



# Psoriazisli hastalarda inflamatuvar marker olarak GDF-15'in rolü

*Role of GDF-15 as an inflammatory marker in patients with psoriasis vulgaris*

● Mustafa Kaan Taşolar, ● Gamze Erfan\*, ● Onur Raimoğlu\*\*, ● Hülya Albayrak\*\*\*, ● Mehmet Emin Yanık\*\*\*\*

Tatvan Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Bitlis, Türkiye

\*Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

\*\*Çorlu Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

\*\*\*Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

\*\*\*\*İstanbul Bölge Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

## Öz

**Amaç:** Psoriazis kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve inflamasyon sürecinde çeşitli biyokimyasal belirteçler rol oynar. Çalışmamızda interlökin-12 (IL-12), IL-17a, IL-22 ve IL-23, yüksek-sensitif C-reaktif protein (hs-CRP), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve serum büyüme farklılaşma faktörü-15 (GDF-15) düzeylerini ölçtük ve serum GDF-15'in inflamasyon ve hastalık şiddeti ile ilişkisini saptamayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza plak tipi psoriazis tanısı ile 50 ardışık hasta dahil edildi. Tüm hastalar için dermatolojik incelemeler yapıldı ve psoriazis alan şiddet indeksi (PAŞİ) skorları kaydedildi. PAŞİ'si 10'un altında olan hastalar hafif (grup 1), 10 ila 20 arasında orta (grup 2) ve 20'den fazla şiddetli (grup 3) olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Hasta ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, IL-17a ve IL-22 açısından herhangi bir fark izlenmedi. IL-12 ve IL-23 açısından ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan farklılık izlendi. Fakat hs-CRP, TNF- $\alpha$  ve GDF-15 açısından ise iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu. GDF-15'in 3 grupta da anlamlı olarak farklı olduğu bulundu ( $p<0,001$ ). PAŞİ skoru ile hastalık süresi ( $p=0,005$ ), hs-CRP ( $p=0,003$ ), TNF- $\alpha$  ( $p=0,002$ ) ve serum GDF-15 düzeyleri ( $p<0,001$ ) arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlendi. Ciddi PAŞİ skorunu öngörebilen serum GDF-15 düzeyleri de alıcı işlevim karakteristiği analizinde  $>1498,5$  pg/mL (eğri altında kalan alan:  $0,813$ ,  $p<0,001$ ) olarak bulundu.

**Sonuç:** PAŞİ skoruna ek olarak, GDF-15 düzeylerinin tedavi ve sistemik inflamasyonun izlenmesinde, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde ve etkili tedavinin sağlanmasında bir rehber olabileceğini düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Psoriazis vulgaris, PAŞİ, GDF-15

## Abstract

**Background and Design:** Psoriasis is a chronic, inflammatory disease, and several biochemical markers play role in its inflammatory process. This study measured the levels of interleukin-12 (IL-12), IL-17a, IL-22 and IL-23, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) and serum growth differentiation factor-15 (GDF-15) and aimed to detect the relationship of serum GDF-15 level with inflammation and disease severity.

**Materials and Methods:** This study included 50 consecutive patients diagnosed with plaque-type psoriasis. For all patients, dermatological examinations were performed, and psoriasis area severity index (PASI) scores were recorded. Patients with PASI  $<10$  were considered to have mild (group 1), 10-20 moderate (group 2), and  $>20$  severe (group 3) psoriasis.

**Results:** No difference was observed between the patient and the control groups in terms of age, sex, IL-17a and IL-22. A statistically non-significant difference was detected in terms of IL-12 and IL-23. However, there was significant difference between two groups in terms of

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Mustafa Kaan Taşolar, Tatvan Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Bitlis, Türkiye

Tel.: +90 530 053 85 46 E-posta: kaan\_tasolar@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 26.12.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.05.2021

**ORCID:** orcid.org/0000-0001-9417-1609

**Cite this article as:** Taşolar MK, Erfan G, Raimoğlu O, Albayrak H, Yanık ME. Role of GDF-15 as an inflammatory marker in patients with psoriasis vulgaris. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol 2021;55:184-8

©Telif Hakkı 2021 Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği  
Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır.



hs-CRP, TNF- $\alpha$  and GDF-15. GDF-15 was significantly different in all three groups ( $p<0.001$ ). A significant correlation was observed between PASI score and disease duration ( $p=0.005$ ), hs-CRP ( $p=0.003$ ), TNF- $\alpha$  ( $p=0.002$ ), and serum GDF-15 levels ( $p<0.001$ ). The serum GDF-15 level that can predict a high PASI score was  $>1498.5$  pg/mL (area under the curve: 0.813,  $p<0.001$ ) in the receiver operating characteristic curve analysis. This study is mainly limited by the lack of follow-up and pre- and post-treatment assessment. Inflammatory markers were measured only in the serum, and their tissue levels are unknown.

**Conclusion:** In addition to PASI score, GDF-15 levels can be a guide in monitoring treatment and systemic inflammation, determining the disease severity, and providing efficient treatment.

**Keywords:** Psoriasis vulgaris, PASI, GDF-15

## Giriş

Psoriasis keskin sınırlı eritemli papül ve plakların üzerine yerleşen beyaz gümüşü renkte skuamla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır<sup>1</sup>. Hastalık genellikle saçlı deri ve diz, dirsek, sakral bölge ve eklemlerin ekstansör yüzeylerinde lokalize simetrik lezyonlarla karakterizedir. Psoriasisin kesin nedeni bilinmemekle birlikte, genetik ve çevresel faktörler hastalığın gelişiminde önemli rol oynamaktadır<sup>2,3</sup>.

Psoriasis vulgariste iltihaplanma sürecinde çeşitli biyokimyasal belirteçler rol oynar. Önceki çalışmalar, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-12 (IL-12), IL-23, IL-17 ve IL-22 gibi belirteçlerin psoriasisin etiyojisinde rol oynadığını göstermiştir<sup>4-7</sup>.

Büyüme farklılaşma faktörü-15 (GDF-15), iltihaplanma sürecinde kanda artan biyokimyasal bir belirteçtir. İnflamatuvar sitokinlerle benzerlikleri olsa bile bağımsız, spesifik biyolojik rollere sahiptir<sup>8</sup>. Son çalışmalarda, yeni gösterilen bir inflamasyon belirteci olan GDF-15'in muhtemelen kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalığı, hematopoietik hastalıklar ve kanserlerde bir inflamasyon belirteci olarak kullanıldığı gösterilmiştir<sup>9-12</sup>. Literatürde psoriasis hastalarında inflamasyon düzeyi ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmak için birçok çalışma yapılırken, bugüne kadar serum GDF-15 düzeyi ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda bu sitokinin inflamasyon ve hastalık şiddeti ile ilişkisini saptamayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Namık Kemal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniği'ne, Aralık 2015-2016 tarihleri arasında klinik ve/veya histopatolojik olarak plak tip psoriasis tanısı ile başvuran ardışık 50 hasta alındı. Kontrol grubu herhangi bir hastalığı olmayan 30 gönüllü kişiden oluşturuldu. Çalışmadan dışlanma kriterleri olarak hastaların 18-65 yaş arasında olmaması, diabetes mellitus, herhangi bir kanser, kronik böbrek yetmezliği, aktif enfeksiyon, kronik karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar ve inflamasyon artışına sebep olabilecek kronik romatolojik hastalıklara sahip olması belirlendi. Ayrıca son 3 ayda psoriasis vulgaris nedeniyle herhangi bir sistemik tedavi alan hastalar da çalışmadan dışlandı. Çalışmamız Namık Kemal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Etik Kurulu izni ile gerçekleştirildi (onay numarası: 2015/124/11/07, tarih: 10.12.2015) ve finansal olarak Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı'nca desteklendi. Her hasta, çalışma içeriği hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı.

Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, son 3 ay içinde aldıkları sistemik ve topikal tedaviler sorgulandı. Hastaların dermatolojik muayeneleri yapılarak PAŞİ skorları kaydedildi.

### PAŞİ skorlarının hesaplanması

Hastaların çalışma öncesinde psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) skorları hesaplandı. PAŞİ 10'un altında olanlar hafif (grup 1), 10-20 arasında

olanlar orta (grup 2), 20'nin üstünde olanlar şiddetli (grup 3) olarak değerlendirildi.

### Laboratuvar parametrelerinin ölçümü

Çalışma popülasyonunun kan örnekleri toplandıktan sonra çalışma gününe kadar -80 °C'de korundu. Toplanan serum örneklerinde ELİSA yöntemi kullanılarak GDF-15 (BioVendor, LOT: E16-063S14, Modrice, Çek Cumhuriyeti), yüksek-sensitif yarı C-reaktif protein (hs-CRP) (BioVendor, LOT: X16-087, Modrice, Çek Cumhuriyeti), TNF- $\alpha$  (eBioscience, LOT no: 125939027, Platinum, Avusturya), IL-12 (eBioscience, LOT no: 130236050, Platinum, Avusturya), IL-17 (eBioscience, LOT no: 123793019, Platinum, Avusturya), IL-22 (eBioscience, LOT no: 127160019, Platinum, Avusturya) ve IL-23 (eBioscience, LOT no: 125023007, Platinum, Avusturya), düzeyleri ilgili firmaların talimatlarına uyularak ölçüldü. Ölçümlerde ROBOTİK mikro ELİSA (Unitron Bio Medicals, Hindistan) ve DYNEKS otomatik mikro ELİSA (DYNEKS Technologies Inc., VA, ABD) cihazları kullanıldı.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (versiyon 18, Chicago, ABD) ve Medcalc (versiyon 12.7.8, Mariakerke, Belçika) paket programları kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde olarak verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Grupları birbirleriyle ve kendi aralarında karşılaştırmak için t-testi, tek faktörlü varyans analizi (One-Way ANOVA) testi veya Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Korelasyon analizi için Pearson's ya da Spearman's korelasyon testi kullanıldı. PAŞİ skoruna etki eden bağımsız değişkenleri belirlemek amacıyla yapılan çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı. Regresyon analizine tek değişkenli analiz sonucunda  $p<0,25$  olan değerler alındı. PAŞİ skorunun ciddiyetini öngörmede kullanılabilecek GDF-15 değerini belirleyebilmek için alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi analizi yapıldı.  $P<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışma popülasyonunun demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Hastaların ortalama hastalık süresi  $9,5\pm 6,7$  yıl ve ortalama PAŞİ skoru  $10,9\pm 7,8$  idi. Hasta ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, IL-17a ve IL-22 açısından herhangi bir fark izlenmedi ( $p>0,05$ ). IL-12 ( $p=0,054$ ) ve IL-23 ( $p=0,086$ ) açısından ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan farklılık izlendi. Fakat hs-CRP ( $p<0,001$ ), TNF- $\alpha$  ( $p=0,007$ ) ve GDF-15 ( $p=0,003$ ) açısından ise iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu.

Hasta grubunun kendi içinde karşılaştırılması Tablo 2'de gösterildi. Gruplar arasında IL-12, IL-17a, IL-22 ve IL-23 açısından anlamlı fark izlenmedi ( $p>0,05$ ). hs-CRP ve TNF- $\alpha$  açısından sadece grup 1 ile grup 3 arasında anlamlı farklılık izlenirken ( $p<0,05$ ), GDF-15 ise her üç grup arasında anlamlı farklı bulundu ( $p<0,001$ ).

PAŞİ skoru ile hastalık süresi ( $r=0,389$ ,  $p=0,005$ ), hsCRP ( $r=0,415$ ,  $p=0,003$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=0,426$ ,  $p=0,002$ ) ve GDF-15 ( $r=0,579$ ,  $p<0,001$ ) arasında anlamlı korelasyon gözlemlendi. Hastalık süresi ile hs-CRP ( $r=0,284$ ,  $p=0,046$ ) ve GDF-15 ( $r=0,314$ ,  $p=0,026$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu.

PAŞİ skoruna etki eden bağımsız değişkenleri belirlemek amacıyla yapılan çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı. Yapılan analize göre TNF- $\alpha$  ( $p=0,002$ ) ve GDF-15 ( $p=0,002$ ) düzeylerinin PAŞİ ciddiyetini belirleyen bağımsız prediktörler olduğu tespit edildi (Tablo 3).

PAŞİ skorunun ciddiyetini öngörmeye kullanılabilecek GDF-15 değerini belirleyebilmek için iki ayrı modelde ROC eğrisi analizi yapıldı. Model 1'de orta şiddetli PAŞİ skorunu öngördürebilecek GDF-15 değeri, %84,6 sensitivite ve %70,8 spesifite ile  $>1120,5$  pg/mL olarak bulundu [eğri altında kalan alan (AUC): 0,821, %95 güven aralığı (CI) 0,686-0,915,  $p<0,001$ ]. Model 2'de ise şiddetli PAŞİ skorunu öngördürebilecek GDF-15 değeri, %77,8 sensitivite ve %73,2 spesifite ile  $>1498,5$  pg/mL olarak bulundu (AUC: 0,813, %95 CI 0,678-0,909,  $p<0,001$ ) (Şekil 1).

## Tartışma

Psoriasis genetik geçişli, kronik, inflamatuvar ve hiperproliferatif bir deri hastalığıdır. Etiyopatogenezi henüz tam olarak açıklanamamasına rağmen, hem dermiste hem de epidermiste belirgin inflamatuvar

değişikliklere sebep olduğu bilinmektedir<sup>13</sup>. Her ne kadar psoriasisin T-lenfosit aracılı bir hastalık olduğu görüşü ağırlık kazansa da, hastalığın tek bir hücre grubu tarafından yönetilmediği, ek olarak dentritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller ve keratinositler arasındaki karmaşık ilişkiler sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

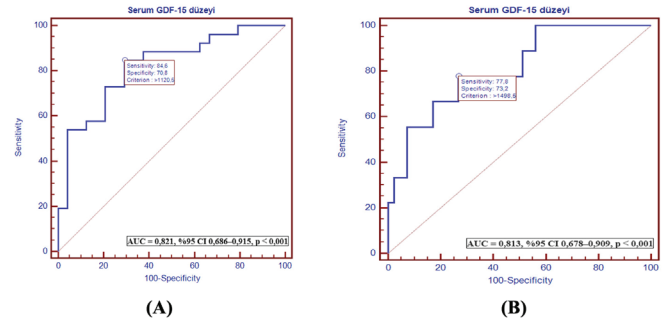
Günümüzde yapılan son çalışmalarla, hastalığın özellikle genetik altyapısı olanlarda, emosyonel stres, travma ve enfeksiyon gibi tetikleyici çevresel faktörlerin etkisi sonucu meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca keratinosit çoğalmasının esas patoloji olmadığı, bunun esasen antijenik uyarana karşı deriye infiltre olan T-hücrelerinden salınan interferon gama, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17a, IL-22 ve IL-23 gibi çok sayıda pro-inflamatuvar sitokine ikincil olarak meydana geldiği kabul edilmektedir<sup>13,14</sup>. Hastalığın klinik gidişatını izlemek, şiddetini değerlendirmek ve tedavi stratejileri oluşturmak için inflamatuvar sürecin aktivasyonunu gösteren bu belirteçler önem taşımaktadır.

Psoriasis patogenezinde anahtar rol oynayan TNF- $\alpha$ , çeşitli büyüme faktörlerinin ve adezyon moleküllerinin salınımını artırarak inflamatuvar cevabın başlamasında ve keratinosit proliferasyonunun indüklenmesinde anahtar rol oynamaktadır<sup>4</sup>. TNF- $\alpha$  düzeyleri ile psoriasisin şiddeti ve aktivasyonu ilişkisini araştıran birçok çalışmada çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Xuan ve ark.<sup>15</sup> 62 psoriasis hastasıyla yaptıkları çalışmalarında, hasta grubunda serum TNF- $\alpha$  seviyelerini normal kişilere göre yüksek bulmuşlar ve bu sonucun psoriasisde spesifik inflamatuvar sitokinlerin potansiyel varlığına bağlı olduğunu düşünmüşler. Sereflican ve ark.<sup>16</sup>

**Tablo 1. Çalışma popülasyonunun demografik ve laboratuvar özellikleri**

	Kontrol grubu (n=32)	Hasta grubu (n=50)	p
Yaş, yıl	40,0±12,7	41,0±13,1	0,707
Cinsiyet (erkek; n, %)	19 (%38)	31 (%62)	0,294
hs-CRP, µg/mL	3,0±2,5	6,8±5,4	<b>&lt;0,001</b>
IL-12, pg/mL	10,7±4,1	12,9±5,3	0,054
IL-17a, pg/mL	0,5±0,5	0,7±0,8	0,225
IL-22, pg/mL	35,4±28,1	40,1±21,5	0,393
IL-23, pg/mL	32,2±8,1	38,9±20,8	0,086
TNF- $\alpha$ , pg/mL	0,9±0,8	1,8±1,9	<b>0,007</b>
GDF-15, pg/mL	987,8±401,9	1495,0±861,4	<b>0,003</b>
PAŞİ skoru	10,9±7,8	-	-
Hastalık süresi, yıl	9,5±6,7	-	-

hs-CRP: Yüksek-sensitif C-reaktif protein, IL: İnterlökin, GDF: Büyüme diferansiyasyon faktörü, PAŞİ: Psoriasis alan ve şiddet indeksi, TNF- $\alpha$ : Tümör nekrozis faktör-alfa



**Şekil 1.** Orta şiddetli (A) (AUC: 0,821, %95 CI 0,686-0,915,  $p<0,001$ ) ve şiddetli (B) PAŞİ skorunu (AUC: 0,813, %95 CI 0,678-0,909,  $p<0,001$ ) öngördürdüren GDF-15 değeri için ROC eğrisi grafiği  
GDF-15: Büyüme diferansiyasyon faktörü-15, AUC: Eğri altında kalan alan, CI: Güven aralığı, PAŞİ: Psoriasis alan ve şiddet indeksi, ROC: Alıcı işletim karakteristiği

**Tablo 2. Hasta gruplarının laboratuvar özellikleri**

	Grup 1 (n=24)	Grup 2 (n=17)	Grup 3 (n=9)	p (ANOVA)
PAŞİ skoru	4,1±1,8	13,6±1,9	23,9±3,0	<b>&lt;0,001<sup>*,f,*</sup></b>
hs-CRP, µg/mL	4,7±4,1	7,7±5,5	10,7±6,4	<b>0,011<sup>f</sup></b>
IL-12, pg/mL	12,0±4,1	12,8±4,9	15,3±8,4	0,298
IL-17a, pg/mL	0,6±0,7	0,8±1,1	0,9±0,6	0,595
IL-22, pg/mL	34,7±15,8	45,0±27,5	45,2±20,8	0,234
IL-23, pg/mL	39,0±21,0	41,8±22,5	33,6±17,7	0,639
TNF- $\alpha$ , pg/mL	1,1±1,5	2,2±1,9	3,2±2,1	<b>0,009<sup>f</sup></b>
GDF-15, pg/mL	1046,0±490,6	1658,1±715,4	2384,3±1130,6	<b>&lt;0,001<sup>*,f,*</sup></b>

\*: Grup 1 vs. grup 2 arasında  $p<0,05$ , <sup>f</sup>: Grup 1 vs. grup 3 arasında  $p<0,05$ , <sup>\*</sup>: Grup 2 vs. grup 3 arasında  $p<0,05$ , hs-CRP: Yüksek-sensitif C-reaktif protein, IL: İnterlökin, GDF: Büyüme diferansiyasyon faktörü, PAŞİ: Psoriasis alan ve şiddet indeksi, TNF- $\alpha$ : Tümör nekrozis faktör-alfa

**Tablo 3. PAŞİ skoru öngörebilecek laboratuvar parametrelerini gösteren çok değişkenli lineer regresyon analizi**

	B	%95 CI	p
IL-22	-0,009	-	0,834
hs-CRP	0,189	-	0,343
TNF- $\alpha$	1,576	0,633-2,519	<b>0,002</b>
GDF-15	0,004	0,002-0,007	<b>0,002</b>

hs-CRP: Yüksek-sensitif C-reaktif protein, IL: İnterlökin, GDF: Büyüme diferansiyasyon faktörü, TNF- $\alpha$ : Tümör nekrozis faktör-alfa, CI: Güven aralığı

yaptığı bir diğer çalışmada serum TNF- $\alpha$  düzeyleri ile PAŞİ skoru arasında ciddi korelasyon saptanmış. Ragab ve ark.<sup>17</sup> ise serum TNF- $\alpha$  düzeylerini şiddetli psoriasisli olgularda hafif-orta psoriasislilere göre daha yüksek bulmuşlardır. Diğer bir çalışmada ise, orta şiddetli psoriasisli hastalarda serum TNF- $\alpha$  düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak PAŞİ skoruyla herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Psoriasisde inflamasyonun ve anormal keratinosit proliferasyonun sürmesinde hem IL-12 hem de IL-23 önemli rol oynar. IL-23 Th-17 hücrelerini uyarak IL-17 salınımını, IL-17'de psoriasisdeki epidermal keratinosit proliferasyonu sağlar<sup>18</sup>. IL-22'de immün sistem ile epitelial hücreler arasındaki iletişimi düzenler, epidermal hiperplazi ve hipogranulozise neden olur, hücrelerden sitokin, kemokin ve akut faz proteinlerinin salınımına sebep olarak pro-inflamatuvar yanıt oluşturur<sup>19</sup>. Psoriasisli hastalarda, literatürde serum IL-12, IL-17a, IL-22 ve IL-23 seviyeleri ile yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Roussaki-Schulze ve ark.<sup>20</sup> psoriasis hastalarında serum IL-12 seviyelerini kontrol grubuna oranla daha yüksek bulmuşlardır. Jacob ve ark.<sup>21</sup> ise aksi yönde bildirim yaparak, psoriasis hastalarında düşük IL-12 seviyesini raporlamışlardır. Psoriasisli hastalarda serum IL-17'nin değerlendirdiği çalışmada, serum IL-17 seviyesini hasta grubunda yüksek bulmamalarına rağmen, IL-17 ile PAŞİ anlamlı korelasyon saptanmıştır<sup>10</sup>. Yılmaz ve ark.<sup>22</sup> yaptıkları çalışmada ise özellikle şiddetli (PAŞİ >10) olan hastalarda ve püstüler psoriasisli hastalarda serum IL-17 seviyesini yüksek bulmuşlar ve PAŞİ skoru ile korelasyon tespit etmişlerdir. Meehansan ve ark.<sup>23</sup> yaptıkları çalışmada ise psoriasis hastalarında serum IL-22 seviyelerini yüksek ve hastalık ciddiyeti ile de anlamlı korelasyon bulmuşlardır<sup>22</sup>. Sobhan ve ark.<sup>6</sup> ise yaptıkları çalışmada, psoriasis hastaları ile kontrol grubu arasında serum IL-22 seviyesi açısından fark bulmamalarına rağmen, hastalık ciddiyeti ile IL-22 arasında ciddi korelasyon tespit etmişler ve IL-22'nin psoriasis hastalarındaki klinik önemine vurgu yapmışlardır. Ma ve ark.<sup>24</sup> yaptıkları çalışmada ise sağlıklı kontrol grubuna göre psoriasis hastalarında serum IL-23 seviyelerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Yakın zamanda yayınlanan, Brito-Luna ve ark.<sup>7</sup> 55 plak tipi psoriasis hastasında yaptıkları çalışmanın ön raporunda, hasta ile kontrol grubu arasında IL-22 ve IL-23 seviyeleri açısından fark bulmamışlardır. Ayrıca sitokin seviyeleri ile PAŞİ skoru arasında da herhangi bir korelasyon bildirmemişlerdir<sup>7</sup>.

Çalışmamız serum IL-12, IL-17a, IL-22 ve IL-23 düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, hasta grubunda yüksek görülmesine rağmen istatistiksel anlam düzeyine ulaşmamıştır. Fakat hasta grubu kendi içinde değerlendirildiğinde, ne gruplar arasında bir fark izlenmiş ne de PAŞİ skoru ve hastalık süresi ile herhangi bir korelasyon izlenmemiştir. Çalışmamızın bu sonuçları, psoriasisin immünoopatogenezinin güncel kabul gören paradigmalara aykırı görünmektedir. Bunun hasta sayısının az olmasından kaynaklanabileceğini vurgulamak isteriz. O yüzden bu konunun aydınlatılması için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

TNF- $\alpha$  tarafından indüklenen IL-6'nın bir akut faz reaktanı olan CRP'nin hepatik yapımını uyardığı ve serum CRP düzeylerini psoriasis hastalarında artırdığı gösterilmiştir<sup>25</sup>. Hs-CRP ölçümü de geleneksel yöntemlerle ölçülemeyen çok düşük seviyelerdeki CRP'nin tespit edilmesini sağlar<sup>26</sup>. Günümüze kadar psoriasis hastalarında hs-CRP ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Emre ve ark.<sup>27</sup> çalışmalarında, olguların CRP ve hs-CRP düzeyleri ile PAŞİ skorları arasında anlamlı bir ilişki bulmamışlardır. Gkalpakiotis ve ark.<sup>28</sup> yaptığı çalışmada ise hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek hs-CRP seviyeleri tespit edilmiş olup, PAŞİ skoru ile herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Yine benzer şekilde Balta ve ark.<sup>29</sup> yaptıkları çalışmada, hasta popülasyonunda hs-CRP seviyesini yüksek tespit etmişlerdir. Biz de çalışmamızda hasta grubunda serum hs-CRP düzeylerini kontrol grubuna kıyasla yüksek bulduk. Ek olarak serum hs-CRP düzeyleri ile hem PAŞİ skoru hem de hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon saptadık. Sonuçlarımızın kronik inflamatuvar bir hastalık olan psoriasisin etiopatogenezini destekler nitelikte olduğunu düşünmekteyiz.

Yakın zamana kadar makrofaj inhibitör sitokin-1 olarak bilinen GDF-15 dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ) ailesinin bir üyesi olup<sup>30</sup>, inflamatuvar cevapta, büyüme ve hücre farklılaşmasında rol alan çeşitli hücrelerde (makrofajlar, vasküler düz kas hücreleri, adipositler, kardiyomyositler, endotel hücreleri, fibroblastlar), dokularda (yağ, damar, merkezi ve periferik sinir sistemi) ve organlarda (kalp, beyin, karaciğer) gözlenmiştir<sup>8</sup>. GDF-15 üretimini tetikleyen durumlar biyomekanik stres, iskemi, hipoksi, inflamatuvar sitokinler (TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6), anjiyotensin II, makrofaj koloni uyarıcı faktör ve TGF- $\beta$ 'dir. Literatürde GDF-15'in klinik anlamda kullanımı açısından en kapsamlı araştırmalar kardiyovasküler alanda yapılmıştır<sup>9,31</sup>.

Bugüne kadar, serum GDF-15 seviyesi kısıtlı sayıda romatolojik hastalıkta çalışılmıştır. Brown ve ark.<sup>32</sup> romatoid artrit hastalarında serum GDF-15 seviyesini değerlendirmiş ve hasta grubunda GDF-15 seviyesini yüksek bulmakla birlikte hastalık şiddeti ile de korelasyon bulmuşlardır. Meadows ve ark.<sup>33</sup> da pulmoner arteriyel hipertansiyonun eşlik ettiği sistemik skleroz hastalarında yaptıkları çalışmalarında GDF-15 seviyesini yüksek bulmuşlardır. GDF-15 >125 pg/mL düzeyinin de azalmış sağkalım ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir<sup>33</sup>. Behçet hastalarında yapılmış bir çalışmada ise<sup>34</sup> hasta grubu ile kontrol grubu arasında GDF-15 seviyesi açısından bir fark izlenmemiş olmasına karşın, özellikle periferik artrit alt grubunda yüksek serum seviyeleri tespit edilmiştir. Biz de çalışmamızda psoriasis hastalarında GDF-15 seviyesini normal sağlıklı popülasyona göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Ayrıca hastalık süresi ile PAŞİ skoru arasında ciddi bir korelasyon tespit ettik. PAŞİ skorunun şiddetini tahmin etmek için GDF-15 cut-off değerini belirlemek için yaptığımız analizlerimizde, serum GDF-15 düzeyinin >1498,5 pg/mL olmasının yüksek PAŞİ skorunu öngörebileceğini tespit ettik. Kronik romatizmal hastalıklarda serum GDF-15 düzeyleri ile ilgili elimizde kısıtlı veri olmasına rağmen sonuçlarımız etiopatogenezinde inflamatuvar sürecin anahtar rol oynadığı psoriasis hastalarının klasik bulgularıyla örtüşmektedir.

#### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamıza dahil edilen denek sayısı nispeten azdır. Hastalar takibe alınmamış, herhangi bir tedavi uygulanarak tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme yapılmamıştır. Ayrıca inflamatuvar belirteçler sadece serumda ölçülmüştür ve doku seviyeleri bilinmemektedir. Psoriasis

şiddeti ile GDF-15 arasındaki ilişkinin daha iyi aydınlatılabilmesi için tedavi öncesi ve sonrası GDF-15 düzeylerinin değerlendirildiği daha fazla hasta ve kontrol grubu ile psoriasis ve diğer inflamatuvar deri hastalıklarını içeren daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## Sonuç

Kronik, inflamatuvar bir hastalık olan psoriasis hastalarında, artmış inflamasyon ve hücrel immün cevabın bir göstergesi olarak, özellikle serum hs-CRP, TNF- $\alpha$  ve GDF-15 seviyelerini yüksek bulduk. Ek olarak, bu belirteçlerle hem hastalık süresi hem de hastalık şiddeti arasında ciddi korelasyon tespit ettik. PAŞI'nin yanı sıra serum GDF-15 seviyelerinin de tedavinin ve sistemik inflamasyonun takibinde, hastalığın şiddetini belirlemede ve etkin tedavinin yapılmasında yol gösterici olabileceğini düşünüyoruz.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışmamız Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Etik Kurulu izni ile gerçekleştirildi (onay numarası: 2015/124/11/07, tarih: 10.12.2015).

**Hasta Onayı:** Her hasta, çalışma içeriği hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.K.T., M.E.Y., G.E., Konsept: M.K.T., M.E.Y., G.E., Dizayn: M.K.T., G.E., Veri Toplama veya İşleme: M.K.T., G.E., O.R., H.A., Analiz ve Yorumlama: M.K.T., G.E., O.R., M.E.Y., Literatür Arama: M.K.T., O.R., H.A., Yazan: M.K.T., G.E., M.E.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı'nca desteklendi.

## Kaynaklar

1. Aktaş Karabay E, Demir D, Aksu Çerman A: Evaluation of monocyte to high-density lipoprotein ratio, lymphocytes, monocytes, and platelets in psoriasis. *An Bras Dermatol* 2020;95:40-5.
2. Xia L, Li R, Wang Y, et al.: Efficacy, safety, and cost-effectiveness of all-trans retinoic acid/Clobetasol Propionate Compound Ointment in the treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris: A randomized, single-blind, multicenter clinical trial. *Dermatol Ther* 2018;31:e12632.
3. Abrahão-Machado ECF, Mendonça JA, Arruda ACBB, Nucci LB, Santos MASD: Analysis of cardiovascular risk and carotid intima-media thickness in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol* 2020;95:150-7.
4. Mussi A, Bonifati C, Carducci M, et al.: Serum TNF-alpha levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis. *J Biol Regul Homeost Agents* 1997;11:115-8.
5. 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 Inflamm* 2005;5:273-9.
6. Sobhan MR, Farshchian M, Hoseinzadeh A, Ghasemibasir HR, Solgi G: Serum levels of IL-10 and IL-22 cytokines in patients with psoriasis. *Iran J Immunol* 2016;13:317-23.
7. Brito-Luna MJ, Villanueva-Quintero DG, Sandoval-Talamantes AK, et al.: Correlation of IL-12, IL-22, and IL-23 in patients with psoriasis and metabolic syndrome. Preliminary report. *Cytokine* 2016;85:130-6.
8. Fairlie WD, Moore AG, Bauskin AR, Russell PK, Zhangn HR, Breit SN: MIC-1 is a novel TGF-beta superfamily cytokine associated with macrophage activation. *J Leukoc Biol* 1999;65:2-5.
9. Wollert KC, Kempf T: Growth differentiation factor 15 in heart failure: An update. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9:337-45.
10. Li C, Wang X, Casal I, et al.: Growth differentiation factor 15 is a promising diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer. *J Cell Mol Med*

2016;20:1420-6.

11. Yilmaz H, Çelik HT, Gurel OM, et al.: Increased serum levels of GDF-15 associated with mortality and subclinical atherosclerosis in patients on maintenance hemodialysis. *Herz* 2015;40(Suppl3):305-12.
12. Mei S, Wang H, Fu R, et al.: Hepcidin and GDF15 in anemia of multiple myeloma. *Int J Hematol* 2014;100:266-73.
13. Das RP, Jain AK, Ramesh V: Current concepts in the pathogenesis of psoriasis. *Indian J Dermatol* 2009;54:7-12.
14. Mehlis SL, Gordon KB: The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:44-50.
15. Xuan ML, Lu CJ, Han L, Xiang Y: Circulating levels of inflammatory cytokines in patients with psoriasis vulgaris of different Chinese medicine syndromes. *Chin J Integr Med* 2015;21:108-14.
16. Sereffican B, Goksugur N, Bugdayci G, Polat M, Haydar Parlak A: Serum visfatin, adiponectin, and tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) levels in patients with psoriasis and their correlation with disease severity. *Acta Dermatovenerol Croat* 2016;24:13-9.
17. Ragab HM, El Maksoud NA, Farid Roaiah MM: Biochemical significance of proinflammatory cytokines in psoriasis vulgaris among Egyptian patients. *J Am Sci* 2010;6:423-9.
18. Koutruba N, Emer J, Leibold M: Review of ustekinumab, an interleukin-12 and interleukin-23 inhibitor used for the treatment of plaque psoriasis. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:123-41.
19. Wolk K, Witte E, Wallace E, et al.: IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol* 2006;36:1309-23.
20. Roussaki-Schulze AV, Kouskoukis C, Petinaki E, et al.: Evaluation of cytokine serum levels in patients with plaque-type psoriasis. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005;25:169-73.
21. Jacob SE, Nassiri M, Kerdel FA, Vincek V: Simultaneous measurement of multiple Th1 and Th2 serum cytokines in psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2003;12:309-13.
22. Yilmaz SB, Cicek N, Coskun M, Yegin O, Alpsoy E: Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2012;304:465-9.
23. Meehansan J, Ruchusatsawat K, Sindhupak W, Thorner PS, Wongpiyabovorn J: Effect of methotrexate on serum levels of IL-22 in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol* 2011;21:501-4.
24. Ma L, Xue HB, Guan XH, et al.: The Imbalance of Th17 cells and CD4(+) CD25(high) Foxp3(+) Treg cells in patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:1079-86.
25. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al.: C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:789-96.
26. Windgassen EB, Funtowicz L, Lunsford TN, Harris LA, Mulvagh SL: C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein: an update for clinicians. *Postgrad Med* 2011;23:114-9.
27. Emre S, Kılınc F, Demirseren D, Akyol M: The relationship of C reactive protein, high sensitive C reactive protein and the disease severity in patients with psoriasis. *Cumhuriyet Med J* 2011;33:179-82.
28. Gkalpakiotis S, Arenbergerova M, Gkalpakioti P, Potockova J, Arenberger P, Kraml P: Impact of adalimumab treatment on cardiovascular risk biomarkers in psoriasis: Results of a pilot study. *J Dermatol* 2017;44:363-9.
29. Balta I, Balta S, Demirkol S, et al.: Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *Br J Dermatol* 2013;169:1066-70.
30. Unsicker K, Spittau B, Kriegelstein K: The multiple facets of the TGF-b family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1. *Cytokine Growth Factor Rev* 2013;24:373-84.
31. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, et al.: Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation* 2014;130:847-58.
32. Brown DA, Moore J, Johnen H, et al.: Serum macrophage inhibitory cytokine 1 in rheumatoid arthritis: a potential marker of erosive joint destruction. *Arthritis Rheum* 2007;56:753-64.
33. Meadows CA, Risbano MG, Zhang L, et al.: Increased expression of growth differentiation factor-15 in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;139:994-1002.
34. Saryıldız MA, Yazmalar L, Batmaz İ, et al.: Serum GDF-15 level in Behçet's disease: relationships between disease activity and clinical parameters. *Int J Dermatol* 2016;55:1289-94.