

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**PSORİASİSLİ HASTALARDA TREG (REGÜLATUAR T)  
HÜCRELERİ VE IL17A (İTERLÖKİN 17A) İLİŞKİLİ  
MİKRORNA'LARIN (MİR-4649-3P, MİR-6867-5P, MİR-4296,  
MİR-210, MİR-1910-3P) VE SERUM IL17A SEVİYELERİNİN  
İNCELENMESİ**

**Dr. Melek KARABACAK**

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMANLAR**

**Doç. Dr. İjlal ERTURAN**

**Dr. Öğretim Üyesi Kuyaş HEKİMLER ÖZTÜRK**

**“Bu Tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim  
Birimi Tarafından “TTU-2018-6891” Proje No’ su ile Desteklenmiştir”**

**ISPARTA-2019**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaştan, tezimin hazırlanmasında ve yürütülmesinde katkısı bulunan danışman hocalarım Doç. Dr. İjlal Erturan ve Dr. Öğretim Üyesi Kuyaş Hekimler Öztürk'e, eğitimimin her aşamasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Yıldırım, Doç. Dr. Selma Korkmaz ve Dr. Öğr. Üyesi Havva Hilal Ayvaz Çelik'e, asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve kliniğimiz çalışanlarına, tezimi hazırlama sürecinde yardımlarını gördüğüm Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın en zor anlarında hep yanımda olan sevgili eşim Zeynel'e ve aileme sonsuz sevgiler ve teşekkürler...

Dr. Melek KARABACAK

Isparta/2019

## İÇİNDEKİLER

|                                                                         |            |
|-------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>ÖNSÖZ.....</b>                                                       | <b>ii</b>  |
| <b>İÇİNDEKİLER .....</b>                                                | <b>iii</b> |
| <b>SİMGE VE KISALTMALAR.....</b>                                        | <b>vii</b> |
| <b>TABLolar, ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ.....</b>                      | <b>ix</b>  |
| <b>1. GİRİŞ .....</b>                                                   | <b>1</b>   |
| <b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>                                           | <b>3</b>   |
| 2.1. Psoriasis.....                                                     | 3          |
| 2.1.1. Tarihçe .....                                                    | 3          |
| 2.1.2. Epidemiyoloji.....                                               | 3          |
| 2.1.3. Etyoloji ve Patogenez .....                                      | 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. İlaçlar.....                                                 | 5          |
| 2.1.3.2.3. Enfeksiyonlar .....                                          | 6          |
| 2.1.3.2.4. Endokrinolojik Faktörler .....                               | 7          |
| 2.1.3.2.5. Psikojenik Stres .....                                       | 7          |
| 2.1.3.2.6. Alkol ve Sigara.....                                         | 7          |
| 2.1.3.2.7. Diyet .....                                                  | 8          |
| 2.1.3.3. Patogenez.....                                                 | 8          |
| 2.1.4. Klinik Özellikler .....                                          | 12         |
| 2.1.4.1. Psoriasis Vulgaris (Kronik Stabil Psoriasis).....              | 13         |
| 2.1.4.2. Guttat (Eruptif) Psoriasis .....                               | 13         |
| 2.1.4.3. Püstüler Psoriasis. ....                                       | 14         |
| 2.1.4.3.1. Generalize Püstüler Psoriasis (Zumbusch Tipi) .....          | 14         |
| 2.1.4.3.2. İmpetigo Herpetiformis .....                                 | 15         |
| 2.1.4.3.3. Lokalize Püstüler Psoriasis.....                             | 15         |
| 2.1.4.3.3.1. Palmoplantar Püstüloz (Barber'in Püstüler Psoriasis) ..... | 15         |
| 2.1.4.3.3.2. Akrodermatitis Kontinua .....                              | 16         |
| 2.1.4.4. Eritrodermik Psoriasis .....                                   | 16         |

|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1.4.5. Psoriasis Özel Bölge Tutulumları .....                                    | 17 |
| 2.1.4.5.1. Saçlı Deri Psoriasis .....                                              | 17 |
| 2.1.4.5.2. Palmoplantar Psoriasis .....                                            | 17 |
| 2.1.4.5.3. Fleksural (İnvers/İntertriginöz) Psoriasis .....                        | 17 |
| 2.1.4.5.4. Yüz Psoriasis .....                                                     | 18 |
| 2.1.4.5.5. Genital ve Perianal Psoriasis .....                                     | 18 |
| 2.1.4.5.6. Napkin Psoriasis .....                                                  | 18 |
| 2.1.4.6. Psoriasis İlişkili Diğer Tutulumlar .....                                 | 19 |
| 2.1.4.6.1. Mukoza Tutulumu .....                                                   | 19 |
| 2.1.4.6.2. Tırnak Tutulumu .....                                                   | 19 |
| 2.1.4.6.3. Psoriatik Artrit .....                                                  | 20 |
| 2.1.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı .....                                                  | 20 |
| 2.1.5.1. Fenomenler .....                                                          | 20 |
| 2.1.5.1.1. Koebner Fenomeni .....                                                  | 20 |
| 2.1.5.1.2. Mum Lekesi Fenomeni .....                                               | 21 |
| 2.1.5.1.3. Auspitz Belirtisi .....                                                 | 21 |
| 2.1.5.1.4. Son Zar Fenomeni .....                                                  | 21 |
| 2.1.5.1.5. Woronoff Halkası .....                                                  | 21 |
| 2.1.5.2. Histopatoloji. ....                                                       | 22 |
| 2.1.5.3. Laboratuvar .....                                                         | 22 |
| 2.1.5.4. Ayırıcı Tanı .....                                                        | 23 |
| 2.1.6. Psoriasis Şiddet Değerlendirmesi ve Yaşam Kalitesi .....                    | 24 |
| 2.1.6.1. Vücut Yüzey Alanı (Body Surface Area, BSA) .....                          | 24 |
| 2.1.6.2 Psoriasis Alan Şiddet İndeksi ( Psoriasis Area Severity Index, PASI). .... | 24 |
| 2.1.7. Psoriasis Eşlik Eden Hastalıklar .....                                      | 25 |
| 2.1.7.1. Otoimmün Hastalıklar .....                                                | 25 |
| 2.1.7.2. Diabetes Mellitus .....                                                   | 26 |
| 2.1.7.3. Dislipidemi .....                                                         | 26 |
| 2.1.7.4. Obezite ve Metabolik Sendrom .....                                        | 26 |
| 2.1.7.5. Psikiyatrik Hastalıklar .....                                             | 27 |
| 2.1.7.6. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Hipertansiyon .....                        | 27 |
| 2.1.8. Tedavi .....                                                                | 28 |

|                                                                 |           |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.1.8.1. Topikal Tedaviler.....                                 | 28        |
| 2.1.8.1.1. Nemlendiriciler.....                                 | 28        |
| 2.1.8.1.2. Keratolitikler .....                                 | 28        |
| 2.1.8.1.3. Kortikosteroidler .....                              | 29        |
| 2.1.8.1.4. D Vitamini Analogları.....                           | 29        |
| 2.1.8.1.5. Retinoik Asitler .....                               | 29        |
| 2.1.8.1.6. Antralinler .....                                    | 30        |
| 2.1.8.1.7. Katran .....                                         | 30        |
| 2.1.8.1.8. Kalsinörin İnhibitörleri.....                        | 30        |
| 2.1.8.2. Fototerapi ve Fotokemoterapi.....                      | 30        |
| 2.1.8.3. Sistemik Tedaviler .....                               | 32        |
| 2.1.8.3.1. Sistemik Retinoidler .....                           | 32        |
| 2.1.8.3.2. Metotreksat.....                                     | 32        |
| 2.1.8.3.3. Siklosporin .....                                    | 33        |
| 2.1.8.3.4. Biyolojik Ajanlar .....                              | 34        |
| 2.1.8.3.4.1. TNF- $\alpha$ İnhibitörleri .....                  | 34        |
| 2.1.8.3.4.2. Ustekinumab .....                                  | 35        |
| 2.1.8.3.4.3. İnterlökin 23 İnhibitörleri .....                  | 35        |
| 2.1.8.3.4.4. İnterlökin 17A inhibitörleri.....                  | 35        |
| 2.2. MikroRNA (MiRNA).....                                      | 36        |
| 2.2.1. MikroRNA'ların Yapısı ve Keşfi.....                      | 36        |
| 2.2.2. MikroRNA Biyogenezi .....                                | 37        |
| 2.2.3. MikroRNA'ların Biyolojik İşlevleri ve Klinik Önemi ..... | 38        |
| <b>3. MATERYAL ve METOD .....</b>                               | <b>39</b> |
| 3.1. Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Seçimi .....                  | 39        |
| 3.2. Çalışma İçin MiRNA'ların Belirlenmesi .....                | 40        |
| 3.3. Kan Örneklerinin Alınması .....                            | 40        |
| 3.4. Çalışmada Kullanılan Cihazlar.....                         | 41        |
| 3.5. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Sarf Malzemeler .....  | 41        |
| 3.5.1. Hybrid-R MiRNA İzolasyon Kiti (GeneAll) .....            | 41        |
| 3.6. Primerler.....                                             | 42        |
| 3.7. Total RNA Kalitesinin ve Miktarının Tayini .....           | 43        |

|                                                                                                                                                                      |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.8. MiRNA İzolasyon Protokolü.....                                                                                                                                  | 43        |
| 3.9. cDNA İzolasyon Protokolü .....                                                                                                                                  | 44        |
| 3.10. Real Time PCR Protokol. ....                                                                                                                                   | 45        |
| 3.11. IL-17A Human ELISA Kit.....                                                                                                                                    | 47        |
| 3.11.1. Hazırlık .....                                                                                                                                               | 47        |
| 3.11.2. Protokol.....                                                                                                                                                | 47        |
| 3.12. İstatistiksel Analiz .....                                                                                                                                     | 48        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                                                                                                                                              | <b>49</b> |
| 4.1. Demografik Özellikler.....                                                                                                                                      | 49        |
| 4.2. Psoriasis Hastalarının Klinik Özellikleri.....                                                                                                                  | 49        |
| 4.3. Hastalık Başlangıç Yaşı ortalaması ile Klinik Bulguların Değerlendirilmesi.....                                                                                 | 51        |
| 4.4. PASI Değeri ortalamasının ile Klinik Bulguların karşılaştırılması.....                                                                                          | 52        |
| 4.5. Cinsiyete Göre Klinik Bulguların Değerlendirilmesi.....                                                                                                         | 53        |
| 4.6. Hastalık Şiddeti ile Klinik Bulguların Değerlendirilmesi.....                                                                                                   | 54        |
| 4.7. Sigara Kullanımı ile Klinik Bulguların Değerlendirilmesi.....                                                                                                   | 55        |
| 4.8. Aile Öyküsü ile Klinik Bulguların Değerlendirilmesi.....                                                                                                        | 56        |
| 4.9. Hastalık Başlangıç Dönemi ile Klinik Bulguların Değerlendirilmesi.....                                                                                          | 57        |
| 4.10. Hasta ve Kontrol Grubunun Plazma miRNA ve Serum IL-17A Düzeyleri.....                                                                                          | 58        |
| 4.11. Hasta Grubunda Plazma miRNA Düzeyleri ile Yaş, Hastalık Başlangıç Yaşı, Hastalık Süresi, Hastalık Şiddeti (PASI) ve Serum IL-17A Düzeylerinin Korelasyonu..... | 62        |
| 4.12. Plazma miRNA ve Serum IL-17A Düzeylerinin Diğer Demografik ve Klinik Bulgularla Karşılaştırılması.....                                                         | 67        |
| 4.13. Plazma miRNA Ekspresyon ve Serum IL-17A Düzeylerinin Roc Eğrisi Analizi ile Değerlendirilmesi.....                                                             | 73        |
| <b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>                                                                                                                                    | <b>75</b> |
| <b>ÖZET.....</b>                                                                                                                                                     | <b>86</b> |
| <b>SUMMARY .....</b>                                                                                                                                                 | <b>87</b> |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>                                                                                                                                               | <b>88</b> |

## SİMGE VE KISALTMALAR

|               |                                                   |
|---------------|---------------------------------------------------|
| <b>ACE</b>    | : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim                  |
| <b>AGEP</b>   | : Akut Generalize Ekzantamatöz Püstülozis         |
| <b>ASO</b>    | : Anti-Streptolizin O                             |
| <b>BSA</b>    | : Vücut Yüzey Alanı                               |
| <b>CLA</b>    | : Kutanöz Lenfosit Antijeni                       |
| <b>CCR</b>    | : Kutanöz Kemokin Reseptör                        |
| <b>CRP</b>    | : C Reaktif Protein                               |
| <b>DHA</b>    | : Dokosaheksaenoik Asit                           |
| <b>DİF</b>    | : Distal İnterfalangeal Eklem                     |
| <b>DLQI</b>   | : Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi                |
| <b>DM</b>     | : Diyabetes Mellitus                              |
| <b>DNA</b>    | : Deoksiribo Nükleik Asit                         |
| <b>ELISA</b>  | : Enzim Bağlı İmmünoresorbent Deneyi              |
| <b>EPA</b>    | : Eikosapentaenoik Asit                           |
| <b>ESR</b>    | : Eritrosit Sedimentasyon Hızı                    |
| <b>FDA</b>    | : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi                   |
| <b>FOXP3</b>  | : Forkhead Box Protein3                           |
| <b>GM-CSF</b> | : Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör |
| <b>HDL</b>    | : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein                   |
| <b>HIV</b>    | : İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü                    |
| <b>HLA</b>    | : İnsan Lökosit Antijeni                          |
| <b>Ig</b>     | : İmmünglobulin                                   |
| <b>HT</b>     | : Hipertansiyon                                   |
| <b>ICAM</b>   | : İntersellüler Adhezyon Molekülü                 |
| <b>IFN</b>    | : İnterferon                                      |
| <b>IL</b>     | : İnterlökin                                      |
| <b>LDL</b>    | : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein                    |
| <b>LS-PGA</b> | : Kafes Sistem Hekimin Global Değerlendirmesi     |
| <b>MDH</b>    | : Miyeloid Dentritik Hücre                        |

|               |                                                     |
|---------------|-----------------------------------------------------|
| <b>MHC</b>    | : Major Histokompatibilite Kompleksi                |
| <b>MiRNA</b>  | : Küçük Ribo Nükleik Asit                           |
| <b>MiR</b>    | : Küçük Ribo Nükleik Asit                           |
| <b>MÖ</b>     | : Milattan Önce                                     |
| <b>MS</b>     | : Milattan Sonra                                    |
| <b>NFκB</b>   | : Nükleer Faktör Kappa B                            |
| <b>NK</b>     | : Doğal Öldürücü                                    |
| <b>NSAİD</b>  | : Steroid Dışı Yangı Önleyici İlaçlar               |
| <b>PASI</b>   | : Psoriasis Alan Şiddet İndeksi                     |
| <b>PDH</b>    | : Plazmositoid Dendritik Hücre                      |
| <b>PGA</b>    | : Hekimin Global Değerlendirmesi                    |
| <b>PİF</b>    | : Proksimal İnterfalangeal Eklem                    |
| <b>PSORS</b>  | : Psoriasis Duyarlılığı Bölgesi                     |
| <b>PUVA</b>   | : Psoralen Ultraviyole A                            |
| <b>PZR</b>    | : Polimeraz Zincir Reaksiyonu                       |
| <b>RNA</b>    | : Ribo Nükleik Asit                                 |
| <b>SAPASI</b> | : Kendinden Yönetilen Psoriasis Alan Şiddet İndeksi |
| <b>SAPHO</b>  | : Sinovit, Akne, Püstüloz, Hiperostoz ve Osteit     |
| <b>SF-26</b>  | : Short Form 36                                     |
| <b>SPI</b>    | : Salford Psoriasis İndeksi                         |
| <b>SS</b>     | : Standart Sapma                                    |
| <b>TGF</b>    | : Dönüştürücü Büyüme Faktörü                        |
| <b>Th</b>     | : Yardımcı T Hücre                                  |
| <b>TNF</b>    | : Tümör Nekroze Edici Faktör                        |
| <b>Treg</b>   | : Düzenleyici T Hücre                               |
| <b>UV</b>     | : Ultraviyole                                       |
| <b>VEGF</b>   | : Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü                |

## TABLOLAR, ŞEKİLLER ve GRAFİK DİZİNİ

### TABLOLAR

- Tablo 1.1. cDNA izolasyon protokolü
- Tablo 1.2. PCR döngü protokolü
- Tablo 2.1. RT-PCR bileşenleri
- Tablo 2.2. RT-PCR döngü protokolü
- Tablo 3. Psoriasis ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri
- Tablo 4. Psoriasis hastalarındaki klinik bulgular
- Tablo 5. Hastalık başlangıç yaşı ile klinik bulguların karşılaştırılması
- Tablo 6. PASI değerleri ile klinik bulguların değerlendirilmesi
- Tablo 7. Cinsiyete göre klinik özelliklerin karşılaştırılması
- Tablo 8. Hastalık şiddeti ile klinik özelliklerin karşılaştırılması
- Tablo 9. Sigara kullanımı ile klinik özelliklerin karşılaştırılması
- Tablo 10. Aile öyküsü ile klinik bulguların değerlendirilmesi
- Tablo 11. Hastalık başlangıç dönemi ile klinik bulguların değerlendirilmesi
- Tablo 12.1. miRNA ekspresyonlarının kat değişimi ortalamaları
- Tablo 12.2. Hasta ve kontrol grubunun miRNA  $\Delta$ CT ve IL-17A düzeyleri
- Tablo 12.3. Yaş, cinsiyet, miRNA ve IL-17A düzeylerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi
- Tablo 13. Plazma miRNA Düzeyleri ile Yaş, Hastalık başlangıç yaşı, Hastalık Süresi, Hastalık Şiddeti (PASI), Plazma ve IL-17A Korelasyonu
- Tablo 14.1. Hasta grubunda hastalık şiddeti ile miRNA ve IL-17A değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 14.2. Hasta grubunda tırnak tutulumu ile miRNA ve IL-17A değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 14.3. Hasta grubunda aile öyküsü ile miRNA ve IL-17A değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 14.4. Hasta grubunda sigara kullanımı ile miRNA ve IL-17A değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo 14.5. Hasta grubunda cinsiyet ile miRNA ve IL-17A değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 14.6. Hasta grubunda erken başlangıç yaşı ve geç başlangıç yaşı psoriasis ile miRNA ve IL-17A değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 15. Plazma miRNA ve IL-17A düzeylerinin Roc eğrisi analizi ile değerlendirilmesi



**ŞEKİLLER DİZİNİ**

Şekil 1. Psoriasiste doğal ve kazanılmış immun yanıt ve sitokinler

Şekil 2. ELISA-IL-17A kan örneklerinin hazırlanması



**GRAFİKLER DİZİNİ**

Grafik 1. Psoriasis hasta grubu ve kontrol grubundaki miRNA kat değişimi düzeylerinin karşılaştırılması

Grafik 2. Psoriasis hasta grubu ve kontrol grubundaki miRNA düzeylerinin karşılaştırılması

Grafik 3. Plazma miR-4649-3p ile hastaların yaşlarının dağılımının incelenmesi

Grafik 4. Plazma miR-4296 ile hastaların yaşlarının dağılımının incelenmesi

Grafik 5. Serum IL-17A ile hastaların yaşlarının dağılımının incelenmesi

Grafik 6. Plazma miR-4649-3p ile hastalık başlangıç yaşı dağılımının incelenmesi

Grafik 7. Serum IL-17A ile hastalık başlangıç yaşı dağılımının incelenmesi

Grafik 8. Serum IL-17A düzeyi ile PASI değeri dağılımının incelenmesi

Grafik 9. Plazma miR-6867-5p ile plazma IL-17A düzeylerinin incelenmesi

Grafik 10. Plazma miRNA ve serum IL-17A değerlerinin Roc Eğrisi Analizi ile değerlendirilmesi

## 1.GİRİŞ

Psoriasis, toplumun yaklaşık %1-3'ünü etkileyen, ataklar ve remisyon dönemleri ile seyreden, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Deri tutulumu yanında saçlı deri, tırnak ve eklem tutulumu da yapabilmekte ve klinik olarak keskin sınırlı, eritemli, sedefi renkli skuamli papül veya plaklarla karakterizedir (1).

Psoriasisin karakteristik histopatolojik özellikleri, keratinosit hiperproliferasyonu, epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dermis damarlarında genişlemedir. İnflamatuvar süreçte nötrofiller, dentritik hücreler, NK hücreleri, makrofajlar ve T hücreler gibi birçok hücre ve bu hücrelerin salgıladıkları sitokinler yer almaktadır (2).

Psoriasis patogenezinde üzerinde en çok durulan immun mekanizma T hücre aktivasyonudur (2). Naif T hücreler, dentritik hücrelerden salınan sitokinlerin etkisiyle Th1 (Yardımcı T hücresi 1), Th2 (Yardımcı T hücresi 2), Th17 (Yardımcı T hücresi 17) ve Treg (Regülatuar T hücresi) hücrelerine polarize olurlar. Plazmositoid dendritik hücrelerden salınan IFN- $\gamma$  (interferon-  $\gamma$ ) ve myeloid dendritik hücrelerden salgılanan IL-12 (İnterlökin-12), naif T hücrelerin Th1 yönüne polarizasyonunu sağlar. Psoriasis patogenezinde Th1 hücrelerin yanı sıra son yıllarda birçok organ spesifik kronik inflamatuvar hastalığın etyolojisinde rol oynayan Th17 polarizasyonunun da önemli rol oynadığı gösterilmiştir (3).

Treg hücreler, normal koşullarda salgıladıkları IL-10, TGF $\beta$  (Değişiklik Yapan Beta Büyüme Etkeni-Transforming Growht Faktör Beta) gibi sitokinler aracılığıyla Th1 ve Th17 hücreleri inhibe ederek immun aktivasyonu baskırlar. Psoriasiste Treg hücrelerin regülatuar fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir. Treg hücre fonksiyonlarının bozulması sonucunda psoriasisteki ana efektör hücrelerden Th1 ve Th17 hücrelerinin inhibe edilememesi, Th17 hücrelerinden IL-17A ekspresyonunun hem serumda hem de deride artmasına neden olmaktadır. IL-17A, keratinositlerden IL-6, IL-8 GM-CSF (Granülosit- Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör) ve ICAM-1(Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1) salgılanmasını ve dentritik hücrelerin maturasyonunu

sağlar. Bu sitokinler aracılığıyla, erken psoriasis lezyonlarında dominant hücre olan nötrofiller dokuya göç eder ve keratinosit proliferasyonu gerçekleşir (3). Treg hücrelerinin regülatuar fonksiyonlarının bozukluğunun ve IL-17A ekspresyon düzeylerinin artışının altında yatan mekanizma halen tam olarak netleşmemekle birlikte mikroRNA'ların bu mekanizmada rolü olabileceği düşünülmektedir (4).

Kodlamayan RNA grubunun bir üyesi olan mikroRNA'lar; yaklaşık 18- 24 nükleotit uzunluğunda olup tek iplikçiklidirler. İnsan genomunda 1000'in üzerinde mikroRNA tanımlanmıştır. Bu moleküllerin özellikle hücre tipinin belirlenmesi ve hücre farklılaşması olmak üzere pek çok fizyolojik ve patolojik durumlarda önemli düzenleyici roller aldığı gösterilmiştir (5). Son yıllarda mikroRNA'ların psoriasis patogenezi üzerine etkilerini ortaya koymak için birçok araştırma yapılmıştır (4,6,7).

Çalışmamızda Forkhead Box Protein3 (FOXP3) ve IL-17A genlerini hedefleyen miRNA'ların psoriasis tanısında biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin ve hastalık tedavisinde yeni hedef moleküller olabilirliğinin belirlenmesi amaçlandı. Bu amaçla IL-17A genini hedefleyen miR-1910-3p'nin plazma ekspresyon düzeylerinin, Treg hücrelerin etkilerini düzenleyen FOXP3 genini hedefleyen miR-4649-3p, miR-6867-5p, miR-4296 ve miR-210'un plazma ekspresyon düzeylerinin ve tüm bunların yanında IL-17A plazma düzeylerinin psoriasisli hastalarda ve sağlıklı kontrollerde ölçülerek karşılaştırılması planlandı. Ayrıca psoriasis hastaları kendi içerisinde klinik, demografik özelliklerine ve hastalık şiddetine göre alt gruplara ayrılarak, bu gruplar arasında miRNA ekspresyon düzeyleri ve IL-17A düzeylerinin araştırılması planlandı. Yine hasta grubunda elde edilen klinik ve demografik veriler ile miRNA düzeylerinin korelasyonunun incelenmesi planlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Psoriasis

#### 2.1.1. Tarihçe

Psoriasis tarih boyunca birçok insanı etkilemiştir. İlk kez 2. yüzyılda Yunanlı filozof Celsus psoriasis benzeri deri lezyonlarını tarif etmiştir. Hipokrat (MÖ 460-377) kuru ve kepekli lezyonları ifade eden “hypopsorodea” terimini Epidemics adlı kitabında kullanmıştır. Bu terim o dönemlerde lepra ve psoriasis gibi hastalıklardaki benzer lezyonları tarif etmek için kullanılırdı. Lepra ve psoriasis yıllarca karıştırılıp aynı hastalık olarak görülmesinden dolayı psoriasisin geçmişi ile ilgili günümüze ulaşan bilgi çok azdır. Psoriasisli hastalar lepra sanılarak toplumdan izole edilmiştir (8). Orta çağda (MS 600-1500) psoriasisine yönelik spesifik patojenik ve morfolojik tanımlamalar yapılamamıştır (9). İlk kez Robert Willan (1757-1812) bugünkü anlamı ile psoriasis tanımlamış olsa da lepradan kesin ayrımı bundan 40 yıl sonra 1841 yılında Ferdinand Hebra ile netlik kazanmıştır. Heinrich Koebner 1879 yılında travma ile sağlam deri alanlarında psoriasis lezyonlarının oluşumunun tetiklendiğini saptamış ve sonrasında bu yöntem psoriasis ve sifiliz ayrımında kullanılmıştır. Ondokuzuncu yüzyılda bir Rus dermatolog tarafından psoriasisin iç organlar, metabolizma ve sinir sisteminden kaynaklanan hastalıklar nedeni ile geliştiği fikri ortaya atılmıştır (8).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Psoriasis tüm dünyada görülebilen ve prevalansı %1-3 arasında değişen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (10). Hastalığın görülme sıklığı genel olarak soğuk olan kuzey iklimlerinde tropikal bölgelere göre daha yüksektir (11). Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların %6-8’ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır. Her iki cinsi eşit oranda tutar ancak kadınlarda başlangıç yaşı daha erken olma eğilimindedir (12). Psoriasis her yaşta görülebilmekle birlikte 20-30 ve 50-60 yaşları

arasında belirgin artış göstermektedir. Olguların yaklaşık %39'unda spontan remisyon süresi 1-54 yıl arasında değişmektedir (13).

### **2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez**

Psoriasisın etyopatogenezi konusunda son yıllarda birçok çalışma yapılmasına rağmen tam olarak aydınlatılamamıştır. Psoriasis gelişiminde genetik yatkınlığı olan bireylerin çeşitli tetikleyici faktörlerle teması suçlanmaktadır (14).

#### **2.1.3.1 Genetik Faktörler**

Psoriasisın, farklı popülasyonlarda farklı oranda gözlenmesi ve yaklaşık %30 olguda aile öyküsünün bulunması hastalığın genetik faktörlerle ilişkisini desteklemektedir (12,15). İkizler üzerine yapılan çalışmalarda monozigot ikizlerden birinde psoriasis varsa diğerinde olma olasılığı %35-73 arasında iken, bu oran dizigot ikizlerde %12-20 arasındadır (16).

Genetik çalışmalarda, 6. kromozomun kısa kolunda yerleşen Majör histokompatibilite kompleksi (MHC) ailesinden insan lökosit antijeni (HLA) klas 1 allellerinden B13, B17, B37, B57 ve Cw6 (özellikle Cw0602 alleli) ile HLA klas 2 allellerinden DR7'yi taşıyan bireylerde psoriasis görülme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (17). Psoriasisli çocuk olgularda %75 oranında ve guttat psoriasisli olgularda %100 oranında HLA-Cw6 birlikteliği gösterilmiştir (15). HLA-Cw0602 özellikle erken başlangıçlı ve şiddetli psoriasisle ilişkili bulunmuştur. HLA-B27, B38 ve B39'un eklem tutulumu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (18).

Hastalığın oluşumundan sorumlu olabilecek birçok genetik lokus tespit edilmiştir (PSORS1-9). Bunlardan PSORS1 lokusunun psoriasis riskini belirleyen en önemli genetik lokus olduğu kabul edilmekte ve 6p21.3 kromozomu üzerinde bulunmaktadır (2). HLA Cw6 alleli de PSORS1 gen lokusu içinde yer almaktadır (15). PSORS1 lokusunun hastalığa genetik katkısının %30-50 civarında olduğu,

PSORS2 gen lokusunun genetik katkısının %20 civarında olduğu düşünülmektedir (2).

Ayrıca IL-12B ve IL-23 reseptörlerinde ve IL-1 $\beta$ , IL-2/21, IL-4, TNF (tümör nekroze edici faktör)- $\alpha$  ve IL-13 gibi sitokinleri kodlayan genlerde saptanan tek nükleotid polimorfizmlerinin psoriasis gelişme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15).

### **2.1.3.2 Tetikleyici Faktörler**

Psoriasis, genetik yatkınlığı olan bireylerde bazı endojen ve eksojen faktörlerin etkisiyle ortaya çıkabilmektedir. Bu faktörler psoriasisli bireylerin kliniğinde alevlenmelere neden olabilmektedir (19).

#### **2.1.3.2.1 Travma**

Kimyasal travma, radyasyon (UV, X-ray), hayvan ve böcek ısırıkları, yanıklar, strialar, donma, dövme, enjeksiyon, cerrahi insizyonlar, deri greftleme, kaşınma gibi mekanik travmalar yeni lezyon oluşumunu tetikleyebilmektedir (19). Travmaya maruz kalan bölgelerde yeni lezyon oluşumu Koebner fenomeni olarak adlandırılmaktadır (15). Yeni lezyonlar travmayı takiben 2-6 hafta arasında gelişebilmektedir (13).

#### **2.1.3.2.2 İlaçlar**

$\beta$ - blokerler, ACE inhibitörleri, lityum tuzları, kolorokin başta olmak üzere antimalaryaller, iyot, progesteron, indometazin, nistatin gibi ilaçlar ve sistemik kortikosteroid tedavisinin kesilmesi gibi iyatrojenik faktörler psoriasis tetikleyebilmektedir. Son yıllarda kullanımı artan biyolojik ajanlardan interferonlar

(IFN), interlökinler, GM-CSF ve anti-TNF ajanlar da psoriasis tetikleyebilmektedir (12,15,18).

### 2.1.3.2.3 Enfeksiyonlar

Özellikle bakteriyel kökenli olmak üzere bazı enfeksiyonlar psoriasis başlatabilir ya da alevlendirebilir. Streptokoklar en çok suçlanan etkindir. Streptokokal enfeksiyonlar özellikle Cw-0602 aleli taşıyanlarda akut psoriasis tetikleyicilerindendir. En sık üst solunum yolu enfeksiyonlarına sekonder olsa da dental abse, perianal selülit impetigo gibi diğer streptokokal enfeksiyonlar da psoriasis tetikleyebilir. Streptokokal süperantijenlerin Kutanöz Lenfosit Antijeni (CLA) + T hücre ekspresyonunu indüklediği ve böylece T hücrelerin deriye göçünü kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Daha az sıklıkla solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem enfeksiyonları da suçlanmıştır (13,18).

Psoriasis tetikleyen önemli bir enfeksiyöz ajan da HIV'dır. HIV (+) hastalarda psoriasis aktivasyonunun, regülatuar CD4 + T hücre azalması ve sonrasında CD8+ T hücre aktivitesinde artış ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Psoriaziform dermatit HIV enfeksiyonunun ilk klinik belirtisi olarak ortaya çıkabilir (20). HIV'li olgularda psoriasis daha şiddetli ve tedaviye dirençli olma eğilimindedir (15).

Psoriasisli hastalarda deri ve intestinal mikrobiyotada farklılıklar olduğu düşünülmektedir. İmmün tolerans ve intestinal florada bozuklukla seyreden Crohn hastalığının psoriasisli hastalarda 4 kat daha fazla görülmesi bu görüşü desteklemektedir. Çalışmalarda psoriasisli hastaların deri florasında *Acinetobacter* ve *Propionibacterium* türlerinin sağlıklı gruba göre baskılanmış olduğu bulunmakla birlikte konuyla ilgili çalışmalar devam etmektedir (21).

#### **2.1.3.2.4 Endokrinolojik faktörler**

Hipokalseminin jeneralize püstüler psoriasis için ve gebelikte oluşan impetigo herpetiformis için tetikleyici bir faktör olduğu bilinmektedir (13). Mevcut hastalık hamilelik döneminde hormonların etkisiyle genellikle iyileşme gösterirken postpartum dönemde sıklıkla alevlenme ile seyrederek (22).

#### **2.1.3.2.5 Psikojenik Stres**

Emosyonel stres hem psoriasis gelişimini hem de mevcut psoriasis kliniğinin alevlenmesini tetikleyebilmektedir (13). Emosyonel stresi fazla olan psoriasisli hastalarda hastalık daha şiddetli seyretme eğilimindedir ve eklem bulgularının daha sık geliştiği saptanmıştır (23).

#### **2.1.3.2.6 Alkol ve Sigara**

Alkol kullananlarda psoriasis gelişme sıklığının arttığı ve alkol kullanan psoriasisli olgularda kullanmayanlara göre hastalığın şiddetinin daha fazla olduğu bilinmektedir (24). Psoriasis prevalansı, alkolizm tedavisi alanlarda normal popülasyona göre 3 kat daha fazladır (25).

Alkol kullanımının yanı sıra sigara kullanımının da psoriasis gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Özellikle kadınlarda püstüler formda artış belirgindir. Sigara ve alkolün reaktif oksijen radikallerinin üretilmesini artırarak ve inflamatuvar yolakları uyararak psoriasis gelişimine ve mevcut hastalığın alevlenmesine neden olduğu düşünülmektedir (26).

### 2.1.3.2.7 Diyet

Psoriasis ve diyet arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan çalışmalarda yüksek miktarda posa, vitamin A,C,E, selenyum,  $\beta$ - karoten içeren taze meyve ve sebze alımı olan bireylerde psoriasis riskinin düşük olduğu belirtilmiştir (18,27). Ayrıca yüksek kalorili diyet psoriasis sıklığını ve şiddetini artırabilirken, düşük kalori diyet hastalık şiddetini düşürebilmektedir (18).

Araşidonik asit gibi n-6 poliansature yağ asitleri inflamatuvar yanıtı arttırdığı için psoriasisli hastalarda kliniği şiddetlendirirken, eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) gibi n-3 poliansature yağ asitleri, antiinflamatuvar yanıtı artırarak psoriasis şiddetini azaltabileceği düşünülmektedir (28).

Psoriasis tedavisinde topikal D vitamini analogları efektif olarak kullanılmasına rağmen etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Sistemik D vitamini takviyesinin etkinliği tartışmalıdır. Ancak D vitamini yetersizliği olan hastalarda idame tedavisinin faydalı olabileceği bildirilmiştir (27).

### 2.1.3.3 Patogenez

Psoriasis patogenezi birçok araştırmaya rağmen henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Genel olarak T-lenfosit aracılı bir hastalık olduğu düşünülmele birlikte son yıllardaki çalışmalar psoriasisin tek bir hücre tarafından yönetilen bir hastalık olmadığını göstermektedir. Hastalığın T-lenfositler, dentritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller ve keratinositler arasındaki anormal ilişkiler sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Patogenezdeki temel basamaklar; immun sistem aktivasyonu, keratinosit hiperproliferasyonu ve vasküler/endotel aktivasyonu olarak sınıflandırılabilir (2,3).

Psoriasisde keratinositler doğal immun sistemin bir parçası gibi davranıp antijen sunumu yaparak kazanılmış (adaptif) sistemin uyarılmasını sağlayabilir. Doğal immunitenin efektör hücreleri nötrofiller, doğal öldürücü hücreler (NK), plazmositoid dentritik hücreler (pDH) ve miyeloid dentritik hücrelerdir (mDH).

Doğal immun sistem patojenlere karşı ilk yanıtı, genelde ilk birkaç saat içinde verir. Doğal immun yanıt sonrasında immunolojik bellek oluşmaz. Buna karşın kazanılmış immun yanıt T lenfositlerce, daha yavaş, genellikle günler içerisinde oluşturulur ve reaksiyon verilen etkene karşı uzun süren bir bellek gelişir (3).

Tehlike sinyali olarak nitelendirilebilecek ilaçlar, streptokokal antijenler, bakteriyel peptidoglikanlar, stres vb. uyararı, dentritik hücreler işleyip naif T lenfositlere sunarlar. Ayrıca dentritik hücreler, salgıladıkları sitokinler sayesinde T lenfositlerin hangi yönde gelişeceğini belirleyen anahtar rolünde hücrelerdir. Plazmositoid dentritik hücreler psoriasis patogenezinin erken döneminde önemli rol oynayan IFN  $\alpha$ 'yı üretmektedirler (29). Psoriasis lezyonlarında pDH'lerin sayısının arttığı ve IFN  $\alpha$  yolağının aktifleştiği saptanmıştır (30). MDH ise salgıladıkları TNF  $\alpha$ , IL-12 gibi sitokinler sayesinde naif T lenfositlerin Th1 ve Th17 yönünde polarizasyonunu sağlarlar (3).

Naif T lenfositler ürettikleri sitokinlerin türü ve işlevine göre Th1, Th2,Th17 ve Treg olmak üzere 4 farklı tipe polarize olurlar. Th1 yolağı hücre içi patojenlere ve tümöre yönelik immun yanıt sağlar ve yolağın düzeninin bozulması otoimmuniteye neden olur. Psoriasis bir Th1 paterni hastalık olarak kabul edilmektedir. Psoriasiste ayrıca IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TGF- $\beta$  aracılığıyla gelişen Th17 polarizasyonunun da önemli rol oynadığını gösterilmiştir (31). Treg hücreler, normal koşullarda salgıladıkları IL-10, TGF- $\beta$  gibi sitokinler aracılığıyla Th1 ve Th17 hücrelerini inhibe ederek immun aktivasyonu baskırlar. Psoriasiste Treg hücrelerin regülatuar fonksiyonları bozulmuştur. Regülatuar fonksiyonları bozulan Treg hücrelerin, Th1 ve Th17 hücrelerini inhibe edememesinin psoriasis patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (3).

Nötrofillerin psoriasis patogenezinde erken evrelerde önemli rolleri olabileceği düşünülmektedir. Erken lezyonlarda epidermis içerisinde özellikle parakeratoz alanlarında Kogoj ve Munro abseleri olarak tanımlanan bölgelerde yoğun olarak bulunmaktadır. Ancak eski lezyonlarda sayıları azalmaktadır (32). Nötrofiller, hasarlı keratinositlerden açığa çıkan IL-18 aracılığıyla epidermise göç eder (33). Psoriasisli deride reaktif oksijen radikalleri üretirler, antimikrobiyal peptitler ve IL-17 sentezlerler (15,33). IL-17'nin sadece Th17 tarafından değil, nötrofiller, mast

hücreleri, NK hücreler tarafından da üretildiği gösterilmiştir (33). Nötrofiller, hastalığın özellikle püstüler psoriasis ve guttat psoriasis gibi formlarında önemli rol oynamaktadırlar (3).

Makrofajlar antijen sunma kapasitesine sahip hücrelerdir. Psoriasis patogenezinde  $TNF\alpha$  üreterek katılırlar. Ayrıca ürettikleri IL-6 ve IL-8 aracılığıyla keratinosit proliferasyonuna neden olurlar (3).

Psoriasis patogenezinde keratinositlerden çok sayıda inflamatuvar mediatör, kemokin, sitokin ve antimikrobiyal peptitlerin salınması da inflamasyonu alevlendirmektedir. Keratinositlerden LL37 ve S100 gibi antimikrobiyal peptitlerin salınması sonucu nötrofil ve makrofajların hasarlı bölgeye göçünü sağlayan sitokin ve kemokinlerin salınımı gerçekleşir (33).

Psoriasis lezyonlarındaki anjiogenesis ise keratinositlerin ve makrofajların ürettiği, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aracılığıyla gerçekleşir. VEGF endotel hücrelerin göçü, çoğalması ve sağ kalımını artırarak yeni damar oluşumunu sağlar (34).

Doğal ve kazanılmış immün sistem fonksiyonlarını ve hücreler arası iletişimi sağlayan moleküller sitokin ve kemokinlerdir. Kemokinler, küçük molekül ağırlığına sahip kemotaktik özellikleri olan sitokinlerdir. Psoriasisli deride CCR6 (chemokine receptor 6), onun ligandı CCL20 ve daha birçok kemokinin ekspresyonu artmıştır (35). Psoriasis lezyonlarında kronik inflamasyon ve keratinosit proliferasyonuna neden olduğu bilinen, IL-1-2-6-8-12-17-18-20-22-23,  $TNF\alpha$  ve  $IFN\gamma$ 'nın düzeyleri yükselmiştir (36). IL-1 $\beta$ , proinflamatuvar bir sitokindir. MDH, keratinositler, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilir. IL-1 $\beta$ 2, Th17 hücre farklılaşmasını, IL-17 üretimini ve  $IFN\gamma$  salgılanmasını uyarır (37). IL-2, en güçlü T lenfosit büyüme faktörüdür. Ayrıca IL-6,  $TNF\alpha$  ve  $IFN\gamma$ 'nın üretimini uyarır. IL-8'in nötrofil kemotaksisi, keratinosit proliferasyonu ve angiogenesis üzerine etkileri mevcuttur (38). IL-12, heterodimerik bir sitokin olup, p35 ve p40 olmak üzere iki protein ünitesine sahiptir. P40 subünitesi IL-23 ile ortaktır (37). IL-12, T lenfosit ve NK (natural killer) hücrelerinin proliferasyonunu ve bu hücrelerden  $TNF\alpha$  ve  $IFN\gamma$  salınımını uyarır. Ayrıca T lenfositin Th1 yönünde değişimini uyarır. IL-17,

keratinositlerden IL-6, IL-8, GM-CSF ve ICAM-1 salgılanmasını ve dentritik hücrelerin maturasyonunu sağlar. IL-20 ve IL-22, Th1 ve Th17 tarafından üretilirler, keratinosit proliferasyonunu uyarırlar. IL-23 psoriasis lezyonlarında bol miktarda bulunur ve Th1 ve sitotoksit T lenfosit yanıtını düzenler. TNF $\alpha$ , psoriasisteki inflamasyon ve angiogenesis açısından son derece önemlidir (38). IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-6 ve GM-CSF gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentez ve salınımını uyarır. Myeloid DH'ler, makrofajlar, mast hücreleri, Th1 ve Th17 hücreleri başlıca TNF $\alpha$  kaynaklarıdır (15). IFN $\gamma$ , başlıca Th1 hücrelerinden salınır ve tüm lenfosit alt gruplarını ve endotel hücre aktivasyonunu uyarır (3). Psoriasis patogeneğinde yer alan bazı sitokinler de baskılayıcı özelliğe sahiptir. IL-4 ve IL-13 naif T hücrelerinden Th17 gelişmesini önler ve IL-23 sentezini azaltır (15).

Sonuç olarak psoriasis gelişim sürecini özetlersek öncelikle bakteriler, ilaç, fiziksel travma gibi uyaranlar, derideki plasmositoid dendritik hücreleri aktive etmektedir. Bu aktivasyon sırasında bol miktarda salınan IFN- $\alpha$ , hastalığın erken evresindeki en önemli sitokindir ve mDH'leri uyarak bunların psoriasisdeki anahtar sitokinlerden IL-12 ve IL-23 üretmesini sağlamaktadır (3). Ayrıca IFN- $\alpha$ , antijen sunan hücrelerdeki MHC klas 1 ekspresyonunu artırarak antijen sunumunu artırır (15). Bu sitokinlerden IL-12, yardımcı T-lenfosit fonksiyonlarını uyarır. Bu uyarı sonucunda Th1 paterni immun yanıt oluşur ve deriye antijene spesifik efektör-bellek hücreleri göç eder. IL-23 ise doğal immunitiyi uyarır (3). IL-23 T hücrelerinin Th17 yönünde farklılaşmasını sağlar ve dokudaki Th17 hücrelerinden IL-17 salgılanmasını uyarır (15). IL-17'nin etkisiyle farklı hücre gruplarından IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , GM-CSF açığa çıkar. Bu sitokinler aracılığıyla erken psoriasis lezyonlarında dominant hücre olan nötrofiller dokuya göçer. Ayrıca bu sitokinler keratinosit proliferasyonuna neden olur. IL-23'ün bir diğer etkisi ise CD4 $^{+}$  ve CD8 $^{+}$  lenfositlerin IL-22 salgılamasını arttırmaktır. IL-22 ise keratinosit proliferasyonunu artırıp differansiasyonunu azaltan en önemli sitokindir ve psoriatik deride epidermal hiperproliferasiyona neden olur (3,39)(Şekil 1).



tırnak psoriasis, psoriatik artrit, yüz, genital-perianal psoriasis ve napkin psoriasis olarak sınıflandırılabilir (42).

#### **2.1.4.1. Psoriasis Vulgaris (Kronik Stabil Psoriasis)**

Psoriasisin en sık görülen tipidir. Tüm psoriasisli hastaların yaklaşık %80-90'ı psoriasis vulgaristir. Eritemli, sedef rengi skuamlarla kaplı keskin sınırlı plaklar ile karakterizedir. Plaklar tek tek olabileceği gibi birleşerek geniş alanları da kaplayabilirler. Karakteristik olarak en sık tutulan alanlar dizler, dirsekler, saçlı deri, ekstremitte ekstensör yüzleri ve lumbosakral bölgedir. Bu bölgeler dışında tırnak, intertrijnoz bölgeler ve genital bölge tutulumu da eşlik edebilir. Sıklıkla simetrik yerleşim görülür. Hastalarda sübjektif yakınma olarak kaşıntı, yanma, acıma, hassasiyet gibi semptomlar bulunabilir. Kaşıntı sıklıkla eşlik etmektedir. Hastalarda kaşıntının görülmesi, yaşam kalitesini bozabilmekte ve Koebner fenomeni nedeniyle lezyon artışına neden olabilmektedir (40, 43).

Psoriasis vulgaris kronik bir seyir gösterir. Kendiliğinden gerileme sıklıkla görülmez. Tedavi ile iyileşen psoriatik lezyonların yerinde postinflamatuvar hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon veya depigmentasyon gelişebilir. Sıklıkla hipopigmentasyon görülür ve bu durum psoriatik plaktaki melanin üretiminin inhibisyonuna bağlı oluşur (17).

#### **2.1.4.2. Guttat (Eruptif) Psoriasis**

Psoriasisin en hafif seyirli formudur. Hastalık daha çok çocuk ve genç erişkinlerde görülür. Guttat psoriasis HLA-CW6 ile güçlü bir birliktelik gösterir. Genellikle streptokoksik enfeksiyondan (özellikle farenjit) 3-4 hafta sonra, aniden ortaya çıkan, damla görünümlü 2-15 mm boyutlarında papüloskuamöz lezyonlar ile karakterizedir. Ayrıca guttat psoriasise agresif lokal tedaviler ve sistemik kortikosteroidlerin kesilmesi de neden olabilir. Sıklıkla gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarına yerleşir. Ancak yüz, kulak ve saçlı deri tutulumu da

gözlenebilir. Ailede psoriasis öyküsü olan hastalar yaşamının ileri dönemlerinde kronik tip psoriasis gelişmesine eğilimlidirler (40,44).

#### **2.1.4.3. Püstüler Psoriasis**

Psoriasisin steril püstüllerle seyreden bir formudur.

##### **2.1.4.3.1. Generalize Püstüler Psoriasis (Zumbusch tipi)**

Psoriasisin yaygın eritemli zeminde foliküler olmayan püstüller, sistemik belirtiler, ateş ve periyodik ataklarla seyreden nadir görülen, fatal olabilen ağır bir formudur. Genellikle erişkin yaşta görülür, çocukluk çağında nadirdir. Son zamanlarda IL-36 reseptör mutasyonu ile ilişkili yeni bir genetik otoinflamatuar hastalık olabileceği ileri sürülmektedir. Gebelik, diyabet, stres, hipokalsemi, enfeksiyonlar, kontakt dermatit, kömür katranı veya ditranol gibi iritan lokal tedaviler, ilaçlar ve sistemik kortikosteroidlerin aniden kesilmesi psoriasisin püstüler formuna dönüşmesine veya doğrudan püstüler psoriasis olarak başlamasına neden olabilir. İlaçlardan sıklıkla antimalaryaller,  $\beta$  blokörler, NSAİ, lityum, oral kontraseptifler, interferon, antidepresanlar (özellikle fluoksetin, paroksetin) ve terbinafin generalize püstüler psoriasisine neden olabilmektedir (40,45,46)

Akut atak sırasında önce deride eritem ve hassasiyet gelişir. Ateş, genel durum bozukluğu, poliartralji gibi semptomlardan saatler sonra püstüller gelişir. Genelde fleksural bölgeleri tutar, annüler veya sirsine şekiller oluşturabilir. Püstüller kuruyup soyulmaya başlar ve sonrasında eritrodermi gelişebilir. Püstüller günlük veya haftalık ataklar şeklinde tekrarlayabilir. Oral mukozada da püstüller veya coğrafik dil görülebilir. Laboratuvar bulgusu olarak lökositoz, lenfopeni, anemi, hipokalsemi, hipoalbuminemi ve sedimentasyon hızında artış gözlenebilir (47).

#### 2.1.4.3.2. İmpetigo Herpetiformis

Gebeliğin generalize püstüler psoriasis olarak kabul edilmektedir. Sıklıkla fleksural bölgelerden başlayıp yayılan, gruplaşma eğiliminde olan simetrik lezyonlarla karakterize nadir görülen bir dermatozdur. Mukoz membran tutulumu, subungal püstüllere bağlı onikoliz görülebilir. Genellikle gebeliğin son trimestrinde veya postpartum dönemde görülür. Daha sonraki gebeliklerde nüks edebilir. Laboratuvar bulgusu olarak hipokalsemi ve hipoalbuminemi görülebilir (12).

#### 2.1.4.3.3. Lokalize Püstüler Psoriasis

Palmopantar bölgede görülen püstüler lezyonlarla karakterize tiptir. Klinik olarak iki alt gruba ayrılmıştır.

##### 2.1.4.3.3.1. Palmopantar Püstüloz (Barber'in Püstüler Psoriasis)

Palmopantar püstüloz yalnızca el ve ayaklarda yerleşen püstüllerle karakterize bir formdur. Plak tip psoriasis tanılı olgularda gelişebileceği gibi plak psoriasis tanısı olmadan da ortaya çıkabilir (46). Kadınlarda erkeklere oranla üç kat daha fazla görülen hastalık genellikle 20-60 yaşları arasında başlar (40). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte deride bulunan antilökoproteinaz (SKALP/elafin) aktivitesinde azalma ile proteaz/antiproteaz sistemindeki dengesizlik nedeniyle püstüllerin oluştuğu düşünülmektedir. Palmopantar püstülozu sigara, tonsillit, tiroid hastalıkları, *helicobakter pilori* enfeksiyonu, anksiyete, aşırı nem ve sıcaklık gibi faktörler alevlendirebilmektedir (42,48).

Klinik olarak genellikle simetrik tutulum gösteren 2-4 mm çapındaki steril püstüller el ve ayakların volar yüzünde yerleşim gösterirler. Bazen püstüller parmakların dorsal kısmına yayılım gösterebilir. Lezyonlar kaşıntı yanma gibi semptomlara neden olur. Hatta şiddetli formlarda ağrı eşlik eder ve el ve ayak tutulumu olduğu için günlük aktiviteyi kısıtlayabilir. Palmopantar püstülozun

sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteit bulgularıyla seyreden SAPHO sendromunun bir özelliği olduğu bilinmektedir (40,42).

#### **2.1.4.3.3.2. Akrodermatitis Continua**

Dermatitis repens, akrodermatitis perstans, Hallopeau'nin akrodermatitis continuası olarak ta bilinen hastalık el ve ayakların distal uç kısımlarından başlayıp proksimale ilerleyerek elde ve ön kolda tutulum gösterebilen steril püstüllerle karakterize kronik bir hastalıktır. Travma ve enfeksiyonlar lezyon gelişimine neden olabilir. Tırnak yatağı ve matrikste oluşan püstüller tırnak kaybına neden olabilmektedir (40,49).

#### **2.1.4.4. Eritrodermik Psoriasis**

Yüz dâhil bütün deri yüzeyini etkileyen belirgin eritem ve skuamla karakterize psoriasis tipidir. Skuamlar, plak tip psoriasisteki gibi kalın ve yapışık değil, daha yüzeyeldir. Sistemik steroid, metotreksat, siklosporin gibi ilaçların kesilmesi, fototoksik reaksiyon, katran gibi iritan topikal tedaviler, sistemik hastalıklar ve enfeksiyonlar hastalığı tetikleyebilmektedir. Generalize püstüler psoriasis eritrodermik forma dönüşebilir. Tedavi süresi uzundur ve mortalite görülebilir. Ateş, üşüme, titreme, halsizlik gibi semptomlar görülebilir. Deri ekleri yoğun etkilendiği için onikoliz, tırnak kaybı ve saç dökülmesi görülebilir (40,50).

Eritrodermik hastada görülen persistan yaygın deri inflamasyonu, vazodilatasyon, intestinal malabsorbsiyon (dermojenik enteropati) ve skuam kaybına bağlı ısı kaybı, dehidratasyon, protein eksikliği, hipoalbuminemi, ödem, vitamin eksiklikleri, anemi ve yüksek debili kalp yetmezliği gelişebilir. Laboratuvar bulguları olarak eritrosit sedimentasyon hızında artış, lökositoz, lenfositoz, eozinofili, anemi, hiperürisemi, hipoproteinemi ve plazma elektrolit dengesizlikleri görülebilir (40).

#### **2.1.4.5. Psoriasis Özel Bölge Tutulumları**

##### **2.1.4.5.1. Saçlı Deri Psoriasis**

Psoriasisli hastaların yaklaşık %50-80’inde saçlı deride lezyon görülür (51). Lezyonlar asimetrik, keskin sınırlı, gümüşü-beyaz renkte kuru skuamlarla karakterize plaklardır. Lezyonlar yüz, ense ve retroauriküler bölgelerde saç çizgisine kadar ilerleyebilirler. Saçlı deri psoriasis tek başına görülebileceği gibi kronik plak tip psoriasis, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis ve psoriatik artritle beraberlik gösterebilir (40).

##### **2.1.4.5.2. Palmopantar Psoriasis**

El ve ayakların volar yüzünde kırmızı, simetrik, keskin kenarlı, üzerleri yapışık sarı renkli skuamlarla kaplı keratotik lezyonlarla karakterize bir formdur. Lezyonlar oldukça sert olup genellikle tenar ve hipotenar bölgelere yerleşme eğilimindedir. Ağrılı fissürler sıklıkla eşlik eder. Ayırıcı tanıda hiperkeratotik fissürlü kontakt dermatit, tinea manus ve pedis, palmopantar sifiliz, hiperkeratotik liken planus ve Reiter hastalığı düşünülmelidir (40,50).

##### **2.1.4.5.3. Fleksural (İnvers/İntertrijinöz) Psoriasis**

Aksilla, meme altı, perine, inguinal bölge, popliteal fossa ve antekubital fossa gibi fleksural bölgelerde tutulumla giden yaklaşık olarak %8-36 oranında görülen tiptir. Klasik tipten farklı olarak iyi sınırlanmış, eritemli, genellikle parlak görünümlü lezyonlar bulunur. Lezyonlarda sürtünme ve nemden dolayı skuam genellikle görülmez. Kaşıntı sıklıkla görülür (52).

#### **2.1.4.5.4. Yüz Psoriasis**

Keskin sınırlı, ertiemli, skuamlı küçük plaklar şeklindedir. Sıklıkla alın üst kısmı, malar bölge ve periaurikular bölgeler tutulur. Yüz tutulumu olan hastalarda daha yaygın tutulum, yüksek PASI skorları gözlenir ve tedaviye yanıt daha dirençli olmaktadır (40,53).

#### **2.1.4.5.5. Genital ve Perianal Psoriasis**

Genital psoriasis, genellikle generalize plak psoriasisın bir parçası olarak görülmektedir. Hastalık kliniğinde yalnızca genital bölge tutulumu oldukça nadirdir ve bu oran %2-5 civarındadır. Genital bölge lezyonları erkeklerde daha sıktır. Erkeklerde özellikle glans peniste iyi sınırlı, hafif skuamlı, eritemli soliter plakla karakterizedir. Kadınlarda %2 oranında görülen genital bölge tutulumu sıklıkla vulvar bölgede yerleşmektedir. Genital psoriasisın ayırıcı tanısında dermatofitler, liken planus, liken simpleks kronikus, intertrigo, liken sklerozus, sekonder ve tersiyer sifiliz, Zoon balaniti, Bowen hastalığı, Bowenoid papuloz ve Queyrat eritroplazisi akla gelmelidir (54,55).

Perianal bölgeyi tutan psoriasis, genellikle kaşıntılı, keskin kenarlı, gluteal aralığa doğru yayılım gösteren ve sıklıkla orta hatta fissürle karakterize bir formdur. Kronik dermatit ve liken simpleks kronikus ile karışabilmektedir (54).

#### **2.1.4.5.6. Napkin Psoriasis**

Üç ile altı aylık bebeklerde görülebilen ara bezi bölgesinde yerleşen bir formdur. Lezyonlar daha çok keskin kenarlı, parlak eritemli infiltratif plaklar şeklinde görülmektedir. Lezyonlar bir yaşından sonra gerileme eğilimindedir. Ancak bu bebekler ileriki dönemlerde psoriasis gelişimi için riskli bir gruptur. Ayırıcı tanıda seboreik dermatit, kandida enfeksiyonu ve diaper dermatiti düşünülmelidir (42).

#### 2.1.4.6. Psoriasis İlişkili Diğer Tutulumlar

##### 2.1.4.6.1. Mukozal Tutulum

Psoriasisste spesifik bir mukozal lezyon olmamakla birlikte coğrafik dil sağlıklı bireylere göre daha sık görülmektedir. Sıklıkla asemptomatik olup muayene sırasında fark edilir. Histopatolojik özellikleri psoriasisle benzerdir (56).

##### 2.1.4.6.2. Tırnak Tutulumu

Psoriasisli hastaların yaklaşık %50'sinde görülmektedir. Çoğunlukla psoriasisin diğer bulgularıyla beraber görülmekle birlikte bazen hastalığın tek bulgusu olabilmektedir. Psoriatik artritli olgularda tırnak tutulum sıklığı %80'in üzerine çıkmaktadır. Hastalarda el tırnakları ayak tırnaklarından daha sık tutulmaktadır. Tırnak psoriasisinde, pitting (yüksük tırnak), yağ damlası görünümü, onikolizis, subungual keratoz, tırnak plağı yüzey bozuklukları ve splinter hemorajiler gibi değişiklikler görülebilir. Tırnak yatağı ve tırnak kıvrımlarının püstüler psoriasis, tırnak kaybı (anonişi)/onikomadezis ve tırnak yapımının durması da diğer klinik bulgulardır. Hallopeau'nun akrodermatitinde ise tırnak yatağının etrafında ve altında püstüllerle seyreden akut, ağrılı lezyonlar görülür (56,57,58).

Pitting tırnak plağı yüzeyindeki punktate deprese alanlardır. Psoriatik pittingler büyük derin ve tırnak plağı içinde düzensiz dağılımlıdır. Proksimal tırnak kıvrımından dışarıya doğru hareket eden tırnak plağının yüzeyinde zayıf yapışma gösteren parakeratozik adacıkların deskuamasyonu sonucu oluşurlar. Psoriasis dışında alopesi areata, ekzema gibi proksimal tırnak matriks keratinizasyonunu etkileyen hastalıklarda ve %5 oranında da normal kişilerde görülebilir. Yağ damlası belirtisi, tırnak plağı altında ve tırnak yatağı üzerinde görülebilen düzensiz şekilli sarı-turuncu renk değişiklikleridir. Psoriasis için oldukça spesifiktir. Tırnak psoriasisinde ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar onikomikoz, idiopatik veya travmatik onikoliz ve alopesi areatada görülebilen pittingdir (56,59).

### **2.1.4.6.3. Psoriatik Artrit**

Psoriasisli hastaların eklemlerindeki inflamatuvar tutulumudur. Hastaların %5-30'unda görülür. Hastaların %10-15'inde artrit belirtileri deri lezyonlarından önce görülür. Seronegatif spondiloartropati grubunda değerlendirilmektedir. Her iki cinsten eşit oranda görülmektedir. Hastaların %40-50'sinde HLA-B27 pozitifliği saptanmaktadır (60).

Psoriatik artrit en yaygın bulgusu el ve ayakların hem distal (DİF) hem de proksimal interfalangeal (PİF) eklemlerinin inflamasyonudur. Bir parmağın PİF veya hem PİF hem de DİF eklemlerinin tutulumu 'sosis' parmak olarak nitelendirilmektedir. Hastalarda eklem hasarları kalıcı deformiteyle sonuçlanabilir. Ayırıcı tanıda ankilozan spondilit, reaktif artrit, seronegatif romatoid artrit, osteoartrit ve gut düşünülmelidir (56).

### **2.1.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı**

Psoriasisde tanı koyulurken detaylı sorgulama ve klinik muayene yapılmalı, hastalığa özgü fenomenlere bakılmalı ve histopatolojik incelemeden faydalanılmalıdır. Tanıya yardımcı tipik bir laboratuvar bulgusu yoktur.

#### **2.1.5.1. Fenomenler**

##### **2.1.5.1.1. Koebner Fenomeni**

Hastaların sağlam derilerinde travma sonucunda psoriatik lezyonların ortaya çıkması durumudur. Her türlü travma, enfeksiyöz hastalıklar ve girişimsel işlemler Koebnerizasyon nedeni olabilir. Travma sonrası genellikle 10-20 gün içerisinde reaksiyon ortaya çıkmaktadır. Travma sonrasında psoriasis lezyonlarının iyileşmesi

ise ters Koebner fenomeni olarak tanımlanmaktadır ve Koebner (-) psoriasis hastalarında görülmektedir (61).

#### **2.1.5.1.2. Mum Lekesi Fenomeni**

Psoriasis lezyonunun üzeri künt bir cisimle kazındığı zaman skuamalar kuru beyaz lameller halde dökülürler. Bu fenomen psoriasise özgüdür ve histopatolojik olarak parakeratotik hiperkeratozun bir bulgusudur (53).

#### **2.1.5.1.3. Auspitz Belirtisi**

Psoriasis lezyonunu kazıma işlemine devam edildiğinde skuamaların altında önce eritemli bir zemin sonra papillamatozis ve kapiller dilatasyonun neden olduğu kanama odakları ortaya çıkar ve Auspitz fenomeni olarak adlandırılmaktadır (15).

#### **2.1.5.1.4. Son Zar Fenomeni**

Psoriasis plağında skuamaların kaldırılmasından sonra kazınmaya devam edilirse lezyonda nemli, yapışık ve saydam bir tabaka dikkati çeker. Bu epidermisin dermal papillalar üzerindeki son tabakasıdır ve psoriasis için patognomoniktir (61).

#### **2.1.5.1.5. Woronoff Halkası**

İyileşen psoriasis plaklarının çevresinde oluşan hipopigmente zona verilen isimdir. Bu beyaz halkanın lokal olarak prostaglandin E2'nin sentezlenememesine bağlı oluşan vazokonstriksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir (50,53).

### 2.1.5.2. Histopatoloji

Klinik olarak tipik psoriasis düşünölen olgularda sıklıkla patolojik incelemeye gerek duyulmaz. Ancak farklı yerleşim ve farklı tutulumlarda veya tanıyı netleştirmek gerektiğinde patolojik inceleme yapılabilir. Histopatolojik görünüm lezyonların evresine göre farklılık göstermektedir. Tam gelişmiş lezyonlarda epidermiste kalınlaşma, stratum korneumda çekirdeklerini kaybetmemiş keratinositlerin oluşturduğu parakeratoz odakları ve nötrofil egzositozu görülür. Parakeratoz odaklarında nötrofillerin mikroabse formasyonu Munro mikroabselerini oluşturur. Munro mikroabseleri erken lezyonlarda kolayca bulunabilirken uzun süreli lezyonlarda az sayıdadır. Nötrofiller spinöz tabakada toplanarak küçük spongiform Kogoj püstüllerini oluşturabilirler ve psoriasis için oldukça tanısaldır. Granüler tabaka incelmış ya da kaybolmuştur. Rete çıkıntılarının aşağı doğru aynı seviyede uzamaları sonucu düzenli akantoz görülür. Bazal tabakada mitoz sayısında artış mevcuttur. Dermal papillalarda uzama ve ödem, papillalardaki kapillerlerde dilatasyon ve dermal papillaların üzerini az sayıda suprapapiller epidermal hücre tabakasının kapladığı görülür. Bu histopatolojik görünüm Auspitz fenomenini açıklar. Dermiste perivasküler infiltratta az sayıda nötrofil bulunurken daha çok lenfositler, Langerhans hücreleri ve indetermine hücreler vardır (43,62).

Eritrodermik psoriasiste parakeratoz, hücre içi ve dışı ödem, akantoz, üst dermis ve epidermiste hücre infiltrasyonu ile birlikte subakut dermatit bulguları görölebilir.

Püstöler psoriasiste nötrofillerin oluşturduğu intraepidermal spongiotik püstöller tanı koydurucudur. Diğer bulguları psoriasis vulgarise benzerdir (62).

### 2.1.5.3. Laboratuvar

Psoriasis tanısına özel bir laboratuvar yöntemi yoktur. Ancak hastalığın şiddetine göre laboratuvar bulgularında bir takım anormallikler saptanabilir. Psoriasisli hastalarda normal bireylere göre hafif derecede anemi saptanabilir. C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), plazma ürik asit ve

kreatinin düzeyleri normal bireylere göre yüksektir ve hastalığın şiddeti ile korele olarak artar. Guttat psoriasisli hastalarda streptokok enfeksiyonuyla ilişkili olarak plazma ASO titreleri yüksek olarak bulunmuştur. Hipokalsemi püstüler psoriasis için kötü prognostik bir faktördür (63,64).

#### **2.1.5.4. Ayırıcı Tanı**

Lezyonların yerleşim yerlerine göre ve klinik tiplerine göre farklı hastalıklarla ayırıcı tanıya girer.

Yüz, gövde ve ekstremiteler yerleşimli olgularda; liken planus, seboreik dermatit, numuler dermatit, mikozis fungoides, pitriasis rosea, sifiliz, parapsoriasis, pitriasis rubra pilaris, Bowen hastalığı, ilaç erupsiyonları, lupus eritematozus, liken simpleks kronikus, pitriasis likenoides kronika, eritroderma, subkorneal püstüler dermatoz ve akut generalize ekzantamatöz püstülozis (AGEP) ile ayırıcı tanıya girer.

Saçlı deri tutulumlu olgularda; seboreik dermatit, pemfigus foliaceus, kontakt dermatit, pitriasis rubra pilaris ve çocuklarda tinea kapitis süperfisialis ile ayırıcı tanıya girer.

Tırnak tutulumlu olgularda; onikomikoz, liken planus ve kronik el egzeması düşünülmelidir.

Palmoplantar tutulumlu olgularda; dermatofitozlar, edinsel keratodermalar, Reiter hastalığı, liken simpleks kronikus, pitriasis rubra pilaris, kümülatif irritasyon dermatiti, mikozis fungoides, kontakt dermatit ve 2. Dönem sifilizin psoriaziform papülleri ile ayırıcı tanıya girmektedir.

Fleksural tutulumlu olgularda; impetigo, moniliazis, seboreik dermatit, kontakt dermatit, püstüler miliarya, Hailey-Hailey hastalığı ve tinea inguinalis düşünülmelidir (43,61).

### **2.1.6. Psoriasis Şiddet Değerlendirmesi ve Yaşam Kalitesi**

Psoriasis hastalığının şiddetini net ölçebilecek bir laboratuvar bulgusu mevcut değildir. Hastalığın şiddetini belirlemek için birtakım ölçekler kullanılmaktadır. Genel olarak kullanılan ölçekler objektif yöntemler ve hastalığın psikososyal boyutunu değerlendiren yöntemler olarak ayrılmaktadır. Günümüzde hastalığın şiddetini belirlerken hem objektif yöntemler, hem de hastalığın kişinin yaşam kalitesini nasıl etkilediğini gösteren yöntemlerin bir arada kullanılmasının daha doğru olacağı düşünülmektedir. Objektif ölçeklerden metodolojik geçerlilik ve kalite kriterleri göz önüne alındığında altı tanesi ön plana çıkmaktadır. Bunlar; Vücut Yüzey Alanı (BSA), Kafes Sistem Hekimin Global Değerlendirmesi (LS-PGA), Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PASI), Hekimin Global Değerlendirmesi (PGA), Kendinden Yönetilen Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (SAPASI) ve Salford Psoriasis İndeksidir (SPI). Aralarında en geçerli ve tekrarlanabilir olanı PASI'dır. Hastalığın yaşam kalitesini belirlemede geçerliliği kanıtlanmış olan testler Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DLQI), Short Form 36 (SF-26), Skindex 29 ve 17'dir (65).

#### **2.1.6.1. Vücut Yüzey Alanı (Body Surface Area, BSA)**

Vücut yüzeyinin aritmetik ortalamasının hesaplandığı bir ölçektir. Hesaplarken sıklıkla dokuzlar kuralı veya hastanın kendi eli ile yapılan ölçüm kullanılır. BSA'nın dezavantajları ölçümün kişiden kişiye değişebilmesi ve lezyon hakkında bilgi vermemesidir (66).

#### **2.1.6.2 Psoriasis Alan Şiddet İndeksi ( Psoriasis Area Severity Index, PASI)**

PASI, plak tip psoriasis şiddetini değerlendirmede objektif bir ölçek olup, vücut alanı tulum yüzdesi, baş, gövde, üst ve alt ekstremitelerdeki lezyonlardaki eritem, infiltrasyon ve pullanma oranlarına göre hesaplanır. Plak tip dışındaki psoriasis tiplerinin şiddet ölçümünde kullanılmaz. Vücut; baş, üst ekstremiteler, gövde ve alt

ekstremiteler olarak dörde ayrılır. Her bir bölgede tutulum yüzdesi hesaplanır. Tutulum yüzdesi %10'dan az ise 1, %10-29 arası ise 2, %30-49 arası ise 3, %50-69 arası ise 4, %70-89 arası ise 5, %90-100 arası ise 6 puan verilir. Her bölgedeki eritem (E), infiltrasyon (I) ve deskuamasyon (D) şiddeti değerlendirilir. Belirti yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, belirgin ise 3, şiddetli ise 4 puan alır. Toplam puan, bölgenin tutulum yüzdesine denk gelen puan (A) ve bölgenin tutulum alanı için düzeltme faktörü katsayısı ile çarpılır.

PASI hesaplama formülü:

Baş:  $0,1 \times A \times (E+I+D)$  +Üst ekstremiteler:  $0,2 \times A \times (E+I+D)$  +Gövde:  $0,3 \times A \times (E+I+D)$  +Alt ekstremiteler:  $0,4 \times A \times (E+I+D)$

Her bir bölgeden elde edilen sonuçlar toplanır. PASI'de 0-72 arasında bir değer elde edilir (65,67).

### 2.1.7. Psoriasisle Eşlik Eden Hastalıklar

Psoriasisle epidemiyolojik olarak bazı hastalıkların görülme sıklığının arttığı belirlenmiştir. Psoriatik artrit, anksiyete, depresyon, alkolizm, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve multipl skleroz en sık görülen hastalıklardır. Bu hastalıkların psoriasisli hastalarda yaşam süresini kısalttığı ve bu nedenle önem arz ettiği belirlenmiştir. Hastaların dönem dönem bu hastalıklar açısından değerlendirilmesi tedavinin bir parçası olmalıdır (68).

#### 2.1.7.1. Otoimmün Hastalıklar

Psoriasisli hastalarda çeşitli otoimmün hastalıklarla birlikteliğin artışı söz konusudur. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarının psoriasisli hastalarda normal popülasyona göre 3.8 ile 7.5 kat arttığı belirlenmiştir (69). Psoriasis ile Crohn hastalıklarının genetik olarak ortak noktası İnsan Lökosit

Antijeni (HLA) olduğu düşünölmektedir. Ayrıca üveit, multiple skleroz, tip 1 diyabetes mellitus, Graves hastalığı ve Çölyak hastalığı ile de birlikteliğı artmıştır (70).

#### **2.1.7.2. Diabetes Mellitus**

Psoriasisli hastalarda diyabet insidansında artış tespit edilmiştir. Psoriasisli hastalarda kronik inflamasyona bağılı deride ve kanda insülin benzeri büyüme faktörü II' nin artışı ve yüksek TNF düzeyleri insülin rezistansı oluşturduğu için diyabete yatkınlığın arttığı düşünölmektedir (68,71).

#### **2.1.7.3. Dislipidemi**

Psoriasisli hastalarda normal bireylere göre dislipidemi (Total kolesterol  $\geq 240$ , LDL  $\geq 160$ , Trigliserid  $\geq 200$  mg/dl) insidansı artmıştır. Ayrıca yapılan çalışmalarda psoriasisli hastalarda daha aterojenik bir lipid profili ve azalmış HDL (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein) düzeyleri tespit edilmiştir. Dislipidemi asitretin ve siklosporin tedavilerinin de potansiyel bir yan etkisi olduğu için bu ilaçların kullanıldığı hastalarda dislipidemi açısından daha yakın izlem yapılmalıdır (71,72).

#### **2.1.7.4. Obezite ve Metabolik Sendrom**

Obezite ile psoriasis birlikteliğı %48'e varan oranlarda görölebilmektedir. Beyaz yağ dokusu IL-6, TNF, resistin, leptin, adiponektin, plasminojen aktivatör inhibitörü, anjiotensinojen ve CRP gibi sitokinleri salgılamaktadır. Yapılan çalışmalarda bu sitokinlerin psoriasisli hastalarda hastalık şiddetiyle ilişkili olarak arttığı gösterilmiştir. Ayrıca obez hastalarda tedaviye yanıtın da düşük olduğu tespit edilmiştir (73).

Obez hastalarda nonalkolik hepatik steatoza bağı karaciğer hasarı ve karaciğer enzim yükseklikleri sık görülebilmektedir. Obezite metotreksat tedavisi alan hastalarda karaciğer fibrozisi açısından ciddi risk faktörü olabilir. Onun için tedavi başlangıcında ve 1,5 gr kümülatif dozda karaciğer biyopsisi yapılması gibi agresif takip yöntemleri önerilmiştir (71).

Metabolik sendrom; santral obezite (vücut kitle indeksi  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ), yüksek plazma trigliseridleri, azalmış HDL, artan kan basıncı ve açlık plazma glikozunun yükselmesi durumlarının bütünü tanımlayan bir terimdir. Yapılan çalışmalarda psoriasisle metabolik sendrom ilişkisi doğrulanmıştır (74).

#### **2.1.7.5. Psikiyatrik Hastalıklar**

Psoriasisli hastalarda yaşam kalitesinin etkilendiği bilinmektedir. Yapılan çalışmada, psoriasisli hastaların %80 oranında psikolojik olarak etkilendiği, artmış depresyon ve anksiyete bulguları gösterdiği saptanmıştır (68).

#### **2.1.7.6. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Hipertansiyon**

Kardiyovasküler hastalıklar psoriasisli hastalarda normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Psoriasisin etyopatogenezinde yer alan kronik inflamasyonun ateroskleroz ve koroner arter hastalığı etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Th1, Th17, Treg, TNF- $\alpha$  ve IL-12 psoriasis ve ateroskleroz patogenezinde ortak hücre ve sitokinlerdir. Yapılan çalışmalarda miyokard infarktüsü, inme ve kardiyovasküler ölüm riskleri psoriasisin şiddetine göre artış göstermektedir (75).

Hipertansiyon psoriasisli hastalarda normal popülasyona göre daha yaygındır. Psoriasisli hipertansiyon hastalarında, psoriasisli olmayan hipertansiyonlu hastalara göre hipertansiyon daha şiddetli seyretmekte ve daha zor kontrol altına alınabilmektedir (71).

### 2.1.8. Tedavi

Psoriasisle tedavi planı genel olarak hastalığın şiddetine, tutulum bölgesine, lezyonların özelliklerine ve hastanın beklentilerine göre oluşturulur. Uygulanacak tedavinin etkinliği, güvenilirliği, kolay uygulanabilirliği ve hasta uyumu önemlidir. Hastaların yaklaşık %70-80'i sınırlı/lokalize (Vücut yüzey alanı  $\leq$  %10) hastalığa sahiptir ve topikal tedavi ile yönetilmektedir. Şiddetli plak tip hastalıkta (Vücut yüzey alanı  $>$  %10 veya PASI  $>$  10), generalize püstüler tip psoriasisle, eritrodermide, fototerapi ve topikal ajanlara dirençli olgularda sistemik tedavi tercih edilmelidir (76).

#### 2.1.8.1. Topikal tedaviler

##### 2.1.8.1.1. Nemlendiriciler

Psoriasisli hastalarda yaygın olarak önerilmektedir ancak etkinlikleri ile ilgili yeterli veri yoktur. Özellikle kuru kabuklu yapının verdiği subjektif yakınmayı azaltması, ek olarak kullanılan topikal tedavilerin penetrasyonunu arttırdığı ve topikal steroidlerle tedavi uygulanırken gelişen taşıflaksiyi azaltmak için dönüşümlü kullanılması nedeniyle psoriasis tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (77).

##### 2.1.8.1.2. Keratolitikler

Psoriasis lezyonlarının üzerinde zaman zaman oluşan kalın yapışık kepeklenmeler topikal tedavinin deriye penetrasyonunu engellemektedir. Bu nedenle her şiddetteki psoriasis vakalarında kalın kepeklenme mevcutsa keratolitikler başlangıç döneminde tedavide yer almalıdır. En sık kullanılan ajan salisilik asittir. Sıklıkla topikal kortikosteroidlerle kombine olarak kullanılmaktadır. Ultraviyole filtre edici etkisinden dolayı fototerapi öncesinde kullanılmamalıdır (77,78).

#### **2.1.8.1.3. Kortikosteroidler**

Psoriasisin lokal tedavisinde ilk seçenek ilaçtır. Vazokonstrüksiyon, antiinflamatuvar, antiproliferatif ve immunosupresif etki oluştururlar. Başlangıç tedavisinde çok güçlü etkili steroidlerle akut ataklar baskılandıktan sonra güçlü etkililerle idame tedavisine geçilebilir. Devamlı kullanımlarında etkinliklerinin azalması, rebound etkisi, lokal ve sistemik yan etkileri kortikosteroidlerin kullanımını sınırlandırmaktadır. Gebelik kategorisi C'dir (79).

#### **2.1.8.1.4. Vitamin D Analogları**

Vitamin D3 analogu kalsipotriol topikal tedavide kortikosteroidlerden sonra en sık tercih edilen ajandır. IL-2, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  salınımını inhibe eder. Ayrıca T lenfosit ve keratinosit proliferasyonunu baskılar ve hücrel diferansiasyonu uyarır. Günde iki kez kullanımı önerilmektedir. Kortikosteroidlerle kombine kullanımı etkinliği artırmakta ve steroidlerin uzun dönem yan etkilerini azaltmaktadır. En önemli yan etkisi özellikle yüz uygulamalarında görülen irritasyondur. Gebelik kategorisi C'dir (76,79).

#### **2.1.8.1.5. Retinoik Asitler**

Retinoidler orta, güçlü steroidler kadar etkili olmakla birlikte, remisyon süresi steroidlerden daha uzundur. Tazarotenin keratinosit farklılaşmasını normalleştirdiği, hiperproliferasyonu sınırlandırdığı ve inflamatuvar belirteçlerin salınımını azaltarak etki gösterdiği düşünülmektedir. En sık yan etkisi lokal irritasyondur. Gebelik kategorisi X'dir (76,78).

#### **2.1.8.1.6. Antralinler**

Antralin ve cignolin eskiden beri psoriasisin tedavisinde kullanılan ajanlardır. Hiperproliferasyonu engelleyerek ve T lenfosit aktivasyonunu önleyerek etki gösterdiği düşünülmektedir. En sık yan etkisi iritasyon ve temas ettiği bölgeyi boyamasıdır. Gebelik kategorisi C'dir (77,80).

#### **2.1.8.1.7. Katran**

Psoriasiste epidermal hiperproliferasyonu ve inflamasyonu azaltıcı etkisi nedeniyle kullanılmaktadır. Genellikle saçlı deri psoriasisinde şampuanlarda kullanılır. Ultraviyole (UV) B ile birlikte kullanıldığında remisyon sürelerinde artış gözlemlenebilir. Karsinogenez riski, kokusu ve iritasyon yapıcı etkileri kullanımını sınırlandırmaktadır (77,79).

#### **2.1.8.1.8. Kalsinörin İnhibitörleri**

Pimekrolimus ve takrolimus T hücre infiltrasyonunu ve enflamasyonu baskılayıcı etkinlikleri nedeniyle psoriasis tedavisinde yer almaktadır. Genellikle çocuklarda, kıvrım ve yüz bölgesi lezyonlarında önerilir. Gebelik kategorisi C'dir (81).

#### **2.1.8.2. Fototerapi ve Fotokemoterapi**

Ultraviyole radyasyonu veren floresan lambalar kullanılarak uygulanan tedavi yöntemidir. Psoriasis tedavisinde kullanılan dalga boyları arasında UVB (290-320 nm) ve UVA (320-400 nm) ışınları bulunmakla birlikte, 313 nm dalga boyu psoriasis en iyi tedavi eden dalga boyudur. UVB spektrumu içinde bulunan 311-313 nm' lik bu alan dar bant UVB olarak isimlendirilmiştir (82).

Etkilerini proinflatuar sitokinlerin salınımını azaltmak, hücre yüzey ilişkili moleküllerin ekspresyonunu azaltmak, T hücre aktivasyonunu önlemek ve apoptozisi artırmak yolu ile immun sistem üzerinden yapmaktadırlar. PUVA tedavisinde UV ile etkileşen psoralen DNA zincirleri arasındaki çapraz bağları hedef alarak DNA sentezini ve hücre proliferasyonunu engellemektedir. UVB dalga boyu daha kısa olduğu için epidermal keratinositler ve Langerhans hücreleri üzerine etkili olurken, UVA dermal hücreleri de etkiler.

Dar bant UVB tedavisi özellikle guttat tip psoriasiste ve infiltrasyonu az olan plak tip psoriasiste daha etkilidir. Tedavi sıklıkla haftada 2-3 seans şeklinde uygulanır. Klinik iyileşme için genellikle 20-36 seans yeterli olmaktadır. Yaşam boyu kümülatif UVB seans sayısı 350'yi geçmemelidir. Gebelik ve laktasyon döneminde uygulanabilir.

PUVA tedavisi topikal tedavilere ve dar bant UVB tedavisine dirençli olgularda planlanabilir. Psoralen olarak 8-metoksipsoralen veya 5-metoksipsoralen kullanılır. Haftada 2-4 seans uygulanabilir. Her bir tedavi siklusunda 20-30 seans uygulanarak ihtiyaç duyulduğunda (4-5 kez) uygulanabilir. Yaşam boyu kümülatif PUVA seans sayısı 150-200'ü geçmemelidir. Gebelik ve laktasyonda kesin kontraendikedir.

Fotokemoterapinin kesin kontraendikasyonları; lupus eritematozus, dermatomiyozit gibi fotosensitif hastalıklar, genetik geçişli foto/geno dermatozlar, Gorlin sendromu, albinizm, melanom hikayesi ve psoralene aşırı duyarlılıktır. Fototerapiye bağlı akut yan etikler eritem, kuruluk, kaşıntı, yanma, batma, herpes simpleks enfeksiyonu aktivasyonu, bulantı ve kusmadır. Uzun dönemde fotoyaşlanma ve fotokarsinogenez yan etkileri bildirilmiştir (79,83).

### 2.1.8.3. Sistemik Tedaviler

#### 2.1.8.3.1. Sistemik Retinoidler

Ülkemizde psoriasiste kullanılan tek retinoid asitretindir. Etkisini keratinosit proliferasyonunu, vasküler endotelyal büyüme faktörü yapımını, nötrofillerin kemotaktik yanıtını ve aktivasyonunu baskılayarak ve T lenfosit yanıtını düzenleyerek gösterir. Genellikle jeneralize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasiste tek başına, plak tip psoriasiste ise PUVA ile kullanımının daha etkili olduğu düşünülmektedir. Psoriasisli hastalarda başlangıç dozu 0,3-0,5 mg/kg/gün şeklindedir. Tedavinin 8.-16. haftasından sonra idame dozu olan 0,5-0,75 mg/kg/gün'e geçilebilir. İlaç sıklıkla daha az yan etki ve daha düşük doz kullanıma imkân sağladığı için Re-PUVA şeklinde kullanılır. Retinoidlerin yan etkileri, karaciğer enzimleri ve kan lipidlerini yükseltmeleri, mukokutanöz kuruluk ve telogen saç dökülmesidir. Gebelik kategorisi X'dir. İlaç kullanan kadınlarda tedavi bitiminden sonra 3 yıl süre ile kontrasepsiyon önerilir (79,84).

#### 2.1.8.3.2. Metotreksat

Orta-şiddetli plak psoriasis, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılır. Metotreksat dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eden folik asit antagonistidir. Bu inhibisyon sonucunda nükleotid ve aminoasit sentezi inhibe olur ve DNA sentezi azalarak mitoz ve hücre proliferasyonu baskılanır. Ayrıca lenfosit proliferasyonu ve sitokin üretimini baskılayarak, B ve T hücrelerinden IL-1, TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin üretimini inhibe ederek, immunsupresif ve immunmodülatör etki gösterir. Metotreksat kullanımı öncesi hepatik ve renal fonksiyonların normal olduğundan emin olunmalıdır. 7,5-25 mg/hafta dozlar halinde uygulanır. Metotreksat yan etkilerini önlemek için ilaç aldığının ertesi günü 1-5 mg/gün folik asit kullanımı önerilir. Metotreksat kullanımı sırasında bulantı, mide rahatsızlığı, baş ağrısı, halsizlik, ateş, alopesi görülebilir. İlacın ciddi yan etkileri arasında hepatotoksisite, miyelosupresyon ve pulmoner fibrozis sayılabilir. Alkol

kullanımı, obezite, diyabet, kronik karaciğer hastalığı, persistan karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu olan hastalarda metotreksat ilişkili hepatotoksisite riski yüksektir. Bu tür risk faktörü bulunan hastalarda başlangıçta ve kümülatif doz 1-1,5 gr olduğunda karaciğer biyopsisi önerilmektedir. Risk faktörü olmayan hastalarda 3,5-4 gr kümülatif dozdan sonra karaciğer biyopsisi önerilebilir veya tedavi kesilebilir. Fibrozisi değerlendirmede karaciğer biyopsisi altın standarttır ancak işlemin kendi başına riskleri bulunması nedeniyle plazma prokollajen-3 düzey ölçümü ve transient elastografi de takipte kullanılabilir. Renal fonksiyon bozukluğu, ileri yaş, folat desteğinin olmaması, ilaç etkileşimleri ve tedavi hataları hematolojik toksisite için risk faktörleridir. Trombositopeni, lökopeni veya anemi gelişmesi durumunda doz azaltılabilir veya semptomların şiddetine göre tedavi sonlandırılabilir. Gebelik kategorisi X'dir. Metotreksat kullanan kadın ve erkeklerde ilaç kullanımı boyunca ve ilaç kesildikten 3 ay sonrasına kadar kontrasepsiyon önerilmektedir (79,85,86).

#### **2.1.8.3.3. Siklosporin**

Siklosporin immümsüpresyon yapan bir kalsinörin inhibitörüdür. Kalsiyum bağımlı ileti yollarında kalmodulin ve siklofilini inhibe ederek fosfolipaz A2'yi baskılar. IL-2, IFN- $\gamma$  gibi birçok inflamatuvar sitokinin seviyelerini azaltarak T lenfosit aktivasyonunu engeller. Hızlı ve yüksek etkinlik gösteren, orta-şiddetli plak tip psoriasiste kullanılan bir ajandır. Başlangıç dozu ikiye bölünmüş halde alınan 2,5-3 mg/kg/gün'dür. Gerekirse 2-4 haftadan sonra 0,5 mg/kg/gün dozlarla artırılabilir. Siklosporin tedavisinin en önemli yan etkileri nefrotoksisite, hipertansiyon ve immunsupresyondur. Diğer yan etkileri ise gingival hiperplazi, hiperlipidemi, hipertrikoz, gastrik yakınmalar, enfeksiyon ve malignite gelişimidir. Nefrotoksisite kullanım dozu ve süresi ile ilişkili sık görülen bir durumdur. Bazal kreatinin değerinde %30'un üzerindeki artışlarda doz azaltımı yapılmalıdır. Kümülatif toplam sürenin 2 yılı geçmemesi önerilmektedir. İmmünosupresyon etkisinden dolayı malignite gelişim riski artabilir. Hastalar deri kanserleri ve lenfoproliferatif hastalıklar açısından takip edilmelidir. Gebelik kategorisi C'dir (87,88).

#### 2.1.8.3.4. Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ajanlar, konvansiyonel tedavi olarak geçen fototerapi/fotokemoterapi, metotreksat, asitretin ve siklosporin gibi sistemik tedavilere yanıt vermeyen, bu tedavilerin kontraendike olduğu veya tolere edilemediği orta ve şiddetli plak psoriasis, stabil olmayan psoriasis ve psoriatik artritli hastaların tedavisinde kullanılırlar. Biyolojik tedavi planlanmadan önce hastalar ayrıntılı şekilde değerlendirilmelidir. Biyolojik ajanların kontraendike olduğu durumlar; aktif enfeksiyonlar, aktif tüberküloz enfeksiyonu, malignite varlığı, demiyelizan hastalıklar ve evre 3/4 konjestif kalp yetmezliğidir (89).

##### 2.1.8.3.4.1. TNF- $\alpha$ İnhibitörleri

Etanersept; Fc immunglobulin G1 reseptörünün insan dimerik füzyon proteini ve TNF- $\alpha$  reseptörünün hücre dışı alanıdır. Dolaşımdaki TNF- $\alpha$ 'nın, hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini yarışmacı olarak baskılar. İndüksiyon dozunda (0.-12. haftalarda) haftada 2 kez 25 veya 50 mg uygulanır. İdame dozunda (13.-24. haftalarda) eğer PASI 75 elde edilmişse haftada 2 kez 25 veya 50 mg devam edilir. PASI 50'ye ulaşılmışsa Haftada 2 kez 50 mg devam edilir. PASI 50'ye ulaşılamamışsa tedavi sonlandırılır (79,90).

İnfliksımab; TNF- $\alpha$  antagonisti olan şimerik (fare/insan) bir monoklonal antikordur. Ayrıca transmembran TNF- $\alpha$ 'ya bağlanabilir, kompleman fiksasyonu ve antikor aracılı sitoliz oluşturur ve TNF- $\alpha$  ile stabil kompleksler meydana getirir. 5 mg/kg olarak 0, 2. ve 6. haftalarda yapılan indüksiyon dozundan sonra her 8 haftada bir tekrarlanan idame tedavisine geçilir. İlacın infüzyonu sırasında veya infüzyondan 1 saat sonra ortaya çıkabilen yaklaşık %18 hastada görülebilen infüzyon reaksiyonu açısından dikkatli olunmalıdır (91).

Adalimumab; tamamı insan yapıda İmmünglobulin G1 (IgG1) monoklonal antikordur. TNF- $\alpha$ 'nın p55 ve p75 hücre-yüzey reseptör ilişkisini bloke ederek TNF- $\alpha$ 'nın biyolojik aktivitesini baskılar. Adalimumab subkutan enjeksiyon şeklinde ilk uygulamada 80 mg, 1 hafta sonra 40 mg uygulanarak indüksiyon yapılır ve daha

sonra idame tedavisinde her 2 haftada bir 40 mg uygulanır. Kilodan bağımsız sabit doz uygulaması yapılmaktadır. Adalimumab kronik tip pediatrik psoriasis tedavisinde onay almış bir biyolojik ajandır (92).

Sertolizumab; insan monoklonal antikorunun, Fab parçasının polietilen glikol ile birleşimiyle elde edilen rekombinant anti-TNF- $\alpha$  ajanıdır. Psoriyatik artrit ve ankilozan spondilit tedavilerinde kullanımı bulunan sertolizumab, Türkiye’de henüz psoriasis tedavisi için onaylı değildir (93).

#### **2.1.8.3.4.2. Ustekinumab**

Tamamen insan immunglobulin G1 (IgG1) rekombinant monoklonal antikor olarak IL-12 ve IL-23 sitokinlerin p40 alt birimlerine yüksek spesifite ile bağlanarak etki göstermektedir. Ustekinumab 100 kg altındaki hastalar için 45 mg, 100 kg ve üzeri hastalar için 90 mg olacak şekilde kullanılır ve 0. ve 4. haftalarda indüksiyon yapılarak, 12 haftada bir subkutan enjeksiyon şeklinde idame tedavisine geçilir (89).

#### **2.1.8.3.4.3. İnterlökin 23 İnhibitörleri**

Guselkumab, IL-23’ün p19 alt birimini bağlayarak işlev gören bir monoklonal antikordur. Tildrakizumab, IL-23’ün p19 alt birimini hedefleyen bir IgG insanlaştırılmış antikorudur. Risankizumab, IL-23’ün p19 alt birimi hedefleyen monoklonal antikordur. Guselkumab, Tildakizumab ve Risankizumab orta ve şiddetli plak tip psoriasis tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Ancak ülkemizde henüz psoriasis tedavisi için kullanılmamaktadırlar (94).

#### **2.1.8.3.4.4. İnterlökin-17A inhibitörleri**

Sekukinumab; IL-17A’ya selektif olarak bağlanarak nötralize eden, immunglobülin G1/ $\kappa$  izotipinde rekombinan insan monoklonal antikorudur.

Başlangıç tedavisinde subkutan enjeksiyon şeklinde 300 mg doz 0, 1, 2 ve 3. haftalarda uygulanır ve indüksiyonu takiben 4 haftada bir idame dozu şeklinde devam edilir (95).

İxekizumab; IL-17A' yı selektif olarak inhibe eden insan IgG4/κ monoklonal antikorudur. Brodalumab, IL-17A reseptörüne karşı geliştirilmiş olan Ig G2 tipinde monoklonal antikordur. IL-17A reseptör blokajı sayesinde IL-17A, IL-17F, IL-17A/F heterodimeri, IL-17C ve IL-25 gibi sitokinleri etkilerini inhibe eder. İxekizumab ve Brodalumab orta ve şiddetli plak tip psoriasis tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Ancak ülkemizde henüz psoriasis tedavisi için kullanılmamaktadırlar (94).

## 2.2. MikroRNA (MiRNA)

İnsan genomunda yer alan DNA'nın büyük bir bölümü, RNA kodlamasına rağmen bu genomun çok küçük bir miktarı (yaklaşık olarak %1,5) fonksiyonel proteinlerin sentezlenmesinde kullanılmaktadır. Yakın zamana kadar genomun kodlamayan kısmının çok az önem içerdiği düşünülmekteydi. Fakat bu görüş, küçük RNA moleküllerinin keşfi ile ortadan kalktı. Proteine çevrilmeyen RNA'lara kodlamamış RNA (ncRNA) adı verilmektedir. Kodlamayan RNA'ların düzenleyici kısımları nükleotit (nt) uzunluğuna göre uzun ncRNA (> 200 nt) ve kısa ncRNA (< 200nt) olarak iki gruba ayrılır. Kısa ncRNA sınıfında mRNA'nın transkripsiyonel düzenleyicisi olarak işlev yapan siRNA, miRNA ve eşey hücrelerinde bulunan piwiRNA yer almaktadır (95,96).

### 2.2.1. MikroRNA'ların Yapısı ve Keşfi

MikroRNA (miRNA), fonksiyon olarak gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayan, yaklaşık olarak 18-24 nükleotit uzunluğunda tek iplikçikli bir RNA molekül çeşididir. İlk kez 1993 yılında Victor Ambros'un laboratuvarında Lee ve arkadaşları yuvarlak solucan olan *Caenorhabditis elegans*'ı gen içeriği bakımından

taramışlar, lin-4 olarak adlandırdıkları genin hiçbir protein kodlamamasına karşın 22 nükleotit uzunluğunda küçük bir RNA transkribe ettiğini rapor etmişlerdir. Reinhart ve arkadaşları, 2000 yılında *C.elegans*'da 22 nükleotit uzunluğunda, let-7 olarak adlandırılan, canlının gelişim zamanlamasını düzenleyen farklı bir mikroRNA keşfetmişlerdir. Daha sonraki yıllarda lin-4 ve let-7'ye benzeyen birçok küçük RNA molekülü, hemen hemen bütün çok hücreli organizmalarda keşfedilip miRNA olarak isimlendirilmiştir (5,95,97).

### 2.2.2. MikroRNA Biyogenezi

MikroRNA'lar çoğunlukla RNA Polimeraz II tarafından, daha az ihtimalle RNA Polimeraz III enzimi tarafından sentezlenir. Oluşturulan transkript 'cap' ve 'poli (A)' kuyruğuna sahiptir. Bu oluşan ilk transkript primer miRNA (pri-miRNA) olarak isimlendirilir. pri-miRNA'lar saç tokası (hairpain) şeklindedir. Pri-miRNA iki adımlı bir süreçten geçerek olgun ve işlevsel miRNA haline gelir. İlk adım çekirdekte gerçekleşir ve pri-miRNA 'mikroişlemci kompleks' adlı bir protein kompleksi tarafından kesilir. Mikroişlemci komplekste Drosha adlı bir nükleaz ve DiGeorge critical region 8 (DGCR8) adlı çift iplikçikli RNA bağlayıcı protein bulunur. Drosha enzimi pri-miRNA'nın sap ilmek yapısını tanıyarak sap kısmından keserek 70–80 nükleotitlik sap-ilmek şekilli, öncül (prekürsör, pre)-miRNA'yı ortaya çıkarır. Pre-miRNA'lar nükleustan sitoplazmaya Exportin-5 (XPO5) isimli taşıyıcı protein ile taşınır. Pre-miRNA sitoplazmaya geçtiğinde RNAaz III ailesinden Dicer enzimi ve RNA bağlanma proteini (TRBP-Transactivation-Response RNA-Binding Protein) tarafından ilmek kısmından kesilir. Dicer enzimi tarafından kesilen RNA'lar 3' uçlarında 2nt'lik çıkıntı (overhang) kalacak biçimde 18-25nt uzunluğunda kısa çift iplikli olgun miRNA'lara dönüşürler (96,98,99).

Olgun miRNA'lar işlevini gerçekleştirebilmek için iplikçiklerini ayırırlar ve bazı proteinlerle birlikte 'RNA ile tetiklenen sessizleştirici kompleks' (RNA-induced silencing complex; RISC)'i oluştururlar. RISC kompleksi, hedef mRNA üzerinde genellikle 3' UTR bölgesine bağlanarak mRNA dizisinin inhibisyonuna neden olur

veya translasyonunu engeller (99). Ayrıca mRNA dizisinin 5' UTR bölgesine veya DNA'ya bağlanarak gen ekspresyonunu baskılayabilmektedir (100).

### **2.2.3. MikroRNA'ların Biyolojik işlevleri ve Klinik Önemi**

MikroRNA'ların, 10000'den fazla genin ekspresyon düzeyini etkileme kapasitesine sahip oldukları bilinmektedir. MikroRNA'lar hücrel çoğalma ve farklılaşma, apoptoz ve hareket gibi birçok aşamada etkin rol oynamaktadır.

Günümüzde birçok hastalığın tanısında, prognozunda ve tedavisinde miRNA'ların kullanımıyla ilgili çalışmalar yapılmaktadır. MikroRNA'ların başta kan olmak üzere çeşitli vücut sıvılarında varlığı potansiyel klinik biyobelirteç olarak kullanımını mümkün kılmaktadır. Dolaşımdaki mikroRNA'lar çok kararlı olup kimyasal modifikasyonlardan ve RNAaz aktivitesinden etkilenmemektedir. Birçok çalışmada mikroRNA'ların spesifik olarak çeşitli hastalıklarda azalan ya da artan ekspresyon düzeyleri, onların sadece tanı ya da prognoz alanında değil aynı zamanda tedavide de kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak mikroRNA'ların, mRNA'lara tam komplementer olarak bağlanmaması ve birçok mRNA'ya bağlanabilmesi sebebiyle tedavide kullanılması halinde beklenen etkilerinin yanı sıra farklı biyolojik olayların gelişmesine sebep olacağı göz önünde bulundurulmalıdır (96,101).

### 3. MATERYAL ve METOD

“Psoriasisli hastalarda Treg (Regülatuar T) hücreleri ve IL17A (interlökin 17A) ilişkili mikroRNA'ların (miR-4649-3p, miR-6867-5p, miR-4296, miR-210, miR-1910-3p ) ve serum IL17A seviyelerinin incelenmesi” isimli tez çalışmamız için çalışmaya başlamadan önce 04.07.2018 tarihli ve 118 sayılı karar ile Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurul Başkanlığı’ndan onay alındı. Çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2018-6891 proje numarası ile desteklendi.

#### 3.1. Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Seçimi

Çalışmaya Nisan 2018-Nisan 2019 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran, klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriasis tanısı konulan 18 yaş üstü 44 hasta ve 18 yaş üstü sağlıklı 44 kontrol grubu dahil edildi. Psoriasis hasta grubunda yer alan hastalar için; son 3 aydır psoriasise yönelik sistemik tedavi (sistemik retinoid, siklosporin, metotreksat, biyolojik ajan ve fototerapi), son 3 haftadır psoriasise yönelik topikal tedavi almamış olması göz önünde bulunduruldu. Kontrol grubuna bilinen herhangi bir hastalığı olmayan, 18 yaş üzeri, kendisinde ve ailesinde psoriasis hastalığı olmayan 44 kişi dahil edildi.

Çalışma kriterlerine uygun olan bireyler, onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Hasta ve kontrol grubuna ait gerekli bilgiler, daha önceden hazırlanmış olan hasta bilgi formları her hasta için poliklinik doktoru tarafından dolduruldu. Olgular; yaş, cinsiyet, hastalığın başlama yaşı (erken başlangıç:  $\leq 40$  yaş, geç başlangıç:  $>40$  yaş), hastalık süresi, aile öyküsü, artrit varlığı, tırnak değişiklikleri, sigara ve alkol kullanımı açısından sorgulandı. Hastalığın şiddeti deri muayenesi ile hesaplanan PASI (Psoriasis Area Severity Index- Psoriasis Alan Şiddet İndeksi) ile (PASI  $<10$  olanlar hafif, PASI  $\geq 10$  olanlar orta-şiddetli psoriasis) değerlendirildi. Emzirenler, gebeler ve gönüllü olur formunu onaylamayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

### 3.2. Çalışma için MiRNA'ların Belirlenmesi

Çalışmamız için miR-4649-3p, miR-6867-5p, miR-4296, miR-210 ve miR-1910-3p'nin plazma ekspresyon düzeylerini değerlendirmeyi planladık. Hastalığın patogeneğinde rol oynayan genleri (FOXP3, IL-17A) hedefleyen miRNA'ları belirlemek için <http://www.mirdb.org/cgi-bin/search.cgi> veri tabanı kullanıldı. Treg hücreler üzerine etkili miRNA'ları belirlemek için FOXP3 (Forkhead Box P3) geni ile aynı yolda yer alan ve hedef skoru yüksek olan miR-4649-3p, miR-6867-5p, miR-4296 seçildi. FOXP3, Treg hücrelerin aktivasyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür ve Treg hücrelerinin gelişim ve farklılaşması için FOXP3 ekspresyonu gereklidir. Psoriasisli hastalarda miR-210 ile ilgili araştırmada miR-210 ekspresyonu, CD4 (+) T hücrelerinde önemli ölçüde artmıştır ve FOXP3'ün miR-210'un bir hedef geni olduğunu doğrulamıştır. Çalışmamıza miR-210'da Treg hücreler üzerine etkili bir miRNA olduğu düşünülerek dahil edildi.

Psoriasisli hastalarda Th17 aktivitesi ve IL-17A salınımı artmıştır. Hastalığın oluşum mekanizmasında rol alan IL-17A geni ile aynı yolda yer alan ve hedef skoru yüksek olan miR-1910-3p, <http://www.mirdb.org/cgi-bin/search.cgi> veri tabanı kullanılarak seçildi. Ayrıca çalışmamızda miRNA düzeylerindeki değişimler ile IL-17A düzeyi arasındaki korelasyonu belirlemek için serum IL-17A düzeyleri de değerlendirildi.

### 3.3. Kan Örneklerinin Alınması

En az 8 saatlik açlık sonrası hasta ve kontrol grubundan periferik venöz kan örnekleri alındı. EDTA'lı tüplere 4cc olacak şekilde alınan kanlar 1-2 saat içinde soğutmalı santrifüjde 15.000 rpm'de 10 dk döndürülerek plazma kısmı cDNA izolasyonu yapılana kadar -80°C'de muhafaza edildi. ELISA çalışması için vakumlu plastik jelli tüplere 4 cc kan alındıktan sonra 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek bu örneklerden plazma kısmı elde edildi. Daha sonra numuneler -80°C'de çalışma gününe kadar saklandı.

### **3.4. Çalışmada Kullanılan Cihazlar**

1. Soğutmalı santrifüj (Thermo)
2. Mikrosantrifüj (Thermo)
3. -80C derin dondururucu (Thermo)
4. Vorteks (Nüve)
5. Spektrofotometre (NanoDrop ND-1000)
6. Thermal Cycler (Thermo)
7. Mikropipetler (1-10 µl, 10-100 µl, 100-1000 µl ) (Eppendorf Research)
8. Çeker ocak
9. Distile su cihazı (Barnstead)
10. Buzdolabı (Profilo)
11. Güç kaynağı (Apelex)
12. Real-Time PCR (Applied Biosystems StepOnePlus)

### **3.5. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Sarf Malzemeler**

#### **3.5.1. Hybrid-R miRNA İzolasyon Kiti (GeneAll)**

1. RiboEx™ solüsyon (GeneAll)
2. Buffer SW1 (GeneAll)
3. Buffer RBW (GeneAll)
4. Buffer RNW (GeneAll)
5. RNase-free water (GeneAll)
6. GeneAll® Column type B (red ring) (with collection tube) (GeneAll)
7. GeneAll® Column type W (blue ring) (with collection tube) (GeneAll)
8. 2 ml collection tube (GeneAll)
9. 1.5 ml collection tube (GeneAll)

### 3.6. Primerler

Kontrol olarak U6 gen bölgesine ait diziler kullanılmıştır. Yetkili firma tarafından Erika Varkonyi-Gasic and Roger P. Hellens'in Quantitative Stem Loop RT-PCR for Detection of MicroRNAs (Chapter 10) makalesi kaynak alınarak RT, Forward ve Reverse primerleri tasarlanmıştır. Çalışmada kullanılan primer dizileri aşağıda belirtilmiştir.

- **Hsa-miR-4649-3p**

R: CGAGGAAGAAGACGGAAGAAT

F: TCTGAGGCCTGCCTCTCCCCA

- **Hsa-miR-6867-5p**

R: CGAGGAAGAAGACGGAAGAAT

F: TGTGTGTGTAGAGGAAGAAGGGA

- **Hsa-miR-4296**

R: CGAGGAAGAAGACGGAAGAAT

F: ATGTGGGCTCAGGCTCA

- **Hsa-miR-210**

R: CGAGGAAGAAGACGGAAGAAT

F: AGCCCCTGCCCACCGCACACTG

- **Hsa-miR-1910-3p**

R: CGAGGAAGAAGACGGAAGAAT

F: GAGGCAGAAGCAGGATGACA

- **U6 snRNA**

R: CGCTTCACGAATTTGCGTGTCAT

F: GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT

### 3.7. Total RNA Kalitesinin ve Miktarının Tayini

Kaliteli total RNA istatistiksel olarak doğru karşılaştırılma yapılması için gereklidir. İzole edilen total RNA'ların nanodrop spektrofotometre cihazıyla ölçümleri yapıldı. A260/280 oranı 1.8'in altındaki veya A260/230 oranı 2.0'in altında olan örnekler çalışmaya dâhil edilmedi.

### 3.8. miRNA İzolasyon Protokolü

- 1) 200µL plazma+500µL RiboEx pipetaj yaparak eklendi.
- 2) 5 dk oda ısısında inkübe edildi.
- 3) 1,5ml lik tüp üzerine 100µl kloroform eklendi. Kloroform RiboEx ve plazma örneğine karışması için alt üst yapıldı ve 2 dk oda ısısında bekletildi.
- 4) 12,000g de dk 4°C de santrifüj yapıldı ve sulu faz başka bir eppendorfa aktarıldı.
- 5) Alınan sulu faz kadar üzerine %50 ethanol eklendi. Pipetaj yapıldı.
- 6) Elde edilen mix type B (kırmızı kapaklı olan) 700µL olacak şekilde kolona aktarıldı.
- 7) 11,000rpm de 1 dk oda ısısında santrifüj edildi.
- 8) Altta kalan tüpün üzerine kalan sıvının hacmi kadar %100 ethanol eklendi. Pipetaj yapıldı.

- 9) Bu karışım (yaklaşık 650 $\mu$ L) type W kolona aktarıldı.
- 10) 11,000rpm de 1 dk oda ısısında santrifüj edildi.
- 11) Not: geriye kalan örnek varsa 9-10. basamaklar tekrarlanır.
- 12) Collection tüp yenisi ile değiştirildi ve üzerine 500 $\mu$ L RBW Buffer eklendi.
- 13) 11,000rpm de 1 dk oda ısısında santrifüj edildi.
- 14) Collection tüp yenisi ile değiştirildi ve üzerine 500 $\mu$ L RNW Buffer eklendi.
- 15) 11,000rpm de 1 dk oda ısısında santrifüj edildi.
- 16) Collection tüp yenisi ile değiştirildi ve üzerine 500 $\mu$ L RNW Buffer eklendi.
- 17) 11,000rpm de 1 dk oda ısısında santrifüj edildi.
- 18) Collection tüp yenisi ile değiştirildi ve üzerine hiçbirşey eklenmeden 11,000rpm de 2 dk santrifüj edildi.
- 19) Daha sonra membranın tam merkezine gelecek şekilde 50 $\mu$ L RNase-free su eklendi ve 2dk oda sıcaklığında bekletildi.
- 20) 11,000rpm de 2 dk santrifüj edildi.
- 21) Elde edilen örnek 20°C ye kaldırıldı.

Daha sonra elde edilen miRNA ile complementer DNA(cDNA) sentezi yapıldı.

### 3.9. cDNA İzolasyon Protokolü

MiRNA ekspresyon miktarının tayini için, elde edilen total miRNA'dan çalışılacak her bir miRNA için ayrı ayrı stem loop primeriyle cDNA elde edildi (Tablo 1.1 ). Bu işlem WizScript™ cDNA Synthesis Kit (High Capacity) W2211 kiti ile gerçekleştirildi.

Tablo 1.1. cDNA izolasyon protokolü

| <b>BİLEŞENLER</b>   | <b>MİKTAR</b> |
|---------------------|---------------|
| 10X Reaction Buffer | 2 µl          |
| Stem-loop primer    | 2 µl          |
| 20X dNTP mix        | 1 µl          |
| miRNA               | 1 µl          |
| WizScript™ RTase    | 1 µl          |
| RNase Inhibitor     | 1 µl          |
| RNase free Water    | 2 µl          |
| <b>TOTAL</b>        | <b>10 µl</b>  |

PCR mix bileşenleri tabloda verilen oranlarda PCR striplerine koyuldu. Ardından stripler Applied Thermal Cycler cihazına yerleştirildi. Tablo 1.2’de verilen PCR döngü protokolü uygulandı. Örnekler daha sonra çalışılmak üzere -20C’ye kaldırıldı.

Tablo 1.2. PCR döngü protokolü

|      |            |
|------|------------|
| 25°C | 10 dakika  |
| 37°C | 120 dakika |
| 85°C | 5 dakika   |
| 4°C  | + ∞        |

### 3.10. Real Time PCR Protokol

Çalışmaya başlamadan önce ilk olarak plate dizaynı yapıldı. cDNA hariç bütün PCR bileşenleri mix yapıldı (Tablo 2.1). Her bir kuyuya karışımdan eşit miktarda koyuldu. cDNA örneği ise dizayna göre her bir kuyuya eklendi (örneğin; 16ul mix+4ul cDNA). Plate sailing film ile kapatıldı. Ardından RT-PCR cihazına yerleştirildi (Tablo 2.2).

Her bir örnek için gerçek zamanlı PCR işlemi en az iki tekrarlı olacak şekilde yapılarak ortalama Ct değerleri elde edildi. Primerlerin de sağlıklı bir dizaynı olup olmadığını görmek adına melt curve analizi yapılarak analiz edildi.

Tablo 2.1. RT-PCR bileşenleri

|                          |                            |
|--------------------------|----------------------------|
| <b>PCR BİLEŞENLERİ</b>   | 1X                         |
| 2X SYBR GREEN MASTER MIX | 10 $\mu$ L                 |
| F(10pm)                  | 1 $\mu$ L                  |
| R(10pm)                  | 1 $\mu$ L                  |
| ROX                      | 1 $\mu$ L                  |
| cDNA                     | 4 $\mu$ L                  |
| WATER                    | 3 $\mu$ L                  |
| <b>TOTAL</b>             | <b>20<math>\mu</math>L</b> |

Tablo 2.2. RT-PCR döngü protokolü

|                      |           |            |
|----------------------|-----------|------------|
| <b>PCR KOŞULLARI</b> |           |            |
| 95°C                 | 10 dakika |            |
| 95°C                 | 15saniye  | <b>X40</b> |
| 60°C                 | 1 dakika  |            |

Rölatif kantitasyon analizi “ $2^{-\Delta\Delta CT}$  Yöntemi” metodu kullanılarak tanımlandı. Bunun için; miRNA ekspresyon kantifikasyonu küçük nüklear ribonükleoprotein olan U6 snRNA referans olarak kullanılıp kontrol grubuna göre normalize edildi.

- Her bir örneğe ait, her bir genin Ct değerleri, o örneğin housekeeping Ct (U6 CT) değerinden çıkartılacak delta siklus eşiği ( $\Delta Ct$ ) değerleri hesaplandı.
- Daha sonra her bir hastanın  $\Delta Ct$  değerleri kontrol grubunun ortalama Ct değerinden çıkartılacak deltadelta siklus eşiği ( $\Delta\Delta Ct$ ) değerleri hesaplandı.

- Son olarak; her bir miRNA'nın ne kadar eksprese olduğu hesaplamak için, son değerin başlangıca olan oranı alınarak (fold change)  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  değeri belirlendi.  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  değeri 2'nin üzerindeyse artış, 1'in altındaysa ekspresyonda azalma olmuştur şeklinde yorumlandı.

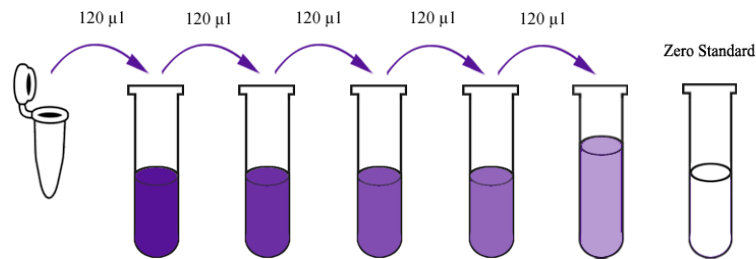
### 3.11. IL-17A Human ELISA Kit

Serum IL-17A düzeylerinin ölçümü, enzim bağlı immunosorbent deneyi yöntemiyle (ELISA) yapıldı. ELISA kiti olarak ELISA microplate reader MRC marka UT6100 kullanıldı.

#### 3.11.1. Hazırlık

1. Örnekler çözündürülüp, oda sıcaklığına gelmesi sağlandı.
2. Wash Buffer : 580ml dH<sub>2</sub>O + 20 ml Wash Buffer Konsantresi
3. Standartlar için 6 adet 1.5 ml lik ependorf tüplere 120ul Reference Standart&Sample Diluent eklendi ve aşağıdaki adımlar takip edildi.

#### 3.11.2. Protokol



1. 120ul standart A1 sütunundan sırası ile F1' e kadar eklendi.
2. Standart well'ine 50ul standart eklendi .
3. Örnek well'ine 40ul örnek eklendi ve daha sonra örnek well'ine 10ul antitboy eklendi. Ardından hem örnek hem standart well'ine 50ul streptavidin-HRP

eklendi (Not: Blank' a eklenmez). Well karıştırıldı. Plate sealer ile kapatılıp 60 dk. 37° de inkübe edildi.

4. Platedeki sıvı ortamdan uzaklaştırıldı ve hazırlanan wash bufferdan her bir kuyucuğa 300ul eklenerek 5 kez yıkama yapıldı (her bir yıkamada max. 1dk beklendi).
5. Herbir well'e 50ul substrate solution A ve substrate solution B eklendi. Plate sealer ile kapatıldıktan sonra karanlık ortamda 10 dk. 37° de inkübe edildi (Bu aşamadan sonra substrat reagent ortamdan uzaklaştırılmaz).
6. Her bir kuyucuğa 50ul Stop Solution eklendi ve Elisa Reader cihazı ile açık okuma yapıldı.

### 3.12. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizleri değerlendirmek için SPSS 18.0 yazılımı (SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.) kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$ SD olarak ifade edildi ve anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak tanımlandı. Normallik testi Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılan veriler için independent sample t-testi, normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. miRNA ekspresyon farklılıkları  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  eşitliği kullanılarak kat değişimi (fold changes) olarak verildi. Mikro RNA'ların hasta gruplarını ayırt edebilme kuvvetlerini belirlemek için Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrileri çizildi. Bağımsız değişkenlerin hastalığa yakalanma riskini belirlemek için Lojistik Regression testi kullanıldı. Bağımsız değişkenlerin birbiri ile ilişkisini belirlemek için parametrik korelasyon testi kullanıldı. Çoklu alt grupları olan verileri değerlendirmek için Anova ve Post Hoc testlerinden yararlanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Özellikler

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları kliniğinde psoriasis tanısı almış, yaşları 18 ile 80 arasında olan 44 hasta ve bilinen herhangi bir inflamatuvar hastalığı olmayan 18 yaş üzeri 44 kontrol çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen psoriasis hastalarının 28'i (%63,6) erkek; 16'sı (%36,4) kadın, kontrol grubunun ise 28'i (%63,6) erkek; 16'sı (%36,4) kadındı. Hasta grubunun yaş ortalaması  $43,02 \pm 16,26$  (18-80) idi ve kontrol grubunun yaş ortalaması  $42,82 \pm 16,14$  (18-80) olarak hesaplandı (Tablo 3).

Tablo 3. Psoriasis ve kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri

|                                    | Psoriasis (n:44)  | Kontrol (n:44)    | p*    |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Erkek/Kadın, n                     | 28/16             | 28/16             | 1     |
| Yaş, ortalama $\pm$ ss             | $43,02 \pm 16,26$ | $42,82 \pm 16,14$ | 0,953 |
| Başlama yaşı, ortalama $\pm$ ss    | $31,36 \pm 18,81$ | -                 | -     |
| PASI, ortalama $\pm$ ss            | $9,27 \pm 6,08$   | -                 | -     |
| Hastalık süresi, ortalama $\pm$ ss | $11,65 \pm 9,18$  | -                 | -     |

\*Bağımsız gruplarda t testi

### 4.2. Psoriasis Hastalarının Klinik Özellikleri

Psoriasis hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı ortalaması  $31,36 \pm 18,81$  ve PASI değeri ortalaması  $9,27 \pm 6,08$  idi. Hastalık süresi ortalaması  $11,65 \pm 9,18$  yıl olarak saptandı (Tablo 3). Psoriasis grubunda 31 (%70,5) hastada erken başlangıç yaşlı psoriasis (Tip 1 <40 yaş), 13 (%29,5) hastada geç başlangıç yaşlı psoriasis (Tip 2  $\geq$ 40 yaş) saptanmış olup iki grup arasında erken ve geç başlangıç yaşlı psoriasisli hasta sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p=0,000$ ). PASI değerine göre hastalık şiddeti belirlenen hastaların 28'i (%63,6) hafif plak psoriasis (PASI <10), 16'sı (%36,4) orta-şiddetli plak psoriasis (PASI  $\geq$ 10) olarak değerlendirilmiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p=0,008$ ). Otuziki hastada (%72,7) tırnak değişikliği bulunmazken, 12 hastada

(%27,3) subungual hiperkeratoz, onikoliz, pitting, yağ damlası görünümü gibi tırnak değişiklikleri mevcuttu ve iki grup arasında tırnak tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p=0,000$ ). İki hastada psoriatik artrit tanısı mevcuttu. Ailesinde psoriasis öyküsü olan hasta sayısı 13 (%29,5), aile öyküsü olmayan hasta sayısı 31 (%70,5) olup iki grup arasında aile öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p=0,000$ ). Hasta grubunda 18 kişide (%40,9) sigara kullanımı mevcutken, 26 kişide (%59,1) sigara kullanım öyküsü yoktu. İki kişide hem sigara hem de alkol kullanım öyküsü mevcuttu (Tablo 4).

Tablo 4. Psoriasis hastalarındaki klinik bulgular

| Klinik bulgular         |                                  | n (%)      | p*    |
|-------------------------|----------------------------------|------------|-------|
| Hastalığın başlama yaşı | Erken başlangıç (Tip 1 < 40 yaş) | 31 (%70,5) | 0,000 |
|                         | Geç başlangıç (Tip 2 ≥ 40 yaş)   | 13 (%29,5) |       |
| PASI skoru              | Hafif (PASI <10)                 | 28 (%63,6) | 0,008 |
|                         | Orta-Şiddetli (PASI ≥10)         | 16 (%36,4) |       |
| Tırnak Tutulumu         | Var                              | 12 (%27,3) | 0,000 |
|                         | Yok                              | 32 (%72,7) |       |
| Psoriatik Artrit        | Var                              | 2 (%4,5)   | 0,000 |
|                         | Yok                              | 42 (%95,4) |       |
| Aile Öyküsü             | Var                              | 13 (%29,5) | 0,000 |
|                         | Yok                              | 31 (%70,5) |       |
| Sigara Kullanımı        | Var                              | 18 (%40,9) | 0,083 |
|                         | Yok                              | 26 (%59,1) |       |

\*İki oran farkı testi

#### 4.3. Hastalık Başlangıç Yaşı Ortalaması ile Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

Psoriasis hastalarının hastalık başlangıç yaşı ortalaması; cinsiyet, hastalık şiddeti, tırnak tutulumu, aile öyküsü ve sigara kullanımı açısından karşılaştırıldı. İstatiksel olarak anlamlı düzeyde fark elde edilmedi (Tablo 5).

Tablo 5. Hastalık başlangıç yaşı ile klinik bulguların karşılaştırılması

|                                          | Hastalık başlangıç yaşı | p*    |
|------------------------------------------|-------------------------|-------|
| Kadın,<br>ortalama±ss                    | 32,00±20,604            | 0,873 |
| Erkek,<br>ortalama±ss                    | 31,00±18,094            |       |
| Hafif (PASI <10),<br>ortalama±ss         | 33,64±19,09             | 0,288 |
| Orta-Şiddetli (PASI<br>≥10), ortalama±ss | 27,38±18,202            |       |
| Tırnak tutulumu (-),<br>ortalama±ss      | 33,75±20,436            | 0,090 |
| Tırnak tutulumu (+),<br>ortalama±ss      | 25,00±12,076            |       |
| Aile Öyküsü (-),<br>ortalama±ss          | 33,23±19,751            | 0,281 |
| Aile Öyküsü (+),<br>ortalama±ss          | 26,92±16,204            |       |
| Sigara kullanımı (-),<br>ortalama±ss     | 32,00±21,795            | 0,775 |
| Sigara kullanımı (+),<br>ortalama±ss     | 30,44±13,967            |       |

\*Bağımsız gruplarda T testi

#### 4.4. PASI Değeri ortalamasının Klinik Bulgular ile karşılaştırılması

Psoriasis hastalarının PASI değerleri, cinsiyet, tırnak tutulumu, aile öyküsü, sigara kullanımı ve hastalık başlangıç dönemine göre karşılaştırıldı. Cinsiyete göre PASI değerleri incelendiğinde kadın hasta grubunun PASI ortalaması  $6,23 \pm 3,62$ , erkek hasta grubunun PASI ortalaması  $11,01 \pm 6,56$  olarak hesaplandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,003$ ). PASI değeri ortalaması hastalık başlangıç dönemine göre incelendiğinde, erken başlangıçlı hastalarda  $10,32 \pm 6,60$ , geç başlangıçlı hastalarda  $6,76 \pm 3,76$  olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,030$ ). Diğer parametrelerde PASI değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. PASI değerleri ile klinik bulguların değerlendirilmesi

|                                            | PASI Değeri      | p*    |
|--------------------------------------------|------------------|-------|
| Kadın,<br>ortalama $\pm$ ss                | $6,23 \pm 3,62$  | 0,003 |
| Erkek,<br>ortalama $\pm$ ss                | $11,01 \pm 6,56$ |       |
| Tırnak tutulumu (-),<br>ortalama $\pm$ ss  | $8,33 \pm 5,08$  | 0,182 |
| Tırnak tutulumu (+),<br>ortalama $\pm$ ss  | $11,77 \pm 7,90$ |       |
| Aile Öyküsü (-),<br>ortalama $\pm$ ss      | $9,59 \pm 6,77$  | 0,522 |
| Aile Öyküsü (+),<br>ortalama $\pm$ ss      | $8,51 \pm 4,12$  |       |
| Sigara kullanımı (-),<br>ortalama $\pm$ ss | $8,86 \pm 5,62$  | 0,610 |
| Sigara kullanımı (+),<br>ortalama $\pm$ ss | $9,86 \pm 6,82$  |       |
| Erken başlangıç (Tip 1), ortalama $\pm$ ss | $10,32 \pm 6,60$ | 0,030 |
| Geç başlangıç (tip 2), ortalama $\pm$ ss   | $6,76 \pm 3,76$  |       |

\*Bağımsız gruplarda T testi

#### 4.5. Cinsiyete Göre Klinik Bulguların Karşılaştırılması

Psoriasis hasta grubunda kadın ve erkek cinsiyet hastalık süresi, PASI değeri, hastalık şiddeti, tırnak tutulumu, aile öyküsü, sigara kullanımı ve erken ve geç başlangıç yaşlı hastalık açısından karşılaştırıldı. Kadın ve erkek cinsiyet arasında hastalık süreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı. Kadın ve erkek cinsiyet arasında PASI değerleri incelendiğinde kadın hasta grubunun PASI ortalaması  $6,23 \pm 3,62$ , erkek hasta grubunun PASI ortalaması  $11,01 \pm 6,56$  olarak hesaplandı ve her grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,003$ ). Cinsiyete göre hastalık şiddeti incelendiğinde erkeklerde orta-şiddetli ( $PASI \geq 10$ ) plak psoriasisli hasta sayısının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptandı ( $p=0,013$ ). Hasta grubunda cinsiyetler arasında tırnak tutulumu ve aile öyküsü varlığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı. Cinsiyete göre sigara kullanımı değerlendirildiğinde, sigara kullanan erkek hasta sayısının sigara kullanan kadın hastalardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu tespit edildi ( $p=0,024$ ). Cinsiyete göre hastalık başlangıç dönemi incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Cinsiyete göre klinik özelliklerin karşılaştırılması

|                                | Kadın (n:16) | Erkek (n:28) | p*    |
|--------------------------------|--------------|--------------|-------|
| Hastalık süresi, ortalama±ss   | 14,81±11,87  | 9,85±6,83    | 0,141 |
| PASI, ortalama±ss              | 6,23±3,62    | 11,01±6,56   | 0,003 |
| Hafif (PASI <10), n(%)         | 14 (%87,5)   | 14 (%50,0)   | 0,013 |
| Orta-Şiddetli (PASI ≥10), n(%) | 2 (%12,5)    | 14 (%50,0)   |       |
| Tırnak tutulumu (-), n(%)      | 13 (%81,3)   | 19 (%67,9)   | 0,337 |
| Tırnak tutulumu (+), n(%)      | 3 (%18,8)    | 9 (%32,1)    |       |
| Aile öyküsü (-), n(%)          | 11 (%68,8)   | 20 (%71,4)   | 0,851 |
| Aile öyküsü (+), n(%)          | 5 (%31,3)    | 8 (%28,6)    |       |
| Sigara kullanımı (-), n(%)     | 13 (%81,3)   | 13 (%46,4)   | 0,024 |
| Sigara kullanımı (+), n(%)     | 3 (%18,8)    | 15 (%53,6)   |       |
| Erken başlangıç (Tip 1), n(%)  | 10 (%62,5)   | 21 (%75,0)   | 0,382 |
| Geç başlangıç (tip 2), n(%)    | 6 (%37,5)    | 7 (%25,0)    |       |

\*Chi-Square Test

#### 4.6. Hastalık Şiddeti ile Klinik Bulguların Karşılaştırılması

Hasta grubu, hastalık şiddetine göre hafif ve orta-şiddetli plak psoriasis olarak iki gruba ayrılarak, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, tırnak tutulumu, aile öyküsü, sigara kullanımı ve hastalık başlangıç dönemine göre karşılaştırıldı. Karşılaştırılan parametrelerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Hastalık şiddeti ile klinik özelliklerin karşılaştırılması

|                                         | Hafif (PASI <10)<br>(n:28) | Orta-Şiddetli (PASI<br>≥10) (n:16) | p*    |
|-----------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|-------|
| Hastalık süresi,<br>ortalama±ss         | 10,82±10,51                | 13,12±6,24                         | 0,367 |
| Hastalık başlangıç<br>yaşı, ortalama±ss | 33,64±19,10                | 27,38±18,20                        | 0,288 |
| Tırnak tutulumu (-),<br>n(%)            | 21 (%75,0)                 | 11 (%68,8)                         | 0,654 |
| Tırnak tutulumu (+),<br>n(%)            | 7 (%25,0)                  | 5 (%31,3)                          |       |
| Aile öyküsü (-),<br>n(%)                | 20 (%71,4)                 | 11 (%68,8)                         | 0,851 |
| Aile öyküsü (+),<br>n(%)                | 8 (%28,6)                  | 5 (%31,3)                          |       |
| Sigara kullanımı (-),<br>n(%)           | 16 (%57,1)                 | 10 (%62,5)                         | 0,728 |
| Sigara kullanımı (+),<br>n(%)           | 12 (%42,9)                 | 6 (%37,5)                          |       |
| Erken başlangıç (Tip<br>1), n(%)        | 18 (%64,3)                 | 13 (%81,3)                         | 0,235 |
| Geç başlangıç (tip 2),<br>n(%)          | 10 (%35,7)                 | 3 (%18,8)                          |       |

\*Chi-Square Test

#### 4.7. Sigara Kullanımı ile Klinik Bulguların Karşılaştırılması

Hasta grubu, sigara kullanımı varlığı ve yokluğuna göre iki gruba ayrılarak hastalık süresi, PASI değeri, tırnak tutulumu, aile öyküsü ve hastalık başlangıç dönemi açısından karşılaştırıldı. Sigara kullanımı olan hastalarda kullanmayanlara göre tırnak tutulum oranının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu bulundu ( $p=0,033$ ). Diğer parametrelerde sigara kullanımına göre anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Sigara kullanımı ile klinik özelliklerin karşılaştırılması

|                                   | Sigara kullanımı (-)<br>(n:26) | Sigara kullanımı (+)<br>(n:18) | p*    |
|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------|
| Hastalık süresi,<br>ortalama±ss   | 12,61±9,85                     | 10,27±8,19                     | 0,397 |
| PASI,<br>ortalama±ss              | 8,86±5,62                      | 9,86±6,82                      | 0,610 |
| Tırnak tutulumu (-),<br>n(%)      | 22 (%84,6)                     | 10 (%55,6)                     | 0,033 |
| Tırnak tutulumu (+),<br>n(%)      | 4 (%15,4)                      | 8 (%44,4)                      |       |
| Aile öyküsü (-),<br>n(%)          | 17 (%65,4)                     | 14 (%77,8)                     | 0,376 |
| Aile öyküsü (+),<br>n(%)          | 9 (%34,6)                      | 4 (%22,2)                      |       |
| Erken başlangıç (Tip<br>1), n(%)  | 16 (%61,5)                     | 15 (%83,3)                     | 0,119 |
| Geç başlangıç (Tip<br>2),<br>n(%) | 10 (%38,5)                     | 3 (%16,7)                      |       |

\*Chi-Square Test

#### 4.8. Aile Öyküsü ile Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

Hasta grubu, aile öyküsü varlığı ve yokluğuna göre iki gruba ayrılarak hastalık süresi, cinsiyet, hastalık şiddeti, tırnak tutulumu, sigara kullanımı ve hastalık başlangıç dönemi açısından karşılaştırıldı. Karşılaştırılan parametrelerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi (Tablo 10).

Tablo 10. Aile öyküsü ile klinik bulguların değerlendirilmesi

|                                   | Aile öyküsü (-)<br>(n:31) | Aile öyküsü (+)<br>(n:13) | p*    |
|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------|
| Hastalık süresi,<br>ortalama±ss   | 10,80±9,95                | 13,69±6,93                | 0,280 |
| Kadın, n(%)                       | 11 (%35,5)                | 5 (%38,5)                 | 0,851 |
| Erkek, n(%)                       | 20 (%64,5)                | 8 (%61,5)                 |       |
| Hafif (PASI <10),<br>n(%)         | 20 (%64,5)                | 8 (%61,5)                 | 0,851 |
| Orta-Şiddetli (PASI<br>≥10), n(%) | 11 (%35,5)                | 5 (%38,5)                 |       |
| Tırnak tutulumu (-),<br>n(%)      | 21 (%65,6)                | 11 (%34,4)                | 0,252 |
| Tırnak tutulumu (+),<br>n(%)      | 10 (%83,3)                | 2 (%16,7)                 |       |
| Sigara kullanımı (-),<br>n(%)     | 17 (%65,4)                | 9 (%34,6)                 | 0,376 |
| Sigara kullanımı (+),<br>n(%)     | 12 (%42,9)                | 4 (%22,2)                 |       |
| Erken başlangıç (Tip<br>1), n(%)  | 22 (%71,0)                | 9 (%29,0)                 | 0,908 |
| Geç başlangıç<br>(Tip 2), n(%)    | 9 (%69,2)                 | 4 (%30,8)                 |       |

\*Chi-Square Test

#### 4.9. Hastalık Başlangıç Yaşı ile Klinik Bulguların Karşılaştırılması

Hasta grubu, hastalık başlangıç yaşına göre erken başlangıç (Tip 1 <40 yaş) ve geç başlangıç (Tip 2 ≥40 yaş) olmak üzere iki gruba ayrılarak hastalık süresi, cinsiyet, hastalık şiddeti, tırnak tutulumu, aile öyküsü ve sigara kullanımı açısından karşılaştırıldı. Ortalama hastalık süresi, erken başlangıç grubunda 13,93±9,82 yıl olarak, geç başlangıç grubunda 6,23±3,91 yıl olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0,001). Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Hastalık başlangıç dönemi ile klinik bulguların değerlendirilmesi

|                                   | Erken başlangıç<br>(Tip 1) (n:31) | Geç başlangıç<br>(Tip 2) (n:13) | p*    |
|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------|
| Hastalık süresi,<br>ortalama±ss   | 13,93±9,82                        | 6,23±3,91                       | 0,001 |
| Kadın, n(%)                       | 10(%32,3)                         | 6 (%46,2)                       | 0,382 |
| Erkek, n(%)                       | 21 (%67,7)                        | 7 (%53,8)                       |       |
| Hafif (PASI <10),<br>n(%)         | 18 (%58,1)                        | 10 (%76,9)                      | 0,235 |
| Orta-Şiddetli (PASI<br>≥10), n(%) | 13(% 41,9)                        | 3 (%23,1)                       |       |
| Tırnak tutulumu (-),<br>n(%)      | 20 (%62,5)                        | 12 (%37,5)                      | 0,059 |
| Tırnak tutulumu (+),<br>n(%)      | 11 (%91,7)                        | 1 (%8,3)                        |       |
| Aile öyküsü (-), n(%)             | 22 (%71,0)                        | 9 (%29,0)                       | 0,908 |
| Aile öyküsü (+),<br>n(%)          | 9 (%69,2)                         | 4 (%30,8)                       |       |
| Sigara kullanımı (-),<br>n(%)     | 16 (%51,6)                        | 10 (%76,9)                      | 0,119 |
| Sigara kullanımı (+),<br>n(%)     | 15 (%48,4)                        | 3 (%23,1)                       |       |

\*Chi-Square Test

#### 4.10. Hasta ve Kontrol Grubunun Plazma miRNA ve Serum IL-17A Düzeyleri

Psoriasis hasta grubu ve kontrol grubunda plazma miR-1910-3p, miR-4649-3p, miR-4296, miR-210 ve miR-6867-5p ekspresyon düzeyleri ve serum IL-17A düzeyleri incelendi.

Plazma miR-1910-3p ekspresyon düzeyleri ortalaması hasta grubunda 14,54±2,39, kontrol grubunda 17,80±0,87 olarak bulundu ve plazma miR-1910-3p

ekspresyon düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşüktü ( $p=0,000$ ,  $fc: 0,10$ ) (Tablo 12.1, Tablo 12.2).

Plazma miR-4649-3p ekspresyon düzeyi hasta grubunda  $16,21\pm1,97$ , kontrol grubunda  $14,63\pm1,82$  olarak tespit edildi ve plazma miR-4649-3p ekspresyon düzeyi hasta grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ( $p=0,000$ ,  $fc: 2,99$ ) (Tablo 12.1, Tablo 12.2).

Plazma miR-4296 ekspresyon düzeyleri hasta grubunda  $8,72\pm2,25$ , kontrol grubunda  $9,17\pm1,30$  olarak saptandı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre plazma miR-4296 ekspresyon düzeyleri düşüktü fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,255$ ,  $fc:0,73$ ) (Tablo 12.1, Tablo 12.2).

Plazma miR-210 ekspresyon düzeyleri hasta grubunda  $19,12\pm1,69$ , kontrol grubunda  $18,94\pm1,02$  olarak saptanmış olup hasta ve kontrol grubu arasında plazma miR-210 ekspresyon düzeyleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ( $p=0,555$ ,  $fc:1,13$ ) (Tablo 12.1, Tablo 12.2).

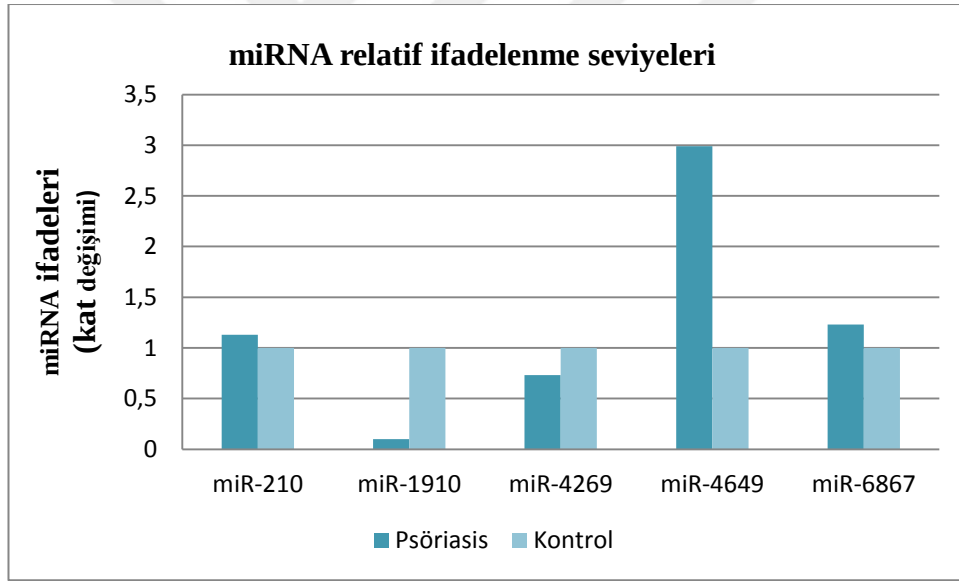
Plazma miR-6867-5p ekspresyon düzeyleri hasta grubunda  $15,84\pm1,80$ , kontrol grubunda  $15,54\pm1,08$  olarak saptandı ve hasta ve kontrol grubu arasında plazma miR-6867-5p ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,354$ ,  $fc:1,23$ ) (Tablo 12.1, Tablo 12.2).

Serum IL-17A düzeyleri hasta grubunda  $167,03\pm374,23$  ng/L olarak, kontrol grubunda ise  $42,28\pm25,51$  ng/L olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu serum IL-17A düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,033$ ) (Tablo 12.2).

Tablo 12.1. miRNA ekspresyonlarının kat değişimi ortalamaları

|                            | Kat değişimi<br>(Fold Change) | p*    | FC** |
|----------------------------|-------------------------------|-------|------|
| miR-1910-3p<br>ortalama±ss | 0,296±0,642                   | 0,000 | 0,10 |
| miR-4649-3p<br>ortalama±ss | 5,377±0,665                   | 0,000 | 2,99 |
| miR-4296<br>ortalama±ss    | 1,505±0,213                   | 0,255 | 0,73 |
| miR-210<br>ortalama±ss     | 1,827±0,219                   | 0,555 | 1,13 |
| miR-6867-5p<br>ortalama±ss | 2,096±0,255                   | 0,354 | 1,23 |

\*Bağımsız gruplarda T testi, \*\*FC: Fold Change

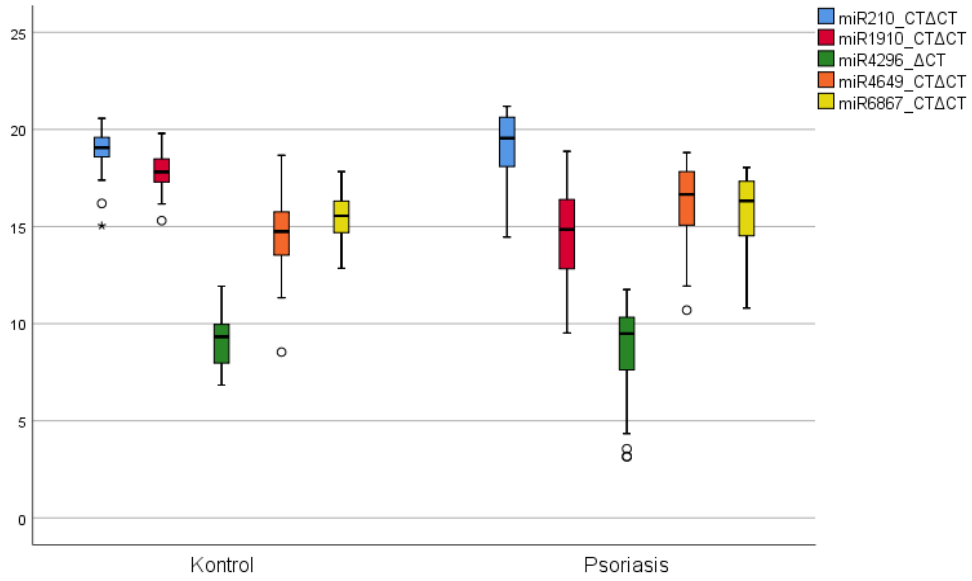


Grafik 1. Psoriasis hasta grubu ve kontrol grubundaki miRNA kat değişimi düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 12.2. Hasta ve kontrol grubunun miRNA  $\Delta$ CT ve IL-17A düzeyleri

|                                            | Psoriasis (n:44)    | Kontrol (n:44)    | p*    | FC** |
|--------------------------------------------|---------------------|-------------------|-------|------|
| miR-1910-3p $\Delta$ CT, ortalama $\pm$ ss | 14,54 $\pm$ 2,39    | 17,80 $\pm$ 0,87  | 0,000 | 0,10 |
| miR-4649-3p $\Delta$ CT, ortalama $\pm$ ss | 16,21 $\pm$ 1,97    | 14,63 $\pm$ 1,82  | 0,000 | 2,99 |
| miR-4296 $\Delta$ CT, ortalama $\pm$ ss    | 8,72 $\pm$ 2,25     | 9,17 $\pm$ 1,30   | 0,255 | 0,73 |
| miR-210 $\Delta$ CT, ortalama $\pm$ ss     | 19,12 $\pm$ 1,69    | 18,94 $\pm$ 1,02  | 0,555 | 1,13 |
| miR-6867-5p $\Delta$ CT, ortalama $\pm$ ss | 15,84 $\pm$ 1,80    | 15,54 $\pm$ 1,08  | 0,354 | 1,23 |
| IL-17A, ortalama $\pm$ ss                  | 167,03 $\pm$ 374,23 | 42,28 $\pm$ 25,51 | 0,033 | -    |

\*Bağımsız gruplarda T testi, \*\*FC: Fold Change



Grafik 2. Psoriasis hasta grubu ve kontrol grubundaki miRNA düzeylerinin karşılaştırılması

Hastalığı etkileyen faktörlerden yaş, cinsiyet, plazma miR-1910-3p, miR-4649-3p, miR-4296, miR-210 ve miR-6867-5p ekspresyon düzeyleri ve serum IL-17A düzeyleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Erkeklerin hastalığa yakalanma olasılığının kadınlara göre yaklaşık olarak 20 kat artmış olduğu saptandı ve istatistiksel olarak anlamlılığa yakın değer olarak kabul edildi (OR=20.742, p=0,092). Plazma miR-1910-3p ekspresyonunun azalmasının, hasta olma olasılığını yaklaşık olarak 50 kat artırabileceği saptandı (OR=50,801, p=0,009) (Tablo 12.3).

Tablo 12.3. Yaş, cinsiyet, miRNA ve IL-17A düzeylerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

|                 | OR     | % 95 Güven aralığı |           | p*    |
|-----------------|--------|--------------------|-----------|-------|
|                 |        | Alt Değer          | Üst Değer |       |
| Yaş             | 1,000  | 0,917              | 1,090     | 0,998 |
| Cinsiyet        | 20,742 | 0,607              | 709,057   | 0,092 |
| miR-1910-3p ΔCT | 50,801 | 2,701              | 955,604   | 0,009 |
| miR-4649-3p ΔCT | 0,355  | 0,097              | 1,290     | 0,116 |
| miR-4296 ΔCT    | 0,416  | 0,098              | 1,759     | 0,233 |
| miR-210 ΔCT     | 2,543  | 0,088              | 73,395    | 0,586 |
| miR-6867-5p ΔCT | 0,108  | 0,009              | 1,264     | 0,076 |
| IL-17A          | 1,009  | 0,999              | 1,019     | 0,095 |

\* Lojistik Regresyon Analizi

#### 4.11. Hasta Grubunda Plazma miRNA Düzeyleri ile Yaş, Hastalık Başlangıç Yaşı, Hastalık Süresi, Hastalık Şiddeti (PASI) ve Serum IL-17A Düzeylerinin Korelasyonu

Psoriasis hasta grubunda yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, PASI değeri, plazma miR-1910-3p, miR-4649-3p, miR-4296, miR-210 ve miR-6867-5p ekspresyon düzeyleri ve serum IL-17A düzeylerinin birbiri ile ilişkisi incelendi.

Hastaların yaşı ile miR-4649-3p arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı (r: 0,407 p= 0,006) (Grafik 3). Hastaların yaşı ile miR-4296 arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı (r:

0,310 p= 0,041) (Grafik 4). Hastaların yaşı ile IL-17A düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptandı (r: -0,426 p= 0,004) (Grafik 5).

Hastalığın başlangıç yaşı ile plazma miR-4649-3p ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı (r: 0,327 p= 0,03) (Grafik 6). Başlangıç yaşı ile serum IL-17A düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptandı (r: -0,382 p= 0,010) (Grafik 7).

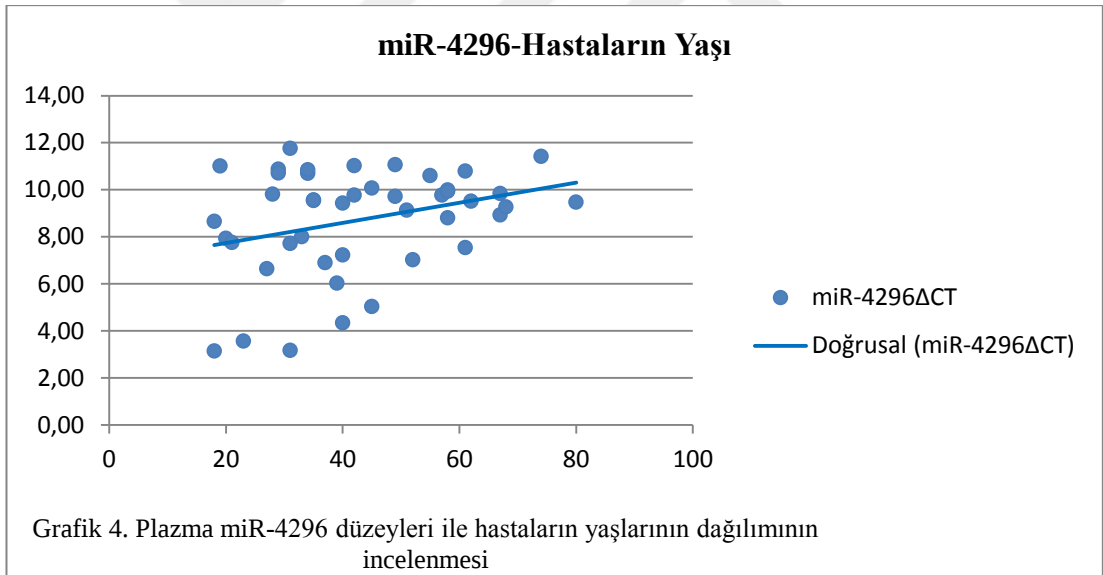
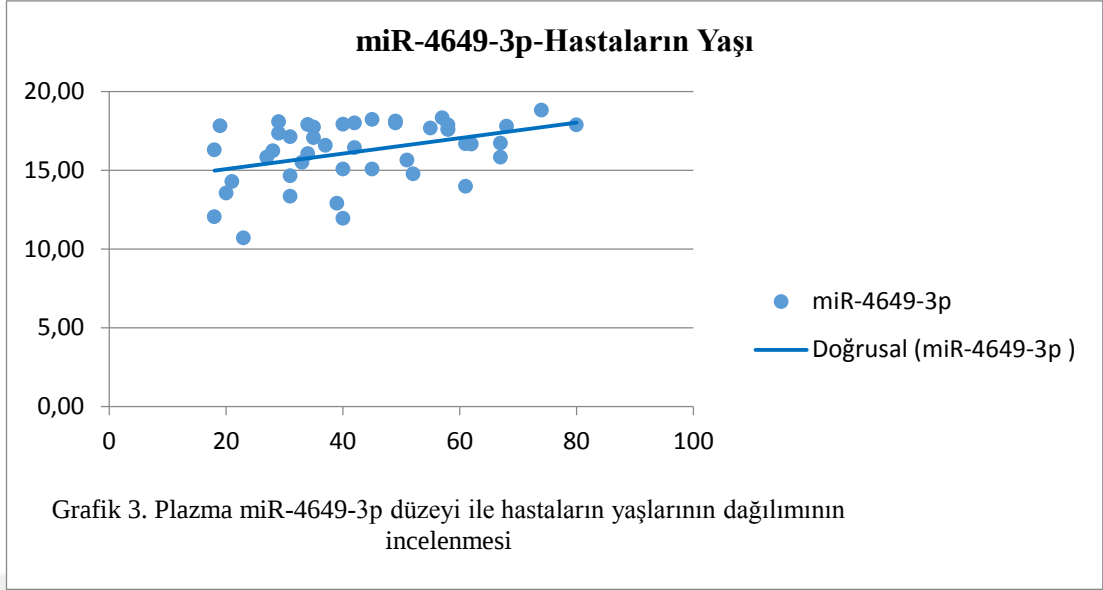
PASI değeri ile serum IL-17A düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanırken (r: 0,373 p=0,013), plazma miRNA ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu (Grafik 8).

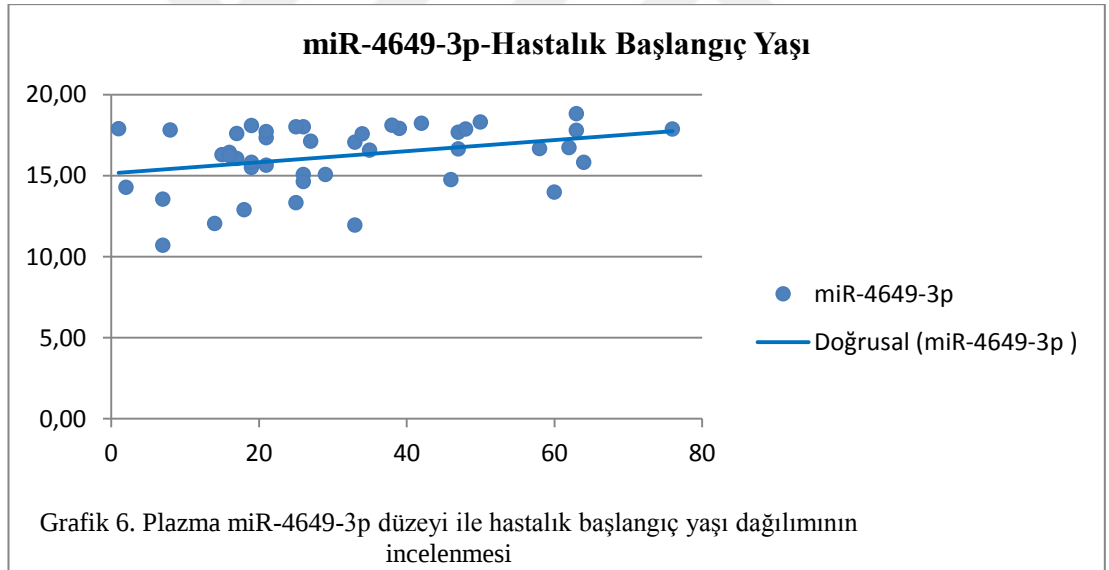
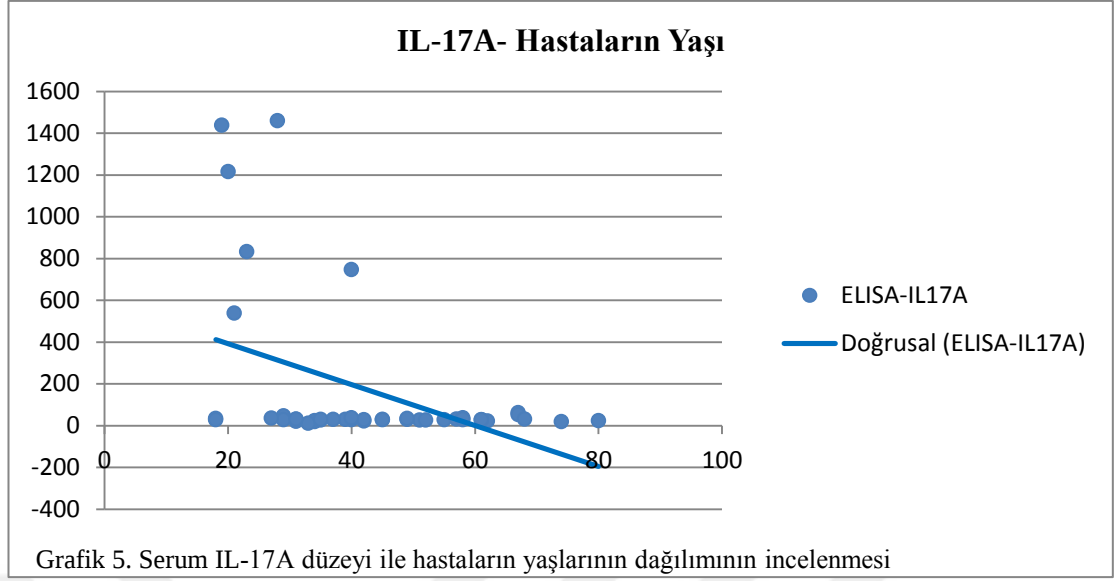
Serum IL-17A düzeyi ile miR-6867-5p ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptandı (r:-0,314 p=0,015) (Grafik 9). Serum IL-17A düzeyi ile diğer miRNA ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı düzeyde korelasyonu yoktu (Tablo 13).

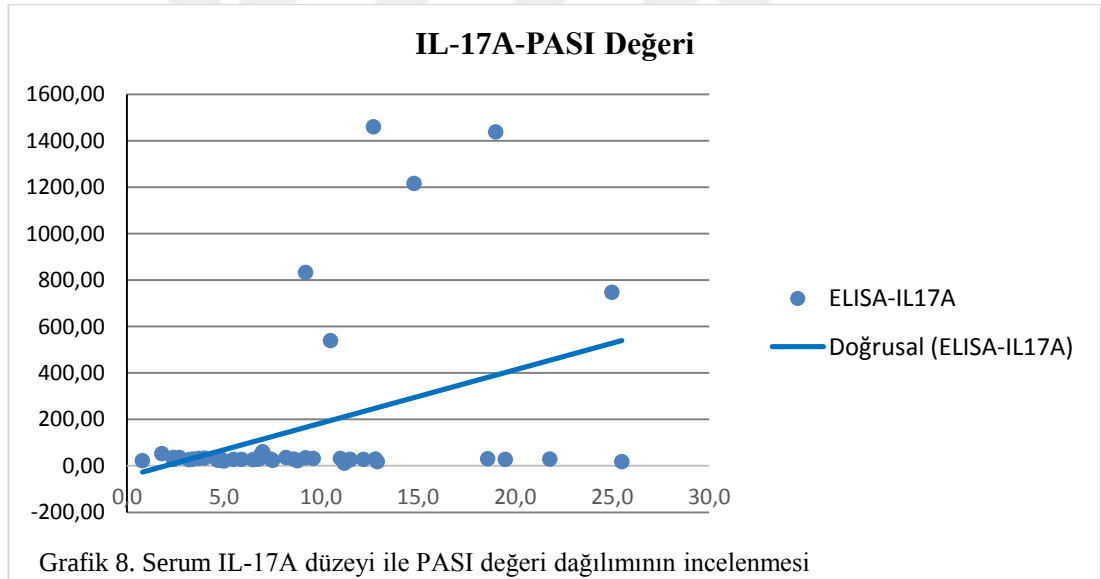
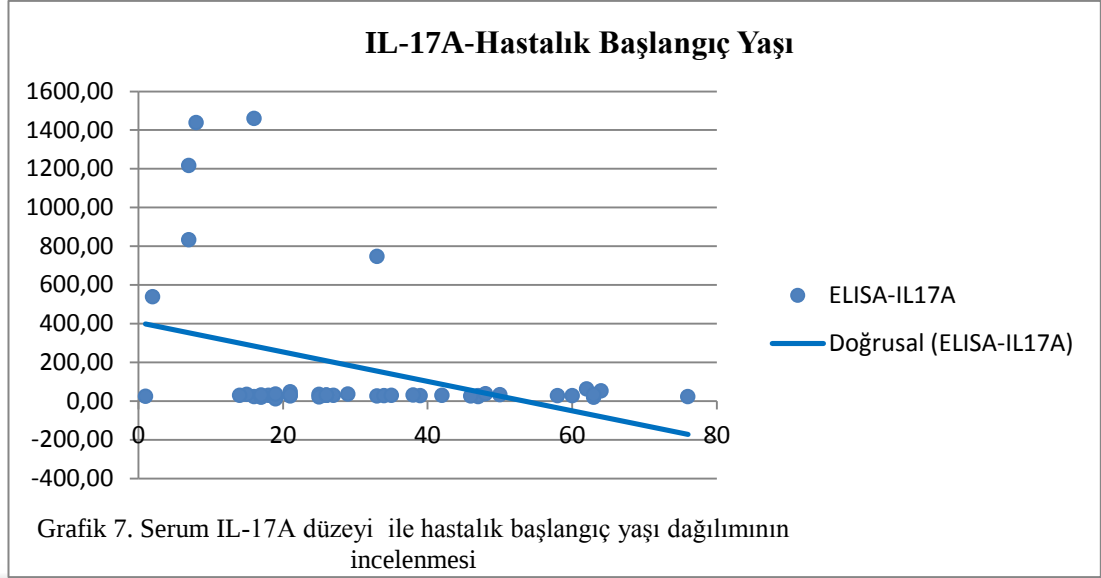
Tablo 13. Plazma miRNA Düzeyleri ile Yaş, Hastalık başlangıç yaşı, Hastalık Süresi, Hastalık Şiddeti (PASI), Plazma ve IL-17A Korelasyonu

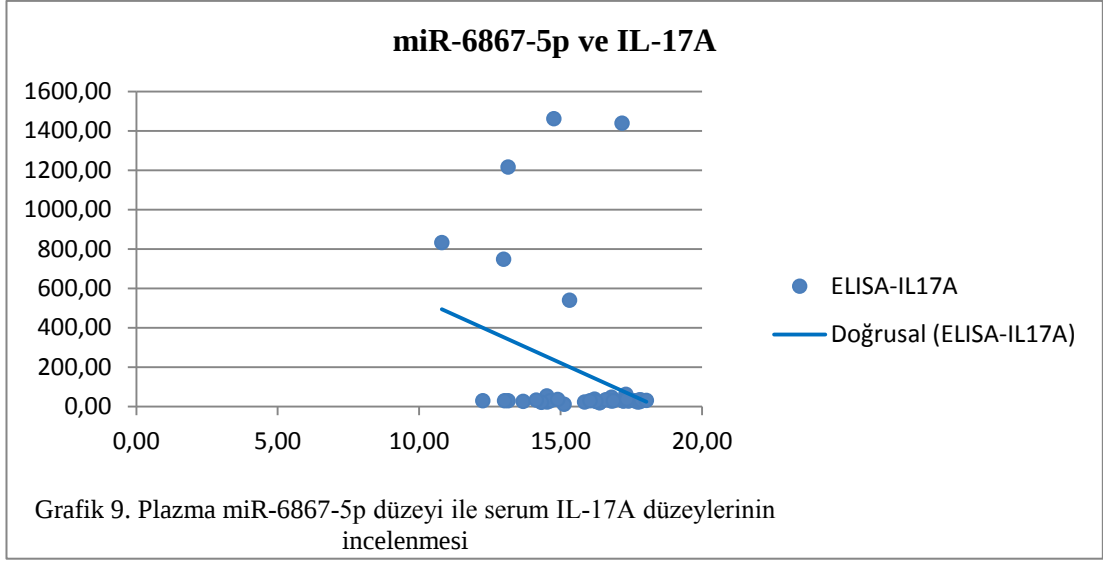
|                 | Yaş      | H.B.<br>Yaşı | PASI   | miR-<br>210 | miR-<br>1910-3p | miR-<br>4296 | miR-<br>4649-3p | miR-<br>6867-5p |
|-----------------|----------|--------------|--------|-------------|-----------------|--------------|-----------------|-----------------|
| H.B. Yaşı       | ,873**** |              |        |             |                 |              |                 |                 |
| H. süresi       | -,017    | -,503**      |        |             |                 |              |                 |                 |
| miR-1910-<br>3p | ,028     | ,100         | ,032   | ,515****    |                 |              |                 |                 |
| miR-4649-<br>3p | ,407**   | ,327*        | ,127   | ,842****    | ,437**          | ,816****     |                 |                 |
| miR-4296        | ,310*    | -,214        | -,033  | ,719****    | ,431**          | 1            |                 |                 |
| miR-6867-<br>5p | ,109     | -,208        | ,064   | ,883****    | ,387*           | ,709****     | ,911****        |                 |
| IL-17A          | -,426**  | -,382**      | ,373** | ,126        | ,101            | ,070         | ,092            | -,314*          |

Korelasyon testi, \*p<0.05 \*\* p<0.01\*\*\*p<0,001









#### 4.12. Plazma miRNA ve Serum IL-17A Düzeylerinin Diğer Demografik ve Klinik Bulgularla Karşılaştırılması

Çalışmamızda psoriasis hasta grubunun plazma miR-1910-3p, miR-4649-3p, miR-4296, miR-210 ve miR-6867-5p ekspresyon düzeyleri ve serum IL-17A düzeyleri hastalık şiddeti, tırnak tutulumu, aile öyküsü, sigara kullanımı ve cinsiyet açısından alt gruplar oluşturularak karşılaştırıldı.

Psoriasis hasta grubu hastalık şiddetine göre hafif plak psoriasis (PASI <10) ve orta-şiddetli plak psoriasis (PASI ≥10) olarak iki gruba ayrılarak plazma miR-1910-3p, miR-4649-3p, miR-4296, miR-210 ve miR-6867-5p ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hasta grubunun serum ortalama IL-17A düzeyleri hastalık şiddetine göre değerlendirildiğinde, hafif plak psoriasis (PASI <10) grubunda  $59,91 \pm 151,60$  ng/L, orta-şiddetli plak psoriasis (PASI ≥10) grubunda  $354,47 \pm 548,82$  ng/L olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlılığa yakın kabul edildi ( $p=0,051$ ) (Tablo 14.1).

Tablo 14.1. Hasta grubunda hastalık şiddeti ile miRNA ve IL-17A değerlerinin karşılaştırılması

|                              | PASI <10(n:28) | PASI ≥10(n:16) | p     | FC   |
|------------------------------|----------------|----------------|-------|------|
| miR-1910-3p ΔCT, ortalama±ss | 14,39±2,35     | 14,81±2,51     | 0,585 | 1,01 |
| miR-4649-3p ΔCT, ortalama±ss | 16,34±1,92     | 15,99±2,09     | 0,588 | 0,98 |
| miR-4296 ΔCT, ortalama±ss    | 8,71±2,47      | 8,75±1,87      | 0,954 | 1,00 |
| miR-210 ΔCT, ortalama±ss     | 19,16±1,79     | 19,03±1,54     | 0,798 | 0,99 |
| miR-6867-5p ΔCT, ortalama±ss | 15,96±1,77     | 15,62±1,89     | 0,560 | 0,99 |
| IL-17A, ortalama±ss          | 59,91±151,60   | 354,47±548,82  | 0,051 | -    |

\*Bağımsız gruplarda T testi, \*\*FC: Fold Change

Hasta grubu tırnak tutulumu olan ve tırnak tutulumu olmayan olarak iki gruba ayrılarak plazma miR-1910-3p, miR-4649-3p, miR-4296, miR-210 ve miR-6867-5p ekspresyon düzeyleri ve serum IL-17A düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 14.2).

Tablo 14.2. Hasta grubunda tırnak tutulumu ile miRNA ve IL-17A değerlerinin karşılaştırılması

|                                               | Tırnak Tutulumu<br>(-)(n:32) | Tırnak Tutulumu<br>(+)(n:12) | p     | FC   |
|-----------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|------|
| miR-1910-3p $\Delta$ CT,<br>ortalama $\pm$ ss | 14,90 $\pm$ 2,53             | 13,58 $\pm$ 1,74             | 0,061 | 1,12 |
| miR-4649-3p $\Delta$ CT,<br>ortalama $\pm$ ss | 16,50 $\pm$ 1,97             | 15,45 $\pm$ 1,81             | 0,108 | 0,01 |
| miR-4296 $\Delta$ CT,<br>ortalama $\pm$ ss    | 8,88 $\pm$ 2,21              | 8,32 $\pm$ 2,39              | 0,490 | 1,05 |
| miR-210 $\Delta$ CT,<br>ortalama $\pm$ ss     | 19,26 $\pm$ 1,70             | 18,72 $\pm$ 1,67             | 0,353 | 0,99 |
| miR-6867-5p $\Delta$ CT,<br>ortalama $\pm$ ss | 16,11 $\pm$ 1,84             | 15,12 $\pm$ 1,55             | 0,086 | 0,98 |
| IL-17A,<br>ortalama $\pm$ ss                  | 152,30 $\pm$ 350,62          | 206,28 $\pm$ 445,76          | 0,710 | -    |

\*Bağımsız gruplarda T testi, \*\*FC: Fold Change

Hasta grubu aile öyküsü olan ve aile öyküsü olmayan olarak iki gruba ayrılarak plazma miR-1910-3p, miR-4649-3p, miR-4296, miR-210 ve miR-6867-5p ekspresyon düzeyleri ve serum IL-17A düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 14.3).

Tablo 14.3. Hasta grubunda aile öyküsü ile miRNA ve IL-17A değerlerinin karşılaştırılması

|                                               | Aile Öyküsü<br>(-)(n:31) | Aile Öyküsü<br>(+)(n:13) | p     | FC   |
|-----------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|------|
| miR-1910-3p $\Delta$ CT,<br>ortalama $\pm$ ss | 14,52 $\pm$ 2,36         | 14,60 $\pm$ 2,58         | 0,925 | 0,89 |
| miR-4649-3p $\Delta$ CT,<br>ortalama $\pm$ ss | 16,26 $\pm$ 2,05         | 16,09 $\pm$ 1,83         | 0,790 | 1,09 |
| miR-4296 $\Delta$ CT,<br>ortalama $\pm$ ss    | 8,66 $\pm$ 2,32          | 8,88 $\pm$ 2,14          | 0,764 | 1,03 |
| miR-210 $\Delta$ CT,<br>ortalama $\pm$ ss     | 19,11 $\pm$ 1,71         | 19,12 $\pm$ 1,70         | 0,987 | 1,06 |
| miR-6867-5p $\Delta$ CT,<br>ortalama $\pm$ ss | 15,95 $\pm$ 1,83         | 15,56 $\pm$ 1,78         | 0,511 | 1,15 |
| IL-17A,<br>ortalama $\pm$ ss                  | 123,95 $\pm$ 309,12      | 269,74 $\pm$ 496,72      | 0,341 | -    |

\*Bağımsız gruplarda T testi, \*\*FC: Fold Change

Hasta grubu sigara kullanımı olan ve sigara kullanımı olmayan olarak iki gruba ayrılarak plazma miR-1910-3p, miR-4649-3p, miR-4296, miR-210 ve miR-6867-5p ekspresyon düzeyleri ve serum IL-17A düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 14.4).

Tablo 14.4. Hasta grubunda sigara kullanımı ile miRNA ve IL-17A değerlerinin karşılaştırılması

|                                               | Sigara Kullanımı<br>(-)(n:26) | Sigara Kullanımı<br>(+)(n:18) | p     | FC   |
|-----------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------|------|
| miR-1910-3p $\Delta$ CT,<br>ortalama $\pm$ ss | 15,10 $\pm$ 2,39              | 13,73 $\pm$ 2,22              | 0,059 | 1,16 |
| miR-4649-3p $\Delta$ CT,<br>ortalama $\pm$ ss | 16,35 $\pm$ 2,13              | 16,01 $\pm$ 1,74              | 0,574 | 0,96 |
| miR-4296 $\Delta$ CT,<br>ortalama $\pm$ ss    | 8,95 $\pm$ 2,31               | 8,40 $\pm$ 2,17               | 0,425 | 1,02 |
| miR-210 $\Delta$ CT,<br>ortalama $\pm$ ss     | 19,36 $\pm$ 1,87              | 18,76 $\pm$ 1,37              | 0,225 | 0,99 |
| miR-6867-5p $\Delta$ CT,<br>ortalama $\pm$ ss | 15,86 $\pm$ 1,98              | 15,80 $\pm$ 1,56              | 0,908 | 0,91 |
| IL-17A,<br>ortalama $\pm$ ss                  | 234,97 $\pm$ 457,82           | 68,88 $\pm$ 169,56            | 0,100 | -    |

\*Bağımsız gruplarda T testi, \*\*FC: Fold Change

Hasta grubu cinsiyete göre kadın ve erkek olarak iki gruba ayrılarak plazma plazma miR-1910-3p, miR-4649-3p, miR-4296, miR-210 ve miR-6867-5p ekspresyon düzeyleri ve serum IL-17A düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 14.5).

Tablo 14.5. Hasta grubunda cinsiyet ile miRNA ve IL-17A değerlerinin karşılaştırılması

|                                            | Kadın(n:16)        | Erkek(n:28)         | p     | FC   |
|--------------------------------------------|--------------------|---------------------|-------|------|
| miR-1910-3p $\Delta$ CT, ortalama $\pm$ ss | 15,44 $\pm$ 2,33   | 14,03 $\pm$ 2,31    | 0,062 | 0,99 |
| miR-4649-3p $\Delta$ CT, ortalama $\pm$ ss | 16,62 $\pm$ 2,17   | 15,97 $\pm$ 1,84    | 0,323 | 1,02 |
| miR-4296 $\Delta$ CT, ortalama $\pm$ ss    | 9,05 $\pm$ 2,35    | 8,54 $\pm$ 2,21     | 0,489 | 1,00 |
| miR-210 $\Delta$ CT, ortalama $\pm$ ss     | 19,53 $\pm$ 2,10   | 18,88 $\pm$ 1,39    | 0,281 | 1,01 |
| miR-6867-5p $\Delta$ CT, ortalama $\pm$ ss | 16,04 $\pm$ 2,07   | 15,72 $\pm$ 1,67    | 0,610 | 1,01 |
| IL-17A,<br>ortalama $\pm$ ss               | 79,16 $\pm$ 200,89 | 217,23 $\pm$ 439,81 | 0,163 | -    |

\*Bağımsız gruplarda T testi, \*\*FC: Fold Change

Hasta grubu, hastalığın başlangıç yaşına göre erken başlangıç yaşlı (Tip 1 <40 yaş) ve geç başlangıç yaşlı (Tip 2  $\geq$ 40 yaş) olarak iki gruba ayrılıp plazma miR-1910-3p, miR-4649-3p, miR-4296, miR-210 ve miR-6867-5p ekspresyon düzeyleri ve serum IL-17A düzeyleri karşılaştırıldı. Plazma miR-4649-3p düzeyleri erken başlangıç yaşlı olan hastalarda 15,88 $\pm$ 2,08, geç başlangıç yaşlı olan hastalarda 17,01 $\pm$ 1,44 idi ve erken başlangıç yaşlı hasta grubunda geç başlangıç yaşlı hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük ekspresyon gösterdiği tespit edildi (p=0,047). Plazma miR-4296 düzeyleri erken başlangıç yaşlı hastalarda 8,38 $\pm$ 2,50, geç başlangıç yaşlı hastalarda 9,55 $\pm$ 1,21 idi ve erken başlangıç yaşlı hasta grubunda geç başlangıç yaşlı hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük ekspresyon gösterdiği tespit edildi (p=0,043). Serum IL-17A düzeyleri erken başlangıç yaşlı hastalarda 223,78 $\pm$ 435,21 ng/L, geç başlangıç yaşlı hastalarda 31,69 $\pm$ 12,14 ng/L idi ve her iki grup arasında IL-17A düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0,020) (Tablo 14.6).

Tablo 14.6. Hasta grubunda erken başlangıç yaşlı ve geç başlangıç yaşlı psoriasis ile miRNA ve IL-17A değerlerinin karşılaştırılması

|                                            | Erken başlangıçlı psoriasis (n:31) | Geç başlangıçlı psoriasis (n:13) | p     | FC   |
|--------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-------|------|
| miR-1910-3p $\Delta$ CT, ortalama $\pm$ ss | 14,54 $\pm$ 2,11                   | 14,53 $\pm$ 3,06                 | 0,987 | 0,98 |
| miR-4649-3p $\Delta$ CT, ortalama $\pm$ ss | 15,88 $\pm$ 2,08                   | 17,01 $\pm$ 1,44                 | 0,047 | 1,00 |
| miR-4296 $\Delta$ CT, ortalama $\pm$ ss    | 8,38 $\pm$ 2,50                    | 9,55 $\pm$ 1,21                  | 0,043 | 1,02 |
| miR-210 $\Delta$ CT, ortalama $\pm$ ss     | 19,01 $\pm$ 1,72                   | 19,38 $\pm$ 1,64                 | 0,502 | 1,02 |
| miR-6867-5p $\Delta$ CT, ortalama $\pm$ ss | 15,71 $\pm$ 1,88                   | 16,15 $\pm$ 1,63                 | 0,444 | 1,03 |
| IL-17A, ortalama $\pm$ ss                  | 223,78 $\pm$ 435,21                | 31,69 $\pm$ 12,14                | 0,020 | -    |

\*Bağımsız gruplarda T testi, \*\*FC: Fold Change

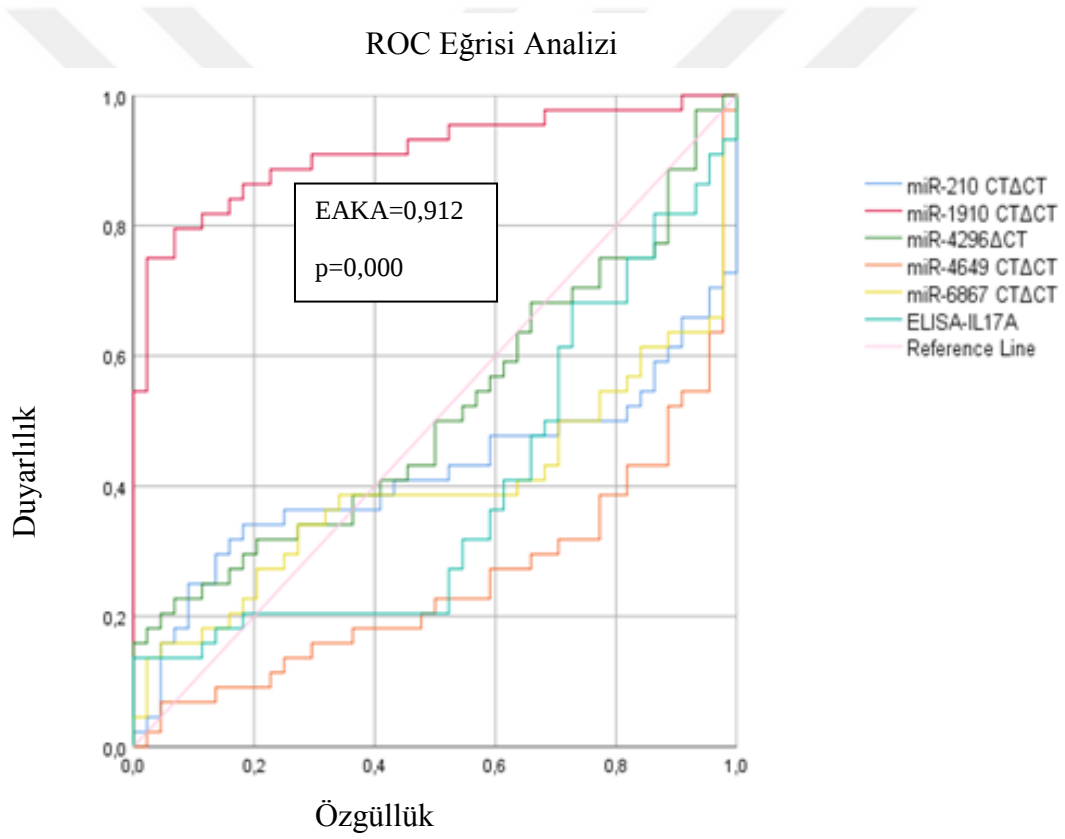
#### 4.13. Plazma miRNA Ekspresyon ve Serum IL-17A Düzeylerinin Roc Eğrisi Analizi ile Değerlendirilmesi

Plazma miR-1910-3p, miR-4649-3p, miR-4296, miR-210 ve miR-6867-5p ekspresyon düzeyleri ve serum IL-17A düzeyleri Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) eğrisi analizinde incelendiğinde plazma miR-1910-3p ekspresyon düzeylerinin psoriasis hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt edebilme gücünün istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir (EAKA=0,912, p=0,000). Plazma miR-1910-3p ekspresyon düzeylerinin tanı koymak için belirlenen kesim noktası (cut-off) değeri 17,1114 olarak saptandı (Duyarlılık=0,864, Özgüllük=0,818). Genel olarak bir testin duyarlılığı, hastayı hasta olarak belirleme gücü özgüllüğü ise sağlıklı kişileri sağlıklı olarak belirleme gücü olarak tanımlanabilir. Çalışılan diğer parametrelerin hastalık tahmin gücü %50'nin altında kaldığı için kesim noktası (cut-off) değeri belirlenmedi (Tablo 15) (Grafik 9).

Tablo 15. Plazma miRNA ve serum IL-17A düzeylerinin Roc eğrisi analizi ile değerlendirilmesi

|                            | Eğri Altında Kalan Alan | p*    |
|----------------------------|-------------------------|-------|
| miR-1910-3p<br>$\Delta$ CT | 0,912                   | 0,000 |
| miR-4649-3p<br>$\Delta$ CT | 0,255                   | 0,000 |
| miR-4296<br>$\Delta$ CT    | 0,515                   | 0,809 |
| miR-210 $\Delta$ CT        | 0,416                   | 0,176 |
| miR-6867-5p<br>$\Delta$ CT | 0,398                   | 0,098 |
| IL-17A                     | 0,394                   | 0,087 |

\*Roc eğrisi analizi



Grafik 10. Plazma miRNA ve serum IL-17A değerlerinin Roc Eğrisi Analizi ile değerlendirilmesi

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Psoriasis, dünya nüfusunun %1-3'ünü etkileyen, iyileşme ve alevlenme dönemleriyle seyreden eritemli, üzeri sedefi skuamlarla kaplı plaklarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Etyopatogenezinde; genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve T hücre aracılı immünite yer almaktadır (6,13,15).

Çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalaması  $43,02 \pm 16,26$  (18-80) olup bu bulgu literatürde yer alan klinik psoriasis çalışmaları ile uyumluydu (sırasıyla  $42,75 \pm 2,3$ ,  $39,42 \pm 18,42$ ,  $40,67 \pm 13,6$ ) (6,102,103). Psoriasisli hastalarda %23-%36 oranında aile öyküsü rapor edilmektedir (102,104,105). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hasta grubundaki 44 kişiden 13'ünde (%29,5) aile öyküsü mevcuttu.

Psoriasis her yaşta görülebilmekle birlikte, genellikle hastaların %75'inde 40 yaşın altında başlamaktadır (13). Çalışmamızda hastalarımızın 31'i (%70,5) erken başlangıç yaşlı psoriasis (Tip 1, <40 yaş), 13'ü (%29,5) geç başlangıç yaşlı psoriasis (Tip 2,  $\geq 40$  yaş) olarak saptandı. Erken başlangıç yaşlı psoriasis hastalarının sayısı geç başlangıçlı psoriasis hastalarından anlamlı şekilde daha yüksekti ( $p=0,000$ ). Literatürde yer alan klinik çalışmalarda da erken başlangıç yaşlı psoriasis hastalarının oranı %67,8-72,9 arasında değişmekte olup geç başlangıç yaşlı hastalara göre anlamlı şekilde daha fazla olduğu görülmektedir (106,107,108). Çalışmamızda hastalık başlangıç dönemine göre PASI düzeyleri incelendiğinde erken başlangıç yaşlı psoriasis (Tip 1) hastalarının PASI değeri ortalaması  $10,32 \pm 6,60$ , geç başlangıç yaşlı psoriasis (Tip 2) hastalarının PASI değeri ortalaması  $6,76 \pm 3,76$  idi ve erken başlangıç yaşlı psoriasis hastalarında hastalık şiddeti anlamlı oranda yüksek saptandı ( $p=0,030$ ). Griffiths ve ark.'nın erken ve geç başlangıç yaşlı psoriasis hastalarının etanercept tedavisine yanıtın değerlendirildiği 1194 psoriasis hastası ile yaptıkları çalışmada, etanercept tedavisi öncesi hesaplanan ortalama PASI değeri erken başlangıç yaşlı hastalarda, geç başlangıç yaşlı hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,04$ ) (109). Song ve ark.'nın 1278 psoriasis hastası ile Kore'deki psoriasis hastalarının klinik özelliklerini inceledikleri çok merkezli çalışmada erken başlangıç yaşlı hasta grubunun PASI değerlerinin geç başlangıç yaşlı hasta grubuna

göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir ( $p=0,032$ ) (110). Bu bulguların sonucunda erken başlangıç yaşlı hastalarda hastalığın daha şiddetli seyrettiği söylenebilir.

Çalışmamızda PASI değeri kadın hastalarda ortalama  $6,23\pm3,62$  bulunurken erkek hastalarda ortalama  $11,01\pm6,56$  olarak bulunmuş olup her iki cinsiyet arasında PASI değerleri açısından anlamlı farklılık mevcuttu ( $p=0,003$ ). Hägg ve ark.'nın İsveç'te kayıtlı 5438 psoriasis hastası üzerinden kadın ve erkek hastaların hastalık şiddeti arasında farkı inceleyen çalışmalarında, erkek hastaların PASI değeri ortancası  $[7,5 (3,6-12,2)]$ , kadın hastalara  $[5,4 (2,7-9,9)]$  göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ) (111). Akoğlu'nun kırsal bölgede yaşayan 205 psoriasis hastasını incelediği çalışmada, kadın hastaların PASI değeri ortancası 3,5 bulunurken erkek hastaların PASI değeri ortancası 4,2 olarak bildirilmiş ve erkek hastaların PASI değeri ortancası kadın hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ( $p=0,003$ ) (112). Çalışmamızda lojistik regresyon analizi ile kadın ve erkek cinsiyet hastalık oluşum riski açısından değerlendirildiğinde, erkeklerin hastalığa yakalanma olasılığı kadınlara göre yaklaşık 20 kat artmış olduğu saptandı ve bu değer istatistiksel olarak anlamlılığa yakındı ( $OR=20.742$ ,  $p=0,092$ ). Elde edilen sonuçlar erkeklerin psoriasis hastalığına daha yatkın olabileceğini ve hastalığın daha şiddetli seyredebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak sigara kullanan erkek hasta sayısının kadın hasta sayısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu saptandı ( $p=0,024$ ) (103,110). Ek olarak, sigara kullanan hastalarda sigara kullanmayan hastalara göre istatistiksel olarak daha fazla oranda tırnak tutulumu mevcuttu ( $p=0,033$ ). Çalışmamızla uyumlu olarak, Akoğlu'nun kırsal bölgede 205 psoriasis hastasının incelendiği çalışmada sigara kullanan hastalarda sigara kullanmayan hastalara göre istatistiksel olarak daha fazla oranda tırnak tutulumu olduğu saptanmıştır ( $p=0,018$ ) (112). Tırnak tutulumu sıklıkla psoriatik artrit ile birlikteliği olan bir klinik bulgudur (56). Sigara kullanımının tırnak tutulumunu arttırabileceği ve psoriatik artriti tetikleyebileceği düşünülebilmekle birlikte sigara kullanımının psoriatik artrit üzerindeki etkisini inceleyen daha geniş çaplı randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Th17 hücreleri ve IL-17 sitokin ailesi psoriasis, psoriatik artrit, ankilozan spondilit ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda anahtar rol oynamaktadır (113). IL-17 sitokin ailesinin üyesi olan IL-17A, proinflamatuvar kemokinlerin, sitokinlerin ve antimikrobiyal peptitlerin üretimini ve keratinosit proliferasyonunu arttırdığı için özellikle psoriasis patogenezinde önemli rol oynamaktadır (114). Az sayıda çalışmada psoriasisli hastalarda serum ve dokuda IL-17A düzeyinin anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir (113,114,115). Kolbinger ve ark.'nın 8 psoriasisli hasta ve 8 sağlıklı kontrol grubunda deri ve serum IL-17A düzeylerini inceledikleri çalışmalarında, serum IL-17A düzeyi psoriasisli hastalarda sağlıklı bireylerden anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla; 0,5 pg/ml, 0,2 pg/ml;  $p<0,05$ ) (113). Soderstrom ve ark.'nın 8 psoriasisli hasta ve 6 kontrol grubunu içeren çalışmalarında, serum ve deride IL-17A düzeyleri psoriasisli hasta grubunda kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (ortalama değerleri sırasıyla 0.675 pg/mL ve 0.112 pg/mL,  $p=0,048$ ) (114). Fotiadou ve ark.'nın 35 plak psoriasisli hasta ve 20 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmalarında, IL-17A düzeyleri psoriasisli hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (ortalama değerleri sırasıyla  $91,8\pm291,2$ ,  $0,0\pm0,0$  pg/mL,  $p=0,022$ ) (115). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak psoriasisli hasta grubunda serum IL-17A ( $167,03\pm374,23$  ng/L) düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna ( $42,28\pm25,51$  ng/L) göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,033$ ).

Literatürde psoriasis şiddeti ile IL-17 düzeyini inceleyen çalışmalarda hastalık şiddeti ile IL-17 ilişkisi ortaya konmuş olmakla birlikte IL-17A'nın psoriasis şiddeti ile ilişkisini inceleyen yeterli sayıda çalışma yoktur (103,116,117,118). Psoriasis şiddeti ve IL-17 düzeyleri ilişkisi incelendiğinde, Yilmaz ve ark.'nın 70 psoriasisli hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, hastalık şiddetine göre hafif ve orta-şiddetli plak psoriasis olarak iki gruba ayrılıp IL-17 düzeyleri incelendiğinde, orta-şiddetli psoriasisli hasta grubunun IL-17 düzeyi anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (103). Yine çalışmalarda psoriasis hastalık şiddeti arttıkça IL-17 düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (116,117). Psoriasis şiddeti ve IL-17A ilişkisini inceleyen çalışmalara bakıldığında; Kolbinger ve ark., deri ve serum IL-17A düzeylerini hastalık şiddeti (PASI) ile pozitif korele olduğunu bildirmişlerdir (113). Fotiadou ve ark. 35 plak psoriasis hastasında, aktif hastalığı olan grupta stabil hasta grubuna göre serum IL-

17A düzeylerini anlamlı şekilde daha yüksek bulmuşlardır (115). Çalışmamızda psoriasisli hastalarda serum IL-17A düzeyi arttıkça psoriasis şiddeti anlamlı şekilde artmakta idi ( $r: 0,373$   $p=0,013$ ). Yine hafif plak psoriasis ( $PASI <10$ ) hastalarının serum IL-17A düzeyi ortalaması ( $59,91 \pm 151,60$  ng/L), orta-şiddetli plak psoriasis ( $PASI \geq 10$ ) grubunun serum IL-17A düzeyi ortalamasından ( $354,47 \pm 548,82$  ng/L) anlamlılığa yakın şekilde düşüktü ( $p=0,051$ ). Bu bulguların sonucunda hastalık şiddeti arttıkça serum IL-17A düzeyinin arttığını söylenebilir ya da serum IL-17A düzeyleri arttıkça inflamasyon artıp hastalık şiddetleniyor olabilir. Serum IL-17A seviyesinin hastalık şiddetini belirlemek için objektif bir parametre olarak kullanılabilmesi planlanabilir ancak bunun için yeni klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda serum IL-17A düzeyleri erken başlangıç yaşı (Tip 1  $<40$  yaş) olan hastalarda geç başlangıç yaşı (Tip 2  $\geq 40$  yaş) olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (sırasıyla  $223,78 \pm 435,21$ ,  $31,69 \pm 12,14$  ng/mL,  $p=0,020$ ). Yine hastalık başlangıç yaşı düştükçe serum IL-17A düzeyleri anlamlı düzeyde artmaktaydı ( $r: -0,382$   $p= 0,005$ ). Çalışmamızda da literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak erken başlangıç yaşlı psoriasisli hastalarda hastalık daha şiddetli seyrettiği için ortalama serum IL-17A düzeyinin anlamlı düzeyde yüksek olması olası bir bulgudur (109,112).

MiRNA'lar, hedef mRNA üzerinde genellikle 3' UTR bölgesine bağlanarak mRNA dizisinin inhibisyonuna neden olur ve translasyonunu engeller (99). MiRNA'ların serum seviyelerinin pek çok hastalığın tanısında, prognozunda ve tedavi takibinde biyobelirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir (119). Son yıllarda çeşitli otoimmün hastalığı olan ve Th17 cevabı bozukluğu ile giden hastalıklarda çoklu miRNA bozukluğu gösterilmiştir (120,121,122). Th17 ve IL-17A cevabının düzenlenmesinde, miRNA'lar Th17 üzerinden veya direkt olarak IL-17A üzerinden etki gösterebilirler (7). Literatürde, psoriasisli hastalarda IL-17A üzerinden etki gösterdiği düşünülen miR-1266, miR-340 ve miR-197'nin ekspresyon düzeylerinin incelendiği çalışmalar mevcuttur (6,119,7,123). Seifeldin ve ark.'nın 35 plak psoriasisli hasta ve 35 sağlıklı kontrol üzerinde miR-1266 ekspresyon düzeylerini inceledikleri çalışmada, psoriasisli hasta grubunda sağlıklı kontrol

grubuna göre plazma miR-1266 ekspresyon düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ancak miR-1266'nın veri tabanına (Targetscan) göre IL-17A ekspresyonunun düzenleyicisi olması sebebi ile miR-1266'nın serum düzeylerinin düşük olmasını beklenmesine rağmen yüksek bulunması, miR-1266'nın psoriasis patogeneziindeki etkisinin IL-17A üzerinden olmayıp, sitokin ağı öncesinde yer alan yollar üzerinden olabileceğini öne sürmüşler ve miR-1266'nın etki mekanizmasını açığa çıkarmak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (6). Yine Ichihara ve ark. çalışmalarında psoriasisli hastalarda sağlıklı kontrollere göre miR-1266 ekspresyon düzeylerini anlamlı şekilde daha yüksek bulmuşlardır. Aynı zamanda plazma miR-1266 ekspresyon düzeyleri ile hastaların PASI skorlarının anlamlı şekilde korele olduğunu bildirmişler ve miR-1266'nın psoriasisli hastalarda farklı hedef moleküller üzerinden etki gösterebileceğini öne sürmüşlerdir (119). Bian ve ark. psoriasisli fare derilerinde miR-340'ın spesifik olarak IL-17A'nın 3'UTR bölgesine bağlanabileceğini ve endojen IL-17A'nın ekspresyonunu azaltabileceğini göstermişlerdir (7). Elharrar ve ark. miR-197 ekspresyonunun psoriasisli deride sağlıklı deriye göre daha düşük olduğunu ve miR-197'nin etkisini IL-17 reseptörü alt birimi üzerinden yaptığını göstermişler ve psoriasisli hasta keratinositlerinde miR-197'nin azalmış ekspresyonunun, IL-17A yolağının baskılanamamasına ve proinflatuar sürecin hızlanmasına neden olduğunu öne sürmüşlerdir (123).

Çalışmamızda daha önce psoriasis hastalarında çalışılmamış olan IL-17A geni ile aynı yolda yer alan ve hedef skoru yüksek olan miR-1910-3p, psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda değerlendirildi ve plazma miR-1910-3p düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük ekspresyon gösterdiği tespit edildi ( $p=0,000$ ,  $fc: 0,10$ ). Shen ve ark. kolorektal kanserli hücre dokusunda kontrol dokuya göre miR-1910-3p ekspresyon düzeyinin anlamlı şekilde daha düşük olduğunu ve miR-1910-3p'nin kolorektal karsinomda tümör baskılayıcı olarak işlev görebileceğini öne sürmüşlerdir (124). Zhai ve ark.'nın 120 infertil polikistik over sendromlu hastada metformin'in miR-1910-3p üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmada, metforminin polikistik overli hastalarda endometrial tutunma belirteçleri olan HOXA10 ve ITGB3 moleküllerinin ekspresyonunu miR-1910-3p yolağı üzerinden düzenlediğini ve metformin kullanan hastalarda miR-1910-3p ekspresyonunun anlamlı şekilde daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (125). Ma ve

ark.'nın 45 diyabetik retinopatili ve 45 tip 2 diabetes mellituslu hastada plazma miR-1910-3p düzeyini incelemişler ve plazma miR-1910-3p ekspresyon düzeyi diyabetik retinopatili hastalarda daha yüksek saptanmış ancak bu sonucun anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Yazarlar miR-1910-3p'nin diyabetik retinopati gelişiminde önemli etkinliği olmadığını düşünmekle birlikte yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu öne sürmüşlerdir (126). Çalışmamızda plazma miR-1910-3p ekspresyon düzeylerindeki düşüşün, hastalığa yakalanma riskini yaklaşık olarak 50 kat artırabileceği saptandı (OR=50,801, p=0,009). Mir-1910-3p'nin ekspresyonunun azalması sonucunda IL-17A geninin baskılanamayarak IL-17A düzeylerinin artışına ve psoriasis patogenezinde yer alan proinflamatuvar kemokinlerin, sitokinlerin ve antimikrobiyal peptitlerin üretiminin ve keratinosit proliferasyonunun artışına neden olabileceği düşünülebilir.

Günümüzde psoriasis tanısını koymada kullanılan herhangi bir laboratuvar yöntemi yoktur. ROC eğrisi analizi, belirlenen parametrenin, hastaları sağlıklılardan ayırt etme gücünü ortaya koymaktadır. Literatürde psoriasis vulgarisli hastalarda ROC analizinde değerlendirilen miRNA'lar mevcuttur (127,128,129). García-Rodríguez ve ark. 11 psoriasisli hastada, plazma miR-21, miR-146a ve miR-223 ekspresyon düzeylerinin, psoriasis hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt edebilme gücünün istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (sırasıyla; EAKA=0,864, p=0,0049, EAKA=0,873, p=0,0039, EAKA=0,855, p=0,0094) (127). Løvendorf ve ark.'nın 55 kişilik psoriasis hasta grubu ve 33 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada, miR-223 ve miR-143 ekspresyon düzeylerinin psoriasis hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt edebilme gücünün oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (sırasıyla; EAKA= 0,80 ve 0,75) (128). Zheng ve ark. 194 kişilik psoriasis hasta grubu ve 175 kişilik kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, miR-143 ekspresyon düzeyinin psoriasis hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt edebilme gücünün yüksek olduğu bildirmişlerdir (EAKA= 0,886) (129). Çalışmamızda ROC analizinde plazma miR-1910-3p ekspresyon düzeylerinin psoriasis hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt edebilme gücünün istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı (EAKA=0,912, p=0,000) ve miR-1910-3p'nin psoriasis ayırt etme gücünün daha önce çalışılmış miR'lere göre daha yüksek olduğu bulundu.

Sonuçlarımız plazma miR-1910-3p ekspresyon düzeylerinin psoriasis hastalığının tanı konmasında biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Regülatuar T hücreleri (Treg), CD4+ T hücrelerinin bir alt grubu olup Th1 ve Th17 hücrelerini inhibe ederek immun aktivasyonu baskılamakla görevlidirler. Treg'ler immun baskılayıcı etkilerini IL-10 ve TGF- $\beta$  gibi baskılayıcı sitokinlerin salınımı, yerel IL-2 tüketimi, apoptozisin tetiklenmesi ve hücre döngüsünün durdurulması ile gösterirler. Psoriasisde T hücre aktivasyonunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, Treg hücrelerinin fonksiyon bozukluğu ve efektör T hücre proliferasyonun artışı psoriasisde aktivasyonuna sebep olabilmektedir. Treg hücrelerinin düzenleyici fonksiyonlarının bozulmasına sebep olan mekanizmalar halen netlik kazanmamakla birlikte miRNA'ların bu mekanizmada rolü olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda miRNA'ların psoriasis tedavisi için yeni hedef moleküller olabileceği öne sürülmektedir (3,4,130,131). Literatürde psoriasisde Treg hücreleri üzerinden etki gösterdiği düşünülen miR-200a ve miR-210 ile ilgili çalışmalar mevcuttur (131,4). Çalışmamızda Treg hücreler üzerine etkili olduğu düşünülen, FOXP3 geni ile aynı yolda yer alan ve hedef skoru yüksek olan miR-4649-3p, miR-4296, miR-210, miR6867-5p'nin ekspresyon düzeyleri incelenmiştir.

Bilgilerimize göre literatürde miR-4649-3p ekspresyon düzeyi psoriasisli hastalarda çalışılmamakla birlikte farklı hastalıklarda farklı yollar üzerinden çalışmalar mevcuttur (132,133). Pan ve ark.'nın sağlıklı nazofaringeal hücre ile nazofaringeal karsinom (NPC) hücrelerini karşılaştırdıkları çalışmada, araştırmacılar miR-4649-3p'nin hücre proliferasyonuna sebep olan hedef protein tirozin fosfataz SHP-1 hedefleyerek NPC hücre çoğalmasını inhibe ettiğini ve miR-4649-3p'yi hedefleyen moleküllerin nazofaringeal karsinom tedavisinde yeni bir yaklaşım olabileceğini öne sürmüşlerdir (132). Budak ve ark.'nın 15 bruselloz hastası ve 8 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada, kronik bruselloz hastalarında akut vakalara ve kontrol grubuna göre miR-4649-3p'yi de içeren 28 adet miRNA ekspresyon düzeyinin arttığı tespit edilmiştir. Söz konusu çalışmada miRNA'ların artmış ekspresyonunun, kronik hastalığa geçişte rol oynayabilecek biyobelirteçler olabileceği öne sürülmüştür (133). Çalışmamızda psoriasisli hasta grubunda plazma

miR-4649-3p ekspresyon düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ( $p=0,000$ ,  $fc: 2,99$ ). MiR-4649-3p'nin artmış ekspresyonunun, Treg hücre üretiminde azalmaya sebep olabileceği ve azalmış Treg hücrelerinin Th1 ve Th17 hücrelerinin inhibisyonu engelleyip, psoriasisin patogenezinde yer alan immun mekanizmaların aktive olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda miR-4649-3p ekspresyon düzeyleri ile hastalığın başlangıç yaşı arasında pozitif korelasyon mevcut olup hastalık ne kadar erken yaşta başladıysa, plazma miR-4649-3p ekspresyon düzeylerinin o kadar azalmış olduğu gözlemlendi ( $r: 0,327$   $p= 0,03$ ). Yine erken başlangıç yaşı (Tip 1  $<40$  yaş) hasta grubunda geç başlangıç yaşı (Tip 2  $\geq 40$  yaş) hasta grubuna göre plazma miR-4649-3p ekspresyon düzeyleri anlamlı şekilde düşüktü ( $p=0,047$ ,  $Fc=1,00$ ). Bilgilerimize göre literatürde hastalık başlangıç yaşı ve dönemi ile miRNA'ların incelendiği çalışma bulunmamaktadır. Sonuçlarımız erken başlangıç yaşı hasta grubunda miR-4649-3p'nin dışında Treg hücrelerinin etki mekanizmasında rol alan diğer genler ve miRNA'ların etkili olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda plazma miR-4296 ekspresyon düzeyleri hasta ve kontrol grubunda incelendi. Bilgilerimize göre literatürde miR-4296'nın psoriasis dahil diğer hastalıklar ile ilişkisini irdeleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda hasta grubunda miR-4296 ekspresyon düzeyleri kontrollere göre düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,255$ ,  $fc:0,73$ ). Aslında miR-4296'nın veri tabanına (miRDB) göre FOXP3 hedef skoru yüksek olduğu için hasta grubunda yüksek ekspresyon göstermesi beklenmekteydi. Bu sonuç psoriasis patogenezinde miR-4296'nın hedefinin direkt FOXP3 olmayıp farklı genler üzerinden etki göstermesi ile ilgili olabilir. Ayrıca çalışma hastalarının ağırlıklı olarak hafif-orta şiddetli hasta grubundan oluşmasından ve çalışma grubunun popülasyon farkından kaynaklanabileceği düşünülebilir.

Literatürde miR-210'un psoriasis hastalarında ve bazı inflamatuvar hastalıklarda yapılmış ve anlamlı sonuçlar elde edilmiş çalışmaları mevcuttur (4,134,135,136, 137,138). Zhao ve ark., psoriasis hastalarında sağlıklı kontrollere göre miR-210 ekspresyon düzeylerinin arttığını ve FOXP3 mRNA ekspresyon düzeylerinin azaldığını bildirmişler ve miR-210'nun FOXP3'ü hedef alarak Treg hücrelerinin

immünsüpressif etkilerini düzenlediklerini öne sürmüşlerdir (4). Wu ve ark. psoriasisli hastalarında ve psoriasis modeli oluşturulmuş farelerde artmış miR-210 ekspresyon düzeylerinin, T hücrelerinin Th17 ve Th1 yönünde farklılaşmasını indüklediğini, ancak Th2 yönünde farklılaşmasını engellediğini göstermişlerdir. Ayrıca miR-210'un psoriasis patogenezinde yer alan keratinosit proliferasyonunu ve kemokin salgılanmasını da arttırdığını tespit etmişlerdir. Yazarlar, miR-210'un psoriatik lezyonların oluşumunda ve psoriasis immunpatogenezinde önemli bir rol oynadığını ve psoriasis tedavisi için potansiyel bir hedef molekül olabileceğini öne sürmüşlerdir (134). Huang ve ark., miR-210 ekspresyonunun sistemik lupus eritematozuslu (SLE) hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığını tespit etmişlerdir. Yine yazarlar romatoid artritli (RA) hastalar ve sağlıklı kontroller arasında miR-210 ekspresyon düzeyleri açısından fark olmadığını, ancak miR-210 ekspresyonunun aktif RA'lı hastalarda inaktif RA hastalara göre belirgin şekilde azaldığını bildirmişler ve miR-210'un SLE ve RA patogenezinde önemli rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir (135). Buna karşın Abdul-Maksoud ve ark. RA'lı hastalarda kontrollere göre miR-210 ekspresyon düzeylerini anlamlı şekilde düşük bulmuşlar, miR-210 ekspresyon düzeylerinin klinik ve laboratuvar inflamasyon belirteçleri ile negatif korelasyon gösterdiğini ve MiR-210' un RA tanı ve aktivasyonunda kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (136). Alopesi areatalı ve gravesli hastalarda miR-210 ekspresyonunun anlamlı düzeyde yükseldiğini ve ROC analizi değerlerine göre (sırasıyla; EAKA; 0.800 ve 0.803) miR-210'un alopesi areata ve gravesin öngörülmesinde ümit vaat eden bir biyobelirteç olabileceğini belirtmişlerdir (137,138). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında plazma miR-210 ekspresyon düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,555$ ,  $fc:1.13$ ). Plazma miR-210 ekspresyon düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmaması ve daha önceki psoriasis çalışmalardan farklı sonuç elde edilmesi, çalışmaların farklı popülasyondan, farklı sayıda, farklı nitelikte olgu grupları üzerinde yapılmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında plazma miR-6867-5p ekspresyon düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,354$ ,  $fc:1,23$ ). Bilgilerimize göre literatürde miR-6867-5p ekspresyon düzeyinin psoriasisli hastalarla ilgili çalışması olmamakla birlikte miR-6867-5p düzeyleri endometriozisli

hastalarda çalışılmıştır. Park ve ark., antiinflamatuvar etkisi olan kuersetinin hücre proliferasyonu üzerindeki inhibe edici etkisinin, miR-6867-5p'yi de içeren miRNA'ların ekspresyonundaki artış sonrasında, hücre bölünme siklusunda görevli Siklin D1 düzeylerindeki azalma ile ilişkili olduğunu ve kuersetinin endometriozis tedavisinde etkili bir ajan olabileceğini öne sürmüşlerdir (139). Çalışmamızda miR-6867-5p ekspresyon düzeyi ile serum IL-17A düzeyleri arasında ( $r: -0,315$   $p=0,038$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut olup miR-6867-5p ekspresyon düzeyi arttıkça IL-17A seviyelerinde azalmaktaydı. Çalışmamızda psoriasisli hasta ve kontrol grubu arasında miR-6867-5p ekspresyon düzeylerinin anlamlı fark göstermemesi ve IL-17A ile miR-6867-5p'nin negatif yönde anlamlı ilişkisi, miR-6867-5p'nin Treg hücreler üzerinden değil de direkt olarak IL-17A ilişkili gen üzerine etkili olduğu düşündürülebilir.

Çalışmamız sonuçlarına göre psoriasis patogenezinde önemli rolü olan IL-17A düzeylerinin psoriasisli hastalarda daha yüksek olması ve hastalık şiddeti ile korelasyon göstermesi, IL-17A'nın psoriasis etyopatogenezinde ve hastalık şiddetlenmesinde etkin rol oynadığını gösteren daha önceki çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir. Gelecekteki çalışmalarda IL-17A seviyelerinin ölçümünün, hastalık şiddetini belirlemek için objektif bir parametre olarak kullanılabilmesi planlanabilir. Mir-1910-3p'nin ekspresyonunun azalmasının, IL-17A ilişkili geninin baskılanamamasına ve IL-17A düzeylerinin artışına neden olduğu düşünülebilir. ROC analizi sonucunda, plazma miR-1910-3p ekspresyon düzeylerinin psoriasis hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt edebilme gücünün istatistiksel olarak yüksek olduğu ve plazma miR-1910-3p ekspresyon düzeylerinin psoriasis tanısı konmasında biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülebilir.

Psoriasis hastalarında plazma miR-4649-3p ekspresyon düzeylerinin artışının FOXP3 genini baskılayarak Treg hücre düzeylerinin azalmasına ve psoriasis patogenezinde yer alan immun yolağın aktivasyonuna sebep olabileceği düşünüldü. Yine erken başlangıç yaşlı hastalarda geç başlangıç yaşlı hastalara göre miR-4649-3p düzeyleri anlamlı şekilde düşük ekspresyon göstermesi, erken başlangıç yaşlı hasta grubunda miR-4649'un değil de Treg hücrelerinin etki mekanizmasında rol alan diğer genler ve miRNA'ların etkili olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda hasta

ve kontrol grubu arasında miR 4296 ekspresyon düzeyleri açısından anlamlı fark olmamakla birlikte hasta ve kontrol grubu arasındaki kat değişimi farkı anlamlı olması, hastalarımızın daha çok hafif-orta şiddetli hasta grubundan oluşması ve şiddetli hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca miR-4296'nın psoriasisli hastalarda etki bölgesinin psoriasis patogenezinde yer alan farklı hücreler ve sitokinler üzerinden etki gösterdiği düşünülebilir. Birlikte daha fazla hasta içeren ve hastalık şiddeti dağılımının homojen olduğu ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Plazma miR-210 ekspresyon düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmaması ve daha önceki psoriasis çalışmalarından farklı sonuç elde edilmesi, çalışmaların farklı popülasyondan, farklı sayıda, farklı nitelikte olgu grupları üzerinde yapılmasından kaynaklanabilir. Bir popülasyonda miRNA'ların hastalık ile ilişkisi anlamlı değilken, farklı bir popülasyonda aynı hastalık için risk faktörü olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuçlarımız plazma miR-1910-3p düzeylerindeki azalmış ekspresyonun hastalığa yakalanma riskini yaklaşık olarak 50 kat artırabileceğini ve plazma miR-1910-3p ekspresyon düzeylerinin psoriasis hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt edebilme gücünün anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermektedir. Plazma miR-1910-3p ekspresyon düzeylerinin psoriasis tanısı konmasında biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Yine ve miR-1910-3p ve miR-4649-3p'nin sırasıyla IL-17A ve Treg'ler üzerine etkili miRNA'lar olup, psoriasis tedavisinde bu miRNA'ları hedef alan moleküllerin geliştirilebilmesi için ileri çalışmalar planlanabilir. Psoriasis patogenezinde yer alan sitokin ve hücre yollarını etkileyen miRNA'ların etki mekanizmalarının daha net ortaya konabilmesi ve bu moleküllerin ileride tedavi amaçlı hedef moleküller olarak kullanılabilmesi için daha fazla sayıda olgu içeren, hastalık şiddeti dağılımının homojen olduğu ileri ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÖZET

### **Psoriasisli Hastalarda Treg (Regülatuar T) Hücreleri ve IL17A (İnterlökin 17A) İlişkili Mikrorna'ların (miR-4649-3p, miR-6867-5p, miR-4296, miR-210, miR-1910-3p ) ve Serum IL17A Seviyelerinin İncelenmesi**

Psoriasis, eritemli, skuamlı papül ve plaklarla seyreden derinin inflamatuvar bir hastalığıdır. MikroRNA'ların hücre tipinin belirlenmesi, hücre farklılaşması olmak üzere pek çok fizyolojik ve patolojik durumlarda önemli düzenleyici rolleri vardır. Psoriasis patogeneziindeki immün aktivasyonun nedeni halen tam olarak netleşmemekle birlikte miRNA'ların etkisi olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda Treg ve IL-17A ilişkili genleri etkileyen mikroRNA'ların (miR-4649-3p, miR-6867-5p, miR-4296, miR-210, miR-1910-3p) immün aktivasyonda rolünün araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriasis tanısı konulan 44 hasta ve bilinen herhangi bir hastalığı olmayan 44 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların PASI değerleri hesaplandı. MikroRNA'ların kantitatif ölçümü için Eş-Zamanlı PCR (RT-PCR) cihazı kullanıldı. ELISA yöntemi ile serum IL-17A düzeyleri belirlendi. Çalışmamızda psoriasisli hasta grubunda serum IL-17A ( $167,03 \pm 374,23$  ng/L) düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna ( $42,28 \pm 25,51$  ng/L) göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0,033$ ). Ayrıca serum IL-17A düzeyi ile PASI değeri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon mevcuttu ( $r: 0,373$   $p=0,006$ ). Plazma mir-1910-3p düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük ekspresyon gösterdi ( $p=0,000$ ,  $fc: 0,10$ ). Yapılan ROC analizinde plazma mir-1910-3p ekspresyon düzeylerinin psoriasis hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt edebilme gücünün yüksek olduğu saptandı (EAKA=0,912,  $p=0,000$ ). Psoriasisli hasta grubunda plazma mir-4649-3p ekspresyon düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ( $p=0,000$ ,  $fc: 2,99$ ).

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar plazma mir-1910-3p, miR-4649-3p ekspresyon düzeylerinin ve serum IL-17A düzeylerinin psoriasis tanısında kullanılabilecek biyobelirteçler olabileceğini ve yeni tedavi seçenekleri geliştirilmesi açısından ilerideki çalışmalara ışık tutacağını düşündürmektedir.

**Anahtar sözcükler:** IL-17A, MikroRNA, Mir-1910-3p, MiR-4649-3p, Psoriasis

## SUMMARY

### **Treg (Regulatory T) Cells and IL17A (Interleukin 17A) Related MicroRNA (miR-4649-3p, miR-6867-5p, miR-4296, miR-210, miR-1910-3p) and Serum IL17A in Patients with Psoriasis**

Psoriasis is an inflammatory disease of the skin with erythematous, squamous papules and plaques. MicroRNAs have important regulatory roles in many physiological and pathological conditions including cell type identification and cell differentiation. Although the cause of immune activation in the pathogenesis of psoriasis is still unclear, miRNAs are thought to have an effect. The aim of this study was to investigate the role of microRNAs (miR-4649-3p, miR-6867-5p, miR-4296, miR-210, miR-1910-3p) that affect the Treg and IL-17A related genes in immune activation.

Forty-four patients diagnosed as psoriasis clinically and / or histopathologically and 44 healthy controls without any known disease were included in the study. PASI values of the patients were calculated. Quantative real-time PCR (RT-PCR) was used for measurement of microRNAs. Serum IL-17A levels were determined by ELISA method. In our study, serum IL-17A ( $167.03 \pm 374.23$  ng / L) levels were significantly higher in psoriatic patients than in healthy controls ( $42.28 \pm 25.51$  ng / L) ( $p = 0.033$ ). There was also a significant positive correlation between serum IL-17A and PASI ( $r: 0.373$   $p = 0.006$ ). Plasma mir-1910-3p levels were significantly lower in the patient group than in the control group ( $p = 0.000$ ,  $fc: 0.10$ ). ROC analysis showed that plasma mir-1910-3p expression levels had a high ability to differentiate psoriasis patients from healthy controls ( $AUC = 0.912$ ,  $p = 0.000$ ). The plasma mir-4649-3p expression level was significantly higher in the psoriatic patients group compared to the control group ( $p = 0.000$ ,  $fc: 2.99$ ).

The results obtained in our study suggest that plasma mir-1910-3p, miR-4649-3p expression levels and serum IL-17A levels may be biomarkers that can be used in the diagnosis of psoriasis and will shed light on future studies in terms of developing new treatment options.

**Key words:** IL-17A, MicroRNA, Mir-1910-3p, MiR-4649-3p, Psoriasis

## KAYNAKLAR

1. Gürer MA. Psoriasis Giriş. Koç E, editor. Türkiye Psöriasis Tedavi Kılavuzu-2016. İstanbul: *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50(Suppl 1):2-3.
2. Saraç G, Kapıcıoğlu Y. Psoriasisın Etiyopatogenezi. *Dermatoz* 2015;15061d2.
3. Ergun T. Psoriasisın Etiyopatogenezi. *Türkderm* 2008;42 Özel Sayı 2:18-22.
4. Zhao M, Wang L, Liang G, Zhang P, Deng X, et al. Up-regulation of microRNA-210 induces immune dysfunction via targeting FOXP3 in CD4<sup>+</sup> T cells of psoriasis vulgaris. *Clinical Immunology* 2014; 150,22-30.
5. Karagün BŞ, Antmen B, Şaşmaz İ, Kılınç Y. Mikro RNA ve Kanser. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2014; 12(1): 45-56.
6. Seifeldin NS, El Sayed SB, Asaad MK. Increased MicroRNA-1266 levels as a biomarker for disease activity in psoriasis vulgaris. *International Journal of Dermatology* 2016; 55, 1242-1247.
7. Bian J, Liu R, Fan T, Liao L, Wang S, et al. miR-340 Alleviates Psoriasis in Mice through Direct Targeting of IL-17A. *J Immunol.* 2018; 201(5):1412-1420.
8. Özdemir M. Tarihçe. Özdemir M, Koç E, editör. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012: s: 1-3.
9. Burg G, Geiges M. Lepra Vulgaris. History of Psoriasis. *Journal of the Turkish Academy of Dermatology* 2014;8(3):1483r1.
10. Gürer MA, Adışen E. Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. *Türkderm* 2008; 42 Özel Sayı 2:15-7.
11. Koç E, Yeşil H .Epidemiyoloji. Özdemir M, Koç E, editör. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012: s.: 3-11.
12. Gülekon A. Psöriasis ve Benzeri Dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S,Oğuz O, Aksungur VL, editör. Dermatoloji. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: s.: 745-755.
13. Kerkhof PCM, Schalkwijk J. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology* 2nd ed. London: Elsevier Health Sciences. 2008; p. 115-121.
14. Cristophers E, Mrowietz U. Psoriasis. Braun-Falco's *Dermatology*. Ed. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler. 3<sup>rd</sup> ed.Italy, Springer, 2009; 506-26.
15. Türk BG. Etiyoloji ve Patogenezi. Özdemir M, Koç E, editör. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012: s.: 13-28.
16. Duffy DL, Spelman LS, Martin NG. Psoriasis in Australian Twins. *J Am Acad Dermatol* 1993;29: 428-34
17. Gürer MA. Psoriasis. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S, editör. Dermatolojide Tedavi. 1. Baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri; 2012: s.:703-710.

18. Türsen Ü. Psoriasis Etiyolojisi. *Dermatoz* 2010;1(2):91-108.
19. Verma SB. Striae: stretching the long list of precipitating factors for 'true koebnerization' of vitiligo, lichen planus and psoriasis. *Clin Exp Dermatology* 2009; 34: 880-3.
20. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 1-8.
21. Fahlen A, Engstrand L, Baker BS et al. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch Dermatol Res* 2012; 304: 15-22.
22. Boyd AS, Morris LF, Philips CM, Menter M. Psoriasis and Pregnancy : hormone and immune system interaction. *Int J Dermatology* 1996; 35: 169-72.
23. Harvima RJ, Viinamäki H, Harvima IT, et al. Association of psychic stress with clinical severity and symptoms of psoriatic patients. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 467-71.
24. Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, Lauharanta J, Karkkainen P. Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle aged men?. *BJM* 1990; 300: 780-3.
25. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 107-110.
26. Armstrong AW, Armstrong EJ, Fuller EN, Sockolov ME, Voyles SV. Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *BR J Dermatol* 2011; 165: 1162-8.
27. Alceylan LT, Şanlıer N. Psoriasis ve beslenme ilişkisi. *Türk J Dermatol* 2015;2:81-5.
28. Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol* 2005; 153: 706-714.
29. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:67-80.
30. Liu YC. IPC: professional type 1 interferon producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Ann Rev Immunol* 2005;23:275-306.
31. Bos JD, De Rie MA, Teunissen MBM, Psikín G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005; 152:1098-107.
32. Van De Kerkhof PCM. The evolution of psoriasis lesion. *Br J Dermatol* 2007; 157:4-15.
33. Ergun T. Psoriasis Etiyopatogenezinde Güncel Bilgiler. Alpsoy E, editör. Psoriyazis. Ankara: *Türkiye Klinikleri*;2018. p.6-11.
34. Xia Y-P, Li B, Hylton D, Detmar M, Yancopoulos GD, Rudge JS. Transgenic delivery of VEGF to Mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis. *Blood* 2003; 102(1):161-8.
35. Mabuchi T, Chang TW, Quinter S, Hwang ST. Chemokine receptors in the pathogenesis and therapy of psoriasis. *J Dermatol Sci* 2012;65:4-11.
36. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clinics in Dermatol* 2007;25:568-73.

37. Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2011;303:691-705.
38. Sabat R, Philipp S, Höflich C ve ark. Immunopathogenesis of psoriasis. *Experimental Dermatology* 2007;16:779-98.
39. Bak OR, Mikkelsen JG. Regulation of cytokines by small RNAs during skin inflammation. *Journal of Biomedical Science* 2010;1:17-53.
40. Canpolat F. Klinik Özellikler, Psoriasis Deri Lezyonları. Özdemir M, Koç E, editör. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012: s.: 29-47.
41. Türkoğlu Z. Seboreik Dermatit, Psoriasis, Tekrarlayan Palmoplantar Erupsiyonlar, Püstüler Dermatit Eritrodermi. Aydemir EH, editör. Andrews'in Deri Hastalıkları Klinik Dermatoloji. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2008: s.:191-201.
42. Cristopers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Fleedberg IM. Eisen AZA, Wolff KI, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. Fitzpatrick TB, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: McGraw-Hill; 1999: 495-521.
43. Akkaya VB, Ceyhan AM. Psoriyaziste tanı ve ayırıcı tanı. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:62-70.
44. Baykal C. İnflamatuar Dermatozlar. Baykal C, editor. Dermatoloji Atlası. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012: s.: 186-255.
45. Aktaş A. Püstüler psoriyazis ve tedavisi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:27-31.
46. Yazıcı S, Maçın G, Haşal E, Başkan EB, Aydoğan K, Sarıcaoğlu H, ve ark. Püstüler Psoriasis Tanılı 152 Olgunun Retrospektif Analizi: Klinik, Demografik Özellikler ve Tedavi Yanıtı İle Sigara İlişkisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2018; 44(2): 71-74.
47. Langley RGB, Kruger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(Suppl II): ii18- ii23.
48. Iizuka H, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2003; 295: 55-59.
49. Puig L, Barco D, Vilarrasa E, Alomar A. Treatment of acrodermatitis continua of Hallopeau with TNF-Blocking agents: Case report and review. *Dermatology* 2010; 220: 154-158.
50. Van De Kerkhof PCM, Schalkwijk J. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Callen JP, Horn TD, Mancini AJ, et al, eds. Dermatology. Newyork, Mosby 2008:115-135.
51. Pap K, Berth-Jones J, Kragballe K, Wozel G, Brassinne M. Scalp psoriasis: a review of current to topical options. *JEADV* 2007; 21: 1151-1160.
52. Wozel G. Psoriasis in difficult locations: scalp, nails and intertriginous areas. *Clin Dermatol* 2008; 26: 448-459.
53. Canpolat F, Çevirgen CB, Eskioglu F, Akış KH. Is facial involvement a sign of severe psoriasis? *Eur J Dermatol.* 2008; 18(2):169-71.
54. Meeuwis KAP, De Hullu JA, Massuger LFA, Van De Kerkhof PCM. Genital Psoriasis: A systematic literature review on this disease. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 5-11.

55. Fischer G, Spurrett B, Fischer A. The chronically symptomatic vulva: aetiology and management. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 773-779.
56. Gençoğlu G. Klinik özellikler, Psoriasis ilişkili diğer Tutulumlar . Özdemir M, Koç E, editör. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012: s.: 48-59.
57. Kulluk P, Utaş S. Psoriatik Tırnak Tanı ve Tedavisi. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2009;3: 83-8.
58. Şanlı H. Tırnak psoriyazisi ve tedavisi. *T Klin Dermatol* 2005;13:39-45.
59. Holzberg M. Common nail disorders. *Dermatol Clin* 2006;24:349-54.
60. Rahman P, Elder JT. Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Report From GRAPPA 2010 Annual Meeting. *J Rheumatol* 2012; 39: 431-3.
61. Karaca Ş. Tanı ve Ayırıcı Tanı. Özdemir M, Koç E, editör. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012: s.: 71-78.
62. Karaca Ş. Histopatoloji. Özdemir M, Koç E, editör. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012: s.: 79-85.
63. Öztas P, Polat M, Gür G, Yalçın B, Allı N. Kronik Plak Psoriasis Vulgaris Hastalarında Rutin Laboratuvar Değerlerinin Hastalık Şiddeti İle İlişkisi. *Türkiye Klinikleri L Dermatol* 2006; 16:94-97.
64. Ko HC, Jwa SW, Song M, Kim MB, Kwon KS. Clinical course of guttate psoriasis: long-term follow-up study. *J Dermatol* 2010;37: 894-9.
65. Yalçın B. Psöriyazis Şiddet Ölçekleri. Alpsoy E, editor. Psöriyazis. Ankara: *Türkiye Klinikleri*; 2018. p.20-9.
66. Balcı DD, Dinçer D. Psoriasis Şiddet Değerlendirmesi ve Yaşam Kalitesi. Özdemir M, Koç E, editör. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012: s.: 93-100.
67. Bilaç C, Şahin MT, Öztürkcan S. Dermatolojide hastalık şiddeti skorum sistemi. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50: 49.
68. Hapa A. Eşlik Eden Morbiditeler ve Mortalite. Özdemir M, Koç E, editör. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012: s.: 101-104.
69. Najarijan J, Gottlieb AB. Connection between psoriasis and chron's disease. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 805-21.
70. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clinics in Dermatology* 2014; 32: 343-350.
71. Balcı DD. Psöriyazisde Ek Hastalıklar ve Yönetimi. Alpsoy E, editör. Psöriyazis. Ankara: *Türkiye Klinikleri*; 2018. P. 12-9.
72. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(3):377-90.

73. Naldi L, Addis A, Chimenti S, et al. Impact of body mass Index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. Evidence from the psocare Project. *Dermatology* 2008; 217: 365-73.
74. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology* 2008; 216(2):152-5.
75. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc* 2013;2(2):e000062.
76. Yaylı S. Topikal Tedavi. Koç E, editor. Türkiye Psöriasis Tedavi Kılavuzu-2016. İstanbul: *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50(Suppl 1):7-12.
77. Borlu M. Psoriasiste Topikal Tedaviler. Özdemir M, Koç E, editör. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012: s.: 111-118.
78. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60(4): 643-659.
79. Adışen E. Kronik Plak Psöriyazis Tedavisi. Alpsoy E, editör. Psöriyazis. Ankara: *Türkiye Klinikleri*; 2018. P.30-40.
80. McGill A, Frank A, Emmett N, Turnbull DM, Birch-Machin MA, Reynolds NJ. The anti-psoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and includes apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. *FASEB J* 2005; 19: 1012-4.
81. Freeman AK, Linowski GJ, Brandy C, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of psoriasis on the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 564-568.
82. Racz E, Prens EP. Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015; 33(1): 79-89.
83. Akyol M. Fototerapi. Koç E, editor. Türkiye Psöriasis Tedavi Kılavuzu-2016. İstanbul: *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50(Suppl 1):13-17.
84. Özarmağan G. Sistemik Retinoidler. Koç E, editor. Türkiye Psöriasis Tedavi Kılavuzu-2016. İstanbul: *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50(Suppl 1):22-25.
85. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:117-8.
86. Şentürk N. Metotreksat. Koç E, editor. Türkiye Psöriasis Tedavi Kılavuzu-2016. İstanbul: *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50(Suppl 1):18-21.
87. Yaylı S. Psoriasiste Sistemik Tedavi. Özdemir M, Koç E, editör. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012: s.: 140-175.
88. Onsun N. Siklosporin. Koç E, editor. Türkiye Psöriasis Tedavi Kılavuzu-2016. İstanbul: *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50(Suppl 1):26-28.

89. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al. S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version) Update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10(Suppl 2):1-95.
90. Chong BF, Wong HK. Immunobiologics in the treatment of psoriasis. *Clin Immunol* 2007; 123:129-38.
91. Güre MA. İnflksimab. Koç E, editor. Türkiye Psöriasis Tedavi Kılavuzu-2016. İstanbul: *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50(Suppl 1):26-28.
92. U.S. Food and Drug administration. Full prescribing information, Humira (adalimumab). 2008. Availabla at: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
93. Campanati A, Benfaremo D, Luchetti MM, Ganzetti G, Gabrielli A, Offidani A. Certolizumab pegol for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017; 17(3): 387-394.
94. Dong J, Goldenberg G. New biologic in Psoriasis: an Update on IL-23 and IL-17 inhibitors. *Cutis* 2017;99:123-127.
95. Saydam F, Değirmenci İ, Güneş HV. MikroRNA'lar ve kanser. *Dicle Tıp Dergisi* 2011; 38 (1): 113-120.
96. Güzelgül F, Aksoy K. Bir gen ifade düzenleyicisi miRNA. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2015; 24 (4): 472-493.
97. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. Elegans heterochromic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell*. 1993; 75(5):843-54.
98. Naveed A, Rahman S, Abdullah S, Naveed MA. A Concise Review of MicroRNA Exploring the Insights of MicroRNA Regulations in Bacterial, Viral and Metabolic Diseases. *Mol Biotechnol*. 2017; 59:518-529.
99. Soyocak A, Özgen M, Kurt H, Coşan DT, Değirmenci İ, Güneş HV. MikroRNA'lar ve Osteoartrit. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2016; 38 (1):6-17.
100. Broderick JA, Zamore PD. MicroRNA Therapeutics. *Gene Therapy*. 2011; 18, 1104-1110.
101. Görür A, Tamer L. MikroRNA'ların Terapötik Kullanımı. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg*. 2011; 4(2).
102. Chen K, Wang G, Jin H, Xu J, Zhu X, et al. Clinic characteristics of psoriasis in China: a nationwide survey in over 12000 patients. *Oncotarget* 2017; 8(28):46381-46389.
103. Yılmaz SB, Cicek N, Coskun M, Yegin O, Alpsoy E. Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2012; 304:465-469.
104. Kayıran N, Korkmaz S, Özgöztaş O. Plak tip psoriasis hastalarında sigaranın hastalık şiddeti üzerine etkisi. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2015;49:(S1):19-22.
105. Harari M, Czarnowicki T, Fluss R, Ruzicka T, Ingber A. Patients with early-onset psoriasis achieve better results following Dead Sea climatotherapy. *JEADV* 2012; 26: 554-559.
106. Rifaioğlu EN, Özarmağan G. Orta ve Şiddetli Psoriazisi Olan 626 Hastanın Klinik ve Demografik Özellikleri. *J Clin Anal Med* 2016;7(1): 18-23.

107. Alonso S, Tejóna P, Sarasqueta C, Cotoc P, Alperia M, Queiro R. Age at disease onset may help to further characterize the disease phenotype in psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine* 2016; 83: 533–537.
108. Singh S, Kalb RE, de Jong EMGJ, Shear NH, Lebwohl M et al. Effect of Age of Onset of Psoriasis on Clinical Outcomes with Systemic Treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *American Journal of Clinical Dermatology* 2018; 19: 879–886.
109. Griffiths CEM, Christophers E, Szumski A, Jones H, Mallbris L. Impact of early vs. late disease onset on treatment response to etanercept in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2015; 173(5):1271-3.
110. Song HJ, Park CJ, Kim TY, Choe YB, Lee SJ, et al. The Clinical Profile of Patients with Psoriasis in Korea: A Nationwide Cross-Sectional Study (EPI-PSODE). *Ann Dermatol* 2017; 29(4): 462-470.
111. Hägg D, Sundström A, Eriksson M, Egenolf MS. Severity of Psoriasis Differs Between Men and Women: A Study of the Clinical Outcome Measure Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in 5438 Swedish Register Patients. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18:583–590.
112. Akoğlu G. Psoriasis: Kırıl Bölge Dermatoloji Kliniğinden Sosyodemografik ve Klinik Veriler. *Turk J Dermatol* 2014; 1: 23-28.
113. Kolbinger F, Loesche C, Valentin MA, Jiang X, Cheng Y, et al.  $\beta$ -Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A-driven skin pathology in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:923-32.
114. Soderstrom C, Bernstein G, Zhang W, Valdez H, Fitz L, et al. Ultra-Sensitive Measurement of IL-17A and IL-17F in Psoriasis Patient Serum and Skin. *The AAPS Journal* 2017; 19(4): 1218-1222.
115. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Gerou S, Kyrgidis A, Vakirlis E. IL-17A, IL-22, and IL-23 as markers of psoriasis activity: A Cross-sectional, Hospital-based Study. *J Cutan Med Surg.* 2015; 19(6): 555-560.
116. Caproni M, Antiga E, Melani L, Volpi W, Bianco ED, Fabbri P. Serum Levels of IL-17 and IL-22 Are Reduced by Etanercept, but not by Acitretin, in Patients with Psoriasis: a Randomized-Controlled Trial. *J Clin Immunol* 2009; 29:210–214.
117. Takahashi H, Tsuji H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35(6):645-9.
118. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum Levels of TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in Patients With Active Psoriasis and Correlation With Disease Severity. *Mediators of Inflammation* 2005; 5:273–279.
119. Ichihara A, Jinnin M, Oyama R, Yamane K, Fujisawa A, et al. Increased serum levels of miR-1266 in patients with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol.* 2012; 22(1):68-71.
120. Wang S, Wan X, Ruan Q. The MicroRNA-21 in Autoimmune Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 864.

121. Li ZH, Wang YF, He DD, Zhang XM, Zhou YL, et al. Let-7f-5p suppresses Th17 differentiation via targeting STAT3 in multiple sclerosis. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(13):4463-4477.
122. Liu C, Yang H, Shi W, Wang T, Ruan Q. MicroRNA-mediated regulation of T helper type 17/regulatory T-cell balance in autoimmune disease. *Immunology* 2018; 155(4):427-434.
123. Elharrar E, Masalha M, Lerman G, Leibowitz-Amit R, Kassem R. Positive-Negative Feedback Loop between miR-197 and IL-17A Signaling in Human Keratinocytes. *Immunome Res* 2016, 12:3.
124. Shen Y, Gao X, Tan W, Xu T. STAT1-mediated upregulation of lncRNA LINC00174 functions as a ceRNA for miR-1910-3p to facilitate colorectal carcinoma progression through regulation of TAZ. *Gene*. 2018;666:64-71.
125. Zhai J, Yao GD, Wang JY, Yang QL, Wu L, et al. Metformin Regulates Key MicroRNAs to Improve Endometrial Receptivity Through Increasing Implantation Marker Gene Expression in Patients with PCOS Undergoing IVF/ICSI. *Reprod Sci*. 2019;1933719118820466.
126. Ma J, Wang J, Liu Y, Wang C, Duan D, et al. Comparisons of serum miRNA expression profiles in patients with diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus. *Clinics (Sao Paulo)* 2017;72(2):111-115.
127. García-Rodríguez S, Arias-Santiago S, Blasco-Morente G, Orgaz-Molina J, Rosal-Vela A, et al. Increased expression of microRNA-155 in peripheral blood mononuclear cells from psoriasis patients is related to disease activity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):312-322.
128. Løvendør MB, Zibert JR, Gyldenløve M, Røpke MA, Skov L. MicroRNA-223 and miR-143 are important systemic biomarkers for disease activity in psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2014;75(2):133-9.
129. Zheng YZ, Chen CF, Jia LY, Yu TG, Sun J, Wang XY. Correlation between microRNA-143 in peripheral blood mononuclear cells and disease severity in patients with psoriasis vulgaris. *Oncotarget* 2017;8(31):51288-51295.
130. Başkan EB. T hücre immunitesi. *Türkderm* 2013; 47: Özel Sayı 1: 18-23.
131. Wang XY, Chen XY, Li J, Zhang HY, Liu J, Sun LD. MiR-200a expression in CD4+ T cells correlates with the expression of Th17/Treg cells and relevant cytokines in psoriasis vulgaris: A case control study. *Biomed Pharmacother* 2017; 93: 1158-1164.
132. Pan X, Peng G, Liu S, Sun Z, Zou Z, Wu G. MicroRNA-4649-3p inhibits cell proliferation by targeting protein tyrosine phosphatase SHP-1 in nasopharyngeal carcinoma cells. *Int J Mol Med*. 2015;36(2):559-64.
133. Budak F, Bal SH, Tezcan G, Akalın EH, Yılmaz A, et al. The microRNA expression signature of CD4+ T cells in the transition of brucellosis into chronicity. *PLoS One* 2018;13(6):e0198659.
134. Wu R, Zeng J, Yuan J, Deng X, Huang YJ, et al. MicroRNA-210 overexpression promotes psoriasis-like inflammation by inducing Th1 and Th17 cell differentiation. *Clin Invest*. 2018; 128(6):2551-2568.

135. Huang Q, Chen SS, Li J, Tao SS, Wang M, et al. MiR-210 expression in PBMCs from patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ir J Med Sci.* 2018; 187(1): 243-249.
136. Abdul-Maksoud RS, Sediq AM, Kattaia A, Elsayed W, Ezzeldin N, et al. Serum miR-210 and miR-155 expression levels as novel biomarkers for rheumatoid arthritis diagnosis. *Br J Biomed Sci.* 2017; 74(4): 209-213.
137. Sheng Y, Qi S, Hu R, Zhao J, Rui W, et al. Identification of blood microRNA alterations in patients with severe active alopecia areata. *J Cell Biochem.* 2019; 120(9): 14421-14430.
138. Zheng L, Zhuang C, Wang X, Ming L. Serum miR-146a, miR-155, and miR-210 as potential markers of Graves' disease. *J Clin Lab Anal.* 2018; 32(2).
139. Park S, Lim W, Bazer FW, Whang KY, Song G. Quercetin inhibits proliferation of endometriosis regulating cyclin D1 and its target microRNAs in vitro and in vivo. *J Nutr Biochem.* 2019;63:87-100.