



Psoriasisste pentraxin 3 düzeyi: Hastalık şiddeti ile ilişkisi ve darband ultraviyole B tedavisinin etkisi

Pentraxin 3 levels in psoriasis, their relationship with disease severity and the efficacy of narrow-band ultraviolet B therapy

Tuba Zorlu, Mukaddes Kavala*, İlkin Zindancı*, Şermin Duran**, Burçe Can Kuru*,
Zafer Türkoğlu*

Seka Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İzmit, Türkiye

*İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Bir akut faz proteini olan pentraxin 3 (PTX 3) enflamatuvar cevabın düzenlenmesi ve doğal immunitenin aktivasyonunda önemli bir rol oynar. PTX 3'ün immun ve enflamatuvar cevaplara bu önemli etkisi nedeniyle psoriasisin patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Biz de çalışmamızda psoriasisli hastalarda plazma PTX 3 düzeyini, hastalık ile ilişkisini ve darband ultraviyole B (dbUVB) tedavisinin PTX 3 düzeyine etkisinin araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 40 psoriasisli hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 88 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hastaların dermatolojik muayeneleri yapıldı, psoriasis alan ve şiddet indeksi (PAŞİ) hesaplandı. Hastalara ortalama 13 joule/cm², 20 seans dbUVB tedavisi uygulandı. Psoriasis vulgarisli hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası PAŞİ ve plazma PTX 3 değerleri ile kontrol grubunun plazma PTX 3 düzeyleri ölçüldü. PTX 3 ölçümü için sandwich enzyme-linked immunosorbent assay yöntemi kullanıldı ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Plazma PTX 3 düzeyleri psoriasisli hastalarda (1,24±0,83) kontrol grubuna (0,55±0,26) göre anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0,05). Hastalarda dbUVB tedavisi ile PAŞİ değerlerinde anlamlı düşüş görüldü (p<0,05). Psoriasisli hastalardaki tedavi sonrası saptanan değer (0,84±0,62) tedavi öncesi (1,24±0,83) ile karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,05). Ayrıca tedavi sonrası plazma PTX 3 düzeyleri psoriasisli hastalarda (0,84±0,62) kontrol grubuna (0,55±0,26) göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,05). PTX 3 düzeyleri ile hastalık şiddeti, aile hikayesi, tırnak tutulumu, cinsiyet, yaş ve hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p>0,05).

Sonuç: Çalışmamızda psoriasisli hastalarda artan plazma PTX 3 düzeylerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olmadığı ve PTX 3 düzeylerinin dbUVB tedavisi ile anlamlı derecede azaldığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, pentraxin 3, darband ultraviyole B

Summary

Background and Design: Pentraxin 3 (PTX 3), an acute phase protein, plays an important role in activation of innate immunity and in the regulation of inflammatory reactions. Thus, considering the importance of PTX 3 in immune and inflammatory responses, it has been suggested that PTX 3 may play a role in the pathogenesis of psoriasis. The aim of this study was to evaluate plasma PTX 3 levels in patients with psoriasis and their relationship with the disease severity and the effect of narrowband ultraviolet B (nbUVB) therapy on PTX 3 levels.

Materials and Methods: The study comprised 40 patients with psoriasis and 88 age-and sex-matched healthy controls. Dermatological examinations and psoriasis area severity index (PASI) were performed. The patients received 20 courses of nbUVB therapy with a mean value of 13 joule/cm². The efficacy of nbUVB was evaluated using PASI scores. Plasma PTX 3 levels in the patient group were measured before and after therapy by sandwich enzyme-linked immunosorbent assay in patients with the diagnosis of psoriasis and were compared with that in the control group.

Results: The mean plasma PTX3 level in the patient group (1.24±0.83) was statistically significantly increased compared to that in the control group (0.55±0.26) (p<0.05). A statistically significant decrease in PASI scores were observed after nbUVB therapy (p<0.05). The mean pretreatment plasma PTX 3 level in patients with psoriasis (1.24±0.83) statistically significantly decreased after treatment (0.84±0.62) (p<0.05).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. İlkin Zindancı, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 505 501 29 56 E-posta: ilkin.dr@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 02.09.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.12.2014

Furthermore, the mean post-treatment plasma PTX 3 level in the patient group (0.84 ± 0.62) was significantly higher than in healthy controls (0.55 ± 0.62) ($p < 0.05$). There was no relationship of plasma PTX 3 levels with disease severity, family history, nail involvement, gender, age, and duration of disease ($p > 0.05$).

Conclusion: We found that plasma PTX3 levels that are increased in patients with psoriasis were not correlated with disease severity and that they significantly decreased after nbUVB therapy.

Keywords: Psoriasis, pentraxin 3, narrowband ultraviolet B

Giriş

T hücre aracılı sistemik enflamatuvar bir hastalık olan psoriasisin immun patogenezinde doğal ve kazanılmış immun cevabın aşırı arttığı bildirilmiştir¹. Psoriasisli hastalarda ekspres edilen TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinler enflamasyon kaskadını aktive ederek akut faz cevabını indükleler^{2,3}. Primer olarak fibroblastlar, dendritik hücreler, monosit/makrofajlar ve endotel hücrelerinden, lipopolisakarit, IL-1 beta ve TNF-alfa gibi mediatörlere cevap olarak üretilen pentraxin 3 (PTX 3) bir akut faz proteindir^{4,5}. PTX 3 mikropların tanınmasında ve fagositözunda rol oynayarak doğal immun cevabı artırır^{4,6}. PTX 3'ün enflamatuvar cevabı düzenleyici ve doğal immun cevabı artırıcı etkilerinin gösterilmesi PTX 3'ün psoriasisin patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür^{4,6}. Biz de çalışmamızda psoriasisli hastalar ile kontrol grubunda tedavi öncesi ve sonrası plazma PTX 3 düzeylerini, hastalık şiddeti ile ilişkisini ve darband ultraviyole B (dbUVB) tedavisinin PTX 3 değerleri üzerine etkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Temmuz 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında hastanemiz dermatoloji polikliniğine başvuran ve klinik ve/veya histopatolojik olarak plak tip psoriasis tanısı konulan ve dbUVB tedavisi uygulanan toplam 40 hasta alındı. Son iki haftadır PTX 3 düzeyini etkileyecek anti-enflamatuvar bir ilaç kullanılmaması, renal ve hepatik hastalıklar, kalp yetmezliği, diabetes mellitus, malignite, gebelik, psöriatik artrit, ülseratif kolit, Crohn hastalığı vb. akut ve kronik enflamatuvar hastalık anamnezinin olmaması, son iki aydır sistemik veya son iki haftadır topikal antipsöriatik ilaç kullanılmaması ve dbUVB tedavisi için kesin ve göreceli kontrendikasyonun bulunmaması çalışmaya alınma kriterleri olarak belirlendi. Kontrol grubu ise dermatoloji polikliniğine psoriasis dışı dermatolojik şikayetler nedeniyle başvuran ve herhangi bir sistemik hastalık ve ilaç kullanım öyküsü olmayan 88 bireyden oluşturuldu. Çalışmaya alınan hastaların yaşları, hastalık başlangıç yaşı ve süresi, ailesinde psoriasis hikayesi ile psoriasis açısından kullanılan tedaviler sorgulandı. Hastaların tırnak muayenesi yapıldı. Hastalık şiddeti Psoriasis Alan Şiddet indeksine (PAŞİ) göre değerlendirildi. PAŞİ değeri >10 olan hastalar şiddetli psoriasis olarak kabul edilirken, PAŞİ ≤ 10 olan hastalar hafif-orta şiddette psoriasis olarak kabul edildi³. Psoriasis vulgarisli hastalara Waldman UV 7001 K cihazı ile ortalama 13 joule/cm² 20 seans dbUVB tedavisi uygulandı.

Tedavi öncesi ve sonrası 40 hastanın PAŞİ ve plazma PTX 3 değerleri ile 88 kişilik kontrol grubunu plazma PTX 3 düzeyleri ölçüldü. PTX 3 ölçümü için Biotek EL X 100 cihazı ve R&D Systems firmasına ait Human Pentraxin 3/TSG-14 kiti kullanıldı ve oda ısısında sandwich enzim-linked immunosorbent assay (ELİSA) yöntemi ile PTX 3'ün 450 nm'de absorpsiyon değerleri saptandı. PTX 3 standartlarının absorpsiyon değerleriyle buna karşılık gelen konsantrasyonlar değerlendirilerek bir standart eğri elde edildi ve PTX 3 değerleri bu eğriden yararlanılarak bulundu.

Bulguların istatistiksel değerlendirmesinde NCS 2007 paket programı, çalışma verilerinin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma), ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız-t

testi, tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda eşleştirilmiş-t testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Toplam 40 hastanın 23'ü (%57,5) kadın, 17'si (%42,5) erkek olup yaş ortalaması 45,63 idi. Kontrol grubunun ise 49'u (%55,7) kadın, 39'u (%44,3) erkek idi ve yaş ortalaması 45,66 olarak bulundu. Çalışma grubundaki 40 hastanın tedavi öncesi plazma PTX 3 değeri $1,24 \pm 0,83$, kontrol grubunda ise $0,55 \pm 0,26$ olarak saptandı ve sonuçlar arasındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 1). Hastaların tedavi öncesi ortalama PAŞİ değeri $12,74 \pm 5,69$ olarak bulunurken tedavi sonrası $5,66 \pm 5,55$ olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). dbUVB tedavisi ile PAŞİ değerinde %44,42 oranında azalma görüldü. Kırk hastanın tedavi öncesi plazma PTX 3 değeri $1,24 \pm 0,83$, tedavi sonrası ise $0,84 \pm 0,62$ olarak bulundu ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 2). Psoriasisli hastalarda tedavi ile plazma PTX 3 düzeylerinde %68,5 azalma gösterdiği görüldü. Hastaların tedavi sonrası plazma PTX 3 düzeyleri $0,84 \pm 0,62$, kontrol grubunda ise $0,55 \pm 0,26$ olarak saptandı ve tedavi sonrası PTX 3 düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$). Hastalar hastalık şiddetine göre sınıflandırıldığında 14 hastanın (%35) hafif-orta, 26 hastanın (%65) şiddetli psoriasisli olduğu bulundu. Hafif-orta şiddetli psoriasis hastalarında tedavi sonrası PAŞİ değeri şiddetli hastalardan anlamlı derecede düşük bulunurken ($p < 0,05$), her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası plazma PTX 3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Plazma PTX 3 düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 3). Aile hikayesi pozitif ve negatif olan hastalar arasında plazma PTX 3 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Tırnak tutulumu olan 15 (%37,5) hasta ile tutulum olmayan hastalar karşılaştırıldığında

Tablo 1. Psoriasis ve kontrol grubu plazma pentraxin 3 düzeyleri

	Psoriasis grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=88)	p
Plazma PTX 3 seviyeleri (Ortalama \pm SD)	$1,24 \pm 0,83$	$0,55 \pm 0,26$	$p < 0,05$

PTX 3: Pentraxin 3, SD: Standart deviasyon

Tablo 2. Psoriasisli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası plazma pentraxin 3 düzeyleri (n=40)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Plazma PTX 3 seviyeleri (Ortalama \pm SD)	$1,24 \pm 0,83$	$0,84 \pm 0,62$	$p < 0,05$

PTX 3: Pentraxin 3, SD: Standart deviasyon

da arada anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Plazma PTX 3 düzeyleri ile cinsiyet, yaş, hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı arasında tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Tartışma

PTX 3 doku enflamasyonunu ve hasarını gösteren bir akut faz proteindir ve çok sayıda değişik hücrelerden kaynaklanır. Çeşitli enflamatuvar ve infeksiyöz uyanarlara cevap olarak üretilip farklı ligandlarla reaksiyona girmesi doğal immun sistem ve enflamasyonda rol oynadığını gösterir⁴. PTX 3 kan düzeyleri normal durumlarda düşük olarak bulunurken şiddetli enfeksiyonlar, koroner arter hastalığı, romatoid artrit, küçük damar vaskülit gibi otoimmun ve dejeneratif hastalıklarla, kronik böbrek yetmezliği ve preeklamside artış gösterir⁷. PTX 3, C-reaktif proteinden (CRP) farklı olarak doğal immunité ve enflamasyonun primer lokal aktivasyonunda hızla yükselir. Bundan dolayı CRP ve PTX 3 düzeyleri korelasyon göstermez⁸. PTX 3'ün doğal immunité ve enflamasyonda etkili olması sistemik enflamatuvar bir hastalık olan ve doğal ve kazanılmış immunitenin bozulması sonucu ortaya çıktığı kabul edilen psoriasisin patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür^{4,6}.

Literatürde psoriasis ve PTX 3 ilişkisini içeren az sayıda çalışma mevcuttur. Bevelacqua ve ark.⁹ 26'sı şiddetli, 18'i orta şiddetli toplam 44 psoriasis hastası ile yaptıkları bir çalışmada şiddetli psoriasis hastalarında plazma PTX 3 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu, orta şiddetli psoriasislielerde ise plazma PTX 3 değerleri ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Ctirad ve ark.¹⁰ da Goeckerman tedavisinin serum PTX 3 düzeyine etkisini araştırdıkları çalışmalarında 49 kronik plak tip psoriasisli hastada PTX 3 ve CRP serum düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu gözlemişlerdir¹⁰. Çalışmamızda da literatür bulgularına benzer şekilde hastaların plazma PTX 3 düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı^{9,10}. Yapılan çalışmalarda psoriasisli hastalarda plazma PTX 3 düzeylerinin hastalık şiddeti ile ilişkisi konusunda farklı görüşler bildirilmiştir. Bir çalışmada PTX 3'ün hastalık şiddetinin göstergesi olarak kullanılabilirliği bildirilirken, başka bir çalışmada PTX 3'ün hastalık şiddeti ile ilişkisi olmadığı bildirilmiştir^{9,10}. Bizim çalışmamızda Ctirad ve ark.¹⁰ sonuçlarına benzer şekilde plazma PTX 3 düzeyi ile hastalık şiddeti arasında ilişki gözlenmedi¹⁰. Tedavi ile PAŞİ ve plazma PTX 3 düzeylerinin ilişkisi incelendiğinde hastalarda dbUVB tedavisi ile PAŞİ değerlerinde %44,42, plazma PTX 3 düzeylerinde ise %68,55 oranında azalma görüldü ve tedavinin hastalık şiddeti üzerine anlamlı pozitif

etkisinin olduğunu bildiren literatür ile uyumlu bulundu¹⁰. Yapılan çalışmalarda serum PTX 3 düzeyinin tedavi sonrası anlamlı derecede azalmasına rağmen kontrol grubundan yüksek olduğu bildirilmiştir¹⁰. Bizim çalışmamızda da dbUVB tedavisi ile plazma PTX 3 düzeylerinin azaldığı, yine de kontrol grubundan yüksek olduğu bulundu. Ayrıca bu bulgumuz PTX 3'ün proenflamatuvar uyanarlara cevap olarak üretilen bir akut faz proteini olduğunu destekler nitelikteydi⁸. Hastalarımızda plazma PTX 3 düzeyleri ile yaş, cinsiyet, hastalık süresi, aile hikayesi pozitifliği ve tırnak tutulumu arasında ilişki saptanmadı. Literatürde bu parametreleri içeren herhangi bir bilgiye rastlanmadı.

Sonuç olarak; çalışmamızda psoriasisli hastalarda plazma PTX 3 düzeylerinin yüksek olduğu, hastalık şiddeti ile ilişkili olmadığı ve dbUVB tedavisi ile anlamlı derecede azaldığı görüldü.

Yazarlık Katkıları

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, Konsept: Tuba Zorlu, Mukaddes Kavala, Dizayn: Tuba Zorlu, Mukaddes Kavala, Veri Toplama veya İşleme: Tuba Zorlu, Mukaddes Kavala, İlk Zıncancı, Burçe Can Kuru, Zafer Türkoğlu, Şermin Duran, Analiz veya Yorumlama: Tuba Zorlu, Mukaddes Kavala, İlk Zıncancı, Literatür Arama: Tuba Zorlu, İlk Zıncancı, Burçe Can Kuru, Zafer Türkoğlu, Yazan: Tuba Zorlu, Mukaddes Kavala, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir. Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir. Finansal Destek: Çalışmamız için Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim ve Planlama Komisyonu'ndan finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Bachalez H: Immunopathogenesis of psoriasis: recent insights on the role of adaptive and innate immunity. *J Autoimmun* 2005;25:69-73.
- Yoshinaga Y, Higaki M, Terajima S, et al: Detection of inflammatory cytokine in psoriatic skin. *Arch Dermatol Res* 1995;287:158-64.
- Bonifati C, Carducci M, Cordiali Fei P, Trento E, Sacerdoti G, Fazio M, Ameglio F, et al: Correlated increases of tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and granulocyte monocyte-colony stimulating factor levels in suction blister fluids and sera of psoriatic patients—relationships with disease severity. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:383-7.
- Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B. Pentraxin 3: a nonredundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity. *Vaccine* 2003;21:43-7.
- Bottazzi B, Vouret-Craviari V, Bastone A, et al: Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX 3-similarites and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem* 1997;272:32817-23.
- Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A: Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol* 2005;23:337-66.
- Garlanda C, Hirsch E, Bozza S, Salustri A, De Acetis M, Nota R, et al: Non-redundant role of the long pentraxin PTX3 in anti-fungal innate immune response. *Nature* 2002;420:182-6.
- Mantovani A, Garlanda C, Doni A: Pentraxins in innate immunity: From C-reactive protein to the long pentraxin PTX 3. *J Clin Immunol* 2008;28:1-13.
- Bevelacqua V, Libra M, Mazzarino MC, et al: Long pentraxin 3 : a marker of inflammation in untreated psoriatic patients. *Int J Mol Med* 2006;18:415-23.
- Ctirad A, Lenka B, David P, et al: Goeckerman's therapy for psoriasis with special reference to serum pentraxin 3 level. *Int J Dermatol* 2008;47:1011-4.

Tablo 3. Hastalık şiddeti ve tedavi öncesi ve sonrası Psoriasis Alan Şiddet indeksine ve pentraxin 3 düzeyleri

	Hafif-orta (n=14)	Şiddetli (n=26)	p
Tedavi öncesi PAŞİ (Ortalama ± Standart deviasyon)	7,19±1,44	15,73±4,79	p<0,05
Tedavi sonrası PAŞİ (Ortalama ± Standart deviasyon)	2,86±1,53	7,17±5,57	p<0,05
Tedavi öncesi PTX 3 (Ortalama ± Standart deviasyon)	1,13±0,96	1,31±0,76	p>0,05
Tedavi sonrası PTX 3 (Ortalama ± Standart deviasyon)	0,92±0,78	0,8±0,53	p>0,05

PAŞİ: Psoriasis Alan Şiddet indeksi, PTX 3: Pentraxin 3