



Ali Balevi,  
Mustafa Özdemir,  
Figen Güney\*,  
Hüseyin Tol\*\*,  
Nilsel Okudan\*\*\*,  
Muaz Belviranlı\*\*\*,  
Kemal Tahir  
Şahin\*\*\*\*

Medipol Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Hastanesi, Deri ve  
Zührevi Hastalıklar Anabilim  
Dalı, İstanbul, Türkiye

\*Konya Necmettin Erbakan  
Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Hastanesi, Nöroloji Anabilim  
Dalı, Konya, Türkiye

\*\*Konya Necmettin Erbakan  
Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Hastanesi, Deri ve Zührevi  
Hastalıklar Anabilim Dalı,  
Konya, Türkiye

\*\*\*Konya Selçuk Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Hastanesi,  
Fizyoloji Anabilim Dalı,  
Konya, Türkiye

\*\*\*\*Konya Necmettin Erbakan  
Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Hastanesi, Halk Sağlığı  
Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

#### Yazışma Adresi/ Correspondence:

Ali Balevi, Medipol Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Hastanesi, Deri ve Zührevi  
Hastalıklar Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 212 470 71 96  
E-posta: ali.balevi@gmail.com  
Geliş Tarihi/Submitted: 01.01.2016  
Kabul Tarihi/Accepted: 04.01.2016

**Bu çalışma European Academy of  
Dermatology and Venereology,  
Amsterdam, 2014'te yazılı bildiri  
olarak sunulmuştur (P:1608).**

@Telif Hakkı 2016 Türk Dermatoloji  
Derneği Makale metnine  
www.turkdermatolojidergisi.com  
web sayfasından ulaşılabilir.

@Copyright 2016 by Turkish Society  
of Dermatology - Available on-line  
at www.turkdermatolojidergisi.com

# Psoriasisli Hastalarda Serum Nöroinflamatuvar Belirteç Seviyeleri ve Geniş Çaplı Periferik Sinir Lifi Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

## Serum Neuroinflammatory Markers' Levels and Evaluation of Peripheral Large Nerve Fibre Function in Patients with Psoriasis

### Öz

**Amaç:** Günümüzde tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) inhibitörleri, özellikle şiddetli psoriasis tedavisinde tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Ancak psoriasisli hastalarda TNF- $\alpha$  inhibitör tedavisiyle ilişkilendirilmiş multipl sklerozis (MS) ve periferik nöropatiler bildirilmektedir. Psoriasis tedavisinde kullanılan TNF- $\alpha$  inhibitörleri, altta yatan nörolojik bozukluğu ortaya çıkarıp çıkarmadığı bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı; psoriasis ile multipl sklerozis ve periferik nöropatiler arasında bağlantı olup olmadığını araştırmaktır.

**Yöntemler:** Bu çalışmada; 50 psoriasisli hasta ve 25 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Nörolojik muayene ve iğne elektromiyografi testleri uygulandı. Nöroinflamatuvar süreçte rol alan matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2), matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), S100 kalsiyum bağlayıcı protein (S100B) ve nöron spesifik enolaz (NSE) seviyeleri serumda ölçüldü.

**Bulgular:** Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum MMP-9 seviyeleri psoriasisli hastalarda yüksek tespit edilirken MMP-2 ve NSE seviyeleri psoriasisli hastalarda, sağlıklı kontrollere göre düşük tespit edildi. Serum S100B seviyeleri açısından her 2 grup arasında fark yoktu. Tüm hastalarda ve sağlıklı kontrollerde tüm nörofizyolojik parametreler normal bulundu ve 2 grup arasında fark tespit edilmedi.

**Sonuç:** NSE ve MMP-9, psoriasisli hastalarda MS'in oluşmasında rol oynuyor olabilir. Özellikle ailesel MS öyküsü olan psoriasisli hastalarda, TNF- $\alpha$  inhibitörü ajan başlamadan önce bu belirteçlerin ölçülmesinin faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Psoriasis, matriks metalloproteinaz 2, matriks metalloproteinaz 9, S-100 kalsiyum-bağlayıcı protein beta alt birimi, nöron spesifik enolaz, elektromiyografi

### Abstract

**Objective:** Currently, tumor necrosis factor- alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors are widely used all over the world, especially in the treatment of severe psoriasis. However, multiple sclerosis (MS) and peripheral neuropathy occurrence associated with TNF- $\alpha$  inhibitors have been reported in the treatment of patients with psoriasis. It is not known whether TNF- $\alpha$  inhibitors reveal underlying neurological disorders in patients with psoriasis. The aim of this study was to investigate whether there is an association between psoriasis and MS or peripheral neuropathy.

**Methods:** In this study, 50 psoriasis patients and 25 healthy controls were enrolled. Neurological examination and needle electromyography test were performed. Serum levels of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), S-100 calcium-binding protein (S100B) and neuron specific enolase (NSE), which are involved in neuroinflammatory process, were measured.

**Results:** Serum MMP-9 levels were higher in psoriasis patients compared to healthy controls. Serum MMP-2 and NSE levels were decreased in psoriasis patients compared to healthy controls. There was no significant difference in S100B levels between two groups. All neurophysiological parameters in each individual patient and control were found to be within normal limits and there was no difference between groups.

**Conclusion:** NSE and MMP-9 might play role in the occurrence of MS in psoriasis patients. Especially, we are in the opinion that it might be useful to measure the serum levels of these markers before the administration of TNF- $\alpha$  inhibitors in psoriasis patients with family history of MS.

**Keywords:** Psoriasis, matrix metalloproteinase 2, matrix metalloproteinase 9, S-100 calcium-binding protein beta subunit, neuron specific enolase, electromyography

## Giriş

Psoriasis, genel popülasyonun %2-3'ünü etkileyen, multi sistemik, kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Önde gelen hipotezlere göre; psoriasis, bilinmeyen antijenik uyarıma bağlı olarak tetiklenen aktive T hücrelerinin deride birikimi neticesinde oluşmaktadır (1). Psoriasis; eskiden sadece deriyi tutan bir hastalık olarak düşünülüyse de, artık günümüzde çok sayıda sistemik etkileri olan inflamatuvar bir deri hastalığı olarak kabul edilmektedir. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) inhibitörlerinin psoriasisde kullanımlarının yaygınlaşmasıyla birlikte son yıllarda giderek artan sayıda tedavi ile ilişkili multipl sklerozis (MS) ve periferik nöropati gelişen olgular bildirilmektedir. Birinci derece akrabalarında demiyelinizan hastalık öyküsü bulunan psoriasis hastalarının TNF- $\alpha$  inhibitörlerini kullanmasının uygun olmadığı ifade edilmekle birlikte TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin altta yatan demiyelinizan hastalığı ortaya çıkarıp çıkarmadığı bilinmemektedir. Son yıllarda, psoriasis ile demiyelinizan hastalıklardan olan MS ve periferik nöropati arasındaki ilişkiyi inceleyen epidemiyolojik çalışmalar ve olgu sunumları yapılmıştır (2-5).

Matriks metalloproteinaz 9 (MMP-9), matriks metalloproteinaz 2 (MMP-2), S100 kalsiyum bağlayıcı protein (S100B) protein ve nöron spesifik enolaz (NSE) nöroinflamatuvar belirteçlerdir. MMP-9 ve MMP-2, ekstrasellüler matriks ile bazal membran komponentlerini parçalama yeteneğine sahip olan ve aktif bölgesinde çinko içeren homolog enzimlerdir. MS patogenezinde; aktive T hücrelerinin MMP-9 ve MMP-2 salgılayarak kan-beyin-bariyerini geçtikleri gösterilmiştir (6). Psoriasisde, MMP'lerin serum düzeyleri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır ve inflamatuvar kaskadta rol oynadığı düşünülmektedir (7).

S100B protein ve NSE özellikle beyin hasarını gösteren santral ve periferik biyokimyasal belirteçlerdir. S100B ağırlıklı olarak astroglial ve schwann hücrelerinde bulunur. NSE merkezi ve periferik sinir sisteminin nöronal ve nöroendokrin hücrelerinde bulunur. Her ikisi de; başta MS olmak üzere kandaki seviyelerine bakılarak santral ve periferik demiyelinizan hastalıkların tanısının konulmasında sıkça kullanılmaktadır (8).

Biz bu çalışmada; psoriasis hastalarında, MS takiplerinde kullanılan MMP-2, MMP-9, NSE ve S100B belirteçlerinin serum seviyelerini ölçtük ayrıca periferik nöropati olup olmadığını değerlendirmek için detaylı nörolojik muayene ile birlikte elektromiyografi (EMG) testi uyguladık.

## Yöntemler

Ekim 2010-Nisan 2011 tarihleri arasında dermatoloji polikliniğine gelen gönüllü 50 psoriasis hastası çalışmaya dahil edildi (Şekil 1). Psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) skoruna göre hastalar 2 gruba ayrıldılar. Grup 1'e PAŞİ skoru 10'a kadar olan hastalar, Grup 2'ye ise PAŞİ skoru 10 ve üzeri olan hastalar olmak üzere 25'er hasta alındı. Yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksleri (VKİ) eşleştirilmiş 25 adet gönüllü hastane çalışanı kontrol grubuna dahil edildi. Kontrol grubundaki gönüllülerde herhangi bir kronik hastalık bulunmamaktaydı. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden onam formu alındı ve çalışma etik kurul tarafından onaylandı. Çalışmaya alınmadan önce tüm psoriasisli hastaların verileri dermatolog tarafından

anket formuna kaydedildi. Bu formda; cinsiyet, yaş, hastalığın başlangıç yaşı, aile öyküsü, PAŞİ skoru, eklem ve/veya tırnak tutulum öyküsüne dair sorular yer almaktaydı.

### Dahil Edilme Kriterleri

On sekiz-65 yaş arası psoriasisli hastalar çalışmaya dahil edildi.

### Dahil Edilmeme Kriterleri

Son 4 hafta içinde topikal ve/veya sistemik anti-psoriatik tedavi alan, anti-TNF $\alpha$  tedavi öyküsü olan, iskemik kalp hastalığı, psikiyatrik bozukluk, otoimmün hastalık, diabetes mellitus, obezite, metabolik sendrom, hipertansiyon, akut veya kronik nörolojik bozukluk, tiroid hastalığı, kronik renal veya karaciğer hastalığı, vitamin B12 eksikliği, anemi ve hiperlipidemi öyküsü olan hastalar ile gebe hastalar çalışmaya alınmadı.

Nörolojik muayene ve EMG testi aynı nörolog tarafından uygulandı (F.G.). Motor ve duyu iletim değerlendirilmesi ve iğneli EMG ile muayene standart kullanılarak Neuropack 2-MEB 7102-K 2 channels EMG-EP cihazı tarafından gerçekleştirildi (Nihon Kohden Corp. Tokyo, Japan). Median, ulnar, peroneal, posterior tibial sinir motor iletimleri; median, ulnar ve sural sinirlerin duyu iletimleri ile birlikte abduktor pollicis brevis, biceps, tibialis anterior, vastus lateralis kaslarının iğne EMG'leri ölçülerek elde edilen veriler kaydedildi. Tüm nörofizyolojik testler; uygun oda ısısında, tek taraflı olarak uygulandı ve elde edilen nörofizyolojik parametreler değerlendirmeye alındı (9).

Çalışmaya alınan tüm hastaların kanları alınarak; MMP-2, MMP-9, NSE ve S100B seviyeleri ölçüldü.

### Kan Numunelerinin Alınması

Hastaların venöz kanları, 12 saatlik açlığı takiben 8,5 ml'lik vakumlu tüplere 08:00 ile 08:30 saatleri arasında alındı. Alınan numuneler, oda ısısında 20 dakika bekletildikten sonra 5 dakika 5000 rpm'de (dakikadaki devir sayısı) santrifüj edildi.



Şekil 1. Çalışma akış şeması

Elde edilen serumlar, 1,5 ml'lik ependorf tüplere konuldu ve analiz zamanına kadar -20 °C'de bekletilerek muhafaza edildi.

### Biyokimyasal Analiz

1. Serum MMP-9 düzeylerinin ölçümü: Serum MMP-9 düzeyleri Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanılarak (BioVendor R&D-Immunoassays\MMP-9 ELISA Kit, Cat No: RBMS2016/2R) üreticinin direktiflerine göre yapıldı. Serum örnekleri MMP-9 antikorları ile kaplı kuyucuklara eklendi. Bu antikorlara bağlanan serumdaki MMP-9 enziminin üzerine biotinlenmiş anti-insan MMP-9 antikorları ilave edildi. Oluşan bu komplekse Horse Radish peroksidaz (HRP)-konjuge streptavidin eklendi. Kompleks tetrametil benzidin (TMB) substratı ile oluşan rengin şiddeti, MMP-9 düzeyini yansıttı. Serum örnekleri 450 nm dalga boyunda okundu ve sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

2. Serum MMP-2 düzeylerinin ölçümü: Serum MMP-2 düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak (BioVendor R&D-Immunoassays\MMP-2 ELISA Kit, Cat No: BBT0459R, Heidelberg, Germany) üreticinin direktiflerine göre yapıldı. Serum örnekleri MMP-2 antikorları ile kaplı kuyucuklara eklendi. Bu antikorlara bağlanan serumdaki MMP-2 enziminin üzerine biyotinlenmiş anti-insan MMP-2 antikorları ilave edildi. Oluşan substratın üzerine, avidin-biotin-peroksidaz eklendi ve yapışmayan konjugatlar fosfat buffer solüsyonuyla ile yıkanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonrasında meydana gelen sarı rengin yoğunluğuna göre serum örnekleri 450 nm dalga boyunda okundu ve sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

3. Serum S100B düzeylerinin ölçümü: Serum S100B düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak (DiaMETRA S100B ELISA Kit, Cat No: REF DKO074, Segrate, Italy) üreticinin direktiflerine göre yapıldı. Serum örnekleri S100B antikorları ile kaplı kuyucuklara eklendi ve HRP eklendi. İnkübasyon sonrasında substrat yıkandı ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eklendi. Oluşan mavi-sarı renkteki substrat 450 nm dalga boyunda okundu ve sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi.

4. Serum h-NSE düzeylerinin ölçümü: Serum h-NSE düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak (DiaMETRA h-NSE ELISA Kit, Cat No: REF DKO073, Segrate, Italy) üreticinin direktiflerine göre yapıldı. Serum örnekleri h-NSE antikorları ile kaplı kuyucuklara eklendi. Bu antikorlara bağlanan serumdaki h-NSE enziminin üzerine TMB eklendi. Maksimum rengin oluşabilmesi için uygun süre beklendi ve serum örnekleri 450 nm dalga boyunda okundu. Örneklerdeki h-NSE enzim düzeyi kalibratör ile okundu ve sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

### İstatiksel Analiz

Analizlerin çözümlenmesinde SPSS (Statistical Package for Social Science) 17.0 programı kullanıldı. Veriler, nominal değişkenler için sıklık (oran) şeklinde belirtildi. Ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) değişkenler ise sırasıyla normal ve anormal dağılımlı sürekli değişkenler için kullanıldı. Normallik varsayımını sınamak için Shapiro-Wilk testi uygulanırken, nominal değişkenler için ki-kare testi uygulandı. Spearman'ın sıralama korelasyon katsayısı testi, değişkenler arasında ilişkiyi değerlendirmek amacıyla kullanıldı. Normal dağılımlı devamlı değişkenler için, iki grubu karşılaştırırken bağımsız t-testi ve üç grubu karşılaştırırken analysis of variance testi, sonrasında da post hoc Tukey dürtüşçe anlamlı fark testi kullanıldı. Normal olmayan dağılımlı

değişkenlerde; ikili grup karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, üçlü grup karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi kullanıldı.  $P < 0,05$  olan veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya yaşları ve cinsiyetleri eşleştirilmiş, 50 adet psoriasis hastası (Tablo 1) ve 25 sağlıklı kontrol dahil edildi. Sadece 1 hasta iğneli EMG testine bağlı meydana gelen ağrıyı tolere edemeyip çalışmayı tamamlayamadı. Dolayısıyla bu hastanın sadece belirteç düzeylerine bakıldı ve EMG test sonuçlarına dahil edilmedi. İki grup arasında VKİ yönünden fark tespit edilmedi ( $p=0,674$ ). Dört belirtecin serum düzeyleri; PAŞİ skorları, aile öyküsü, tırnak ve eklem tutulumları ile ayrı ayrı değerlendirildi ve aralarında istatistiksel ilişki yoktu ( $p>0,05$ ).

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, psoriasisli hastalarda serum MMP-9 seviyeleri daha yüksek tespit edildi ( $p=0,003$ ). Psoriasisli hastalarda; serum MMP-2 ve NSE seviyeleri, kontrol grubuna göre daha düşük tespit edildi ( $p=0,049$ ,  $p=0,016$ , sırasıyla). Serum S100B yönünden her iki grup arasında fark yoktu ( $p=0,672$ ) (Tablo 2, 3).

Nörofizyolojik parametreler, psoriasisli ve sağlıklı kontrol grubunda kayıt edildi. Çalışmaya alınan tüm psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda nörofizyolojik parametreler normal sınırlar içerisinde bulundu.

### Tartışma

Psoriasis ve MS genetik ve inflamatuvar yollar açısından benzer hastalıklardır. Bu iki hastalık arasındaki ilişkiyi inceleyen birkaç adet epidemiyolojik çalışma yapılmış olup MS'nin genel popülasyonla karşılaştırıldığında psoriasisli hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (10).

TNF- $\alpha$ ; dentritik hücre, T hücreleri, makrofajlar ve keratinositler tarafından üretilen ve psoriasisste proinflamatuvar etkileri olduğu bilinen bir sitokindir. TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin psoriasisste kullanımlarının yaygınlaşmasıyla birlikte son yıllarda giderek artan sayıda MS bildirilmeye başlanmıştır ancak MS'nin sıklığı ve nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte neden-sonuç ilişkisini açıklamaya çalışan bazı hipotezler öne sürülmüştür. Bu hipotezlerden en çok kabul göreni; anti-TNF- $\alpha$ 'ların kan beyin bariyerini geçememesi ve santral sinir sistemindeki T hücrelerinde ve makrofajların otoreaktivitesinde dengesizlik yaptığı ve bunun sonucunda da immün aracılı MS'ye neden olduğudur (11).

**Tablo 1. Psoriasis hastalarının demografik özellikleri**

	Grup 1	Grup 2
Cinsiyet**	18 E, 7 K	9 E, 16 K
Yaş*	38,0 $\pm$ 11,0	35,5 $\pm$ 11,7
Hastalık süresi (Ay)*	94,3 $\pm$ 79,6	144,6 $\pm$ 96,7
Aile öyküsü	4 (%16)	6 (%24)
PASI skoru*	4,1 $\pm$ 1,7	16,4 $\pm$ 6,9
Tırnak tutulumu	4 (%16)	14 (%58)
Eklem tutulumu	4 (%16)	7 (%29)
PAŞİ: Psoriasis alan şiddet indeksi, *Ortalama $\pm$ Standart deviasyon, **E: Erkek, K: Kadın		

MMP'ler; ekstrasellüler matriks ile bazal membran komponentlerini parçalama yeteneğine sahip olan ve aktif bölgesinde çinko içeren homolog bir enzim ailesidir ve MS'de rol oynadığı düşünülmektedir (12). Jelatinazlar olarak da bilinen MMP-2 ve MMP-9, en çok araştırılmış ve karakteristik özellikleri en çok bilinen MMP'lerdir. Literatürde, jelatinazların, MS patogenezindeki rolünü inceleyen birçok çalışma yer almakta ve jelatinazların ve serumda bulunan inhibitörlerinin, MS hastalığının patogenezinin ortaya konulmasında araştırılması gerektiği ifade edilmektedir (13). Bunun yanında, jelatinazlar ile psoriasis arasındaki ilişkiyi inceleyen son derece az sayıda çalışma vardır. Özellikle MMP-9'un psoriatik hastaların derilerinde doğrudan veya inflamatuvar hücrelerin yönlendirilmesinde ve aktivitesinin arttırılması yoluyla dolaylı olarak etkili olduğu düşünülmektedir (14). Çalışmamızda; MMP-9'un serum düzeyleri hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmadı ( $p=0,992$ ) ancak psoriasisli hastalarda, sağlıklı kontrollere göre serumda daha yüksek seviyelerde tespit edildi ( $p=0,003$ ). Literatürde de belirtildiği gibi; otreaktif T hücreleri, MMP-9'u kan beyin bariyerini geçmek için kullanmaktadır. MMP-9'un artan serum seviyeleri; psoriasis hastalarında, MS'nin ortaya çıkmasını kolaylaştırabileceğini düşünülmekteyiz. MMP-2 ve psoriasis arasındaki ilişkiyi inceleyen son derece az sayıda çalışma vardır. Fleischmajer ve ark. (15) psoriasisli hastalarda hastalıklı ve sağlıklı deriden biyopsi alınmış ve MMP-2 doku düzeyini hastalıklı bölgede daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Vasku ve ark. (16) psoriasisli hastalarda gen düzeyinde yaptıkları çalışmada MMP-2'nin bir genotipinde düşüklük tespit etmişlerdir. Cordiali-Fei ve ark. (17), infliksimab tedavisi alan psoriatik artritli hastalarda tedavi öncesinde ve sonrasında MMP-2'in kan seviyelerini ölçmüşler ve hastalığın klinik olarak düzelmesi ile kan seviyeleri arasında ilişki tespit etmişlerdir.

**Tablo 2. Psoriasisli hastalarda ve sağlıklı kontrollerde, serum MMP-2, MMP-9, S100B, NSE düzeyleri**

Belirteçler	Psoriasisli hasta grubu	Sağlıklı kontrol grubu	p değeri
MMP-2* (ng/mL)	4668,3±1165,6	5253,1±1225,5	0,049
MMP-9* (pg/mL)	16,5±1,2	15,4±1,9	0,003
S100B** (pg/mL)	4,8 (2,6-97,9)	4,2 (2,7-137,7)	0,672
NSE** (ng/mL)	5,4 (3,0-27,0)	6,4 (4,1-17,0)	0,016

\*Ortalama ± standart deviasyon, MMP-2: Matriks metalloproteinaz-2, MMP-9: Matriks metalloproteinaz-9, S100B: S100 kalsiyum bağlayıcı protein, NSE: Nöron spesifik enolaz, \*\*Ortanca (minimum-maksimum)

**Tablo 3. Grup 1 ve grup 2'nin serum MMP-2, MMP-9, S100B, NSE düzeyleri**

Belirteçler	Grup 1	Grup 2	p değeri
MMP-2* (ng/mL)	4672,9±1285,3	4663,6±1054,3	0,978
MMP-9* (pg/mL)	16,5±1,3	16,5±1,1	0,883
S100B** (pg/mL)	4,7 (2,6-97,9)	5,5 (3,2-88,8)	0,638
NSE** (ng/mL)	5,4 (3,0-27,0)	5,2 (3,1-16,3)	0,818

\*Ortalama ± standart deviasyon, MMP-2: Matriks metalloproteinaz-2, MMP-9: Matriks metalloproteinaz-9, S100B: S100 kalsiyum bağlayıcı protein, NSE: Nöron spesifik enolaz, \*\*Ortanca (minimum-maksimum)

Bizim çalışmamızda; serum MMP-2 düzeyleri; psoriasisli hastalarda, kontrol grubuna göre hafif düzeyde düşük tespit edildi. Bu sonuç, Cordiali-Fei ve ark. (17) çalışması ile uyumsuz idi. MMP-2 ve psoriasis arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma olsa da, MMP-2'nin psoriasis için inflamatuvar kaskada rol oynadığı düşünülmektedir ve daha çok sayıda çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte; MMP-2'nin, TNF- $\alpha$  inhibitörü kullanımına bağlı MS gelişen psoriasisli olguların patogenezinde ne derecede önemli olduğunu ortaya koyabilecek daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

S100B protein ailesi; en az yirmi bir farklı proteinden oluşur. Santral sinir sisteminde astrositlerde, periferik sinir sisteminde schwann hücrelerinde bulunmaktadır. Hücre dışında yer alan S100B'ler inflamatuvar hücrelerin aktivitesini uyararak nöronal farklılaşma ve astrosit proliferasyonunda rol alırlar (18). S100B'nin artan seviyeleri, glial reaktivite ve oligodentrosit kaybına neden olup MS'ye bağlı nöronal hasarı arttırmaktadır. S100B protein, MS'nin özellikle 'atak ve iyileşmelerle giden' tipinin tanısında yeni bir belirteç olduğu ifade edilmektedir. Hatta S100B'yi bloke edecek tedavi edici yeni moleküllerin MS'nin yapacağı nörolojik hasarı azaltacağı düşünülmektedir. S100 proteinlerinin, psoriatik epidermiste bulunduğu bilinmektedir (19). Şiddetli psoriasisli hastalarda, orta ve hafif düzeydeki psoriasisli hastalara göre serum seviyeleri daha yüksek tespit edilmiştir (20). Çalışmamızda; psoriasisli hastalar ve kontrol grubu arasında serum S100B seviyeleri açısından fark yoktu ( $p=0,049$ ). Bu sonuç; psoriasisli hastalarda; periferik miyelinli sinirlerde hasar olmadığını ve astrositlerin santral sinir sisteminde nörodejenerasyona neden olabilecek aktivasyona girmediğini gösterebilir.

Enolazlar, enerji metabolizmasında rol alan mitokondriyal ve glikolitik enzimlerdir. NSE; 2-fosfo-D gliseratı, fosfoenolpiruvata çeviren nöro-aksonal glikolizde etkili olan önemli bir enzimdir ve esas olarak sinir hücrelerinde bulunsa da astrositler, endodermal hücreler, endotelial ve schwann hücrelerinde de yer almaktadırlar (21). Serumda NSE artışı, S100B'nin aksine, hücrel aktivasyonu değil, kan beyin bariyer hasarıyla birlikte hücrel hasarı göstermektedir (22). İlerleyici ve şiddetli MS olan hastaların serumlarında NSE düşük seviyelerde tespit edilmektedir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte; NSE seviyesinin düşük tespit edilmesi, aksonal hasara bağlı meydana gelen düşük nöronal metabolik aktivite ile ilintili olduğu düşünülmektedir. Bugüne kadar, psoriasis ile NSE arasındaki ilişkiyi irdeleyen araştırma literatürde bulunmamaktadır. Çalışmamızda; sağlıklı kontrol grubuna göre psoriasisli hastalarda NSE seviyeleri daha düşük tespit edildi. Psoriatik hastalarda NSE seviyelerinin düşük olmasının sebebi net değildir (23). Bununla birlikte düşük NSE seviyeleri, MS'de iddia edildiği gibi aksonal kayba neden olabilen düşük nöronal metabolik aktiviteyi gösterebilir.

İğneli EMG testi, standart elektro-tanı yöntemlerinin başında gelmektedir. İğneli EMG testi; kas fibrillerinden almış olduğu elektro sinyaller sayesinde kaslar içinde yer alan motor ünitelerinde meydana gelen patolojik değişiklikleri ortaya koyabilir (24). İğneli EMG testinde; işlem yapılan odanın sıcaklığı, uygulanan stimulusun gücü ve süresi, kullanılan elektrotların tipi gibi değişkenler önemlidir. Bu değişkenleri standardize edebilmek için Oh metodu kullanılmaktadır (9).

Psoriasisli hastalarda, iğneli EMG testi kullanılarak periferik nöropatiyi değerlendiren çokaz sayıda çalışma bulunmaktadır. Bugüne kadar; periferik nöropatiyi değerlendiren (25,26) en detaylı çalışma Chronia ve ark. (27) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada; ulnar ve peroneal sinirlerin motor iletim hızları değerlendirilirken, ulnar, sural, süperfisyal ve peroneal sinirlerin ise duyu iletim hızları değerlendirilmiştir. Çalışmamız ile uyumlu olarak duyu ve motor sinir iletim hızlarında herhangi bir anormallik tespit edilmemiştir. Bu bulgulara ek olarak; çalışmamızda median sinirin duyu iletim hızlarında ve tibialis posterior sinirinin motor iletim hızlarında bir anormallik tespit edilmedi. Ayrıca iğneli EMG testinde; abduktor pollicis brevis, biceps, tibialis anterior ve vastus lateralis kaslarında herhangi bir patoloji tespit edilmedi.

### Sonuç

Bu prospektif çalışmada, 50 adet psoriasis hastası incelenmiş ve periferik nöropati tespit edilememiştir. Bununla birlikte; MMP-9, MMP-2 ve NSE'nin serum seviyelerinde değişikliklerin olduğu gösterilmiştir. Özellikle; MMP-9 ve NSE, psoriasisli hastalarda MS'nin ortaya çıkmasında rol oynuyor olabilir. Soygeçmişinde MS gibi nörolojik hastalık öyküsü olan psoriasisli hastalarda, TNF- $\alpha$  inhibitörleri kullanmadan önce MMP-9 ve NSE'nin serum seviyelerinin ölçülmesi faydalı olabilir. Bununla birlikte; psoriasisli hastalarda tedavi ilişkili MS ve periferik nöropatinin anlaşılması için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

### Etik

*Etik Kurul Onayı: Çalışma için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır, Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.*

*Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.*

### Yazarlık Katkıları

*Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ali Balevi, Mustafa Özdemir, Figen Güney, Hüseyin Tol, Nilnel Okudan, Muaz Belviranlı, Kemal Tahir Şahin, Konsept: Ali Balevi, Mustafa Özdemir, Figen Güney, Dizayn: Ali Balevi, Mustafa Özdemir, Figen Güney, Veri Toplama veya İşleme: Ali Balevi, Mustafa Özdemir, Figen Güney, Nilnel Okudan, Muaz Belviranlı, Analiz veya Yorumlama: Ali Balevi, Mustafa Özdemir, Figen Güney, Hüseyin Tol, Nilnel Okudan, Muaz Belviranlı, Kemal Tahir Şahin, Literatür Arama: Nilnel Okudan, Muaz Belviranlı, Yazan: Ali Balevi, Mustafa Özdemir, Figen Güney, Muaz Belviranlı.*

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

*Finansal Destek: Çalışma için Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Kurulu'ndan finansal destek alınmıştır (Proje no: 10102038).*

### Kaynaklar

1. Wilkin JK, Drott C, Smith AG. Erythema-Papulo-Squamous Diseases. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, editors. Dermatology. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2009. p.506-7.

- Annunziata P, Morana P, Giorgio A, et al. High frequency of psoriasis in relatives is associated with early onset in an Italian multiple sclerosis cohort. Acta Neurol Scand 2003;108:327-31.
- Kwok t, Jing Loo W, Guenther L. Psoriasis and multiple sclerosis: is there a link? J Cutan Med Surg 2010;14:151-5.
- Dogan S, Atakan N, Kurne A, Karabudak R. High frequency of psoriasis in relatives in a Turkish multiple sclerosis cohort. Skinmed 2011;9:11-3.
- Midgard R, Grønning M, Riise T et al. Multiple sclerosis and chronic inflammatory diseases. A case-control study. Acta Neurol Scand. 1996;93:322-8.
- Boz C, Ozmenoglu M, Velioglu S, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP-1) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with interferon beta. Clin Neurol Neurosurg 2006;108:124-8.
- Lee SE, Lew W. The increased expression of matrix metalloproteinase-9 messenger RNA in the non-lesional skin of patients with large plaque psoriasis vulgaris. Ann Dermatol 2009;21:27-34.
- Koch M, Mostert J, Heersema D, et al. Plasma S100beta and NSE levels and progression in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2007;252:154-8.
- Oh SJ. Oh's method. In: Clinical Electromyography Nerve Conduction Studies (Oh SJ). 3rd ed. Birmingham: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p.292-8.
- Fellner A, Dano M, Regev K, et al. Multiple sclerosis is associated with psoriasis. A case-control study. J Neurol Sci 2014;338:226-8.
- Koch M, Mostert J, Heersema D, et al. Plasma S100beta and NSE levels and progression in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2007;252:154-8.
- Sokolowska B, Jozwik A, Niebroj-Dobosz I, et al. Evaluation of matrix metalloproteinases in serum of patients with amyotrophic lateral sclerosis with pattern recognition methods. J Physiol Pharmacol 2009;60:117-20.
- Benesova Y, Vasku A, Novotna H, et al. Matrix Metalloproteinase-9 and matrix metalloproteinase-2 as biomarkers of various courses in multiple sclerosis. Mult Scler 2009;15:316-22.
- Giannelli G, Erriquez R, Iannone F, et al. Mmp-2, mmp-9, TIMP-1 and TIMP-2 levels in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2004;22:335-8.
- Fleischmajer R, Kuroda K, Hazan R, et al. Basement membrane alterations in psoriasis are accompanied by epidermal overexpression of MMP-2 and its inhibitor TIMP-2. J Invest Dermatol 2000;115:771-7.
- Vasku V, Bienertova Vasku J, Slonková V, et al. Matrix metalloproteinase-2 promoter variability in psoriasis. Arch Dermatol Res 2009;301:467-3.
- Cordiali-Fei P, Trento E, D'Agosto G, et al. Effective therapy with anti-TNF-alpha in patients with psoriatic arthritis is associated with decreased levels of metalloproteinases and angiogenic cytokines in the sera and skin lesions. Ann N Y Acad Sci 2007;1110:578-89.
- Wainwright P, Sen J, Belli A. The Handbook of Neuropsychiatric Biomarkers, Endophenotypes and Genes. In: Wainwright P, Sen J, Belli A, editors. S100B as a Potential Neurochemical Biomarker in a Variety of Neurological, Neuropsychiatric and Neurosurgical Disorders. Springer; 2009. p.13-5.
- Eckert RL, Broome AM, Ruse M, et al. S100 proteins in the epidermis. J Invest Dermatol 2004;123:23-33.
- Guidi B, Diociaiuti A, Capizzi R, et al. Increased s100B serum levels in diffuse dermatitis. Melanoma Res 2002;12:633.
- Ergun R, Akdemir G, Tasci A, et al. Effects of methylprednisolone on serum neuron-specific enolase levels after global ischemic brain damage in rats. Turkish Neurosurg 2001;11:16-31.
- Yılmaz N, Karaali K, Ozdem S, et al. Elevated S100B and neuron specific enolase levels in patients with migraine-without aura: evidence for neurodegeneration? Cell Mol Neurobiol 2011;31:579-85.
- Marangos PJ, Schmechel DE. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. Annu Rev Neurosci 1987;10:269-95.
- Rubin DI. Needle electromyography: basic concepts and patterns of abnormalities. Neurol Clin 2012;30:429-56.
- Pergolizzi S, Vaccaro M, Magaudo L, et al. Immunohistochemical study of epidermal nerve fibres in involved and uninvolved psoriatic skin using confocal laser scanning microscopy. Arch Dermatol Res 1998;290:483-9.
- Sindrup SH, Ibsen HH, Sindrup JH, Sindrup EH. Psoriasis and polyneuropathy. Three case histories. Acta Derm Venereol 1990;70:443-5.
- Chronia E, Georgioub S, Polychronopoulou P, et al. Peripheral large nerve fibre function in patients with chronic plaque psoriasis. Eur J Neurol 2007;14:18-20.