ayrı anatomik bölge şeklinde ele alınır ve her bölge bağımsız olarak değerlendirilir. Her anatomik alanda eritem, skuamlanma (deskuamasyon) ve infiltrasyon (endürasyon) 0–4 arasında derecelendirilir. Bu üç

parametreden elde edilen değerler, ilgili bölgedeki tutulum yüzdesine karşılık gelen alan puanı (0–6) ile çarpılarak bölgesel skor hesaplanır. Daha sonra bu skorlar, her bölge için tanımlanmış ağırlık katsayıları uygulanarak düzenlenir ve tüm bölgelerin toplamı bireyin genel PASİ skorunu oluşturur. Toplam puan 0 ile 72 arasında değişmekte olup, daha yüksek skorlar daha ağır hastalık aktivitesini ifade etmektedir (58).

NAPSI**,** psoriatik tırnak tutulumunun skorlanması amacıyla Rich ve Scher tarafından geliştirilmiştir. Bu indekse göre; tırnak matriksine ait psöriazis bulguları (pitting, lökonişi, lunulada kırmızı lekeler, tırnak plak ufalanması) ile tırnak yatağına ait psöriazis bulgularının (onikoliz, splinter hemoraji, yağ damlası görünümü, tırnak yatağı hiperkeratozu) varlığı değerlendirilmekte ve her bir tırnak için tutulum oranına göre puanlama yapılmaktadır. Buna göre, ilgili bulgunun yokluğu 0, tırnağın 1/4'ünde varlığı 1, 2/4'ünde varlığı 2, 3/4'ünde varlığı 3 ve 4/4'ünde varlığı 4 puan olarak değerlendirilmektedir. Elde edilen puanların toplamı NAPSI skoru olarak kaydedilmektedir. Her bir tırnak için hesaplanan NAPSI değerleri toplanarak total skor elde edilmekte olup, bir tırnak için skor 0-8 arasında değişebilirken, tüm tırnaklar için hesaplanan toplam skor 0-160 arasında olabilmektedir (103, 104).

SIRI ve SII indeksleri aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplanmıştır (105, 106):

SIRI=Nötrofil × Monosit / Lenfosit

SII=Nötrofil × Trombosit / Lenfosit

CAR ve NAR indeksleri aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplanmıştır (107).

CAR = CRP (mg/L) ÷ Albumin (g/L)

NAR = Nötrofil sayısı (10^9/L) ÷ Albumin (g/L)

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tez çalışmasının deneysel aşaması sonucunda elde edilen veriler, istatistiksel açıdan SPSS 21 programı kullanılarak değerlendirildi. Grafikler ise GraphPad Prism 10 programı kullanılarak yapıldı. Bütün değerler; ortalama, standart sapma (AO ± SS) ile medyan (25.-75. persantil) olarak sunuldu.Verilerin dağılımının normalliğini doğrulamak için Shapiro Wilk testi kullanıldı. Kontrol ve psöriazisli hasta grupları

arasındaki karşılaştırmalar, parametrik veriler için Unpaired t-testi ile nonparametrik veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Optimal Metrnl kesme seviyesini belirlemek ve psöriazis için duyarlılık ve özgüllüğünü saptamak amacıyla alıcı işletim karakteristik (ROC) eğrisi analizi kullanıldı. Ayrıca, Metrnl'nin psöriazis için tanısal performansını değerlendirmek amacıyla ROC eğrisi altındaki alan (AUC) kullanıldı. Metrnl seviyeleri ile sürekli faktörler arasındaki ilişkileri ölçmek için Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı.Tüm testlerde *p* değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. GRUPLARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya toplam 100 katılımcı dahil edildi. Psöriazis hasta grubunda 50, kontrol grubunda 50 birey yer aldı (Şekil 1). Kontrol grubunun yaş ortalaması 37,84 ± 12,71 yıl, psöriazis grubunun yaş ortalaması ise 42,64 ± 12,98 yıl olarak bulundu. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Cinsiyet dağılımı her iki grupta da benzerdi. Kontrol grubunda katılımcıların %46'sı kadın (n = 23), %54'ü erkek (n = 27) iken; psöriazis grubunda da kadın ve erkek oranları sırasıyla %46 (n = 23) ve %54 (n = 27) olarak saptandı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 1. Grupların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

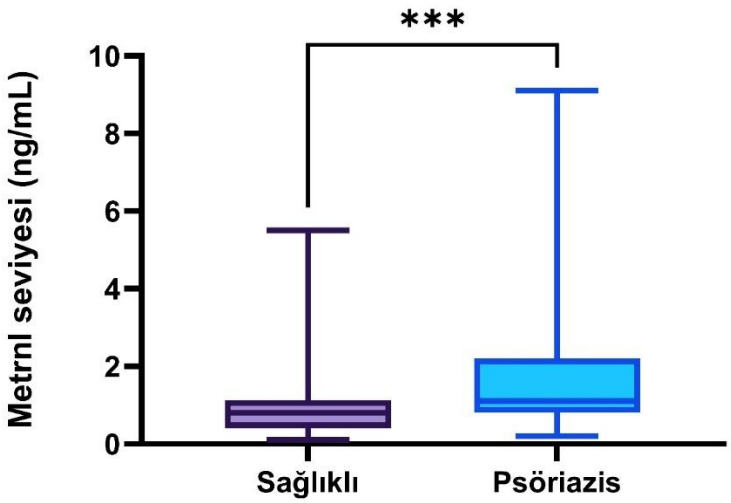
	Kontrol Grubu n=50	**Psöriazis Grubu n=50**	***p* değeri**
Yaş (ortalama ±SD)	37,84 ± 12,71	42,64 ± 12,98	>0.05*
Cinsiyet;			
Kadın (n, %)	23 (%46)	23 (%46)	>0.05#
Erkek (n, %)	27 (%54)	27 (%54)	

*: Mann Whitney U testi, #: Ki Kare Testi

4.2. GRUPLARIN METRNL DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmada serum Metrnl düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile psöriazis hasta grubu arasında karşılaştırıldı. Sağlıklı bireylerde serum Metrnl düzeyinin ortalama değeri 0,90 ± 0,81 ng/mL olarak saptanırken, psöriazis hasta grubunda bu değer 1,65 ± 1,47 ng/mL olarak bulundu.

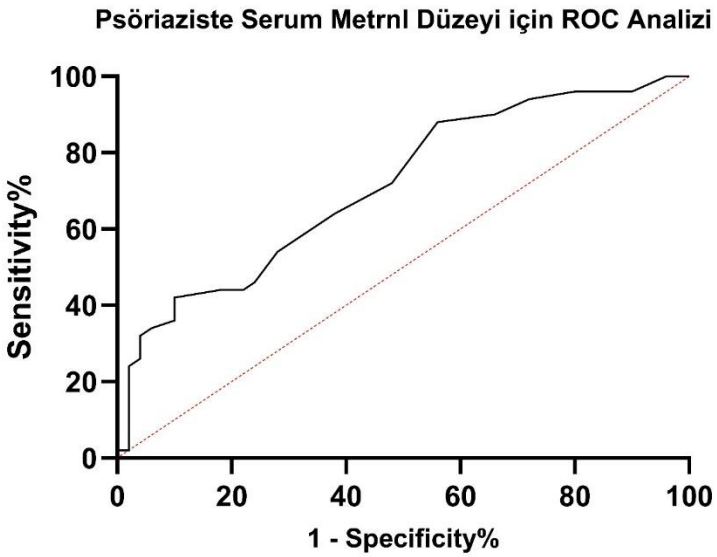
Psöriazis hasta grubunda serum Metrnl düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ($p = 0,0002$). Gruplar arasındaki bu fark Şekil 2'de görsel olarak sunulmuştur**.**



Şekil 2. Sağlıklı kontrol ve psöriazisli hasta gruplarının Metrnl düzeylerinin karşılaştırılması (Her iki grup için n=50, Ortalama değerler ± standart sapma da belirtilmiştir. Psöriazis hastaların serum Metrnl düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla 1,65 ± 1,47 ng/mL ve 0,90 ± 0,81 ng/mL, ***p≤0.001).

4.3. PSÖRİAZİSTE SERUM METRNL DÜZEYİ İÇİN ROC ANALİZİ

ROC eğrisi analizi, serum Metrnl düzeyinin psöriazis tespitindeki duyarlılığını ve özgüllüğünü araştırmak için kullanıldı. Metrnl düzeyinin 0,65 ng/ml ve üzerinde olması %88 sensitivite ve %44 spesifite ile psöriazis hastalığının varlığını öngördüğü tespit edildi (AUC:0.713, Güven aralığı: 0.613-0.812, p <0.001). Bu spesifite ve sensitivite değerlerine karşılık pozitif prediktif değer %61,1 (%95 CI: 48,9-72,4), negatif prediktif değer 78,6 (%95 CI: 59,0-72,4) olup tanı koymada tek başına yeterli olmayabileceği fakat taramalarda kullanımının uygun olacağı saptanmıştır.



Şekil 3. Serum Metrnl düzeyinin psöriazis tanısında kullanılabilirliğini değerlendiren ROC eğrisi analizi

4.4. GRUPLARIN LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Kontrol ve psöriazis grupları arasında temel hematolojik parametreler karşılaştırıldı. Beyaz küre sayısı (WBC), hemoglobin, nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (tüm parametreler için $p > 0,05$). Değerler tablo 2'de median (25.-75. Persantil) olarak sunulmuştur.

Tablo 2. Grupların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Kontrol Grubu Median (25.-75. Persantil)	Psöriazis Grubu Median (25.-75. Persantil)	*p* değeri
WBC	6.5 (5.6 - 7.3)	6.7 (5.57 - 8.52)	>0.05*
Hemoglobin	15.4 (13.38 - 16.15)	14.65 (13.48 -16.28)	>0.05*
Nötrofil	3.7 (2.96 – 4.22)	4.1 (3.3 – 5.88)	>0.05*
Lenfosit	2 (1.8 – 2.49)	1.96 (1.52 – 2.3)	>0.05#
Monosit	0.50 (0.39 – 0.59)	0.54 (0.39 – 0.67)	>0.05#
Trombosit	254 (221.5 - 292)	249 (217.3 – 291.3)	>0.05*

*: Mann Whitney U testi, #: Unpaired t testi

4.5. GRUPLARIN İNFLAMASYON PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Kontrol ve psöriazis grupları arasında sedimantasyon, CRP, albümin, ferrritin, prokalsitonin düzeyleri karşılaştırıldı. Psöriazis grubunda sedimantasyon, CRP, ferritin ve prokalsitonin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (tüm parametreler için $p < 0,0001$). Serum albümin düzeyleri ise psöriazis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0,05$). Değerler tablo 3'te median (25.-75. Persantil) olarak sunulmuştur.

Tablo 3. Grupların İnflamasyon Parametrelerinin Karşılaştırılması

İnflamasyon Parametreleri	Kontrol Grubu Median(25.-75. Persantil)	Psöriazis Grubu Median(25.-75. Persantil)	*p* değeri
Sedimantasyon	3 (2-4)	7 (3- 12.75)	<0,0001*
CRP	0.68 (0.33-1.44)	3 (1.37-5.11)	<0,0001*
Albumin	45 (44-46)	44 (42-45.25)	<0.05*
Ferritin	17 (9-25)	34 (20.50-66.25)	<0,0001*
Prokalsitonin	0.20 (0.1-0.22)	0.3 (0.2-0.4)	<0,0001*

*: Mann Whitney U testi

4.6. GRUPLARIN İNFLAMASYON İNDEKSİ DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Gruplar arasında sistemik inflamasyonun değerlendirilmesi amacıyla SII, SIRI, CRP/albumin oranı ve nötrofil/albumin oranı karşılaştırıldı. SII, SIRI, CRP/Albumin, Nötrofil/Albumin değerleri psöriazis grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekti. Değerler Değerler tablo 4'te median (25.-75. Persantil) olarak sunulmuştur.

Tablo 4. Grupların İnflamasyon İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması

İnflamasyon İndeksi	Kontrol Grubu Median(25.-75. Persantil)	Psöriazis Grubu Median(25.-75. Persantil)	*p* değeri
SII	449 (351.2-574.9)	599.7 (412.1-738.1)	<0.01*
SIRI	0.85 (0.56-1.14)	1.13 (0.86-1.73	<0.01*
CRP/Albumin	0.02 (0.01-0.02)	0.07 (0.03-0.13)	<0,0001*
Nötrofil/Albumin	0.08 (0.06-0.1)	0.1 (0.07-0.13)	<0.05*

*: Mann Whitney U testi

4.7. SERUM METRNL İLE HASTA ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN İNCELENMESİ

Psöriazis hasta grubunda serum Metrnl düzeyi ile inflamasyon parametreleri olan sedimantasyon, CRP, albümin, ferritin, prokalsitonin arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Sedimantasyon, CRP, albümin, ferritin, prokalsitonin için korelasyon katsayısı sırasıyla 0,08227, 0,01126, 0,009531, -0,2481, -0,05046 bulundu. Serum Metrnl düzeyi ile inflamasyon parametreleri istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (tüm parametreler için $p > 0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Psöriazis Hasta Grubunda Serum Metrnl Düzeyi İle İnflamasyon Parametreleri Arasında Korelasyon

İnflamasyon Parametreleri	Ortanca(25.-75. Persantil)	Korelasyon Katsayısı	*p* değeri
Sedimantasyon	7 (3- 12.75)	0,08227	>0.05*
CRP	3 (1.37-5.11)	0,01126	>0.05*
Albumin	44 (42-45.25)	-0,009531	>0.05*
Ferritin	34 (20.50-66.25)	-0,2481	>0.05*
Prokalsitonin	0.3 (0.2-0.4)	-0,05046	>0.05*

*: Spearman Korelasyon Testi

Psöriazis hasta grubunda serum Metrnl düzeyi ile inflamasyon inflamasyon indeks değerleri olan SII, SIRI, CAR, NAR arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi. SII, SIRI, CAR, NAR için korelasyon katsayısı sırasıyla 0,1965, 0,2178, -0,09851, 0,1420 bulundu. Yapılan analizlerde serum Metrnl düzeyi ile SII, SIRI, CAR, NAR değerleri arasında parametreleri istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı (Tüm parametreler için $p > 0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Psöriazis Hasta Grubunda Serum Metrnl Düzeyi İle İnflamasyon İndeksi Değerleri Arasında Korelasyon

İnflamasyon İndeksi	Ortanca(25.-75. Persantil)	Korelasyon Katsayısı	*p* değeri
SII	599.7 (412.1-738.1)	0,1965	>0.05*
SIRI	1.13 (0.86-1.73	0,2178	>0.05*
CRP/Albumin	0.7 (0.3-0.13)	-0,09851	>0.05*
Nötrofil/Albumin	0.1 (0.07-0.13)	0,1420	>0.05*

*: Spearman Korelasyon Testi

Psöriazis hasta grubunda serum Metrnl düzeyi ile hastalık şiddetini yansıtan klinik skorlar olan PASI ve NAPSI skorları arasındaki ilişki değerlendirildi. Serum Metrnl düzeyi ile PASI skoru (10,25 ± 7,69; r = −0,063), NAPSI skoru (2,26 ± 5,34; r = 0,147) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı (her iki analiz için p > 0,05) (Tablo 7).

Tablo 7. Psöriazis Hasta Grubunda Serum Metrnl Düzeyi İle Hastalık Şiddeti Belirleyici Değerleri Arasında Korelasyon

İnflamasyon İndeksi	**Ortalama ±SD**	**Korelasyon Katsayısı**	***p* değeri**
PASI	10.25 ±7.69	-0,06375	>0.05*
NAPSI	2,260±5.34	0,1471	>0.05*

*: Spearman Korelasyon Testi

5. TARTIŞMA

Psöriazis, immün aracılı ve kronik seyirli bir inflamatuvar hastalık olup immünogenetik bir altyapıya sahiptir. Hastalık; psikososyal stres, travma, enfeksiyonlar, farmakolojik ajanlar, yaşam tarzı faktörleri ve metabolik durumlar gibi çeşitli tetikleyicilerle aktive olabilmektedir (108).

Psöriazis patogenezine ilişkin güncel çalışmalar, IL-23/Th17 ekseninin hastalık gelişiminde temel bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bu immün yolak, epidermal otoantijenlerle karşılaşan miyeloid ve plazmasitoid dendritik hücrelerin (mDC ve pDC) antijenleri işleyerek bölgesel lenf nodlarına göç etmesi ve burada antijenle daha önce karşılaşmamış naif T lenfositlere sunması ile aktive olmaktadır. Antijen sunumu sonrasında naif T hücrelerinin Th17 hücrelerine farklılaşmasıyla birlikte IL-17, TNF-α ve IL-22 başta olmak üzere çeşitli proinflamatuvar sitokinler salınmaktadır. Bu sitokinler epidermal inflamasyonu artırmakta, keratinosit proliferasyonunu uyarmakta ve psöriyatik plakların oluşumuna katkıda bulunmaktadır (58). Psöriazis tedavisi; hastalığın şiddeti, yaygınlığı, klinik alt tipi ile hastanın tercihlerinin ve eşlik eden komorbiditelerin dikkate alınmasını gerektiren çok yönlü bir yaklaşım gerektirir. Tedavide temel amaç; inflamasyonu azaltmak, cilt lezyonlarını kontrol altına almak, yaşam kalitesini artırmak ve olası komplikasyonların gelişimini önlemektir (109).

Bu tez çalışmasında 50 psöriazisli, 50 sağlıklı kontrol dahil edilmiş olup gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Yaş ve cinsiyet, inflamatuvar yanıtın şiddeti, immünolojik parametreler ve sistemik inflamasyon belirteçleri üzerinde etkili olabilen temel demografik değişkenlerdir. Gruplar arasında bu değişkenler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaması, gözlenen olası farklılıkların demografik karıştırıcı faktörlerden ziyade psöriazise özgü patofizyolojik süreçlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, çalışmanın karşılaştırmalı analizlerin daha güvenilir bir zeminde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Çalışmamızda rutin hemogram parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olmasına rağmen SII ve SIRI değerlerinin psöriazis grubunda anlamlı düzeyde artmış olması, psöriaziste görülen düşük dereceli sistemik inflamasyonun tek tek hematolojik parametrelerden ziyade bu parametrelerin kombinasyonundan elde edilen inflamasyon indeksleri ile

daha duyarlı şekilde ortaya konabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, küçük değişimlerin kombine belirteçlerde daha belirgin hale gelmesi ile açıklanabilir.

Bu bulgularla paralel olarak sistemik inflamasyonun göstergesi CRPde hastalık grubunda anlamlı düzeyde yüksektir. Verilerimiz daha önceki psöriazis ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar ile uyumludur (32, 42, 49). Çalışmamızda daha önceki araştırmalardan farklı olarak ilk defa psöriazisli hastalarda serum Metrnl düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızdan elde edilen veriler, Metrnl'nin psöriazisli bireyleri sağlıklı popülasyondan ayırt etmede belirli bir duyarlılık ve özgüllük potansiyeline sahip olabileceğini ortaya koymaktadır. Ayrıca bu molekülün antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkileri göz önünde bulundurulduğunda, inflamatuvar yanıtın regülasyonuna yönelik olası bir kompansatuvar mekanizmayla artış göstermiş olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, klinik uygulamada inflamasyon biyobelirteci olarak kullanılabilirliğinin netleştirilebilmesi için prospektif ve sistematik olarak tasarlanmış deneysel çalışmalara gereksinim bulunmaktadır. SII kan sayımında elde edilen nötrofil, trombosit ve lenfosit parametrelerinin sistemik inflamasyon ve immün yanıtın bir göstergesi olarak entegre edildiği bir biyobelirteçtir. Daha önceki çalışmalarda çeşitli inflamatuar deri hastalıklarında yüksek SII ile hastalığın prognozu arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (NHANES) verileri kullanılarak gerçekleştirilen kesitsel bir çalışmada, yüksek SII ve SIRI düzeylerinin psöriazis riskini anlamlı şekilde artırdığı ve bu korelasyonun özellikle kadınlar, obez bireyler ve tip 2 diyabetli hastalarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir (110). Retrospektif kesitsel bir analizde, metabolik sendrom tanısı alan psöriazis hastalarında SII düzeylerinin Dermatoloji Yaşam Kalitesi Endeksi (DLQI) skorları ile güçlü korelasyon gösterdiği ve sistemik inflamatuvar belirteçlerin PASI ve yaşam kalitesi üzerinde bağımsız belirleyiciler olduğu rapor edilmiştir (111). Bir başka çalışmada SII'nın, püstüler psöriaziste diğer psöriazis alt türlerine göre belirgin şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (112). Ding ve arkadaşları, SII değerinin atopik dermatit riskinin yüksekliğiyle pozitif olarak ilişkili olduğunu göstermiş ve özellikle VKİ≤30 olan yetişkin zayıf kişilerde biyobelirteç olarak SII'nın duyarlılığının arttığını öne sürmüşlerdir (113). Ayrıca Yang ve arkadaşları, SII psöriazis hastalığı olan hastalarda belirgin şekilde yüksek olarak

saptanmıştır (114). Zhao ve arkadaşlar çalışmalarında SII ne kadar yüksekse psöriazis hastalığının görülme olasılığının da o kadar yüksek olduğunu göstermiştir (111). Keleşoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 106 PsA hastası ve 103 yaş ve cinsiyete eşleştirilmiş sağlıklı birey toplanmış ve remisyondaki veya düşük hastalık aktivitesine sahip hastalarla karşılaştırıldığında, orta ila şiddetli hastalığı olan PsA hastalarında SII düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (115). Yorulmaz ve arkadaşlarının 171 psöriazis tanılı hasta ve 171 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada SII, orta/şiddetli psöriazis olan hastalarda hafif psöriazis hastalığı olan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti. Ayrıca Yorulmaz ve ark. SII ile PASI arasında pozitif korelasyon saptamıştır (116). SII, çeşitli cilt hastalıklarında pratik bir sistemik inflamasyon belirteci gibi görünmektedir. Mevcut literatür verileri göz önüne alındığında çalışmamızda SII'nin psöriazis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmesi literatür ile uyumludur.

Yorulmaz ve arkadaşlarının 342 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, SII artritli psöriazis hastalarında artritsiz hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (116). Çalışmamızda, sistemik tedavi kullanmaları nedeniyle psöriatik artritli hastalar çalışma kapsamına dahil edilmemiş olup, bu nedenle söz konusu hasta grubu ile karşılaştırma yapılamamıştır.

SIRI, vücudun kronik inflamatuvar durumunun güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilir. SIRI, kanser, hipertansiyon ve cilt hastalıklarının prognozunu tahmin edebilmesinde kullanılabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, SIRI'yi başta psöriazis ve dermatit olmak üzere çeşitli enflamatuar cilt rahatsızlıklarıyla ilişkilendirmektedir. Bu hastalıkların risk değerlendirmesi, prognozu ve tedavilerinin takibinde kullanılabilir bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür (110). Tamer ve ark. SIRI'nın psöriazis şiddet indeksleriyle ilişkili olduğunu ve psoriatik artrit ile birlikte görülen metabolik ve kardiyovasküler hastalıkları gösterebileceğini öne sürmektedir (117). Yang ve arkadaşlarının çalışmasında SIRI psöriazis olan hastalarda belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. 118 Alopesi areata hastası ve 122 sağlıklı kontrol arasında SIRI ve CAR değerleri açısından anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır (118). Bu durum SII ve SIRI'nın daha çok inflamatuvar cilt hastalıkları ile işkili olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda daha önceki çalışmaları destekler nitelikte olup

SIRI psöriazis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (114).

CAR sistemik inflamasyonu durumunu yansıtmakla beraber tanısal test olarak tek başına CRP veya albüminden daha iyi bir biyobelirteç görevi görür. Kardiyovasküler hastalıklar gibi inflamatuvar süreçlerde prognostik öneme sahiptir (119). Kamal ve ark, Behçet hastalarında yaptıkları çalışmada CAR değerini, Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek olarak tespit etmişlerdir. (120). Bir başka çalışmada ise CAR değeri, psoriazis vulgarisli hastaların serumunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (121). Rosacea hastalığı ve akne vulgaris vakalarının CAR düzeyi ile hastalık şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (122).

Feng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, inflamatuvar bir hastalık olan ülseratif kolit (ÜK) hastalarında CAR değeri sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır. Ayrıca CAR düzeylerinin aktifÜK hastalarında inaktif vakalara göre anlamlı derecede artmış olduğu görülmüştür (123). Duran ve arkadaşlarının, 160 psöriatrik artrit hastası ile yapmış oldukları çalışmada hastalık aktivitesi skorlarının CAR ile anlamlı derecede yüksek korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu çalışmaları destekler nitelikte psöriazis hastalarında CAR değeri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (119).

Şiddetli inflamasyon varlığında prognozu tahmin etmede bir biyobelirteç olarak NAR'ın önemi son yıllarda sıklıkla tartışılmaktadır (124). Kamal ve arkadaşlarının Behçet hastalarında yapmış oldukları çalışmada NAR Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek olduğu saptanmıştır(120). Ayrıca daha önceki çalışmalar deri hastalıklarından bağımsız olarak romatoid artrit ve Crohn hastalığı gibi kronik inflamatuar ve otoimmün rahatsızlıkların varlığın da NAR düzeyinin kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir (125). Çalışmamız kendisinden önce yapılan inflamatuvar hastalıklarda artan NAR değerini destekleyen veriler sunmaktadır. Psöriazis hastalarında NAR değeri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Metrnl, subfatin veya cometin olarak da bilinen, metabolik homeostaz ve immün yanıtların düzenlenmesinde rol oynayan sekrete edilen bir proteindir ve adipokin/myokin olarak sınıflandırılmaktadır. Metrnl, bağışıklık sisteminin

inflamatuar yanıtında ve modülasyonunda rol alır. Bu protein öncelikle yağ hücreleri ve aktive olmuş makrofajlar tarafından salgılanır ve mukozal bariyer dokularında, yağ dokularında, ciltte ve kaslarda yüksek oranda eksprese edilir (3, 126, 127).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar Metrnl'nin hücresel bağışıklıkta düzenleyici ve anti-inflamatuvar rollerine odaklanmıştır. Metrnl'nin çeşitli kardiyometabolik bozukluklarda potansiyel olarak koruyucu etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir (3). MAFLD üzerine yapılan bir çalışmada Liu ve arkadaşları, serum Metrnl düzeyleri ile hastalık arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Araştırma, toplam 372 katılımcı üzerinde gerçekleştirilmiş olup, bunların 176'sı MAFLD tanısı almış yetişkin bireylerden, 176'sı ise sağlıklı kontrol grubundan oluşmaktadır. Çalışmada hasta ve kontrol grupları; VKİ, yaş ve cinsiyet değişkenleri açısından eşleştirilerek potansiyel karıştırıcı faktörlerin etkisi minimize edilmeye çalışılmıştır. Serum Metrnl düzeylerinin MAFLD'li bireylerde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir. Bu sonuç, Metrnl'nin MAFLD patogenezinde potansiyel olarak koruyucu bir rol üstlenebileceğini düşündürmektedir (128). Ayrıca Tip 2 diyabet ile Mertnl düzeyleri ve kardiyometabolik risk göstergeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen Chung ve arkadaşları toplam 800 katılımcının dahil edildiği geniş ölçekli bir çalışma gerçekleştirmiştir. Araştırma kapsamına 400 tip 2 diyabet tanılı hasta ile 400 diyabeti olmayan birey alınmıştır. Çalışmada katılımcıların serum Metrnl düzeyleri ölçülmüş; elde edilen değerler antropometrik parametreler, yaşam tarzı özellikleri, vücut kompozisyon ölçümleri ve çeşitli biyokimyasal laboratuvar bulguları ile karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Sonuçlar, serum Metrnl konsantrasyonunun diyabetli bireylerde diyabeti olmayan kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca Metrnl düzeylerinin açlık plazma glukozu, kan basıncı değerleri, lipid profili parametreleri ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ile anlamlı ilişkiler gösterdiği belirlenmiştir (129). Atopik dermatit patogenezinde Metrnl'nin rolünü araştıran Huang ve arkadaşlarının çalışmasında, hem klinik örnekler hem de deneysel hayvan modeli birlikte değerlendirilmiştir. Araştırmada, atopik dermatit tanısı alan bireylerin lezyonel deri dokularında ve serum örneklerinde metrnl düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Deneysel aşamada, atopik dermatit benzeri deri inflamasyonu oluşturmak amacıyla

farelere tekrarlayan MC903 uygulaması yapılmıştır. Bu modelde de serum metrnl düzeylerinin arttığı gözlenmiş olup, elde edilen veriler insan bulgularıyla paralellik göstermiştir. Bununla birlikte, rekombinant fare metrnl proteininin uygulanmasının deri lezyonlarının şiddetini azalttığı; buna karşılık metrnl sinyal yolunun inhibisyonunun inflamatuvar bulguları ağırlaştırdığı rapor edilmiştir. Metrnl'nin, β-katenin sinyal yolunu düzenlemek aracılığıyla inflamatuvar gen ekspresyonunu baskılayarak AD patogenezinde yer alan alerjik inflamatuvar sürecin azalmasına katkı sağlayabileceği öne sürülmüştür (130).

Metrnl, cilt bariyer dokularında (deri, mukoza) yüksek düzeyde bulunur. Ayrıca fibroblastlarda, keratinositlerde ve aktive edilmiş makrofajlarda inflamatuar sitokinler tarafından indüklenir (131).Bu durum Metrnl'nin çeşitli deri ve zührevi hastalıklarda da incelenmesine neden olmuştur. Tanaka ve ark., kronik kaşıntı ve cilt likenifikasyonu ile ilişkili otozomal dominant bir hastalık olan Ailevi Primer Lokalize Kütanöz Amiloidoz'da Metrnl ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir (132). 60 bazal hücreli karsinom (BCC), 60 skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve 60 kontrol grubundan oluşan bir vaka-kontrol çalışması BCC'de, SCC ve kontrol gruplarına göre daha yüksek Metrnl immünoreaktivitesi; SCC'de normal cilde göre daha yüksek Metrnl düzeyleri tespit edilmiştir. Bu nedenle Metrnl, BCC ve SCC'yi birbirinden ve normal deriden ayırt etmeye yardımcı olacak bir tanısal biyobelirteç olarak önerilmiştir (133). İnflamatuar deri hastalıklarında Metrnl'nin düzeylerinin arttığı rapor edilmesi, spesifik tanı ve klinik etkileri henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamış olsa da, Metrnl'nin derinin immün yanıtlarında rol oynadığını öne sürmektedir (3). Farelerde cilt yara modelinde yapılan bir çalışma Metrnl eksikliğinin, AKT/eNOS sinyallemesini ve anjiyogenezi inhibe ederek deri yara iyileşmesini geciktirdiğini öne sürmektedir (134). Literatürde inflamatuvarderi hastalıklarında Metrnl ekspresyonunun artmış olduğunun gösterilmesi, çalışmamızda psöriazisli hastalarda serum Metrnl düzeylerinin anlamlı derecede yüksek bulunmasıyla uyumludur. Çalışmamızda psöriazisli hastalarda Metrnl düzeylerinin artmış bulunması, bu molekülün antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkileri dikkate alındığında, inflamatuvar yanıtın regülasyonuna yönelik olası bir kompansatuvar mekanizmayı düşündürmektedir. Elde edilen bulgular mevcut literatür verileriyle birlikte değerlendirildiğinde, psöriaziste Metrnl'nin tarama amacıyla kullanılabilecek

bir biyobelirteç ve potansiyel bir terapötik hedef olarak rolünün, sistematik ve mekanistik temelli, geniş örneklemli klinik ve deneysel çalışmalarla daha kapsamlı biçimde aydınlatılması gerektiğini düşündürmektedir.

Metrnl'nin inflamatuvar ve immünomodülatör özellikleri yalnızca dermatolojik hastalıklarla sınırlı olmayıp, çeşitli sistemik otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda da araştırılmış ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi ortaya konulmuştur. Zhang ve arkadaşlarının inflamatuar bir hastalık olan romatoid artritli hastalarda Metrnl patogenezdeki önemi açıklamak için çalışma yapmışlardır. Bu çalışma 159 Romatoid artrit hastası, 28 osteoartrit hastası ve 50 sağlıklı kontrol olmak üzere 237 kişi ile yapılmıştır. Çalışmada RA hastalarında Metrnl düzeyleri, osteoartrit hastalarına ve kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada RA grubunda, serum Metrnl düzeyleri DAS28 , RF ve CRP düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir(135). Li ve arkadaşları 150 ankilozan spondilit (AS) hastası, 20 PsA hastası ve 105 sağlıklı kontrol olmak üzere 275 katılımcı dahil ederek yaptıkları çalışmada AS-Aktif ve PsA hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek Metrnl seviyeleri gösterdi. Korelasyon analizleri, Metrnl seviyelerinin inflamatuvar bağışıklık belirteçleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve bunun hastalık aktivitesiyle ilişkisini gösterdiğini ortaya koymuştur (136). Gong ve ark. otoimmun bir hastalık olan Graves hastalığı ve sağlık kontrol ile yaptıkları çalışmada Metrnl düzeyini incelemişlerdir. 49 Graves hastası ve 47 sağlık kontrol dahil edildiği çalışmada Graves hastaların da Mernl düzeyi sağlıklı kontrole göre anlamlı olarak düşük tespit edildi (137). Freedman ve arkadaşlarının çalışmasında, 18 diffüz sistemik skleroz (SSc) hastası ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 18 sağlıklı kontrolün serum Metrnl düzeyleri karşılaştırılmış ve SSc hastalarında Metrnl düzeylerinin anlamlı derecede düşük olması nedeniyle antifibrotik bir sitokin olabileceği öne sürüldü (138). Psöriazis ile Metrnl arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalara bakıldığında Psöriazis, PsA ile genetik olarak bağlantılıdır ve hastaların üçte birinde PsA gelişir (139). Bridgewood ve ark. tarafından yapılan araştırma Metrnl'nin hem psöriatik artritli hem de romatoid artritli hastaların sinovyumunda ve sinovyal sıvıda yükseldiğini göstermiştir (140).

Tu ve arkadaşlarının çalışmasında psöriazis hastaları HDL düzeylerine göre üç gruba ayrılmıştır: düşük HDL'li psöriazis hastaları (PS), normal HDL'li psöriazis

hastaları (PN) ve sağlıklı kontroller (NN). RNA-sekans analizine 5 PS, 4 PN ve 3 NN kan örneği ile her gruptan 3'er epidermal doku örneği dahil edilmiştir. Bu çalışmada, HDL düzeyi düşük olan psöriazis hastalarından oluşan PS grubunda PASI skorlarının anlamlı biçimde daha yüksek olduğu ve buna paralel olarak Metrnl ekspresyonunun diğer gruplara kıyasla belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır (141). Yapılan çalışmada, HDL düzeylerindeki değişimlerin immün yanıtı etkileyerek psöriazisin klinik şiddetini modüle edebileceği gösterilmiştir. Ayrıca düşük HDL düzeyine sahip hastalarda serum Metrnl konsantrasyonlarının diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Düşük HDL düzeyine sahip grupta Metrnl konsantrasyonlarının diğer gruplara göre daha düşük saptanması, bu molekülün antiinflamatuvar ve immünomodülatör özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, bizim çalışmamızda psöriazis hastalarındagözlenen Metrnl artışının inflamatuvar yanıtı dengelemeye yönelik kompansatuvar bir mekanizma olabileceği yönündeki hipotezimizi desteklemektedir.

Metrnl, cilt ve mukoza zarlarında yüksek oranda eksprese edilir ve hem doğuştan hem de edinilmiş bağışıklıkta önemli bir rol oynar. Ushach ve arkadaşları, insan deri hastalıklarında Metrnl ekspresyonunu incelemeyi amaçlamışlardır. Bu kapsamda psöriazis, atopik dermatit (AD), BCC, skleroderma, aktinik keratoz ve diğer çeşitli dermatolojik hastalıklara sahip bireylerden elde edilen normal veya lezyonlu deri biyopsilerinden cDNA hazırlanmış ve bu örneklerde Metrnl mRNA düzeyleri qPCR ile analiz edilmiştir. Ushach ve arkadaşları yaptıkları çalışmada psöriazis, prurigo nodularis, aktinik keratoz ve atopik dermatit gibi inflamatuar cilt hastalıklarında yüksek oranda cilt lezyonlarında Metrnl ekspirasyonun aşırı düzeyde olduğunu ve bu durumun inflamasyonla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (142). Ancak deride seviyesinin incelenmesi klinik pratikte zorlayıcı ve kısıtlayıcıdır. Psöriazis ve Metrnl arasındaki bu ilk bilgilere rağmen literatürde psöriazisi hastaların serumlarında Metrnl düzeyi araştıran çalışma bulumamaktadır. Bizim çalışmamızda ilk kez psöriazisli hastaların serumlarında Metrnl düzeyi incelenmiş ve sağlıklı kontrollere oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bilgiler Metrnl'nin psöriaziste tarama veya destekleyici bir biyobelirteç olma potansiyeline sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın güçlü yönlerinden biri, bildiğimiz kadarıyla psöriazis hastalarında serum Metrnl düzeylerini değerlendiren tek çalışma olmasıdır. Çalışmanın prospektif tasarıma sahip olması, verilerin sistematik ve standart bir şekilde toplanmasına olanak sağlamıştır. Ayrıca Metrnl düzeylerinin yanı sıra ESR, CRP, prokalsitonin, ferritin, SII, SIRI, CAR ve NAR gibi çok sayıda inflamatuvar parametrenin birlikte değerlendirilmesi, psöriaziste inflamatuvar sürecin daha kapsamlı bir şekilde analiz edilmesine katkı sağlamıştır.

Çalışmanın kısıtlılıkları arasında, öncelikle araştırmanın tek merkezde ve sınırlı örneklem büyüklüğü ile gerçekleştirilmiş olması yer almaktadır. Bu durum, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini kısıtlayabilir. Ayrıca psöriazis hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası Metrnl düzeylerinin değerlendirilmemiş olması, bu biyobelirtecin hastalık takibindeki potansiyel rolünün ortaya konulmasını sınırlamaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında daha önce çeşitli cilt ve otoimmün hastalıklarda bir inflamatuvar biyobelirteç olarak araştırılmış Metrnl'in serum düzeyleri bildiğimiz kadarıyla ilk defa psöriazisli hastalarda incelenmiştir. Sağlıklı ve psöriazisli gruplar arasında yaş, cinsiyet ve rutin hemogram parametleri arasında istatiksel açından anlamlı fark bulunmamış homojen çalışma grupları elde edilmeye çalışılmıştır. Sistemik inflamasyonun göstergesi olan SII, SIRI, CAR ve NAR indeksleri psöriazis grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, psöriazisin yalnızca kutanöz bir hastalık değil, sistemik inflamasyonla ilişkili bir durum olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır.

Çalışmamız, önceki araştırmalardan farklı olarak psöriazisli hastalarda serum Metrnl düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. İnflamatuvar deri hastalıklarında Metrnl'nin doku düzeyinde artmış ekspresyon gösterdiğine ilişkin literatür bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde, bu artışın psöriazisin sistemik inflamatuvar yönüyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. ROC analizinde elde edilen orta düzey ayırt edici güç, Metrnl'nin tek başına tanısal bir test olmaktan ziyade, sistemik inflamasyonu yansıtan diğer biyokimyasal parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde tarama veya destekleyici bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, serum Metrnl düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olması, bu molekülün klinik aktivite göstergesinden çok inflamatuvar yanıtın eşlikçi bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir. Bu ilişkinin daha net ortaya konulabilmesi için daha geniş kapsamlı klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Gurer MA, Adisen E. Psoriasis, introduction, general information, epidemiology/Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji. Archives of the Turkish Dermatology and Venerology. 2008:15-8.

2. Solak B, Kara R. Assessing systemic inflammatory markers in psoriasis: A retrospective study. Tropical medicine & international health : TM & IH. 2024;29(11):971-8.

3. Li Z, Gao Z, Sun T, Zhang S, Yang S, Zheng M, et al. Meteorin-like/Metrnl, a novel secreted protein implicated in inflammation, immunology, and metabolism: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. Front Immunol. 2023;14:1098570.

4. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick's dermatology in general medicine: McGraw-Hill New York; 2008.

5. Braun-Falco O, HH PGW. Burgdorf WHC Dermatology. Second completely revısed editıon Sprınger-Verlag Berlin Heıdelberg. 2000:18.785-8.

6. Holubar K. Psoriasis and parapsoriasis: since 200 and 100 years, respectively. Wiley Online Library; 2003. p. 126-7.

7. Armstrong AW, Mehta MD, Schupp CW, Gondo GC, Bell SJ, Griffiths CEM. Psoriasis Prevalence in Adults in the United States. JAMA dermatology. 2021;157(8):940-6.

8. Augustin M, Glaeske G, Radtke M, Christophers E, Reich K, Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. British Journal of Dermatology. 2010;162(3):633-6.

9. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Kremers HM. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. Journal of the American Academy of Dermatology. 2009;60(3):394-401.

10. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. Journal of Investigative Dermatology. 2013;133(2):377-85.

11. Schadler ED, Ortel B, Mehlis SL. Biologics for the primary care physician: Review and treatment of psoriasis. Disease-a-Month. 2019;65(3):51-90.

12. Joshi R. Immunopathogenesis of psoriasis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2004;70(1):10-2.

13. Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. Molecular immunology. 2015;64(2):313-23.

14. Gupta R, Debbaneh M, Liao W. Genetic epidemiology of psoriasis. Curr Dermatol Rep 2014; 3 (1): 61-78.

15. Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology e-book: Elsevier Health Sciences; 2012.

16. Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Petersen H, Sigurdsson MI, et al. HLA-Cw6 homozygosity in plaque psoriasis is associated with streptococcal throat infections and pronounced improvement after tonsillectomy: A prospective case series. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016;75(5):889-96.

17. Lee EB, Wu KK, Lee MP, Bhutani T, Wu JJ. Psoriasis risk factors and triggers. Cutis. 2018;102(5S):18-20.

18. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei X-Y, Fraitag S, et al. Interleukin-36–receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. New England Journal of Medicine. 2011;365(7):620-8.

19. Tagami H. Triggering factors. Clinics in dermatology. 1997;15(5):677-85.

20. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Fortina AB, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case–control study. Journal of Investigative Dermatology. 2005;125(1):61-7.

21. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. The Lancet. 2000;356(9227):385-90.

22. Krueger GG, Papp KA, Stough DB, Loven KH, Gulliver WP, Ellis CN, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2002;47(6):821-33.

23. Norrlind R. The significance of infections in the origination of psoriasis. Scandinavian Journal of Rheumatology. 1972;1(1):135-44.

24. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. Clinics in Dermatology. 2007;25(6):606-15.

25. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. Psoriasis: Targets and Therapy. 2017:87-94.

26. Roman, II, Constantin AM, Marina ME, Orasan RI. The role of hormones in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. Clujul Medical (1957). 2016;89(1):11-8.

27. Basavaraj KH, Navya MA, Rashmi R. Stress and quality of life in psoriasis: an update. International Journal of Dermatology. 2011;50(7):783-92.

28. Özdemir M, Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2012.

29. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current developments in the immunology of psoriasis. The Yale journal of biology and medicine. 2020;93(1):97.

30. Lowes M. Suá rez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of Psoriasis. Annu Rev Immunol. 2014;32:227-55.

31. Lao J, Xie Z, Qin Q, Qin R, Li S, Yuan Y. Serum LL-37 and inflammatory cytokines levels in psoriasis. Immunity, Inflammation and Disease. 2023;11(3):e802.

32. Takahashi T, Yamasaki K. Psoriasis and antimicrobial peptides. International journal of molecular sciences. 2020;21(18):6791.

33. Hu P, Wang M, Gao H, Zheng A, Li J, Mu D, et al. The role of helper T cells in psoriasis. Frontiers in immunology. 2021;12:788940.

34. Blauvelt A, Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. Clinical reviews in allergy & immunology. 2018;55(3):379-90.

35. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. Clinical Medicine. 2021;21(3):170-3.

36. Owen CM, Chalmers R, O'Sullivan T, Griffiths CE, Group CS. Antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 1996;2016(1).

37. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, Chalmers RJ, Chimenti S, Krueger GG, et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. The British journal of dermatology. 2007;156(2):258-62.

38. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. Clinics in dermatology. 2007;25(6):510-8.

39. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2018;32(10):1645-51.

40. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo BF, Jr., et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol. 2010;62(4):655-62.

41. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, Brodsky M, Atanelov Z, Farahnik B, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. Psoriasis (Auckland, NZ). 2016;6:93-104.

42. Micali G, Verzì AE, Giuffrida G, Panebianco E, Musumeci ML, Lacarrubba F. Inverse Psoriasis: From Diagnosis to Current Treatment Options. Clinical, cosmetic and investigational dermatology. 2019;12:953-9.

43. Dopytalska K, Sobolewski P, Błaszczak A, Szymańska E, Walecka I. Psoriasis in special localizations. Reumatologia. 2018;56(6):392-8.

44. Papp K, Berth-Jones J, Kragballe K, Wozel G, de la Brassinne M. Scalp psoriasis: a review of current topical treatment options. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2007;21(9):1151-60.

45. Ventura A, Mazzeo M, Gaziano R, Galluzzo M, Bianchi L, Campione E. New insight into the pathogenesis of nail psoriasis and overview of treatment strategies. Drug design, development and therapy. 2017;11:2527-35.

46. Ji C, Wang H, Bao C, Zhang L, Ruan S, Zhang J, et al. Challenge of Nail Psoriasis: An Update Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2021;61(3):377-402.

47. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. J Am Acad Dermatol. 2019;80(1):251-65.e19.

48. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. Autoimmunity reviews. 2014;13(4-5):490-5.

49. Oliveira MdFSPd, Rocha BdO, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. Anais brasileiros de dermatologia. 2015;90(1):9-20.

50. HR E. Psöriatik artritin klinik özellikleri. Turkish J Rheum. 2000;15(1):31-8.

51. Ellinghaus D, Ellinghaus E, Nair RP, Stuart PE, Esko T, Metspalu A, et al. Combined analysis of genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci. The American Journal of Human Genetics. 2012;90(4):636-47.

52. Singh S, Young P, Armstrong AW. An update on psoriasis and metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. PLoS One. 2017;12(7):e0181039.

53. Alajroush WA, Alrshid AI, Alajlan AH, Alsalamah YB, Alhumaidan MI, Alhoumedan AI, et al. Psoriasis and Metabolic Disorders: A Comprehensive Meta-Analysis of Million Adults Worldwide. Cureus. 2024;16(1):e52099.

54. Akpinar U, Gur Aksoy G, Hayran Y, Firat Oguz E, Yalcın B. Serum levels of survivin in patients with psoriasis and their relation to disease characteristics. Journal of cosmetic dermatology. 2022;21(4):1721-6.

55. Brandon A, Mufti A, Gary Sibbald R. Diagnosis and Management of Cutaneous Psoriasis: A Review. Adv Skin Wound Care. 2019;32(2):58-69.

56. Balato N, Di Costanzo L, Balato A. Differential diagnosis of psoriasis. The Journal of rheumatology Supplement. 2009;83:24-5.

57. Krueger J, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. Annals of the rheumatic diseases. 2005;64(suppl 2):ii30-ii6.

58. Alpsoy E, Ergun T, Şendur N. Tüm yönleriyle psoriasis. TÜRK DERMA Galenos Yayınevi. 2020:631-49.

59. Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Palmoplantar lesions in psoriasis: a study of 3065 patients. Acta dermato-venereologica. 2002;82(3):192-5.

60. Armstrong AW, Blauvelt A, Callis Duffin K, Huang YH, Savage LJ, Guo L, et al. Psoriasis. Nature reviews Disease primers. 2025;11(1):45.

61. DUMAN D. Psoriaziste Topikal Tedaviler. Turkiye Klinikleri Dermatology-Special Topics. 2008;1(3):55-62.

62. Fogh K, Kragballe K. New vitamin D analogs in psoriasis. Current drug targets Inflammation and allergy. 2004;3(2):199-204.

63. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. Journal of the American Academy of Dermatology. 2001;45(4):487-502.

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

65. Wang C, Lin A. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in psoriasis. Journal of cutaneous medicine and surgery. 2014;18(1):8-14.

66. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. British Journal of Dermatology. 2005;152(5):861-7.

67. Yayli S. Topikal Tedavi. Türkderm: Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi= Turkderm: Turkish Archives of Dermatology and Venereology. 2016;50:9.

68. Adışen E, Akyol M, Alper S, Atakan N, Borlu M, Başkan E. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021. İstanbul Türkiye2021.

69. Jacobi A, Mayer A, Augustin M. Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review. Dermatology and therapy. 2015;5(1):1-18.

70. Torsekar R, Gautam MM. Topical therapies in psoriasis. Indian dermatology online journal. 2017;8(4):235-45.

71. Handa S. Newer trends in the management of psoriasis at difficult to treat locations: scalp, palmoplantar disease and nails. Indian journal of dermatology, venereology and leprology. 2010;76:634.

72. Lebwohl M, Ting P, Koo J. Psoriasis treatment: traditional therapy. Annals of the rheumatic diseases. 2005;64:ii83-ii6.

73. Akyol M, Alper S, Atakan N, Bülbül Başkan E, Gürer MA, Koç E, et al. Türkiye psoriasis tedavi kılavuzu-2016. 2016.

74. Richard EG, Hönigsmann H. Phototherapy, psoriasis, and the age of biologics. Photodermatology, photoimmunology & photomedicine. 2014;30(1):3-7.

75. Mehta D, Lim HW. Ultraviolet B phototherapy for psoriasis: review of practical guidelines. American journal of clinical dermatology. 2016;17(2):125-33.

76. Griffiths C, Armstrong A, Gudjonsson J. Barker JNWN. Psoriasis. Lancet (London, England). 2021;397(10281):1301-15.

77. Özarmağan G, Babuna G. Psoriaziste klasik sistemik tedaviler ve hasta seçimi. Turkiye Klinikleri Dermatology-Special Topics. 2008;1(3):68-76.

78. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L. Cyclosporin-induced hypertension: incidence, pathogenesis and management. Drug Safety. 1999; 20(5):437-49.

79. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, Koo J, Krueger G, Linden K, et al. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. Journal of the American Academy of Dermatology. 1998;39(3):464-75.

80. Pilkington T, Brogden RN. Acitretin: a review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs. 1992;43(4):597-627.

81. Ling MR. Acitretin: optimal dosing strategies. Journal of the American Academy of Dermatology. 1999;41(3):S13-S7.

82. Ladizinski B, Lee KC, Wilmer E, Alavi A, Mistry N, Sibbald RG. A review of the clinical variants and the management of psoriasis. Advances in skin & wound care. 2013;26(6):271-84.

83. Patel PK, King CR, Feldman SR. Biologics and biosimilars. Journal of Dermatological Treatment. 2015;26(4):299-302.

84. Chipps BE, Peters SP. Biologic Therapies of Immunologic Diseases, An Issue of Immunology and Allergy Clinics of North America. 2017.

85. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2011;9:S1-S104.

86. Campanati A, Benfaremo D, Luchetti M, Ganzetti G, Gabrielli A, Offidani A. Certolizumab pegol for the treatment of psoriasis. Expert opinion on biological therapy. 2017;17(3):387-94.

87. Tausend W, Downing C, Tyring S. Systematic review of interleukin-12, interleukin-17, and interleukin-23 pathway inhibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. 2014;18(3):156-69.

88. Abrouk M, Gandy J, Nakamura M, Lee K, Brodsky M, Singh R, et al. Secukinumab in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: a review of the literature. Skin therapy letter. 2017;22(4):1-6.

89. Puig L. Brodalumab: the first anti-IL-17 receptor agent for psoriasis. Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998). 2017;53(5):283-97.

90. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, et al. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. JAMA dermatology. 2020;156(3):258-69.

91. Ramialison M, Bajoghli B, Aghaallaei N, Ettwiller L, Gaudan S, Wittbrodt B, et al. Rapid identification of PAX2/5/8 direct downstream targets in the otic vesicle by combinatorial use of bioinformatics tools. Genome Biology. 2008; 9(10):R145.

92. Chung J, Kubota H, Ozaki Y-i, Uda S, Kuroda S. Timing-dependent actions of NGF required for cell differentiation. PloS one. 2010;5(2):e9011.

93. Nishino J, Yamashita K, Hashiguchi H, Fujii H, Shimazaki T, Hamada H. Meteorin: a secreted protein that regulates glial cell differentiation and promotes axonal extension. The EMBO journal. 2004;23(9):1998-2008.

94. Jørgensen JR, Fransson A, Fjord-Larsen L, Thompson LH, Houchins JP, Andrade N, et al. Cometin is a novel neurotrophic factor that promotes neurite outgrowth and neuroblast migration in vitro and supports survival of spiral ganglion neurons in vivo. Experimental Neurology. 2012;233(1):172-81.

95. Kim M-S, Pinto SM, Getnet D, Nirujogi RS, Manda SS, Chaerkady R, et al. A draft map of the human proteome. Nature. 2014;509(7502):575-81.

96. Li ZY, Song J, Zheng SL, Fan MB, Guan YF, Qu Y, et al. Adipocyte Metrnl antagonizes insulin resistance through PPARγ signaling. Diabetes. 2015;64(12):4011-22.

97. Wang C, Pan Y, Song J, Sun Y, Li H, Chen L, et al. Serum metrnl level is correlated with insulin resistance, but not with β-Cell function in type 2 diabetics. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2019;25:8968.

98. Chung HS, Hwang SY, Choi JH, Lee HJ, Kim NH, Yoo HJ, et al. Implications of circulating Meteorin-like (Metrnl) level in human subjects with type 2 diabetes. Diabetes research and clinical practice. 2018;136:100-7.

99. Wang R, Hu D, Zhao X, Hu W. Correlation of serum meteorin-like concentrations with diabetic nephropathy. Diabetes research and clinical practice. 2020;169:108443.

100. Ushach I, Arrevillaga-Boni G, Heller GN, Pone E, Hernandez-Ruiz M, Catalan-Dibene J, et al. Meteorin-like/Meteorin-β is a novel immunoregulatory cytokine associated with inflammation. The Journal of Immunology. 2018;201(12):3669-76.

101. Chen X, Chen X, Yang Y, Luo N, Yang J, Zhong L, et al. Protective role of the novel cytokine Metrnl/interleukin-41 in host immunity defense during sepsis by promoting macrophage recruitment and modulating Treg/Th17 immune cell balance. Clinical Immunology. 2023;254:109690.

102. Guo J, Tao W, Tang D, Zhang J. Th17/regulatory T cell imbalance in sepsis patients with multiple organ dysfunction syndrome: attenuated by high-volume hemofiltration. The International journal of artificial organs. 2017;40(11):607-14.

103. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2003;49(2):206-12.

104. CADTH Common Drug Reviews.Clinical Review Report: Guselkumab (Tremfya): (Janssen Inc): Indication: For the treatment of adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Copyright © 2018 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.; 2018.

105. Feng JF, Chen S, Yang X. Systemic immune-inflammation index (SII) is a useful prognostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. Medicine. 2017;96(4):e5886.

106. Zhao S, Dong S, Qin Y, Wang Y, Zhang B, Liu A. Inflammation index SIRI is associated with increased all-cause and cardiovascular mortality among patients with hypertension. Frontiers in cardiovascular medicine. 2023;9:1066219.

107. Dayanan R, Bayraktar B, Karabay G, Filiz AA, Tonyali NV, Cakir BT, et al. Prognostic evaluation of albumin-associated inflammatory indices (LAR, NAR, MAR, FAR, SII/Alb, SIRI/Alb, NPAR, and CAR) in preterm premature rupture of membranes (PPROM) pregnancies. BMC pregnancy and childbirth. 2025;25(1):759.

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

109. Guo J, Zhang H, Lin W, Lu L, Su J, Chen X. Signaling pathways and targeted therapies for psoriasis. Signal transduction and targeted therapy. 2023;8(1):437.

110. Ma R, Cui L, Cai J, Yang N, Wang Y, Chen Q, et al. Association between systemic immune inflammation index, systemic inflammation response index and adult psoriasis: evidence from NHANES. Front Immunol. 2024; 15:1323174.

111. Zhao X, Li J, Li X. Association between systemic immune-inflammation index and psoriasis: a population-based study. Front Immunol. 2024;15:1305701.

112. Ibrahim SH, Guan M, Li S. Systemic immune inflammatory index is associated with pustular psoriasis: a single center retrospective study. J Cosmet Dermatol Sci Appl. 2022;12(4):174-86.

113. Ding Q, Lin L, Li X, Xie X, Lu T. Association between systemic immune-inflammation index and atopic dermatitis: a cross-sectional study of NHANES 2001-2006. Frontiers in medicine. 2024;11:1461596.

114. Yang L, He S, Tang L, Qin X, Zheng Y. Exploring immune-inflammation markers in psoriasis prediction using advanced machine learning algorithms. Front Immunol. 2025;16:1619490.

115. Kelesoglu Dincer AB, Sezer S. Systemic Immune Inflammation Index as a Reliable Disease Activity Marker in Psoriatic Arthritis. Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP. 2022;32(6):773-8.

116. Yorulmaz A, Hayran Y, Akpinar U, Yalcin B. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Increased Severity in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Current health sciences journal. 2020;46(4):352-7.

117. Tamer F, Edek YC, Aksakal AB. Effect of Treatment With Biologic Agents on the Novel Inflammatory Biomarkers Systemic Immune Inflammation Index and Systemic Inflammation Response Index for Psoriasis. Dermatology practical & conceptual. 2024;14(1).

118. Oğuz ID, Kulaklı S, Akşan B. Systemic Inflammatory Biomarkers in Alopecia Areata: The Role of SII, SIRI, and CRP/Albumin Ratio. Dermatology practical & conceptual. 2025;15(2).

119. Duran TI, Pamukcu M. Relationship between disease impact scores and C-reactive protein/albumin ratio in patients with psoriatic arthritis. Croatian medical journal. 2022;63(2):141-7.

120. Kamal DE, Zaghlol RS, Hussien MHS, Makarm WK. Utility of neutrophil/albumin ratio and C-reactive protein/albumin ratio as novel inflammatory markers in Behcet's disease. Reumatologia clinica. 2023;19(4):188-96.

121. Kemeriz F, Tuğrul B, Tuncer SÇ. C-reactive protein to albumin ratio: Is a new parameter for the disease severity in patients with psoriasis vulgaris? Dermatologica Sinica. 2020;38(4):199-204.

122. Koç HA, Altınöz Güney C, Aktaş A. The relationship of disease severity with C-reactive protein/albumin ratio and hematological parameters in patients with rosacea. Archives of Dermatological Research. 2025;317(1):420.

123. Feng W, Zhu L, Liu Y, Xu L, Shen H. C-reactive protein/albumin ratio and IL-6 are associated with disease activity in patients with ulcerative colitis. Journal of clinical laboratory analysis. 2023;37(3):e24843.

124. Çekmen B, Bildik B, Atiş Ş E, Güven H. The role of neutrophil-albumin ratio in the diagnosis of acute appendicitis and its efficacy in predicting perforation. Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery : TJTES. 2022;29(1):52-8.

125. Liu D, Zhang J, He L, An Q, Xu Q, Zhang S, et al. Association between neutrophil percentage-to-albumin ratio and rheumatoid arthritis: a cross-

sectional study from US population, 1999-2018. Front Immunol. 2025;16:1596359.

126. Alizadeh H. Meteorin-like protein (Metrnl): A metabolic syndrome biomarker and an exercise mediator. Cytokine. 2022;157:155952.

127. Miao ZW, Hu WJ, Li ZY, Miao CY. Involvement of the secreted protein Metrnl in human diseases. Acta Pharmacologica Sinica. 2020;41(12):1525-30.

128. Liu M, Gao X, Tian Y, Li H, Yin Z, Han L, et al. Serum Metrnl is Decreased in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: A Case-Control Study. Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy. 2024;17:533-43.

129. Chung HS, Hwang SY, Choi JH, Lee HJ, Kim NH, Yoo HJ, et al. Implications of circulating Meteorin-like (Metrnl) level in human subjects with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2018;136:100-7.

130. Huang D, Liu X, Gao X, Choi CK, Giglio G, Farah L, et al. Meteorin-like protein/METRNL/ Interleukin-41 ameliorates atopic dermatitis-like inflammation. Allergy. 2025;80(2):474-88.

131. Ushach I, Burkhardt AM, Martinez C, Hevezi PA, Gerber PA, Buhren BA, et al. METEORIN-LIKE is a cytokine associated with barrier tissues and alternatively activated macrophages. Clinical immunology (Orlando, Fla). 2015;156(2):119-27.

132. Tanaka A, Lai-Cheong JE, van den Akker PC, Nagy N, Millington G, Diercks GF, et al. The molecular skin pathology of familial primary localized cutaneous amyloidosis. Experimental dermatology. 2010;19(5):416-23.

133. Erdogan MM, Erdogan E, Kocaman N, Yasar S, Kavak SY. The diagnostic potential of Asprosin and Meteorin-like proteins in basal and squamous cell carcinomas. Arch Dermatol Res. 2025;317(1):574.

134. Xu TY, Qing SL, Zhao JX, Song J, Miao ZW, Li JX, et al. Metrnl deficiency retards skin wound healing in mice by inhibiting AKT/eNOS signaling and angiogenesis. Acta Pharmacol Sin. 2023;44(9):1790-800.

135. Zhang S, Lei Y, Sun T, Gao Z, Li Z, Shen H. Elevated levels of Metrnl in rheumatoid arthritis: Association with disease activity. Cytokine. 2022;159:156026.

136. Li Z, Sun T, Zhao M, Xia L, Shen H. Metrnl/Meteorin-like/IL-41, a novel regulator of bone metabolism and disease activity in ankylosing spondylitis: based on multi-omics analysis. Front Immunol. 2025;16:1595181.

137. Gong L, Huang G, Weng L, Xu J, Li Y, Cui W, et al. Decreased serum interleukin-41/Metrnl levels in patients with Graves' disease. Journal of clinical laboratory analysis. 2022;36(10):e24676.

138. Freedman P, Schock B, O'Reilly S. The Novel Cytokine Interleukin-41/Meteorin-like Is Reduced in Diffuse Systemic Sclerosis. Cells. 2024;13(14).

139. Christophers E, Barker JN, Griffiths CE, Daudén E, Milligan G, Molta C, et al. The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. 2010; 24(5):548-54.

140. Bridgewood C, Russell T, Weedon H, Baboolal T, Watad A, Sharif K, et al. The novel cytokine Metrnl/IL-41 is elevated in Psoriatic Arthritis synovium and inducible from both entheseal and synovial fibroblasts. Clinical immunology (Orlando, Fla). 2019;208:108253.

141. Tu Y, Fan X, Wang X, Qi J, Chai Y, He L. Investigation into the molecular mechanisms of biomarkers in psoriasis vulgaris with reduced high-density lipoprotein levels based on bulk transcriptome sequencing data. Biochimica et biophysica acta Molecular basis of disease. 2025;1871(3):167638.

142. Ushach I, Burkhardt AM, Martinez C, Hevezi PA, Gerber PA, Buhren BA, et al. METEORIN-LIKE is a cytokine associated with barrier tissues and alternatively activated macrophages. Clinical immunology. 2015;156(2):119-27.