



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**PSÖRİASİS VE DİYABETLİ HASTALARDA PLAZMA
GAS 6 DÜZEYLERİ VE RDW VE OKSİDATİF STRES
İLİŞKİSİ**

Dr. Afife ŞERİFOĞLU
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Şubat, 2020

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**PSÖRİASİS VE DİYABETLİ HASTALARDA PLAZMA
GAS 6 DÜZEYLERİ VE RDW VE OKSİDATİF STRES
İLİŞKİSİ**

Dr. Afife ŞERİFOĞLU
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ferruh Kemal İŞMAN

İSTANBUL
Şubat, 2020

Yazar Bildirimi

“PSÖRİASİS VE DİYABETLİ HASTALARDA PLAZMA GAS 6 DÜZEYLERİ VE RDW VE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Afife ŞERİFOĞLU

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Şubat, 2020

İmza: _____

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

Dr. Afife ŞERİFOĞLU



Teşekkür

Uzmanlık eğitimim boyunca yaptığı katkılardan ve kolaylaştırıcı tutumundan dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa Baki ÇEKMEN'e

Uzmanlık eğitimim boyunca ve özellikle tezim ile ilgili süreçte bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, kendisinden kıymetli donanımlar edindiğim, her yönden desteğini benden esirgemeyen kıymetli hocam Prof. Dr. Ferruh Kemal İŞMAN'a

Uzmanlık eğitimim ve tezim süresince bilgisi, kıymetli fikirleri, deneyimleri ve tüm samimiyetiyle bana yol gösteren, karşılaştığım her problemi anlatabilecek kadar yakın hissettiğim bir abla olarak gördüğüm sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Hayriye ERMAN'a

Bilgi ve tecrübelerine imrenerek baktığım, güleryüzlerine ve samimiyetlerine hayran kaldığım ve kendilerinden çok değerli bilgi ve deneyimler edindiğim, her ihtiyacım olduğunda yardım eden sevgili uzmanlarımız Fatih Yeşildal, Şükran Özgel, Alev Orhun, İncihan Ocakoğlu'na

Hem bilgi hem de arkadaşlık adına uzmanlık eğitimimi güzel bir şekilde tamamlamamı sağlayan, her zaman özellikle tez döneminde desteklerini hep yanımda hissettiğim uzman arkadaşlarım Nevin GENÇ KAHRAMAN ve Emre YALÇINKAYA'ya, biyokimya asistan arkadaşlarım Rabia KORKMAZ, Eray KIRAC, Alperen AKSOY, Ayşegül ÖZEL'e, mikrobiyoloji uzmanı Ferhat ZENGİN ve mikrobiyoloji asistan arkadaşlarıma

Hayatımın en zor zamanlarında hep yanımda olan hem fiziksel hem de ruhsal yönden beni destekleyen bugünlerimde en çok katkısı olan canım Annem, Babam'a

Her zaman sabır, anlayış ve sevgiyle yanımda olan hayat arkadaşım Şerif ŞERİFOĞLU'na

Zorlukları kolaylaştıran enerji kaynağım canım oğlum Mehmet Baki'ye

En içten dileklerle teşekkür ederim.

Dr. Afife ŞERİFOĞLU
afife_aa@hotmail.com

Özet

PSÖRİAZİS VE DİYABETLİ HASTALARDA PLAZMA GAS 6 DÜZEYLERİ VE RDW VE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİ

Giriş: Büyümeyle spesifik durdurma proteini 6 (Gas 6) vitamin K'ya bağlı bir proteindir ve TAM (Tyro3, Axl, Mer) reseptör tirozin kinazlar (RTK)'la bağlanarak proinflamatuvar sitokinlerin salınımını regüle ettiği, hücre büyümesi üzerine katkısı ve anti-apoptotik rolü ile hücre canlılığı üzerine etkileri, hücre proliferasyonu üzerine etkileri olduğu bilinmektedir. Bir tam kan sayımı parametresi olan eritrosit dağılım genişliğinin (RDW)'nin son zamanlarda kronik inflamatuvar hastalıklarda prognostik bir belirteç olduğu öne sürülmüş ve geniş popülasyonlu çalışmalarda sistemik inflamasyonu iyi bir şekilde gösteren C-reaktif protein (CRP) ile korelasyonları gösterilmiştir. Bu çalışmadaki amacımız; inflamasyon ve oksidatif stresin patogenezinde rol oynadığı iki önemli hastalık olan psöriazis ve tip 2 Diabetes Mellitus (tip 2 DM) modellerinde, plazma Gas 6 düzeyleri ile, inflamatuvar belirteçler CRP ve RDW, oksidatif stres parametresi olarak; lipid peroksidasyonunu gösteren serum MDA (malondialdehit), protein oksidasyonunu gösteren plazma AOPP (ileri oksidasyon protein ürünleri), antioksidan sistemi değerlendiren; enzimatik olmayan antioksidanları gösteren serum FRAP (ferrik indirgeyici antioksidan güç) ve LDL ve HDL oksidasyonunu engellediği bilinen PON (paraoksonaz) aktivite düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Ayrıca psöriazis hastalarında hastalık şiddetini değerlendirmek için kullanılan PASI ile yukarıda çalışılan tüm parametreler arasında-ki ilişkiyi incelemektir. Gas 6 ve PASI ilişkisini araştıran ilk çalışmadır.

Metod: Psöriazis hasta grubu (n=35,20 kadın, ort. yaş 51,26±2,14), psöriazis+tip 2 DM olan hasta grubu (n=33,18 kadın, ort yaş 55,27±2,03) tip 2 DM hasta grubu (n=30,17 kadın, ort. yaş 52,6±2,23) Kontrol grubu (n=33,16 kadın, ort.yaş 42,06±2,47) olmak üzere katılımcılar seçildi. Alınan örneklerden tam kandan hemogram (RDW), plazmadan GAS 6 ve AOPP, serumdan CRP-MDA-FRAP-PON parametreleri çalışıldı. Gas 6 ELİSA yöntemiyle, AOPP, MDA, FRAP, PON spektrofotometrik yöntemlerle, CRP türbüdimetrik yöntem ile çalışıldı.

Bulgular: Psöriazis (13,21±0,4) (ort. ±SD) ve psöriazis+ tip 2 DM (12,83±0,4) gru yüksek plazma Gas 6 düzeyleri bulunmuştur. Yapılan logistik regresyon 423analizi ile Gas 6'nın psöriazise spesifik ilişkisi tesbit edilmiştir (p=0,002, OR=1,51 CI:1,16-1,97). Tüm gruplar değerlendirildiğinde Gas 6 CRP arasında korelasyon saptanmıştır (r=0,254, p=0,004). Psöriazis (p<0,05), psöriazis+ tip 2 DM (p<0,001), tip 2 DM (p<0,05) grubunda CRP düzeyleri kontrole göre farklı bulunmuş, RDW sadece psöriazis+tip 2 DM (p<0,01) grubunda kontrole göre farklı bulunmuştur. Tüm psöriazisli hastalar değerlendirildiğinde CRP ile PASI arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (r=0,435, p<0,01). PASI değerleri psöriazis+tip 2 DM grubu ile psöriazis grubu arasında farklı bulunmuştur (p<0,05). Tüm psöriazisli hastalar değerlendirildiğinde PASI ile HbA1C arasında anlamlı bir korelasyon bulundu (r=0,301, p=0,015). Ayrıca yapılan ROC analizinde Gas 6 ve CRP'nin klinik anlamlılık düzeyleri karşılaştırılmıştır ve Gas 6 için (Eğri altındaki alan (EAA)= 0,836 %95 CI:0,742-0,930 p<0,0001), CRP için (EAA=0,632 CI: 0,506-0,737 p=0,49) bulunmuştur. Gas 6 10,1 cut off da pozitif prediktif değer (PPV)= 87,1 olarak bulunmuştur. Tüm hasta gruplarda kontrole göre daha yüksek MDA düzeyleri bulunmuştur (p<0,001).

Sonuç: Sonuç olarak plazma Gas 6 düzeylerinin psöriazis için bağımsız spesifik ilişkisi olduğu ve CRP'den daha sensitif olduğu düşünülebilir . Psöriazis şiddetini göstermede inflamatuvar belirteç olarak CRP'nin RDW ye göre daha anlamlı bulunmuştur. İnflamasyon ve oksidatif stresin birçok hastalık patogenezinde rolü olabileceği bilgisi ışığında psöriazis ve tip 2 DM modellerini incelediğimizde bu bilgileri doğrulayan sonuçlar elde edilmiştir. Birçok sistemde regülatör olarak görevli olduğu düşünülen Gas 6'nın bu iki etki (inflamasyon ve oksidatif stres) dahil edilerek çalışıldığında psöriazis için farklı etkilerinin de olabileceğini düşünüyoruz. Bu konuda daha ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gas 6, RDW, CRP, MDA, Psöriazis, Diyabetes mellitus, PASI

Abstract

PLASMA GAS 6 LEVELS AND RDW AND OXIDATIVE STRESS RELATIONSHIP IN PSORIASIS AND DIABETED PATIENTS

Introduction: Growth arrest specific protein 6 (Gas 6) is a vitamin K-bound protein and is known to bind with TAM (Tyro3, Axl, Mer) receptor tyrosine kinases (RTK) to regulate the release of proinflammatory cytokines, contribute to cell growth and have an anti-apoptotic role, and effect cell viability and cell proliferation. Erythrocyte distribution width (RDW), a complete blood count parameter, has recently been suggested as a prognostic marker in chronic inflammatory diseases, is correlated with C-reactive protein (CRP), which reflects systemic inflammation well in large population studies. Our aim in this study is to asses levels of plasma Gas 6, inflammatory markers CRP and RDW, as oxidative stress parameters; serum MDA as reflecting lipid peroxidation, plasma AOPP (Advanced oxidation protein products) showing protein oxidation and to evaluate the antioxidant systems; levels of serum FRAP for the relationship between non-enzymatic antioxidants and PON activity, an enzyme known to inhibit LDL and HDL oxidation, on models of psoriasis and type 2 DM, two important diseases which inflammation and oxidative stress plays a role in the pathogenesis. In addition, it was aimed to examine the relationship between all the parameters studied above and PASI, which is used to evaluate the severity of disease in patients with psoriasis. This is the first study to investigate the relationship between Gas 6 and PASI.

Method: Participants were selected as follows: psoriasis patient group (n = 35, 20 women, mean age 51.26 ± 2.14), patients with psoriasis and type 2 Diabetes Mellitus (n = 33.18 women, mean age $55.27 \pm 2, 03$) and type 2 Diabetes Mellitus patient group (n = 30.17 women, mean age 52.6 ± 2.23), control group (n = 33, 16 women, mean age 42.06 ± 2.47). From the samples taken, complete blood count (RDW) from whole blood, GAS 6 and AOPP from plasma and CRP-MDA-FRAP-PON from serum samples were studied. Analyzes of Gas 6 was done with ELISA method, whereas AOPP, MDA, FRAP, PON by spectrophotometric method, and CRP by turbidimetric method.

Results: Plasma GAS 6 levels of psoriasis (13.21 ± 0.4) (mean \pm SD) and psoriasis + type 2 DM (12.83 ± 0.4) compared to the type 2 DM (11.17 ± 0.38) and the control group ($10,08 \pm 0,46$) were found higher. Gas 6's specific relationship to psoriasis has been found through logistic regression analysis ($p = 0.002$, OR = 1.51 CI: 1.16-1.97). When all groups are evaluated; There was a correlation between Gas 6 and CRP ($r = 0.254$, $p = 0.004$). Serum CRP levels between psoriasis ($p < 0.05$), psoriasis + type2 DM ($p < 0.001$), type 2 DM ($p < 0.05$) were found different than the control group and only RDW of psoriasis + type 2 DM ($p < 0, 01$) group was found different from the control group. When all patients with psoriasis were evaluated, a significant correlation was found between CRP and PASI ($r = 0.435$, $p < 0.01$). PASI values were found different between psoriasis + type 2 DM group and psoriasis group ($p < 0.05$). When all patients with psoriasis were evaluated, a significant correlation was found between PASI and HbA1C ($r = 0.301$, $p = 0.015$). In addition, ROC analysis was done to found and compare the clinical significance levels of Gas 6 (AUC = 0.836 95% CI: 0.742-0.930 $p < 0.0001$) and CRP (AUC = 0.632 CI: 0.506-0.737 $p = 0.49$). Gas 6 PPV was found to be 87.1 on 10.1 cut off. Higher MDA levels were found in all patient groups compared to the control group ($p < 0.001$).

Conclusion: In conclusion, it can be thought that the clinical significance and sensivity of Gas 6 for psoriasis is greater than CRP and Gas 6 levels are independently and specifically associated with psoriasis . We found that CRP, as an inflammatory marker, is more valuable than RDW for demonstrating the severity of psoriasis. When we examined psoriasis and type 2 DM models in the light of the knowledge that inflammation and oxidative stress may have a role in disease pathogenesis, results confirming this information were obtained. We think that Gas 6, which is thought to be a regulator in many systems, may have different effects for psoriasis when these two effects (inflammation and oxidative stress) are studied. Further studies are required in this regard.

Keywords: Gas 6, RDW, CRP, MDA, Psoriasis, Diabetes mellitus, PASI

İçindekiler

Şekil Listesi	xi
Tablo Listesi	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 GAS 6 PROTEİNİ	5
2.1.1 Gas 6 Protein Yapısı	5
2.1.2 Gas 6 Reseptörleri	7
2.1.2.1 Axl-RTK	8
2.1.2.2 Tyro3 RTK	9
2.1.2.3 Mer RTK	9
2.1.3 Gas 6 ile İlişkili Sinyal Yolları ve Etkileri	10
2.2 ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ (RDW)	13
2.2.1 Tanım ve Hesaplama	13
2.2.2 RDW'nin İnflamasyon ve Bazı Hastalıklar İlişkisi	13
2.3 C-REAKTİF PROTEİN (CRP)	15
2.3.1 Tanımı ve Fonksiyonları	15
2.3.2 CRP-PASI İlişkisi	16
2.4 OKSİDATİF STRES	17
2.4.1 Serbest Radikaller	18
2.4.2 Lipid Peroksidasyonu ve MDA	18
2.4.3 Protein Oksidasyonu ve AOPP	19
2.4.4 Antioksidanlar	20
2.4.4.1 Endojen Antioksidanlar	20
2.4.4.2 Eksojen antioksidanlar	21
2.4.4.3 Ferrik İndirgeyici Antioksidan Güç (FRAP)	21
2.4.4.4 Paraoksanoz (PON)	22
2.4.5 Oksidatif Stresin Psöriazis ve Tip 2 DM İlişkisi	23
2.5 PSÖRİAZİS	24
2.5.1 Tanımı	24
2.5.2 Tarihçe	25
2.5.3 Epidemiyoloji	25
2.5.4 Etyoloji	25
2.5.5 Patogenez	27
2.5.6 Klinik Skorlama	31
2.6 DİYABETES MELLİTUS	31
2.6.1 Tanımı	31
2.6.2 Epidemiyoloji	32
2.6.3 Diyabetes Mellitus'un Sınıflaması	32
2.6.4 Diyabetes Mellitus Tanısı	34
2.6.5 Tip 2 Diyabetes Mellitus	35
2.6.5.1 Tip 2 DM patofizyolojisi	35
2.7 PSÖRİAZİS - TİP 2 DM İLİŞKİSİ	37

3. GEREÇ ve YÖNTEM	41
3.1 HASTA VE KONTROL GRUPLARININ ÖZELLİKLERİ	41
3.2 ÖRNEK TOPLAMA VE ANALİZLENEN PARAMETRELER	42
3.3 GEREÇLER	43
3.4 KİMYASAL MADDELER	44
3.5 YÖNTEMLER.....	44
3.5.1 ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) Yöntemiyle Gas 6 Protein Konsantrasyonunun Ölçümü	44
3.5.1.1 ELISA Yöntemi.....	44
3.5.1.2 ELISA Yöntemi İçin Çözeltilerin Hazırlanması.....	44
3.5.1.3 ELISA İşlem Basamakları	46
3.5.2 CRP Ölçümü	47
3.5.3 TBARs Ölçümü	48
3.5.4 AOPP Ölçümü	48
3.5.5 Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP) Ölçümü.....	49
3.5.6 PON (Paraoksonaz) Ölçümü	50
3.5.7 LIS'ten Alınan Parametrelerin Ölçümü	50
3.5.8 Bulguların İstatistiksel Değerlendirilmesi	51
4. BULGULAR	53
4.1 KORELASYON BULGULARI	61
4.1.1 Tüm Gruplar.....	61
4.1.2 Psöriazis + Tip 2 DM Grubu.....	63
4.1.3 Psöriazis, Psöriazis + Diyabet Grubu (Tüm Psöriazis)	64
4.1.4 Psöriazis + Diyabet, Diyabet Grubu (Tüm Diyabet).....	66
4.2 REGRESYON BULGULARI	69
4.3 ROC ANALİZİ BULGULARI.....	70
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	72
5.1 TARTIŞMA.....	72
5.2 SONUÇ	85
Kaynaklar	88
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	106

Şekil Listesi

2.1:	GAS 6 Proteininin Yapısı	7
2.2:	Gas 6 Reseptörleri ve Fonksiyonları	8
2.3:	İnsan Serum Paraoksonaz Enzimi Yapısı.....	22
3.1:	ELISA Yöntemiyle GAS 6 Seviyesinin Ölçümü.....	47
3.2:	Gas 6 (ng/mL) Standart Eğrisi.....	47
3.3:	AOPP (µM Kloramin T) Standart Eğrisi	49
4.1:	Psöriazis, Psöriazis+tip 2 DM, Tip 2 DM, Kontrol Gruplarının Plazma GAS 6 (ng/mL) Düzeylerinin Histogramları (*= p<0,05 **= p<0,01 ***= p< 0,001 a= kontrol vs 3= tip 2 DM vs)	59
4.2:	Psöriazis, Psöriazis+tip 2 DM, Tip 2 DM, Kontrol Gruplarının Serum CRP (mg/dL) Düzeylerinin Histogramları (*= p<0,05 **= p<0,01 ***= p< 0,001 a= kontrol vs.)	59
4.3:	Psöriazis, Psöriazis+tip 2 DM, Tip 2 DM, Kontrol Gruplarının RDW (%) Değerlerinin Histogramları (*= p<0,05 **= p<0,01 ***= p< 0,001 a= kontrol vs.).....	60
4.4:	Psöriazis, Psöriazis+tip 2 DM, Gruplarının PASI Değerlerinin Histogramları (*= p<0,05 **= p<0,01 ***= p< 0,001)	60
4.5:	Psöriazis, Psöriazis+tip 2 DM, Tip 2 DM, Kontrol Gruplarının Serum MDA (µmol/L) Düzeylerinin Histogramları (*= p<0,05 **= p<0,01 ***= p< 0,001 a= kontrol vs.)	61
4.6:	Tüm gruplarda (Gas 6 ng/mL) –(CRP mg/dL) ilişkisi.....	67
4.7:	Tüm psöriazis grubunda PASI ile HbA1c % ilişkisi.....	68
4.8:	Tüm psöriazis grubunda PASI ile CRP (mg/dL) İlişkisi	68
4.9:	Psöriazis Hastalarında Gas 6 (ng/ml) ve CRP(mg/dl) İçin ROC Eğrileri	71

Tablo Listesi

2.1:	Diyabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması (ADA 2013)	34
2.2:	Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	35
4.1:	Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı n (%) p=0,88	58
4.2:	Gruplara Göre Hb,Htc,MCV değerleri ort ± SD (p>0.05).....	58
4.3:	Gruplara Göre Normal Dağılan Parametrelerin ort±SD Değerleri Normal Dağılıma Uymayanların (0) Medyan [IQR] Değerleri.....	58
4.4:	CRP Korelasyonları	68
4.5:	Psöriazis Varlığı ile Yaş, RDW, CRP, MDA, Gas 6 değişkenlerinin (çok değişkenli) logistic regresyon analizi 1	69
4.6:	Psöriazis Varlığı ile Yaş, RDW, CRP, MDA, Gas 6 değişkenlerinin (çok değişkenli) logistic regresyon analizi 2.....	70
4.7:	Tip 2 DM Varlığı ile Yaş, RDW, CRP, MDA, Gas 6,HbA1c değişkenlerinin (çok değişkenli)logistic regresyon analizi.....	70
4.8:	Psöriazis Hastaları Kontrole Göre Değerlendirildiğinde Gas 6 (ng/ml) ve CRP(mg/dl) nin Klinik Anlamlılık Göstergeleri.....	71
4.9:	Psöriazis Hastarı Kontrole Göre Değerlendirildiğinde Gas 6 (ng/mL)'nın Tanısal Karar Verdirici Özellikleri.....	71

AGE	Gelişmiş Glikasyon Son Ürünleri
AKT.....	Aktin Kinaz
ALE.....	Gelişmiş Lipoksidasyon Son Ürünleri
AOPP.....	İleri Oksidasyon Protein Ürünleri
APC.....	Antijen Sunan Hücre
APG.....	Açlık Plazma Glukozu
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BSA.....	Sığır Serum Albümin
CCL.....	Kemokin Reseptörü
CCR	Kemokin Reseptörü
CDKAL1	Sikline Bağımlı Kinaz 5 Benzeri Düzenleyici Alt Birim İlişkili Protein 1
CH ₃ COOH.....	Asetik Asit
Cl.....	Güven Aralığı
CXCR	Kemokin Reseptörü
DCCT.....	Diabetes Control and Complications Trial
dH ₂ O	Distile Su
EAA.....	Eğri Altında Kalan Alan
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
ELİSA	Enzim Linked İmmunoassay
ERK 1/2.....	Hücre Dışı Sinyal Düzenleyici ½
ESR.....	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
FeCl ₃	Demir-3-klorür
FFA	Serbest Yağ Asidi
FRAP.....	Ferrik İndirgeyici Antioksidan Güç
Gas 6	Büyüme Spesifik Durdurma Proteini 6
GLP-1	Glukagon Like Peptid-1
GLUT.....	Glukoz Taşıyıcı
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
H ₂ SO ₄	Sülfürik Asit
HCL.....	Hidroklorik Asit
HClO	Hipoklorik Asit
HPLC	Yüksek Performanslı Likid Kromatografi
IFNAR1.....	İnterferon A ve B Reseptörü
IL12B	İnterlökin -12B

IL23R	İnterlökin 23 Reseptörü
KCl.....	Potasyum Klorür
KGf-1/2.....	Keratinosit Büyüme Faktörü Tip 1 ve 2
KH ₂ PO ₄	Potasyum Dihidrojen Fosfat
LG	Globüler Laminin G
LPO.....	Lipit Peroksidasyon
LPS	Lipopolisakkarit
LRP	C Reaktif Protein
MDA.....	Malondialdehid
mTOR.....	Papamisinin Hedefi
Na ₂ HPO ₄	Disodyum Hidrojen Fosfat
NaCl.....	Sodyum Klorür
NF-KB	Nükleer Faktör K-B
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NGT	Normal Glukoz Toleransı
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
OR	Odds Ratio
P13K.....	Fosfotidil İnositol-3 Hidroksi Kinaz
PASI.....	Psöriazis Alanı ve Şiddet İndeksi
PBS.....	Fosfat Tamponlu Salin
PG.....	Plazma Glukozu
PPV.....	Pozitif Öngürücü Değer
PS	Fosfotidilserin
PSORS	Psoriazis duyarlılık lokusu
RBC	Kırmızı Kan Hücresi
RDW	Eritrosit Dağılım Genişliği
ROC	İşlem Karakteristik Eğrisi
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RTK.....	Reseptör Tirozin Kinazlar
SGLT2	Sodyum/Glukoz Kotransporter 2
SHBG	Steroid Hormon Bağlayıcı Globülin
SNP.....	Tek Nükleotid Polimorfizmi
SOCS	Sitokin Sinyalleme Moleküllerinin Baskılayıcısı
TBA.....	Tiyobarbitürik Asit
TBARs	Tiyobarbitürik asit ile reaksiyon gösteren maddeler

Kısaltmalar

TBST.....	Tris-Tween 20l tampon
Tc.....	Sitotoksik T Hücresi
TCA.....	Trikloroasetik Asit
TGF- β	Transforme Büyüme Faktörü
Th	Yardımcı T Hücresi
Tip2 DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
TLR	Toll like Reseptör
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör - α
TPTZ	Tripiridiltriazin
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VLA-1	Çok Geç ANTİJEN 1
VSMC	Vasküler Düz Kas Hücresi
NDDG	Ulusal Diyabet Veri Grubu
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ ve AMAÇ

Büyümeyi spesifik durdurma proteini 6 (Gas 6) vitamin K ya bağlı bir proteindir ve TAM RTK'larla bağlanarak hücre sel homeostazın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Gas 6'nın fonksiyonel aktiviteleri, hücre çoğalmasının, farklılaşmasının, göçünün ve adezyonunun düzenlenmesi, pro-enflamatuar sitokinlerin salınması, trombosit agregasyonu, doğal öldürücü hücrelerin farklılaşması, adiposit gelişimi olarak sayılabilir. Ayrıca ateroskleroz, metabolik bozukluklar, otoimmün bozukluklar ve kanser gibi çeşitli klinik durumlarla ilişkisi olduğu bilinmektedir (1).

Eritrosit dağılım genişliği (RDW), eritrosit hacminin varyasyon katsayısı olarak ifade edilen eritrosit hacminin heterojenliğini yansıtan bir tam kan sayımı parametresidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda artan RDW nin dislipidemi, koroner arter hastalıkları, diabetes mellitus ve inflamasyon gibi durumlarla ilişkili olduğu bulunmuştur (2). Çeşitli inflamatuvar belirteçler özellikle CRP ile birlikte değerlendirilmiş artışı sistemik inflamasyonu gösterir şeklinde yorumlanmıştır (3). Geniş popülasyonlu çalışmalarda anemisi olmayanlarda da CRP ile korelasyonları gösterilmiş ve inflamasyonu gösteren bir marker olarak kabul edilmiştir (4). CRP karaciğerde sentezlenen akut faz proteinlerinin bir prototipidir ve ilk bulunandır. CRP'nin dolaşımdaki konsantrasyonunun tek belirleyicisi sentez oranıdır, bu yüzden CRP sentezinin uyarılması patolojik süreçlerin şiddetini yansıtır (5). Nonspesifiktir. Ancak inflamasyonun en hassas belirteci olarak kabul edilmiştir.

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin etkileri ile biyolojik bir sistemin reaktif ara maddeleri kolayca detoksifiye etme veya ortaya çıkan hasarı onarma kabiliyeti arasındaki dengesizliği yansıtır. Serbest radikaller son derece reaktif ve kısa ömürlüdürler. Bu yüzden direkt olarak ölçülmeleri zordur. Serbest radikal üretimi artışının belirlenmesi için bunların lipidlerle, proteinlerle ve DNA ile reaksiyonları sonucu oluşan çeşitli ürünlerin ölçümü gibi indirekt yöntemler kullanılır (6). Lipidler serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküllerdir ve Üç veya daha fazla çift bağa sahip yağ asidlerinin peroksidasyonu sonucu MDA oluşmaktadır (7). Plazma proteinlerinden, özellikle albümin, fibrinojen ve lipoproteinlerden türetilen AOPP, ditirosin içeren çapraz bağlı ürünler olarak tanımlanır ve protein oksidasyonlarının derecesini tahmin etmek için güvenilir belirteçler olarak kabul edilir (8). Reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önleyen savunma mekanizmalarına antioksidanlar denir. Serumda bulunan antioksidan bileşenlerin indirgen güçlerinin veya kapasitelerinin ölçümü prensibine dayalı bir antioksidan kapasite belirleme yöntemi de ferrik indirgeyici antioksidan güç (FRAP)'tır (9). Paraoksanoz (PON) karaciğerde sentezlenir hücre membranının dış yüzeyinde bulunur ve lipoproteinler vasıtasıyla HDL ye geçer. PON1'in hem LDL'yi, hem de HDL'yi oksidasyondan koruyan bir enzimdir.

Psoriasis etyolojisi net olarak bilinmeyen keskin sınırlı, eritemli, sedefi beyaz skuamlarla karakterize bir dermatozdur. Ortalama görülme sıklığı %2 olan psoriasis, immün aracılı mekanizmalarla gelişen, fiziksel olduğu kadar psikolojik problemlere de yol açan, kompleks, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın, T-lenfositler, dentritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller ve keratinositler arasındaki karmaşık ilişkiler sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (10).

Diabetes mellitus, tam veya kısmi insülin eksikliğine bağlı oluşan uygunsuz hipergliseminin neden olduğu metabolik bozukluklarla birlikte olan bir sendromdur. Tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, diğer spesifik tipler ve gestasyonel diyabet olmak üzere dört grupta sınıflanmaktadır. Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), diyabetin en yaygın şeklidir. T2D, iskelet kası, yağ dokusunda ve karaciğerde insülin direnci ve pankreas beta hücrelerinden bozulmuş

insülin sekresyonu ile karakterize edilir (11). Bazı faktörlere ek olarak, düşük dereceli kronik inflamasyon ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonunun, T2D'nin gelişiminde önemli bir rol oynadığı bulunmuştur (12).

Psoriasis ve tip 2 diyabet fenotipik olarak farklı olsa da, birçok ortak patofizyolojik yolağı paylaşırlar. Yapılan geniş popülasyonlu bir çalışmada psöriasisli hastalarda diyabet gelişme riski artmış olarak gösterilmiştir (13). Psöriasis ve tip 2 diyabet birçok genetik ve immünolojik anormallikleri ortaktır ve psöriasis hastalığının şiddeti arttıkça, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak diyabet gelişme riski artar (14). Psöriasis ve tip2 DM patogenezinde benzer mekanizmalar içinde en çok vurgu yapılan inflamasyon ve oksidatif stresin yaptığı etkilerdir (15). Ancak, psöriasis ve tip 2 DM gibi benzer patofizyolojik mekanizmaları paylaşan ancak bir yandan da halen anlaşılamayan birçok ortak paydaya sahip olduğu düşünülmektedir.

Literatürdeki son çalışmalar, Gas 6'nın insülin direnci, Tip 2 DM ve inflamasyonun patogenezindeki rolü olduğunu söylemişlerdir (16). Psöriasis ve Gas 6 arasındaki ilişkiyi araştıran yayınlar oldukça kısıtlıdır ve çelişkili sonuçlar vardır (17).

Bu çalışmadaki amacımız; İnflamasyon ve oksidatif stresin patogenezinde rol oynadığı iki önemli hastalık olan psöriasis ve tip2 DM modellerinde, proinflamatuvar sitokinler üzerinde stabilize edici etkisi, hücre büyümesi üzerine katkısı, apoptoz ve hücre proliferasyonu üzerine stabilize edici etkileri olduğu düşünülen plazma Gas 6 düzeyleri ile; sistemik inflamasyonun önemli göstergesi olan CRP, kronik inflamatuvar hastalıklarda prognostik belirteç olduğu öne sürülen RDW ve oksidatif stres parametresi olarak; lipid peroksidasyonunu gösteren serum MDA, protein oksidasyonunu gösteren plazma AOPP, antioksidan sistemi değerlendiren; enzimatik olmayan antioksidanları gösteren serum FRAP ve LDL ve HDL oksidasyonunu engellediği bilinen PON düzeyleri çalışarak aralarındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Giriş & Amaç

Ayrıca psöriazis hastalarında hastalık şiddetini değerlendirmek için kullanılan PASI ile yukarıda çalışılan tüm parametreler arasındaki ilişkiyi incelemektir. Gas 6 ve PASI ilişkisini araştıran ilk çalışmadır.



GENEL BİLGİLER

2.1 GAS 6 PROTEİNİ

2.1.1 Gas 6 Protein Yapısı

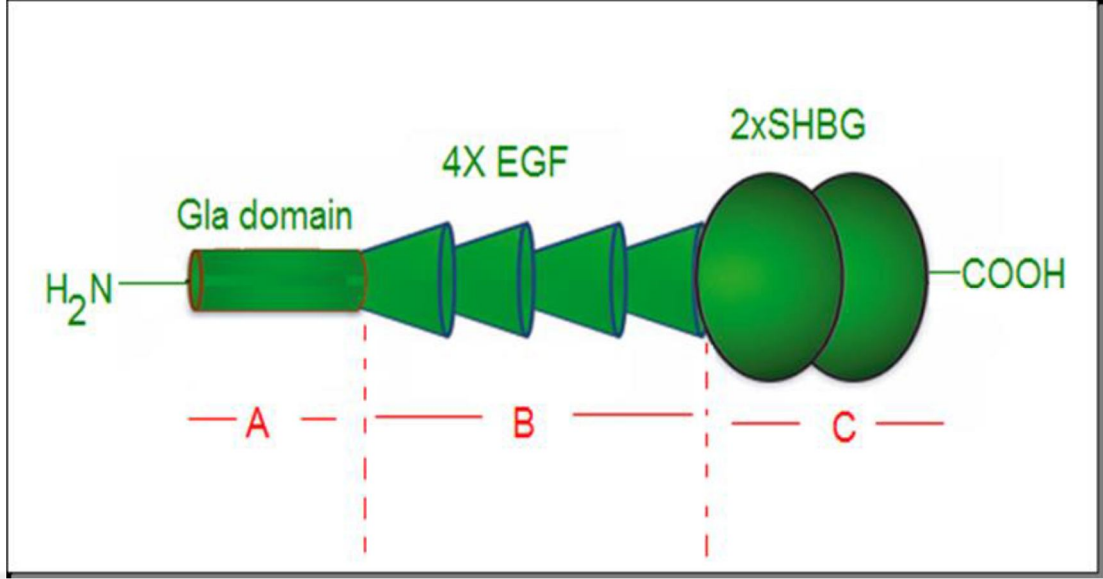
Gas 6 proteini, K vitaminine bağımlı bir proteindir. Farede 673 aminoasit, insanda ise 678 aminoasitten oluşan 75kDa molekül ağırlığında bir glikoproteindir. Antikoagülan özelliği olan protein S'le yaklaşık %44'lük yapısal bir benzerlik göstermesine rağmen antikoagülan özelliği yoktur. Fare ve insan Gas 6 proteinlerinin primer yapıları incelendiğinde Gas 6 proteini 3 farklı bölge içerir (Şekil 2.1).

Gas 6, N terminalinde 11-12 glutamik asit kalıntısı içeren bir Gla bölgesine sahiptir (18). Gla bölgesi dışında, dört ardışık epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri bölge, 2 globular laminin G (LG) benzeri birimden oluşan streoid hormon bağlayıcı globulin (SHGB) ve büyük bir karboksi terminal bölgesi içerir (19).

GAS 6'daki Gla bölgesi, K vitaminine bağımlı olarak glutamat kalıntılarının posttranslasyonel karboksilasyonu sonucu meydana gelir. Hücre-hücre etkileşimleri veya fosfolipid membranlara bağlanmada rol oynadığı düşünülmektedir (20). K vitaminine bağımlı proteinlerde Gla sayısı, proteinin yapısına göre farklılık göstermekle birlikte bu bölge serbest kalsiyumu (Ca^{++}) bağlayarak molekül içi ve moleküller arası protein-protein veya protein-hücre membranı ilişkilerinin düzenlenmesinde görev alır (21). Gla bölgesi içermeyen rekombinant GAS 6 ile kültüre edilen damar düz kas hücrelerinde proliferasyonunun inhibisyona uğradığı ve GAS 6'nın reseptörlerine bağlanma aktivitesinde azalma olduğu söylenmiştir. Ayrıca, Gla bölgesi ve fosfatidil serin (22) arasındaki etkileşim, GAS 6-Axl aracılı antiapoptotik etkiyle ilişkilidir (23). Gla bölgesini takip eden kısa boyun

bölgesindeki iki sistein arasında disülfid bağı bulunmaktadır. Protrombin ve Protein S'de de bulunan bu boyun bölgesi, trombine duyarlı kesme bölgeleri içerirken GAS 6 bu bölgelere sahip değildir. Bu yüzden antikoagülan etkisi bulunmamaktadır.

B bölgesinde ise her biri 6 adet sistein kalıntısı içeren 4 adet epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri bölgeye sahiptir. Bu bölgelerin her birinde bulunan asparajin ve aspartat amino asitleri, β -hidroksilasyona uğramışlardır (18). İlk olarak faktör IX'un EGF bölgesinde hidrosillenmiş asparajin ve aspartat kalıntılarının bulunduğunu ve bunların Ca^{+2} 'ın bölgeye yüksek afinite ile bağlanmada rol oynadığını göstermişlerdir. Karboksi ucunda bulunan C bölgesi ise proteinin en uzun bölgesidir. Bu bölgede, insan steroid hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) ve sıçan androjen hormonu bağlayan protein benzeri yapılar bulunmaktadır. SHBG, iki tane globüler Laminin G bölgesine benzer (LG1 ve LG2 bölge) bölge bulunmaktadır (18). Yapılan çalışmalarda, Gas 6'nın reseptörlerine bağlanabilmesi için SHBG bölgesinin olması gerektiğini söylemişlerdir (24). LG bölgesi, hidrofobik bir yüzeye ve iç kısmında Ca^{+2} bağlayıcı bölgelere sahiptir (25). Hücreler arası matriks proteinlerinden olan laminin, epitel hücrelerin bazal membranındadır. Epitel hücrelerinin proliferasyonunu, göçünü ve farklılaşmasını uyarır; tümör metastazında görev alır. Hücreye spesifik olarak gerçekleştirilen bu fonksiyonların lamininin C ucunda bulunan G bölgesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. LG1 bölgesi, GAS 6 reseptörünün immunglobulin 1 ve 2 bölgelerine çapraz bağlanan majör bağlanma bölgesidir. Yapılan ligand bağlanma ve reseptör aktivasyon çalışmaları, majör ve minör bağlanma bölgelerinin sinyalizasyon için olmazsa olmaz olduğunu göstermiştir (26).



Şekil 2.1: GAS 6 Proteininin Yapısı (27)

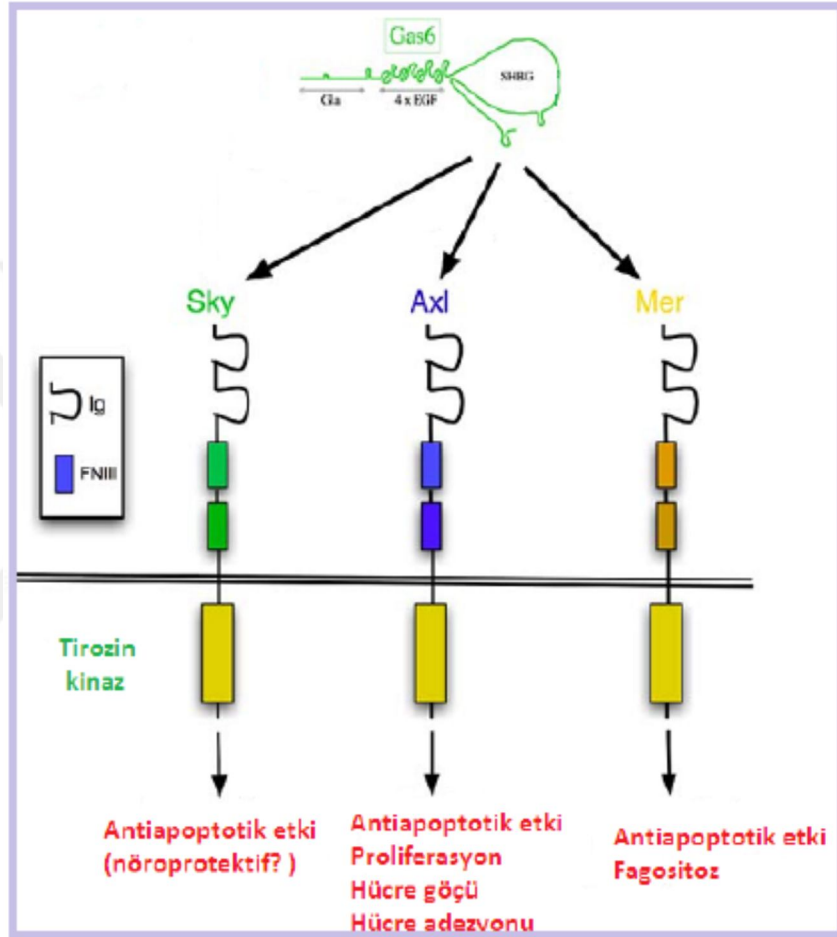
Gas 6'nın plazma düzeyleri diğer vitamin K bağlı proteinlere göre oldukça düşüktür. Vitamin K bağlı proteinlerden diğer farkı insan karaciğerinde Gas 6 proteini çok az miktarda sentezlenirken akciğer, barsak, böbrek, beyin ve kalp dokularında oldukça yüksek oranda sentezlenmektedir (18).

2.1.2 Gas 6 Reseptörleri

Gas 6, biyolojik fonksiyonlarını reseptör tirozinkinaz (RTK) ailesinin bir üyesi olan ve kısaca TAM olarak adlandırılan Tyro3, Axl ve Mer reseptörlerini aktive ederek yapmaktadır (Şekil 2.2). Protein kinazlar, sinyal iletimi sırasında protein fosforilasyonunu meydana getirir. Protein kinazlar, membran yerleşimli olanlar ve sitoplazmik tirozin kinazlar olarak iki gruba ayrılır. Bu proteinler, katalitik özelliklerine göre (fosforilasyona uğrayan amino asit türü) tirozin ve serin/treonin kinazlar olarak sınıflandırılır (28). Membranda yerleşim gösteren proteinlere RTK denilmektedir. RTK'lar, ekstraselüler ligand bağlayıcı bölge, trans membran bölge ve iyi korunmuş intraselüler bölgeden oluşur ve ligand bağlanması, hücreler arası adezyon molekülleri veya G-protein bağlı reseptörlerin uyarılması ile aktive olurlar. Tirozin kinaz, proteinlerdeki tirozin rezidülerine ATP'den fosfat grubu sağlar.

RTK ailesi üyeleri genellikle büyümenin kontrolü, hücre proliferasyonu ve farklılaşması, hücre göçü, hücre canlılığının devamı, fagositoz ve

inflamatuvar yanıt gibi çeşitli hücrel olaylarda görevlidir (29). Gas 6 reseptörleri ve fonksiyonları Şekil 2.2'de gösterilmiştir. İmmün sistem, damar, üreme ve sinir sistemi gibi hücrelerde daha fazla olarak bulunan TAM reseptörleri, diğer RTK'ların aksine embriyonik dönemden ziyade, erişkin dönemde daha fazla sentezlenmektedir (30).



Şekil 2.2: Gas 6 Reseptörleri ve Fonksiyonları (27) Türkçeleştirilerek

2.1.2.1 Axl-RTK

Axl reseptörü, aynı zamanda UFO, ARK ve Tyro7 olarak da bilinir. İlk olarak 1991 yılında kronik miyeloid lösemi hastası 2 kişinin lökositlerinden izole edildi, klonlandı ve kontrol edilemeyen anlamına gelen Latince “anexelecto” sözcüğünden köken alan terimiyle adlandırıldı. Toplam 894 aminoasitten oluşur ve 140 kDa ağırlığındadır. Yaklaşık 4 yıl sonra Varnum ve ark. (1995), Wi38 ve Hs27 hücre serilerinin kültür medyumlarında Axl reseptörünün fosforilasyonunu arttıran bir faktör tespit etti ve yaptıkları

karakterizasyon çalışmaları sonucu bu faktörün Gas 6 proteini olduğunu belirlediler. Axl mezenkimal, hematopoetik ve epitelial kökenli çok sayıda hücre ve organda yaygın bir şekilde sentezlenirken lenfosit ve granülositlerde sentezlenmediği gösterilmiştir (31).

Membrana bağlı Axl reseptörü matriks metalloproteazlar tarafından proteolitik olarak kesildiğinde, proteininin sadece hücre dışı kısmını içeren çözünür formlar oluşmaktadır. Bu çözünür formların normal fizyolojik koşullarda hem fare (hem de insan plazmasında bulunduğu ve hatta Gas 6 ile kompleks oluşturduğu gösterilmiştir (32). Gas 6'nın TAM reseptörlerine olan afinitesi birbirinden farklıdır ve Axl>Tyro3>Mer olarak bilinmektedir (33). Bu nedenle biyolojik fonksiyonlarının birçoğunu Axl aracılı olarak ortaya çıkarır. Hücre kültür çalışmalarında Gas 6'nın Axl reseptörüne bağlanarak hücre canlılığının sürdürülmesi, proliferasyonu, göçü ve adezyonunda rol oynadığı bildirilmiştir.

2.1.2.2 Tyro3 RTK

1994 yılında, Ohashi ve ark. Tarafından Axl'e homolog olan farklı bir RTK geni klonlandı ve Tyro3 olarak adlandırıldı (34). Kısa bir süre sonra Gas 6'nın Sky reseptörünün ligandı olduğu belirlendi. Aynı zamanda Brt, Rse, DTK, Tif ve Tyro3 olarak da adlandırılan Sky RTK, insanda yaklaşık 890 amino asitten oluşur, 97 kDa'dur ve özellikle beyin dokusunda çok fazla miktarda sentezlenmektedir (24). Yakın zamanda Protein S'in hem Mer hem Tyro3 reseptörünü aktifleştirdiği gösterilmiştir (35). Diğer reseptörlere oranla beyinde daha baskın olarak bulunması ve gelişim süresince konsantrasyonunun artıyor olması, Sky reseptörünün merkezi sinir sistemi fonksiyonları için önemli rolü olabileceğini göstermektedir (36).

2.1.2.3 Mer RTK

İlk kez 1992 yılında tavuk RLP30 retro virüsünden izole edildikten sonra 1994 yılında embriyonik tavuk beyninden bir protoonkogen olarak klonlandı ve c-eyk olarak adlandırıldı (37). Proteinin keşfinden yaklaşık iki yıl sonra Gas 6'nın Mer ligandı olduğu belirlendi. Hafizi ve Dahlback Mer reseptörünün fare monositlerinde daha fazla üretildiğini söylemişlerdir (38). Esas olarak apoptotik hücrelerin fagozitozunda rol oynamakla birlikte

monosit, makrofaj, natural killer, endotel ve üreme hücrelerinde sentezlenmektedir (39). Molekül ağırlığı yaklaşık 110kDa'dur. Mer reseptörünün Gas 6'ya bağlandığında lipopolisakkarid aracılığıyla inflamasyonu azalttığı ve Gas 6 ekspresyon inhibisyonunun ve Mer reseptör kaybının inflamasyonu arttırdığı bildirilmiştir (40).

2.1.3 Gas 6 ile İlişkili Sinyal Yolları ve Etkileri

Gas 6'nın fonksiyonel aktiviteleri; hücre proliferasyonunun, farklılaşmasının, migrasyonunun ve adezyonunun düzenlenmesi, pro-inflamatuar sitokinlerin serbest sinyalizasyonu, platelet agregasyonu, doğal öldürücü hücrelerin farklılaşması, adiposit gelişimi, sayılabilir. Ayrıca ateroskleroz, metabolik bozukluklar, otoimmün bozukluklar ve kanser gibi çeşitli sağlık bozukluklarıyla ilişkilidir (1).

Gas 6'nın Axl reseptörüne bağlanarak fosforile etmesiyle uyardığı Akt Stimülasyonu, glukoz transporter (GLUT)'ların aracılık ettiği plazmadan hücreye glikoz alımını ve glikojen sentezi aktive ederek glikojen sentezini indükler (41). Ayrıca insülin sekresyonunda ve aktivitesinde rol oynayan çeşitli genlerin transkripsiyonuna aracılık eden FoxO transkripsiyon faktörünün düzenlenmesinde görev alır (42). Gas 6'nın glikoz metabolizması üzerine fosfotidil inozitol 3 kinaz / Aktin kinaz (PI3K/AKT) yolunun aktivasyonunu düzenleyerek etki edebileceği düşünülmektedir.

Gas 6'nın ayrıca adipositler, endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve kemik iliği hücreleri gibi çeşitli hücre tipleri arasında inflamasyonun düzenlenmesinde aktif olarak yer aldığı bildirilmiştir (1). Gas 6 / TAM sinyalinin enfeksiyon, akut inme, akut koroner sendrom ve obezite gibi çeşitli hastalıklarda sistematik inflamasyonun tetiklenmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (30). Dendritik veya makrofaj hücrelerinde bulunan Toll-like reseptörler (TLR), patojenlere karşı hızlı inflamasyon cevabının oluşumundan sorumludurlar. Ancak bu cevabın oluşumu oldukça güçlü bir mekanizmayla yönetilmektedir. Çünkü serbest halde bulunan TLR'ler otoimmüniteye sebep olan kronik inflamatuvar ortama sebep olabilirler (30). TLR, özellikle TLR2 ve TLR4'ün aktivasyonu, inflamasyonun patogenezinde önemli bir rol oynar (43). Gas 6 / Axl yolağının inflamatuvar patofizyolojinin inhibisyonundaki rolünü TLR'lerin ve sitokin reseptör

sinyalleme moleküllerinin aktivasyonunu azaltarak yaptığını göstermektedir (44). TLR'ler genellikle LPS gibi patojen ile ilişkili moleküller tarafından aktive edilir ve NF-kB (nükleer faktör-kB) sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla enflamasyona neden olur. TLR / sitokin sinyaline yanıt olarak, interferon a ve b reseptörü (IFNAR1) ile etkileşimin ardından Axl ekspresyonu gerçekleşir. Axl / IFNAR1 kompleksi, sitokin sinyalleme moleküllerinin baskılayıcısı (SOCS) ailesinden (SOCS1, SOCS3 ve SOCS) proteinlerin sitokin ve TLR inhibitörlerinin ekspresyonunu indüklemesine neden olur (45). SOCS ailesinin proteinleri, sitokinlerin ve TLR sinyallerinin negatif düzenleyicileri olarak görev yapmaktadır. Hepsinin birleştirilmesiyle, Gas 6 / Axl'in, sitokin sinyallemesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür.

Gas 6'nın perinatal pankreas beta hücrelerinin proliferasyonu ve fonksiyonel aktivitesi üzerindeki etkisi olduğunu bildirmişlerdir (46). Bu sayede insülin üzerine etkileri olduğu düşünülebilir.

Değişken glikoz konsantrasyonunun vasküler düz kas hücrelerinde (VSMC) Gas 6 / Axl sinyalleşmesinde önemli bir etkisi olduğu gösterilmiştir (47). Farklı glukoz konsantrasyonlarının, Axl'in plazma membran dağılımını ve tirozin fosforilasyonunu değiştirmedeği fark edilmiştir. Bununla birlikte, değişen glikoz konsantrasyonları, Axl'in Akt ve ERK ½ (Hücre Dışı Sinyal Düzenleyici ½) gibi sinyal yolları ile etkileşimi üzerinde önemli etkilere sahiptir. Gas 6 / Axl'in yüksek glikoz kaynaklı stimülasyonu, ERK1 / 2 yolağının aktivasyonunu arttırdı. Axl'in 140 kDa alt biriminin etkileşiminin, ERK1 / 2 yolunu aktive ettiği ve yüksek glikoz varlığında hücre göçünde bir artışa neden olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte düşük glikoz konsantrasyonunda bu etki tersine çevrilmiştir, Gas 6 / Axl'in uyarılmasının, Axl alt ünitesinin 114 kDa alt birimi ile etkileşiminin ardından PI3K / Akt / mTOR yolunu aktive ettiği, ardından kaspaz 3 ekspresyonunun inhibisyonu ve Gas 6 / Axl'in anti-apoptotik rolü üzerinde hücre canlılığında bir artışa sebep olduğu bulunmuştur. Gas 6 / Axl sinyallerinin düzenlenmesinde, hücre sağkalımı üzerine glukozun etkili olabileceği sonucu çıkarılabilir.

TAM reseptörleri, bağışıklık sisteminin fagositleri (en belirgin şekilde makrofajlar) tarafından antijen sunan hücre (APC) klerensinde kritik roller

oyunlar (39). TAM reseptörlerinin yokluğunda hayvanlarda meydana gelen otoimmünite görülmüştür. APC'lerin eksik fagositozu, bir in vivo antijen kaynağı oluşturan sekonder nekrotik hücrelerin birikmesine yol açar. Bu nedenle, bu TAM-bağımlı süreçlerdeki kusurlar, insan otoimmün hastalıklarının gelişimi ile ilişkilidir (48). Bu otoimmünitenin sebepleri dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından patojenlere karşı kazanılmış immün cevabın oluşmamış olması ve antijen sunan bu hücrelerin apoptotik hücrelerin fagositozunu gerçekleştirememesi olabilir (30).

Psöriaziste deri lezyonları, keratinositlerin hiperproliferasyonu, epidermal hiperplazi ve inflamatuvar sitokin ortamı ile karakterizedir (49). Gas 6 immün yanıtta ve apoptotik hücrelerin uzaklaştırılmasında rol oynarlar. Apoptotik hücrelerin fagositozunu veya T hücresine bağlı adaptif immün yanıtların indüksiyonunu takiben, Gas 6 ile indüklenen TAM sinyali proinflamatuvar sitokin üretimini azaltır ve böylece abartılı veya uzamış inflamasyonu önler (30). Gas 6 immün yanıtta bu rolü onun inflamatuvar olaylarda regülatör olarak görevli olduğunu düşündürmüştür.

TAM reseptörleri ayrıca inflamatuvar bir yanıtı takiben makrofajların bağışıklık tepkisini azaltmaktan sorumludur (50). TAM reseptörlerinin aktivasyonu ve sinyal yolunu uyarması doğal doğuştan gelen bağışıklık tepkisini azaltmak ve hastalık ilerlemesini önlemeye yardımcı olmada önemlidir. Oksidatif stres durumunda Gas 6'ya bağımlı Mer fosforilasyonu, Akt ve Erk 1/2 sinyal yoluyla antiapoptotik sinyalin önemli ölçüde artmasına ve daha sonra Mer -negatif makrofajlara kıyasla Mer-pozitif makrofajlarda kaspase-3 bölünmesinin azalmasına yol açar. Oksidatif strese yanıt olarak antiapoptotik Mer sinyali, makrofaj sağkalımının artmasına neden olur. Bu da bu makrofajların hayatta kalmasını ve artan ROS üreten koşullar ve hastalık durumlarında işlev görmesini sağlar. Makrofajın, vücudun hastalığa tepkisini modüle etme gibi kritik görevlerinde devam etmesini Mer reseptörlerinin oksidatif bir stres ortamında gelişmiş makrofaj sağkalımını teşvik etme kabiliyeti sağlar (51).

2.2 ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ (RDW)

2.2.1 Tanım ve Hesaplama

Standart tam kan sayımının bir parametresi olarak bilinen, kırmızı kan hücresi (RBC) hacminin varyasyonu gösteren bir ölçümdür. Eritrositler, bir çekirdeğe sahip değildir ve tipik olarak bikonkavat diskler olarak biçimlendirilir. İnsanlarda, RBC'ler 6 ila 8 mm arasında değişen bir çapa ve 2 mm kalınlığa sahiptir. Bir eritrositin toplam (fizyolojik) hacmi, bu nedenle tipik olarak, 80 ila 100 fL arasındadır ve yüzey alanı yaklaşık 136 mm² dir (52). Eritrositlerin bazı özel durumlara göre boyutları değişebilir. Böylece eritrositler, 150 fL küresel şekle (yani makrositoz) şişebilir veya zar sürekliliği ve hücre zedelenmesinde önemli bir kayıp olmaksızın boyut olarak 60 fL'ye (yani mikrositoz) kadar küçülebilir. Geleneksel olarak anizotroz olarak bilinen RBC hacminin heterojenlik derecesi, RBC hacimlerinin standart sapmasının, eritrositlerin ortalama korpüsküler hacmine (MCV) bölüdüğü basit bir denklem vasıtasıyla ölçülür. Ardından verileri yüzde olarak ifade etmek için 100 için çarpılır (yani, [RBC hacimlerinin SD'si] / [MCV] *100). Bu denklemin sonucu sonunda RBC dağılım genişliği (RDW) olarak bilinir (52).

RDW'nin rutin değerlendirmesinde en önemli teknik sorunlardan biri, referans aralığının yüksek düzeyde analizöre bağlı olmasıdır. Ricos ve arkadaşları tarafından bildirildiği gibi, birey içi ve bireyler arası CV değerleri sırasıyla% 3.5 ve% 5.7'dir (53).

2.2.2 RDW'nin İnflamasyon ve Bazı Hastalıklar İlişkisi

RBC boyutu heterojenitesini artırabilecek, patolojik nedenlerin yanı sıra, RDW, belirli sayıda fizyolojik koşulda da değişebilir. Bunlar; eritropoietin eksikliği ve duyarlanma azlığı, yaşlanma, siyah ırk, egzersiz, gebeliktir (2). Kemik iliği üretimini, olgunlaşmasını ve eritrosit sağkalımını düzenleyen eritropoietin hormonu, RDW'nin ana belirleyicilerinden biridir. Aslında hem anormal eritropoietin üretiminin hem de eritropoietin hiposesivitesinin RDW değerlerinde kademeli bir artışa neden olabileceği kanıtlanmıştır (54).

Esas kullanım alanı tek bir neden kaynaklı anemileri karışık nedenli olanlardan ayırmak olsada son yıllarda inflamatuvar bir belirteç olarak

değerlendirilmeye başlamıştır. Yapılan Geniş popülasyonlu bir çalışma anemik olmayan katılımcılarda da RDW düzeylerini serum CRP ve ESR (eritrosit sedimentasyon hızı) ile korele bulmuşlardır (4). Ayrıca, son zamanlarda anizositozun kardiyovasküler hastalık, venöz tromboembolizm, kanser, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, karaciğer ve böbrek yetmezliği gibi hastalıklarda ve diğer akut veya kronik durumlarda yaygın olduğunu kanıtlamaktadır. RDW artışının çeşitli bozuklukların teşhisi için yüksek bir negatif öngörücü değeri olduğu, kısa ve uzun süreli prognoz için önemli bilgiler verebileceği öngörülmüştür (2). Daha da önemlisi, RDW değerleri artık genel popülasyonda özellikle yaşlılarda prognoz için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (55).

İnflamasyon, çoğu kronik hastalıkta yaygındır ve aynı zamanda, birçok proinflatuar sitokin, eritropoietinin sentezini veya aktivitesini inhibe ettiği için inflamatuvar hastalıklarda anizositozun varlığından sorumlu öncü bir mekanizmadır (56). İnflamasyon sırasında demir metabolizmasının bozulması ve eritropoietinin bozulması yoluyla anizositoz oluşması, böylece eritrosit olgunlaşmasının bozulmasına ve olgunlaşmamış eritrositlerin kan akışına girmesine neden olur. İnflamasyon ayrıca eritrosit sağkalımını da azaltabilir, böylece dolaşımdaki daha karışık bir RBC hacmi popülasyonuna yol açabilir (57). Bu yüzden anemiden bağımsız olarak RDW değerlerinde artış görülür.

Diyabet ile ilgili olarak, RBC'lerin çeşitli yapısal ve fonksiyonel özellikleri hiperglisemi varlığında belirgin şekilde değişmektedir. Bunlar, büyük ölçüde hücre yüzeyi proteinlerinin artan bir glikozilasyonunu, azalan plazma membran akışkanlığını ve RBC'lerin deforme olabilme özelliklerini azaltan (RBC'lerin dinamik özellikleri bozulması ve mikro sirkülasyondan akışlarının zorlaşması ve sonuç olarak yaralanmalara karşı kırılganlıklarının artması) durumlara sebep olur (58).

RDW ile ilişkili sinyallerin çoğu, GAS 6'nın intronunda bulunan SNP rs6602909 dahil olmak üzere introniktir (55). Gas 6 ve RDW benzer uyarılar tarafından uyarılıyor olabilir. Anemik farelerde, eritroblastlar tarafından salınan Gas 6'nın, hemoglobin sentezini kolaylaştırmak için EPO reseptör sinyalini artırarak hemoglobin sentezinde regülatör olarak görevli

olduđu bulunmuřtur (59). Bu bilgi bize Gas 6 ve RDW nin iliřkisi olabileceđini dűřündürüyor.

Oksidatif stres, oksidanlar ve antioksidan savunmaları arasındaki dengenin bozulması ile karakterize edilen bir durumdur ve reaktif oksijen türlerinin daha fazla oluşması ve bunun sonucunda nükleik asitlere, proteinlere ve lipitlere verilen hasarla ilişkilendirilir. Bu durum, kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, inflamatuvar bozukluklar, karaciğer yetmezliği ve kronik böbrek hastalığı gibi kronik hastalıklarının çoğunda yaygındır. Oksidatif stresin eritrosit homeostazı ve sağkalımı üzerinde derin bir etkisi vardır. Buna göre, düşük serum antioksidan konsantrasyonları RDW ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (60). Bu nedenle, oksidatif stres, muhtemelen artmış kırmızı hücre devriyle RDW artışına yol açabilecek, dolayısıyla anizositoz ve patolojik durum arasındaki ilişkiye katkıda bulunan diğer bir biyolojik mekanizma olarak sayılabilmektedir.

2.3 C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

2.3.1 Tanımı ve Fonksiyonları

Pnömonokların C polisakkaridi ile etkileştiğinden bu adı almıştır ve tanımlanan ilk akut faz proteindir, karaciğer tarafından üretilir. CRP ölçümü, eritrositlerin şekli ve sayısından, immünoglobülin düzeylerinden veya renal fonksiyondan etkilenmez. Plazma konsantrasyonları normalde çok düşük düzeydedir ama travma, inflamasyon ve doku hasarı sonrası düzeyi birkaç kat artar. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar saatler içinde CRP düzeylerinin hızla yükselmesine yol açar ve aynı zamanda CRP'nin salınımı için güçlü bir uyarıcıdır (61).

CRP'nin de novo hepatik sentezi bir uyarıcı sonrası çok hızlı başlar ve serum konsantrasyonları yaklaşık 6 saat civarında yükselmeye başlar, 48 saat civarında ise pik serum konsantrasyonlarına ulaşır. CRP'nin plazma yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir ve CRP'nin dolaşımdaki konsantrasyonunun tek belirleyicisi sentez oranıdır, bu yüzden CRP üretiminin uyarılması patolojik süreçlerin şiddetini yansıtır (62).

CRP konsantrasyonu inflamasyon için çok yararlı bir nonspesifik biyokimyasal belirteçtir. CRP ölçümü organik hastalık taramasında,

inflamasyon ve enfeksiyon tedavisine cevabının takibinde, immün sistemi baskılanmış kişilerde eşlik eden enfeksiyon tespitinde önemli bir parametre olarak bilinmektedir (62). Serum CRP konsantrasyonlarının inflamasyonun ciddiyetini yansıttığı düşünülmektedir. Son araştırmalar, CRP'nin nötrofil yüzeylerine bağlanıp bunların endotelial hücrelere adhezyonunu önleyerek inflamatuvar bölgede lökosit birikmesini azalttığını göstermiştir (61).

Akut faz proteinlerinin çoğu inflamasyon ve doku onarımını düzenleyerek etki gösterir. Çok sayıda araştırmaya rağmen, CRP'nin in vivo biyolojik fonksiyonu ve önemi hala tam olarak anlaşılamamıştır. in vitro deneylerin sonuçlarına dayanarak, CRP'nin konak savunmasında ve doku onarımında rolü olduğu sonucuna varılabilir. CRP Ca²⁺ bağımlı olarak çeşitli ligandlara bağlanabilir. Bunlardan en önemlisi, bakterilerin, mantarların ve parazitlerin hücre duvarında bulunan C-polisakkaritlerinin parçası olan fosforilkolindir ki bu aynı zamanda insan hücre duvarındaki fosfolipidlerin de bileşenidir. CRP'nin temel görevi patojen mikroorganizmalarda fosfokolinin, hasarlı veya nekrotik konakçı hücrelerinde de fosfolipidlerin bağlanmasıdır. Bu bağlanmayla CRP, kompleman sistemi aktive edip, fagosit adhezyonunu sağlayarak patojenik mikropların veya nekrotik hücrelerin konakçıdan uzaklaştırılması işlemini başlatır. Bu aktivite, CRP'nin uyardığı inflamatuvar sitokinlerin ve monositler tarafından doku faktörlerinin üretimiyle daha da potansiyelize olur. Yine de CRP'nin kesin fonksiyonu henüz belirsizdir; çünkü bazı in vivo çalışmalarda antiinflamatuvar özellikleri olduğu gösterilmiştir (63). Ayrıca süperoksit üretimini, nötrofil kemotaksisini inhibe ettiği gösterilmiştir (63).

CRP değerleri hastanın yaşı ve immunolojik durumundan bağımsız olarak değişmektedir. CRP'nin serum ve plazma düzeyleri infeksiyöz ve infeksiyöz olmayan inflamatuvar olaylarda (romatoid artrit, kardiyovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık) özgül olmayarak yükselirken inflamatuvar hastalıkların tümünde yükselmeyebilir.

2.3.2 CRP-PASI İlişkisi

Psöriazis sistemik manifestasyonlarla seyreden bir cilt hastalığıdır (64). Dermatologlar uzun süredir psöriazis hastalığı şiddetini ve ilerlemesini değerlendirmek için doğru bir laboratuvar aracı arıyorlar. Psöriazis Alanı ve

Şiddet İndeksi (PASI) halihazırda yüzey alanı tutulumuna ve cilt lezyonlarının derecesine göre hastalık şiddetini değerlendirmek için tercih edilen yöntemdir. Bununla birlikte, yöntem subjektif olması nedeniyle oldukça zaman alıcı ve kesin değildir, aynı zamanda plak tipi olmayan hastalık için sınırlı bir faydaya sahiptir. Psöriazis hastalığının patogeneğinde sistemik proinflamatuvar sitokinlerin rolü açıklandığından, şiddetli değerlendirme ve izleme amaçları için nitelikli bir laboratuvar aracı elde etmek için inflamatuvar belirteçler, özellikle akut faz proteinleri tekrar tekrar araştırılmıştır (65). Tüm akut faz proteinlerinden CRP çeşitli nedenlerle özel ilgi çekmiştir. Bu nedenler ilk olarak, inflamasyonun en hassas belirteçlerinden biri olarak kabul edilmiştir (66). Ayrıca, 24 saatten kısa bir yarı ömrü olması CRP'yi hastalık seyrini takip etmek için uygun bir araç haline getirir (67).

2.4 OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres, ROS'nin etkileri ile biyolojik bir sistemin reaktif ara maddeleri kolayca detoksifiye etme veya ortaya çıkan hasarı onarma kabiliyeti arasındaki dengesizliği yansıtır.

ROS, normal oksijen metabolizması sırasında az miktarda oluşan süperoksit radikali (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH^\bullet)'dir. ROS'un oluşumu enflamasyon, radyasyon, yaşlanma, kimyasal maddeler ve ilaçlar gibi bazı uyarıların etkisiyle artar (68). Bunlardan ikisi serbest radikal, hidrojen peroksit ise prooksidan'dır (69).

Reaktif oksijen türleri oldukça yüksek reaktiviteye sahip moleküller olup başta mitokondriyum olmak üzere hücre organellerinde gerçekleşen normal metabolizmanın sonucu olarak veya iskemi-reperfüzyon, yaşlanma, radyasyon, yüksek oksijen basıncı, inflamasyon ve kimyasal ajanlara maruz kalma gibi sebepler bağlı olarak üretilirler (68). Oksidatif stres, başta kanser olmak üzere diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın patogeneğinden sorumludur (70).

2.4.1 Serbest Radikaller

Dış yörüngelerinden birinde eşleşmemiş elektron içeren bileşikler olarak bilinirler. Serbest radikaller, normal metabolizmalık olaylar sırasında veya hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon kaynaklı oluşabilmektedir. Serbest radikaller son derece reaktif ve kısa ömürlüdürler. Bu yüzden direkt olarak ölçülmeleri zordur. Serbest radikal üretimi artışının belirlenmesi için bunların lipidlerle, proteinlerle ve DNA ile reaksiyonları sonucu oluşan çeşitli ürünlerin ölçümü gibi indirekt yöntemler kullanılır (6).

2.4.2 Lipid Peroksidasyonu ve MDA

Lipidler serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle çok kolay reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonu lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler ve oldukça zararlıdır.

Lipid peroksidler daha sonra MDA (malondialdehit) ve 4-hidroksi nonenal gibi yıkım ürünlerine dönüşürler. Bu yıkım ürünleri de DNA veya proteinlerle reaksiyona girebilir ve mutajeniktirler.

Üç veya daha fazla çift bağa sahip yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu MDA oluşmaktadır (7).

MDA, $CH_2(CHO)_2$ formülüne sahip organik bileşiktir. Renksiz bir sıvı olan malondialdehit, enol olarak ortaya çıkan oldukça reaktif bir bileşiktir Doğal olarak oluşur ve oksidatif stres için bir belirteçdir (71).

MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü olmamakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle biyolojik materyalde MDA ölçülmesi lipid peroksid seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır. Bu bileşik reaktif bir aldehittir ve hücrelerde toksik strese neden olan birçok reaktif elektrofil türleri oluşturabilir (72). Böylece doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur. Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan lipit hidroperoksitleri ve aldehitler,

tiyobarbitürik asit ile reaksiyon gösteren bileşikler (TBARS) olarak adlandırılır ve MDA eşdeğerleri olarak spektrofotometrik ve florometrik metotlarla dokuda veya vücut sıvılarında ölçülebilirler (73).

2.4.3 Protein Oksidasyonu ve AOPP

Serbest radikaller proteinleri doğrudan etkilerken proteinlerin etkilenme derecesi amino asit içeriklerine göre değişir. Doymamış bağ ve sülfür içeren moleküller serbest radikaller ile daha yüksek reaktiviteye sahip olduğundan triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi amino asitler içeren proteinler serbest radikallerle daha kolay reaksiyona girer (74). Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur.

Protein oksidasyonuna yol açan ana mekanizmanın polipeptid omurgasındaki çeşitli amino asitlerin α -karbon atomlarından OH. (hidroksil) radikalinin etkisiyle hidrojen atomunun çıkarılması sonucunda başladığını saptamışlardır.

Protein oksidasyonunun biyokimyasal sonuçları enzim aktivitesindeki azalma, protein fonksiyonlarının kaybı, proteaz inhibitör aktivitenin kaybı, protein agregasyonu, proteolize artmış/azalmış yatkınlık, reseptör aracılı endositozun bozulması, gen transkripsiyonundaki değişimler, immünojen aktivitedeki artış olarak sıralanabilir.

İlk kez Witko-Sarsat ve ark. tarafından üremik hastaların plazmasında tanımlanan proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri (AOPP), protein oksidasyonunun son çapraz bağlanma ürünleri olarak kabul edilmekte ve bir oksidatif stres parametresi olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir (22).

Nötrofiller ve monositlerin primer lizozomal granüllerinde Fe-hem içeren miyeloperoksidaz enzimi bulunur. Çeşitli uyarıcıların etkisiyle fagositler miyeloperoksidaz içeren granüllerini ekstrasellüler aralıktaki fagositik vakuol içine boşaltırlar. Miyeloperoksidaz, hidrojen peroksit (H_2O_2) varlığında klorür oksidasyonunu katalizleyerek hipoklorik asit (HOCl) oluşturur. Bu bileşikler güçlü oksidanlardır, biyolojik olarak önemli

moleküllerle reaksiyona girerek mikroorganizmayı etkileyen toksik ajanlar meydana getirirler (75).

Hipoklorik asit (HClO) nispeten kısa bir yarı ömre sahip olduğundan, özel HClO ürünleri, aktiveleştirilmiş nötrofiller ve monositlerin biyobelirteçlerini sağlayabilir. Bu ürünlerden olan AOPP, fagosit aracılı oksidatif hasarı izlemek için önemli bir belirteç olabilir. Plazma proteinlerinden, özellikle albümin, fibrinojen ve lipoproteinlerden türetilen AOPP, ditirosin içeren çapraz bağlı ürünler olarak tanımlanır ve protein modifikasyonlarının derecesini tahmin etmek için güvenilir belirteçler olarak kabul edilir (22). Ayrıca, AOPP ile ileri glikasyon son ürünleri (AGE) -proteinleri arasındaki yapısal benzerlik nedeniyle, her ikisinin de benzer biyolojik etkiler gösterdiği ve benzer klinik sonuçlara yol açan biyolojik sistemlerde biriktiği gösterilmiştir (8). Bu yüzden DM patogenezinde rol alan oksidatif strese katkı yapan parametrelerden biri olarak sayılabilir.

Aktif nötrofiller, monositler psöriazis patogenezinde önemli bir rol oynayabilir ve nötrofil, monosit kaynaklı oksidanlar, özellikle protein oksidasyonu ile oksidatif strese yol açabilir.

2.4.4 Antioksidanlar

ROS'un hücre bileşenlerine yapacağı hasarı engellemek için antioksidan sistemler veya kısaca antioksidanlar olarak bilinen savunma mekanizmaları vardır. Endojen (antioksidan enzimler vb.) ve Ekzojen (vitaminler vb.) olmak üzere iki grupta sınıflandırılır.

2.4.4.1 Endojen Antioksidanlar

Endojen antioksidanlar, enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar.

Enzim olan endojen antioksidanlar şunlardır:

- 1) Süperoksit dismutaz (SOD)
- 2) Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)
- 3) Glutasyon S-Transferazlar (GST)
- 4) Katalaz (CAT)
- 5) Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi

6) Hidroperoksidaz.

Enzim olmayan endojen antioksidanlar şunlardır:

- 1) Melatonin
- 2) Seruloplazmin
- 3) Transferrin
- 4) Miyoglobin
- 5) Hemoglobin
- 6) Ferritin
- 7) Bilirubin
- 8) Glutatyon
- 9) Sistein
- 10) Metiyonin
- 11) Ürat
- 12) Laktoferrin
- 13) Albümin.

2.4.4.2 Eksojen antioksidanlar

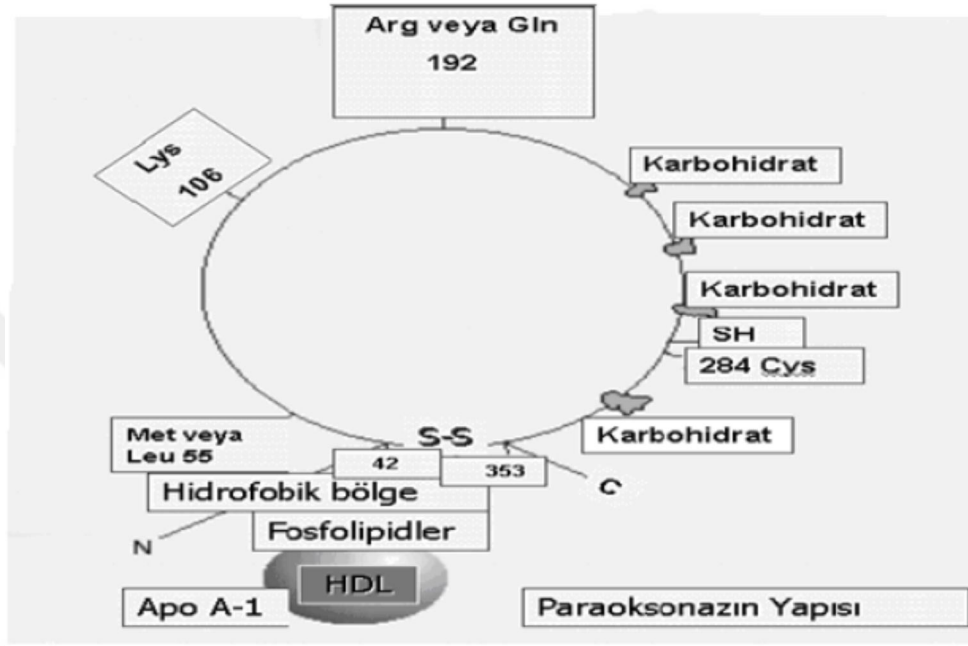
Eksojen antioksidanlar, vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olmak üzere sınıflandırılabilirler (76).

2.4.4.3 Ferrik İndirgeyici Antioksidan Güç (FRAP)

Kullanılan antioksidan tayin yöntemlerinden biride ferrik redüktan antioksidan güç (FRAP) yöntemidir. FRAP yöntemi, serumda bulunan antioksidan bileşenlerin indirgen güçlerinin veya kapasitelerinin ölçümü prensibine dayalı bir antioksidan kapasite belirleme yöntemidir (9). Enzimatik olmayan antioksidanlar indirgeyici olarak tarif edilebilir ve oksidanların indirgeyiciler tarafından etkisizleştirilmesi, bir reaktif türün diğerinin oksidasyonu pahasına azaltıldığı redoks reaksiyonları olarak tanımlanabilir. Bu bağlamda, antioksidan güç benzer şekilde indirgeme kabiliyeti olarak ifade edilebilir (9).

2.4.4.4 Paraoksonaz (PON)

Paraoksonaz (PON), hem arilesteraz hem de paraoksonaz (arildialkil fosfataz; organofosfat hidrolaz; paraokson hidrolaz; aktivitesine sahip bir ester hidrolazdır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3: İnsan Serum Paraoksonaz Enzimi Yapısı (170)

PON'un fizyolojik substrat(lar)'ı henüz tanımlanmamıştır; fakat insektisit ve sinir gazı yapımında yaygın olarak kullanılan organofosfat bileşiklerinin hidrolizini katalizlemekte ve bu nedenle in vivo ksenobiyotik metabolizması ve toksikolojik çalışmalar için büyük önem taşımanın yanında antioksidan etkileri nedeniyle dikkat çekmişlerdir (77).

PON1 KC de sentezlenir hücre membranının dış yüzeyinde bulunur ve lipoproteinler vasıtasıyla HDL ye geçer (78).

Son yıllarda, HDL kompleksinin, gram negatif enfeksiyonlar sırasında gelişen endotoksemiye karşı savunmada rol oynadığı; bakteriyel lipoprotein polisakkarid ile makrofaj spesifik protein CD14 arasındaki etkileşimin, HDL tarafından henüz bilinmeyen bir mekanizmayla önlediği düşünülmektedir. PON1'in sitokinlerin salınımının önlenmesinde rolü olabileceğide öngörülmektedir (79).

Oksidatif stres altında lipid peroksidasyonu sadece LDL'de değil; HDL'deki lipidlerde de meydana gelmektedir. PON1'in hem LDL'yi, hem de HDL'yi oksidasyondan korur (80).

HDL-PON1, uzun zincirli okside fosfolipidleri hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir. HDL'nin LDL oksidasyonu üzerine koruyucu etkisinin öncelikle PON'dan kaynaklandığı düşünülmektedir. PON1'in, Cu²⁺'nin indüklediği lipoprotein oksidasyonunu in vitro olarak inhibe ettiği ve nonkompetitif PON1 inhibitörlerinin serbest radikal oluşumunu ve Cu²⁺'nin indüklediği HDL oksidasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, PON1'in makrofajlardan kolesterol çıkışını artırdığı da bildirilmiştir (80).

2.4.5 Oksidatif Stresin Psöriazis ve Tip 2 DM İlişkisi

Oksidatif stres ve psöriazis arasındaki ilişki detaylandırıldığında keratinosit, fibroblast ve endotel hücrelerinde artan serbest radikaller nötrofil kemotaksisinden ve biriken nötrofillerden süperoksit üretiminden sorumludur. Serbest radikaller direkt veya dolaylı olarak endojen detoksifikasyon mekanizmalarını aktive ederler. Artan sitokinler süperoksit dismutaz (SOD) ekspresyonunu artırır. Normal koşullarda koruyucu olmasına rağmen, oksidatif stresin uzun süre yüksek seyretmesi uygunsuz miktarda serbest radikal üretilmesine neden olur. Ayrıca serbest radikal oluşumunu önleyen fibroblast protein kinaz A aktivitesinin psöriaziste azalması, hücre büyümesi ve bölünmesinde inhibitör rolü olan intrasellüler cAMP'nin azalmasına neden olarak keratinositlerde proliferasyon ve andiferansiasyona neden olur. Serbest radikallerin çektiği tetik sonrası proinflamatuvar sitokinler ve keratinositlerin sayısında artış olur (81).

Oksidatif stresin eritrosit homeostazı ve sağkalımı üzerinde derin bir etkisi vardır (60). Buna göre, düşük serum antioksidan konsantrasyonları RDW ile ters ilişkilidir (82). Bu nedenle, oksidatif stres, muhtemelen artan kırmızı hücre devri yoluyla RDW'de artışa yol açabilen, böylece anizositoz ve hastalıklar arasındaki ilişkiye katkıda bulunabilecek bir biyolojik mekanizmaya neden olabilir.

Diabetes mellitus, hiperglisemi ile karakterize edilen ve artan serbest radikal aktivite ile ilişkili metabolik bir hastalıktır. Serbest radikal üretim mekanizmaları, glikoz otoksidasyonu, protein glikasyonu, gelişmiş glikatlı

son ürün oluşumu ve poliöl yolunun aktivasyonunu içerir ve sonuçta çeşitli dokularda oksidatif strese neden olur (83). Endojen antioksidan sistemlerden uygun dengeleyici mekanizmaların bulunmaması redoks dengesizliğine neden olur ve strese duyarlı hücre içi sinyal yollarının aktivasyonuna yol açar (84). Bu nedenle, oksidatif stres diyabet patogeneğinde rol oynayabilir. Reaktif oksijen türlerinin artan üretimi proteinlere, lipitlere ve DNA'ya zarar verebilir. Ek olarak, gen ekspresyonunu düzenleyen strese duyarlı sinyal yollarının aktivasyonu da hücrel hasara yol açabilir (85).

Diyabetes mellitusun bazı komplikasyonları, serbest radikal kaynaklı lipit peroksidasyonunun artmış aktivitesi ve lipit peroksidasyon ürünlerinin birikimi ile ilişkilidir (86). Lipid peroksidasyonu, kontrolsüz, kendi kendini geliştiren süreci membranların, lipitlerin ve diğer hücre bileşenlerinin bozulmasına neden olduğu için potansiyel olarak zararlı olan serbest radikalle ilgili bir süreçtir. Diyabetes mellitus patogeneğinde önemli bir rol oynayan oksidatif strese katılır (87). Lipid peroksidasyonunu kontrol etmek için, reaktif oksijen türlerinin nötralizasyonunda önemli rol oynayan antioksidan enzimlerden oluşan bir savunma sistemi vardır. Anormal derecede yüksek lipid peroksidasyonu ve antioksidan savunma mekanizmalarının eş zamanlı azalması, hücrel organellerin hasar görmesine ve oksidatif strese yol açabilir. Tip 2 DM patogeneğinde böyle bir durum söz konusudur.

2.5 PSÖRIAZİS

2.5.1 Tanımı

Psoriasis etyolojisi net olarak bilinmeyen keskin sınırlı, eritemli, sedefi beyaz skuamlarla karakterize bir dermatozdur. Ortalama görülme sıklığı %2 olan psoriasis, immün aracılı mekanizmalarla gelişen, fiziksel olduğu kadar psikolojik problemlere de yol açan, kompleks, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (10).

Skuamaların renginden dolayı halk arasında “Sedef Hastalığı” olarak bilinmektedir. Hastalık sıklıkla saçlı deri, diz, dirsek, sakral bölge ve

eklemlerin ekstensör yüzlerinde simetrik olarak yerleşen lezyonlar görülmektedir (88).

2.5.2 Tarihçe

Psöriazis bilinen en eski deri hastalıklarından biri olmasına rağmen Lepra ile ayrımı uzun bir süre yapılamamıştır. Hipokrat (M.Ö. 416-377) bu hastalığa benzer tablolar için “psora” terimini kullanmıştır. 18. yüzyılın sonlarında İngiliz dermatolog Robert Willan lezyonların spesifik özelliklerine (daima düzensiz, satıhtan kabarık değil ve iltihaplı olmayan yamalar) göre orijinal açıklamalar yaparak Lepra ile ayrımını yapmıştır. Ayrıca, Willan’ın gözlemleri, cilt lezyonlarının doğru tanımlarına dayanarak cilt hastalığını sınıflandırmanın ve teşhis etmenin yeni bir yolunu başlatmıştır (89). Ferdinand von Hebra 1841’de hastalığın tek bir durum olduğunu ayrıntılarıyla ortaya koymuş ve günümüzde tanımlandığı şekliyle ilk kez tarifleyerek hastalığa “Psöriazis” adını veren ilk kişi olmuştur (90).

2.5.3 Epidemiyoloji

Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların %6-8’ni psöriazisli hastalardan oluşmaktadır. Dünyanın her yerinde görülebilen bu hastalığın sıklığı, etnik, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Psöriazis prevalansı epidemiyolojik çalışmalarda %0.2 ile %4.8 arasında, ortalama %2 oranında bildirilmektedir. En yüksek prevalans Norveç’tedir (91). Ülkemizde prevalans %1.3’tür. Hastalığın prevalansı İngiltere’de %1.5- 1.6, Amerika Birleşik Devletleri’nde %0.5-2.5 ve Çin’de %0.2’dir. Nerdeyse tüm ırklarda tanımlanan hastalık zencilerde, Asyalılarda ve sarıırkta nadirken, eskimolarda neredeyse hiç görülmemektedir (92). Psöriazis her iki cinste eşit sıklıkta görülür ancak kadınlarda genellikle daha erken yaşta başlar. Psöriazis her yaşta görülebilir. Psöriazisin ilk belirtileri, hastaların %70’inde 40 yaşından önce ve sıklıkla da 20-30 yaş arasında başlamaktadır. Bazı çalışmalarda ise hastalığın başlama yaşının 20-30 ve 50-60 yaşlarda artış yaptığı bulunmuştur (93).

2.5.4 Etyoloji

Etyolojisi konusunda bugüne kadar en çok çalışılan hastalıklardan biri olmasına rağmen hala tam açıklık kazanmamıştır. Hastalığın oluşumunda

kalıtsal bir yatkınlık olduğu ve yaşam süresi içinde herhangi bir zamanda travma, enfeksiyon, ilaç, stres gibi tetikleyici faktörlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir (94).

Popülasyon çalışmaları, ailesel çalışmalar ve soyağacı analizlerinde psöriazisde poligenik ve multifaktöryel bir kalıtımın bulunduğunu düşündüren bulgular saptanmıştır. Popülasyon çalışmalarına göre aile öyküsü olmayan bir çocukta psöriazis gelişme riski %1-2 iken, bir ebeveyninde psöriazis varsa %10, her iki ebeveyninde psöriazis varsa %50 olmaktadır (93).

Bazı geniş kapsamlı çalışmalarda ebeveynlerden geçişte özellikle babada hastalık varsa hastalığın daha yüksek oranda çocukta da ortaya çıkabileceği bulunmuştur (95).

Psöriazisle ilişkili birçok genom psöriazis duyarlılık lokusu (PSORS1-9) tespit edilmiştir. Hastalığın oluşumundan sorumlu olabilecek genetik lokuslar farklı kromozomlar üzerinde bulunmaktadır. Bu lokusların bazıları inflamasyon ve immünite ile ilişkili olup, birçok inflamatuvar hastalığın şiddetini belirlerken, diğerleri yalnızca psöriazise özgüdür (96). Bunlardan PSORS1 lokusunun psöriazis riskini belirleyen en önemli genetik lokus olduğu kabul edilmekte ve 6p21.3 kromozomu üzerinde bulunmaktadır. Hastalığa genetik katkısının %30-50 civarında olduğu tahmin edilmektedir (97).

Bazı Genom taramaları, psöriazis riskinin göstergesi olarak interlökin-23 reseptörünü (IL23R) kodlayan gende ve interlökin-12B (IL12B) (p40) geninin untranslate bölgesinde varyantlar belirlemiştir. IL23R varyantları ankilozan spondilit ve psoriatik artrit ile ilişkilidir (98). Bir başka gen olan CDKAL1'in, psöriazis hastalığı, Crohn hastalığı ve tip 2 diabetes mellitus ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Crohn hastalığı ve tip 2 DM'si olan orta-şiddetli psöriazis hastalarında kardiyovasküler hastalık sıklığının artması ilginç bir veri olarak elde edilmiştir (99).

Gen varyantlarının kapsamlı analizine ek olarak, psöriazis spesifik transkriptomun tam genom analizi, hastalıkla ilgili hücreler ve yollar hakkında önemli bilgiler sağlamıştır. Psoriatik lezyonlardaki genomik işaretler, anahtar hücreler olarak dendritik hücrelere ve T hücrelerine ve

anahtar sitokinler olarak da tip I interferonlar, interferon-gama ve tümör nekrozis faktör α (TNF- α)'ya işaret eder. Bu bulgulardan elde edilen genetik mesaj; bağışıklık sisteminin hücrelerinin ve aracılarının psöriazis hastalığının ortaya çıkması ve devamında anahtar rollere sahip olduğunu bildirmektedir (100).

2.5.5 Patogenez

Psöriazis, patogenezi üzerinde en çok çalışılan hastalıklardan biri olmasına rağmen henüz tam açıklık kazanmamıştır. Psöriazis enfeksiyon, ilaçlar, antijenik uyarı, fiziksel ya da duygusal stres gibi çeşitli çevresel faktörler ile tetiklenebilir. Psöriazis, esas olarak antijen sunan hücrelerden, nötrofilik granülositlerden, keratinositlerden, vasküler endotel hücrelerinden ve kutanöz sinir sisteminden karmaşık ilişkileri olan dendritik hücre ve T-hücre aracılı bir hastalıktır. Psöriazis patogenezindeki olaylar zinciri üç basamakta incelenebilir; immün sistem aktivasyonu, keratinosit hiperproliferasyonu ve vasküler/endotelyal aktivasyon.

İmmün sistem aktivasyonu; doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık ile TNF α 'nın merkezi rolü arasındaki karşılıklı etkileşim, interlökin-23 / T yardımcı hücre 17 (Th17) eksenine, immün reaksiyonların derideki diğer hücreler üzerindeki etkisi süreçlerini takip eder.

Makrofajlara, dendritik hücrelere, T hücrelerine ve bağışıklık sisteminin diğer hücrelerine bağlı olan deri hücrelerinin karmaşık etkileşimi, psoriatik derideki patolojik değişiklikleri düzenleyen birçok sitokin ve kemokin içerir. Th1 ve Th17 hücrelerinin farklılaşması, dendritik hücreler tarafından IL-23 ile uyarılır. Adaptif (T hücreleri) ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminin (makrofajlar, mast hücreleri, granülositler) patojenik hücreleri, hem dermis (örneğin endotel hücreleri) hem de epidermiste (keratinositler) psoriatik karakteristik özelliklerini indükleyen ve sürdüren birkaç aracı üretir. Tüm bu hücreler, mediatörleri aracılığıyla inflamatuvar cevabı kolaylaştırır (65).

Çevresel ve genetik faktörler arasındaki etkileşim hastalığa neden olan olaylar için ortam hazırlar. Fiziksel travma veya bakteri ürünleri gibi ilk tetikleyiciler, katalisidin komplekslerinin oluşumunu, plazmasitoid dendritik hücrelerin aktivasyonunu ve interferon- α 'nın salgılanmasını içeren bir olaylar dizisini başlatır. Aktive edilmiş miyeloid dendritik

hücreler, lenf düğümlerine göç eder ve saf T hücrelerinin, tip 17 yardımcı T hücreleri (Th17) veya tip 17 sitotoksik T hücreleri (Tc17) ve tip 1 yardımcı T hücreleri (Th1) veya tip 1 sitotoksik T hücresi (Tc1) gibi efektör hücrelere farklılaşmasını sağlar. Efektör hücreler, selektin ve integrin reseptör-ligand etkileşimleri varlığında deri kılcal damarlarında dolaşır ve yavaşlar. İmmün hücreler kemokin reseptörlerini (CCR6, CCR4 ve CXCR3) ifade eder ve kemokin gradyanları boyunca deri dokusuna göç eder.

Hastalığın sürdürülmesi esnasındaki anahtar basamaklar, varsayılan otoantijenlerin T hücrelerine sunulması ve dermal dendritik hücreler tarafından interlökin-23 salınması, dendritik hücreler tarafından TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve nitrik oksit salınımı, Th17 ve Tc17 hücreleri tarafından interleukin-17A, interleukin-17F ve interleukin-22 ve Th1 ve Tc1 tarafından interferon- γ ve TNF- α salınımıdır (101). Bu mediatörler keratinositler üzerine etkilidir, keratinositlerin aktivasyonuna, proliferasyonuna ve antimikrobiyal peptitleri, kemokinleri ve S100 proteinleri (örn: S100A7-9) üretmesine sebep olur. Dendritik hücreler ve T hücreleri, makrofajlar tarafından üretilen CCL19 gibi kemokinlerin varlığında kan damarları etrafındaki perivasküler kümeleri ve lenfoid benzeri yapıları oluşturur. Anahtar kontrol noktası, T hücrelerinin dermisten epidermise geçişidir; Bu göç, T hücreleri üzerindeki $\alpha 1\beta 1$ integrin'in (çok geç antijen 1 [VLA-1]) ve bazal membrandaki kollajen IV ile etkileşimi yoluyla kontrol edilir. Doğal öldürücü T (NK) hücreleri de dahil olmak üzere konvansiyonel olmayan T hücreleri, hastalık sürecine katkıda bulunur. Keratinositleri, fibroblastları ve endotel hücrelerini içeren geri bildirim döngüleri, endotel hücre aktivasyonu ve hücre dışı matrisin çoğalması ve birikmesi ile doku yeniden düzenlenmesine katkıda bulunur. Epidermisteki nötrofiller, interlökin-8 (CXCL8) ve CXCL1 de dahil olmak üzere kemokinler tarafından çağırılmıştır. Ayrıca, EGF, keratinosit büyüme faktörü tip 1 ve 2 (KGF-1/2) ve transforme büyüme faktörü (TGF- β) de psöriatik plak oluşumuna katkıda bulunur (102).

Dendritik hücreler, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık arasındaki köprüyü sağlayan bağışıklık sisteminin önemli nöbetçileridir. Miyeloid dermal dendritik hücreler psöriatik lezyonlarda artar ve T hücrelerinin

otoproliferasyonunu indükler, ayrıca tip Th1 sitokinlerinin üretilmesini sağlar (103).

Psöriaziste interlökin-23 / Th17 eksenini ile ilişki her geçen gün daha önemli hale gelmektedir. Th17 hücreleri, psöriaziste ve diğer inflammatuar hastalıklarda baskın bir rol oynayan klasik Th17 hücrelerinden farklı olan, interlökin 17 ekspres eden bir T lenfosit alt kümesidir. Bu T hücrelerinin genişlemesi ve hayatta kalması, Th17 hücrelerinin farklılaşmasını indükleyen miyeloid hücre tarafından üretilen interlökin 23'e bağlıdır (104). Aktive edildiğinde Th17 hücreleri, keratinosit proliferasyonunu ve psöriazisin diğer özelliklerini indükleyen interlökin 17A, 17F ve 22 gibi birkaç sitokini üretir. Psoriatik deride interlökin 17, CD4 + T hücreleri, epidermal CD8 + T hücreleri, nötrofiller, mast hücreleri ve makrofajlar tarafından üretilir (105).

Psöriaziste derinin karakteristik özelliklerinden biri hiperproliferasyondur. Proliferatif fazda olan hücre miktarı çok yükselmiştir. Normal bir derideki germinatif tabakada hücrelerin %60-70'i büyüme fazındayken, psöriazisli deride bu durum %100 artmıştır. Psöriaziste epidermiste kök hücre oranının yüksek olması, bölünen hücrelerin hücre siklus sayılarının artması ve hücrelerin apoptoza normal deri keratinositlerini kıyasla daha dirençli olmaları ve apoptozun azalmasının sonucu olarak derideki hiperplastik ve hiperkeratotik görünüm ortaya çıkmaktadır (49).

PI3K / AKT sinyal iletim yolu, temel olarak hücre metabolizması, protein sentezi, apoptozun hücre sağkalımı / inhibisyonu ve hücre döngüsü ilerlemesi, hücre çoğalması, büyümesi ve anjiyogenez gibi çeşitli önemli fizyolojik hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemlidir. PI3K / AKT ve rapamisininin hedefi (mTOR) sinyalleri, özellikle keratinosit farklılaşması, epidermal tabakalaşma ve morfogenezinin düzenlenmesinde, immün hücre sinyallerinin temel hedefidir. PI3K aktivasyonu, 3-hidroksil grubu üzerindeki fosfatidilinositol'in PI 3'e fosforilasyonunu tetikler, daha sonra AKT kinazını aktive eder ve mTOR'u aktive eder, böylece keratinosit hiperproliferasyonunu teşvik eder ve psöriaziste gözlemlendiği gibi farklılaşmayı inhibe eder (106). mTOR yolağının psöriazis hastalığındaki rolü için öngörülen mekanizma, bu inflammatuar hastalığındaki düzensiz sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin mTOR sinyal sistemini aktive ettiği ve aktive olmuş

mTOR kinaz sisteminin, psoriatik hastalık sürecinin inflamatuvar ve proliferatif basamakları için anahtar bir düzenleyici olabileceğidir. PI3K / AKT sinyalleme sisteminin aynı zamanda bir FOXO transkripsiyon faktörünü fosforile ve inhibe ederek keratinosit proliferasyonunu desteklediğini de gösteren çalışmalar vardır (107, 108). Ayrıca, IL-22'nin PI3K / Akt / mTOR sinyal yolunu aktive ederek keratinositlerin çoğalmasını tetiklediği bilinmektedir (109).

Epidermal keratinositlerin proliferasyonu ve sitokin üretimi; TNF α yolu ve interlökin-23 / Th17 eksen yolu tarafından etkilenir. Ayrıca, keratinositler tarafından salgılanan antimikrobiyal peptitler, sitokinler ve kemokinler, immün sistem hücreleri için kemoatraktanlar olarak görev yapar (110). Bu nedenle, immün sisteminin hücreleri ile psöriazis hastalığında kalıcı/yerleşik epitel hücreleri arasında pozitif bir feedback döngü vardır (111).

Vasküler endotel hücreler de psoriatik hastalıkla yakından ilişkilidir, epidermal hiperplazi gibi psöriazisin özelliklerine katkıda bulunur, çünkü bu inflamatuvar ortam bir dizi pro-anjiyojenik faktörün indüklenmesine ve aktivasyonuna sebep olmaktadır (112). Psöriazisin şiddetli ve erken başlangıçlı formları vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF)'yi kodlayan genlerde tek bir nükleotid polimorfizmi ile ilişkili olabilir. Ayrıca, psoriatik derideki TNF α tarafından yönetilen pro-inflamatuvar ortam psoriatik deride dolaşımdaki lökositlerin alımını kolaylaştıran endotel adezyon moleküllerini salınımını uyarır (113).

Bir hastalık olarak psöriazis sadece deriyi ilgilendiren bir hastalık olmadığı, Crohn hastalığı ve diabetes mellitus gibi diğer kronik inflamatuvar hastalıklarla paylaşılan önemli sistemik belirtilere sahip olduğu konusunda artan bir farkındalık vardır. Ayrıca eşlik eden komorbiditeler arasında metabolik sendrom, depresyon ve kanser yer almaktadır.

İmmün sistem hücrelerinin ve sinir lifleri gibi diğer hücre tiplerinin de pozitif feedback döngü ile psoriatik patofizyolojik anormalliklere katkıda bulunma olasılığı yüksektir (114). Psöriazis artık sadece cildi etkileyen bir hastalık olarak düşünülmez, sistemik inflammatuar bir bozukluk olarak görülür. Psöriazis, muhtemelen bulaşıcı ajan veya antijenlerin yokluğunda

kronik enflamasyonla karakterize otoimmün ile ilişkili hastalıkların spektrumuna en iyi bilinen olarak yerleştirilmiştir (115).

2.5.6 Klinik Skorlama

Psoriasis alan şiddet indeksi (PASI), psoriasis şiddetini ölçmek için en sık kullanılan klinik skorlama şeklidir.

PASI baş (b), gövde (g), üst (u) ve alt (a) ekstremiteler olmak üzere vücudun dört farklı bölgesindeki lezyonlarda eritem (E), indurasyon (I), deskuamasyon (D) ve yaygınlık (A) derecesinin belirlenmesi ile hesaplanır. PASI hesaplanırken aşağıdaki formülden yararlanır. PASI: $[(0.1 \times (E_b + I_b + D_b) A_b) + (0.2 \times (E_u + I_u + D_u) A_u) + (0.3 \times (E_g + I_g + D_g) A_g) + (0.4 \times (E_a + I_a + D_a) A_a)]$ Lezyonların yaygınlığı (A) % 10 un altında ise 1, % 10-29 ise 2, % 30-49 ise 3, % 50-69 ise 4, % 70-89 ise 5, % 90-100 ise 6 olarak belirlenir. Eritem (E), indurasyon (I) ve deskuamasyon (D) için verilecek değerler semptom yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, şiddetli ise 3, çok şiddetli ise 4 olarak belirlenir (116).

2.6 DİYABETES MELLİTUS

2.6.1 Tanımı

Diabetes mellitus; insülin sekresyonu ve/veya insülin etkisinin veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan insülinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan metabolik bir hastalıktır. Diyabetteki kronik hiperglisemi özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları gibi bazı organlarda uzun dönemde hasar, disfonksiyon ve yetmezliğe neden olur.

Hiperglisemide poliüri, polidipsi, polifaji ve bulanık görme gibi semptomlar görülür. Bunun yanı sıra, büyüme ve gelişme geriliği, enfeksiyonlara yatkınlıkta kronik hiperglisemi ile birlikte görülebilir. Ayrıca, kontrolsüz DM akut olarak, ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar durum gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilir (117).

2.6.2 Epidemiyoloji

Diyabetin, hem kişi hem de toplum için önemli bir sağlık problemi olması ve hızla artan küresel sıklığı için tüm tıp dünyasını düşündürmektedir. Tip 2 DM, gelişmiş ülkelerde, tüm diyabet nüfusunun %85- 95'ini oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise daha da yüksek oranlardadır. Diyabetin epidemik doğası, bu konuda toplumsal farkındalık az olmaya devam ettikçe, tüm dünyada artan sayıda insanları etkilemeye devam edecektir.

Tüm dünyada DM prevalansı hızla artış göstermektedir. Diyabet prevalansı 1980 lerde 18 yaş üzeri erişkinlerde %4,7 iken 2014 yılında %8,5'a yükselmiştir (118). Dünya genelinde 2017 yılında 20-79 yaş aralığında toplam 424,9 milyon bireyin diyabet hastası olduğu ve bu sayının 2045 yılında 628,6 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. DM prevalansı, 2017 verilerine göre kadınlarda (20-79 yaş) erkeklere göre daha düşük tespit edilmiştir. Dünyada, 2017 yılında DM'nin en yoğun görüldüğü ilk üç ülke Çin, Hindistan ve ABD iken, Türkiye ilk on ülke arasında yer almamaktadır. Ancak, 2045 yılında Türkiye'de DM'li birey sayısının 11,2 milyona ulaşacağı ve maalesef ilk on ülke arasında yer alacağı öngörülmektedir (119). Ülkemizde 1997-1998 yılları arasında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) çalışmasına göre DM prevalansı %7,2, BGT prevalansı ise %6,7 olarak bulunmuştur (120). Daha sonra 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında DM prevalansı %13,7 bulunmuştur (121). Ayrıca BAG, BGT ve kombine prediyabet prevalansı sırasıyla; %14,7, %7,9 ve %8,2 olarak tespit edilmiştir. DM, 2012 yılında her iki cinsiyet için en önemli ölüm nedenleri arasında sekizinci sırada yer almaktadır. DM nedeniyle 2017 yılında 4 milyon bireyin öldüğü kaydedilmiştir (119). DM'li bireyler için toplam sağlık harcamaları 2017 yılı için 727 milyar dolar olarak belirtilmiş ve bu rakamın 2045 yılında yaklaşık 1000 katına ulaşacağı düşünülmektedir (119).

2.6.3 Diyabetes Mellitus'un Sınıflaması

İlk kez 1979 yılında Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) ve daha sonra da 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından diyabetin kapsamlı bir sınıflandırılması yapılmıştır. WHO' nun yaptığı sınıflama kliniksel olup aynı zamanda diyabeti terminolojik olarak insüline bağımlı (IDDM) ve insüline

bağımlı olmayan (NIDDM) olarak da adlandırmıştır. Her iki grup diyabet heterojen olduğundan WHO sınıflamasının genel uygulanabilirliği sınırlıdır. Örneğin, özellikle yetişkinlerde etyolojik, fenotipik ve klinik kriterlerin karışımına dayanarak IDDM ve NIDDM arasında açık ve tam anlamıyla birbirinden bağımsız olduklarını gösteren bir farklılık gözlenmemiştir. Buna karşı her iki sınıflama, epidemiyolojik çalışmalarda ve hastaların tedavisinde klinik araştırma ayırımı için önemli ve gerekli yönergeleri sağlamıştır.

Diabetes Mellitus aşağıdaki genel kategorilere ayrılabilir (122).

- Tip 1 DM (otoimmün hücre yıkımı nedenli mutlak insülin eksikliği)
- Tip 2 DM (arka planda insülin direncinin olduğu, ilerleyici beta hücre fonksiyon kaybı)
- Gestasyonel DM (gebelikten önce olmayan ve gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edilen diyabet)
- Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet tipleri

Tanı anında DM'nin tipini belirlemek kafa karıştırıcı olabilir. Örneğin, Gestasyonel DM tanısı konulan bir kişi doğumdan sonra da hiperglisemik olmaya devam edebilir ve aslında tip 2 DM olduğu ortaya çıkabilir. Başka bir örnekte, eksojen steroidler nedeni ile DM olan bir kişi, glukokortikoidler kesildikten sonra normoglisemik bir hale gelebilir. Bu nedenle klinisyen ve hastalar için DM'nin tipinin belirlenmesinden önce, patogenezi anlamak ve etkili bir şekilde tedavi etmek daha önemlidir (117). DM'nin etyolojik sınıflaması Tablo 2.1'de özetlenmektedir.

Tablo 2.1: Diyabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması (ADA 2013)(120)

I. Tip 1 Diyabetes Mellitus (IDDM) A- İmmünolojik B- İdiyopatik		
II. Tip 2 DMes Mellitus (NIDDM) İnsülin direnci zemininde insülin salgı bozukluğu temel nedendir.		
III. Gestasyonel Diyabetes Mellitus		
IV. Diğer Spesifik Tipler		
A- Hücre fonksiyonunda genetik bozukluk 1. Kromozom 12, HNF-1 Alfa (MODY 3) 2. Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2) 3. Kromozom 20, HNF-4 Alfa (MODY 1) 4. Mitokondriyal DNA 5. Diğerler	B- İnsülin etkisinde genetik bozukluk 1- Tip A insülin rezistansı 2- Leprechaunizm 3- Rabson-Mendenhall sendromu 4- Lipoatrofik diyabet 5- Diğerleri	C- Egzokrin pankreas hastalıkları 1- Pankreatit 2- Travma/Pankrektomi 3- Neoplazm 4- Kistik fibrozis 5- Hemakromatozis 6- Fibrokalkülöz pankreas 7- Diğerleri
D- Endokrinopati 1- Akromegali 2- Cushing sendromu 3- Glukagonoma 4- Feokromasitoma 5- Hipertiroidizm 6- Somatostatinoma 7- Aldesteronoma 8- Diğerleri	E- İlaç yada kimyasallara bağlı 1- Vacor 2- Pentadimin 3- Nikotinik asit 4- Glukokortikoidler 5- Tiroid hormonu 6- Diyazoksit 7- Beta-adrenerjik agonistler 8- Tiazidler 9- Dilantin 10- Alfa-interferon 11- Diğerleri	F- Enfeksiyonlar 1- Konjenital Rubella 2- Sitomegalovirüs 3- Diğerleri
G-İmmün diyabetin bilinmeyen formları 1-Stiff-mann sendromu 2-Anti-insülin antikoru 3- Diğerleri	H- Diyabetle bazen birlikteliği olan genetik sendromlar 1- Down Sendromu 2- Klinefelter Sendromu 3- Turner Sendromu 4- Wolfram Sendromu 5- Friedreich Ataksisi 6- Huntington Koresi 7- Laurence-Moon-Biedl Sendromu 8- Miyotonik Distrofi 9- Porfiria 10- Prader-Willi Sendromu 11- Diğerleri	

2.6.4 Diyabetes Mellitus Tanısı

Diyabet tanısı; açlık plazma glukozu (APG), 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat plazma glukoz değeri veya glikozile HbA1c'ye göre konulabilir (123). APG ve HbA1c ile kıyaslandığında 2. saat plazma glukozu (PG) değeri ile daha fazla kişiye prediyabet ve diyabet tanısı konulmaktadır (124). HbA1c'nin tanı testi olarak kullanılabilmesi için ölçüm yöntemlerinin National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen

yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) yöntemine göre kalibre edilmesi gerekmektedir.

American Diabetes Association tanı kriterleri, en az 8 saatlik açlık sonrası ölçülen APG ≥ 126 mg/dL, OGTT2. saat PG ≥ 200 mg/dL, HbA1c \geq %6,5 (48 mmol/mol) ve hipergliseminin klasik semptomları olan hastalarda random PG değerinin ≥ 200 mg/dL olmasını DM olarak tanımlamaktadır (Tablo 2.2) (122).

Tablo 2.2: Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri (125).

Açlık (≥ 8 saat açlık) plazma glukozu ≥ 126 mg/dL
Oral glukoz tolerans testi (75 g glukoz) 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dL
Standardize metotla (HPLC) ölçülen HbA1c \geq %6,5 (48 mmol/mol)
Diyabet semptomları varlığında random plazma glukozu ≥ 200 mg/dL

2.6.5 Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 DM erişkin toplumda en yaygın görülen metabolizma hastalığıdır. Tip 2 DM; azalmış insülin sekresyonu, insülin direnci veya her ikisinin birlikteliği sonucu, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklar ile seyreden bir hastalıktır (11). Artan obezite, fiziksel inaktivite ve yüksek enerjili diyetler Tip 2 DM'li hastaların sayısında ciddi artışlara neden olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde tüm DM'li hastaların %87-91'ini Tip 2 DM'li hastalar oluşturmaktadır (119). Önceleri orta yaş ve yaşlılarda izlenen Tip 2 DM günümüzde artan bir sıklıkla çocuk ve gençlerde de görülmeye başlanmıştır (119). Kronik komplikasyonları sebebiyle ulusal Sağlık bütçeleri üzerindeki ekonomik yükü oldukça yüksektir. Diyabetli olmayan yaşlılarına kıyasla, Tip 2 DMlilerde kardiyovasküler olay riski 2-4 kat daha yüksektir, ayrıca tip 2 DMlilerin %75'inde mortalite nedeni koroner arter hastalıklarından kaynaklanmaktadır.

2.6.5.1 Tip 2 DM patofizyolojisi

Tip 2 DM, patofizyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Patofizyolojik değişiklikler; beta hücre disfonksiyonu, insülin direnci ve kronik inflamasyon olarak söylenebilir. Kas ve karaciğerde insülin direnci, ve pankreas beta hücrelerinden azalmış

insülin sekresyonu tip 2 DM gelişiminde esas patofizyolojik olaylardır (11). Artmış glukagon seviyeleri ve karaciğerde glukagona karşı artan duyarlılık, karaciğerden glukoz üretiminde artışa sebep olur (11). Adipositlerde ortaya çıkan insülin direnci, lipolizde artışa ve buna bağlı olarak plazma serbest yağ asidi seviyelerinde yükselmeye neden olur, her iki durum da kas ve karaciğerde insülin direncini arttırır, beta hücre yetmezliğine katkıda bulunur (11). İnsülin, leptin, GLP-1, amilin ve peptid YY'nin iştah baskılayıcı etkilerine karşı direnç, aynı zamanda beyinde düşük dopamin ve yükselmiş serotonin düzeyleri, kilo alımına neden olarak var olan insülin direncini şiddetlendirir (11). Tüm bu patofizyolojik mekanizmalara vasküler insülin direnci ve inflamasyon da katkıda bulunmaktadır (11).

Tip 2 DM ailesel yatkınlık gösterir ve kalıtsaldır. Tip 2 DM poligenik bir kalıtım göstermektedir. En önemli ilişki Wnt uyarı yolağında ve β hücre döngüsünde bulunan bir transkripsiyon faktörü olan TCF7L2 genini kodlayan gene komşu olan loküste bulunmuştur.

Leptin, insülin, büyüme faktörleri gibi birçok ligand, PI3K / AKT yolu üzerinde etki eder ve çeşitli fizyolojik roller oynar. İnsülin, metabolizmayı düzenlemek için PI3K / AKT yolağının ana ligandıdır, diğerleri sadece metabolizmanın küçük bir bölümünü oluşturur. Obezite ve diyabette insülin, lipid ve glukoz metabolizmasını düzenlemek için birçok yola kılavuzluk eder. Bunların arasında PI3K / AKT, insülinin ana yoludur. PI3K / AKT sinyal yolu vücutta çeşitli organlarda bulunur ve çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda önemli bir rol oynar.

Fizyolojik koşullar altında, bir yemeğin hemen ardından salgılanan insülin, PI3K / AKT sinyal yolunu aktive eder, bu da glikoz kullanımını arttırır ve karaciğerde ve kasta glukoneogenezi azaltır, vücut lipid birikimini arttırır, böylece yağ dokusunda serbest yağ asidi (FFA) sirkülasyonunu azaltır, pankreasta insülin üretimini arttırır, lipid ve glikoz metabolizması dengesi, beyindeki iştahı azaltır.

Bununla birlikte, kronik olarak aşırı kalori alımında obezite gözlenir, dolaşımdaki aşırı FFA'lar diğer dokulara sürekli olarak zarar verir; lipid birikimi doymuş hale gelir ve yağ dokusunda lipolizde bir artışa neden olarak dolaşımdaki FFA'ların daha da fazlalaştırılmasını sağlar; iskelet

kasında ektojik lipid birikimi, glukoz taşınımı ve glikojen sentezinin azalmasına neden olarak glukoz metabolizmasında dengesizliğine yol açar; dolaşımdaki aşırı FFA ayrıca beta hücre fonksiyonunu ve insülin sekresyonunu da tahrip eder; ve karaciğerde, insülin etkisi normaldir, ancak ekstra hepatik insülin sinyalinin ve lipid ektojik birikiminin engellenmesi hepatik glukoz üretiminin artmasına ve fazla insülin de novo lipogenezin artmasına neden olur. Bunların hepsi PI3K / AKT sinyalini bozup insülin direncine neden olur ve insülin direnci kısır bir döngü oluşturarak PI3K / AKT sinyalini daha da çoğaltır. Sonunda, bu kısır döngü obeziteye ve Tip 2 DM'ye yol açabilecektir (125).

Tip 2 DM daki insülin direncine bağlı oluşan hiperglisemik durum insülin sekresyonunu artırarak PI3K / AKT sinyal yolunun aktivasyonuna sebep olur. Bu durumda insülin direncini daha fazla artırır ve kısır bir döngü oluşur. Sonuçta da glukoz metabolizmasındaki bozulmaya bağlı Tip 2 DM gelişir veya semptomları şiddetlenir.

2.7 PSÖRIAZİS - TİP 2 DM İLİŞKİSİ

Psoriasis ve tip 2 DM psoriasis ve oksidatif stresin patogenezlerinde önemli rol oynadığı iki hastalıktır. Ortak genetik varyasyonları ve risk faktörlerini içeren birkaç teori öne sürülmüştür. Hem psoriaziste hem de tip 2 DM'te meydana gelen sistemik inflamasyon sonucu ortaya çıkan proinflamatuvar sitokinlere de vurgu yapılmaktadır. Şiddetli psoriasis hastalığında sistemik inflamasyon, diyabet ve kalp hastalıkları gibi komorbiditelerin gelişmesine yol açar, bu da daha sonra uygun sistemik tedavinin seçimini etkiler (126). TNF-a psoriazisin patogenezinde önemli bir rol oynamasının yanında insülin sinyallemesini bozar ve beta hücrelerinde apoptozu indükler (127).

Şaşırtıcı bir şekilde, insülinin keratinositlerin farklılaşmasında anahtar rol oynadığı öne sürülmüştür (128). Proinflamatuvar sitokin IL-1 β 'nin neden olduğu insan keratinositlerinde insülin direnci, psoriatik plaklarda görülen kontrolsüz proliferasyon ve farklılaşmanın bozulmasından sorumlu olabilir (129). IL-1'in psoriasis hastalığı patogenezinde rol aldığı uzun süredir bilinmektedir. Ayrıca kas, yağ ve karaciğer hücrelerinde insülin direncine neden olur ve bu nedenle diyabet ve psoriasis arasında

patofizyolojik bir bağlantı oluşturabilir (130). Bu olası mekanizmalar, psöriazisi olan hastalarda bulunan düşük dereceli inflamasyonun, Tip 2 DM'nin önemli bir öncüsü olan insülin direncine yol açabileceğini göstermektedir.

Her iki hastalık içinde önemli mekanizmalardan biri PI3K / AKT sinyal yolunun aşırı aktivasyonuna bağlı olarak gelişen patolojik olaylardır. Bunlar sırasıyla psöriazis te keratinositlerde apoptozun azalmasına bağlı hiperproliferasyon ve tip 2 DM de insülin duyarlılığındaki azalmaya bağlı glukoz metabolizmasının bozulmasıdır.

Her iki hastalıkta da paylaşılan gen çeşitleri vardır. Birkaç genetik PSORS tanımlanmıştır. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları sayesinde, psoriazise bağlı bir dizi tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ortaya çıkarılmıştır (131). Bu duyarlılık lokuslarında ve SNP'lerde gen mutasyonlarının işlevi ve dolayısıyla patofizyolojik sonuçları tam olarak açıklanamamakla birlikte, bunların bazılarının hem psöriaziste hem de diyabette görülen kronik enflamasyon durumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (131). Paylaşılan genetik kusurlar, pankreas beta hücrelerinin plazma glukozuna tepkisini azalttığı düşünülen CDK5 düzenleyici protein 1 benzeri 1 (CDKAL1) in alt ünitesinde mutasyon ile ilişkilidir (34).

Yukarıdaki bilgiler birlikte değerlendirildiğinde: Gas 6 / Axl yolağının; inflamatuvar patofizyolojinin stabilizasyonundaki rolünü TLR'lerin (Dendritik veya makrofaj hücrelerinde bulunan Toll-like reseptörler (TLR), patojenlere karşı hızlı inflamasyon cevabın oluşumundan sorumludurlar. Ancak bu cevabın oluşumu oldukça güçlü bir mekanizmayla yönetilmektedir. Çünkü serbest halde bulunan TLR'ler otoimmüniteye sebep olan kronik inflamatuvar çevrenin oluşumuna neden olabilmektedir ve sitokin reseptör sinyalleme moleküllerinin aktivasyonunu azaltarak yaptığı gösterilmiştir, PI3K / AKT / mTOR yolunu aktive ettiği, ardından kaspaz 3 ekspresyonunu stabilize ederek anti-apoptotik rolü üzeinden hücre canlılığı üzerine etkileri olduğu bilinmektedir, Akt ve ERK 1/2 gibi sinyal yollarını uyararak hücre proliferasyonu üzerine etkileri olduğu, glikoz metabolizması üzerine PI3K / AKT yolunun aktivasyonunu düzenleyerek etki edebileceği

düşünülmektedir. Ayrıca oksidatif strese yanıt olarak Gas 6 ya bağlı Mer fosforilasyonu gerçekleştiği ve antiapoptotik etki nedeniyle makrofaj sağkalımının arttığı gösterilmiştir. Psöriazis inflamasyon, keratinositlerde büyüme, hiperproliferasyon ve apoptoza dirençle karakterize bir hastalıktır. Tip 2 DM insülin direnci, inflamasyon ve glukoz metabolizmasının bozulması ile seyretmektedir.

RDW bir tam kan sayımı parametresi olmasına rağmen son yıllarda inflamatuvar belirteç olarak kullanılabilen bulunmuştur ayrıca kronik inflamatuvar hastalıklarda prognostik bir belirteç olabileceği de söylenmektedir. CRP inflamasyonu göstermede en hassas parametrelerden biri olarak kabul edilmiştir. Psöriazis ve T2 DM da ortamdaki proinflamatuvar sitokinler KC den CRP üretimini artırmaktadır. CRP de bu inflamatuvar ortamı çoğaltarak NF-kB yolunun aktivasyonu ile sitokinlerin salınımını artırır. Psoriasis de artmış RBC hasarı, yaşlanma ve azalmış klirens olduğu ortaya çıkmıştır. Etkin olmayan eritropoez ve artan RBC yıkımı RDW'nin daha yüksek olmasına neden olmaktadır. Diyabet ile ilgili olarak, RBC'lerin çeşitli yapısal ve fonksiyonel özellikleri hiperglisemi varlığında belirgin şekilde değişmektedir. Bunlar, büyük ölçüde hücre yüzeyi proteinlerinin artan glikozilasyonu, azalan plazma membran akışkanlığı ve RBC'lerin deforme olabileme özelliklerinin azalması gibi olaylardır ve bu nedenle RDW düzeyleri artabilir.

Oksidatif stres organizmanın ROS'ne karşı cevabının azaldığını gösterir ve lipid peroksidasyonunu değerlendiren MDA ve protein oksidasyonunu gösteren AOPP üzerinden düzeyleri tahmin edilebilir. Antioksidan sistem ROS'ne karşı savunma sistemleridir; enzimatik olmayan antioksidanların toplam indirgeme kabiliyetini gösteren FRAP ve HDL,LDL oksidasyonunu engellediği bilinen PON aktivitesi üzerinden değerlendirilebilir. Oksidatif stres ve psöriazis arasındaki ilişki detaylandırıldığında keratinosit, fibroblast ve endotel hücrelerinde artan serbest radikaller nötrofil kemotaksisinden ve biriken nötrofillerden süperoksit üretiminden sorumludur. Ayrıca serbest radikal oluşumunu önleyen mekanizmalarda bozulma keratinositlerde proliferasyon ve andiferansiasyona neden olur.

Diabetes mellitus, artan serbest radikal aktivite görülen metabolik bir hastalıktır. Serbest radikal üretim mekanizmaları, glukoz otoksidasyonu,

protein glikasyonu, gelişmiş glikatlı son ürün oluşumu ve polioll yolunun aktivasyonunu içerir ve sonuçta çeşitli dokularda oksidatif strese neden olur. Bu nedenle, oksidatif stres diyabet patogeneğinde rol oynayabilir. Serbest radikal aktivitesi nedeniyle lipit peroksidasyonu, diyabet komplikasyonlarının gelişiminde önemli bir rol oynar.

Psöriazisin tip 2 DM için bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Oksidatif stres ve inflamasyonun birçok hastalık patogeneğinde rol oynadığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu hastalıklar içinde ön planda olduğu bilinen iki hastalık olarak ve psöriazis gelmektedir. Ancak, psöriazis ve tip 2 DM'nin benzer patofizyolojik mekanizmaları paylaştığı ancak bir yandan da halen anlaşılamayan birçok ortak paydaya sahip olduğu düşünülmektedir.

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 HASTA VE KONTROL GRUPLARININ ÖZELLİKLERİ

Bu çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalara ve sağlıklı bireylere, incelemeyi anlatan bilgilendirme formu verilmiş ve imzalı onay belgesi alınmıştır. Çalışma grubumuz, TC Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniklerine başvuran ve Tip 2 DM tanısı ile üç aylık periyotlarla takip edilen hastalar, Dermatoloji polikliniğine başvuran psöriasisli hastalar, Tip 2 DM'si de olan psöriasisli hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasından oluşturuldu.

Çalışma gruplarımız;

1. Psöriasis hasta grubu (n=35)
2. Psöriasis+Tip 2 DM hasta grubu (n=33)
3. Tip 2 DM hasta grubu (n=30)
4. Kontrol grubu (n=33)

Kontrol grubu; 16 kadın,17 erkekten oluşan yaş ortalaması $42,06\pm 2,47$ olan 33 sağlıklı bireyden oluşturuldu.

Tip 2 DM hasta grubu; TC Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniklerine başvuran ve Tip 2 DM tanısı ile üç aylık periyotlarla takip edilen ve oral antidiyabetik tedavi alan 30 hastadan(17 kadın,13 erkek yaş ortalaması $52,6\pm 2,23$) oluşturuldu.

Psöriazis hasta grubu; TC Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniklerine başvuran sadece topikal tedavi alan 35 hastadan (20 kadın,15 erkek yaş ortalaması 51,26±2,14) oluşturuldu.

Psöriazis+Tip 2 DM hasta grubu; TC Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniklerine başvuran oral antidiyabetik tedavi ve psöriazis içinde sadece topikal tedavi alan 33 hastadan (18 kadın,15 erkek yaş ortalaması 55,27±2,03) oluşturuldu.

Tip 2 DM tanısı; Tip 2 DM tanısı klinik muayene ve WHO kriterleri ile konuldu.

Psöriazis tanısı; Klinik muayene ile tanı konuldu. PASI skoru ile hastalığın şiddeti belirlendi. Sadece topikal antiinflamatuvar tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Sağlıklı grubun seçimi; Herhangi bir kronik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan malignitesi olmayan gönüllüler alındı.

Çalışmaya alınmama kriterleri; Anemik, akut bir enfeksiyon geçiren, antikoagülan tedavi alan (kumadin, warfarin) ve K vitamini preparatı alan hastalar ve gönüllü olmak istemeyenler çalışma grubuna alınmamıştır.

3.2 ÖRNEK TOPLAMA VE ANALİZLENEN PARAMETRELER

Tüm hasta grupları ile kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerden 12 saatlik açlık sonrası sabah 7-9 saatleri arasında Na sitrat'lı ve düz tüp olmak üzere venöz kan örnekleri toplandı. Kanlar bekletilmeden santrifüj edildi, plazma örnekleri ve serum her bir parametre için ayrı ependorf tüplerine konuldu ve çalışılana kadar -80 °C' de saklandı. Hemolizli ve lipemik örnekler çalışılmadı.

Hasta ve Kontrol Gruplarından elde edilen plazma örneklerinde aşağıdaki parametrelerin düzeyleri belirlenmiştir.

1. Gas 6 (Growth Arrest Spesifik Protein 6)
2. AOPP (İleri Protein Oksidasyon Ürünleri)

Hasta ve Kontrol gruplarından elde edilen serum örneklerinde aşağıdaki parametrelerin düzeyleri belirlenmiştir.

1. CRP (C-Reaktif Protein)
2. MDA (Malondialdehit)
3. FRAP (Ferrik İndirgeyici Antioksidan Güç)
4. PON (paraoksonaz)

Aşağıdaki analizlerin sonuçları laboratuvar işletim sisteminden (LIS) alınmıştır.

- Tam kan sayımı
- RDW
- Nötrofil/Lenfosit
- Açlık Kan şekeri
- Total kolesterol, HDL- Kolesterol, LDL- Kolesterol, Trigliserid
- Ürik asit
- İnsülin
- %HbA1c

3.3 GEREÇLER

Cihaz ve gereçler (Marka)

Santrifüj (NÜVE NF 200)

80 °C derin dondurucu (Sanyo)

20 °C derin dondurucu (Bosch)

Ph Metre (Mettler toledo)

Vorteks karıştırıcı (Wisd Laboratory Equipment WiseMix VM)

Mikroplak okuyucu (Thermo Scientific MULTISKAN GO)

Mikroplak yıkayıcı(Thermo Scientific MULTISKAN GO)

Mikropipetler ve pipet uçları (Eppendorf)

3.4 KİMYASAL MADDELER

İnsan Gas 6 Duo Set ELISA Kiti (R&D)

Sığır serum albümin (BSA) (Fraction V, Roche)

Tween 20 (Sigma)

Fosfat tamponlu salin (PBS) (Hyclone)

EDTA (Sigma)

TBST (Tris-Tween 20 tampon)

Tetrametilbenzidin (R&D)

H₂O₂ (R&D)

İnsan Gas 6 proteinine karşı farede geliştirilmiş monoklonal antikor (R&D)

İnsan Gas 6 proteinine karşı keçiden elde edilmiş antikor (R&D)

Streptavidin-HRP (R&D)

3.5 YÖNTEMLER

3.5.1 ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) Yöntemiyle Gas 6 Protein Konsantrasyonunun Ölçümü

3.5.1.1 ELISA Yöntemi

Yukarıda anlatıldığı şekilde hazırlanan örneklerde Gas 6 proteininin konsantrasyonu “İnsan Gas 6 Duo Set ELISA” geliştirme kiti kullanılarak ölçüldü.

- İntraassay cv 7,86
- İnterassay CV 10.44±2.83 (132).

3.5.1.2 ELISA Yöntemi İçin Çözeltilerin Hazırlanması

PBS Çözeltisi

137 mM NaCl, 2,7 nM KCl, 8,1 mM Na₂HPO₄ ve 1,5 mM KH₂PO₄ bir miktar distile suyla çözüldü ve pH 7.4'e ayarlandıktan sonra distile su ile 1 L'ye tamamlandı.

Yıkama Tamponu

% 0.01 Tween 20 içeren PBS çözeltisi (PBST).

“capture” Antikor Çözeltisi

İnsana karşı farede geliştirilmiş 1 vial Gas 6 antikorunu 1 ml PBS ile seyreltilerek son konsantrasyonu 720 µg/ml olan stok çözelti elde edildi. Bu stok çözeltiden konsantrasyonu 4 µg/ml olan bir çalışma standardı hazırlandı.

Bloklama Tamponu

Bloklama tamponu olarak %5 BSA içeren PBST çözeltisi kullanıldı.

Örnek Tamponu

1 mM EDTA hazırlanarak, %1 BSA içeren PBST çözeltisinde karıştırıldı.

Ölçüm Antikoru Çözeltisi

İnsan Gas 6 proteinine karşı keçiden elde edilmiş biyotinle işaretli 1 vial Gas 6 antikorunu, 1 ml %1 BSA içeren PBS ile seyreltilerek konsantrasyonu 18 µg/ml olan stok çözelti hazırlandı. Bu stok çözeltiden konsantrasyonu 100 ng/ml olan bir çalışma standardı hazırlandı.

Standart Gas 6 Çözeltisi

1 vial rekombinant insan Gas 6 proteini, 0,5 ml seyreltme çözeltisiyle seyreltilerek son konsantrasyonu 80 ng/ml olan stok çözelti hazırlandı. Stok çözeltiden 2 kat seri dilasyonlarla bir dizi kalibratör hazırlandı. Bunlarla kalibrasyon eğrisi çizildi.

Streptavidin-HRP Çözeltisi

Vial, üzerinde belirtilen 1: 200 oranındaki çalışma konsantrasyonuna ulaşmak için %1 BSA içeren PBS ile seyreltildi ve buzdolabında saklandı.

Substrat Çözeltisi

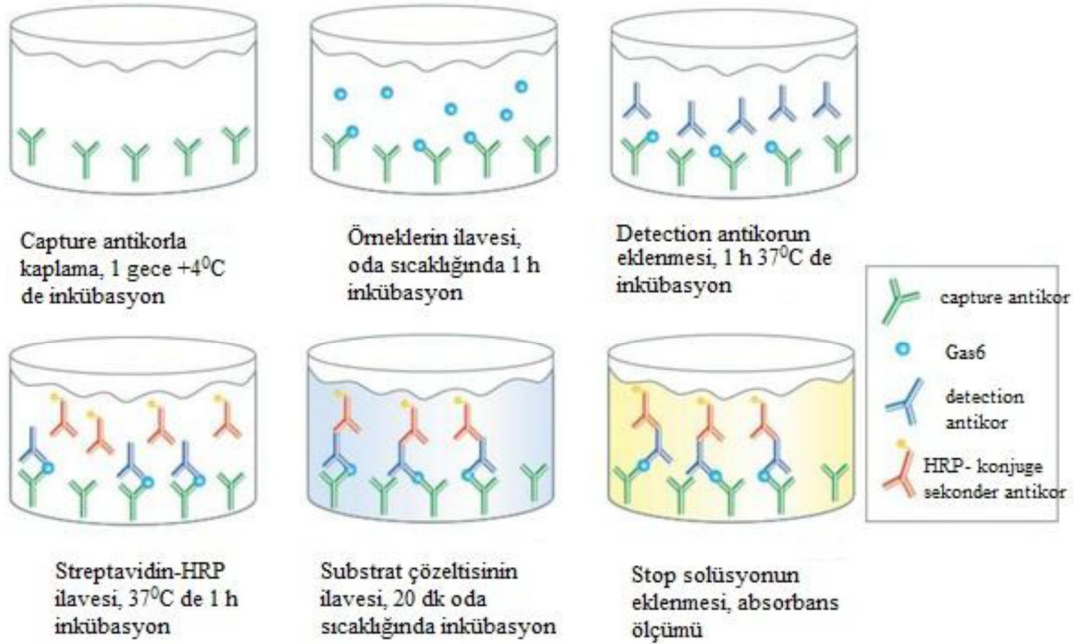
A reaktifi (Hidrojen peroksit) ve B reaktifi (Tetrametilbenzidin) 1: 1 oranında karıştırılarak kullanıldı.

Stop Çözeltisi (2N H₂SO₄)

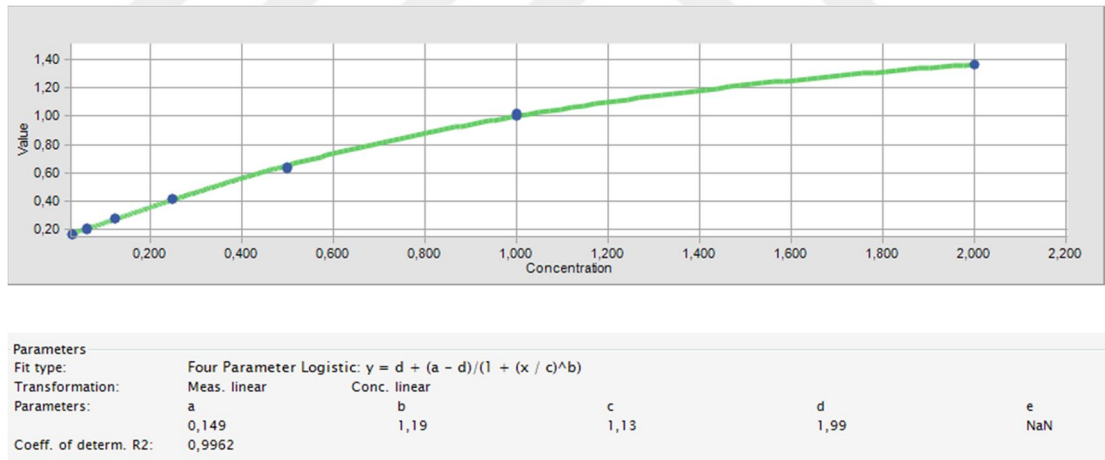
Bir miktar distile su üzerine 11 ml H₂SO₄ eklenerek distile su ile 100 ml'ye tamamlandı.

3.5.1.3 ELISA İşlem Basamakları

- 96 kuyucuklu, U kesitli ELISA plağına –capturel antikor (4 µg/ml) çözeltisinden 100 µl eklendi ve kapağı kapatılarak 1 gece buzdolabında inkübe edildi.
- Ertesi gün plak, yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı ve iyice aspire edildi; bu şekilde kuyucuklardaki bağlanmamış antikor uzaklaştırılmış oldu.
- Daha sonra herbir kuyucuğa 300 µl bloklama tamponu eklenerek 1,5 saat oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyondan sonra tekrar 5 kez yıkama ve aspirasyon işlemi tekrarlanarak, plak örnek yüklemeye hazır hale getirildi.
- 1: 40 oranında örnek tamponuyla seyreltilmiş standart ve plazma örneklerinden, kuyucuklara 100 µl eklenerek 37 °C ' lik etüvde 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- Plak, yıkama tamponuyla 5 kez yıkanıp kurutulduktan sonra herbir kuyucuğa 100 µl ölçüm antikor çözeltisi eklenerek 37 °C 'de 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- 5 kez yıkama ve kurutma işleminin ardından kuyucuklara 100 µl streptavidin-HRP çözeltisi eklenip oda sıcaklığında ve karanlıkta 20 dakika bekletildi.
- Aynı şekilde yıkama işleminin hemen ardından çok taze olarak hazırlanmış substrat çözeltisinden 100 µl eklenip oda sıcaklığında ve karanlıkta 20 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında kuyucuklara 50 µl stop çözeltisi eklenerek reaksiyona son verildi. Ardından zaman kaybedilmeden 450 nm 'de absorbans ölçümü yapıldı.
- Hazırlanan standart grafikten yararlanılarak örneklerin konsantrasyonu hesaplandı. ELISA işlem basamakları Şekil 3.1'te özetlenmiştir.



Şekil 3.1: ELISA Yöntemiyle GAS 6 Seviyesinin Ölçümü
<http://www.millipore.com/catalogue/item/NS400#>. Erişim Tarihi: 06.12.2011



Şekil 3.2: Gas 6 (ng/mL) Standart Eğrisi

3.5.2 CRP Ölçümü

Turbidimetrik/İmmunoturbidimetrik metodu ile abbott architect c8000 cihazında ölçüldü.

Yöntem prensibi: Numunedeki CRP ve lateks partiküllerine adsorbedilmiş anti-CRP antikoruna arasında bir antijen-antikor reaksiyonu olursa, aglutinasyon ile sonuçlanır. Bu aglutinasyon, değişiklik oranının

numunedeki CRP sayısına orantılı olarak bir absorbans değişikliği (572 nm) olarak tespit edilir.

İnterassay CV:1,95 intraassay CV:0,78

3.5.3 TBARs Ölçümü

Kimyasallar: Tiobarbitürik asit (TBA), Trikloroasetik asit(TCA), Hidroklorik asit (HCl)

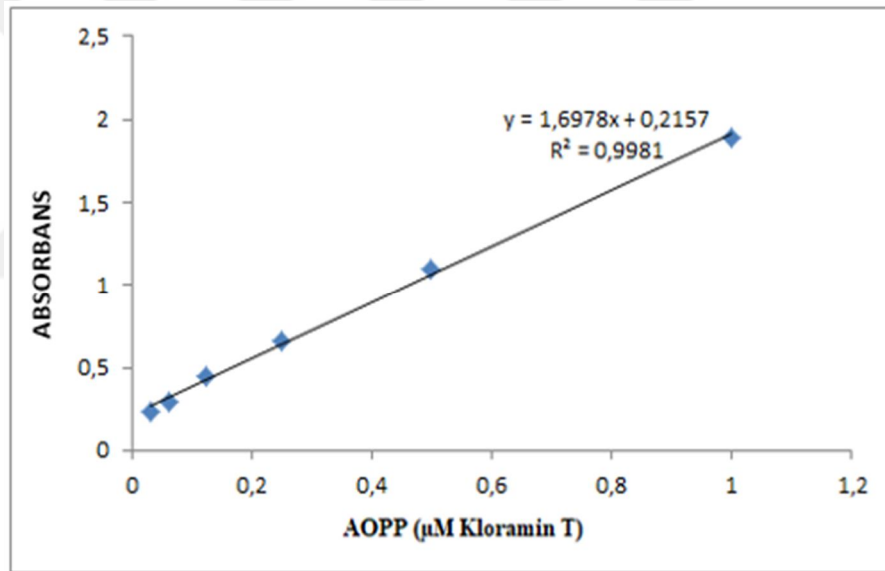
Serumda LPO tayini için Buege ve Aust'un (1978) tiobarbitürik asit (TBA) yöntemi kullanıldı. Yöntem, plazmada peroksidize lipidlerin yıkımı sonucu oluşan, TBA ile reaksiyon verebilen maddelerin (TBARs) verdiği renkli ürünün spektrofotometrik tayini prensibine dayanmaktadır.

- 0,25 mL serum örneği üzerine taze hazırlanmış TBARs reaktifi (%30 TCA+ %0,75 TBA+ 5 N HCl çözeltileri sırasıyla 1 ml TCA + 1,5 ml TBA + 0,2 ml HCl oranda karıştırılır) eklendi. TCA (trikloroasetik asit) dH₂O'da, ağzı hemen kapatılan bir kapta hazırlandı. TBA (tiobarbitürik asit) dH₂O'da hazırlandı. Bu madde çok zor çözüldüğü için karıştırma ve ısıtma işlemi uygulandı. HCl (hidroklorik asit), derişik formunun uygun derişimde sulandırılmasıyla hazırlandı.
- Örnekler 15-30 dakika 95 °lik kaynar su banyosunda bekletildi ve soğutuldu.
- Oluşan çökelti, 4.500 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek uzaklaştırıldı; pembemsi renkteki süpernatant alındı.
- Absorbanslar 532 nm'de köre [0,25 mL distile su üzerine taze hazırlanmış TBARs reaktifi (%30 TCA+ % 0,75 TBA+ 5 N HCl çözeltileri sırasıyla 1 ml TCA + 1,5 ml TBA + 0,2 ml HCl oranda karıştırılır) eklenerek] karşı okundu.
- Sonuçlar şu şekilde hesaplandı:
$$(ABS/1,56 \times 10^5) \times (TOTAL \text{ HACİM} / \text{ÖRNEK HACİM}) \times (106) = \text{mikromol/L}$$

3.5.4 AOPP (İleri Oksidasyon Protein Ürünleri) Ölçümü

Kimyasallar: 20 mM Fosfat Tamponu, Potasyum İyodur, CH₃COOH, Kloramin-T

AOPP düzeylerinin analizi, Hanasand ve arkadaşlarının spektrofotometrik yönteminde modifikasyonlar yapılarak gerçekleştirilmiştir (133). 1 µL örnek ve 200 µL sitrik asit (20 mmol/L) bir mikropalak içinde karıştırılmıştır. Ardından, 10 µL 1,16 M potasyum iyodür mikropalak kuyucuklarına eklenmiş ve reaksiyon karışımının absorbansı bir dakikalık inkübasyonun sonunda 340 nm'de reaktif körüne karşı okunmuştur. Kontrolsüz olarak ortaya çıkabilen renk değişimlerinin yol açtığı, standart kloramin eğrisinden olası sapmaların önüne geçmek için tüm okumalar potasyum iyodür eklendikten bir dakika sonra yapılmıştır. Kloramin-T standartları ile hazırlanan eğride absorbans değerleri 0-100 µmol/litre aralığında lineerite göstermektedir (Şekil 3.3. AOPP konsantrasyonları, kloramin-T eşdeğeri olarak litrede mikromol olarak ifade edilmiştir).



Şekil 3.3: AOPP (µM Kloramin T) Standart Eğrisi

3.5.5 Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP) Ölçümü

Ayırıcılar: 40 mM HCl, 300 mM Asetat Tamponu, 10 mM TPTZ, 20 mM FeCl₃, FRAP Ayırıcı (sırasıyla 2,3,4 nolu ayırıcılar 10:1:1 oranında karıştırılarak hazırlanır), Ürik Asit Standartı.

Örneğin antioksidan gücü FRAP analizi ile değerlendirilmiştir (9). FRAP analiziyle örnekteki redüktan antioksidanların düzeyleri ölçülmektedir. Bu yöntemde asidik pH'daki, ferrik-2,4,6-tripiridil-s-triazin (FeIII-TPTZ) bileşiği mavi renkli ferröz foruma indirgenmekte ve 593 nm'de absorpsiyondaki

değişikliği dört dakika boyunca kinetik olarak ölçülmektedir. Absorbanstaki değişiklik örnekteki elektron verici antioksidanların indirgeyici gücü ile doğru orantılıdır. FRAP reaktifinin bileşimini 10:1:1 oranında, 300 mmol/L asetat tamponu (pH 3.6), 40 mmol/L HCl içinde 10 mmol/L TPTZ ve 20 mmol/L FeCl₃. 6H₂O oluşturmaktadır.

3.5.6 PON (Paraoksonaz) Ölçümü

Gerekli kimyasallar: Tris 0,1 mM, 2 mM CaCl₂, 154 mM paraokson, 0,2 N HCl

R1: 0,1 M (pH:8.0) tris tamponun içine 2 mM CaCl₂ eklenir. (320 µL)

R2: Paraokson 154 mM, 0,1 M (pH:8.0) tris tamponun içinde hazırlanır. (20 µL)

Örnek: 20 (µL)

Paraoksonaz ölçümü, substrat olarak kullanılan paraoksonun enzimatik hidrolizi sonucu oluşan 4-nitrofenolün 412 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır (134). Örnekler reaktif 1 ile karıştırılır ve substrat solüsyon eklenir. Paraoksondan üretilen 4p-nitrofenol absorbansının lineer artışı kinetik ölçüm metodunu takip eder. Spektrofotometrede (135) 410 nm dalga boyunda 0.sn' de ilk okuma, 30 sn aralıklarla en az 5 kez okuma yapılır.

Spektrofotometrik metod ile abbott architect c8000 cihazında ölçüldü.

Exdilüsyon katsayısı= 1294

Hesaplama: 0.saniye 1, 30. sn 2, 60. sn 3, 90. sn 4, 120. sn 5

Ortalama absorbans × 1294= PON aktivite düzeyi (U/L)

3.5.7 LIS'ten Alınan Parametrelerin Ölçümü

- Tam kan sayımı- empedans fotometri yöntemi ile mindray BC-5390 cihazında,
- RDW-hesaplanarak
- Nötrofil/Lenfosit-hesaplanarak
- Açlık Kan şekeri -hekzokinaz-GPDH metodu ile abbott architect c8000 cihazında,

- Total kolesterol, HDL- Kolesterol, LDL- Kolesterol, Trigliserid-sıvı seçici deterjan yöntemi ile abbott architech c8000 cihazında,
- Ürik asit- Ürikaz metodu ile abbott architech c8000 cihazında,
- İnsülin- HPLC metodu ile tosoh HLC-723 cihazında,
- %HbA1c- HPLC metodu ile tosoh HLC-723 cihazında ölçüldü.

3.5.8 Bulguların İstatistiksel Değerlendirilmesi

Tüm gruplarda incelenen parametrelere ait değerler $X \pm SD$ olarak verildi.

Normal dağılım Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi.

Normal dağılıma uymayan parametrelerden CRP,PON ve Trigliserid verileri logaritma dönüşümleri yapılarak normal dağılıma çevrildi ve analizi normal dağılıma göre yapıldı.

İkiden fazla grubun karşılaştırılmasında, normal dağılıma uyan parametrelere tek yönlü varyans analizi uygulandı (ANOVA). Takibinde yapılan post hoc analizlerde: Gruplar arası ikili kıyaslamada Tukey, kontrole karşı kıyaslamada Dunnett (2-sided) testleri kullanıldı. İkiden fazla grubun karşılaştırılmasında, normal dağılıma uymayan parametrelere (Glukoz HOMA-IR, HbA1c, RDW, PDW, PON, MDA, AOPP) tek yönlü varyans analizi uygulandı (Kruskal-Wallis), Post hoc çoklu karşılaştırma yöntemi olarak Mann-Whitney U tercih edildi.

İkili grup halinde olan karşılaştırmalarda Student's t-test kullanılırken, normal dağılıma uymayan veriler (Glukoz HOMA-IR, HbA1c, RDW, PDW, MDA, AOPP) için Mann-Whitney U tercih edildi.

Gruplarda incelenen parametreler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson ve Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Psöriazis, bağımlı değişken kabul edilerek bağımsız değişkenlerden yaş, RDW, CRP, MDA, Gas 6 dahil edilerek model oluşturuldu ve bu değişkenlerin diğer parametrelerden bağımsız tek başlarına psöriazis ile ilişkileri logistic regresyon analizi yapılarak incelendi ve OR (odds ratio) değerleri hesaplandı. Bu analiz tüm psöriazis hastaları kontrol grubuna göre ve tüm psöriazis hastaları tip 2 DM grubuna göre şeklinde iki defa yapıldı.

Tip 2 DM, bağımlı değişken kabul edilerek bağımsız değişkenlerden yaş, RDW, CRP, MDA, Gas 6 ve HbA1c dahil edilerek model oluşturuldu ve bu değişkenlerin tek başlarına Tip 2 DM ile ilişkileri logistic regresyon analizi yapılarak incelendi ve OR (odds ratio) değerleri hesaplandı. Bu analiz tüm tip 2 DM hastaları kontrol grubuna göre şeklinde de yapıldı.

Psöriasis için ilişkisi bulunan parametreler için tanısal karar verdirici özellikleri işlem karakteristik eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerinin varlığında bu sınırların duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü ve negatif öngörü değerleri hesaplandı. Eğri altındaki alanın (EAA) değerlendirilmesinde (0.5) Tip 1 hata düzeyinin % 5 altında olan durumlar istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Tüm analizler SPSS sürüm 22.0 istatistiksel paket programı ile yapıldı. Değerlendirmelerde istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Grup karşılaştırmalarında ilk olarak psöriazis, psöriazis + tip 2 DM, tip 2 DM ve kontrol grupları arasında tüm parametreler için istatistiksel anlamlılık değerlendirildi.

Gruplara göre cinsiyet dağılımı değerlendirildi ve fark bulunmadı ($p=0,88$) (Tablo 4.1).

Gruplara göre Hb, Htc, MCV değerleri $\text{ort}\pm\text{SD}$ değerleri (çalışmamıza katılanlar anemik değildi (Tablo 4.2).

Psöriazis, psöriazis +Tip 2 DM i olan, Tip 2 DM ve Kontrol gruplarında çalışılan normal dağılan parametrelerin ortalama \pm SD değerleri ile normal dağılmayan parametlerin medyan [IQR] (Tablo 4.3).

Yaş (Yıl): Psöriazis grubunda $51,26\pm 2,14$, Psöriazis ve tip 2 DM olan grupta $55,27\pm 2,03$, tip 2 DM'ü olan grupta $52,6\pm 2,23$, kontrol grubunda $42,06\pm 2,47$ olarak saptandı.

Kontrol grubu ile psöriazis grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,01$). Kontrol grubu ile psöriazis + tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubu ile tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında bu parametrenin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

HOMA-IR: Psöriazis grubunda $2,36 [1,68]$, Psöriazis + tip 2 DM olan grupta $4,42 [8,12]$, tip 2 DM olan grupta $7,23 [3,66]$, kontrol grubunda $1,67 [1,36]$ olarak saptandı.

Psöriazis grubu ile psöriazis + tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$). Psöriazis grubu ile tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubu ile psöriazis + tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubu ile tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$).

HDL (mg/dL): Psöriazis grubunda $42,61\pm 1,55$, Psöriazis + tip 2 DM'ü olan grupta $42,38\pm 1,46$, tip 2 DM'ü olan grupta $46,26\pm 2,07$, kontrol grubunda $53,87\pm 2,55$ olarak saptandı.

Kontrol grubu ile psöriazis grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubu ile psöriazis + tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubu ile tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında bu parametrenin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

Trigliserid (mg/dL): Psöriazis grubunda $174,33\pm 23,6$, Psöriazis + tip 2 DM'ü olan grupta $174,91\pm 12,7$, tip 2 DM'ü olan grupta $185,37\pm 21,97$, kontrol grubunda $121,97\pm 13,49$ olarak saptandı.

Kontrol grubu ile psöriazis grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,05$). Kontrol grubu ile psöriazis + tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,05$). Kontrol grubu ile tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında bu parametrenin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

Total kolesterol (mg/dL): Psöriazis grubunda $209,77\pm 7,58$, Psöriazis + tip 2 DM'ü olan grupta $207,22\pm 5,75$, tip 2 DM'ü olan grupta $203,3\pm 9,41$, kontrol grubunda $207,8\pm 11,22$ olarak saptandı.

LDL (mg/dL):Psöriazis grubunda 134,13±6,44, Psöriazis + tip 2 DM'ü olan grupta 128,71±5,71, tip 2 DM'ü olan grupta 124,46±8,8, kontrol grubunda 129,32±10,33 olarak saptandı.

Glukoz (mg/dL): Psöriazis grubunda 93 [18], Psöriazis + tip 2 DM'ü olan grupta 137 [48], tip 2 DM'ü olan grupta 154 [87], kontrol grubunda 89,5 [19] olarak saptandı.

Psöriazis grubu ile psöriazis + tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$).Psöriazis grubu ile tip 2 DM diyabet grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubu ile psöriazis + tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubu ile tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$). Diğer gruplar arasında bu parametrenin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

PASI: Psöriazis grubunda 4,69±0,63, Psöriazis + tip 2 DM'ü olan grupta 8,13±1,22 olarak saptandı.

Psöriazis grubu ile psöriazis + tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında bu parametrenin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu (Şekil 4.4).

RDW (%): Psöriazis grubunda 13,35 [1,2], Psöriazis + tip 2 DM'ü olan grupta 13,7 [1,75], tip 2 DM'ü olan grupta 13,65[1,28], kontrol grubunda 13,1 [1,15] olarak saptandı.

Kontrol grubu ile psöriazis + tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,01$). Diğer gruplar arasında bu parametrenin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu (Şekil 4.3).

PDW (%):Psöriazis grubunda 16,1 [0,43], Psöriazis + tip 2 DM'ü olan grupta 16 [0,5], tip 2 DM'ü olan grupta 16,1 [0,53], kontrol grubunda 16,1 [0,4]olarak saptandı.

nötrofil/lenfosit:Psöriazis grubunda $2,03\pm 0,09$, Psöriazis + tip 2 DM'ü olan grupta $2,36\pm 0,16$, tip 2 DM'ü olan grupta $2,27\pm 0,22$, kontrol grubunda $1,99\pm 0,11$ olarak saptandı.

CRP (mg/dL): Psöriazis grubunda $0,39\pm 0,09$, Psöriazis + tip 2 DM'ü olan grupta $0,63\pm 0,16$, tip 2 DM'ü olan grupta $0,46\pm 0,08$, kontrol grubunda $0,11\pm 0,01$ olarak saptandı.

Kontrol grubu ile psöriazis grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,05$). Kontrol grubu ile psöriazis + tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,05$). Kontrol grubu ile tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında bu parametrenin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu (Şekil 4.2).

ÜA (mg/dL): Psöriazis grubunda $5,48\pm 0,27$, Psöriazis + tip 2 DM'ü olan grupta $5,29\pm 0,26$, tip 2 DM'ü olan grupta $4,85\pm 0,37$, kontrol grubunda $4,9\pm 0,32$ olarak saptandı.

HBA1C (%): Psöriazis grubunda $5,7 [0,4]$, Psöriazis + tip 2 DM'ü olan grupta $6,9 [1,3]$, tip 2 DM'ü olan grupta $7,5 [2,5]$, kontrol grubunda $5,35 [0,73]$ olarak saptandı.

Psöriazis grubu ile psöriazis + tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$). Psöriazis grubu ile tip 2 DM diyabet grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$). Psöriazis + tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubu ile tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$). Diğer gruplar arasında bu parametrenin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

PON (U/L): Psöriazis grubunda $30 [48,75]$, Psöriazis + tip 2 DM'ü olan grupta $53,5 [57,3]$, tip 2 DM'ü olan grupta $34,7 [50,9]$, kontrol grubunda $58,5 [50,3]$ olarak saptandı.

FRAP (Mm Ürik asit): Psöriazis grubunda 5,33±0,2, Psöriazis + tip 2 DM'ü olan grupta 5,32±0,22, tip 2 DM'ü olan grupta 5,22±0,22, kontrol grubunda 5,05±0,12 olarak saptandı.

MDA (µmol/L): Psöriazis grubunda 10,67 [2,72], Psöriazis + tip 2 DM'ü olan grupta 10,14 [2,31], tip 2 DM'ü olan grupta 10,85[1,78], kontrol grubunda 8,55 [2,53]olarak saptandı.

Kontrol grubu ile psöriazis grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubu ile psöriazis + tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubu ile tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$). Diğer gruplar arasında bu parametrenin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu (Şekil 4.5).

AOPP (µM Kloramin T): Psöriazis grubunda 4,1 [2,1], Psöriazis + tip 2 DM'ü olan grupta 4,53 [1,82], tip 2 DM'ü olan grupta 4,53 [2,69], kontrol grubunda 4,1 [2,04] olarak saptandı.

Gas 6 (ng/mL):Psöriazis grubunda 13,21±0,4, Psöriazis + tip 2 DM'ü olan grupta 12,83±0,4, tip 2 DM'ü olan grupta 11,17±0,38, kontrol grubunda 10,08±0,46 olarak saptandı. Psöriazis grubu ile tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,01$). Psöriazis grubu ile kontrol grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubu ile psöriazis + tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$). Psöriazis + tip 2 DM grubu ile tip 2 DM grubu arasında bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında bu parametrenin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu (Şekil 4.1).

Tablo 4.1: Gruplara Göre Cinsiyet Dağılımı n (%) p=0,88

Cinsiyet	Psöriazis	Psöriazis+ tip 2 DM	Tip 2 DM	Kontrol	Total
Kadın (n,%)	20 (28%)	18 (25%)	17 (24%)	16 (23%)	71 (100%)
Erkek (n,%)	15 (25%)	15 (25%)	13 (22%)	17 (28%)	60 (100%)
Toplam	35 (27%)	33 (25%)	30 (23%)	33 (25%)	131 (100%)

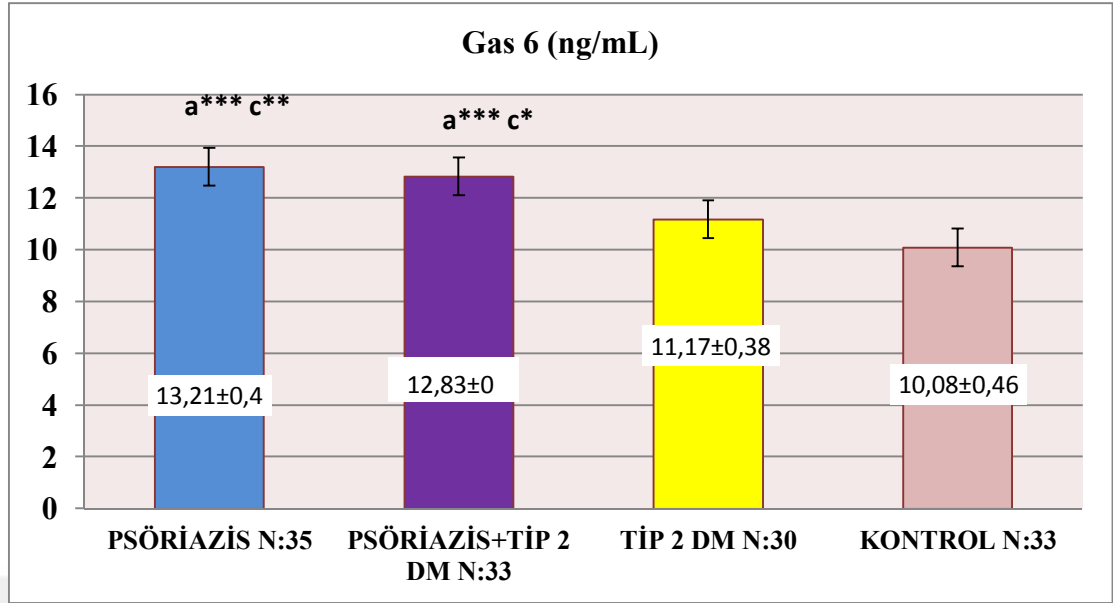
Tablo 4.2: Gruplara Göre Hb,Htc,MCV değerleri ort ± SD (p>0.05)

	Psöriazis	Psöriazis+ tip 2 DM	Tip 2 DM	Kontrol
Hb (g/dL)	14,22±1,28	13,81±1,13	14,27±1,28	14±1,36
Htc (%)	42,67±3,83	41,44±3,38	42,81±3,84	42,01±4,07
MCV	87,74±3,09	87,86±4,24	87,66±3,81	87,53±10,1

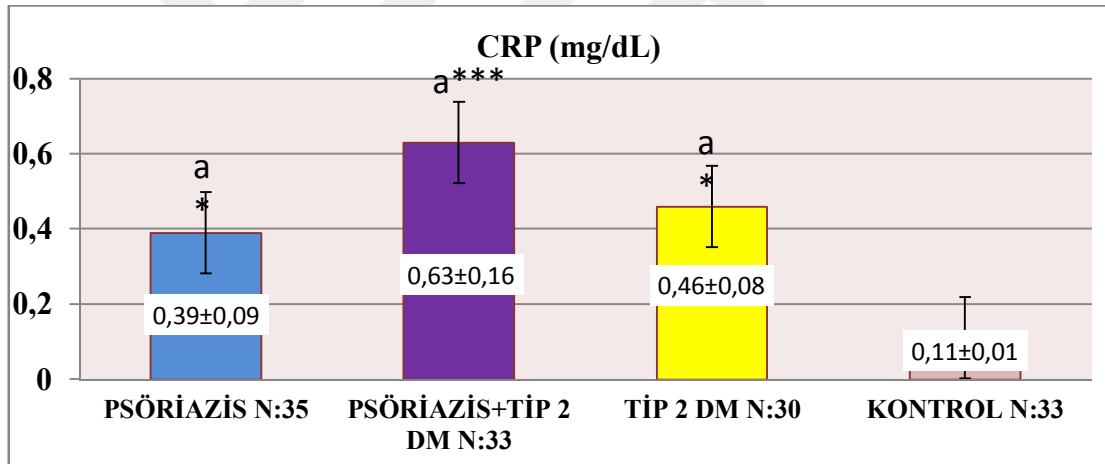
Tablo 4.3: Gruplara Göre Normal Dağılan Parametrelerin ort±SD Değerleri Normal Dağılıma Uymayanların (0) Medyan [IQR] Değerleri

	Psöriazis n=35	Psöriazis+ tip 2 DM n=33	Tip 2 DM n=30	Kontrol n=33
Yaş (yıl)	51,26±2,14 a*	55,27±2,03 a***	52,6±2,23 a**	42,06±2,47
HDL (mg/dL)	42,61±1,55a***	42,38±1,46 a***	46,26±2,07 a*	53,87±2,55
Trigliserid(mg/dL)	174,33±23,6 a**	174,91±12,7 a**	185,37±21,97 a**	121,97±13,49
Total kolesterol (mg/dL)	209,77±7,58	207,22±5,75	203,3±9,41	207,8±11,22
LDL (mg/dL)	134,13±6,44	128,71±5,71	124,46±8,8	129,32±10,33
nötrofil/lenfosit	2,03±0,09	2,36±0,16	2,27±0,22	1,99±0,11
PDW (%) ⁰	16,1 [0,43]	16 [0,5]	16,1 [0,53]	16,1 [0,4]
ÜA (mg/dL)	5,48±0,27	5,29±0,26	4,85±0,37	4,9±0,32
Glukoz (mg/dL) ⁰	93 [18] b***c***	137 [48] a***	154 [87] a***	89,5 [19]
HOMA-IR ⁰	2,36 [1,68] b***c***	4,42 [8,12] a***	7,23 [3,66] a***	1,67 [1,36]
HBA1C (%) ⁰	5,7 [0,4] b***c***	6,9 [1,3] a***	7,5 [2,5] a***	5,35 [0,73]
Gas 6 (ng/mL)	13,21±0,4c**a***	12,83±0,4c ⁻ a***	11,17±0,38	10,08±0,46
CRP (mg/dL)	0,39±0,09 a*	0,63±0,16 a***	0,46±0,08 a*	0,11±0,01
RDW (%) ⁰	13,35 [1,2]	13,7 [1,75] a**	13,65 [1,28]	13,1 [1,15]
PASI	4,69±0,63 *	8,13±1,22		
MDA (µmol/L) ⁰	10,67 [2,72] a***	10,14 [2,31] a***	10,85 [1,78] a***	8,55 [2,53]
AOPP (µM Kloramin T) ⁰	4,1 [2,1]	4,53 [1,82]	4,53 [2,69]	4,1 [2,04]
FRAP (Mm Ürik asit)	5,33±0,2	5,32±0,22	5,22±0,22	5,05±0,12
PON (U/L) ⁰	30 [48,75]	53,5 [57,3]	34,7 [50,9]	58,5 [50,3]

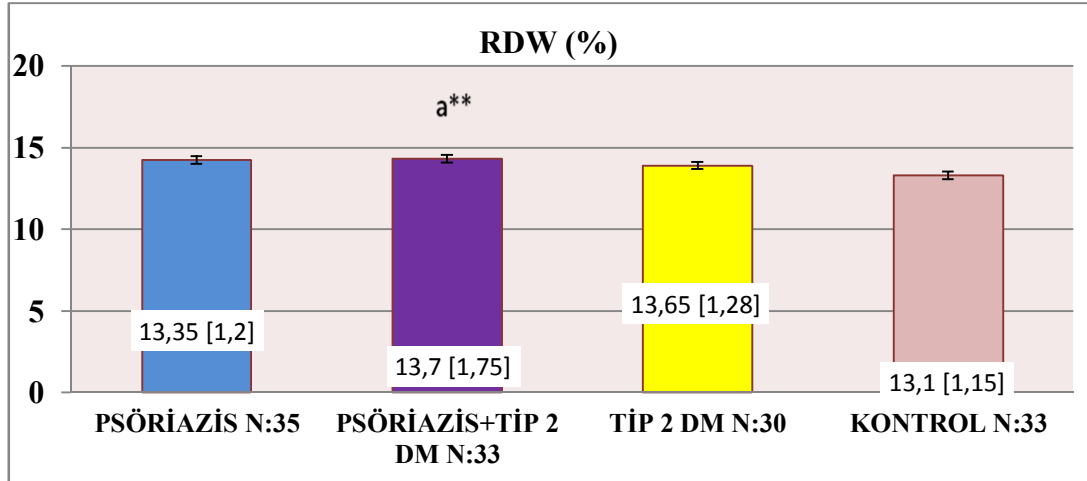
*= p<0,05 **= p<0,01 ***= p< 0,001 a= kontrol vs. b=psöriazis + tip 2 DM vs. c= tip 2 DM vs.



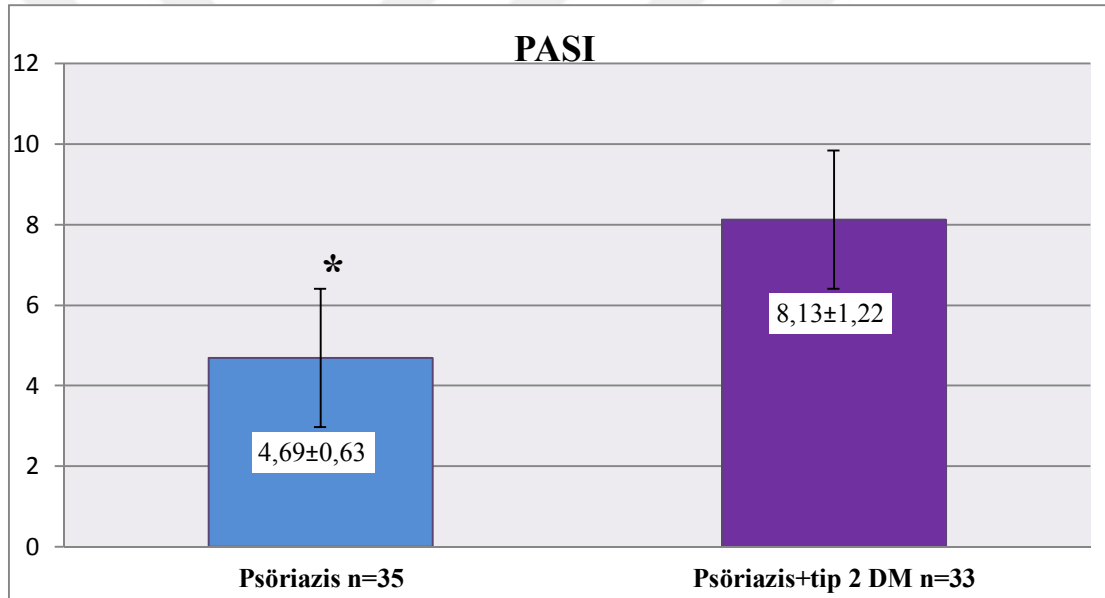
Şekil 4.1: Psöriazis, Psöriazis+tip 2 DM, Tip 2 DM, Kontrol Gruplarının Plazma GAS 6 (ng/mL) Düzeylerinin Histogramları (*= p<0,05 **= p<0,01 ***= p< 0,001 a= kontrol vs c= tip 2 DM vs)



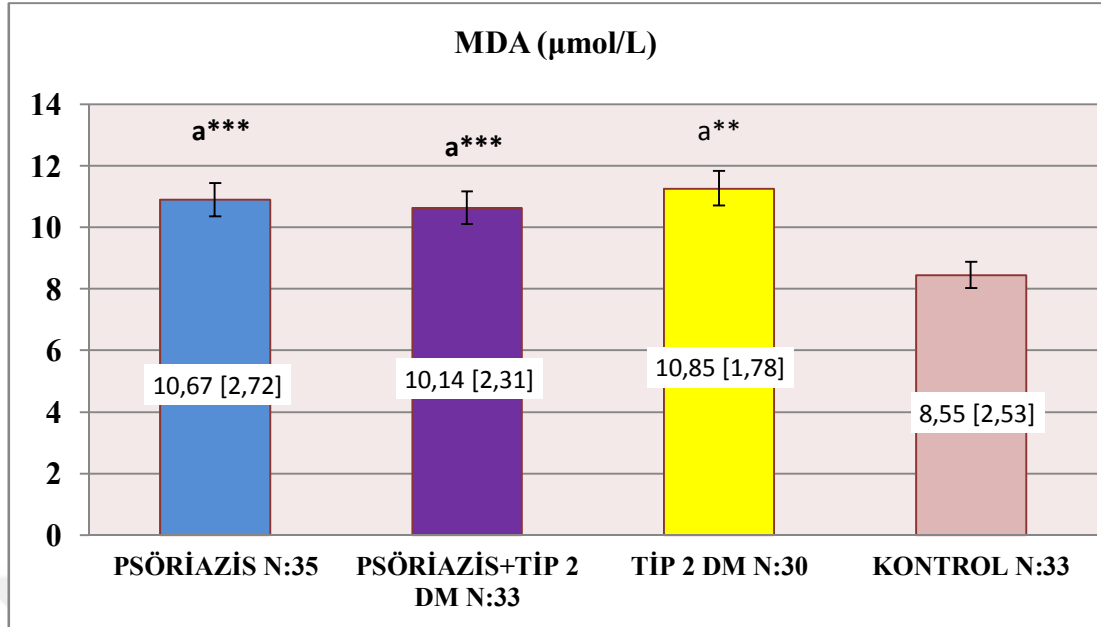
Şekil 4.2: Psöriazis, Psöriazis+tip 2 DM, Tip 2 DM, Kontrol Gruplarının Serum CRP (mg/dL) Düzeylerinin Histogramları (*= p<0,05 **= p<0,01 ***= p< 0,001 a= kontrol vs.)



Şekil 4.3: Psöriazis, Psöriazis+tip 2 DM, Tip 2 DM, Kontrol Gruplarının RDW (%) Değerlerinin Histogramları (*= p<0,05 **= p<0,01 ***= p< 0,001 a= kontrol vs.)



Şekil 4.4: Psöriazis, Psöriazis+tip 2 DM, Gruplarının PASI Değerlerinin Histogramları (*= p<0,05 **= p<0,01 ***= p< 0,001)



Şekil 4.5: Psöriazis, Psöriazis+tip 2 DM, Tip 2 DM, Kontrol Gruplarının Serum MDA (µmol/L) Düzeylerinin Histogramları (*= p<0,05 **= p<0,01 ***= p< 0,001 a= kontrol vs.)

4.1 KORELASYON BULGULARI

4.1.1 Tüm Gruplar

HDL (mg/dL) ile Trigliserid (mg/dL) arasında orta derecede negatif bir korelasyon bulundu. $r=-0,413^{**}$, (p=0,002)

HDL (mg/dL) ile üA (mg/dL) arasında zayıf derecede negatif bir korelasyon bulundu. $r=-0,295^{**}$, (p=0,006)

HDL (mg/dL) ile FRAP (Mm Ürik asit) arasında zayıf derecede negatif bir korelasyon bulundu. $r=-0,360^{**}$, (p=0,003)

Trigliserid (mg/dL) ile üA (mg/dL) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,363^{**}$, (p=0,001)

Trigliserid (mg/dL) ile FRAP (Mm Ürik asit) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,313^{**}$, (p=0,001)

Trigliserid (mg/dL) ile AOPP (µM Kloramin T) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,284^{**}$, (p=0,002)

Bulgular

Total kolesterol (mg/dL) ile LDL (mg/dL) arasında güçlü derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,962^{**}$, ($p=0,003$)

Total kolesterol (mg/dL) ile AOPP (μ M Kloramin T) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,323^{**}$, ($p=0$)

LDL (mg/dL) ile AOPP (μ M Kloramin T) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,263^{**}$, ($p=0,007$)

Glukoz (mg/dL) ile CRP (mg/dL) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,311^{**}$, ($p=0$)

Glukoz (mg/dL) ile HbA1C (%) arasında güçlü derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,860^{**}$, ($p=0$)

PASI ile CRP (mg/dL) arasında orta derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,435^{**}$, ($p=0,002$)

PASI ile HbA1C (%) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,301^{*}$, ($p=0,015$)

PASI ile PON (U/L) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,358^{**}$, ($p=0,004$)

CRP (mg/dL) ile üA (mg/dL) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,295^{**}$, ($p=0,006$)

CRP (mg/dL) ile HbA1C (%) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,265^{**}$, ($p=0,003$)

CRP (mg/dL) ile PON (U/l) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,249^{**}$, ($p=0,005$)

CRP (mg/dL) ile FRAP (Mm Ürik asit) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,283^{**}$, ($p=0,001$)

CRP (mg/dL) ile Gas 6 (ng/mL) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,254^{**}$, ($p=0,004$) Şekil.

üA (mg/dL) ile FRAP (Mm Ürik asit) arasında güçlü derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,869^{**}$, ($p=0,002$)

4.1.2 Psöriazis + Tip 2 DM Grubu

Yaş (yıl) ile FRAP (Mm Ürik asit) arasında orta derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,454^{**}$, ($p=0,009$)

HDL (mg/dL) ile Trigliserid (mg/dL) arasında orta derecede negatif bir korelasyon bulundu. $r=-0,464^{**}$, ($p=0,007$)

HDL (mg/dL) ile FRAP (Mm Ürik asit) arasında zayıf derecede negatif bir korelasyon bulundu. $r=-0,363^{*}$, ($p=0,045$)

HDL (mg/dL) ile MDA ($\mu\text{mol/L}$) arasında zayıf derecede negatif bir korelasyon bulundu. $r=-0,367^{*}$, ($p=0,039$)

LDL (mg/dL) ile Total kolesterol (mg/dL) arasında güçlü derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,919^{**}$, ($p=0,002$)

Total kolesterol (mg/dL) ile PDW (%) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,378^{*}$, ($p=0,033$)

Total kolesterol (mg/dL) ile PON (U/l) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,366^{*}$, ($p=0,043$)

Total kolesterol (mg/dL) ile AOPP (μM Kloramin T) arasında orta derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,554^{**}$, ($p=0,001$)

Glukoz (mg/dL) ile HbA1C (%) arasında güçlü derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,890^{**}$, ($p=0,003$)

PASI ile CRP (mg/dL) arasında orta derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,551^{**}$, ($p=0,002$)

PASI ile PON (U/l) arasında orta derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,480^{**}$, ($p=0,006$)

CRP (mg/dL) ile PON (U/l) arasında orta derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,586^{**}$, ($p=0,001$)

CRP (mg/dL) ile AOPP (μM Kloramin T) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,387^{*}$, ($p=0,035$)

PON (U/l) ile AOPP (μM Kloramin T) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,398^{*}$, ($p=0,027$)

FRAP (Mm Ürik asit) ile üA (mg/dL) arasında güçlü derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,788^{**}$, ($p=0,002$)

4.1.3 Psöriazis, Psöriazis + Diyabet Grubu (Tüm Psöriazis)

Yaş (yıl) ile LDL (mg/dL) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,293^*$, ($p=0,026$)

Yaş (yıl) ile FRAP (Mm Ürik asit) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,296^*$, ($p=0,017$)

HOMA-IR ile MDA ($\mu\text{mol/L}$) arasında zayıf derecede negatif bir korelasyon bulundu. $r=-0,252^*$, ($p=0,05$)

HDL (mg/dL) ile Trigliserid (mg/dL) arasında zayıf derecede negatif bir korelasyon bulundu. $r=-0,349^{**}$, ($p=0,004$)

HDL (mg/dL) ile Total kolesterol (mg/dL) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,326^{**}$, ($p=0,009$)

HDL (mg/dL) ile üA (mg/dL) arasında zayıf derecede negatif bir korelasyon bulundu. $r=-0,300^*$, ($p=0,022$)

HDL (mg/dL) ile FRAP (Mm Ürik asit) arasında zayıf derecede negatif bir korelasyon bulundu. $r=-0,325^{**}$, ($p=0,01$)

Trigliserid (mg/dL) ile Total kolesterol (mg/dL) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,317^*$, ($p=0,011$)

Trigliserid (mg/dL) ile lenfosit ($/\mu\text{L}$) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,339^{**}$, ($p=0,006$)

Trigliserid (mg/dL) ile üA (mg/dL) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,377^{**}$, ($p=0,004$)

Trigliserid (mg/dL) ile FRAP (Mm Ürik asit) arasında orta derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,435^{**}$, ($p=0,003$)

Trigliserid (mg/dL) ile AOPP (μM Kloramin T) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,335^{**}$, ($p=0,007$)

Trigliserid (mg/dL) ile Nötrofil/ Lenfosit arasında zayıf derecede negatif bir korelasyon bulundu. $r=-0,283^*$, ($p=0,024$)

Total kolesterol (mg/dL) ile LDL (mg/dL) arasında güçlü derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,938^{**}$, ($p=0$)

Total kolesterol (mg/dL) ile AOPP (μ M Kloramin T) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,347^{**}$, ($p=0,006$)

Glukoz (mg/dL) ile CRP (mg/dL) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,262^*$, ($p=0,035$)

Glukoz (mg/dL) ile HbA1C (%) arasında güçlü derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,891^{**}$, ($p=0$)

PASI ile CRP (mg/dL) arasında orta derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,435^{**}$, ($p=0,005$)

PASI ile HbA1C (%) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,301^*$, ($p=0,015$)

PASI ile PON (U/l) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,358^{**}$, ($p=0,004$)

CRP (mg/dL) ile HbA1C (%) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,266^*$, ($p=0,032$)

CRP (mg/dL) ile PON (U/l) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,378^{**}$, ($p=0,002$)

CRP (mg/dL) ile FRAP (Mm Ürik asit) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,248^*$, ($p=0,05$)

ÜA (mg/dL) ile FRAP (Mm Ürik asit) arasında güçlü derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,886^{**}$, ($p=0$)

PON (U/l) ile AOPP (μ M Kloramin T) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,249^*$, ($p=0,047$)

FRAP (Mm Ürik asit) ile AOPP (μ M Kloramin T) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,271^*$, ($p=0,03$)

4.1.4 Psöriazis + Diyabet, Diyabet Grubu (Tüm Diyabet)

Yaş (yıl) ile HDL (mg/dL) arasında zayıf derecede negatif bir korelasyon bulundu. $r=-0,319^*$, ($p=0,014$)

HOMA-IR ile RDW (%) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,301^*$, ($p=0,023$)

HDL (mg/dL) ile Triglisericid (mg/dL) arasında orta derecede negatif bir korelasyon bulundu. $r=-0,422^{**}$, ($p=0,001$)

HDL (mg/dL) ile RDW (%) arasında zayıf derecede negatif bir korelasyon bulundu. $r=-0,262^*$, ($p=0,045$)

HDL (mg/dL) ile üA (mg/dL) arasında zayıf derecede negatif bir korelasyon bulundu. $r=-0,336^*$, ($p=0,036$)

HDL (mg/dL) ile FRAP (Mm Ürik asit) arasında orta derecede negatif bir korelasyon bulundu. $r=-0,470^{**}$, ($p=0$)

Total kolesterol (mg/dL) ile LDL (mg/dL) arasında güçlü derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,950^{**}$, ($p=0,002$)

Total kolesterol (mg/dL) ile Glukoz (mg/dL) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,335^{**}$, ($p=0,009$)

Total kolesterol (mg/dL) ile HbA1C (%) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,304^*$, ($p=0,02$)

LDL (mg/dL) ile Glukoz (mg/dL) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,343^*$, ($p=0,013$)

LDL (mg/dL) ile HbA1C (%) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,297^*$, ($p=0,034$)

Glukoz (mg/dL) ile HbA1C (%) arasında güçlü derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,835^{**}$, ($p=0,001$)

CRP (mg/dL) ile üA (mg/dL) arasında orta derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,408^*$, ($p=0,011$)

CRP (mg/dL) ile PON (U/l) arasında orta derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,471^{**}$, ($p=0,003$)

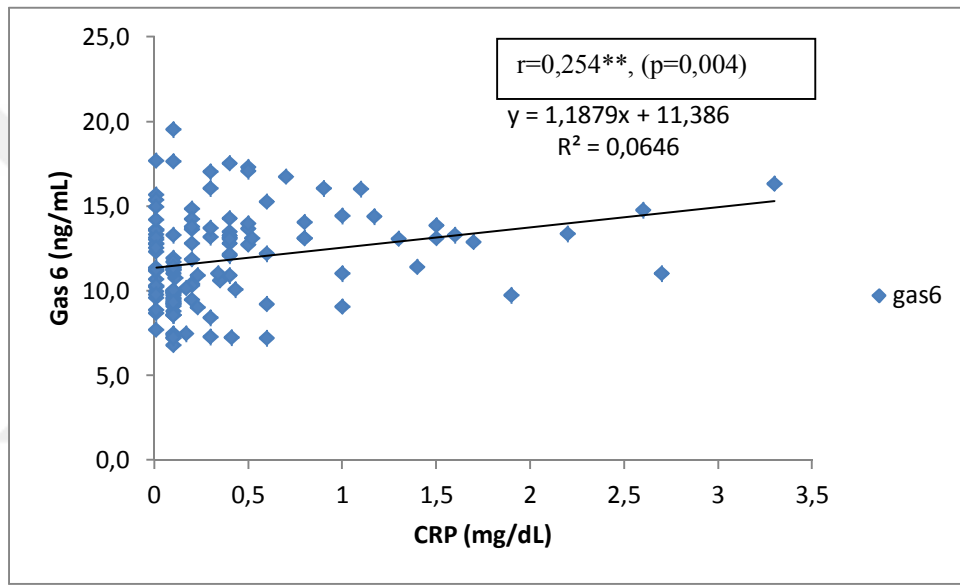
Bulgular

CRP (mg/dL) ile FRAP (Mm Ürik asit) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,322^*$, ($p=0,012$)

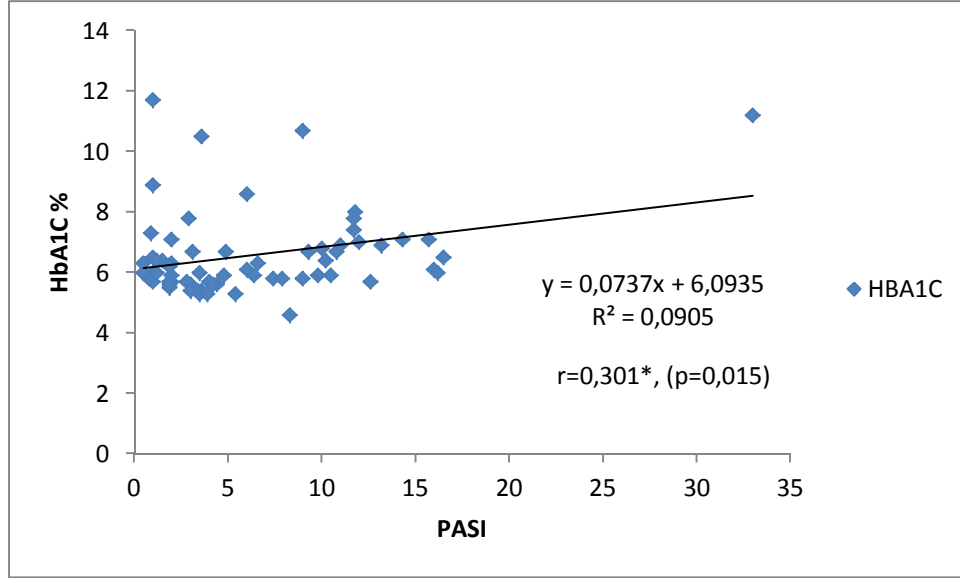
CRP (mg/dL) ile AOPP (μ M Kloramin T) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,321^*$, ($p=0,012$)

CRP (mg/dL) ile Gas 6 (ng/mL) arasında zayıf derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,254^*$, ($p=0,048$)

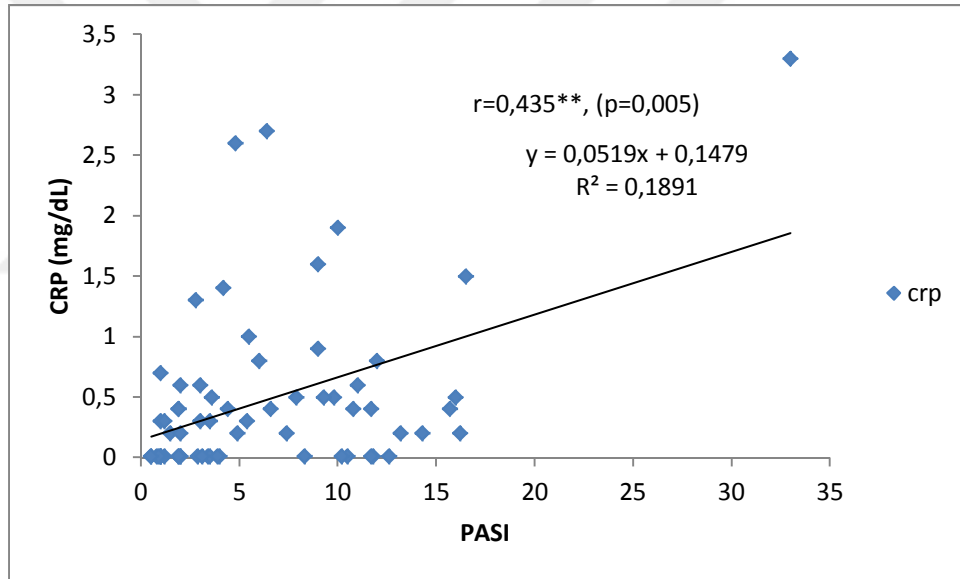
ÜA (mg/dL) ile FRAP (Mm Ürik asit) arasında güçlü derecede pozitif bir korelasyon bulundu. $r=0,819^{**}$, ($p=0,006$)



Şekil 4.6: Tüm gruplarda (Gas 6 ng/mL) –(CRP mg/dL) ilişkisi



Şekil 4.7: Tüm psöriazis grubunda PASI ile HbA1c % ilişkisi



Şekil 4.8: Tüm psöriazis grubunda PASI ile CRP (mg/dL) ilişkisi

Tablo 4.4: CRP Korelasyonları

Tüm Psöriazis	Psöriazis + Tip 2 DM	Tüm diyabet
Glukoz	PASI	ÜA
$r=0,262^*$, ($p=0,035$)	$r=0,551^{**}$, ($p=0,002$)	$r=0,408^*$, ($p=0,011$)
PASI	PON	PON
$r=0,435^{**}$, ($p<0,01$)	$r=0,586^{**}$, ($p=0,001$)	$r=0,471^{**}$, ($p=0,004$)
PON		Gas 6
$r=0,378^{**}$, ($p=0,002$)		$r=0,254^*$, ($p=0,048$)
HbA1c		
$r=0,266^*$, ($p=0,032$)		

Tüm psöriazis (Psöriazis, psöraizis+ tip 2 DM), Tüm diyabet (psöriazis+tip 2 DM, tip 2 DM).

4.2 REGRESYON BULGULARI

Regresyon analizi 3 model üzerinden değerlendirilmiştir.

Model 1: Bağımlı değişken: Psöriazis varlığı (Psöriazis ve Psöriazis+tip 2 DM grupları kontrole göre) alınarak logistik regresyon analizi yapıldı. Model: Yaş, RDW, CRP, MDA, Gas 6 için ayarlama yapıldıktan sonra Gas 6 ve MDA'nın diğer parametrelerden bağımsız olarak psöriazisle ilişkisi saptanmıştır. Gas 6 için ($p<0,001$, $OR=01,62$ Güven aralığı [CI]:1,24-2,13),MDA için ($p=0,004$, $OR=1,42$ CI:1,12- 1,81) olarak bulunmuştur (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Psöriazis Varlığı ile Yaş, RDW, CRP, MDA, Gas 6 değişkenlerinin (çok değişkenli) logistic regresyon analizi 1

	p değeri	OR	OR 95% CI	
			Alt	Üst
Yaş (yıl)	0,156	1,04	0,98	1,1
RDW (%)	0,159	1,44	0,87	2,39
CRP (mg/dL)	0,148	26,12	0,32	2164,72
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	0,004	1,42	1,12	1,81
Gas 6 (ng/mL)	0,00	1,62	1,24	2,13

($P<0,05$ anlamlı kabul edildi. CI = güven aralığı,OR= odds ratio)

Model 2: Bağımlı değişken: Psöriazis varlığı (Psöriazis ve Psöriazis+tip 2 DM grupları tip 2 DM göre) alınarak logistik regresyon analizi yapıldı. Model: Yaş, RDW, CRP, MDA, Gas 6 için ayarlama yapıldıktan sonra sadece Gas 6 ve HbA1c 'nin diğer parametrelerden bağımsız olarak psöriazisle ilişkisi saptanmıştır. Gas 6 için ($p=0,002$, $OR=01,51$ CI:1,16-1,97) (Tablo 4.6)

Tablo 4.6: Psöriazis Varlığı ile Yaş, RDW, CRP, MDA, Gas 6 değişkenlerinin (çok değişkenli) logistic regresyon analizi 2

	p değeri	OR	OR 95% CI	
			Alt	Üst
Yaş (yıl)	0,37	0,98	0,93	1,03
RDW (%)	0,308	1,28	0,79	2,08
CRP (mg/dL)	0,652	1,22	0,51	2,9
MDA (µmol/L)	0,16	0,85	0,67	1,07
Gas 6 (ng/mL)	0,002	1,51	1,16	1,97

(P<0,05 anlamlı kabul edildi. CI = güven aralığı,OR= odds ratio)

Model 3: Bağımlı değişken: Tip 2 DM varlığı (Tip 2 DM ve Psöriazis+tip 2 DM grupları kontrole göre) alınarak logistik regresyon analizi yapıldı. Model: Yaş, RDW, CRP, MDA, Gas 6, HbA1c için ayarlama yapıldıktan sonra MDA ve HbA1c 'nin diğer parametrelerden bağımsız olarak tip 2 DM ile ilişkisi saptanmıştır. MDA için (p=0,025,OR=01,68 CI:1,07-2,66) (Tablo 4.7)

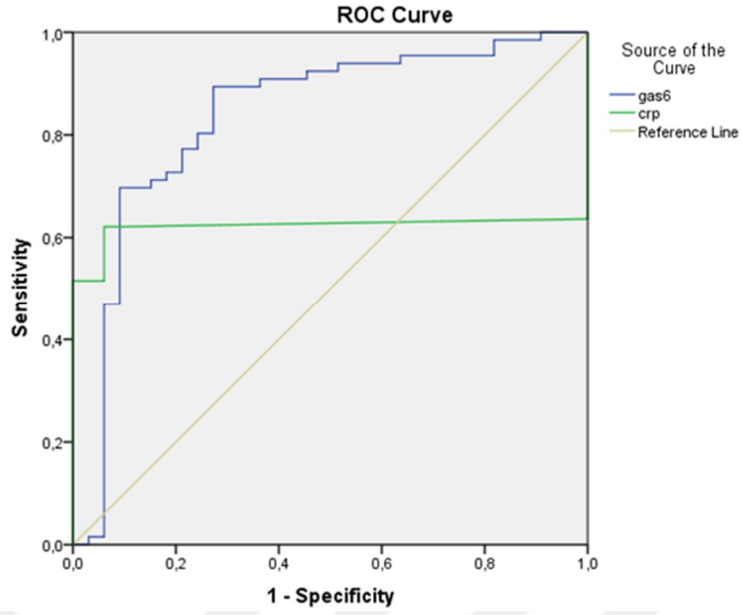
Tablo 4.7: Tip 2 DM Varlığı ile Yaş, RDW, CRP, MDA, Gas 6,HbA1c değişkenlerinin (çok değişkenli)logistic regresyon analizi

	p değeri	OR	OR 95% CI	
			Alt	Üst
Yaş (yıl)	0,477	0,97	0,89	1,06
RDW (%)	0,477	1,33	0,61	2,9
CRP (mg/dL)	0,137	769,49	0,06	1011
MDA (µmol/L)	0,025	1,68	1,07	2,66
Gas 6 (ng/mL)	0,093	1,51	0,93	2,42
HbA1c %	0,003	110,76	5,14	2384,68

(P<0,05 anlamlı kabul edildi. CI = güven aralığı,OR= odds ratio)

4.3 ROC ANALİZİ BULGULARI

Tüm psöriazis hastaları (psöriazis ve psöriazis+tip 2 DM grupları) kontrole göre değerlendirilmiş ve Gas 6 ve CRP'nin tanısal karar verdirici özellikleri karşılaştırılmıştır. Gas 6 için (EAA= 0,836 %95 CI:0,742-0,930 p<0,0001), CRP için (EAA=0,632 CI: 0,506-0,737 p=0,49) bulunmuştur (Şekil 4.9, Tablo 4.8). Gas 6 10,1 cut off da PPV= 87,1 olarak bulunmuştur (Tablo 4.9).



Şekil 4.9: Psöriazis Hastalarında Gas 6 (ng/ml) ve CRP(mg/dl) İçin ROC Eğrileri

Tablo 4.8: Psöriazis Hastaları Kontrole Göre Değerlendirildiğinde Gas 6 (ng/ml) ve CRP(mg/dl) nin Klinik Anlamlılık Göstergeleri

	EAA	EAA %95 CI		p değeri
		Alt limit	Üst limit	
Gas 6 (ng/ml)	0,836	0,742	0,93	0,00
CRP (mg/dl)	0,622	0,506	0,737	0,049

($P < 0,05$ anlamlı kabul edildi. CI = güven aralığı, EAA=Eğri Altı Alanı)

Tablo 4.9: Psöriazis Hastaları Kontrole Göre Değerlendirildiğinde Gas 6 (ng/mL)'nin Tanısal Karar Verdirici Özellikleri

	Sınır Değer	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)
Gas 6(ng/ml)	10,1	89,71	72,73	87,1	77,4

(PPV=pozitif prediktif değer, NPV=negatif prediktif değer)

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Tip 2 Diyabetes Mellitus (tip 2 DM) dünya çapında en ciddi ve büyüyen sağlık sorunlarından biri olarak kabul görmektedir (136). Zamanla tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar, böbrek fonksiyon bozukluğu, amputasyonlar, sinir hasarı vb. ciddi sağlık bozukluklarının patogenezinde yol açabilir. Birkaç faktöre ek olarak, düşük dereceli kronik inflamasyon ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonunun tip 2 DM gelişiminde önemli bir rol oynadığı bulunmuştur (12). Literatürdeki son çalışmalar, Gas 6'nın insülin direnci, tip 2 DM ve inflamasyon patogenezindeki rolünü bildirmiştir (16).

Her ne kadar psöriazisin moleküler mekanizmalarının tanımlanmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da bazı sorular halen devam etmektedir. Bunlar hastalığın epitelyal veya immünolojik olarak durumunu, inflamasyonun otoimmün temelini, derideki durumların sistemik faktörlere karşı dengesini içerir. Ayrıca genetik ve çevresel etkilerin hastalık başlangıcı, progresyonu ve tedaviye yanıtı üzerindeki rolü açık değildir (137).

Psöriazis, keratinositlerin aşırı büyümesi ve anormal farklılaşması ile karakterizedir (138). Keratinosit yanıtının tetikleyicisinin, hücresel bağışıklık sisteminin (T hücreleri), dendritik hücreler ve patogeneze önemli katkılar yapan çeşitli bağışıklık ile ilişkili sitokinler ve kemokinler ile aktivasyonu olduğu düşünülmektedir.

Psöriazis tip 2 DM için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir ayrıca bu iki hastalığın paylaştığı bazı ortak yollar vardır. Bunlar içinde en önemli olanı kronik inflamatuvar bir ortamın varlığı olabilir. Bunun yanında

bu iki hastalık içinde halen anlaşılmayan birçok mekanizma söz konusudur.

İnflamasyon ve oksidatif stresin patogeneğinde rol oynadığı iki önemli hastalık olan psöriasis ve tip 2 DM modellerinde, proinflamatuvar sitokinler üzerinde stabilize edici etkisi, hücre büyümesi üzerine katkısı, apoptoz ve hücre proliferasyonu üzerine stabilize edici etkileri olduğu düşünülen plazma Gas 6 düzeylerinin; sistemik inflamasyonun önemli göstergesi olan CRP, kronik inflamatuvar hastalıklarda prognostik belirteç olduğu öne sürülen RDW ve oksidatif stres parametresi olarak; lipid peroksidasyonunu gösteren MDA, protein oksidasyonunu gösteren AOPP, antioksidan sistemi değerlendiren; enzimatik olmayan antioksidanları gösteren FRAP ve LDL ve HDL oksidasyonunu engellediği bilinen PON aktivitesi ile ilişkisini değerlendirdiğimiz bu çalışmada şöyle sonuçlar saptadık.

Psöriasis ve psöriasis+tip 2 DM hasta gruplarında hem kontrol grubuna hemde tip 2 DM'lu hasta grubuna göre anlamlı daha yüksek plazma Gas 6 düzeyleri tesbit edildi. Tip 2 DM hastaları ile kontrol grubu arasında plazma Gas 6 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca iki aşamalı yapılan regresyon analizinde ilk aşamada tüm psöriasisliler kontrol grubuna göre değerlendirildi MDA ve Gas 6'nın psöriasisle bağımsız olarak anlamlı ilişkisi saptandı. İkinci aşamada ise tüm psöriasisliler tip 2 DM grubuna göre değerlendirildi ve Gas 6'nın diğer parametrelerden bağımsız olarak psöriasisle spesifik olarak anlamlı ilişkisi bulundu. İnflamasyonda regülatör olduğu, hücre büyümesi, apoptoz ve hücre proliferasyonu üzerine stabilizan olduğu düşünülen Gas 6'nın psöriasisle spesifik ilişkisi olduğu tip 2 DM ile bu ilişkinin olmadığı gösterildi. Gas 6, psöriasis ile inflamasyonda regülatör olarak görevli olması yanında diğer etkileri nedeniyle de spesifik olarak ilişkili olabilir.

Gas 6'nın CRP ile pozitif korelasyonu bulundu. İnflamasyonu gösteren diğer belirteçimiz RDW ile korelasyonu bulunamadı. Oksidatif stres parametreleri serum MDA, plazma AOPP antioksidan sistemi gösteren FRAP, PON düzeyleri ile korelasyon saptanmadı. Gas 6'nın CRP ile korele olması inflamasyondaki rolünü bize hatırlatmıştır.

Gas 6'nın psöriazis ile bağımsız ilişkisi saptandıktan sonra klinik anlamlılığı değerlendirmek için yaptığımız ROC analizinde Gas 6 ile CRP karşılaştırıldı, EAA' lar sırasıyla EAA= 0,836 %95 CI:0,742-0,930 $p < 0,0001$, EAA=0,632 CI: 0,506-0,737 $p=0,49$ dir. CRP'nin psöriazisteki inflamasyonu gösterdiği bilinmektedir. Gas 6'nın psöriazis için klinik anlamı inflamasyonu gösteren CRP'den daha yüksektir. Gas 6 psöriazis için inflamasyondan daha sensitif bir parametredir diye düşünebiliriz.

GAS 6 / TAM reseptör sinyali, pro-enflamatuar endotel hücre aktivasyonunu güçlendirir. İnflamatuar yanıtı desteklemenin aksine, bu sinyal, fagositoz dahil olmak üzere birçok mekanizma ile inflamasyona cevap veren yolları aktive eder. İnflamasyon için bir regülatör gibi davranır.

Apoptotik hücrelerin temizlenmesi hem doku homeostazı hem de inflamasyonun giderilmesi için önemlidir. TAM reseptörleri dendritik hücreler ve makrofajlar gibi fagositler üzerinde eksprese edilir. GAS 6 hem fagositlerin yüzeyindeki TAM reseptörlerine hem de apoptotik hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen fosfatidilserine bağlanır (30). Toll like Reseptör inhibisyonuna karşı apoptotik hücrelerin uzaklaştırılması sırasında aktive edilen sinyal yolları tam aydınlatılamamıştır.

GAS 6 / TAM reseptör sinyali, proliferasyon, farklılaşma, gelişme, hayatta kalma ve apoptoz gibi çeşitli ve hatta tartışmalı hücrel mekanizmalarda rol oynar. Dolaşımdaki Gas 6 muhtemelen etkilenen dokuda lokal olarak üretilir ve inflamatuvar reaksiyonlar sırasında gözlemlediğimiz plazmadaki artış, Gas 6 sentezinin iltihaplanma bölgesinde yüksek oranda artabileceğini gösterir. Dolaşımdaki Gas 6'nın kaynağı net değildir, ancak hem endotelyumun hem de farklı lökositlerin Gas 6'yı serbest bıraktığı bulunmuştur (139). Psöriaziste bu hücreler oldukça aktif görevler almaktadır. Gas 6'daki artış nedeniyle, Gas 6 kaynaklı sinyal yolları muhtemelen inflamatuvar koşullar sırasında artar. Gas 6, inflamatuvar hastalıklar sırasında aktif olan çeşitli sistemlerde de görev alır. Bu fagositoz, bağışıklık hücrelerinin olgunlaşması, endotel aktivasyonu ve immünoregülasyonu içerir.

Gas 6 ve TAM reseptörü çalışmayan farelerde otoimmünite geliştiği bulunmuştur (50). Szász ve ark., farelerde psöriazis deri lezyonlarında Gas

6 ekspresyonunu incelemişlerdir (140). TAM reseptörlerinin ve Gas 6'nın mRNA'larının psöriatik epidermiste down regüle edildiğini ve Gas 6'nın mRNA'sının, psöriasiform deride proinflamatuvar aracılardan ekspresyonu ile negatif korelasyonlu olduğunu bulmuşlardır.

Sünbül ve ark. Psöriasisli hastalarda plazma Gas 6 düzeyleri ile geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi incelemişler ve herhangi bir kardiyovasküler risk faktörü olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük Gas 6 düzeyleri bulmuşlardır ayrıca sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük Gas 6 düzeyleri tesbit etmişlerdir ancak psörazis hastaları ile kontrol grubu arasında fark bulamamışlardır (17). Gas 6 psöriasis ilişkisinin anlaşılması için ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu söylemişlerdir.

Stalder ve ark. sepsisli hastalarda yaptığı çalışmada plazma Gas 6 düzeylerinin mortaliteyi tahmin etmede etkili olduğunu bulmuşlardır. Yoğun bakım şartlarında takip edilen sepsisli 129 hastayı takip etmişler ve hayatını kaybedenlerde (n=25) daha yüksek Gas 6 düzeyleri saptamışlardır. Gas 6 immün sistem yanıtında ve regülasyonunda önemli görevler almaktadır, bu çalışmanın ROC analizinde Gas 6 için %249 cut off değerinde mortalite için negatif prediktif değeri %87 olarak belirlemişlerdir. Belki bu sonuçlar sepsisli hastalarda bakılan Gas 6 düzeyleri değerlendirilerek daha agresif ve hastaya özgü tedaviler planlamada yardımcı olabilecektir (141).

Ekman ve ark. 96 SLE hastası ile yaptığı çalışmada Gas 6 ve sAx1 düzeylerini hastalık aktivitesi ile ilişkili bulmuşlardır. Ayrıca Gas 6'nın CRP ve ESR ile korelasyonunu saptamışlardır. SLE gibi inflamatuvar bir ortam olan ve apoptotik klirensin bozulduğu bir hastalıkta Gas 6'nın düzenleyici rolü olabileceğini düşünmüşler ve Gas 6 ve sAx1'in SLE aktivitesini değerlendirme biyobelirteçleri arasına katılabileceğini savunmuşlardır (142).

Bassyouni ve diğ. romatoid artrit hastalarında Gas 6 ve ESR, lökositöz ve IL6 düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır (143). Yine bir çalışmada çakırca ve ark. atak dönemindeki FMF hastalarının CRP ve Gas 6 düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır (144). Bu bulgular Gas 6'nın sistemik inflamasyonda rol oynayabileceğini söylemişlerdir.

Chen ve ark. hemodiyaliz hastalarında EPO direnci ile Gas 6 ilişkisini araştırdığı bir çalışmada EPO direnci olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek plazma Gas 6 düzeyleri, IL-6 ve CRP düzeyleri tesbit etmişlerdir. EPO direncinin sistemik inflamasyonla ilişkili olduğunu ve Gas 6'nında bu inflamasyon durumunu gösterebileceğini söylemişlerdir (145).

Gas 6'nın psöriazis ile ilişkisi antiapoptotik rolü, inflamasyondaki regülatör görevi ve hücreler üzerine hiperproliferatif etkileri üzerinden olabilir, hatta bizim çalışmamızda CRP ile korelasyonunu saptayarak sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Ancak Gas 6'nın fonksiyonu büyük ölçüde belirsiz ve tartışmalı olduğu için, psöriazisteki plazma Gas 6 seviyelerini şu anki Gas 6 / TAM sinyalizasyonu hakkındaki bilgilerimizle yorumlamak zordur.

Shieh ve arkadaşları, Tip 2 DM hasta popülasyonunda plazma Gas 6 konsantrasyonunun değişen glikoz toleransı ve insülin duyarlılığı ile ilişkisini incelediler (16). Bu çalışmaya 96 normal glikoz toleransı (NGT), 82 bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve 100'ü Tip 2 DM hastası olan toplam 278 Tayvanlı yetişkin (20-75 yaş) dahil edildi. İlginç bir şekilde, Tip 2 DM hastalarının (11.5 ± 0.42 ng / mL) NGT'li (14.3 ± 0.66 ng / mL) olanlara kıyasla plazma Gas 6 konsantrasyonlarının önemli ölçüde düşük olduğu gözlenmiştir ($p < 0.001$). Çok değişkenli regresyon analizleri, daha yüksek plazma Gas 6 seviyesine sahip bireylerin; cinsiyet, BMI, bel-kalça oranı, kan basıncı, sigara ve alkol tüketiminin ayarlanmasından sonra Tip 2 DM riskinin daha düşük olduğunu göstermiştir. Yazarlar, plazma Gas 6 / TAM sinyallemesinin Tip 2 DM için önemli bir risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir, ayrıca Gas 6'nın bozulmuş glikoz metabolizması ve insülin direnci için potansiyel bir belirteç olarak düşünülebileceğini söylemişlerdir. Ayrıca bu çalışmada tüm denekler arasında plazma Gas 6 konsantrasyonlarının yaş için ayarlandıktan sonra TNF-a ve IL-6 konsantrasyonları ile anlamlı ve negatif korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Yazarlar, plazma Gas 6 konsantrasyonunun Tip 2 DM' potansiyel bir inflamasyon belirteci olarak hizmet edebileceğini belirtmiştir.

Başka bir çalışmada Shieh ve meslektaşları, Gas 6 gen polimorfizmi (c.834 + 7G1 A) ile yukarıda belirtilenle aynı Tayvanlı birey popülasyonunu (96 NGT, 82 IGT ve 100 Tip 2 DM) kullanarak Tip 2 DM patogenezi arasındaki

ilişkiyi incelediler (146). İncelenen denekler ayrıca AA (n = 27), GA (n = 90) ve GG (n = 161) gibi Gas 6 c.834 + 7G1 A genotiplerine göre farklı alt gruplara ayrıldı. Sonuçlar, AA genotipli deneklerin, GG genotipli deneklere göre daha yüksek Gas 6 ve düşük glikoz, HbA1c, HOMA-IR ve trigliserit düzeylerine sahip olduğunu gösterdi. Düzeltilmemiş bir lojistik analiz, Tip 2 DM'ye karşı c.834 + 7G1 A Gas 6 polimorfizminin AA genotipinin koruyucu bir rolünü gösterdi.

Hsiao ve diğ. Tayvanlı popülasyonda aşırı kilolu ve obez ergenler arasında yağlanma ve insülin direncinin gelişmesinde dolaşımdaki Gas 6 ve çözünür Axl (sAxl) fonksiyonunu araştırdı (147). 832 ergen (420 erkek ve 412 kız, ortalama yaş 13.3 yaş) arasında kesitsel analiz yapıldı ve denekler zayıf, aşırı kilolu ve obez gibi üç gruba ayrıldı. Sonuçlar, fazla kilolu ve obez ergenlerde dolaşımdaki Gas 6 ve sAxl düzeylerinin zayıf gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdi (P <0.05). Aşırı kilolu ve obez ergenler arasında yaş, cinsiyet, Tanner evreleri, sigara içme durumu ayarlandıktan sonra Gas 6 düzeyleri ile HOMA-IR (r = 0.268, P <0.01) arasında zayıf bir pozitif korelasyon gözlenmiştir. İlginç bir şekilde, plazma Gas 6 konsantrasyonlarındaki her 1 ng / mL'lik artış, aşırı kilolu ve obez ergenler arasında % 15-19 artan insülin direnci riski ile ilişkilidir. Bu çalışma, Gas 6 ve insülin direnci arasındaki ilişkiye önemli bir klinik kanıt sağlamıştır. İlginç bir şekilde, Gas 6 düzeylerinde aşırı kilolu ve obez ergenler arasında yaş, cinsiyet, Tanner evresi ve sigara içme / içmeme durumunun ayarlanmasından sonra bile serum TNF-a ve hsCRP ile anlamlı ve pozitif korelasyon vardı. Bu çalışma, fazla kilolu ve çocuk ergenler arasında Gas 6 ve kronik inflamasyon arasındaki ilişki hakkında potansiyel klinik kanıtlar sunmaktadır.

Plazma Gas 6 konsantrasyonları ile glikoz toleransı arasındaki ilişki Lee ve ark. 100 NGT, 96 IGT ve 104'ü Tip 2 DM'liyi kapsayan 300 Tayvanlı denek arasında (148). Önceki çalışmaları doğrultusunda, yazarlar plazma Gas 6 konsantrasyonlarının Tip 2 DM hastalarında NGT ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Tip 2 DM denekleri arasında (n = 104) plazma Gas 6 seviyesi, oral glikoz tolerans testi (OGTT) sırasında karşılık gelen glikoz seviyeleri ile anlamlı ve ters korelasyon gösterdi. Yaşa göre ayarlanmış Spearman korelasyon çalışmaları yine tüm

popülasyonda (n = 300) plazma Gas 6 konsantrasyonlarının OGTT sonrası ölçülen glukoz (hem açlık hem de 2 saatlik glikoz) ve HbA1c düzeyleri ile anlamlı ve negatif ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışma ayrıca diyabetik hasta popülasyonunda bozulmuş glikoz metabolizmasının gelişiminde Gas 6'nın rolünü düşündürmektedir.

Kuo ve diğ. 126 erkek (ortalama yaş 49.14 y) ve 152 kadın (ortalama yaş 55.8 y) olan 278 Tayvanlı yetişkinde plazma Gas 6 düzeyi ile obezite ve insülin duyarlılığı arasındaki ilişkiyi araştırmıştır (149). Kademeli çoklu regresyon analizleri, kadınlarda plazma Gas 6 konsantrasyonlarının BMI (r = -0.186, P = 0.022), bel (r = -0.187, P = 0.022), bel / kalça oranı (r = -0.189, P = 0.022), OGTT sonrası 2. Saat insülin düzeyi (r = -0.171, P = 0.035) ve HOMA-IR (r = -0.171, P = 0.035) ile negatif ve insülin duyarlılığı (QUICKI) ile pozitif korelasyon (r = 0.168, P = 0.039) saptanmıştır. Bununla birlikte, erkek nüfusu arasında böyle bir ilişki bulunmamıştır. Yazarlar, östrojenin, PI3K / Akt sinyal yolunu aktive edebildiğini ve Gas 6 promoterinde mevcut fonksiyonel östrojene duyarlı eleman ile bağlanarak insülin duyarlılığını ve insülin direncini düzenlediğini belirtmiştir. Bu çalışma, östrojen ve Gas 6 arasındaki ilişkinin anlaşılmasının diyabet ve kadın popülasyonunda ilişkili komplikasyonlara karşı potansiyel terapötik uygulamalara yol açabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın sınırlandırılması, adet döngüsü veya estradiol seviyelerinin ölçümü hakkında bilgi eksikliğini içerir. Bu nedenle, menopoz öncesi ve sonrası kadınlar arasındaki daha fazla çalışma, Gas 6 ve seks hormonları arasındaki ilişkinin anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Adım adım çoklu regresyon analizleri, plazma Gas 6 konsantrasyonlarının kadın popülasyonunda TNF-a ve IL-6 seviyeleri ile anlamlı ve negatif korelasyon gösterdiğini, ancak sadece TNF-a'nın erkek popülasyonunda plazma Gas 6 seviyeleri ile anlamlı bir ilişki gösterdiğini bulmuştur.

Bu çalışmalarda göstermektedir ki Gas 6'nın tip 2 DM ile ilişkisi hakkında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Ancak Gas 6'nın glukoz metabolizmasını üzerine olumlu etkileri vardır ki bu etkileri PI3K / AKT yolunun aktivasyonunu düzenleyerek yaptığı düşünülmektedir. Ayrıca iflamasyonda da TLR üzerinden regülatör olarak görevli olduğu bilinmektedir. Bu yüzden

plazma Gas 6 düzeylerinin tip 2 DM ile ilişkisinin daha net bir şekilde anlaşılması önemlidir.

Psöriasis tip 2 DM için bağımsız bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Bu birlikteliği açıklayan bazı mekanizmalar ileri sürülsede henüz bu iki hastalık arasındaki nedensellik ilişkisi net değildir. Bu çalışmada psöriasis ve psöriasis + tip 2 DM grubu arasında PASI skoru açısından fark bulundu. Psöriasis + tip 2 DM grubunda psöriasis grubuna göre anlamlı daha yüksek PASI değerleri gözlemlendi. Ayrıca PASI ile HbA1c düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

2009 yılında Hemşirelerin Sağlık Çalışması, psöriasis hastalığı olan kadın hemşirelerde (n = 1813), BMI, sigara içme durumu, alkol alımı ve fiziksel aktivite düzeyi gibi risk faktörlerinden bağımsız olarak tip 2 DM insidansında artış olduğunu göstermiştir (150). Hemşirelerin Sağlık Çalışması'nın (kadın) analizi, 60 yaşından küçük psöriasis hastalarının tip 2 DM riskinde artış olduğunu göstermiştir (göreceli risk 1, 26, 95 % CI 1,08– 1,46) genç yaşta psöriasis hastalığı gelişen hastalar için risk en büyüktür. Tıbbi bilişimin ortaya çıkışı, büyük ölçekli nüfus temelli çalışmaların bu ilişkiyi titizlikle değerlendirmesine izin vermiştir. Aile hekimleri tarafından tutulan elektronik tıbbi kayıtlar ile takip edilen 108132 psöriasis hastası ile yapılan bir çalışmada, tip 2 DM için tam olarak ayarlanmış risk oranları; hafif psöriasis grubunda 1,11 (% 95 CI 1,07–1,15) ve şiddetli psöriasis grubunda 1,46 (% 95 CI 1,30–1,65) (13).

Yaklaşık 4 yıl boyunca takip edilen psöriasis hastalığı olan 8124 yetişkinin ve psöriasis hastalığı olmayan 76599 yetişkinin prospektif kohort çalışmasının sonuçları şöyle bulunmuştur. Yaş, cinsiyet ve VKİ ayarlamasından sonra, diyabet gelişimi için risk oranları, vücut yüzey alanının% 2 veya daha azı etkilenen grupta 1, 21 (% 95 CI 1,01–1,44), vücut yüzey alanının % 3-10'u etkilenen grupta 1,01 (0,81–1,26) ve %10'dan büyük grupta 1,64 (1,23–2,18). Sonuçta, psöriasis hastalığından etkilenen vücut yüzeyindeki her% 10 artış için diyabet riskinde yaklaşık% 20 den daha fazla artış olmuştur (14). Bizim bulgularımız yapılan çalışmalarla benzerlik gösterir ve buna göre psöriasis şiddeti arttıkça tip 2 DM gelişme riskinin arttığı söylenebilir.

Sistemik inflamasyonun en iyi göstergelerinden biri olan CRP düzeyleri psöriazis, psöriazis+ tip 2 DM, tip 2 DM gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek olarak saptandı. Gruplar birbirleri arasında değerlendirilğinde anlamlı bir fark yoktu.

Son zamanlarda, RDW 'nin birçok hastalıktaki yüksek kronik inflamatuvar durumu gösterebileceği ve RDW artışının kronik inflamasyon gösteren hastalıklarda prognostik bir belirteç olabileceği söylenmektedir. Bizim çalışmamızda psöriazis+ tip 2 DM grubunda kontrole göre anlamlı olarak yüksek RDW düzeyleri saptandı. RDW düzeyleri psöriazis ve tip 2 DM gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı bir fark göstermedi. Gruplar birbirleri arasında değerlendirilğinde anlamlı bir fark yoktu.

Akut faz proteinlerinin prototipini oluşturan CRP'nin karaciğerdeki yapımı enfeksiyon, doku zedelenmesi ve inflamasyonun çeşitli şekillerinde tetiklenmektedir. Psöriazis patogenezinden sorumlu en önemli mekanizma immün hücrelerin uyarılmasına bağlı proinflamatuvar sitokinlerin artışıdır. Bu artış da CRP üretimini uyarmaktadır. Doğan ve ark. 199 psöriazisli hasta ve 73 kontrol ile yaptığı çalışmada kontrole göre daha yüksek CRP ve RDW düzeyleri tesbit etmişler ve RDW ile CRP'nin korelasyonunu bulmuşlardır. RDW' nin psöriazisteki inflamasyonu göstermek için iyi bir belirteç olabileceğini söylemişlerdir (151).

Tip 2 DM' deki inflamasyondan sorumlu birkaç mekanizma vardır. En önemli mekanizma obeziteyle karakterize bir hastalık olan tip 2 DM 'de adipoz dokudaki hipertrofi ve immün hücre komponentinin değişmesi ile çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin salınımıdır. Bu durum CRP artışına sebep olur. Çürüksulu ve ark. yaptığı çalışmada tip 2 DM olan hastaları komplikasyonu olan (n=20) ve olmayan (n=20) olarak ayıymışlar ve serum IL-6 ve CRP düzeylerini değerlendirmişlerdir tip 2 DM 'si olan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek CRP ve IL-6 düzeyleri bulmuşlar ve tip 2 DM patogenezinde inflamasyonun önemli olduğu hipotezini doğruladıklarını söylemişlerdir (135).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, eritrosit oluşumunda ve bozulmasında görülen kırmızı kan hücresi dağılım genişliğinin (RDW) artışının, yüksek düzeyde oksidatif stres ve kronik enflamasyon gösteren, diyabet,

kardiyovasküler hastalıkları, otoimmün hastalıkları olan hastalarda yeni bir prognostik belirteç olduğunu göstermiştir (4).

Psöriazis hastalarında artmış RBC hasarı, yaşlanma ve azalmış klirens olduğu bilinmektedir. Etkin olmayan eritropoez ve artan RBC yıkımı RDW'nin daha yüksek olmasına neden olduğundan, RDW'nin psöriazis hastalığında eritroid bozukluğunun temsili bir belirteci olarak kullanılabileceği söylenebilir (152).

RDW ve psöriazis arasındaki ilişkiyi inceleyen Kim ve ark. yaptığı 261 psöriazis hastası 102 sağlıklı kontrolün katıldığı çalışmada kontrollere göre daha yüksek RDW değerleri bulunmuştur. Ayrıca psöriazis hastalarının hastalık şiddeti PASI ile değerlendirilmiş hafif, orta ve şiddetli olarak 3 gruba ayrılmış ve orta ve şiddetli grupta hafif gruba göre daha yüksek RDW düzeyleri bulunmuştur. RDW'nin psöriazisteki inflamasyon durumunu yansıtan bir değer olabileceğini söylemişlerdir (152).

Bu çalışmada RDW düzeyleri tip 2 DM'lu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı bir fark göstermedi. Ancak tip 2 DM'lu hastalarda HOMA-IR ile pozitif korelasyonu vardı. Bu durum RDW'nin glisemik durumla ilişkisi olduğunu düşündürmektedir.

Çok sayıda çalışma RDW değerlerinin glikoz seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. RDW ve diyabet arasındaki ilişkinin altında yatan tam fizyolojik mekanizma hala bilinmemektedir, ancak inflamasyon ve oksidatif stresin eritrosit homeostazisini değiştirebileceği ve RDW'yi artırabileceği tespit edilmiştir. İnflamasyon kemik iliği fonksiyonunu ve demir metabolizmasını inhibe eder. Proinflamatuvar sitokinlerin, kısmen RDW'deki bir artışla gösterilen eritropoietin kaynaklı olgunlaşmayı ve eritrositlerin çoğalmasını inhibe ettiği kanıtlanmıştır.

RDW aynı zamanda endotel fonksiyonunun bağımsız bir belirleyicisi olarak kabul edilir. Hepimizin bildiği gibi, diyabet kronik bir enflamatuvar hastalık olarak kabul edilir, bu nedenle daha yüksek bir glisemik remisyonun oluşması, daha yüksek RDW ile gösterilen bir bazal enflamasyon ve oksidatif stres seviyesinden kaynaklanabilir.

Lippi ve ark.nın 2515 yaşlı (>65 yaş) ile yaptığı çalışmada RDW düzeylerinin HbA1c ile korelasyonlarını göstermişler ve RDW basit ve ucuz bir parametre

olduğundan, diyabet risk değerlendirmesini iyileştirmek için potansiyel, yenilikçi bir biyobelirteç olarak görülebileceğini söylemişlerdir (153). Bununla birlikte, 23709 kişiden oluşan diyabetik olmayan bir popülasyonda Engström ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda RDW'nin yüksek olduğu deneklerde daha düşük bir diyabet prevalansı, yani zıt sonuçlar bulunmuş ancak HbA1c ile RDW'nin pozitif korelasyonu tesbit edilmiştir. Düşük RDW, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak artan tip 2 DM insidansı ile ilişkili olduğunu söylemişlerdir. Normal aralık dahilinde bile yüksek bir RDW, tip 2 DM'li hastalarda komplikasyon gelişme riskinin artması ile ilişkilidir (154). Böyle farklı sonuçlarında olması bu ilişkinin kesinleşmediğini destekler (155).

Yılmaz ve arkadaşlarının 90 PCOS 'lu hastada RDW düzeylerinin CRP ve ilişkisini inceledikleri çalışmada Kontrole göre daha yüksek RDW değerleri bulmuşlar, CRP ve HOMA-IR ile korelasyonunu göstermişlerdir. RDW düzeylerinin diğer faktörlerden bağımsız olarak PCOS ile ilişkisini göstermişler ve bu ilişkinin PCOS zemininde yer alan kronik inflamasyon nedeni olduğunu savunmuşlardır (156).

Bu çalışmada psöriazisli hastalarda inflamasyonu gösteren CRP düzeyleri ile psöriazis şiddetini lezyonlara göre değerlendiren PASI arasında pozitif korelasyon saptandı. Kronik inflamatuvar hastalıklarda bir belirteç olduğu düşünülen RDW ile PASI arasında korelasyon saptanmadı. İnflamasyonda regülatör olarak görevli olan Gas 6 ile, oksidatif stres parametreleri ve antioksidan sistemi değerlendiren parametreler ile PASI arasında bir korelasyon bulunamadı.

CRP'nin, tedavi edilmemiş hastalarda psöriazis hastalık şiddetinin bir ölçüsü olarak PASI ile değiştirilebilir şekilde kullanılabilmesi öne sürülmüştür. Ancak ne CRP ne de PASI'nin psöriazis şiddetini değerlendirmekte yeterli olmadığı söylenmiştir. Son yıllarda kronik inflamatuvar durumlarda prognostik bir belirteç olarak öne sürülen RDW'nin PASI ile ilişkisi CRP'ye göre daha az bilinmektedir. Ancak son yıllarda RDW hakkındaki farkındalık artmaktadır ve PASI ile ilişkisi de araştırılmıştır. Raghavan ve ark. yaptığı bir çalışmada 50 psöriazisli hastada PASI ve RDW ilişkisi incelenmiş ve pozitif korelasyon bulunmuştur. RDW'nin psöriazisteki

kronik inflamasyonu ve hastalık şiddetini göstermek için kullanılabileceği öne sürülmüştür (157).

Bizim çalışmamızda da CRP düzeyleri hastalık şiddetini iyi bir şekilde gösterdi. İnflamatuar sistemde regülatör görevi olan Gas 6 ve inflamatuvar belirteç kabul edilen RDW ile böyle bir ilişki saptanmadı. Ancak psöriazis+ Tip 2 DM grubunda kontrole göre daha yüksek RDW değerleri RDW ile PASI ilişkisini farklı çalışmalarla da incelemek gerektiğini düşündürmektedir.

Anemik farelerde, eritroblastlar tarafından salınan Gas 6'nın, hemoglobin sentezini kolaylaştırmak için EPO reseptör sinyali artırarak hemoglobin sentezinde regülatör olarak görevli olduğu bulunmuştur (59). Psöriazis'te Gas 6 hücre proliferasyonunu artırırken apoptozisi azaltır tıpkı RDW artışının genç eritrositleri çoğaltıp yaşlılarının ölmesini azalttığı gibi. Bu bilgiler RDW ve Gas 6'nın etkilerinin benzer olabileceğini akla getiriyor. Bu tez RDW ve Gas 6 ilişkisi psöriazis ve tip 2 DM'lu hastalarda araştıran tek çalışmadır ancak bizim sonuçlarımıza göre bu ilişki gösterilemedi. Yinede RDW'nin psöriazis + tip 2 DM grubunda Gas 6'nın da hem psöriazis hem de psöriazis+ tip 2 DM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olması ikisi arasındaki ilişkinin farklı şekillerde de ele alınması gerektiğini düşündürmektedir.

Oksidatif stres psöriazis ve tip 2 DM patogezinde önemli bir yere sahiptir. Bu çalışmada psöriazis, psöriazis+ tip 2 DM grubu ve tip 2 DM grubunda lipid peroksidasyon belirteci olan serum MDA düzeyleri kontrole göre anlamlı daha yüksek bulundu. Diğer grupların birbirleri arasında bir fark saptanmadı. Ayrıca yapılan regresyon analizinde serum MDA düzeyleri hem psöriazis hemde tip 2 DM için diğer parametrelerden bağımsız olarak ilişkili bulundu.

Ayrıca diğer bir oksidatif stres parametresi olan protein oksidasyonunu gösteren AOPP düzeyleri kontrole göre ve gruplar arasında fark göstermedi.

Bazı çalışmalarda çelişkili sonuçlar olmasına rağmen, oksidatif stresin neden olduğu hastalıklardan birinin de psöriazis olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (81). PMN'lerin psoriatik lezyonlara artmış infiltrasyonu, NADPH-bağımlı oksidaz / miyeloperoksidaz ve proteolitik enzimler yoluyla üretilen ROS salınmasına yol açarak hücre zarı ve

proteinlerinin lipit peroksidasyonuna ve oksidatif hasarına yol açar. Reaktif oksijen türevleri psöriaziste keratinositlerde anjiyogenez ve kontrolsüz transkripsiyon artışından sorumludur (158). Patogenezde oksidatif stres ile ilgili çelişkili sonuçların yeni tanı almış hasta, çalışma metodu, alınan örnek veya ilaç kullanan hastalar nedeni ile olabileceği belirtilmiştir (159). Serbest radikallerdeki aşırı miktardaki artış, antioksidan savunma kapasitelerini aşarak lipit peroksidasyonunu gerçekleştirir (160). Yapılan bir çalışmada Skoie ve ark. bizimle benzer şekilde MDA'nın psöriaziste oksidatif stresi iyi bir şekilde gösterdiği bulunmuş ve kontrole göre daha yüksek sonuçlar elde edilmiştir (161).

Keerthana ve ark. 70 psöriazis hastasında CRP, PASI ve MDA düzeylerinin ilişkisini araştırdığı çalışmada kontrole göre daha yüksek serum CRP, MDA düzeyleri ve PASI skorları bulmuşlardır. Ayrıca serum MDA düzeylerini PASI ve CRP ile korele olduğunu göstermişlerdir (162).

Yıldırım ve arkadaşlarının 22 psöriasisli hastada yaptığı çalışmada hastaların hem serum hemde deri örneklerinde MDA düzeyleri çalışılmış serum MDA düzeyleri kontrole göre fark göstermemiş ancak deri örneklerinde kontrole göre daha yüksek MDA düzeyleri bulunmuştur (163).

Diyabetes mellitus, hiperglisemi ve antioksidan durum da dahil olmak üzere oksidatif strese neden olan çeşitli mekanizmaların katkıda bulunduğu aşırı serbest radikallerin olduğu bir hastalıktır. Bu oksidatif stres, diyabet ve komplikasyonlarının gelişimini ve ilerlemesini şiddetlendirir. Hem Tip 1 hem de Tip 2 DM hastalarında ROS'un arttığı gösterilmiş ve bu radikallerin protein, lipid ve nükleik asitleri hasara uğrattığı bildirilmiştir (164). Serbest radikaller, diyabetes mellitusta orantılı olmaksızın glikoz degradasyonu, proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonu ve takibinde oksidatif degradasyon ile diyabetik hastalarda komplikasyonların gelişmesinde önemli bir rol oynayabilir. Serbest radikallerin oluşumu, diyabetes mellitusta birkaç hasarda lipit peroksidasyonuna ve oluşumuna yol açabilir. MDA, diyabette en sık incelenen lipit peroksidasyon belirteci olmuştur (165). Diyabetik erişkin sıçanlar da MDA düzeyinde bir artış gösterirken, azaltılmış glutatyon, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri gibi antioksidan enzimler kontrollere kıyasla belirgin şekilde azalmıştır (166).

Sato ve diğ. diyabetik hastalarda MDA düzeylerinin kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (167). Noberasco ve ark. 67 DM hastası ile yaptıkları çalışmada kontrole göre daha yüksek serum MDA düzeyleri bulmuşlar ve HbA1C ile korelasyonunu göstermişlerdir. Serum MDA düzeylerinin DM'un komplikasyonlarıyla ilişkili olabileceğini söylemişlerdir (165). Bir çalışmada, bir lipid peroksidasyon ürünü ve oksidatif stresin bir belirteci olan MDA düzeylerinin, erkeklerde ve kadın diyabetik hastalarda anlamlı düzeyde arttığını gözlemlenmiştir (168).

Bizim çalışmamızda da lipid peroksidasyonunun psöriasis ve tip 2 DM patogeneğinde diğ. parametrelerden bağımsız olarak önemli olduğu ortaya çıktı. Bu çalışmada oksidatif stres lipid peroksidasyonu üzerinden değerlendirildiğinde daha anlamlı olarak bulundu.

HDL-LDL oksidasyonunu engelleyen bir enzim olan serum PON aktivitesi düzeyleri ve enzimatik olmayan antioksidan sistem kapasitesini değerlendiren serum FRAP düzeyleri gruplar arasında fark göstermedi.

Macharia ve ark. 60 DM'si olan hastayı 12 ay boyunca antidiyabetik ajan kullanmadan takip etmişler başlangıç ve 12. ay PON ve FRAP düzeylerinin hiperglisemik durum ile ilişkisini incelemişlerdir. FRAP düzeyleri azalırken PON aktivitesi değişmemiştir (169). FRAP düzeylerinin hiperglisemiden daha fazla etkilendiğini düşünmüşlerdir.

Antioksidan sistem birçok patolojik durumdan etkilendiği gibi bazı fizyolojik koşullardan da etkilenmektedir. Bu yüzden tüm koşulların stabilize edilmesi zordur. Çalışmalardaki farklı sonuçların nedeni bu olabilir.

5.2 SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmada inflamasyon ve oksidatif stresin patogeneğinde rol oynadığı iki önemli hastalık olan psöriasis ve tip 2 DM modellerinde, proinflamatuvar sitokinler üzerinde stabilize edici etkisi, hücre büyümesine katkısı, apoptoz ve hücre proliferasyonu üzerine stabilize edici etkileri olduğu düşünülen plazma Gas 6 düzeyleri sistemik inflamasyonun önemli göstergesi olan serum CRP düzeyleri, kronik inflamatuvar hastalıklarda prognostik belirteç olduğu öne sürülen RDW ve oksidatif stres parametresi olarak; lipid peroksidasyonunu gösteren serum MDA, protein

oksidasyonunu gösteren plazma AOPP, antioksidan sistemi değerlendiren; enzimatik olmayan antioksidanları gösteren serum FRAP ve LDL ve HDL oksidasyonunu engellediği bilinen serum PON aktivite düzeyleri ölçüldü.

Bu çalışmada psöriazis ve psöriazis + tip 2 DM hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek plazma Gas 6 düzeyleri tespit edildi. Psöriazis ve psöriazis + tip 2 DM hasta gruplarında tip 2 DM grubuna göre de anlamlı daha yüksek tesbit edildi.

Gas 6 düzeyleri Tip 2 DM grubunda kontrol grubuna göre farklı bulunmadı.

Ayrıca yapılan regresyon analizinde diğer parametrelerden bağımsız olarak Gas 6'nın psöriazis gibi halen etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamış bir hastalık için spesifik ilişkisi saptandı. Gas 6'nın CRP ile korelasyonu saptandı. Yapılan ROC analizinde Gas 6'nın psöriazis için klinik anlamlılığı daha yüksek bulundu. Psöriazis modelinde Gas 6'nin inflamasyondan daha sensitif olabileceğini düşündüren sonuçlar elde ettik (cut off =10,1 PPV=87).

CRP psöriazis, psöriazis + tip 2 DM ve Tip 2 DM gruplarında kontrole göre anlamlı daha yüksekken RDW sadece psöriazis+tip 2 DM grubunda kontrole göre yüksek bulundu. Ayrıca PASI değerleride psöriazis+ Tip 2 DM grubunda psöriazis grubuna göre anlamlı daha yüksek bulundu. CRP ve PASI arasında korelasyon saptandı ancak RDW ve PASI arasında bir korelasyon bulunmadı. Psöriazis şiddetini göstermede inflamatuvar belirteç olarak CRP, RDW'ye göre daha kıymetlidir.

Serum MDA düzeyleri psöriazis, psöriazis + tip 2 DM ve Tip 2 DM gruplarında kontrole göre anlamlı daha yüksek bulundu. AOPP, antioksidan sistem belirteçleri FRAP ve PON düzeyleri hasta gruplar ile kontrol grubu arasında fark göstermedi. Psöriazis ve tip 2 DM'deki oksidatif stres durumunu MDA diğer parametrelere göre iyi bir şekilde gösterdi. Ayrıca yapılan regresyon analizinde serum MDA düzeyleri hem psöriazis hemde tip 2 DM için diğer parametrelerden bağımsız olarak ilişkili bulundu. Lipid peroksidasyonu bu iki hastalık için diğer parametelerden bağımsız olarak anlamlıdır. Lipid peroksidasyonunun bu iki hastalıkla ilişkisi bizim çalışmamızda da gösterilmiştir.

İnflamasyon ve oksidatif stresin birçok hastalık patogenezinde rolü olabileceği bilgisi ışığında psöriazis ve Tip 2 DM modellerini incelediğimizde

bu bilgileri doğrulayan sonuçlar elde edildi ve inflamasyon için CRP, oksidatif stresi değerlendirmek için de MDA diğer parametrelere göre daha değerli bulundu.

Gas 6 parametresine baktığımızda psöriazis modelinde daha etkin rol aldığı psöriazise spesifik ve bağımsız ilişkisi olduğu tesbit edildi. Klinik anlamlılık değerlendirildiğinde Gas 6 ile psöriazis ilişkisinin psöriazisteki inflamasyon sistemi kadar hatta daha anlamlı olduğu tesbit edildi.

Bunlara ek olarak psöriazis ile Gas 6 ilişkisinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir, büyük popülasyonlu ve farklı etyolojik mekanizmalarında değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmalar neticesinde psöriazis gibi birçok komorbiditenin eşlik ettiği bir hastalıkta hastaların hayat kalitesini iyileştirecek yeni nesil tedavi stratejilerinin belirlenmesinde Gas 6 ile psöriazis arasındaki ilişkiyi anlamamanın katkısı olabileceğini tahmin ediyoruz.

Kaynaklar

1. Wu K-S, Hung Y-J, Lee C-H, Hsiao F-C, Hsieh P-S. The involvement of GAS6 signaling in the development of obesity and associated inflammation. *International journal of endocrinology*. 2015;2015.
2. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2015;52(2):86-105.
3. He Y, Liu C, Zeng Z, Ye W, Lin J, Ou Q. Red blood cell distribution width: a potential laboratory parameter for monitoring inflammation in rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*. 2018;37(1):161-7.
4. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Archives of pathology laboratory medicine* 2009;133(4):628-32.
5. Zouki C, Beauchamp M, Baron C, Filep JG. Prevention of In vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. *The Journal of clinical investigation*. 1997;100(3):522-9.
6. Thérond P, Bonnefont-Rousselot D, Davit-Spraul A, Conti M, Legrand A. Biomarkers of oxidative stress: an analytical approach. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2000;3(5):373-84.
7. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*: Oxford University Press, USA; 2015.
8. Piwowar A. Advanced oxidation protein products. Part I. Mechanism of the formation, characteristics and property. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2010;28(164):166-9.

9. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. *Analytical biochemistry*. 1996;239(1):70-6.
10. Saraç UDG, Kapıcıoğlu Y. Psoriasisın Etyopatogenezi. *Dermatoz*.
11. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. 2015;1:15019.
12. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*. 2005;365(9467):1333-46.
13. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Margolis DJ, Gelfand JM. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. *Archives of dermatology*. 2012;148(9):995-1000.
14. Wan MT, Shin DB, Hubbard RA, Noe MH, Mehta NN, Gelfand JM. Psoriasis and the risk of diabetes: a prospective population-based cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(2):315-22. e1.
15. Friis N, Hoffmann N, Gyldenløve M, Skov L, Vilsbøll T, Knop F, et al. Glucose metabolism in patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2019;180(2):264-71.
16. Hung Y-J, Lee C-H, Chu N-F, Shieh Y-S. Plasma Protein Growth Arrest-Specific 6 Levels Are Associated With Altered Glucose Tolerance, Inflammation, and Endothelial Dysfunction. *Diabetes care*. 2010;33(8):1840-4.
17. Sunbul M, Cagman Z, Gerin F, Ozgen Z, Durmus E, Seckin D, et al. Growth Arrest-Specific 6 and Cardiometabolic Risk Factors in Patients with Psoriasis. *Cardiovascular therapeutics*. 2015;33(2):56-61.
18. Manfioletti G, Brancolini C, Avanzi G, Schneider C. The protein encoded by a growth arrest-specific gene (gas6) is a new member of the vitamin K-dependent proteins related to protein S, a negative coregulator in the blood coagulation cascade. *Molecular cellular biology*. 1993;13(8):4976-85.

19. Mc Cormack O, Chung W, Fitzpatrick P, Cooke F, Flynn B, Harrison M, et al. Growth arrest-specific gene 6 expression in human breast cancer. 2008;98(6):1141.
20. Gould WR, Baxi SM, Schroeder R, Peng YW, Leadley RJ, Peterson JT, et al. Gas6 receptors Axl, Sky and Mer enhance platelet activation and regulate thrombotic responses. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):733-41.
21. Furie B, Furie BC. The molecular basis of blood coagulation. *Cell.* 1988;53(4):505-18.
22. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney international.* 1996;49(5):1304-13.
23. Nakano T, Kawamoto K, Kishino J, Nomura K, Higashino K, Arita H. Requirement of gamma-carboxyglutamic acid residues for the biological activity of Gas6: contribution of endogenous Gas6 to the proliferation of vascular smooth muscle cells. *Biochem J.* 1997;323 (Pt 2)(Pt 2):387-92.
24. Mark MR, Chen J, Hammonds RG, Sadick M, Godowsk PJ. Characterization of Gas6, a member of the superfamily of G domain-containing proteins, as a ligand for Rse and Axl. *Journal of Biological Chemistry.* 1996;271(16):9785-9.
25. Sasaki T, Knyazev PG, Cheburkin Y, Gohring W, Tisi D, Ullrich A, et al. Crystal structure of a C-terminal fragment of growth arrest-specific protein Gas6. Receptor tyrosine kinase activation by laminin G-like domains. *J Biol Chem.* 2002;277(46):44164-70.
26. Sasaki T, Knyazev PG, Clout NJ, Cheburkin Y, Göhring W, Ullrich A, et al. Structural basis for Gas6–Axl signalling. *The EMBO journal.* 2006;25(1):80-7.
27. Hafizi S, Dahlback B. Gas6 and protein S. Vitamin K-dependent ligands for the Axl receptor tyrosine kinase subfamily. *FEBS J.* 2006;273(23):5231-44.

28. Pawson T, Raina M, Nash P. Interaction domains: from simple binding events to complex cellular behavior. *FEBS Lett.* 2002;513(1):2-10.
29. Binder MD, Kilpatrick TJ. TAM receptor signalling and demyelination. *Neurosignals.* 2009;17(4):277-87.
30. Lemke G, Rothlin CV. Immunobiology of the TAM receptors. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(5):327-36.
31. O'Bryan Jp FR, Cogswell pC, Neubauer A, Kitch B, prokop C, Espinosa R III, Le Beau MM, Earp hS and Liu ET: axl, a transforming gene isolated from primary human myeloid leukemia cells, encodes a novel receptor tyrosine kinase. *Mol Cell Biol.* 1991;11:5016-31.
32. Ekman C, Linder A, Åkesson P, Dahlbäck B. Plasma concentrations of Gas6 (growth arrest specific protein 6) and its soluble tyrosine kinase receptor sAxl in sepsis and systemic inflammatory response syndromes. *Critical care medicine.* 2010;14(4):R158.
33. Nagata K, Ohashi K, Nakano T, Arita H, Zong C, Hanafusa H, et al. Identification of the product of growth arrest-specific gene 6 as a common ligand for Axl, Sky, and Mer receptor tyrosine kinases. *Journal of Biological Chemistry.* 1996;271(47):30022-7.
34. Steinthorsdottir V, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Jonsdottir T, Walters GB, et al. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2007;39(6):770-5.
35. Godowski PJ, Mark MR, Chen J, Sadick MD, Raab H, Hammonds RG. Reevaluation of the roles of protein S and Gas6 as ligands for the receptor tyrosine kinase Rse/Tyro 3. *Cell.* 1995;82(3):355-8.
36. Ohashi K, Mizuno K, Kuma K, Miyata T, Nakamura T. Cloning of the cDNA for a novel receptor tyrosine kinase, Sky, predominantly expressed in brain. *Oncogene.* 1994;9(3):699-705.
37. Graham DK, Dawson TL, Mullaney DL, Snodgrass HR, Earp HS. Cloning and mRNA expression analysis of a novel human protooncogene, c-mer. *Cell Growth Differ.* 1994;5(6):647-57.

38. Avanzi G, Gallicchio M, Cavalloni G, Gammaitoni L, Leone F, Rosina A, et al. GAS6, the ligand of Axl and Rse receptors, is expressed in hematopoietic tissue but lacks mitogenic activity. *Experimental hematology*. 1997;25(12):1219-26.
39. Scott RS, McMahon EJ, Pop SM, Reap EA, Caricchio R, Cohen PL, et al. Phagocytosis and clearance of apoptotic cells is mediated by MER. *Nature*. 2001;411(6834):207.
40. Alciato F, Sainaghi PP, Sola D, Castello L, Avanzi GC. TNF- α , IL-6, and IL-1 expression is inhibited by GAS6 in monocytes/macrophages. *Journal of leukocyte biology*. 2010;87(5):869-75.
41. Thong FS, Dugani CB, Klip A. Turning signals on and off: GLUT4 traffic in the insulin-signaling highway. *Physiology*. 2005;20(4):271-84.
42. Barthel A, Schmoll D, Unterman TG. FoxO proteins in insulin action and metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2005;16(4):183-9.
43. Jain SK, Rains JL. Toll-like receptor-4 and vascular inflammation in diabetes. *Cytokine*. 2011;3(55):446-7.
44. Rothlin CV, Ghosh S, Zuniga EI, Oldstone MB, Lemke G. TAM receptors are pleiotropic inhibitors of the innate immune response. *Cell*. 2007;131(6):1124-36.
45. Lee CH, Changchien CY, Hung YJ. Targeting inflammation in type 2 diabetes by antibody-mediated Tyro-3, Axl, Mer receptor activation. *Journal of diabetes investigation*. 2015;6(5):491-4.
46. Haase T, Rasmussen M, Jaksch C, Gaarn L, Petersen CK, Billestrup N, et al. Growth arrest specific protein (GAS) 6: a role in the regulation of proliferation and functional capacity of the perinatal rat beta cell. *Diabetologia*. 2013;56(4):763-73.
47. Cavet ME, Smolock EM, Ozturk OH, World C, Pang J, Konishi A, et al. Gas6-Axl receptor signaling is regulated by glucose in vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(5):886-91.

48. Shao W-H, Cohen PL. Disturbances of apoptotic cell clearance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis research therapy*. 2011;13(1):202.
49. Gudjonsson JE EJ, Wolff K, Goldsmith LA,, Katz SI GB, Paller AS, Leffell DJ Psoriasis. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed. 2008;1:169-94.
50. Lemke G, Lu Q. Macrophage regulation by Tyro 3 family receptors. *Current opinion in immunology*. 2003;15(1):31-6.
51. Anwar A, Keating AK, Joung D, Sather S, Kim GK, Sawczyn KK, et al. Mer tyrosine kinase (MerTK) promotes macrophage survival following exposure to oxidative stress. *Journal of leukocyte biology*. 2009;86(1):73-9.
52. Lippi G, Cervellin G, Favalaro EJ, Plebani M. *In vitro and in vivo hemolysis: an unresolved dispute in laboratory medicine*: Walter De Gruyter; 2012.
53. Ricós C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario J, Hernandez A, Jimenez C, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scandinavian journal of clinical laboratory investigation*. 1999;59(7):491-500.
54. Kario K, Matsuo T, Nakao K, Yamaguchi N. The correlation between red cell distribution width and serum erythropoietin titres. *Clinical Laboratory Haematology* 1991;13(2):222-3.
55. Pilling LC, Atkins JL, Duff MO, Beaumont RN, Jones SE, Tyrrell J, et al. Red blood cell distribution width: Genetic evidence for aging pathways in 116,666 volunteers. *PloS one*. 2017;12(9):e0185083.
56. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res*. 1998;18(8):555-9.
57. Kiefer CR, Snyder LM. Oxidation and erythrocyte senescence. *Curr Opin Hematol*. 2000;7(2):113-6.

58. Lippi G, Mercadanti M, Aloe R, Targher G. Erythrocyte mechanical fragility is increased in patients with type 2 diabetes. *European journal of internal medicine*. 2012;23(2):150-3.
59. Angelillo-Scherrer A, Burnier L, Lambrechts D, Fish RJ, Tjwa M, Plaisance S, et al. Role of Gas6 in erythropoiesis and anemia in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2008;118(2):583-96.
60. Friedman JS, Lopez MF, Fleming MD, Rivera A, Martin FM, Welsh ML, et al. SOD2-deficiency anemia: protein oxidation and altered protein expression reveal targets of damage, stress response, and antioxidant responsiveness. *Blood*. 2004;104(8):2565-73.
61. Pova P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragao A, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive care medicine*. 1998;24(10):1052-6.
62. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(12):1805-12.
63. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England journal of medicine*. 1999;340(6):448-54.
64. Biljan D, Šitum M, Kostović K, Batinac T, Matišić D. Acute phase proteins in psoriasis. *Collegium antropologicum*. 2009;33(1):83-6.
65. Boehncke WH, Smolnik SM. Psoriasis. *Lancet*. 2015; 386:983–94.
66. McBride JD, Cooper MA. A high sensitivity assay for the inflammatory marker C-Reactive protein employing acoustic biosensing. *Journal of nanobiotechnology*. 2008;6(1):5.
67. Beygi S, Lajevardi V, Abedini R. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28(6):700-11.
68. Fang Y-Z, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*. 2002;18(10):872-9.

69. Navarro A, Boveris A. Rat brain and liver mitochondria develop oxidative stress and lose enzymatic activities on aging. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative Comparative Physiology*. 2004;287(5):R1244-R9.
70. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(33):20313-6.
71. Behr J-B, Massicot F. *Encyclopedia of reagents for organic synthesis*: John Wiley & Sons, Ltd; 2001.
72. Farmer EE, Davoine CJCoipb. Reactive electrophile species. 2007;10(4):380-6.
73. Esterbauer H, Cheeseman KH. [42] Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods in enzymology*. 186: Elsevier; 1990. p. 407-21.
74. Devasagayam T, Bloor K, Ramasarma T. Methods for estimating lipid peroxidation: an analysis of merits and demerits. *Indian journal of biochemistry biophysics*. 2003;40(5):300-8.
75. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz textbook of clinical chemistry*. Philadelphia. 1999;1999:1654-5.
76. Gutteridge J. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical chemistry*. 1995;41(12):1819-28.
77. Azarsız E, Sözmen E. Paraoksonaz ve klinik önemi. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2000;25(3):109-19.
78. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *General Pharmacology: The Vascular System*. 1998;31(3):329-36.
79. Mackness MI, Peuchant E, Dumon M-F, Walker CH, Clerc M. Absence of "A"-esterase activity in the serum of a patient with Tangier disease. *Clinical biochemistry*. 1989;22(6):475-8.

80. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Current opinion in lipidology*. 1996;7(2):69-76.
81. Zhou Q, Mrowietz U, Rostami-Yazdi M. Oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009;47(7):891-905.
82. Semba RD, Patel KV, Ferrucci L, Sun K, Roy CN, Guralnik JM, et al. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: the Women's Health and Aging Study I. *Clinical nutrition*. 2010;29(5):600-4.
83. Atalay M, Laaksonen DE. Diabetes, oxidative stress and physical exercise. *Journal of sports science & medicine*. 2002;1(1):1.
84. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocrine reviews*. 2002;23(5):599-622.
85. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*. 2002;82(1):47-95.
86. Palanduz S, Ademoğlu E, Gökkuşu C, Tamer SJRcimp. Plasma antioxidants and type 2 diabetes mellitus. *Research communications in molecular pathology pharmacology* 2001;109(5-6):309-18.
87. Maritim A, Sanders a, Watkins Iii J. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *Journal of biochemical molecular toxicology* 2003;17(1):24-38.
88. Tüzün B, Tüzün Y. Psoriasis dipnotları. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 1998.
89. Bateman T. A Practical Synopsis of Cutaneous Diseases: According to the Arrangement of Dr. Willan, Exhibiting a Concise View of the Diagnostic Symptoms and the Method of Treatment: Longman; 1836.
90. Holubar K. Psoriasis–100 years ago. *Dermatology*. 1990;180(1):1-4.
91. Je G. elder Jt Psoriasis: epidemiology. *clinics in Dermatology*. 2007.

92. Elder JT, Nair RP, Guo S-W, Henseler T, Christophers E, Voorhees JAod. The genetics of psoriasis. Archives of dermatology. 1994;130(2):216-24.
93. Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. Clin Exp Dermatol. 2001;26(4):321-5.
94. Gülekon Ai. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Dermatoloji 3rd ed İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2008:758-9.
95. Gurer MA, Adisen E. Psoriasis, introduction, general information, epidemiology/Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji. Archives of the Turkish Dermatology Venerology. 2008:15-8.
96. Smith CH BJ. Psoriasis and its management BMJ. 2006;333:380-4.
97. E E. Psoriasis etyopatogenezi. Turkiye Klin J Dermatol-Special Topics 2008;1:1-14.
98. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. The American Journal of Human Genetics. 2007;80(2):273-90.
99. Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, Allen M, Smith R, Burden AD, et al. Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. Journal of medical genetics. 2008;45(2):114-6.
100. Yao Y, Richman L, Morehouse C, de los Reyes M, Higgs BW, Boutrin A, et al. Type I interferon: potential therapeutic target for psoriasis? PLoS One. 2008;3(7):e2737.
101. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, et al. Interleukin-22, a T H 17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. 2007;445(7128):648.
102. Nickoloff BJJ Aod. The cytokine network in psoriasis. 1991;127(6):871-84.

103. Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJJTJoci. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. 1994;94(1):202-9.
104. Bettelli E OM, Kuchroo VKT T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. Nat Immunol. 2007;8:345-50.
105. Kryczek I, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Aphale A, Vatan L, et al. Induction of IL-17+ T cell trafficking and development by IFN- γ : mechanism and pathological relevance in psoriasis. 2008;181(7):4733-41.
106. Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SPJiod. mTOR signaling cascade in psoriatic disease: double kinase mTOR inhibitor a novel therapeutic target. 2014;59(1):67.
107. Coffre M, Benhamou D, Rieß D, Blumenberg L, Snetkova V, Hines MJ, et al. miRNAs are essential for the regulation of the PI3K/AKT/FOXO pathway and receptor editing during B cell maturation. 2016;17(9):2271-85.
108. Burgering BM, Medema RHJJolb. Decisions on life and death: FOXO Forkhead transcription factors are in command when PKB/Akt is off duty. 2003;73(6):689-701.
109. Hao J-QJI. Targeting interleukin-22 in psoriasis. 2014;37(1):94-9.
110. Büchau AS, Gallo RLJCid. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. 2007;25(6):616-24.
111. Costa C, Incio J, Soares RJA. Angiogenesis and chronic inflammation: cause or consequence? 2007;10(3):149-66.
112. Elias PM, Arbiser J, Brown BE, Rossiter H, Man M-Q, Cerimele F, et al. Epidermal vascular endothelial growth factor production is required for permeability barrier homeostasis, dermal angiogenesis, and the development of epidermal hyperplasia: implications for the pathogenesis of psoriasis. 2008;173(3):689-99.

113. Schön MP, Zollner TM, Boehncke W-HJJoID. The molecular basis of lymphocyte recruitment to the skin: clues for pathogenesis and selective therapies of inflammatory disorders. 2003;121(5):951-62.
114. Hall JM, Podawiltz A, Mummert DI, Jones H, Mummert MEJDr, practice. Psychological stress and the cutaneous immune response: roles of the HPA axis and the sympathetic nervous system in atopic dermatitis and psoriasis. 2012;2012.
115. Davidson AJNEJM. Diamond B. Autoimmune Diseases. 2001;345(5):340-50.
116. Okun MM. Psoriasis Area and Severity Index: nuts and bolts of measuring disease severity in psoriasis. Clinics in dermatology. 2008;26(6):653-6.
117. care ADAJD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. 2013;36(Supplement 1):S67-S74.
118. Roglic GJIJoND. WHO Global report on diabetes: A summary. 2016;1(1):3.
119. Cho N, Shaw J, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes J, Ohlrogge A, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. 2018;138:271-81.
120. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). 2002;25(9):1551-6.
121. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. 2013;28(2):169-80.
122. Care ADAJD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2019. 2019;42(Supplement 1):S13-S28.
123. Gillett MJJTCBR. International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: diabetes care 2009; 32 (7): 1327–1334. 2009;30(4):197.

124. Meijnikman AS, De Block C, Dirinck E, Verrijken A, Mertens I, Corthouts B, et al. Not performing an OGTT results in significant underdiagnosis of (pre) diabetes in a high risk adult Caucasian population. *International Journal of Obesity*. 2017;41(11):1615.
125. Huang X, Liu G, Guo J, Su Z. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *International journal of biological sciences*. 2018;14(11):1483.
126. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: which therapy for which patient: psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(1):27-40.
127. Mandrup-Poulsen T. Type 2 diabetes mellitus: a metabolic autoinflammatory disease. *Dermatol Clin*. 2013;31(3):495-506.
128. Wertheimer E, Spravchikov N, Trebicz M, Gartsbein M, Accili D, Avinoah I, et al. The regulation of skin proliferation and differentiation in the IR null mouse: implications for skin complications of diabetes. *Endocrinology*. 2001;142(3):1234-41.
129. Buerger C, Richter B, Woth K, Salgo R, Malisiewicz B, Diehl S, et al. Interleukin-1 β interferes with epidermal homeostasis through induction of insulin resistance: implications for psoriasis pathogenesis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132(9):2206-14.
130. Nov O, Kohl A, Lewis EC, Bashan N, Dvir I, Ben-Shlomo S, et al. Interleukin-1 β may mediate insulin resistance in liver-derived cells in response to adipocyte inflammation. *Endocrinology*. 2010;151(9):4247-56.
131. Lowes MA, Suarez-Farinas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:227-55.
132. Clauser S, Peyrard S, Gaussem P, Crespin M, Emmerich J, Aiach M, et al. Development of a novel immunoassay for the assessment of plasma Gas6 concentrations and their variation with hormonal status. *Clinical chemistry*. 2007;53(10):1808-13.

133. Hanasand M, Omdal R, Norheim KB, Gøransson LG, Brede C, Jonsson G. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clinica chimica acta*. 2012;413(9-10):901-6.
134. Krisch K. Enzymatische Hydrolyse von Diäthyl-p-nitrophenylphosphat (E 600) durch menschliches Serum. *Clinical Chemistry Laboratory Medicine*. 1968;6(1):41-5.
135. Çürüksulu H, Güvenen G, Aral H, Gültekin D, Nartop F, Arıkan Başaran N, et al. Diyabetik ayak komplikasyonu bulunan ve bulunmayan DM'li hastalarda serum interlökin-6 ve HS-CRP düzeyleri. *Haseki Tıp Bülteni*. 2005;43:121-5.
136. Zimmet P, Alberti K, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414(6865):782.
137. Nestle F, Kaplan D, Schon M. Barker J: Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(17):496-509.
138. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445(7130):866.
139. Borgel D, Clauser S, Bornstain C, Bièche I, Bissery A, Remones V, et al. Elevated growth-arrest-specific protein 6 plasma levels in patients with severe sepsis. *Critical care medicine*. 2006;34(1):219-22.
140. Szász A, Strifler G, Vörös A, Váczi B, Tubak V, Puskás LG, et al. The expression of TAM receptors and their ligand Gas6 is downregulated in psoriasis. *Journal of dermatological science*. 2013;71(3):215-6.
141. Stalder G, Que YA, Calzavarini S, Burnier L, Kosinski C, Ballabeni P, et al. Study of early elevated Gas6 plasma level as a predictor of mortality in a prospective cohort of patients with sepsis. *PloS one*. 2016;11(10):e0163542.
142. Ekman C, Jönsen A, Sturfelt G, Bengtsson AA, Dahlbäck B. Plasma concentrations of Gas6 and sAxl correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2011;50(6):1064-9.

143. Bassyouni IH, El-Wakd MM, Azab NA, Bassyouni RH. Diminished soluble levels of growth arrest specific protein 6 and tyrosine kinase receptor Axl in patients with rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases*. 2017;20(1):53-9.
144. Cakirca G, Celik MM. Evaluation of Gas6 and sAxl levels during attacks and attack-free periods of familial Mediterranean fever. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2018;43(5):475-80.
145. Chen M-P, Chen C-W, Chen J-S, Mao H-C, Chou C-L. Circulating growth arrest-specific protein 6 levels are associated with erythropoietin resistance in hemodialysis patients. *SpringerPlus*. 2016;5(1):29.
146. Lee C-H, Chu N-F, Shieh Y-S, Hung Y-J. The growth arrest-specific 6 (Gas6) gene polymorphism c. 834+ 7G> A is associated with type 2 diabetes. *Diabetes research clinical practice*. 2012;95(2):201-6.
147. Hsiao F-C, Lin Y-F, Hsieh P-S, Chu N-F, Shieh Y-S, Hsieh C-H, et al. Circulating growth arrest-specific 6 protein is associated with adiposity, systemic inflammation, and insulin resistance among overweight and obese adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2013;98(2):E267-E74.
148. Lee C-H, Shieh Y-S, Hsiao F-C, Kuo F-C, Lin C-Y, Hsieh C-H, et al. High glucose induces human endothelial dysfunction through an Axl-dependent mechanism. *Cardiovascular diabetology*. 2014;13(1):53.
149. Kuo F-C, Hung Y-J, Shieh Y-S, Hsieh C-H, Hsiao F-C, Lee C-H. The levels of plasma growth arrest-specific protein 6 is associated with insulin sensitivity and inflammation in women. *Diabetes research clinical practice* 2014;103(2):304-9.
150. Li W, Han J, Hu FB, Curhan GC, Qureshi AA. Psoriasis and risk of type 2 diabetes among women and men in the United States: a population-based cohort study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132(2):291-8.

151. Dogan S, Atakan N. Red blood cell distribution width is a reliable marker of inflammation in plaque psoriasis. *Acta dermatovenerologica Croatica* 2017;25(1):26-.
152. Kim DS, Shin D, Jee H, Kim TG, Kim SH, Kim DY, et al. Red blood cell distribution width is increased in patients with psoriasis vulgaris: A retrospective study on 261 patients. *The Journal of dermatology* 2015;42(6):567-71.
153. Lippi G, Targher G, Salvagno GL, Guidi GC. Increased red blood cell distribution width (RDW) is associated with higher glycosylated hemoglobin (HbA1c) in the elderly. *Clin Lab* 2014;60(12):2095-8.
154. Malandrino N, Wu W, Taveira T, Whitlatch H, Smith R. Association between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(1):226-35.
155. Engström G, Smith J, Persson M, Nilsson P, Melander O, Hedblad B. Red cell distribution width, haemoglobin A 1c and incidence of diabetes mellitus. *Journal of internal medicine*. 2014;276(2):174-83.
156. Yilmaz Ö, Mehmet C, Kelekci S, Temur M. Association between red blood cell distribution width and polycystic ovary syndrome. *Endocrine research*. 2015;40(4):181-7.
157. Raghavan V, Radha RKN, Rao RK, Kuberan A. A Correlative Study between Platelet Count, Mean Platelet Volume and Red Cell Distribution Width with the Disease Severity Index in Psoriasis Patients. *Journal of clinical diagnostic research: JCDR* 2017;11(9):EC13.
158. Bito T, Nishigori C. Impact of reactive oxygen species on keratinocyte signaling pathways. *Journal of dermatological science*. 2012;68(1):3-8.
159. Houshang N, Reza K, Masoud S, Ali E, Mansour R, Vaisi-Raygani A. Antioxidant status in patients with psoriasis. *Cell biochemistry and function*. 2014;32(3):268-73.

160. Duthie GG, Robertson JD, Maughan RJ, Morrice PC. Blood antioxidant status and erythrocyte lipid peroxidation following distance running. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1990;282(1):78-83.
161. Skoie I, Dalen I, Omdal R, Jonsson G. Malondialdehyde and advanced oxidation protein products are not increased in psoriasis: a controlled study. *Archives of dermatological research*. 2019;311(4):299-308.
162. Keerthana BL, Kumar T. Serum biomarkers for diagnosis and assessment of severity in psoriasis. *Int J Biomed Adv Res*. 2016;7(1):17.
163. Yildirim M, Inaloz H, Baysal V, Delibas N. The role of oxidants and antioxidants in psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology Venereology*. 2003;17(1):34-6.
164. Bonnefont-Rousselot D, Bastard J, Jaudon M, Delattre J. Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance. *Diabetes and metabolism*. 2000;26(3):163-77.
165. Noberasco G, Odetti P, Boeri D, Maiello M, Adezati L. Malondialdehyde (MDA) level in diabetic subjects. Relationship with blood glucose and glycosylated hemoglobin. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 1991;45(4-5):193-6.
166. Kinalski M, Śledziewski A, Telejko B, Zarzycki W, Kinalska I. Lipid peroxidation and scavenging enzyme activity in streptozotocin-induced diabetes. *Acta Diabetologica*. 2000;37(4):179-83.
167. Sato Y, Hotta N, Sakamoto N, Matsuoka S, Ohishi N, Yagi K. Lipid peroxide level in plasma of diabetic patients. *Biochemical medicine*. 1979;21(1):104-7.
168. Mahboob M, Rahman M, Grover P. Serum lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in male and female diabetic patients. *Singapore medical journal*. 2005;46(7):322.

169. Macharia M, Kengne AP, Blackhurst DM, Erasmus RT, Matsha TE. The impact of chronic untreated hyperglycaemia on the long-term stability of paraoxonase 1 (PON1) and antioxidant status in human sera. *Journal of clinical pathology* 2014;67(1):55-9.
170. Öztürk H. Diabetes Mellitusida Paraoksonaz Aktivitesi ve AOPP Düzeyleri. *Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Tezi*, Tez Yöneticisi: Eren E, İstanbul, 2008



EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 18.12.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Psöriasis ve Diyabetli Hastalarda Plazma Gas6 Düzeylerinin RDW ve Oksidatif Stres İle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ferruh Kemal İşman			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
	FAZ 2	<input type="checkbox"/>			
	FAZ 3	<input type="checkbox"/>			
	FAZ 4	<input type="checkbox"/>			
	Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>			
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>			
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>			
	İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>			
	Retrospektif	<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/0442	Tarih: 18.12.2019			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Sakir Sadık ÖNER
İmza: Doç. Dr. Sakir Sadık ÖNER
Tıbbi Biyokimya

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 18.12.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Psöriasis ve Diyabetli Hastalarda Plazma Gas6 Düzeylerinin RDW ve Oksidatif Stres İle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Sıdka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

T.C.S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza: