



# Psoriasis vulgariste osteopontin ve ilişkili sitokin düzeylerinin tedavi, hastalık aktivitesi ve komorbiditeler ile ilişkisi

*The relationship of osteopontin and related cytokin levels with disease activity, treatment and comorbidities in psoriasis vulgaris*

Işıl Bulur, Ayla Gülekon\*, Özlem Erdem\*\*, Ayşegül Atak Yücel\*\*\*, Sevinç Çelik\*\*, Arzu Aral\*\*\*

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

\*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, \*\*Patoloji Anabilim Dalı ve

\*\*\*İmmünoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

## Özet

**Amaç:** IL23/Th17 aksı psoriasis patogeneğinde heyecan uyandıran yeni bir yoldur. Osteopontin Th1/Th17 yolağı üstünden psoriasisde etki gösteren yeni tanımlanan fosforile glikoasidik glikoproteindir. Biz de çalışmamızda serum ve deri örneklerinde OPN, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-23, IL-17 düzeylerini değerlendirerek, psoriasis immünpatogeneğinde OPN, Th1/Th17 yolağının rolünün anlaşılması, hastalık şiddeti ile ilişkisinin değerlendirilmesini ve tedaviye yönelik araştırmalar için hedef moleküllerin ortaya konulmasını amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza topikal kortikosteroid/kalsipotriol tedavisi alan 17 ve sistemik olarak metotreksat alan 17 olmak üzere toplam 34 psoriasis hastası dahil edilmiştir. OPN ve IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 düzeyleri serumda ve deri örneklerinde değerlendirilmiştir. Sonuçlar tedavi öncesi ve sonrasında topikal ve sistemik tedavi grupları arasında karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Psoriasis hastalarında tedavi öncesinde gruplar arasında serum ve deri örneklerinde OPN, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Psoriasis şiddeti ile serum sitokin düzeyleri ve OPN arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Tedavi sonrasında deri örneklerinde IFN- $\gamma$  ve IL-17 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmiştir ( $p<0,025$ ). OPN, TNF- $\alpha$ , IL-23 düzeylerinde ise tedavi ile anlamlı değişim saptanmamıştır ( $p>0,025$ ). Tedavi sonrasında topikal tedavi grubunda deri örneklerinde, sistemik tedavi grubunda ise serum örneklerinde OPN düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür ( $p<0,025$ ). OPN, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 düzeylerindeki artış ile eşlik eden komorbiditeler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

**Sonuç:** Tüm bu sonuçlar psoriasis hastalarında lezyonda ve serumda IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 ve OPN düzeylerinin arttığını göstermekle beraber psoriasis immünpatogeneğindeki yerleri, hastalıkla ve komorbiditeler ile ilişkilerini değerlendirmek amacı ile daha ileri çalışmaların gerekli olduğunu göstermektedir. (Türkderm 2013; 47: 142-7)

**Anahtar Kelimeler:** Psoriasis, osteopontin, sitokin

## Summary

**Background and Design:** The IL23/Th17 axis is an exciting new pathway in the pathogenesis of psoriasis. Osteopontin (OPN) is a recently defined phosphorylated acidic glycoprotein which has an effect on psoriasis, especially over Th1/Th17 cells. We aimed to understand the role of OPN and Th1/Th17 pathway in the immunopathogenesis of psoriasis, to assess its relationship with disease severity and to introduce the potential target molecules for therapeutic intervention in psoriatic patients.

**Materials and Methods:** Our study included 34 psoriatic patients. Seventeen patients were treated with corticosteroid/calsiporiol in topical treatment group and 17 patients were treated with methotrexate in the systemic treatment group. OPN and TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-23, and IL-17 levels were evaluated in serum and skin samples. The results were compared between topical and systemic treatment groups, before and after treatment.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Işıl Bulur, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye  
Tel.: +90 222 239 29 79-35-58 E-posta: isilbulur@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 11.10.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10.12.2012

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venereology, published by Galenos Publishing.



**Results:** There was no significant difference between the treatment groups in terms of pretreatment OPN, TNF- $\alpha$ , IFN-GAMA, IL-23, and IL-17 levels in serum and skin samples in psoriatic patients ( $p>0.05$ ). There was no correlation of severity of psoriasis with serum cytokin levels and OPN. IFN- $\gamma$  and IL-17 levels were significantly decreased after treatment in both patient groups ( $p<0.025$ ). OPN, TNF- $\alpha$ , and IL-23 levels did not change with treatment ( $p>0.025$ ). The posttreatment serum OPN levels were statistically significantly decreased in systemic treatment group, whereas OPN levels were decreased in skin samples in topical treatment group after treatment. There was no statistically significant relationship of the increase in OPN, TNF- $\alpha$ , IFN-GAMA, IL-23, IL-17, and levels with the accompanied comorbidities.

**Conclusion:** All these results showed that IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 and OPN levels increase both in lesion and serum in psoriasis patients, however, further investigation should be made in order to assess their role in the immunopathogenesis of psoriasis and their relationship with the disease and comorbidities. (Türkderm 2013; 47: 142-7)

**Key Words:** Psoriasis, osteopontin, cytokine

## Giriş

Psoriasis klinik olarak eritemli skuamli plaklarla karakterize, genetik zeminde gelişen, kronik, hiperproliferatif, T hücre aracılı inflamatuvar deri hastalığıdır<sup>1</sup>. Hastalığın insan lökosit antijeni (HLA) kompleksini etkileyen genleri de içeren genetik yatkınlık zemininde, otoimmün süreçlerde rol oynayan T hücreleri ve ilişkili sitokinler ile başladığı düşünülmektedir<sup>2-4</sup>. Son yapılan çalışmalara göre dendritik hücreler ve makrofaj gibi antijen sunan hücrelerin uyarılması ile yardımcı T hücreleri (Th hücreleri), interferon (IFN)- $\gamma$  üreten Th1 hücreleri ve interlökin (IL)-17 üreten Th17 hücrelerine diferansiye olarak psoriasis immünpatogenezinde yer almaktadırlar<sup>5,6</sup>.

Osteopontin (OPN) Spp-1 geni ile kodlanan ilk kez 1979 yılında tanımlanmış olan fosforile glikoasidik glikoproteindir. Eta-1 (early T-lymphocyte activation) olarak da tanımlanmaktadır<sup>7</sup>. Makrofaj, dendritik hücreler, natural killer hücreleri, T hücreleri ve B hücreleri başta olmak üzere çeşitli hücrelerden salgılanmaktadır<sup>8</sup>. İmmün sistem sinyal iletiminde ve hücre migrasyonunda da önemli yere sahiptir<sup>7</sup>.

Osteopontinin psoriasis immünpatogenezinde Th1 ve Th17 üzerinden sitokin üretimini uyarak etkili olduğu düşünülmektedir<sup>7,8</sup>. Th1 ve Th17'nin uyarımı ile artan sitokinler de inflamatuvar hücrelerin (DH, nötrofil, NK hücreleri, NK-T hücreleri, makrofajlar) uyarılması, inflamasyonun başlaması ve apoptozisin düzenlenmesi ile psoriasisde etkili olmaktadır. Ayrıca proanjiogenetik etkisiyle de anjiogenezis indüksiyonu ve endotel hücrelerde proliferasyon yaparak hastalık patogenezinde yer almaktadır<sup>7</sup>. Kardiyovasküler hastalıklarda da benzer etkisi olduğu gösterilen OPN'nin, psoriasisde kardiyovasküler hastalığa yatkınlıkta da rolü olduğu düşünülmektedir<sup>9-13</sup>.

Çalışmamızda psoriasis hastalarında etyopatogenezde yeri olduğu düşünülen OPN'nin, hastalık immünpatogenezinde yeri olduğu bilenen IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-23'ün düzeyleri ile ilişkisi, tedavi ile değişimi, hastalık aktivitesi ve psoriasis komorbiditeleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmanın sonunda belirtilen parametrelerin hastalık immünpatogenezindeki rolünün anlaşılması ve hastalık şiddeti ile ilişkisinin değerlendirilmesi, tedaviye yönelik araştırmalar için hedef moleküllerin ortaya konulması hedeflendi.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya yaşları 20-64 arasında değişen klinik ve histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış topikal steroid/kalsipotriol kombine tedavisi başlanan 17 hasta (7 erkek, 10 kadın) ve metotreksat tedavisi başlanan 17 hasta (8 erkek, 9 kadın) olmak üzere toplam 34 hasta dahil edildi. Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı ve tüm gönüllülerden çalışma konusunda bilgilendirildiklerine dair yazılı onay formu alındı.

Gebelik, laktasyon, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu, sistemik inflamatuvar hastalık öyküsü olanlar ve son 1 ay içinde metotreksat dahil sistemik immünsüprese tedavi alan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca psoriasis vulgaris dışında inflamatuvar deri hastalığı olan, psoriatik artrit ve psoriasis vulgaris dışında psoriasisin diğer formlarına sahip psoriasis hastaları, herhangi bir hastalık için immünsüprese ilaç

tedavisi altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalardan kan ve doku örnekleri alındıktan sonra metotreksat tedavisi PASI<5 olan ve topikal steroid/kalsipotriol kombine tedavisi planlanan hastalar topikal tedavi grubu, PASI>5 üstü olan ve metotreksat tedavisi planlanan hastalar sistemik tedavi grubu olarak gruplandırıldı.

Tedavi başlangıcında hastaların boy, kilo, bel çevresi, kan basıncı ölçümleri yapıldı, beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı. Diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), sigara kullanım öyküsü sorgulandı.

### Serum örneklerinin değerlendirilmesi

Serum örneklerinde IFN- $\gamma$  (Human IFN- $\gamma$ , BMS228CE), TNF- $\alpha$  (Human TNF- $\alpha$  total, BMS2034CE), IL-23 (Human IL-23, BMS2023/2), IL-17 (Human IL-17A, BMS2017) Bender MedSystem® ve osteopontin (Human Osteopontin ELISA Kit) Ray Bio® kullanılarak düzeyleri ELISA yöntemiyle kantitatif olarak belirlendi. ELISA çalışmasının sonunda konsantrasyonu bilinen kalibratörlerin OD (optik dansite) değerlerinden yararlanıldı. Bilgisayar bazlı bir istatistik programı olan Microsta ile regresyon-korelasyon analizi yapılarak her bir serum örneğindeki sitokin ve osteopontin düzeyi hesaplandı. Plaklar 450 nm'de spektrofotometrik olarak otomatik ELISA okuyucusu ile değerlendirildi.

### Biyopsi örneklerinin değerlendirilmesi

Hastalardan tedavi öncesinde güneş görmeyen vücut alanlarındaki psoriatik lezyondan "punch" tekniği ile 4 mm biyopsi alındı. PASI 75 düzeyine ulaşıldığında ya da 3. ayın sonunda tedavi ile düzelmeye gözlenen bölgelerden ikinci kez "punch" tekniği ile 4 mm deri biyopsileri alındı.

Psoriasis vulgaris olgularına ait tedavi öncesi ve tedavi sonrasında ait deri biyopsilerinde IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 ve OPN ekspresyonunu belirlemek için streptavidin-biotin üçlü indirekt immünperoksidad yöntemi kullanılarak boyama yapıldı.

TNF- $\alpha$  (Sc-130349, mouse monoklonal, IgG1, Santa Cruz®), IFN- $\gamma$  (Sc-8308, rabbit poliklonal, IgG, Santa Cruz®), OPN (Sc-21742, mouse monoklonal, IgG1, Santa Cruz®), IL-23 (Sc 21079, goat poliklonal, IgG, Santa Cruz®), IL-17 (Sc-7927, rabbit poliklonal, IgG, Santa Cruz®) antikorları 1/50 oranında dilüe edildi. Biotinlenmiş bağlayıcı (sekonder) antikor, streptavidin-biotin kompleksi ve kromojen olarak kullanılan 3-Amino-9-Ethylcarbazole (AEC) ticari olarak kullanıma hazır kitler kullanıldı.

IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 ve OPN ile sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edildi. IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-23 ve IL-17 ile dermal lenfositler, OPN ile dermal lenfositlerin yanı sıra keratinositlerde izlenen boyanma şiddeti değerlendirildi. Buna göre, boyanma şiddeti düşük olan vakalar 1+, boyanma şiddeti orta derecede olan vakalar 2+, boyanma şiddeti yüksek derecede olan vakalar 3+ olarak belirtildi. Negatif olan vakalar "0" olarak skorlandı.

### Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar

arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle araştırıldı. Gruplar içerisinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirmeler arasında istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı Wilcoxon işaret testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler Pearson'un ki-kare veya Fisher'in kesin sonuçlu ki-kare testi ile incelendi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın korelasyon testiyle araştırıldı.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

## Bulgular

Çalışmaya topikal steroid/kalsipotriol tedavisi alan 17 hasta ve metotreksat tedavisi alan 17 hasta olmak üzere toplam 34 hasta dahil edildi. Tedavi gruplarına göre olguların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlendi.

### Biyopsi örneklerinin değerlendirilmesi ve bulgular

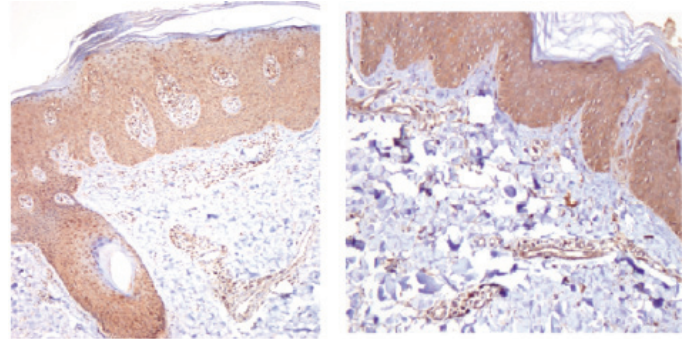
Osteopontin deride dermal lenfositlerde (OPN-D) ve keratinositlerde (OPN-K) olmak üzere ayrı ayrı değerlendirildi (Resim 1). Gruplar arasında tedavi öncesinde OPN-K düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p > 0,025$ ), (Tablo 2). Sistemik ve topikal tedavi alan her iki grupta da tedavi öncesine göre tedavi sonrası lezyonda OPN-K şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi ( $p = 0,564$ ,  $p = 0,030$ ), (Tablo 2). Her iki tedavi grubunda da tedavi öncesinde OPN-D düzeyi istatistiksel olarak benzer bulundu ( $p > 0,025$ ), (Tablo 2). Sistemik tedavi alan grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrası lezyonda OPN-D şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi ( $p = 0,366$ ). Topikal tedavi alan grupta ise tedavi öncesine göre tedavi sonrası lezyonda OPN-D düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ( $p = 0,002$ ). Sistemik grupta tedaviyle beraber OPN-D düzeyinde kayda değer değişim olmamış, topikal tedavi grubunda ise tedaviyle beraber

OPN-D düzeyinde bir miktar azalma olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p = 0,017$ ), (Tablo 2).

Deri biyopsi örneklerinde tedavi öncesinde TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-23, IL-17 infiltrasyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,025$ ). Tedavi sonrasında her iki grupta da IFN- $\gamma$  ve IL-17 infiltrasyon düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$  ve  $p < 0,003$ ). Tedavi grupları arasında lezyondaki IFN- $\gamma$  ve IL-17 infiltrasyon düzeyindeki azalma ise benzer bulundu ( $p > 0,025$ ). Tedavi sonrası her iki grupta da TNF- $\alpha$ , IL-23 düzeylerinde değişim saptanmadı ( $p > 0,025$ ). Gruplara göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası lezyondaki sitokin ve OPN infiltrasyon düzeylerinin değişimi Tablo 2'de belirtildi.

### Serum örneklerinin değerlendirilmesi ve bulgular

Sistemik ve topikal tedavi alan her iki grupta da tedavi öncesine göre tedavi sonrası serumda IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-17 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi ( $p$  değerleri her sitokin için ayrı ayrı Tablo 3'de



**Resim 1.** Deri örneklerinin osteopontin ile immünohistokimyasal boyanması

A: İmmünohistokimyasal olarak OPN ile keratinositlerde 1+, dermal lenfositlerde 1+ boyanma, (H-E, X200)

B: İmmünohistokimyasal olarak OPN ile dermal lenfositlerde 1+ boyanma, (H-E, X200)

**Tablo 1. Tedavi gruplarına göre olguların demografik özellikleri**

Değişkenler	Sistemik (n=17)	Topikal (n=17)	p-değeri
Yaş	37,7±13,4	36,6±11,0	0,803
<b>Cinsiyet</b>			0,730
Erkek	8 (%47,1)	7 (%41,2)	
Kadın	9 (%52,9)	10 (%58,8)	
PASI	8,6 (5,2-16,2)	2,0 (1,0-4,2)	<0,001
DM Öyküsü	2 (%11,8)	1 (%5,9)	1,000
HT Öyküsü	3 (%17,6)	-	0,227
Bel Çevresi (cm)	K: 95,9±17,6 E: 90,1±12,7	K: 85,8±15,8 E: 87,0±9,7	0,171
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29,4±5,7	27,3±6,7	0,320
Sigara Öyküsü	6 (%35,3)	8 (%47,1)	0,468
Sigara Paket Yıl	0 (0-40)	0 (0-30)	0,540
Lipid Profili			0,724
Normal	10 (%58,8)	11 (%64,7)	
Hiperlipidemi	7 (%41,2)	6 (%35,3)	

belirtilmiştir). Serum IL-23 pozitifliği ise hiçbir hastada saptanmadı. Gruplar arasında tedavi sonrasında serumda IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-17 şiddetindeki değişim düzeyleri istatistiksel olarak benzer bulundu (Tablo 3).

Tedavi gruplarının her ikisinde de tedavi öncesine göre tedavi sonrası serumda osteopontin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı. Ancak, sistemik grupta tedaviyle beraber osteopontin düzeyinde bir miktar düşüş, topikal tedavi grubunda ise tedaviyle beraber osteopontin düzeyinde bir miktar artış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ( $p=0,025$ ), (Tablo 3).

#### OPN'nin diğer sitokinler ile ilişkisi

Tedavi öncesinde lezyondaki OPN-K düzeyi ile sadece IL-23 arasında anlamlı korelasyon görüldü. OPN-K düzeyinin artışı ile IL-23 düzeyinde de artış saptandı ( $r=0,399$  ve  $p=0,019$ ). Tedavi sonrasında lezyondaki OPN-K düzeyi ile sitokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ( $p>0,025$ ).

Tedavi öncesinde lezyondaki OPN-D düzeyi ile sitokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0,025$ ). Tedavi sonrasında lezyondaki OPN-D düzeyi sadece IFN- $\gamma$  arasında anlamlı korelasyon olup OPN-D düzeyi arttıkça IFN- $\gamma$  düzeyi de artış görüldü ( $r=0,554$  ve  $p<0,001$ ).

#### Tartışma

Psoriasis eşlik eden sistemik hastalıklar, psoriatik artrit ve psikososyal etkileri ile beraber önemli bir morbidite nedenidir. Anti TNF- $\alpha$  tedavilerinin etkinliğinin gösterilmesi psoriasis immünpatogenezinde yer alan sitokin ve molekülleri hedefleyen tedavi ajanlarının keşfedilmesine yönelik çalışmalara yoğunluk kazandırmıştır. Ancak tedavide etkisi kanıtlanan ajanların bile her hastada etkili olmaması psoriasis immünpatogenezinde halen bilinmezliklerin olduğunu kanıtlamıştır.

Psoriatik derideki T hücreleri T helper 1 (Th1; CD4+) ve T sitotoksik (Tc; CD8+) olmak üzere başlıca iki gruptan oluşur. İnflamasyonun başlamasında keratinosit, dendritik hücreler, nötrofiller, NK yanında CD4+ ve CD8+ T lenfositlerinin immün cevabı da önem taşır. Th1 ve ilişkili sitokinler (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-12) hastalık aktivasyonunda önemli rol alırken, Th2 ve ilişkili sitokinler (IL-4, IL-5, IL-10) ise hastalık immünpatogenezinde koruyucu rol oynamaktadır<sup>12,13</sup>. Psoriasis Th1 ve TNF- $\alpha$  ilişkili immünpatogeneze sahip olarak bilinen inflamatuvar bir hastalık iken, son yıllarda yapılan çalışmalarla tanımlanan IL-23/Th17 aksı psoriasis immünpatogenezine ışık tutmuştur<sup>14</sup>. IL-23/Th17 aksı modelinde dermal hücrelerden salınan IL-23, Th17'yi aktive etmekte ve proinflamatuvar Th17 sitokinleri de keratinositler tarafından IL-23, IL-17, kemokin, S100 ve antimikrobiyal peptitler salgılanmasını tetikleyerek inflamasyonu başlatmaktadır<sup>14</sup>.

**Tablo 2. Gruplara göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası lezyondaki sitokin ve OPN infiltrasyon düzeylerinin değişimi**

Değişkenler	Tedavi öncesi medyan (min-max)	Tedavi sonrası medyan (min-max)	p <sup>a</sup>	Değişim
IFN- $\gamma$				
Sistemik	1 (0-2)	0 (0-1)	<0,001	-1 (-2-0)
Topikal	1 (0-2)	0 (0-1)	<0,001	-1 (-2-1)
p <sup>b</sup>	0,812	0,786	-	0,518
TNF- $\alpha$				
Sistemik	0 (0-1)	0 (0-1)	0,034	0 (-1-1)
Topikal	0 (0-1)	0 (0-0)	0,046	0 (-1-0)
p <sup>b</sup>	0,394	0,786	-	0,986
IL-23				
Sistemik	0 (0-1)	0 (0-0)	0,025	0 (-1-0)
Topikal	0 (0-1)	0 (0-0)	0,025	0 (-1-0)
p <sup>b</sup>	1,000	1,000	-	1,000
IL-17				
Sistemik	2 (0-3)	1 (0-3)	0,023	-1 (-3-2)
Topikal	2 (0-3)	0 (0-3)	0,003	-2 (-3-3)
p <sup>b</sup>	0,326	0,423	-	0,276
OPN-K				
Sistemik	1 (0-2)	2 (0-2)	0,564	0 (-2-2)
Topikal	2 (1-3)	2 (0-2)	0,030	0 (-2-1)
p <sup>b</sup>	0,045	0,533	-	0,031
OPN-D				
Sistemik	1 (1-2)	1 (0-2)	0,366	0 (-2-1)
Topikal	2 (1-3)	1 (0-2)	0,002	-1 (-2-0)
p <sup>b</sup>	0,045	0,245	-	0,017

a. Grup içi karşılaştırmalar, Bonferroni düzeltilmesine göre  $p<0,025$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

b. Gruplar arası karşılaştırmalar, tedavi öncesi ve tedavi sonrası skorlar yönünden yapılan karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltilmesine göre  $p<0,025$  için gruplar arasında değişim yönünden yapılan karşılaştırmalarda  $p<0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Osteopontin (OPN), diğer adıyla early T lymphocyte activation (Eta-1), Spp-1 geni tarafından kodlanan fosforile asidik glikoproteindir. Aktive Th1 hücrelerinden üretilen proinflamatuvar sitokindir<sup>7</sup>. OPN makrofaj, DH, NK hücreleri, T ve B hücreleri tarafından salgılanır<sup>15</sup>. Psoriasis patogenezindeki rolü ise Th1/Th17 yolağını aktive ederek inflamatuvar sitokinlerde artış, apoptozis ve anjiogenezis üzerine etki, endotelial hücre ve keratinosit proliferasyonunu indüklemesiyledir<sup>7</sup>.

Psoriasisın Th1/Th17 ilişkili inflamatuvar bir hastalık olması, OPN'nin de Th1 ve Th17 üzerinden otoimmün hastalıklarda önemli rol oynaması, OPN'nin psoriasis patogenezinde rolü olduğunu düşündürmüştür. Literatürde bu ilişkiyi değerlendiren az sayıda yayın bulunmaktadır<sup>7,13,16-19</sup>. Buback ve ark.'ları psoriasis lezyonlarını immünohistokimyasal olarak değerlendirmişler ve OPN'nin psoriatik lezyonlarda yüksek düzeyde olduğunu saptamışlardır<sup>7</sup>. OPN'in psoriatik plakta CD1a+ DC, efektör T hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerde, mikrovasküler endotelial hücrelerde ve lezyonel keratinositlerde artmış üretimini gözlemlemişler, psoriasisde yüksek OPN düzeyinin Th1/Th17 yolağı ile ilişkisini göstermişlerdir<sup>7</sup>.

Buommino ve ark'ları ise psoriasis hastalarında OPN ile beraber IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-8 ve ICAM-1 düzeylerini serum ve doku örneklerinde değerlendirmişlerdir. OPN'nin psoriasis hastalarının deri örneklerinde başlıca epidermiste keratinositleri ve dermiste lenfositleri boyadığını gözlemlemişlerdir<sup>16</sup>. Çalışmamızda Buommino ve ark'larının sonuçlarına benzer olarak psoriasis lezyonunda OPN'nin epidermiste keratinositleri ve dermiste lenfositleri boyadığı saptandı. Psoriatik lezyonda lenfositlerde ve keratinositlerde OPN infiltrasyonunun bilinen normal infiltrasyon düzeylerinden yüksek saptanması OPN'nin hastalık immünpatogenezinde rolü olduğunu düşündürdü.

Psoriasis hastalarında lezyondaki OPN düzeyi ile hastalık aktivasyonu arasında ilişkiyi değerlendiren yayınlarda, OPN ile PASI düzeyi arasında ilişki

olmadığı raporlanmıştır<sup>16,17</sup>. Çalışmamızda da literatürdeki çalışmalar ile benzer olarak lezyon OPN düzeyi ile PASI arasında ilişki gözlenmedi. Tedavi sonrasında sistemik tedavi grubu ile karşılaştırıldığında topikal tedavi grubunda OPN-D infiltrasyonundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonuç ise lezyondaki OPN-D değerinin topikal tedaviden daha belirgin etkilendiğini düşündürdü.

Serum örneklerinde OPN düzeyi tedavi öncesinde gruplar arasında benzer saptandı, literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak PASI ile ilişki kurulamadı<sup>16,18,19</sup>. Ancak, sistemik tedavi alan grupta topikal tedavi grubuna göre serum OPN düzeyinde anlamlı düşüş görüldü. Bu sonuç ise beklenildiği gibi sistemik tedavinin serum OPN düzeyi üstünde daha belirgin etkisi olduğunu göstermektedir. Her iki tedavi grubunda da OPN değerleri lezyonda seruma göre daha düşük olarak tespit edildi. Bu bulgu OPN'nin psoriasis hastalarında dolaşımda daha belirgin artış gösterdiğini ve bu yolla da sistemik komorbiditeler ile ilişkili olabileceğini düşündürdü.

Literatürde OPN düzeyi ile tedavi protokollerini karşılaştıran bir çalışma mevcuttur. El-Eishi ve ark.'ları metotreksat, siklosporin ve PUVA tedavisi alan psoriasis hastalarında 3.ayın sonunda lezyon OPN düzeyinin azaldığını saptamışlar, OPN düzeyindeki azalmanın ise tedavi gruplarında benzer düzeyde olduğu gözlemlemişlerdir<sup>17</sup>. PASI düzeyindeki azalma ile lezyon OPN düzeyindeki azalmanın orantılı olduğunu raporlamışlardır<sup>17</sup>.

Çalışmamızda OPN'nin psoriasis hastalarında Th1/Th17 yolağı üzerindeki etkisini değerlendirmek için IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 düzeyleri ile OPN düzeyleri karşılaştırıldı. Lezyondaki sitokin düzeyleri ile OPN arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; tedavi öncesinde lezyondaki OPN-K düzeyi ile sadece IL-23 arasında, tedavi sonrasında ise lezyondaki OPN-D düzeyi sadece IFN- $\gamma$  arasında pozitif korelasyon bulundu. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuç Buback ve ark.'larının OPN'nin psoriasisdeki yerini destekler yöndedir.

**Tablo 3. Gruplara göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum sitokin ve OPN düzeylerinin değişimi**

Değişkenler	Tedavi Öncesi (pg/ml) medyan (min-max)	Tedavi Sonrası (pg/ml) medyan (min-max)	p <sup>a</sup>	Değişim (pg/ml)
IFN- $\gamma$				
Sistemik	0 (0-20,3)	0 (0-0)	0,317	0 (-20,3-0)
Topikal	0 (0-0)	0 (0-10,5)	0,317	0 (0-10,5)
p <sup>b</sup>	0,790	0,763	-	0,581
TNF- $\alpha$				
Sistemik	0 (0-166,8)	0 (0-0)	0,180	0 (-166,8-0)
Topikal	0 (0-221,4)	0 (0-0)	0,180	0 (-221,4-0)
p <sup>b</sup>	0,986	1,000	-	0,986
IL-17				
Sistemik	0 (0-0)	0 (0-10,3)	0,317	0 (0-10,3)
Topikal	-	-	-	-
p <sup>b</sup>	-	-	-	-
Osteopontin				
Sistemik	3544,0 (1970,0-20940,4)	3046,9 (1555,8-10254,0)	0,044	-1822,5 (-14662,3-6958,6)
Topikal	3129,8 (1638,7-18620,9)	3668,2 (1887,2-13650,5)	0,221	538,5 (-15656,8-8863,9)
p <sup>b</sup>	0,276	0,326	-	0,025

a. Grup içi karşılaştırmalar, Bonferroni düzeltilmesine göre p<0,025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

b. Gruplar arası karşılaştırmalar, tedavi öncesi ve tedavi sonrası skorlar yönünden yapılan karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltilmesine göre p<0,025 için gruplar arasında değişim yönünden yapılan karşılaştırmalarda p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kardiyovasküler hastalıklar orta ve ciddi psoriasis hastalarında popülasyona göre artmış insidanda görülmektedir<sup>20,21</sup>. Diğer taraftan günümüzde psoriasis de koroner arteriyal hastalıklar için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmaktadır<sup>20</sup>. Bu ilişkinin her iki hastalıkta da yer alan benzer immünpatogenez basamaklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ateroskleroz ve psoriasis immünpatogenezinde T hücre aktivasyonu, Th1 ilişkili sitokinler ve adezyon moleküllerinin yer alması ile benzer immünolojik basamaklara sahiptir. TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2 her iki hastalıkta da rol oynayan başlıca sitokinlerdir<sup>22</sup>. Psoriasisın patogenezinde yakın zamanda tanımlanan Th1/Th17 yolağının kardiyovasküler hastalıkların patogenezi ile de ilişkili olduğu belirtilmektedir<sup>22</sup>. OPN hücre aracılı immünete ve Th1/Th17 ilişkili inflamasyon oluşturmaya ile kardiyovasküler hastalıklarda da tanımlanmış bir belirteçtir. Yüksek OPN düzeyinin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi yakın zamanda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir<sup>10,23</sup>.

Literatürde psoriasisde OPN ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma mevcuttur. Chen ve ark.'ları çalışmalarında serum osteopontin düzeyi ile psoriasis hastalarındaki kardiyovasküler hastalık riskini araştırmışlardır. Plazma OPN düzeyi yüksekliğinin yaşla, hastalığın sık tekrarlaması ve hipertansiyonla ilişkili olduğunu gözlemişlerdir. İstatistiksel olarak sağlıklı kontroller ile anlamlı farklılık görmeseler de psoriasis hastalarında osteopontin düzeyinin DM ve metabolik sendromu olan olgularda daha yüksek gözlediklerine değinmişlerdir. Çalışmalarının sonunda OPN'in psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilebileceğini belirtmişlerdir<sup>13</sup>.

Çalışmamızda OPN düzeyi ile psoriasis hastalarına eşlik eden hastalıklar değerlendirildiğinde; DM, HT, hiperlipidemi varlığı ile bu hastalarda gözlenen lezyon ve serum OPN düzeyi arasında farklılık tespit edilmedi. Chen ve ark.'larının sonuçlarından farklı olarak artmış OPN düzeyi ile psoriasis hastalarında komorbiditeler ile direkt ilişki kurulamadı. Bu sonucun çalışmaya katılan hasta sayısının azlığından ve/veya hasta yaş ortamlarının düşük olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Psoriasis hastalarında literatürde serum sitokin düzeyi ve hastalık aktivasyonunu değerlendiren çalışmalarda çelişkili sonuçlar raporlanmaktadır. Çalışmamızda ise serum IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi. Bu bulgunun literatürde de belirtildiği gibi yöntemle bağlı teknik hatalara, ya da sitokinlerin sistemik inflamatuvar yanıt oluşturacak ölçüde dolaşımda artış göstermemesine bağlı olabileceği düşünüldü<sup>24,25</sup>. Sonuç olarak; çalışmamızda psoriasis hastalarında lezyonda ve serumda OPN, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17'nin gösterilmesi bu sitokinlerin psoriasis immünpatogenezinde yeri olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan Th1/Th17 yolağında yer alan sitokinlerden sadece IFN- $\gamma$ , IL-17'nin lezyondaki düzeylerinde belirgin artış gözlenmiş, OPN ile ise IL-23 ve IFN- $\gamma$  arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Sistemik ve topikal tedavi ile lezyonda IFN- $\gamma$ , IL-17'nin düzeyinde anlamlı azalma görülmüştür. Psoriasis hastalarında dolaşımda ve lezyonda artış gösteren OPN'nin sistemik tedavi ile dolaşımda, topikal tedavi ile ise lezyondaki düzeyinde düşüş gözlenmiştir. Bu bulgu psoriasis hastalarında OPN'nin bilinen sistemik inflamatuvar yanıtının önlenmesi için sistemik tedavinin daha etkili olduğunu ve komorbiditeler üzerinde de koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmüştür. Ancak çalışmamızda psoriasis komorbiditeleriyle OPN ve sitokin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Komorbidite çalışmalarının geniş serilerde yapılması gereken epidemiyolojik çalışmalar olmasına dayanılarak bu sonuca hasta sayısının azlığının neden olduğu düşünülmüştür. Tüm bu sonuçlar OPN, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-23'ün psoriasis immünpatogenezindeki yeri; hastalıkla ve komorbiditeler ile ilişkilerini değerlendirmek amacı ile daha ileri çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir.

## Kaynaklar

1. Gudjonsson JE, Elder JT: Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol* 2007;25:535-46.
2. Horrocks C, Holder JE, Berth-Jones J, Camp RD: Antigen-independent expansion of T cells from psoriatic skin lesions: phenotypic characterization and antigen reactivity. *Br J Dermatol* 1997;137:331-8.
3. Yazıcı AC, Karabulut AA: Psoriasisın genetik özellikleri ve patogenezi. *Dermatose* 2003;2:95-102.
4. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Krueger JG: The majority of epidermal T cells in Psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999;113:752-9.
5. Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M: Immünopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:574-80.
6. Griffiths CE, Barker JN: Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 21:263-71.
7. Buback F, Renkl AC, Schulz G, Weiss JM: Osteopontin and the skin: multiple emerging roles in cutaneous biology and pathology. *Exp Dermatol* 2009;18:750-9.
8. Denhardt DT, Noda M, O'Regan AW, Pavlin D, Berman JS: Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival. *J Clin Invest* 2001;107:1055-61.
9. Kurata M, Okura T, Watanabe S, Fukuoka T, Higaki J: Osteopontin and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2006;111:319-24.
10. Minoretti P, Falcone C, Calcagnino M, et al: Prognostic significance of plasma osteopontin levels in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2006;27:802-7.
11. Chen YJ, Shen JL, Wu CY, et al: Elevated plasma osteopontin level is associated with occurrence of psoriasis and is an unfavorable cardiovascular risk factor in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:225-30.
12. Lew W, Bowcock AM, Krueger JG: Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and "Type 1" inflammatory gene expression. *Trends Immunol* 2004;25:295-305.
13. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J: Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361:496-509.
14. Meglio PD, Nestle FO: The role of IL-23 in the immünopathogenesis of psoriasis. *F1000 Biol Rep* 2010;2:1-5.
15. Cantor H, Shinohara ML: Regulation of T-helper-cell lineage development by osteopontin: the inside story. *Nat Rev Immunol* 2009;9:137-41.
16. Buommino E, Tufano MA, Balato N, et al: Osteopontin: a new emerging role in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2009;301:397-404.
17. El-Eishi NH, Kadry D, Hegazy RA, Rashed L: Estimation of tissue osteopontin levels before and after different traditional therapeutic modalities in psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012.
18. Erturkler E, Cicek D, Kaman D, Ozdogan S, Bakar Dertlioglu S: Plasma osteopontin levels in patients with Behcet's disease and psoriasis. *Eur J Dermatol* 2011;21:203-8.
19. Kadry D, Rashed L: Plasma and tissue osteopontin in relation to plasma selenium in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:66-70.
20. Kim N, Thrash B, Menter A: Comorbidities in psoriasis patients. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29:10-5.
21. Gülekon A, Adışen E: Psoriasis ve Komorbiditeler. *Türkderm* 2008;42(Suppl 2):23-5.
22. Ghazizadeh R, Shimizu H, Tosa M, Ghazizadeh M: Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. *Int J Med Sci* 2010;7:284-9.
23. Kurata M, Okura T, Watanabe S, Fukuoka T, Higaki J: Osteopontin and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2006;111: 319-24.
24. Takahashi H, Tsuji H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H: Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:645-9.
25. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al: Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor- $\alpha$  levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy. *Br J Dermatol* 2010;163:1282-90.