

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**PSÖRİASİSLİ HASTALARDA SERUM FETUİN-A VE
OSTEOPROTEGERİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet GENÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Murat CAN**

ZONGULDAK

2013

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Psöriasisli Hastalarda Serum Fetuin-A ve Osteoprotegerin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Mehmet GENÇ

Tez Savunma Tarihi : 06/01/2014

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Murat CAN


Prof. Dr. A. Görkem MUNGAN
Jüri Başkanı


Doç. Dr. Murat CAN
Üye


Yrd. Doç. Dr. Betrak GÜVEN
Üye

UYGUNDUR
07/03/2014



ÖNSÖZ

Tıbbi biyokimya uzmanlık eğitimimin ilk iki yılında bana yol gösteren, geniş bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her türlü konuda yardımlarını esirgemeyen, yetişmemde emeği geçen Mustafa Kemal Üniversitesi'ndeki başta danışman hocam Doç. Dr. Zafer YÖNDEN olmak üzere, Prof. Dr. Sadık SÖĞÜT, Prof. Dr. Sadık BÜYÜKBAŞ, Prof. Dr. Ali ÖZCAN, Doç. Dr. Oktay Hasan ÖZTÜRK ve Yard. Doç. Dr. Sedat MOTOR hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimin son iki yılındaki eğitimim süresince teorik ve pratikte değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tez çalışmamın planlanıp yürütülmesi sürecinde desteklerini benden esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. Murat CAN olmak üzere, Prof. Dr. A. Görkem MUNGAN, Doç. Dr. Şerefden AÇIKGÖZ ve Yrd. Doç. Dr. Berrak GÜVEN hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, iyi ve kötü günlerimi paylaştığım Mustafa Kemal Üniversitesi ve Bülent Ecevit Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalındaki asistan, teknisyen ve personel arkadaşlarıma,

Tez hastalarımın ulaşmamda ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Dermatoloji Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Saniye ÇINAR'a ve asistan arkadaşlarıma,

Tezimin istatistiğini yapan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Öğr. Gör M. Çağatay BÜYÜKUYSAL'a,

Hayatım boyunca her zaman desteklerini yanımda hissettiğim, maddi-manevi desteklerini eksik etmeyen annem, babam, kardeşlerim ve varlığıyla hayatıma renk katan, uzun süren tez çalışması ve yazım aşamalarında zamanından fedakarlık yapan sevgili eşim Güneş Çakmak GENÇ'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mehmet GENÇ

Zonguldak, 2013

ÖZET

Mehmet Genç. Psöriasisli Hastalarda Serum Fetuin-A ve Osteoprotegerin Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Tezi. Zonguldak 2013.

Psoriasis hastaları, kardiyovasküler hastalık gelişiminin bir göstergesi olarak kabul edilen koroner arter kalsifikasyonu görülmesi bakımından incelendiğinde; yüksek bir orana sahip oldukları saptanmıştır. Fetuin-A ve osteoprotegerin, sistemik kalsifikasyon inhibitörleri olup vasküler kalsifikasyon ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmaktadır. Bu çalışmada psoriasis hastalarında fetuin-A ve osteoprotegerin düzeyleri ile psoriasis arasındaki ilişkiyi araştırdık. Çalışmaya Nisan 2012 ile Nisan 2013 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji bölümüne başvuran 40 psoriasis hastası ve 40 sağlıklı birey kontrol grubu olarak dahil edildi. Hastalardan ve sağlıklı bireylerden fetuin-A ve osteoprotegerin düzeylerinin araştırılması amacıyla venöz kan alındı. Hastalık şiddeti, psoriasis alan şiddet indeksi (PASI)'ne göre hafif, orta ve şiddetli olarak gruplandırıldı. Psoriasis hastalarında cinsiyet, PASI, psoriatik artrit varlığı gibi klinik özellikler ile fetuin-A ve osteoprotegerin düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Psoriasis hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum fetuin-A seviyeleri, psoriasis hastalarında istatistiksel olarak düşük tespit edildi ($p < 0.001$). Serum osteoprotegerin düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel fark gözlenmedi ($p > 0.05$). Psoriatik artrit öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında serum fetuin-A ve osteoprotegerin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Cinsiyetlerine göre hastalar gruplandırıldığında, kadınların ve erkeklerin fetuin-A ve osteoprotegerin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Psoriasis hastalarının yaşları ve PASI skorları ile fetuin-A ve osteoprotegerin düzeyleri arasında korelasyon gözlenmedi. Sonuç olarak psoriasis hastalarında serum fetuin-A düzeyleri düşük olup, hastalık şiddeti ile ilişki göstermedi. Bu bulgular ışığında psoriasis patogenezinde fetuin-A'nın rol oynayabileceğini ve psoriaziste gelişen kalsifikasyon sürecine etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Fetuin-A, Osteoprotegerin

ABSTRACT

Mehmet Genç. Evaluation Of serum Fetuin-A and Osteoprotegerin levels in patients with Psoriasis. Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Thesis in Medical Biochemistry. Zonguldak, 2013.

Psoriasis patients are determined to have a high ratio of coronary artery calcification which is accepted as an indicator of cardiovascular disease development. Fetuin-A and osteoprotegerin are systemic calcification inhibitors and related to vascular calcification and cardiovascular mortality. In this study we investigated the relationship between fetuin-A and osteoprotegerin levels in psoriasis patients. The study included 40 healthy volunteers and 40 psoriasis patients who consulted to Dermatology Department of Bülent Ecevit University Faculty of Medicine between dates of April 2012 and April 2013. Venous blood were collected from healthy volunteers and psoriasis patients in order to search the fetuin-A and osteoprotegerin levels. Disease severity were grouped as mild, moderate and severe according to psoriasis area and severity index (PASI). The relationship between fetuin-A and osteoprotegerin levels and clinical features as sex, PASI and presence of psoriatic arthritis were analyzed. Fetuin-A levels in psoriasis patients were statistically lower than the control group ($p < 0.001$). In serum osteoprotegerin levels, no statistically significant difference was found in two groups ($p > 0.05$). Serum fetuin-A and osteoprotegerin level differences were not statistically significant between patients with psoriatic arthritis history and those without. When we grouped patients in respect of their sexes fetuin-A and osteoprotegerin levels of males and females were not significantly different ($p > 0.05$). No correlation was detected between the ages and PASI scores and the fetuin-A and osteoprotegerin levels of patients. As a result fetuin-A levels in psoriasis patients are found to be low but not related to disease severity. In the light of our results we concluded that fetuin-A may have a role in psoriasis pathogenesis and may contribute to the calcification process developed in psoriasis.

Key Words: Psoriasis, Fetuin-A, Osteoprotegerin

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİL DİZİNİ	x
TABLO DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Psoriasis	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji	4
2.1.4. Genetik	4
2.1.5. Tetikleyici faktörler	6
2.1.6. Patogenez	8
2.1.7. Klinik	11
2.1.8. Klinik skorlama	14
2.1.9. Tedavi	15
2.2. Fetuin-A	19
2.2. Osteoprotegerin	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Fetuin-A Ölçümü	25
3.2. Osteoprotegerin Ölçümü	27
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	39
7. KAYNAKLAR	40
8. EKLER	52

Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	52
Ek 2: Bilgilendirilmiş Olur Formu	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AHSG	: Alpha2-Heremans Schmid Glycoprotein
APC	: Antijen sunan hücre
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
GMCSF	: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
HLA	: İnsan lökosit antijen
ICAM	: İntrasellüler adezyon molekülü
IFN	: İnterferon
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	: İnterlökin
kDa	: Kilo Dalton
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
NaCl	: Sodyum klorür
NaH₂PO₄	: Sodyum di hidrojen fosfat
Na₂HPO₄	: Di sodyum hidrojen fosfat
NK	: Doğal öldürücü
OPG	: Osteoprotegerin
PASI	: Psoriasis alan ve şiddet indeksi
PsA	: Psoriatik artrit
PSORS	: Psoriazise yatkınlık
PUVA	: Psoralen+Ultraviyole A
RANK	: Reseptör aktivatör nükleer kappa B
RANKL	: Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand
SD	: Standart sapma
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
Th	: Yardımcı T lenfosit
TMP	: 4,5,8-trimetilpsoralen

TNF	: Tumor nekroz faktör
TNFR	: Tumor nekroz faktör reseptör
UV	: Ultraviyole
UVA	: Ultraviyole A
UVB	: Ultraviyole B
VCAM	: Vasküler hücre adezyon molekülü
VSMC	: Damar Düz Kas Hücresi
5-MOP	: 5-Metoksipsoralen
8-MOP	: 8-Metoksipsoralen

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. Fetuin-A değerlendirilmesi	32
2. Osteoprotegerin değerlendirilmesi	33

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2. Fetuin-A çalışma prosedürü	27
3. Osteoprotegerin çalışma prosedürü.....	29
4. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri [ortalama±SD (medyan)]......	31
5. Hastalığın aktivitesine göre psoriasis hastalarının dağılımı.....	32
6. Cinsiyete göre fetuin-A ve osteoprotegerin değerlendirilmesi [ortalama±SD (medyan)].	33
7. Psoriatik artrit olan ve olmayan psoriasis hastaların serum fetuin-A ve osteoprotegerin değerlendirilmesi [ortalama±SD (medyan)]......	34
8. Psoriasis hastalarında serum fetuin-A ve osteoprotegerin değerlerinin korelasyon analizi.....	34

1. GİRİŞ

Psoriasis, keskin sınırlı, eritemli-skuamlı plaklarla karakterize, etiolojisinde genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülen inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Lezyonlar genellikle simetrik yerleşimli olup, sıklıkla ekstremitelerin ekstansör yüzleri, dizler, dirsekler, sakral bölgeler ve saçlı deride bulunmaktadır. Klinik olarak belirgin sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş parlak, sedefi-beyaz skuamla karakterizedir (1,2). Psoriasisın karakteristik özellikleri, keratinosit hiperproliferasyonu, epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dermis damarlarında genişlemedir (3-6). Psoriasis hastaları kardiyovasküler hastalık gelişiminin bir göstergesi olarak kabul edilen koroner arter kalsifikasyonu görülmesi bakımından incelendiğinde, yüksek bir oranı sahip oldukları saptanmıştır (7).

Hücre dışı sıvıda kalsiyum ve fosfat düzeyini etkileyen değişiklikler mineralizasyon ve patolojik kalsifikasyon için bir risk faktörüdür (8). Fetuin-A, α 2-Heremans-Schmid olarak bilinen bir glikoproteindir ve katyonik kalsiyum iyonuna bağlanabilir (9,10,11). Fetuin-A, kalsiyum ve fosfat ile "kalsiprotein parçacıklar" adı verilen çözünür kompleksler oluşturarak kalsifikasyonu engellemektedir (12). Fetuin-A bu nedenle yumuşak dokudaki patolojik mineralizasyon veya kalsifikasyonunun endojen inhibitörü olarak ileri sürülmüştür (10,11). Fetuin-A'dan yoksun farelerde yapılan araştırmalarda daha fazla yumuşak doku kalsifikasyonunun geliştiği gözlenmiştir (13). Fetuin-A'nın düşük düzeylerinin kemik dışı özellikle damar kalsifikasyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür (11,14).

Osteoprotegerin, kemik resorpsiyonun düzenlenmesinde tanımlanmış olan tümör nekrotizan faktör reseptör (TNFR) ailesinin üyesi olan bir glikoproteindir (15). Osteoprotegrin hem damar duvarında hem de dolaşımda çözünür olarak bulunabilmektedir. Fonksiyonu, osteoklast öncülleri üzerinde bulunan reseptör aktivatör nükleer kappa B (RANK) molekülüne bağlanıp; RANK ligand (RANKL) ile RANK etkileşimini engelleyerek osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunun inhibisyonu olarak bilinmektedir (16,17). Diğer dokularda sentezlenen osteoprotegerinin rolü ise tam olarak bilinmemektedir. Büyük arterlerin mediası, koroner arter düz kası ve endotel hücreleri gibi farklı damar hücre tiplerinde osteoprotegerin sentezlendiği gösterilmiştir (18,19). Endotelyal hücre hasarı, intimal

hiperplazi, döz kas hücreсі hipertrofisi ve ilerlemiş plak kalsifikasyonuna sekonder olarak damar sisteminden osteoprotegerin üretiminin arttığı saptanmıştır (11). Osteoprotegerinden yoksun farelerin büyük arterlerinde kalsifikasyon belirlenmiştir (20).

Kalsifikasyonu engelleyen fetuin-A ve osteoprotegerin düzeylerini psoriasis hastalarında değerlendiren bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda, kalsifikasyon metabolizmasında önemli rol oynayan bu iki molekülün psoriasis hastalarında kan düzeylerinin değişimlerini ve bu parametrelerin hastalığın şiddetiyle bir ilişkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

Psoriasis; sık görülen, kronik ve tekrarlayıcı özelliğe sahip, genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etyolojisinde rol oynadığı düşünülen inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Lezyonlar genellikle simetrik olup, sıklıkla ekstremitelerin ekstansör yüzleri, dizler, dirsekler, sakral bölgeler ve saçlı deride yerleşmektedir. Klinik olarak belirgin sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş parlak, sedefi-beyaz skuamlarla karakterizedir. Skuamaların renginden dolayı halk arasında sedef hastalığı olarak da anılmaktadır (1,2).

2.1.1. Tarihçe

Psoriasis hastalığı eski çağlardan beri bilinen eski deri hastalıklarından olmasına karşın, başka deri hastalıklarıyla karıştırılması nedeniyle ilk psoriasis tanımlamasının kime ait olduğu bilinmemektedir. Hipokrat (M.Ö. 416-377) bu hastalığa benzer tablolar için “psora” terimini kullanmıştır. Yunancada “psora” kaşıntılı ve skuamlı deri hastalıklarını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Psoriasis ve lepranın ayırımıdaki karışıklık yüzyıllar boyunca devam etmiştir. Daha sonra R. Willian (1757-1812), 1798’te lepra greacorum ve psora lepra adlarıyla iki ayrı durumu tanımlayarak lepra ve psoriasis ayırmış ve psoriasisin klasik klinik betimlemesini yaparak ilk kez lepradan farklı özel bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. Ferdinand von Hebra 1841’de hastalığın tek bir durum olduğunu ayrıntılarıyla ortaya koymuş ve günümüzde tanımlandığı şekliyle ilk kez tarifleyerek hastalığa “Psoriasis” adını veren ilk kişi olmuştur (1,21-23).

2.1.2. Epidemiyoloji

Dermatoloji polikliniğine başvuruların % 6-8’ini psoriasisli hastalar oluşturmaktadır. (24). Dünyada yaygın olarak görülen bir dermatoz olan psoriasisin prevalansı %1-3 arasında değişmektedir (1,25). Dünyanın her yerinde görülebilen psoriasis sıklığı, etnik, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya’da yapılan çalışmalar beyaz ırkın diğer ırklara göre daha çok etkilendiğini göstermiştir. Psoriasis eskimolar, zenciler, kızılderililer ve sarı

ırkta daha seyrek görülmektedir. Yapılan çalışmalarda psoriasis görülme sıklığı; Almanya'da %6.5, İrlanda'da %5.5, Kanada'da %4.7, Amerika'da %4.6, Kuveyt'te %3.1, İsveç'te %2.3, Hırvatistan'da %1.55, Hindistan'da %0.5-1.5, Japonya'da %0.29-1.18 oranında saptanmıştır (26). Kundakçı ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada psoriasis prevalansı % 1.3 olarak saptanmıştır (27).

Hastalık her yaşta görülebilir. Hastaların %75'inde 40 yaş öncesi, sıklıkla da 3. dekadın başlangıcında görülmektedir. Bazı çalışmalarda ise hastalığın 20-30 ve 50-60 yaşlarında pik yaptığı gösterilmiştir (28). Psoriasis her iki cinsi eşit sıklıkla etkilemesine karşın, genellikle kadınlarda daha erken yaşta başlar. Erken başlangıçlı tip genellikle ailede psoriasis öyküsüyle ilişkili olup, daha şiddetli seyretmekte ve tedavilere daha dirençli olmaktadır (1,28,29).

2.1.3. Etiyoloji

Psoriasisin etiopatogenezi konusunda bugüne kadar birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen hastalığın nedeni halen tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın oluşumunda kalıtsal bir predispozisyonun rol oynadığı ve yaşamın herhangi bir aşamasında tetikleyici faktörlerin etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (30).

2.1.4. Genetik

Psoriasisin, etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmasına karşın, genetik yatkınlığa sahip kişilerde, multifaktöriyel olarak görüldüğü bilinmektedir. Epidermal büyüme ve farklılaşmada kompleks değişimlerle karakterize, çok sayıda biyokimyasal, immünolojik ve vasküler anormalliğin olduğu inflamatuvar bir hastalıktır (1).

Bazı araştırmacılar psoriastide kalıtımın rolü olmadığını ileri sürmekteyse de; hastalığın genetik olarak yatkın kişilerde yaşam süreci içinde, herhangi bir zamanda çeşitli tetikleyici faktörlerle ortaya çıktığını savunanların sayısı oldukça fazladır. İlk ailesel psoriasis olgusu 1801'de Willan tarafından bildirilmiş ve genetik geçişin şekli pek çok araştırmaya konu olmuştur (31). Psoriasisin monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden yaklaşık 3 kat daha fazla görülmesi, ikizlerde aile öyküsünün %50 oranında pozitif olması, ailede psoriasis olan olgularda başlangıç yaşının daha erken olması, psoriasisli hastaların akrabalarında hastalık insidansının 4 kat artmış olması

psoriaziste genetik yatkınlık olabileceği görüşünü destekleyen bulgulardır. Kalıtsal faktörlerin etkisi her hastada farklı düzeyde olmakla birlikte hastaların sadece %30'unda aile öyküsü saptanabilmektedir (28,32). Genetik faktörlerin; psoriazisin klinik belirtilerine, başlangıç yaşına, tipine ve şiddetine katkısı olduğu ileri sürülmektedir. Yaşam boyu psoriazis olma riski, ebeveynleri psoriazis olmayanlarda %2, anne veya babasında varsa %14, her ikisi de etkilenmişse %41, bir kardeş etkilenmişse %6 olarak bulunmuştur (28).

Gen düzeyindeki çalışmalarda psoriazisle ilişkisinin istatistiksel olarak kanıtlandığı en az 9 kromozom lokusu gözlemlenmiştir (33). Psoriazise yatkınlığa neden olduğu düşünülen bu genlerdeki çeşitlilik, hastalığın poligenik ve multifaktöryel olduğu görüşünü desteklemektedir. Psoriazisin en önemli genetik belirleyici faktörleri, hastalığın kalıtsallığının %35-50'sinden sorumlu olan ve psoriazisle bağlantılı olduğu neredeyse tüm çalışmalarda yinelenen PSORS 1 ile PSORS 2'dir (28).

PSORS1: Kromozom 6p21.3 üzerindeki MHC gen lokusunun psoriazis oluşumunda en önemli gen lokusu olduğu kabul edilmekte ve genetik katkısının %30-50 civarında olduğu tahmin edilmektedir (28).

PSORS2: Kromozom 17q üzerindeki HLA dışı lokusun psoriazise genetik katkısının %20 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Psoriatik artrit de bu genetik lokus ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (28).

Psoriazisle bağlantılı gen lokusları Tablo 1.de gösterilmiştir.

Tablo 1. Psoriazisle bağlantılı gen lokusları

Gen lokusu	Kromozom
PSORS1	6p21.3
PSORS2	17q24-q25
PSORS3	4q
PSORS4	1q21
PSORS5	3q21
PSORS6	19p13-q13
PSORS7	1p34-p35
PSORS8	16q12-q13
PSORS9	4q28-q31

Psoriasis ve insan doku uygunluk antijenleri (HLA) arasındaki ilişki ilk defa 1972'de saptanmıştır. Çeşitli psoriatik popülasyonlarda HLA antijenleri çalışılmış ve HLA-A2, -B13, -B17, -B27, -B39, -B57, -Bw57, -Cw2, -Cw6, -Cw7, -DR4, -DR7 yüksek oranlarda belirlenmiştir. Bunlardan HLA-Cw6 psoriasis ile en güçlü birlikteliği göstermektedir. Poststreptokokal guttat psoriasis hastalarında HLA-Cw6 insidansında artış daha belirgin; plak psoriasisde bu ilişki daha az tespit edilmektedir. Palmoplantar psoriasisli olgularda ise HLA taşıyıcılığı diğer psoriasis varyantlarından daha az sıklıkta bildirilmektedir (32, 34).

Başlangıç yaşı ve HLA tipine göre iki alt tip tanımlanmıştır:

1. Erken Başlangıçlı Tip (Tip I): 40 Yaşından önce başlar, HLA-Cw6, -B57 ve -DR7'ye genel popülasyondan daha sık rastlanır. Bu tipte genetik geçiş söz konusudur (35).

2. Geç Başlangıçlı Tip (Tip II): 40 Yaşın üzerinde başlar, HLA birlikteliği zayıf olmakla birlikte HLA-Cw2 ile birliktelik daha sık görülür. Bu tipte ailesel risk artışı yoktur. Eklem ve tırnak tutulum sıklığı artmıştır (35).

2.1.5. Tetikleyici faktörler

Yapılan çalışmalar, psoriasis etiolojisinde genetik yatkınlığın bilinmesiyle birlikte hastalığın başlamasında, alevlenmesinde, kronikleşmesinde, semptomların şiddetinde ve tedavinin başarısızlığında çevresel faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (36).

Travma: Lezyonsuz deride psoriasis tetiklediği iyi bilinen bir faktördür. Fiziksel ve kimyasal deri travmaları gibi çevresel faktörler, genetik yönden predispoze bireylerde, psoriasis gelişimini tetikleyerek başlangıç epizodu oluşturabilir. Örneğin, sıyrıma, kaşıma, traşlama, soyma, kazıma, kesi, yırtılma, donma, basınç, radyasyon, yanık ve cerrahi gibi travmalar fiziksel travma iken, iritan maddeler ile kimyasal yanık ve deri testleri ise kimyasal travmalardır. Bu tetikleyici unsurlar psoriasis kötüleştirebilir veya daha şiddetli bir relapsa neden olabilir. Köbner Fenomeni, 1872 yılında Köbner tarafından bildirilmiş olup, psoriasisli hastaların lezyonsuz derisinde, travmatik deri hasarı ile psoriatik lezyonun meydana gelmesidir. Psoriasisli hastalarda yüzeysel dermis hasarlanmasını takiben lezyonların iyileşmesine "Ters Köbner Reaksiyonu" adı verilmiştir. Pozitif Köbner reaksiyonu psoriasisli hastaların

yaklaşık %25’inde gözlenirken, ters Köbner reaksiyonu ise hastaların %67’sinde izlenir. Aynı hastada Köbner ve ters Köbner fenomenlerinin pozitif olamayacağı gösterilmiştir. Köbner fenomeni psoriazisin deride lokal olarak tetiklenebilen sistemik bir hastalık olduğunu akla getirmektedir (37).

Enfeksiyonlar: Enfeksiyonlar, psoriazis lezyonlarının başlamasında ve alevlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu mikroorganizmalar bakteriler (Streptokokus pyogenes, Stafilokokus aureus), mantarlar (Malassezia, Candida albicans) ve virüsler (Human papilloma virüs, Retrovirüs, endojen retrovirüsler)’dir. A grubu beta-hemolitik streptokok enfeksiyonu sonrası süperantijen etkisi ve T hücre aktivasyonu ile guttat psoriazis tetiklenebilmekte veya kronik plak psoriazis alevlenebilmektedir. Kutanöz Candida albicans enfeksiyonu, psoriazis deri lezyonlarında alevlenmeyle ilişkilidir. Malassezia gövde, sırt ve saçlı deri gibi sebace glandların zengin olduğu alanlarda lokalize olur. Saçlı deri, psoriazisin en sık etkilendiği alanlardan biridir. Psoriazisli hastaların oral antifungal ilaçlarla, özellikle ketakonazole ile tedavisinin saçlı deri lezyonlarında belirgin azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Human immunodeficiency virus enfeksiyonu, diğer önemli tetikleyici enfeksiyonlardan biridir (38).

İlaçlar: Değişik sistemik tedavi ajanları, lityum, beta blokerler, non-steroidal antiinflamatuvar ajanlar, antimalaryaller ve ACE inhibitörlerinin psoriazisi alevlendirebildiği bilinmektedir (38). Sistemik kortikosteroidler, psoriazisi hızla düzeltir, ancak tedavinin aniden kesilmesi, plak psoriazis lezyonlarının alevlenmesine veya püstüler psoriazis gelişimine neden olabilir (23).

Stres: Stres psoriazis için sistemik bir tetikleyici faktördür. Literatür incelendiğinde anksiyete, depresyon, yakın bir kişinin ölümü gibi stres faktörleri psoriazisin tetiklenmesine veya erken yaşta ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Stresin psoriazis üzerine etki mekanizması kesin bilinmemekle birlikte hormonlar, sinir sistemi ve immün sistem üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir (39).

Endokrin Faktörler: Hipokalseminin generalize püstüler psoriazisi tetiklediği bilinmektedir. Gebelik hastalık seyrini değiştirebilmektedir. Psoriazisli gebelerin yaklaşık %50'sinde psoriazisin düzeldiği bildirilmiştir. Ancak hamilelikte impetigo herpetiformis olarak adlandırılan hipokalsemi ile birlikte seyredabilen püstüler psoriazis gelişimi gözlenebilmektedir (23).

Diyet: Psoriazisin şiddetinin ve sıklığının yoğun gıda alımında arttığı bildirilmiş olup, düşük kalorili diyetlerin hastalığı düzeltebileceği düşünülmektedir. Farelerde yapılan çalışmada 4 hafta kalori kısıtlamasının (enerji alımının %33 azaltılması), epidermal hücre proliferasyon oranını %45 azalttığı görülmüştür. Araştırmacılar düşük enerjili diyetin orta derece nonpüstüler psoriazisin önleme ve tedavisinde kullanılabileceği sonucuna varmışlardır. Açlıkta psoriaziste düzelme gözlenirken, vejeteryan diyetle persistan hal gözlenmiştir (40).

Alkol ve Sigara: Psoriazis hastalarında karaciğer biyopsisi anormalliklerinin sık görülmesi alkol kullanımına dikkat çekmiştir. Psoriazis prevalansının alkolizm tedavisi gören hastalar arasında üç kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Psoriazis hastalarında sigara içme sıklığı sağlıklı kontrollerden 2 kat yüksektir. Sigara içimi ile en belirgin ilişki palmoplantar psoriaziste bulunmuştur. Sigara, keratinositlerde bulunan nikotinerjik reseptörleri uyararak polimorfonükleer hücrelerin morfoloji ve fonksiyonlarında değişime neden olur. Ayrıca oksidatif doku hasarını tetiklediği bildirilmiştir (41).

2.1.6. Patogenez

Patogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte psoriazis, genetiğin ve immünolojinin önemli rol oynadığı otoimmün bir hastalıktır. Günümüzde psoriazis, inflamasyon disregülasyonu ile giden genetik olarak programlanmış bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Patogenezinde bağışıklık sisteminin birçok bileşeni etkilidir. Psoriazis infeksiyon, medikasyon, antijenik uyarı, fiziksel ya da duygusal stres gibi çeşitli çevresel uyarımlarla tetiklenebilir. Doğal immünite [sitokinler, kemokinler, Langerhans hücreleri gibi antijen sunan hücreler (APC), nötrofiller, natural killer –T hücreler (NK-T)] ve adaptif immünite [matür, deride lokalize

periferal CD4+ ve CD8+ T lenfositler] efektör mekanizmaları kronik, kutanöz, patolojik süreçte birlikte rol almaktadırlar (40). Psoriazisin karakteristik özellikleri keratinosit proliferasyonu, epidermal-dermal inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dermis damarlarında genişlemedir (42).

Psoriasis tek yumurta ikizlerinde yaklaşık %60 oranında görülmektedir. Bu durumla da uyumlu olarak hastalık, güçlü ama karmaşık bir genetik geçmişe sahiptir. Psoriasis vulgarisin homojen bir hastalık olmaması ve hastalığın birçok değişik klinik subfenotiplerinin bulunması bu genetik bileşenlere bağlanmaktadır. Kronik plak psoriasis genetik ve patojenik komponentleri açısından oldukça heterojen bir hastalık olmasına rağmen mevcut kanıtlar, spesifik antijen tanıma bölgesi içeren T hücrelerinin aktivasyonu ve keratinosit proliferasyonunun uyarılması ile sonuçlanan ortak bir patojenik yol olduğunu göstermektedir.

Normal ciltte proliferatif/nonproliferatif keratinosit oranı yaklaşık %60 iken psoriasis hastalarında bu oran %100'dür. Psoriatik lezyonlarda ortalama keratinosit hücre siklusunun süresi 311 saatten 36 saate inmiştir. Üst dermiste CD4 + T hücreleri baskın iken, psoriyatik lezyonların epidermis tabakasında CD8 + T hücreleri hakimdir (43).

Keratinositlerin herhangi bir çevresel faktör ile aktivasyonu, sitokin (IL-2 ve TNF- α) ve ısı şok proteinlerinin salınımına neden olur. Bu maddeler epidermis ve dermiste dentritik hücrelerin aktivasyonuna yol açar. T hücreleri psoriasis lezyonlarının başlangıç ve gelişiminde rol oynamaktadır. Bu hücreler aracılığıyla gelişen fenotipik değişiklikler sırasıyla; T hücrelerinin aktivasyonu, lezyonel deriye göçü ve sitokin salınımı olmak üzere üç aşamalı bir yol izler. Antijen sunan hücre yüzeyindeki MHC I-II ile T hücre reseptörü stimülasyonu, T hücresinin başlangıç aktivasyonu için gereklidir (44). Antijene maruz kalan deride; immatür antijen öncelikle dentritik hücreler tarafından hücre içerisine alınarak işlenir. İşlenen antijenler hücre içerisinde bulunan MHC peptidleri ile birleşerek MHC-peptid kompleksi halinde hücre yüzeyine göç eder. Bu süreç, başlangıçta immatür olan dentritik hücrenin olgunlaşmasına, migrasyon yeteneğinin artmasına ve bölgesel lenf noduna göç etmesine olanak tanır. Lenf noduna ulaşan dentritik hücrelerin amacı, yüzeyindeki antijeni daha önce herhangi bir antijenle karşılaşmamış olan doğal T hücresine sunmaktır (45).

Deriye göç eden T hücresi tarafından keratinosit değişikliklerinin uyarılması ve diğer inflamatuvar hücrelerin sekresyonuyla lokal immün yanıt başlatılır. Birçok hücre tarafından salınan sitokinler, psoriazisteki fenotipik değişikliklerde önemli role sahiptir. CD4 (+) ve CD8 (+) T hücreleri tarafından IFN- γ ve IL-2 gibi mediyatörler salgılanır. Bu moleküller diğer hücrelerle etkileşerek kemokinler, TNF- α , GM-CSF, EGF, IL-8 gibi diğer proteinlerin salınımına neden olur. Böylelikle yeni inflamatuvar hücreler deriye göç eder, bu hücrelerin ve keratinositlerin aktivitesi artar ve psoriatik plak oluşur (44).

Tip 1 T hücre sitokinlerinden IFN- γ 'nın fazla üretildiği görülmüş ve IL-4 gibi tip 2 T hücre sitokinleri ile karşılaştırıldığında çoğunun tip 1 olduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı Psoriasis'in tip 1 T hücre hastalığı olduğu düşünülmektedir (3).

Son zamanlarda IL-23 ile sitümlü olan ve IL-17 üretimi ile karakterize CD4+ T hücrelerinin yeni bir alt grubu tanımlanmıştır. Bu alt grubun psoriasis'teki ve diğer otoinflamatuvar hastalıklardaki kronik inflamasyonun sürdürülmesinde önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir (43).

Epidermal döngü zamanı, psoriaziste 28-30 günden 3-4 güne inmiştir. Normalde % 60-70 olan büyüme siklusuna giren germinatif hücre oranı % 100'e kadar yükselmiştir. Son yıllarda, keratinositlerin yalnızca bariyer fonksiyonlarının bulunmadığı, çok önemli immün fonksiyonlara da sahip oldukları görülmüştür. Psoriazisteki epidermal proliferasyonu uyaran en temel faktör Th1 ve Th17 hücrelerince üretilen IL-20 ve IL-22'dir (45).

IL-1, keratinositler ve immün hücrelerce üretilen bir sitokindir ve en güçlü keratinosit mitojenlerindedir. Endotelde adhezyon molekülleri olan ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunu arttırarak deriye lökosit göçünü hızlandırır. IL-1 α , keratinositlerce üretilen otokrin büyüme faktörü endotelin-1 ekspresyonunu arttırır. Keratinositlerden salınan güçlü keratinosit mitojenlerden biri de IL-6'dır. IL-6 eş zamanlı olarak lenfosit aktivasyonu, akümüasyonu ve proliferasyonuna yol açar. Ayrıca saf (naive) T hücrelerini Th17 hücrelerine dönüştürebilmektedir. Psoriasis hastalarında, plazma IL-6 seviyelerindeki artış, sistemik inflamasyon göstergesi sayılabilmektedir (46, 47). Psoriatik lezyonlarda, fibroblastlar tarafından üretilen insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2 (IGF-I ve IGF-II) ekspresyonu da artmıştır (47, 48).

IL-17, IL-6 ve TNF- α ateroskleroz patogenezinde rol oynayan sitokinlerdir. Bu sitokinlerin psoriasis patogenezinde rol alan temel sitokinlerden oluşu, psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom insidansının yüksekliğini açıklamaktadır (46).

Son yıllarda hastalığın doğal seyrini ve klinik fenotiplerini araştıran klinik gözlemsel çalışmalar hız kazansa da psoriasteste anjiogenezin rolü, metabolik sendrom ile olan ilişkisi ve psikososyal faktörlerin psoriasis üzerindeki etkisi gibi birçok konuda aydınlatılmamış noktalar bulunmaktadır (46).

2.1.7. Klinik

Başlangıç lezyonu genellikle eritemli makül veya makülopapüller olup, bu lezyonların giderek genişlemesiyle sonunda üzeri skuamla kaplı büyük plaklar ortaya çıkar. Bu lezyonlar normal deriden keskin bir kenar ile ayrılırlar. Skuam hafifçe kazınacak olursa gevrek ve tozumsu bir hal alır (Mum lekesi belirtisi). Skuam tamamen kaldırılırsa altında nemli, ince, saydam bir deri tabakası görülür. Lezyon bir sonraki tabakaya ulaşılan dek kuru kalır. Kazıma sürdürülür ise küçük kanama odakları gözlenir (Auspitz belirtisi). Psoriasis plaklarının yerleşmediği bir deri alanı olmamakla birlikte, lezyonların özellikle bazı bölgeleri seçtikleri gözlenir. Karakteristik olarak dizler, dirsekler, lumbosakral bölge, saçlı deri ve genital bölge, en sık olarak tutulan alanlardır (23, 49).

Psoriasis vulgaris: Tüm yaş grupları içinde en yaygın görülen psoriasis formudur. Klinik olarak keskin sınırlı, kuru, eritemli, üzeri sedefi renkte skuamlarla kaplı plaklar şeklinde görülür. Plakların yerleşim alanları saçlı deri, dizler, dirsekler, tırnaklar, göbük ve sakral bölgedir (50). Skuamlar kaldırılırsa altından önce eritemli bir zemin ortaya çıkar ve daha sonra kapiller dilatasyonun neden olduğu küçük kırmızı noktacıklar şeklinde kanama odakları görülür. Skuam miktarı hastalar arasında ve hatta aynı hastanın farklı bölgelerinde değişiklik gösterir (49).

Guttat psoriasis: 2-10 mm çapında küçük papüller şeklinde ortaya çıkan sayısız akut başlangıçlı damlacık şeklinde lezyonlardır. Sıklıkla çocuklar ve genç erişkinlerde görülür. Streptokok enfeksiyonu, guttat psoriasis tetikleyen en önemli

etkendir. Streptokok taşıyıcılığına bağlı olarak bu hastalarda rekürrensler sık görülmektedir (23,49).

Eritrodermik psoriasis: Tüm vücut yüzeyinin %75'inden fazlasının tutulduğu psoriasisin ağır formundan biridir. Tüm deride yaygın ve şiddetli eritem bulunur. Tırnak tutulumu genellikle şiddetlidir. En belirgin özelliği eritem olması ile beraber yüzeysel deskuamasyon, saç dökülmesi, tırnak distrofisi ile sistemik semptomlardan ateş, titreme, halsizlik ve yüksek debili kalp yetmezliği ile ilişkilidir (50).

Püstüler psoriasis: Püstüler psoriasis, steril püstüllerle seyreden inatçı bir klinik tablodur. Püstüler psoriasisin çeşitli formları vardır. Jeneralize püstüler psoriasis, anüler püstüler psoriasis, impetigo herpetiformis ve palmoplantar püstülozis şeklinde sınıflandırılır (50).

Jeneralize Püstüler Psoriasis (von Zumbusch): Eritemli zeminde 0.5-1.5 cm çaplı steril püstüller, yaygın erüpsiyon ve yüksek ateş atakları ile karakterizedir. Bakteriyel süperenfeksiyon, sepsis ve dehidratasyon gibi komplikasyonlar nedeniyle yaşamı tehdit edebilen bir psoriasis formudur. Püstüller tüm gövdeye, el, ayak ve tırnaklara kadar yayılmıştır. Püstüllerin etrafındaki eritem yayılabilir ve eritrodermiyle sonuçlanabilir (1). Lezyonların ortaya çıkmasıyla birlikte ateş, genel durum bozukluğu, lökositoz, kas zayıflığı, hipokalsemi ve akut faz reaktanlarında artış görülür. Morbidite ve mortalitesi yüksek olması nedeniyle hızlı sistemik tedavi gereklidir. Gebelik, kortikosteroidlerin aniden kesilmesi, hipokalsemi, hipoalbuminemi ve lityum gibi bazı ilaçların psoriasisin püstüler forma dönüşmesini veya püstüler psoriasisin başlamasını tetiklediği bilinmektedir (51).

Anüler Püstüler Psoriasis: Daha çok çocuklarda görülen nadir bir generalize püstüler psoriasis varyantıdır. Lezyonların özelliği, çevreye doğru genişleme eğilimindeki halkasal eritem ve üzerindeki püstüllerdir (1).

İmpetigo Herpetiformis: Gebeliğin jeneralize püstüler psoriasis olarak bilinmektedir. Genellikle gebeliğin son trimesterinde, bazen de lohusalık döneminde görülür. Erüpsiyonlar genellikle fleksural ve intertriginöz alanlarda simetrik olarak

eritemli plakların kenarlarında püstüler lezyonlar şeklinde başlar. Ateş, terleme, deliryum, ishal, kusma gibi sistemik belirtiler, genel durum bozukluğu ve hipokalsemiye sekonder tetani görülebilir. Plasental yetmezlik ve elektrolit dengesizliği temel komplikasyonlardır (52).

Palmoplantar Püstülozis: Genellikle kadınlarda görülen el ve ayakların ventral yüzünde hiperkeratoz ve püstül kümeleri ile karakterize püstüler psoriasis formudur. Jeneralize püstüler psoriasis formuna ilerleme gösterilmemiştir. Hastalık remisyon ve relapslarla giden kronik bir seyir izler (49).

Seboreik Psoriasis (Saçlı Deri Psoriasis): Özellikle saçlı deri, nazolabial kıvrım, kaşlar, alın, intertriginoz alanlar ve gövde ön yüze lokalize, yağlı, skuamli, eritemli plaklarla kendini gösterir. Eğer hastanın tipik psoriasis bulguları yoksa seboreik dermatitten ayırımı zor olabilir (1).

Palmoplantar Psoriasis: Psoriasis hastalarıyla ilişkili olmayıp, püstüler lezyonlardan (palmoplantar püstüloz) fissürlerin eşlik ettiği kalın hiperkeratotik plaklara kadar farklı morfolojik desenlerle seyredebilir. Travma, iritanlar ve sigara ile tetiklenebilir. Deri yüzeyinin yalnızca sınırlı bir kesimini etkilemesine karşın, yaşam kalitesi üzerindeki önemli etkisi özel testlerle gösterilmiştir. Tedavisi zor olduğundan diğer dermatozlardan ayırımının yapılması gerekmektedir (51).

İnvers Psoriasis: Özellikle meme altları, perineal, aksiller, inguinal ve vücut kıvrım bölgelerini etkileyen formdur. Lezyonlar kırmızı parlak eritemli plaklardan oluşur. Genellikle skuam görülmez. Bu nedenle kandida, intertrigo ve dermatofit enfeksiyonları ile karışabilir (49).

Psoriatik Artrit: Psoriasis hastalarının %5-30'unda özellikle şiddetli olanlarında psoriatik artrit görülmekle birlikte, belirtiler %10-15'inde deri tutulumundan öncedir. Her iki cinste eşit oranda görülür. Artrit şiddetinin psoriasisin klinik tipi ve yaygınlığı ile ilişkisi bulunmazken, tırnak tutulumunun şiddetiyle paralellik göstermektedir. En sık tutulan eklemler distal interfalangeal eklemler, diğer küçük

eklemler ve sakroiliak eklemdir. Monoartrit veya oligoartrit tipinde, asimetrik, seronegatif spondiloartritlerdendir. Eşlik eden deri lezyonları ve tırnak tutulumu psoriatik artrit tanısında önemlidir. Ayırıcı tanıda diğer seronegatif artritler ve romatoid artrit düşünülmelidir. Psoriatik artrit için 5 ayrı klinik tablo tanımlanmıştır; asimetrik oligoartrit, simetrik poliartrit, distal interfalangeal tip, spinal tip ve artritisi mutilans. Artritisi mutilans, psoriatik artrit şiddetli destrüksiyonlarla seyreden en ağır formudur (23).

Psoriaziste Tırnak Değişiklikleri: Tırnak tutulumu genelde psoriazis tanısında önemli olup hastaların %10-80'inde saptanabilmektedir. Tırnaklar çoğu zaman simetrik şekilde tutulur. Tırnağın matriks, tırnak yatağı ve paronişyum gibi anatomik bölgelerinin tutulumuna bağlı tırnakta çeşitli şekil bozuklukları saptanır. Matriks tutulumunun en tipik bulgusu pitting olup, matriksteki bölgesel parakeratoz sonucunda oluşur. Psoriazis için spesifik olmayıp, alopesi areata gibi çeşitli hastalıklarda da saptanabilmektedir. Diğer bir sık gözlenen belirti, tırnak plağının üzerine yağ dökülmüş gibi bir izlenim veren yağ damlası (hiponikyum ve tırnak yatağında biriken glikoproteine bağlı) işaretidir. Ayrıca onikolizis (tırnak plağının tırnak yatağından ayrılması), subungual hiperkeratoz, tırnak plağı anomalileri ve splinter hemorajiler de psoriaziste gözlenebilir (23).

2.1.8. Klinik skora

Psoriazis alan şiddet indeksi (PASI), psoriazis şiddetini belirlemek amacıyla en sık kullanılan klinik skora sistemidir. 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 (53).

2.1.9. Tedavi

Psoriasis hastalığının yaşam boyu devam etmesi, kesin tedavisinin olmaması, yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve önemli yan etkileri olan ilaçların uzun süre kullanılmasını gerektirmektedir. (54). Tedavi rejimine, hastalığın yaygınlığına ve şiddetine göre hasta ile birlikte değerlendirerek karar verilmelidir. Psoriasis şiddetini hesaplamada en sık vücut yüzey alanı ve PASI kullanılmaktadır. Hastalığın süresi, eklem tutulumu, lezyonların lokalizasyonu, lokalizasyondan doğan etkiler (el, ayak, genital bölge gibi), psoriazise eşlik eden hastalıklar, daha önceki tedavilere yanıt/yanıtsızlık, yaşam kalitesi üzerindeki etkiler ve hastanın kendi özellikleri (sosyal çevresi, mesleği, yaşı, yaşam tarzı) şiddet belirlenmesinde dikkate alınması gereken kriterlerdir (55).

Psoriasisin hafif formunda monoterapi veya kombine rejimler şeklinde kullanılan topikal tedaviler yeterli iken, orta veya şiddetli formunda ise topikal tedavi, fototerapi ve/veya sistemik tedavilerle kombine edildiğinde iyileşmeyi hızlandırır ve kaşıntıyı azaltır. Yumuşatıcılar, nemlendiriciler (vazelin, seramidler, amonyum laktat veya mineral yağı) ve hiperkeratozik lezyonlarda keratolitik ajanlar (salisilik asit-%3-6, üre-% 5-20) tüm tedavi şekillerinde destekleyici olarak, aktif maddelerle dönüşümlü olarak veya asemptomatik evrede dahi kullanılmalıdır (56,57). Psoriasis hastalarında topikal tedavi, fototerapi ya da sistemik tedavi uygulanmaktadır.

2.1.9.1 Topikal tedavi

Psoriasis topikal tedavisinde farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçlar kullanılmaktadır. Uzun yıllardan beri kullanılmakta olan kortikosteroidler, katran, antralin ve keratolitik ajanların yanı sıra D vitamini analogları, tazaroten, kalsinörin inhibitörleri gibi ajanlar da kullanılmaktadır.

Kortikosteroidler: Topikal glukokortikoidler sıklıkla hafif ve orta şiddetteki psoriaziste halen en temel tedavi yöntemini oluşturmaktadırlar. Kortikosteroidler anti-inflamatuvar, antiproliferatif, immünsupresif, vazokonstriktif ve antipruritik etki gösterirler (58). Yapılan pek çok çalışmada psoriasis tedavisinde güçlü kortikosteroidlerin, orta ve hafif etkili kortikosteroidlere göre daha etkili olduğu

bildirilmiştir (59). Uzun süreli topikal steroid kullanımı deride atrofi, telenjektazi, stria oluşumu, hipertrikoz, steroid aknesi gibi yan etkilere sebep olabilir. Sistemik yan etkiler de nadir görülmekle birlikte, özellikle çocuklarda hipotalamik-pitüiter-adrenal aksta baskılanma açısından dikkatli olunmalıdır (58).

Katran: Ultraviyole duyarlılığını arttırdığından UVB fototerapisinde etkinliği artırmak amacıyla kullanılır. Kötü kokusu ve giysilerde leke yapma özelliği nedeniyle son yıllarda kullanımı azalmıştır. En sık görülen yan etkileri akne, follikülit olmak üzere kontakt dermatit ve irritasyondur (60).

Antralin (Ditranol): Hafif-orta şiddetli psoriasis tedavisinde %1 veya üstü konsantrasyonlarda kısa temas yöntemi şeklinde kullanılır. Deri, giysi ve eşyaları boyaması, irritasyon yapması gibi lokal yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır (60).

D Vitamini Analogları: Psoriastide D vitamini analogları etkisini, D vitamini reseptörlerine bağlanarak, epidermal proliferasyonu inhibe ederek, inflamasyonu baskılayıp, keratinosit farklılaşmasını düzelterek gösterir. Kalsipotriol, kalsitriol ve takalsitol şeklinde formları bulunmaktadır. Kalsipotriol hafif ve orta şiddetli plak psoriasis olan, toplam deri yüzeyinin % 40'ından daha azının tutulduğu olgularda kullanılmalıdır. İritasyon etkisi katran ve antralinden çok daha azdır. Farklı etki mekanizmalarına sahip olmaları nedeniyle kalsipotriol ve topikal kortikosteroidlerin kombine kullanımları etkinliği artırırken, her iki ilaca bağlı yan etkileri azaltmaktadır. Kalsipotriol-betametazon kombinasyonu da tek topikal ajan halinde oldukça etkili bir seçenek oluşturmaktadır. Kalsipotriol dozu haftalık 120 gramı geçmemelidir. Hiperkalsemi ve renal yetmezlik durumlarında kullanılmamalıdır (61,62).

Tazaroten: Topikal bir retinoid olup etkisini keratinosit farklılaşmasını artırıp, epidermal proliferasyonu azaltarak gösterir. Vücut yüzeyinin %10'undan daha azını tutan vakalarda kullanılır. Bu ilacın % 0.05 ve % 0.1'lik jel ve krem formları mevcuttur. En önemli yan etkisi irritasyondur. Kortikosteroidler ile kombine kullanımı irritasyon etkisini azaltır. Fototerapi ile kombine edildiğinde monoterapiye

göre daha etkilidir. Fleksural bölgeler, yüz, stabil olmayan psoriasis, hamileler ve laktasyon döneminde kullanılmamalıdır (58).

Topikal kalsinörin inhibitörleri: Bu grup içerisinde yer alan takrolimus ve pimekrolimus psoriasis tedavisinde kullanılmaya başlanan ajanlardır. Kalsinörini inhibe ederek T hücre aktivasyonunu ve sitokin yapımını bloke ederler. Kollajen sentezini etkilemediğinden kortikosteroidlerin sebep olduğu atrofi gibi yan etkilere yol açmazlar (61,63).

Ayrıca psoriasteste topikal olarak nemlendirici ve yumuşatıcılar kullanılmaktadır. Tedavi etkinliğini arttırmak için, kortikosteroid-salisilik asit, kortikosteroid-D vitamin analogları, kortikosteroid-tazaroten, takrolimus-salisilik asit şeklinde topikal tedavi kombinasyonları da kullanılmaktadır (61).

2.1.9.2. Fototerapi

Ultraviyole ışınları psoriasis tedavisinde kullanılan en eski ve oldukça değerli yöntemlerden biridir. Stabil psoriasis formlarında, topikal tedavinin yetersiz olduğu hastalarda sistemik tedavilerden önce kullanılması önerilmektedir (64). Güneş banyosu, dar-band UVB, geniş-band UVB ve psoralenle UVA (PUVA) kullanılmaktadır. Kısa dönem yan etkileri eritem, kuruluk, kaşıntı, nadiren bül gelişimidir. Uzun dönemde ise foto yaşlanma, pigmentasyon bozuklukları ve karsinogenezis gibi etkiler görülür (58).

Dar-bant ultraviyole B: Psoriasis tedavisinde, uzun yıllardır kullanılmakta olan UVB spektrumu içinde en etkili dalga boyunun 311-312 nm deki ışınlar olduğunun bulunmasından sonra geliştirilmiş bir yöntemdir. DNA sentezini inhibe ederek epidermal keratinosit hiperproliferasyonunu önler; T hücrelerinin apoptozunu ve immunsupresyon yapan sitokinlerin salgılanmasını uyarır. Çocuk ve gebelerde güvenli olması, psoralene bağlı yan etkilerin olmaması, tedavi sonunda göz korunmasını gerektirmemesi ve maliyetinin daha düşük olması gibi nedenlerle darbant UVB, PUVA'dan daha avantajlıdır (54).

PUVA: UVA ile birlikte fotoduyarlılık özelliği olan psoralenin birlikte kullanılması esasına dayanır. DNA sentezi ve mitozu inhibe ederek keratinosit proliferasyonunu azaltır; antijen sunucu hücre fonksiyonlarını baskılar ve T-lenfositler, polimorfonükleer hücreler ve çeşitli sitokinler aracılığıyla antiinflamatuvar etki gösterir. Psoralenler doğada birçok bitkide bulunan ve sentetik üretilen furokumarin yapısındaki bileşiklerdir. 8-metoksipsoralen (8-MOP), 5-metoksipsoralen (5-MOP) ve 4,5,8-trimetilpsoralen (TMP) fotokemoterapide kullanılan formlarıdır. 8-MOP, oral ve lokal uygulanan en yaygın psoralendir. Sentetik yapıda olan TMP ise lokal, banyo PUVA'da kullanılmakta olup fototoksik ve akut yan etki oluşturma etkisi daha azdır (58,59).

2.1.9.3. Sistemik tedavi

Eritrodermik psoriasis, jeneralize püstüler psoriasis, psoriatik artrit, şiddetli psoriasis vulgaris, topikal tedavilere ve fototerapiye yanıt vermeyen orta şiddette psoriasis vulgaris hastalarında sistemik tedavi tercih edilir.

Metotreksat: Psoriasis tedavisinde en sık kullanılan sistemik ajandır. Bir folik asit antagonisti olan metotreksat, pürin sentezini engelleyerek DNA sentezi ve hücre replikasyonunu inhibe eder. İmmüsupresif bir ajandır. Kullanımında kemik iliği supresyonu, renal ve hepatik toksisite açısından dikkatli olunmalıdır. Teratojen olduğundan gebelikte kontrendikedir. Özellikle psoriatik artrit, eritrodermik psoriasis, generalize püstüler psoriasis ve yaygın psoriasis vulgariste kullanılır (54).

Siklosporin: Psoriasis tedavisinde kullanılan en etkili ve etkisi hızlı ortaya çıkan geleneksel ajandır. İmmüsupresif etkisini yardımcı ve regülatuar T lenfositler, NK hücreleri, monositler ve antijen sunucu hücrelerin aktivasyonunu baskılayarak yapar. Siklosporin özellikle yaygın, şiddetli inflamatuvar veya eritrodermik psoriastte yararlıdır. Önerilen başlangıç dozu 2.5-5.0 mg/kg/gün'dür. En önemli yan etkisi nefrotoksisite ve doza bağımlı hipertansiyondur. Siklosporinin diğer yan etkileri bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal belirtiler, baş ağrısı, myalji, eklem ağrıları, paresteziler, hiperesteziler, hipertrikoz, dişeti hipertrofileri ve grip benzeri belirtilerdir (54,62).

Oral retinoidler (Asitretin): Oral retinoidler psoriasis tedavisinde kullanılan sentetik A vitamini türevleridir. Retinoidler keratinositlerin proliferasyon ve farklılaşmasını düzenler, nötrofil fonksiyonlarını inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterirler. Psoriasis tedavisinde kullanılan tüm diğer ajanlardan farklı olarak immünsupresyon yapmazlar. Asitretinin plak, pustule, palmoplantar, guttat ve eritrodermik psoriasteste etkili olduğu gösterilmiştir. En önemli dezavantajları teratojenik olması ve monoterapi olarak kullanıldığında etkisinin düşük olmasıdır. Diğer yan etkileri, keilit, alopesi, kserozis, pruritus, kseroftalmi, gece körlüğü, kuru ağız, paronişi, parestezi, baş ağrısı, psödötümör serebri, bulantı, karın ağrısı, eklem ağrısı, miyalji, hipertrigliseridemi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmadır (54,62).

2.2. Fetuin-A

Fetuin-A, ilk olarak 1944 yılında Pederson tarafından fetal sığır serumunda saptanmıştır. İnsanlardaki homoloğu, Heremans (1960), Schmid ve Bürgi (1961) tarafından keşfedilmiştir. 1962 yılında Schultze ve arkadaşları tarafından kaşiflerinin onuruna α 2-Heremans Schmid glikoprotein (AHSG) olarak adlandırılmıştır. 2000 yılında memelilerde fetuin benzeri bir molekül olan fetuin-B'nin keşfedilmesiyle fetuin / AHSG, fetuin-A ismini almıştır (9,65-67).

Fetuin-A yaklaşık 60 KDa ağırlığında bir serum glikoproteinidir ve serum albumini gibi karaciğerde sentezlenir. Karaciğer dışı ekspresyonu fetal gelişim süresince büyük oranda böbrekler ve koroid pleksus kaynaklıdır. Serum elektroforezinin α 2 bandında ilerleyen Fetuin-A'nın serum konsantrasyonu 0.4 ile 1.0 g/L seviyelerinde seyrederek (68-70).

Fetuin-A, terminal bölgesinde sialik asit rezidüleri bulunan iki N-bağlı ve üç O-bağlı oligosakkarit zincirleri taşıyan bir glikoproteindir ve katyonik kalsiyum iyonlarını bağlayabilir. Fetuin-A bu sebepten dolayı yumuşak dokudaki patolojik mineralizasyon veya kalsifikasyonunun endojen inhibitörü olarak ileri sürülmüştür (10,11,14). Fetuin A, plazmada bulunan apatit kristallerinin yapımını ve damar duvarına çökmesini engelleyerek kalsifikasyonu önler. Ancak ektopik kalsifikasyonu önlerken, kemik mineralizasyonunu inhibe etmez. Vasküler kalsifikasyon için

yüksek risk grubunda bulunan böbrek yetmezliği olan bireylerde serum fetuin-A düzeyinin çok düşük olduğu tespit edilmiştir (71).

İn vitro çalışmalar fetuin-A'nın kalsiyum ve fosfor ile kompleks yaparak bu minerallerin çözünebilirliğini arttırdığını göstermiştir. Fetuin-A'dan yoksun fareler fosfor ve D vitamininden zengin diyetle beslenince yaygın kalsifikasyonlar oluştuğu gözlenmiştir (72,73).

Moe ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; fetuin-A düzeyi ile koroner kalsifikasyon arasında negatif korelasyon olduğu ve fetuin-A'nın koroner kalsifikasyonun patogenezinde önemli rol oynadığını göstermişlerdir (74).

Fetuin-A'nın nefropatisi olan ve olmayan diyabetik hastalarda tanı değeri araştırılmış ve fetuin-A düzeylerinin koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (13). Ayrıca, sağlıklı kişilerde de fetuin-A düzeylerinin periferik vasküler kalsifikasyonla pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (75).

Koroner arter hastalığı olan ve renal hastalığı olmayan hastalarda yapılan bir çalışmada da fetuin-A düşüklüğü ile mitral ve aort kapak kalsifikasyonu arasında ilişki saptanmıştır. Bu bulgu bize göstermektedir ki; fetuin-A sadece son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda değil, koroner kalp hastalığı olanlarda da bir distrofik kalsifikasyon inhibitörü olarak fonksiyon göstermektedir (72).

Fetuin-A'nın kalsifikasyon inhibitörü olmasının yanında vücutta başka fonksiyonları da mevcuttur. Fetuin-A seviyesinin proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6 ve TNF- α kan düzeyleri ile negatif korelasyona sahiptir (76). Ketteler ve arkadaşları, hemodiyalize giren kronik renal yetmezlikli hastalarda düşük saptanan fetuin-A düzeyinin, bir inflamasyon göstergesi olan CRP düzeyi ile zıt ilişkili olduğunu saptamışlardır (11). Yapılan çalışmalarda fetuin-A seviyelerinin, pankreatit (77), kronik böbrek hastalıkları (78), romatoid artrit (79) gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda %20 ile %30 arasında azaldığı gösterilmiştir. Bu hastalardaki Fetuin-A seviyelerinin IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerle negatif bir korelasyon göstermediği; fakat mortalite oranları ile doğrudan ilişki gösterdiği tespit edilmiş (78,79). Bütün bu bilgilerin ışığında Fetuin-A negatif akut faz reaktanı olarak değerlendirilmektedir.

Fetuin-A'nın, kalsifikasyonu inhibe etmesi yanı sıra, periferik dokularda insülin reseptörü tirozin kinazın hücre dışı bölgesine bağlanıp otofosforilasyonu inhibe ederek insülin direncini artırdığı düşünülmektedir. Fetuin-A'dan yoksun

farelerde insulin duyarlılığının arttığı ve diyetle indüklenen obezitenin düzeldiği gösterilmiştir. Ayrıca, koroner arter hastalığı bulunan nondiyabetik, metabolik sendromlu hastalarda, fetuin-A düzeyindeki artış ile açlık kan şekeri ve kan basıncı haricindeki tüm metabolik sendrom tanı kriterleri arasında ilişki bulunmuştur (72,73).

Fetuin-A, insülin benzeri büyüme faktörlerinin, transforme edici büyüme faktörü β 'nın ve hepatosit büyüme faktörünün doğal bir inhibitörüdür (80-82). Fetuin-A'nın TGF- β tip II reseptörünü taklit ederek TGF- β antagonisti olarak işlev gördüğü bildirilmiştir (81).

Fetuin-A molekülü gerek dolaşım gerekse vasküler patolojileri ilgilendiren durumlarda karşımıza önemli bir mediyatör olarak çıkmaktadır.

2.2. Osteoprotegerin

Osteoprotegerin, kemik resorpsiyonun düzenlenmesinde tanımlanmış olan tümör nekrotizan faktör reseptör ailesinin bir üyesi olan glikoproteindir. 1997 yılında iki farklı araştırma grubu tarafından bulunmuş osteoprotegerinin kemik yıkımını engellediği gösterilmiştir (15,83). Bu konudaki çalışmalar, fizyolojik ve patolojik kemik rezorpsiyonunu kontrol eden, TNFR ailesine üye iki farklı protein olan RANK ve RANKL'ı ortaya çıkarmıştır (84,85).

Osteoprotegerin, RANK, RANKL; hem osteoklast fonksiyonlarını hem de T ve B hücrelerinin immünomodülatör etkilerini düzenlemede görev almaktadır. Kemik kökenli osteoblast ve osteoklast öncüllerinin damar duvarında ve kemik iliğinde mevcut bulunan damar düz kas hücreleri (VSCM) ile birlikte monosit stimule edici faktör ve RANKL salgıladıkları ve bu iki proteinin osteoklast öncülleri üzerinde bulunan özgül reseptörler yardımı ile osteoklastogenez ve kemik yıkımında rol oynadığı bulunmuştur. VSCM, endotelial hücreler, osteoblastlar ve bunların öncül hücreleri protein yapısında olan osteoprotegerin salgılamaktadır (86). Osteoprotegerin, RANKL ile birlikte kendileri için uygun reseptör olan RANK için yarışmaktadır. Osteoprotegerin hem damar duvarında hem de dolaşımda çözünür olarak bulunabilir ve osteoklast öncülleri üzerinde bulunan RANK molekülüne bağlanarak RANKL-RANK etkileşimini inhibe ederek osteoklastogenezini önleyebilmektedir. Normal damar duvarında osteoprotegerin düzenli olarak

salgılanırken, RANKL ve RANK genellikle saptanamaz. Buna karşılık hem osteoprotegerin hem de RANK ve RANKL intimal aterosklerotik kalsifiye plaklarda tespit edilebilmiştir (16,17).

Osteoprotegerin, 401 amino asit olarak sentezlenen bir polipeptiddir. 21 amino asitlik propeptid kısmı ayrıldıktan sonra 380 amino asitlik olgun protein oluşur. Hücre dışına 60 kDa'luk monomerik ve 120 kDa'luk disülfid bağı içeren homodimerik, çözünür bir glikoprotein olarak salgılanır (87,88).

Osteoprotegerin, osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücreleri tarafından üretilir. Osteoblastlar dışında kardiyovasküler sistem, böbrek, karaciğer, dalak, beyin, akciğer ve kemik iliği gibi pek çok doku, hematopoetik ve immün hücreler tarafından da sentezlenir. Salgılanması pek çok sitokin, peptid, hormon ve ilaç tarafından düzenlenir. TGF- α , TGF- β , IL-1 α , IL-18, kemik morfojenetik proteinleri ve 17 β -östradiol bunlardan bazılarıdır (89-92).

Osteoprotegerin eksikliği olan farelerde, osteoporoz görülmesinin yanında, aort ve renal arterlerde prematüre vasküler kalsifikasyon gözlenmiştir. İnsanlar üzerindeki son klinik araştırmalarda yükselmiş serum osteoprotegerin düzeylerinin ilerleyen ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir. Serum osteoprotegerin düzeyinin, koroner arter hastalığıyla yakın ilişkili olduğu, dolayısıyla bu sitokinin koroner arter hastalığı için bir belirteç olduğu ileri sürülmektedir (93).

Osteoprotegerin eksikliği olan sıçan modellerinde ciddi osteoporoz ile medial arter kalsifikasyonun geliştiği ve sorumlu genin onarılması ile bu tabloların tamamıyla engellendiği gösterilmiştir (94).

Kiechl ve arkadaşları, 10 yıllık bir takip sonrasında osteoprotegerin serum seviyesinin yaş, sigara, kronik enfeksiyon, sistemik inflamasyon belirteçleri, diabetes mellitusu içeren kardiyovasküler risk faktörlerinin çoğuyla güçlü ilişkili olduğunu bulmuşlardır (95). Ayrıca yüksek osteoprotegerin serum seviyesinin, kardiyovasküler hastalık sıklığı ve vasküler mortalite ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bağımsız risk faktörü olarak bulunmasının sebebinin, aterosklerozu koruyucu etkilerinden dolayı plazmada yükselmesine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir.

Osteoprotegerinin temel fonksiyonu osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunun inhibisyonu olarak bilindiğinden diğer dokularda sentezlenen osteoprotegerinin rolü tam olarak bilinmemektedir. Büyük arterlerin mediasında ve koroner arter düz kası ve endotel hücreleri gibi farklı damar hücre tiplerinde osteoprotegerin sentezinin gösterilmiş olması vasküler yatakta fonksiyonu olduğunu göstermektedir (19,96). Osteoprotegerin yoksun farelerde, sadece artmış osteoklast aktivasyonuna bağlı olarak osteoporoz oluşmakla kalmayıp aynı zamanda, büyük arterlerinde kalsifikasyon, intima ve medialarında proliferasyon ve aort diseksiyonu görülmüş olması da osteoprotegerinin büyük arterleri medial kalsifikasyona karşı koruduğunu düşündürmektedir (18,96). Ayrıca, osteoprotegerinin farelerde kemik rezorpsiyonunu inhibe eden konsantrasyonlarda kullanıldığında varfarin ve D vitamini ile oluşturulan vasküler kalsifikasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (97). Osteoprotegerin yoksun farenin kalsifiye lezyonlarında RANK ve RANKL sentezi belirlenmiş olmasına rağmen, normal olan fareninkinde belirlenememiştir. Ayrıca, RANK ve RANKL'ın insan vasküler hastalıkları ile doğrudan ilişkisi de gösterilememiştir (98).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Nisan 2012 ile Nisan 2013 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji başvuran klinik ve histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış 40 hastada (çalışma grubu) ve 40 gönüllü sağlıklı bireyde (kontrol grubu) serum fetuin-A ve osteoprotegerin düzeylerinin karşılaştırılması planlandı. Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'nun, 06.06.2012 tarih ve 2012/05-15 sayılı kararı ile çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna dair onay alındı (Ek 1). Araştırma kapsamına alınan tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirilip ve 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' okutulmuş, sözlü ve yazılı onayları alındı (Ek-2).

Çalışmaya hasta grubu olarak, daha önceden klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriasis tanısı olan 18-70 yaş arasında çalışmayı kabul ettiğine dair yazılı onayı bulunan hastalar alındı. Kontrol grubu olarak, psoriasis hikayesi olmayan, sistemik hastalığı bulunmayan, herhangi bir ilaç ve sigara kullanmayan, vücut kitle indeksi, yaşı, cinsiyeti hasta grubu ile uyumlu 40 sağlıklı birey alındı. Vücut kitle indeksi, ağırlık (kg) / boy uzunluğunun karesi (m²) formülünden hesaplandı. Herhangi bir akut hastalığı veya kontrol altına alınamayan enfeksiyonu, kronik renal hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, diyabet, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, hipotiroidizmi, nörolojik bozukluğu, astım veya KOAH gibi kronik akciğer hastalığı olan ya da herhangi bir sistemik tedavi alan kişiler çalışma dışı bırakıldı.

Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden fetuin-A ve osteoprotegerin düzeylerinin araştırılması için sabah 12 saatlik açlık süresinin ardından; pıhtı aktivatörü içeren jel seperatörlü tüpe 5 ml venöz kan örneği alındı. Jel seperatörlü tüpte pıhtılaşmanın oluşması için 30 dakika beklenildi. Pıhtılaşma tamamlandıktan sonra örnek, oda sıcaklığında 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri eppendorf tüplerinde çalışılana kadar -80°C'de muhafaza edildi. Fetuin-A ve osteoprotegerin ölçümleri Enzym-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapıldı.

Ölçümler sırasında kullanılan cihazlar:

1. Vorteks: ZX3 (Velp Scientifica, Milan, İtalya)
2. Mikroplak Okuyucu: ELX800G (BİO-TEC Instruments, Winooski, ABD)
3. Yıkama cihazı: ELX 50/8 (BİO-TEC Instruments, Winooski, ABD)
4. Plak çalkalayıcı: Easy shaker EAS 2/4 (SLT Lab Instruments, Grödig, Avusturya)
5. Derin dondurucu: MDF U5411 (Sanyo, Osaba, Japonya)
6. Otomatik pipetler (Eppendorf, Hamburg, Almanya)
7. Santrifüj (Nüve, Brüksel, Belçika)
8. Dispensör (0.05-50 ml)
9. Pipet ve dispensör uçları
10. Eppendorf tüpleri
11. Balon joje (250 ml)
12. Mezur (250 ml)

3.1. Fetuin-A Ölçümü

Fetuin-A düzeyinin ölçümü solid faz sandviç ELISA prensibine dayanan Boster firmasının ticari Human Fetuin A (CA, ABD) kiti kullanılarak yapıldı.

Kullanılan fetuin-A kitinin içeriği:

1. Fetuin-A antikoru kaplanmış plak
2. Standart solüsyonları
3. Kontrol solüsyonu
4. Standart dilüsyon tamponu
5. Biyotin bağlı anti-fetuin-A konjugatı
6. Konjugat dilüsyon tamponu
7. Avidin biyotin peroksidaz kompleksi
8. Avidin biyotin peroksidaz kompleksi dilüsyon tamponu
9. Kromojen (Tetrametilbenzidin) solüsyonu
10. Stop solüsyonu

Standartların hazırlanması: Standart dilüent tamponu ile standart solüsyonu çözülerek 20 ng/ml konsantrasyonundaki ilk stok solüsyon oluşturuldu. Daha sonra seri dilüsyonlar ile 10, 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.312 ng/ml konsantrasyonlarda 6 adet standart elde edildi. Kör olarak standart dilüent tampon kullanıldı.

Fetuin-A kontrol solüsyonunun hazırlanması: Fetuin A kontrol numunesi 1 ml standard dilüent tamponu ile çözüldü. Yavaşça çalkalanıp, 10 dk oda ısısında bekletildi. Fetuin-A kontrol düzeyi: 1107 ± 126 pg/mL'di.

Biyotin bağlı anti-Fetuin-A konjugat solüsyonunun hazırlanması: 100 kat konsantre olan biyotin bağlı anti-Fetuin-A konjugatı, konjugat dilüenti ile seyreltildi.

Avidin biyotin peroksidaz kompleks solüsyonunun hazırlanması: 100 kat konsantre olan avidin biyotin peroksidaz kompleks, dilüenti ile seyreltildi.

Yıkama solüsyonu hazırlanması: Fosfat tampon solüsyonu; 8.5g NaCl, 1.4g Na_2HPO_4 ve 0.2g NaH_2PO_4 , 1000 ml distile su ile karıştırılarak hazırlandı ve pH'ı 7.2-7.6 'ya ayarlandı.

Örneklerin hazırlanması: Örnekler 1:10 oranında standard dilüent tamponu ile dilüe edildi. İlk inkübasyon sırasında fetuin-A standartları ve kontrolleri ile örnekler monoklonal antikor kaplı mikrokuyucuklara pipetlendi. 37°C 'de 1 saat inkübe edildikten sonra mikrokuyucuklardaki içerik boşaltıldı. Sonrasında biyotinle işaretli ikincil monoklonal antikorlar eklendi ve 37°C 'de 45 dakika inkübe edildi. Bir sonraki aşamada yıkama yapıldı. Daha sonra avidin biyotin peroksidaz kompleks enzimi ortama eklenip, 37°C 'de 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tekrar yıkama yapıp bağlanmayan enzimler ortamdaki uzaklaştırıldı. Sonrasında ortama substrat solüsyonu eklenerek reaksiyon başlatıldı ve renk değişimi meydana geldi. 37°C 'de 30 dakika inkübasyon sonrasında stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Daha sonra renklenmiş ürünlerin absorbanansı 450 nm'de okutuldu ve elde edilen kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak, örneklerin fetuin-A konsantrasyonları hesaplandı. Fetuin A çalışma prosedürü Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Fetuin-A çalışma prosedürü

	Kör	Standart	Örnek
Standard dilüent tamponu	100 µl	-----	-----
Standart	-----	100 µl	-----
Örnek	-----	-----	100 µl
37°C'de 1 saat inkübasyon, Kuyucuk içeriğinin boşaltılması			
Biyotin bağlı anti-fetuin A konjugatı	100 µl	100 µl	1000 µl
37°C'de 45 dakika inkübasyon, Yıkama cihazında her bir kuyucuk için 300 µl yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama			
Avidin biyotin peroksidaz kompleksi	100 µl	100 µl	100 µl
37°C'de 30 dakika inkübasyon, Yıkama cihazında her bir kuyucuk için 300 µl yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkama			
Kromojen solüsyonu	90 µl	90 µl	90 µl
37°C'de 15-20 dakika inkübasyon			
Stop solüsyonu	100 µl	100 µl	100 µl

ELISA okuyucu cihazda 450 nm'de absorbanslar alındı. Sonuçlar kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Hasta serumları hesaplanırken, çalışmanın başında serumlara dilüsyon yapıldığından çıkan sonuçlar 10 ile çarpılarak kaydedildi.

3.2. Osteoprotegerin Ölçümü

Osteoprotegerin düzeyinin ölçümü solid faz sandviç ELISA prensibine dayanan Boster firmasının Human OPG (CA, ABD) kiti kullanılarak yapıldı.

Kullanılan osteoprotegerin kitinin içeriği:

1. Osteoprotegerin antikoru kaplanmış plak
2. Standart solüsyonları
3. Kontrol solüsyonu
4. Standart dilüsyon tamponu
5. Biyotin bağlı anti-osteoprotegerin konjugatı
6. Konjugat dilüsyon tamponu
7. Avidin biyotin peroksidaz kompleks
8. Avidin biyotin peroksidaz kompleks dilüsyon tamponu
9. Kromojen (Tetrametilbenzidin) solüsyonu
10. Stop solüsyonu

Standartların hazırlanması: Standart dilüent tamponu ile standart solüsyonu çözülerek 10000 pg/ml konsantrasyonundaki ilk stok solüsyon oluşturuldu. Daha sonra seri dilüsyonlar ile 6000, 3000, 1500, 750, 375, 187.5, 93.8 pg/ml konsantrasyonlarda 7 adet standart elde edildi. Kör olarak standart dilüent tampon kullanıldı.

Osteoprotegerin kontrol solüsyonunun hazırlanması: Osteoprotegerin kontrol örneği 1 ml standard dilüent tamponu ile çözüldü. Yavaşça çalkalanıp, 10 dk oda ısısında bekletildi.

Biyotin bağlı anti-osteoprotegerin konjugat solüsyonunun hazırlanması: 100 kat konsantre olan biyotin bağlı anti-osteoprotegerin konjugatı, konjugat dilüenti ile seyreltildi.

Avidin biyotin peroksidaz kompleks solüsyonunun hazırlanması: 100 kat konsantre olan avidin biyotin peroksidaz kompleks, dilüenti ile seyreltilir.

Yıkama solüsyonu hazırlanması: Fosfat tampon solüsyonu; 8.5g NaCl, 1.4g Na_2HPO_4 ve 0.2g NaH_2PO_4 , 1000 ml distile su ile karıştırılarak hazırlandı ve pH'ı 7.2-7.6 'ya ayarlandı.

Örneklerin hazırlanması: Örnekler 1:10 oranında standard dilüent tamponu ile dilüe edildi. İlk inkübasyon sırasında osteoprotegerin standartları ve kontrolleri ile örnekler monoklonal antikoru kaplı mikrokuyucuklara pipetlendi. 37°C'de 1.5 saat inkübe edildikten sonra mikrokuyucuklardaki içerik boşaltıldı. Sonrasında biyotinle

işaretili ikincil monoklonal antikorlar eklendi ve 37°C'de 1 saat inkübe edildi. Bir sonraki aşamada yıkama yapıldı. Daha sonra avidin biyotin peroksidaz kompleks enzimi ortama eklenip, 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tekrar yıkama yapıp bağlanmayan enzimler ortamdan uzaklaştırıldı. Sonrasında ortama substrat solüsyonu eklenerek reaksiyon başlatıldı ve renk değişimi meydana geldi. 37°C'de 20-25 dakika inkübasyon sonrasında stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Daha sonra renklenmiş ürünlerin absorbanansı 450 nm'de okutuldu ve elde edilen kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak, örneklerin osteoprotegerin konsantrasyonları hesaplandı. Osteoprotegerin çalışma prosedürü Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Osteoprotegerin çalışma prosedürü

	Kör	Standart	Örnek
Standard dilüent tamponu	100 µl	-----	-----
Standart	-----	100 µl	-----
Örnek	-----	-----	100 µl
37°C'de 1.5 saat inkübasyon, Kuyucuk içeriğinin boşaltılması			
Biyotin bağlı anti-osteoprotegerin konjugatı	100 µl	100 µl	1000 µl
37°C'de 1 saat inkübasyon, Yıkama cihazında her bir kuyucuk için 300 µl yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama			
Avidin biyotin peroksidaz kompleks	100 µl	100 µl	100 µl
37°C'de 30 dakika inkübasyon, Yıkama cihazında her bir kuyucuk için 300 µl yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkama			
Kromojen solüsyonu	90 µl	90 µl	90 µl
37°C'de 20-25 dakika inkübasyon			
Stop solüsyonu	100 µl	100 µl	100 µl

ELISA okuyucu cihazda 450 nm'de absorbanlar alındı. Sonuçlar kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Hasta serumları hesaplanırken, çalışmanın başında serumlara dilüsyon yapıldığından çıkan sonuçlar 10 ile çarpılarak kaydedildi.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın analizinde SPSS 13.0 paket programı kullanıldı. Çalışmada sürekli değer alan değerşkenler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değer alan değerşkenler frekans ve yüzde ile gösterildi. Çalışmadaki değerşkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edildi. Normal dağılıma uygunluk gösteren değerşkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında iki ortalama arasında farkın önemlilik testi, 3 ve daha fazla grup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen değerşkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, 3 ve daha fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değer alan değerşkenlerin grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanıldı. Çalışmanın istatistiksel analizlerinde p değerı 0.05'in altındaki ($p<0.05$) karşılaştırmalar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 40 psoriasis hastası ile 40 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Psoriasis hasta grubunun yaş ortalaması 42.7 ± 14.0 , sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 43.0 ± 11.0 yıl idi. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$). Psoriasis hasta grubunda kadın/erkek (K/E) 20/20, kontrol grubunda 20/20 idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$). Psoriasis hastalarının ortalama vücut kitle indeksi değerleri 18.5 – 38.4 arasında değişmekte olup ortalaması 28.0 ± 5.52 , kontrol grubunun ise 18.8 - 41.6 arasında olup ortalaması 27.0 ± 5.0 idi. Gruplar arasında vücut kitle indeksi dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$). Psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun demografik dağılımı Tablo 4’de sunulmuştur.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri [ortalama \pm SD (medyan)].

	Psoriasis Grubu(n=40)	Kontrol Grubu(n=40)	p	
Yaş (yıl)	42.7 \pm 14.0 (40.5)	43.1 \pm 11.0 (44.0)	.902	
Cinsiyet	Kadın (n:20/20)	40.6 \pm 13.8 (40.0)	42.2 \pm 11.0 (44.5)	.341
	Erkek (n:20/20)	44.9 \pm 14.2 (40.5)	43.9 \pm 11.2 (43.5)	.632
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	28.0 \pm 5.52 (26.0)	27.0 \pm 5.0 (26.4)	.402	

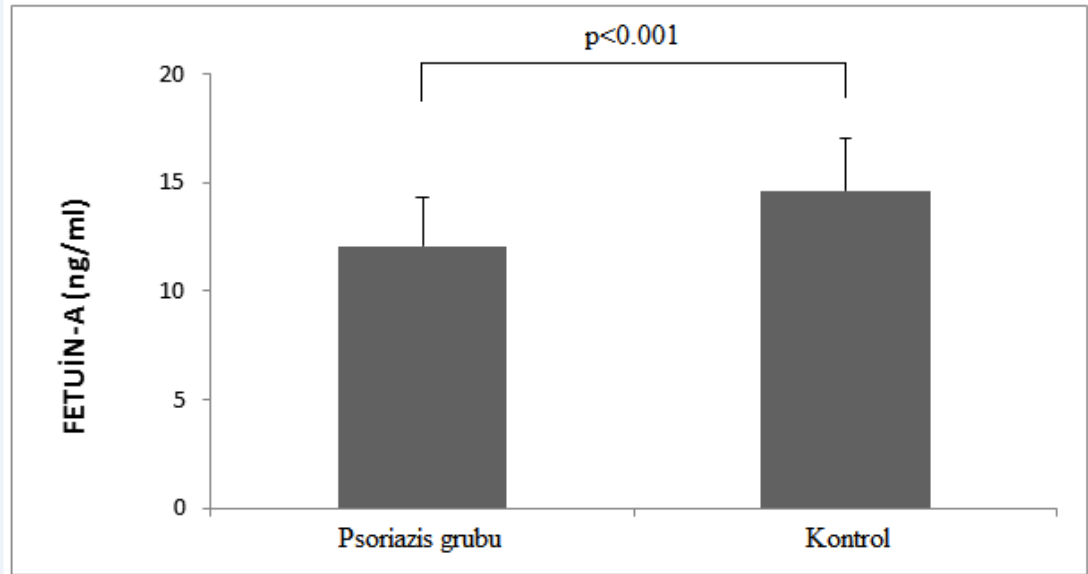
Psoriasis grubunda hastalık süresi 1 yıl ile 45 yıl arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi 13.8 ± 12.0 yıl idi. Psoriasis hasta grubundan 8’inde ailede psoriasis öyküsü mevcuttu. Psoriasis hastalarının 21’inde tırnak tutulumu da eşlik etmekteydi. Psoriasis hastalarının almakta oldukları tedaviler değerlendirildiğinde; 15 hasta topikal tedavi, 25 hasta metotreksat tedavisi almaktaydı.

Psoriasis hastalarının hastalık şiddetini gösteren PASI değerleri 1 ile 22 arasında olup ortalaması 5.51 ± 5.09 olarak tespit edildi. Hastalar PASI skoruna göre değerlendirildiğinde 14'ü hafif, 20'si orta ve 6'sı şiddetli PASI skoruna sahipti. PASI skoruna göre hastaların dağılımı Tablo 5'de gösterilmektedir.

Tablo 5. Hastalığın aktivitesine göre psoriasis hastalarının dağılımı

PASI	n	%
< 3 (Hafif şiddette psoriasis)	14	35
3-15 (Orta şiddette psoriasis)	20	50
> 15 (Şiddetli psoriasis)	6	15
Toplam	40	100

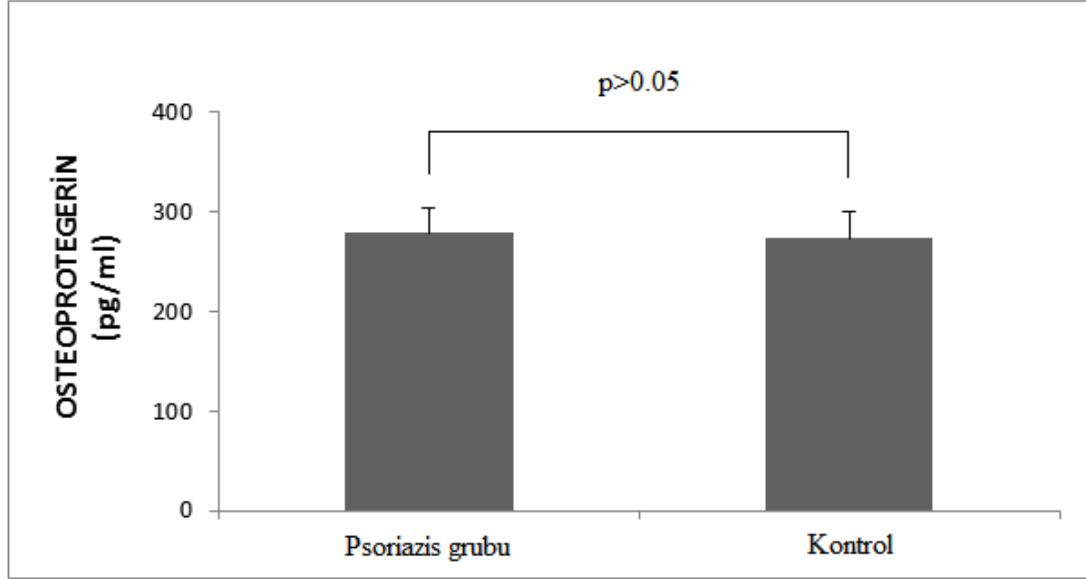
Ortalama serum fetuin-A düzeyleri psoriasis grubunda 12.0 ± 2.2 ng/ml, kontrol grubunda 14.6 ± 2.4 ng/ml idi. Psoriasis grubunda serum fetuin-A düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p < .001$) (Şekil 1).



Şekil 1: Fetuin-A değerlendirilmesi

Ortalama serum Osteoprotegerin düzeyleri psoriasis grubunda 279.3 ± 24.8 pg/ml, kontrol grubunda 273.9 ± 26.3 pg/ml idi. Gruplar arasındaki serum OPG

düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>.05$) (Şekil 2).



Şekil 2: Osteoprotegerin değerlendirilmesi

Cinsiyetlerine göre hastalar gruplandırıldığında, serum fetuin-A ve osteoprotegerin düzeylerinde kadın ve erkek arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Cinsiyete göre fetuin-A ve osteoprotegerin değerlendirilmesi [ortalama±SD (medyan)].

	Psoriasis		p
	Kadın (n=20)	Erkek (n=20)	
Fetuin-A (ng/ml)	11.5 ± 2.0 (11.2)	12.6 ± 2.2 (13.1)	.107
Osteoprotegerin (pg/ml)	277.5 ± 21.8 (275)	281.0 ± 28.0 (280)	.649

Psoriasis hastalarının 15'inde artrit bulgusu vardı. Artrit bulgusu olan ve olmayan psoriasis hastaları karşılaştırıldığında serum fetuin-A ve osteoprotegerin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Psoriatik artrit olan ve olmayan psoriasis hastaların serum fetuin-A ve osteoprotegerin değerlendirilmesi [ortalama±SD (medyan)].

	Psoriatik artrit olan (n=15)	Psoriatik artrit olmayan (n=25)	p
Fetuin-A (ng/ml)	12.1 ± 2.0 (12.8)	12.0 ± 2.3 (12.1)	.907
Osteoprotegerin (pg/ml)	283.2 ± 24.4 (278)	277.0 ± 25.3 (272.0)	.451

Psoriasis hastalarının yaşları ve hastalığın şiddetini gösteren PASI skorları ile serum fetuin-A ve osteoprotegerin düzeyleri değerlendirildiğinde aralarında anlamlı korelasyon gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Psoriasis hastalarında serum fetuin-A ve osteoprotegerin değerlerinin korelasyon analizi.

	r	p
Fetuin-A - PASI	.110	.501
Osteoprotegerin - PASI	.186	.250
Fetuin-A - Yaş	.213	.187
Osteoprotegerin - Yaş	.260	.105
Fetuin-A - Osteoprotegerin	.008	.963

5. TARTIŞMA

Psoriasis, skuamoz plaklarla karakterize, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bugüne kadar dermatolojide üzerine en çok çalışılan hastalıklardan biri olmasına rağmen, etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (1).

Yapılan çalışmalarda epidermiste bir kalsiyum gradyan varlığının olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmalarda epidermisin granüler tabakasında kalsiyum içeriğini yüksek; bazal ve spinöz tabakasında ise kalsiyum içeriğinin daha düşük olduğu saptanmıştır (99). Psoriasis hastalarının epidermisinde, kalsiyum gradyanının bozulmasına bağlı olarak epidermisin proliferasyonunun arttığı gözlenmiştir (100,101). Karvonen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, psoriatik keratinositlerin, normal keratinositlere göre daha düşük iyonik kalsiyum depoladığı belirlenmiştir (102). Bu hastaların hem lezyonlu hem de lezyonsuz keratinositlerinde kalsiyum metabolizmasında doğuştan bir bozukluk olduğu ve lezyonlu hücrelerde bu defektin daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Fetuin-A, karaciğerden sentezlenen; kalsiyum ve fosfat için yüksek afinite gösteren önemli bir sistemik kalsifikasyon inhibitörüdür. Antiinflamatuvar özelliklere de sahiptir ve mineralize kemik matriksinde, aterosklerotik plaklarda ve patolojik mineralize dokularda birikir (103,104). Diyabet hastaları, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, hemodiyaliz hastaları ve koroner arter hastalığı olanlarda yapılan çalışmalarda düşük serum fetuin-A düzeyleri gözlenmiştir (11,74,104). Ayrıca fetuin-A eksik farelerde yumuşak doku kalsifikasyonu geliştiği belirlenmiştir (14). Fosfor ve D vitamininden zengin diyetle beslenen fetuin-A'dan yoksun farelerde yapılan çalışmada, yaygın kalsifikasyonlar gözlenmiştir (73). Price ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, D vitamin ile tedavi edilen farelerde, fetuin-A düzeyleriyle arteriyal kalsifikasyon arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (105).

Moe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; fetuin-A düzeyi ile koroner kalsifikasyon arasında negatif bir korelasyon olduğu ve fetuin-A'nın koroner kalsifikasyon patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (74). Ketteler ve arkadaşları hemodiyaliz hastalarında serum fetuin-A düzeyini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptamışlardır (11). Bu araştırmacılar düşük serum fetuin-A düzeylerinin hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler kaynaklı

mortalitenin artma nedeni olduğunu ileri sürmüşlerdir. Sato ve arkadaşları böbrek fonksiyonları normal olan romatoid artrit hastalarında, serum fetuin-A düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir (79). Bu çalışmada romatoid artrit hastalarında serum CRP ve sedimentasyon düzeyleri ile fetuin-A arasında negatif bir ilişki varken; albumin, hemoglobin ve total kolesterol düzeyleri ile fetuin-A arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır.

Abdel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, serum fetuin-A düzeyinin sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında düşük olduğu ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (106). Bu çalışmada SLE hastalarında kalsiyum ve inorganik fosfat düzeyleri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Böbrek tutulumu olan SLE hastalarında, böbrek tutulumu olmayanlara göre kalsiyum seviyesi daha az, fosfat seviyesi ise daha yüksek saptanmıştır. Fetuin-A düzeyi SLE hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Böbrek tutulumu olan SLE hastalarında, olmayanlara göre fetuin-A düzeyi daha düşük saptanmıştır. Ancak, aralarında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir. SLE hastalarında fetuin-A düzeyleri ile vasküler komplikasyonlar arasında negatif korelasyon saptanmış ve bu durumun vasküler hastalık için bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (106). Çalışmamızda, psoriasis hastalarının fetuin-A düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak düşük saptandı. Ancak psoriasis hastaları, hastalık şiddetini gösteren PASI skoruna göre değerlendirildiğinde fetuin-A düzeyleri ile PASI skorları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Bu sonuçlar bize fetuin-A düzeylerindeki azalmanın psoriasis şiddetinden bağımsız olarak geliştiğini düşündürmektedir.

Pseudoxanthoma elasticum hastalarında yapılan bir çalışmada, fetuin-A düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Hastalar cinsiyet açısından değerlendirdiklerinde ise kadın hastalarda erkek hastalara göre daha yüksek fetuin-A düzeyleri saptanmıştır. Bu çalışmada fetuin-A düzeyinin cinsiyete göre de değişebileceği ileri sürülmüştür (107). Ancak, bizim çalışmamızda, kadın ve erkek hastaların fetuin-A düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemesi, psoriasis hastalarında fetuin-A düzeylerinin cinsiyete bağlı bir farklılık göstermediğini düşündürmektedir.

Kalsifikasyonu olan ve olmayan juvenil dermatomyozit hastalarında yapılan bir çalışmada, hastalar ile sağlıklı kontroller arasında fetuin-A düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Fetuin-A düzeylerinin yaş ile ters orantılı olarak çocuklarda daha düşük olduğu saptanmıştır. Juvenil dermatomyozit hastalarında küçük yaşlarda görülen kalsifikasyonun, fetuin-A düzeyleri ile ilişkili olabileceği ve fetuin-A'nın ektopik kalsifikasyon etiolojisine katkısı olduğu düşünülmüştür (108). Bizim yaptığımız çalışmada ise yaş ile fetuin-A arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin saptanmaması, yaşın fetuin-A düzeyleri üzerine psoriasis hastalarında bir etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Osteoprotegerin, osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücreleri tarafından sentezlenir. Ayrıca, osteoblastlar dışında kardiyovasküler sistem, böbrek, akciğer, bağırsak ve kemik iliği gibi pek çok doku ile hematopoetik ve immün hücreler tarafından da sentezlenir (15,109,110). Osteoprotegerin, endotel hücreleri ve kemik iliği stromal osteoblastlar için RANK'ın reseptör aktivatörü olarak ifade edilir (111). RANKL ile birlikte kendileri için uygun reseptör olan RANK için yarışmaktadır. Osteoprotegerin, hem damar duvarında hem de dolaşımda çözünür olarak bulunabilir ve osteoklast öncülleri üzerinde bulunan RANK molekülüne bağlanıp; RANKL-RANK etkileşimini inhibe ederek osteoklastogenezi önleyebilmektedir (112,113). Bazı araştırmacılar in vitro olarak düz kas hücreleri ile endotel hücreleri tarafından osteoprotegerinin üretebildiğini göstermişlerdir (18). Ayrıca, endotel hücrelerinde osteoprotegerinin, tümör nekroz faktörü ile ilgili apoptozisi indükleyen liganda bağlanarak endotel hücrelerini koruyucu rol üstlendiği de belirlenmiştir (18).

Osteoprotegerin düzeyleri ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematozus, ateroskleroz, kronik hepatit ve kardiyomyopati gibi inflamatuvar ve otoimmün seyreden hastalıklarda çalışılmıştır (114-121). Kwok ve arkadaşlarının SLE hastalarında yaptıkları çalışmada, serum osteoprotegerin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (122). Grisar ve arkadaşları ise, serum osteoprotegerin düzeylerinin psoriatik artrit ve ankilozan spondilit hastalarında arttığını bildirmişlerdir (123). İlhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, behçet hastalarının serum osteoprotegerin düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulunmuştur (124). Ayrıca, osteoprotegerinden yoksun farelerin aort ve renal arterlerinde ciddi osteoporoz ve vasküler kalsifikasyon geliştiği gösterilmiştir (94).

Enas ve arkadaşları, artrit bulgusu olan ve olmayan psoriasis hastalarında serum osteoprotegerin düzeylerini incelemişler ve psoriasis hastalarında sağlıklılara göre osteoprotegerin düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır (125). Bu hastalar artrit bulgusuna göre değerlendirildiklerinde ise, osteoprotegerin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hofbauer ve arkadaşlarının çalışmasında, psoriatik artrit hastalarının serum osteoprotegerin düzeyinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği saptanmıştır(126). Ancak psoriatik artriti olan hastalar cinsiyet açısından değerlendirildiğinde ise, kadın hastalarda erkek hastalara göre daha yüksek osteoprotegerin düzeylerinin olduğu saptanmıştır.

Yaptığımız çalışmada ise psoriasis hastaları ile kontrol grubu arasında osteoprotegerin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca cinsiyet farkı, artrit bulgusu ve hastalık şiddetini gösteren PASI değerlerine göre incelendiğinde osteoprotegerin düzeyleri ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Bu veriler bize osteoprotegerinin, psoriasis hastalarının patogenezinde önemli bir etkisi olmadığını düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

- 1- Serum fetuin-A düzeyleri psoriasis hastalarında düşük saptanmıştır.
- 2- Psoriasis hastalarının osteoprotegerin düzeyleri ile kontrol grubu arasında farklılık saptanmamıştır.
- 3- Psoriasis hastaları, cinsiyet, hastalık şiddeti ve artrit bulgusu açısından karşılaştırıldığında fetuin-A ve osteoprotegerin ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AM, Leffell DJ eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th Edition, pp.169-93, McGraw-Hill, New York, USA 2008.
2. Tüzün B, Tüzün Y. Psoriasis Dipnotları. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1998.
3. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MBM, Psikin G. Psoriasis:dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 152(6):1098-107, 2005.
4. Yvonne Li YY, Zollner TM, Schön MP. Targeting leucocyte recruitment in the treatment of psoriasis. *Clinics in Dermatology* 26: 527- 38, 2008.
5. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 445:866-73, 2007.
6. Sabat R, Philipp S, Höflich C ve ark. Immunopathogenesis of psoriasis. *Experimental Dermatology* 16:779-98, 2007.
7. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, Kaufmann R, Vogl TJ, Boehncke WH. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol* 156:271–276, 2007.
8. Giachelli CM, Speer MY, Li X, Rajachar RM, Yang H. Regulation of vascular calcification: roles of phosphate and osteopontin. *Circ Res* 96:717–22, 2005.
9. Olivier E, Soury E, Ruminy P, Husson A, Parmentier F, Daveau M, Salier J. Fetuin-B, a second member of the fetuin family in mammals. *Biochem J* 350:589–597, 2000.
10. Jahnen-Dechent W, Schafer C, Heiss A, Grotzinger J. Systemic inhibition of spontaneous calcification by the serum protein alpha 2-HS glycoprotein/fetuin. *Z Kardiol* 90 Suppl 3: 47-56, 2001.
11. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Bohm R, Metzger T, Wanner C, Jahnen-Dechent W, Floege J. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 8;361(9360):827-33, 2003.
12. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, Grotzinger J, Yamamoto K, Renné T, Jahnen-Dechent W. Structural basis of calcification inhibition by 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem* 278:13333–41, 2003.

13. Westenfeld R, Jahnke-Dechent W, Ketteler M. Vascular calcification and fetuin-A deficiency in chronic kidney disease. *Trends Cardiovasc Med* 17(4):124-8, 2007.
14. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, Muller-Esterl W, Schinke T, Jahnke-Dechent W. The serum protein 2-HEREMANS-SCHMID glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 112(3):357-66, 2003.
15. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 89(2):309-19, 1997.
16. Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E, Cleutjens KB, Geusens PP, Kitslaar PJ, Tordoir JH, Spronk HM, Vermeer C, Daemen MJ: Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21(12):1998-2003, 2001.
17. Min H, Morony S, Sarosi I, Dunstan CR, Capparelli C, Scully S, Van G, Kaufman S, Kostenuik PJ, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS: Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med* 192:463-474, 2000.
18. Malyankar UM, Scatena M, Suchland KL, Yun TJ, Clark EA, Giachelli CM. Osteoprotegerin is an alpha v beta 3-induced, NF-kappa B-dependent survival factor for endothelial cells. *J Biol Chem* 275: 20959-62, 2000.
19. Hofbauer LC, Shui C, Riggs BL, Dunstan CR, Spelsberg TC, O'Brien T, Khosla S. Effects of immunosuppressants on receptor activator of NF-κB ligand and osteoprotegerin production by human osteoblastic and coronary smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 280: 334-9, 2001.
20. Ann Van Campenhout, PhD and Jonathan Golledge, MChir. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 204(2): 321-329, 2009.

21. Farber EM: Juvenil psoriasis. Early interventions can reduce risks for problems later. *Postgrad Med* 103:89-100, 1998.
22. Holubar K. Psoriasis--100 years ago. *Dermatologica* 180:1-4 1990.
23. Van De Kerkhof PCM. Papulosquamous And Eczematous Dermatoses: Psoriasis. In: *Dermatology*. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 2th Edition, pp.125–149, Edinburg, Mosby 2003.
24. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2th Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 585-610, 2000.
25. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 26:314-20, 2001.
26. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 15: 16-7, 2001.
27. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 41:220-4, 2002.
28. Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 26:321-5, 2001.
29. Elder JT, Nair RP, Guo SW, Henseler T, Christophers E, Voorhees JJ. The genetics of Psoriasis. *Arch Dermatol* 130:216-24, 1994.
30. Ortonne JP. Aetiology and pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 135:1-5, 1996.
31. Yazıcı AC, Karabulut AA. Psoriasisin genetik özellikleri ve patogenezi. *Dermatose* 2:95-102, 2003.
32. Van Steensel MAM, Steijlen PM: Genetics of psoriasis. *Clin Dermatol* 15:669-75, 1997.
33. Capon F, Trembath RC, Barker JN. An update on the genetics of psoriasis. *Dermatol Clin* 22(4):339-47, 2004.
34. Gürer MA, Adışen E. Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji, *Türkderm* 42: 15-17, 2008.
35. Günes AT, Altın D. Psoriazisin Tarihçesi ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 1(13): 1-4, 2005.
36. Hazneci E, Dogan G. Psoriasisli olgularda tüberkülin reaksiyonu ve koebner gelişimi: Kontrollü çalışma. *Türkderm* 37:108-12, 2003.

37. Tagami H. Triggering factors. *Clin Dermatol* 15(5):677-85, 1997.
38. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 25(6):606-15. 2007.
39. Milavec-Puretić V, Mance M, Ceović R, Lipozenčić J: Drug induced psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat* 19(1):39-42, 2011.
40. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 54(3 Suppl 2):S67-80, 2006.
41. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis; *Clin Exp Dermatol* 25:107-110, 2000.
42. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 370(9583):263-71, 2007.
43. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clinical & Experimental Immunology*, 135(1), 1-8, 2004.
44. de Rie MA, Goedkoop AY, Bos JD. Overview of psoriasis. *Dermatologic therapy*, 17(5), 341-349, 2004.
45. Ergun T. Psoriasisin etyopatogenezi. *Türkderm* 42: 18-22, 2008.
46. Sanchez APG. Immunopathogenesis of psoriasis. *An Bras Dermatol* 85(5), 747-749, 2010.
47. Erkek E. The Etiopatogenesis of Psoriasis. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 1(3): 1-14, 2008
48. Özden MG, Solak Tekin N. Psoriasis patogenezinde yenilikler. *T Klin J Dermatol* 17: 112-9, 2007.
49. Langley R, KruegerG, Griffiths C. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 64(suppl 2): ii18-ii23, 2005.
50. Villasenor-Park J, Wheeler D, Grandinetti L. Psoriasis: Evolving treatment for a complex disease. *Cleve Clin J Med* 79(6):413-23, 2012.
51. López-Estebarez JL, Ruiz-Genao D. [Pustular psoriasis, palmoplantar psoriasis, erythrodermal psoriasis and etanercept]. *Actas Dermosifiliogr* 101 Suppl 1:35-9, 2010.
52. Oumeish OY, Parish JL. Impetigo herpetiformis. *Clin Dermatol* 24(2):101-4, 2006.

53. Okun MM. Psoriasis Area and Severity Index: nuts and bolts of measuring disease severity in psoriasis. *Clin Dermatol* 26(6):653-6, 2008.
54. Ergun T. Psoriasisin Sistemik Tedavi Kılavuzu: Yöntem Seçimi ve izlemleri ile ilgili Pratik Öneriler, Tartışmalı Konular. *Turkish Journal of Dermatology* 1: 8-14, 2007.
55. Onsun N. Psoriasis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. *Turkderm* 42 Özel Sayı 2: 31-41, 2008.
56. Chu DH. Development and structure of skin. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AM, Leffell DJ eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th Edition, pp. 57-73, McGraw-Hill, New York, USA 2008.
57. Steffen C, Dupree ML. Louis-Frédéric Wickham and the Wickham's striae of lichen planus. *Skinmed* 3(5):287-9, 2004.
58. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 45(4):487-502, 2001.
59. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 146(3):351-64, 2002.
60. Lewkowicz D, Gottlieb AB. Pediatric psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Ther* 17(5):364-75, 2004
61. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 61(3):451-85, 2009.
62. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *The Lancet* 370(9583), 272-284, 2007.
63. Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD, Jablonska S, Ahmed I, Thestrup-Pedersen K, Daniel F, Finzi A, Reitamo S. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine* 337(12): 816-821, 1997
64. Gürer MA. Psoriasis. *Dermatolojide Tedavi Kitabı*. s.703-710, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2010.

65. Schultze HE, Heide K, Haupt H. Charakterisierung eines niedermolekularen A2-mukoids aus humanserum. *Naturwissenschaften* 49:15–17, 1962.
66. Heremans J. Les globulines se´riques du syste`me gamma. Arscia, Brussels, 1960.
67. Brger W, Schmid K. Preparation and properties of Zn-alpha 2-glycoprotein of normal human plasma. *J Biol Chem* 236:1066–74, 1961.
68. Mizuno M, Farach-Carson MC, Pinero GJ, Fujisawa R, Brunn JC, Seyer JM, Bousfield GR, Mark MP, Butler WT. Identification of the rat bone 60K acidic glycoprotein as alpha 2HS-glycoprotein. *Bone Miner* 13(1):1-21, 1991.
69. Dziegielewska KM, Matthews N, Saunders NR, Wilkinson G. Alpha2HS-glycoprotein is expressed at high concentration in human fetal plasma and cerebrospinal fluid. *Fetal Diagn Ther* 8:22–27, 1993.
70. Terkelsen OB, Jahnen-Dechent W, Nielsen H, Moos T, Fink E, Nawratil P, Mller-Esterl W, Mllgrd K. Rat fetuin: distribution of protein and mRNA in embryonic and neonatal rat tissues. *Anat Embryol (Berl)* 197(2):125-33, 1998.
71. DelleGrottaglie S, Sanz J, Rajagopalan S. Molecular determinants of vascular calcification: a bench to bedside view. *Current Molecular Medicine* 6(5): 515-524, 2006.
72. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 115(19):2533-9, 2007.
73. Westenfeld RSR, Schafer C, Brandenburg V, Floege J, Jahnen-Dechent W, Ketteler M. The impact of fetuin-A phosphate, and uremia on the induction of extraosseous calcification in mice. *J Am Soc Nephrol* 15:270A, 2004.
74. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O’neill K, Duan D, Koczman J, Westenfeld R, Jahnen-Dechent W, Chen NX. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int* 67(6):2295-304, 2005.
75. Fiore CE, Celotta G, Politi GG, Di Pino L, Castelli Z, Mangiafico RA, Signorelli SS, Pennisi P. Association of high alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin concentration in serum and intima-media thickness in patients with

- atherosclerotic vascular disease and low bone mass. *Atherosclerosis* 195(1):110-5, 2007.
76. Afsar CU, Uzun H, Yurdakul S, Muderrisoglu C, Ergüney M, Demir B, Aslan A, Aral H, Ozyazgan S. Association of serum fetuin-A levels with heart valve calcification and other biomarkers of inflammation among persons with acute coronary syndrome. *Clin Invest Med* 35(4):E206-15, 2012.
 77. Kuśnierz-Cabala B, Gurda-Duda A, Panek J, Fedak D, Dumnicka P, Solnica B, Kulig J. Serum fetuin A concentrations in patients with acute pancreatitis. *Clin Lab* 56(5-6):191-5, 2010.
 78. Metry G, Stenvinkel P, Qureshi AR, Carrero JJ, Yilmaz MI, Bárány P, Snaedal S, Heimbürger O, Lindholm B, Suliman ME. Low serum fetuin-A concentration predicts poor outcome only in the presence of inflammation in prevalent haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest* 38(11):804-11, 2008.
 79. Sato H, Kazama JJ, Wada Y, Kuroda T, Narita I, Gejyo F, Gao P, Yamashita H. Decreased levels of circulating alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A (AHSG) in patients with rheumatoid arthritis. *Internal Medicine* 46(20): 1685-92, 2007.
 80. Kalabay L, Chavin K, Lebreton JP, Robinson KA, Buse MG, Arnaud P. Human recombinant alpha 2-HS glycoprotein is produced in insect cells as a full length inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase. *Horm Metab Res* 30(1):1-6, 1998.
 81. Demetriou M, Binkert C, Sukhut B, Tenenbaum HC, Dennis JW: Fetuin/alpha2-HS glycoprotein is a transforming growth factor-beta type II receptor mimic and cytokine antagonist. *J Biol Chem* 271(22):12755-61, 1996.
 82. Ohnishi T, Nakamura O, Arakaki N, Daikuhara Y. Effect of phosphorylated rat fetuin on the growth of hepatocytes in primary cultures in the presence of human hepatocyte-growth factor. Evidence that phosphorylated fetuin is a natural modulator of hepatocyte-growth factor. *Eur J Biochem* 243(3):753-61, 1997.
 83. Tsuda E, Goto M, Mochizuki S, Yano K, Kobayashi F, Morinaga T, Higashio K. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 234(1): 137-42, 1997.

84. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 93(2): 165-76, 1998.
85. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(7):3597-602, 1998.
86. Kazama JJ. Osteoprotegerin and bone mineral metabolism in renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13(4):411-5, 2004.
87. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Mochizuki SI, Yano K, Fujise N, Sato Y, Goto M, Yamaguchi K, Kuriyama M, Kanno T, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 139(3): 1329-37, 1998.
88. Yamaguchi K, Kinosaki M, Goto M, Kobayashi F, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K. Characterization of structural domains of human osteoclastogenesis inhibitory factor. *J Biol Chem*. 273(9):5117-23, 1998.
89. Kostenuik PJ, Shalhoub V. Osteoprotegerin: a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption. *Curr Pharm Des*. 7(8): 613-35, 2001.
90. Hofbauer LC. Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism. *Eur J Endocrinol* 141(3): 195–210, 1999.
91. Hofbauer LC, Neubauer A, Heufelder AE. Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin: potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases. *Cancer* 92(3): 460-70, 2001.
92. Brändström H, Björkman T, Ljunggren O. Regulation of osteoprotegerin secretion from primary cultures of human bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 280(3): 831–5, 2001.

93. Schett, G., Kiechl, S., Redlich, K., Oberhollenzer, F., Weger, S., Egger, G., ... & Willeit, J. (2004). Soluble RANKL and risk of nontraumatic fracture. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 291(9), 1108-1113.
94. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 12(9): 1260-8, 1998.
95. Kiechl S, Schett G, Wenning G, Redlich K, Oberhollenzer M, Mayr A, Santer P, Smolen J, Poewe W, Willeit J. (2004). Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation* 109(18), 2175-80, 2004.
96. Mizuno A, Amizuka N, Irie K, Murakami A, Fujise N, Kanno T, Sato Y, Nakagawa N, Yasuda H, Mochizuki S, Gomibuchi T, Yano K, Shima N, Washida N, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Ozawa H. Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin. *Biochem Biophys Res Commun* 247(3):610-5, 1998.
97. Price PA, June HH, Buckley JR, Williamson MK. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21(10):1610-6, 2001.
98. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22(4):549-53, 2002.
99. Menon GK, Grayson S, Elias PM. Ionic calcium reservoirs in mammalian epidermis: ultrastructural localization by ion-capture cytochemistry. *J Invest Dermatol* 84(6):508-12, 1985.
100. Menon GK, Elias PM. Ultrastructural localization of calcium in psoriatic and normal human epidermis. *Arch Dermatol* 127(1):57-63, 1991.
101. Forslind B, Lindberg M, Malmqvist KG, Pallon J, Roomans GM, Werner-Linde Y. Human skin physiology studied by particle probe microanalysis. *Scand Microsc* 9(4):1011-26, 1995.
102. Karvonen SL, Korkiamäki T, Ylä-Outinen H, Nissinen M, Teerikangas H, Pummi K, Karvonen J, Peltonen J. Psoriasis and altered calcium metabolism:

- downregulated capacitative calcium influx and defective calcium-mediated cell signaling in cultured psoriatic keratinocytes. *J Invest Dermatol* 114(4):693-700, 2000.
103. Denecke B, Gräber S, Schäfer C, Heiss A, Wöltje M, Jahnen-Dechent W. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A. *Biochem J* 376:135-45, 2003.
104. Mehrotra R, Westenfeld R, Christenson P, Budoff M, Ipp E, Takasu J, Gupta A, Norris K, Ketteler M, Adler S. Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification. *Kidney Int* 67(3):1070-7, 2005.
105. Price PA, Williamson MK, Nguyen TM, Than TN. Serum levels of the fetuin-mineral complex correlate with artery calcification in the rat. *J Biol Chem* 279(3):1594-600, 2004.
106. Abdel-Wahab AF, Fathy O, Al-Harizy R. Negative correlation between fetuin-A and indices of vascular disease in systemic lupus erythematosus patients with and without lupus nephritis. *Arab J Nephrol Transplant* 6(1):11-20, 2013.
107. Hendig D, Schulz V, Arndt M, Szliska C, Kleesiek K, Götting C. Role of serum fetuin-A, a major inhibitor of systemic calcification, in pseudoxanthoma elasticum. *Clin Chem* 52(2):227-34, 2006.
108. Marhaug G, Shah V, Shroff R, Varsani H, Wedderburn LR, Pilkington CA, Brogan PA. Age-dependent inhibition of ectopic calcification: a possible role for fetuin-A and osteopontin in patients with juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology (Oxford)* 47(7):1031-7, 2008.
109. Yun TJ, Chaudhary PM, Shu GL, Frazer JK, Ewings MK, Schwartz SM, Pascual V, Hood LE, Clark EA. OPG/FDCR-1, a TNF receptor family member, is expressed in lymphoid cells and is up-regulated by ligating CD40. *J Immunol* 161(11):6113-21, 1998.
110. Zhang JD, Cousens LS, Barr PJ, Sprang SR. Three-dimensional structure of human basic fibroblast growth factor, a structural homolog of interleukin 1beta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:3446-3450, 1991.

111. McGowan NW, Walker EJ, Macpherson H, Ralston SH, Helfrich MH. Cytokine-activated endothelium recruits osteoclast precursors. *Endocrinology* 142(4):1678-81, 2001.
112. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF- α -and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 111(6): 821–31, 2003.
113. Stolina M, Adamu S, Ominsky M, Dwyer D, Asuncion F, Geng Z, Middleton S, Brown H, Pretorius J, Schett G, Bolon B, Feige U, Zack D, Kostenuik PJ. RANKL is a marker and mediator of local and systemic bone loss in two rat models of inflammatory arthritis. *J Bone Miner Res* 20(10):1756-65, 2005.
114. Chen GY, He JQ, Lu GC, Li MW, Xu CH, Fan WW, Zhou C, Chen Z. Association between TRAIL expression on peripheral blood lymphocytes and liver damage in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 11(26):4090-3, 2005.
115. Rus V, Zernetkina V, Puliaev R, Cudrici C, Mathai S, Via CS. Increased expression and release of functional tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) by T cells from lupus patients with active disease. *Clin Immunol* 117(1):48-56, 2005.
116. Michowitz Y, Goldstein E, Roth A, Afek A, Abashidze A, Ben Gal Y, Keren G, George J. The involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 45(7):1018-24, 2005
117. Lub-de Hooge MN, de Vries EG, de Jong S, Bijl M. Soluble TRAIL concentrations are raised in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 64(6):854-8, 2005
118. Song CJ, Liu XS, Zhu Y, Chen LH, Jia W, Li YN, Cao YX, Xie X, Zhuang R, Zhu CS, Jin BQ. Expression of TRAIL, DR4, and DR5 in kidney and serum from patients receiving renal transplantation. *Transplant Proc* 36(5):1340-3, 2004.
119. Schoppet M, Ruppert V, Hofbauer LC, Henser S, Al-Fakhri N, Christ M, Pankuweit S, Maisch B. TNF-related apoptosis-inducing ligand and its decoy receptor osteoprotegerin in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 338(4):1745-50, 2005.

120. Franck H, Meurer T, Hofbauer LC. Evaluation of bone mineral density, hormones, biochemical markers of bone metabolism, and osteoprotegerin serum levels in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 31(11):2236-41, 2004.
121. Rogers A, Eastell R. Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor kappaB ligand: clinical utility in metabolic bone disease assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 90(11):6323–31, 2005.
122. Kwok SK, Shin YJ, Kim HJ, Kim HS, Kim JY, Yoo SA, Choi JJ, Kim WU, Cho CS. Circulating osteoprotegerin levels are elevated and correlated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* Feb;18(2):133-8, 2009.
123. Grisar J, Bernecker PM, Aringer M, Redlich K, Sedlak M, Wolozczuk W, Spitzauer S, Grampp S, Kainberger F, Ebner W, Smolen JS, Pietschmann P. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and reactive arthritis show increased bone resorption, but differ with regard to bone formation. *J Rheumatol* 29(7):1430-6, 2002.
124. İlhan NF, Demir N, Demir T, Gödekmerdan A. Serum osteoprotegerin (OPG) measurement in Behcet's disease. *Turk J Med Sci* 41(3): 383-86, 2011
125. Attia EA, Khafagy A, Abdel-Raheem S, Fathi S, Saad AA. Assessment of osteoporosis in psoriasis with and without arthritis: correlation with disease severity. *Int J Dermatol* 50(1):30-5, 2011.
126. Hofbauer LC, Schoppet M, Christ M, Teichmann J, Lange U. Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and osteoprotegerin serum levels in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 45(10):1218-22, 2006.

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMASÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

20

TOPLANTI TARİHİ : 06/03/2012
TOPLANTI NO : 2012/05

KARARLAR :

15- ZKÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Murat CAN'ın sorumluluğunda yapılacak olan 2012-31-06/03 Protokol no'lu "Psöriasisli Hastalarda Serum Fetuin-A ve Osteoprotegerin Düzeylerinin Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın; Etik Kurallara uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

ASLI GİBİDİR

Doç.Dr. Barış DOĞAN GÜN
Z.K.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Ek 2: Bilgilendirilmiş Olur Formu

HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığımız bilimsel araştırmanın adı “Psöriasisli hastalarda serum fetuin-A ve osteoprotegerin düzeylerinin değerlendirilmesi”dir.

Bu araştırmanın amacı sedef hastalığında, hastalığın oluşum mekanizmasındaki eksik noktaların aydınlatılmasına yardımcı olmaktır. Bilindiği üzere sedef hastalığı nedeni bilinmeyen bir hastalıktır. Bu nedenle verilen tedaviler hastalığı tamamen ortadan kaldırmamaktadır. Amacımız sedef hastalarında fetuin-A ve osteoprotegerin düzeylerini araştırmaktır. Bu nedenle serum fetuin-A ve osteoprotegerin düzeylerinin araştırılması için sizden 5 cc kan alınacaktır.

Bu araştırmada sizin sağlığınız açısından herhangi bir risk söz konusu değildir. Bu araştırma esnasında size deneysel veya tedavi edici etkisi ispatlanmamış herhangi bir ilaç verilmeyecektir. Sadece 5 cc venöz kan alınacaktır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0505 4058085 veya 0372 2612845 no.lu telefondan Dr. Mehmet GENÇ’e başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz .

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Hastanın,
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,
Adı-Soyadı:
Görevi:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında
bulunanlar için veli veya vasinin,
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza: