

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**VEGF, HIF VE HO-1 ANJİYOGENETİK
MOLEKÜLLERİNİN BİR İNFLAMATUAR
HASTALIK OLAN PSÖRİATİK ARTRİT’TEKİ
ROLLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yavuz KILIÇ

Enstitü Anabilim Dalı : Fizyoloji

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Derya GÜZEL ERDOĞAN

HAZİRAN-2021

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**VEGF, HIF VE HO-1 ANJİYOGENETİK
MOLEKÜLLERİNİN BİR İNFLAMATUAR
HASTALIK OLAN PSÖRİATİK ARTRİT’TEKİ
ROLLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yavuz KILIÇ

Enstitü Anabilim Dalı : Fizyoloji

“Bu tez .../.../2021 tarihinde aşağıdaki jürilerce Oy birliği / Oy çokluğu ile kabul edilmiştir.”

JÜRİ ÜYESİ	KANAAT	İMZA
Prof. Dr. Cahit BAĞCI		
Doç. Dr. Derya GÜZEL ERDOĞAN		
Doç. Dr. Ayhan TANYELİ		

BEYAN

Bu araştırma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 10/03/2021 tarih ve 64 sayılı karar numarası ile onay alınmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tezde kullandığım verileri, dökümanları ve bilgileri etik ve akademik kurallara uygun olarak elde ettiğimi, yararlandığım kaynakların hepsine uygun atıflar yaparak kaynak gösterdiğimi, kullanılan verilerde değişiklik yapmadığımı, elde ettiğim sonuç ve bilgileri bilimsel etik kurallarına uygun şekilde sunduğumu ve tez çalışmam sürecinde telif haklarını ihlal edecek davranışımın olmadığını beyan ederim.

YAVUZ KILIÇ

28.05.2020

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince deneyim ve bilgilerinden faydalandığım, araştırmamın planlanması ve yazılmasına kadarki bütün aşamalarında yardımlarını benden esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. DERYA GÜZEL ERDOĞAN'a, bölüm hocalarımız Prof. Dr. Cahit BAĞCI, Doç. Dr. Gönül GÜROL ÇİFTÇİ ve Dr. Öğretim Üyesi Songül DOĞANAY'a teşekkürlerimi sunarım.

Klinik desteğinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Kemal NAS'a ve asistan doktor Merve BAYKUL'a teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim ve tez dönemim boyunca beni destekleyen eşim Sibel KILIÇ ile çocuklarım Yavuz Selim KILIÇ ve Ömer Asaf KILIÇ'a teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışmamın maddi olarak desteklenmesine imkan tanıyan Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığına (BAP) (Proje No: 2020-7-24-100) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER	vi
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
ÖZET	xi
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PSÖRİATİK ARTİT	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Patogenez	4
2.1.3.1. Genetik Faktörler	4
2.1.3.2. Çevresel Faktörler	5
2.1.3.3. Hücresel Mekanizmalar	6
2.1.4. Tanı	7
2.1.5. Psöriatik Artritin Klinik Bulguları	8

2.1.6. Psöriatik Artritin Diğer Klinik Bulguları	9
2.1.6.1. Romatolojik Bulgular.....	9
2.1.6.2. Dermatolojik Bulgular.....	10
2.1.6.3. Laboratuvar Bulguları.....	10
2.1.7. Tedavi.....	10
2.2. KAN DAMARI OLUŞUMU.....	11
2.2.1. Anjiogenez Moleküler Mekanizmaları	12
2.3. VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF)	14
2.4. HİPOKSİ İLE İNDÜKLENEN FAKTÖR (HIF) VE ANJİYOGENEZİN HIF ARACILI MODÜLASYONU.....	16
2.5. HEM OKSİJENAZ (HO-1) MOLEKÜLLERİ.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI	20
3.2. BATH ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALIK AKTİVİTE İNDEKSİ (BASDAI)	21
3.3. HASTALIK AKTİVİTE SOKURU-28 (DAS-28)	22
3.4. VİZÜEL ANALOG SKALASI (VAS)	23
3.5. BİYOLOJİK ÖRNEKLEMİN TOPLANMASI	23
3.6. KULLANILAN GEREÇLER VE KİMYASALLAR	23
3.7. ELİSA ÇALIŞMALARI	25
3.7.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)	25
3.7.2. Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör (HIF-1)	26
3.7.3. Hem Oksijenaz-1 (HO-1)	27

3.8. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	27
4. BULGULAR	29
4.1. VEGF ELİSA SONUÇLARI	30
4.2. HIF-1 ELİSA SONUÇLARI	32
4.3. HO-1 ELİSA SONUÇLARI	33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	36
KAYNAKLAR.....	46
EKLER	66
ÖZGEÇMİŞ	67

KISALTMALAR VE SİMGELER

ACR	: Amerikan Romatoloji Derneği
ASD	: Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığı
BASDAI	: Bath Ankilozan Spondilit Aktivite İndeksi
CASPAR	: Psoriatik Artrit Sınıflama Kriterleri
CD	: Cluster designation
CRP	: C-reaktif protein
DAS	: Hastalık Aktivite Skoru
DIF	: Distal interfalangeal
DMARD	: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
HES	: Hassas eklem sayısı
HGF	: Hepatosit büyüme faktörü
HIF	: Hipoksi ile indüklenebilir faktör
HIV	: İnsan immünyetmezlik virüsü
HLA	: Human lökosit antijeni
HO	: Hem oksijenaz
HPS	: Hemofagositik Sendrom

HRE	: Hipoksiye cevap elementi
IA GK	: İntraartiküler glukokortikoidler
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünoglobulin
IL	: İnterlökin
LEF	: Leflunomid
MI	: Mikrolitre
MMP	: Matriks metaloproteinazlar
MTX	: Metotreksat
ng/L	: nanogram/litre
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar
OA	: Osteoartrit
PDE4i	: Fosfodiesteraz 4 inhibitörleri
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PIF	: Proksimal interfalengeal
PsA	: Psoriatik Artrit
RA	: Romatoid artrit
RF	: Romatoid faktör
SpA	: Spondiloartropati
SS	: Standart sapma
ŞES	: Şiş eklem sayısı
TGF-β	: Dönüştürücü büyüme faktörü beta

TNFi	: Tümör nekrozis faktör inhibitörleri
TRASD	: Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği
VAS	: Vizüel Analog Skalası
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü



ŞEKİLLER

Şekil 1. Psöriyatik Artrit Tedavi Algoritması	11
Şekil 2. Kalıcı sinovitte vasküler morfolojideki değişim.....	15
Şekil 3. Hem Oksijenazın Enzimatik Reaksiyonu	18
Şekil 4. HO-1'e bağımlı ve bağımsız VEGF regülasyonu	19
Şekil 5. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)	21
Şekil 6. DAS-28 de değerlendirilen eklemler	22
Şekil 7. Görsel Analog Skalası (VAS).....	23
Şekil 8. VEGF ölçümü için oluşturulan kalibrasyon eğrisi grafiği.....	31
Şekil 9. VEGF konsantrasyon değerlerinin kontrol ve hasta gruplarına göre karşılaştırılması.....	31
Şekil 10. HIF-1 ölçümü için oluşturulan kalibrasyon eğrisi grafiği.....	32
Şekil 11. HIF-1 konsantrasyon değerlerinin kontrol ve hasta gruplarına göre karşılaştırılması	33
Şekil 12. HO-1 ölçümü için oluşturulan kalibrasyon eğrisi grafiği	34
Şekil 13. HO-1 konsantrasyon değerlerinin kontrol ve hasta gruplarına göre karşılaştırılması	34

TABLÖLAR

Tablo 1. Psöriyatik Artrit için (CASPAR) kriterleri.....	8
Tablo 2. Anjiyogenik ve antianjiyogenik faktörler	13
Tablo 3. Kontrol ve Hasta Gruplarının Demografik Özellikleri.....	29
Tablo 4. Hasta Grubunda Hastalıkla İlişkili Tanımlayıcı Bilgiler	30



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Psöriatik artirik fonksiyonel kayıplara yol açabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu çalışmada VEGF, HIF ve HO-1 moleküllerinin psöriatik artritteki rollerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniğe akut atak ile başvuran PsA tanılı 64 kişi hasta grubu olarak, bilinen kronik, romatolojik hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet yönünden hasta grubuyla benzer özelliklerde 64 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hasta grubunun muayene bulguları ile laboratuvar bulguları kaydedildi. Katılımcılardan alınan kan örneklerinde VEGF, HIF-1 ve HO-1 seviyeleri spektrofotometrik olarak ölçüldü.

BULGULAR: Kontrol ve hasta grubu demografik özellikler açısından benzerdi. VEGF ve HIF-1 seviyeleri kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda daha yüksekti ($p<0,05$). Hasta grubunun HO-1 seviyeleri ile kontrol grubu HO-1 seviyelerinin karşılaştırılmasında fark gözlenmedi ($p<0,05$). VEGF, HIF-1 ve HO-1 arasında pozitif korelasyon bulunurken ($p<0,05$), VEGF ve HIF-1 molekülleri ile ESH, CRP arasında pozitif ilişki bulundu ($p<0,05$). HIF molekülü ile DAS-28 arasında da pozitif ilişki olduğu bulundu ($p<0,05$).

SONUÇ: Bulgularımıza göre PsA tanılı hastalarda VEGF ve HIF seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek bulunması bu moleküllerin hastalığın etiyolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir. VEGF, HIF-1 ve HO-1 arasında korelasyonun tespit edilmesi bu moleküllerin birlikte hareket ettiğini de düşündürmektedir. Özellikle HIF molekülünün hastalığın aktivitesinde güçlü bir rolü olabilir.

Anahtar Kelimeler: Anjiyogenez, HIF, HO-1, Psöriatik Artrit, VEGF

SUMMARY

Investigation Of The Roles Of VEGF, HIF And HO-1 Angiogenetic Molecules In Psoriatic Arthritis Which Is An Inflammatory Disease

INTRODUCTION AND AIM: Psoriatic arthritis is a chronic inflammatory disease that can lead to functional losses. In this study, it was aimed to investigate the roles of VEGF, HIF and HO-1 molecules in psoriatic arthritis.

MATERIAL AND METHOD: Sixty-four individuals diagnosed with PsA who went to Rheumatology Outpatient Clinic of Sakarya University Training and Research Hospital with acute attack were the patient group; another sixty-four volunteers, who weren't diagnosed with chronic rheumatic disease before and were with similar characteristics to the patient group in terms of age and gender, were included as the control group in this study. The patient groups' examination and laboratory findings were recorded. VEGF, HIF-1 and HO-1 levels were measured spectrophotometrically in the blood samples taken from the participants.

FINDINGS: The control and the patient groups were similar in terms of demographic characteristics. VEGF and HIF-1 levels were higher in the patient group than the control group ($p < 0,05$). No difference was observed in the comparison of HO-1 levels of the patient group and HO-1 levels of the control group ($p < 0,05$). A positive correlation was detected between VEGF, HIF-1 and HO-1 ($p < 0,05$). A positive relationship was detected between VEGF and HIF-1 molecules with ESH, CRP ($p < 0,05$). A positive relationship was also detected between the HIF molecule and DAS-28 ($p < 0,05$).

CONCLUSION: According to our findings, the fact that VEGF and HIF levels in patients diagnosed with PsA are higher compared to healthy individuals suggest that these molecules play a role in the etiology of the disease. The determination of the correlation between VEGF, HIF-1 and HO-1 also suggests that these molecules act together. Especially the HIF molecule may have a powerful role in the activity of the disease.

Key Words: Angiogenesis, HIF, HO-1, Psoriatic Arthritis, VEGF

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriatik artrit (PsA), periferik ve aksiyal eklemleri tutan, daktilit ve entezit ile seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır (Ogdie and Weiss 2015). PsA'nın patogeneğinde bozulmuş hücresel yanıtlar, genetik yatkınlık ve çevresel etmenlerin katkısı olduğu düşünülmektedir. Genel popülasyonun %0,04-1,4'ünde görülür. Erkekler ve kadınlarda görülme sıklığı neredeyse eşittir (Husni et al 2017).

Anjiyogenez, yeni kan damarlarının oluşmasıdır. Fizyolojik ve bazı patolojik durumlarda gelişebilir. Yeni damarların oluşumu; bazal membranın proteolitik enzimlerce yıkılması, endotel hücre yanıtları (uyarılması, çoğalması, migrasyonu, maturasyonu, tübül oluşumu), damar stabilizasyonu ve ekstrasellüler matriksin yeniden yapılanmasının yer aldığı çok aşamalı bir süreçtir. İnflamatuvar hastalıklarda, bazı kanser türlerinde, bazı göz hastalıklarında, periferik damar rahatsızlıklarında ve yaranın gecikmiş onarılmasında anjiyogenez yanıtı bozulmuş olarak meydana gelmektedir.

Anjiyogenez birçok büyüme faktörü ve düzenleyici proteinin kontrolü ile gerçekleşmektedir (Konukoğlu and Turhan 2005). Bunların başında gelen Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF), endotelyal hücrelere özgü etkileri olan çok fonksiyonlu büyüme faktörüdür. Endotel hücrelerinin çoğalmasına, göç etmesine ve farklılaşmasına neden olur. VEGF, vaskülogenez ve anjiyogenez için gereklidir (Yazır ve ark 2004). Hipoksi ve inflamasyon gibi durumlarda VEGF salınımı uyarılır (Breen 2007).

Hipoksik koşullarda sentezlenen Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör (HIF)'in hipoksiye cevap olarak sinyal iletimi görevi vardır. HIF indüksiyonu, anjiyogenik faktörlerin aktivasyonuna sebep olur. Sonuçta yeni kan damarları oluşur, oksijen ve besin ihtiyacı sağlanmış olur. HIF anjiyogenezin önemli düzenleyicisidir (Hamutoğlu and Önder 2017). Enerji metabolizması, eritrosit yapımı ve hücre çoğalmasında da etkilidir (Carmeliet et al 1998, Podar and Anderson 2005). Hipoksiye ek olarak bazı

onkojenik ve inflamatuvar durumlarda HIF-1'i aktive eder. HIF inflamasyon gibi durumlarda da etkilidir (Schmid et al 2004).

Hem oksijenaz-1 (HO-1) hem biliverdin, karbonmonoksit ve serbest demire katabolize eder. İnflamatuvar bozukluklar, anjiyogenez ve tümör gelişimi gibi çeşitli patolojik durumlarda rol oynar ve HIF-1 tarafından düzenlenir (Chiang et al 2018, Kawashima et al 2002). Ayrıca HO-1 otomimmün inflamatuvar hastalıklar ile ilişkilidir (Kawashima et al 2002).

Bu tez çalışmasında anjiyogenez ve inflamasyonda etkili olan VEGF, HIF ve HO-1 moleküllerinin inflamatuvar bir hastalık olan PsA'daki rollerinin ve birbirleriyle olan ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PSÖRİATİK ARTRİT

Psöriatik artrit (PsA), spondiloartritler grubunda yer alan, periferik artrit, daktilit, entezit gibi tutulumların olduğu, epidermiste proliferatif değişikliklerle karakterize psöriazis tablosunun da eşlik ettiği, fonksiyonel kayıplara sebep olabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (Akçalı ve ark 2011). Hastalığın şiddeti, tutulum yaptığı alana ve hastalığın süresine göre büyük ölçüde değişiklik gösterir.

2.1.1. Tarihçe

Psöriazis ve eklem tutulumu arasındaki bağlantıyı ilk olarak Alibert 1818 yılında belirtmiş, Bazin ise 1860 yılında “psoriatic arthritique” tanımını kullanmıştır. Bourdillon, psöriazis ve eklem tutulumunda distal interfalangeal (DİF) eklemlerin etkilendiğini vurgulamıştır. Ancak uzun bir süre çoğu yazar psöriazis ve Romatoid Artrit (RA) in tesadüfen bir arada olduğunu düşünüp, PsA’nın ayrı bir klinik tablo olduğunu kabul etmemiştir.

İlk olarak 1964 de Wright’ın görüşlerini baz alarak Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) PsA’yı öteki romatizmal rahatsızlıklardan farklı bir klinik tablo şeklinde tanımlamıştır. PsA’nın RA’dan ayrı bir hastalık grubu olduğunu belirtmek için romatoid faktör (RF) negatifliği ve seronegatiflik kavramı vurgulanmıştır. İlerleyen yıllarda Moll ve Wright (1976) seronegatif spondiloartropati (SpA)’ler kavramına ağırlık vererek PsA’nın bu hastalık grupları içinde tanımlanmasının gerektiğini ifade etmişlerdir. Psöriazisin ve artritin sık görülen belirtiler olduğu, bu nedenle ikisinin de aynı hastalarda olmasının olağan bir durum olduğu kabul edilmiştir (Moll and Wright 1973, Erdem 2000).

2.1.2. Epidemiyoloji

PsA'da erkek/kadın oranı birbirine yakın olup oran ortalama 1/1,04'tür. Popülasyonun genelinde artrit prevalansı %2-3 iken, psöriazisli hastalarda prevalans %7-42 arasındadır. PsA'nın prevalansı ile ilgili kesin bilgi bulunmamakla birlikte, %0,04-1,4 arasında olduğu düşünülmektedir (Fitzgerald 2009). PsA'lı bireylerin yakın akrabalarının %5'inde PsA, %20'sinde ise psöriazis olduğu saptanmıştır (Henseler 1997, Kart-Köseoglu ve Yücel 2004).

Yapılan araştırmalarda PsA'lı hastaların %70'inde ciltteki bulguların artrit bulgularından daha önce meydana geldiği, %14-21 oranındaki bölümünde eklemdeki bulgularının ciltteki lezyonlarından daha önce gözlemlendiği, %11-15 oranında ise eklem bulguları ile ciltteki bulguların eşit zamanda görüldüğü bulunmuştur (Wright 1959). Psöriazisli hastalarda PsA gelişimi %5-20 değerleri arasında değişirken deri tutulumunun yoğun olduğu ve püstüler yapıdakilerde ise %30-50'ye çıkabilmektedir (BİLGİN 2008, Öğretmen ve ark 2014). PsA'da tırnak tutulumunun deri ve eklem tutulumunun şiddeti ile yakından ilişkisi vardır (Williamson et al 2004). Kırk yaşından daha erken başlayan PsA tipinde genelde ilk deri lezyonları görülür. Bu hastalarda aile hikayesi, SpA, periferik artrit ve human lökosit antijeni B27 (HLA-B27) birlikteliği fazladır. Kırk yaşından daha geç başlayan PsA tipinde ise çoğunlukla deri lezyonları ile birlikte ya da daha öncesinde artrit oluşur. Bu hastalarda aile öyküsü genelde yoktur (Nas 2018).

2.1.3. Patogenez

PsA'nın etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte sıklıkla biyomekanik stres, travma, obezite ve enfeksiyonlar etyolojide rol oynarken ana başlıklar ile ifade etmek gerekir ise genetik, çevresel ve hücrel faktörlerin bu hastalığa sebep olduğu söylenebilir (Fitzgerald 2009, Love et al 2012, Polachek et al 2018).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

HLA sınıf I genleri PsA oluşumunda genetik risk faktörleri içerisinde en ön sıradadır. Bu grupta HLA-B allelleri HLA-B27, B08, B38 ve B39 PsA ile ilişkili olduğu, HLA-C06 ise sadece psöriazis ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu yüzden HLA-B27 SpA

hastalıkları için en büyük genetik risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda, SpA alt gruplarında HLA-B27 sıklığının arttığı tespit edilmiştir.

Yapılan deneysel bir araştırmada, HLA-B27'nin fazla ekspresyonunun periferik artrit, spondilit, kolit, üveit, cilt lezyonu ve testis iltihabına neden olduğunu gösterilmiştir. Başka bir araştırmada, PsA'lı hastalarda HLA-B27 ile entezit arasında doğru orantılı ilişki olduğu tespit edilmiştir. HLA-B27 PsA gelişiminde büyük oranda etkili iken, psöriazis gelişiminde HLA-B27 ilişkisi bulunamamıştır (Nas 2018, Polachek et al 2018).

PsA ve psöriazis ailesel geçiş de gösteren genetik temelleri olan hastalıklardır (Chandran et al 2009). Yapılan çalışmalarda psöriazisin konkordans oranı monozigot ikiz kişilerde %65-72 ve dizigotik ikiz kişilerde %15-30 olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada monozigotik ikizlerdeki bu oranın %30'dan fazla olduğu saptanmıştır (Henseler 1997, Kart-Köseoglu ve Yücel 2004). Yapılan bir araştırmada, birinci derece akrabalar arasındaki PsA prevalansının genel populasyon prevalansından 49 kat yüksek olduğunu belirtmişlerdir (de Vlam et al 2014) .

Yapılan başka bir araştırmada ailede PsA'lı çocuk olduğunda kardeşteki risk, ebeveynlerde hastalık yoksa 0,10; annede de hastalık varsa 0,22; babada da hastalık varsa 0,31 olarak bulunmuştur (Rahman et al 1999).

2.1.3.2. Çevresel Faktörler

Genetik faktörlerin uygun olduğu durumlarda çevresel faktörler PsA gelişiminde etkili olurlar. Fiziksel travma PsA'da etkilidir. Hastaların %8-9'unda yakın geçmişte geçirilmiş bir fiziksel travmanın PsA başlangıcında etkili olduğu görülmektedir (Punzi et al 1998, Scarpa et al 1992). PsA tanılı hastaların çoğunda stresin hem psöriazis hem de eklem tutulumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Fakat bu henüz kanıtlanamamıştır (Bruce and Silman 2001).

PsA'lı bireylerin kanlarında viral replikasyon belirteçleri saptanmıştır. Bu durum virüslerin de PsA için risk oluşturabileceği ihtimalini düşündürmektedir (de Vlam et al 2014, Luxembourg et al 1987). İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) risk

oluşturduğu düşünölen virüslerden biri olup, psöriazis ve PsA'nın şiddetini arttırmaktadır (Arnett et al 1991, Morar et al 2010).

2.1.3.3. Hücresel Mekanizmalar

İnflamatuvar eklem hastalıklarında eklem yıkımına neden olan birincil mekanizma, sinoviyumun kronik iltihaplanmasıdır. İnflamatuvar eklem hastalıklarının patogeneğinde katkıda bulunan anjiyogene, aynı zamanda kronik inflamasyonun gelişiminde de önemli rol oynar (Turesson et al 2008). Artritlerin oluşma ve ilerlemesinde anjiyogene önemlidir, çünkü dokulara besin ve oksijen sağlamak ya da lökosit göçü için kan damarları gereklidir (Firestein 2006).

PsA'da, üst dermal kapiller lupun vertikal bölgelerinde oluşan anjiyogene nedeni ile çok yüksek düzeyde endotelial hücre proliferasyonu ve vasküler yatak genişlemesi beklenmektedir. Endotel hücreleri için fazla ölçüde mitojen olan vasküler endotel büyüme faktörünün (VEGF), bozulmaları takiben endotel hücrelerinde proliferasyona sebep olduğu ve psoriastide anjiyogenenin devam etmesinde faaliyet gösterdiği bulunmuştur. Anjiyogene ile kronik inflamasyon birbiri ile ilişkilidir ve bu inflamasyonun kontrolü anjiyogenenin kontrolü açısından önemlidir (Yazici ve Karabulut 2003).

Hipoksi PsA ve RA gibi inflamatuvar artritlerde kırık ve kemik yıkımına neden olan sinovyal dokuya lökosit göçünü arttıran anjiyogene için önemlidir. Hipoksi ile indüklenabilir faktör-1 (HIF-1)'in artan ekspresyonu inflamatuvar artritlerin patogeneğinde rol alan hipoksinin rolünü destekler (Ng et al 2010).

VEGF ve hem oksijenaz-1 (HO-1) vasküler homeostaz, hücre proliferasyonu, apoptoz ve inflamasyon gibi birçok fizyolojik ve patolojik süreçlerde etkilidirler. HO-1 kronik inflamasyon ile ilişkilidir (Kobayashi et al 2006, Wu et al 2020).

İmmün sistemin artmış aktivasyonu PsA'da kronik hastalık sürecinde etkilidir (Lories and de Vlam 2012). Çevresel bir etken genetik yatkınlığı olan kişilerde doğal immün yanıtın başlamasına neden olur.

Psöriastide keratinositlerin hasar alması, antibakteriyel peptitler tarafından aktifleştirilen deri plazmasitoid dendritik hücrelerinin interferon alfa (IFN- α) ile

derideki doğal bağışıklık hücrelerini aktive ederek ek proinflamatuvar sitokinlerin üretilmesine neden olur. IFN- α aynı zamanda ilave proinflamatuvar sitokinler üretmek için diğer doğal immün sistem hücrelerini de uyarır. Buna karşılık bu sitokinler, dermal miyeloid dendritik hücrelerini stimüle eder. Dendritik hücreler ise T hücre uyarımı ve T hücre proliferasyonunu için ilgili lenf nodlarına giderler. Ardından stimüle edilmiş T hücreler inflamatuvar mekanizmaların devamı ve güçlenmesi için cilde geri dönerler (de Vlam et al 2014).

PsA'da deri ve eklemlerde CD+4 ve CD+8 T hücrelerinden oluşan lenfositler infiltrasyon gözlemlenmektedir (Lowes et al 2008). CD+4 hücreleri cildin dermal papillasında ve eklemin alt stroma tabakasında görülürken CD+8 hücreleri, epidermiste ve iltihaplı enteziste etkilidir (Kruithof et al 2005, Lin et al 2011).

2.1.4. Tanı

PsA tanısı konulurken hekim tarafından dikkatli anamnez alınmalı, ayrıntılı fizik muayenesi yapılmalı ve PsA'ya benzeyen diğer romatolojik rahatsızlıklar ayırt edilmelidir (Lynde et al 2014, Singh et al 2013, Wright 1959). PsA tanısı, psöriazisli bir hastada inflamatuvar (artrit, entezit ve spondilit) klinik belirtilerin varlığına göre konur (Fitzgerald 2009).

PsA hastalığı için günümüzde en çok tercih edilen sınıflandırma ölçütü 'Psoriatic Artrit İçin Sınıflandırma Kriterleri' (CASPAR) Tablo 1'de gösterilmiştir (Taylor et al 2006). CASPAR kriterleri erken (semptom süresi 12 aydan az) ve geç PsA'lı hastalarda, hastaların %95'ten daha çoğunu tanımlayabilmektedir.

Yapılan araştırmalarda, CASPAR sınıflama ölçütlerinin duyarlılığı %91,4, spesifitesi %98,7 oranında bildirilmiş ayrıca erken PsA tanısı koyma duyarlılığı %99,1 oranında bulunmuştur. Sınıflama ölçütleri arasındaki karşılaştırmada CASPAR kriterlerinin duyarlılığının en yüksek çıktığı bildirilmiştir (Nas 2018, Taylor et al 2006). Ülkemizde yapılan tanı kriterlerinin karşılaştırıldığı bir araştırmada da CASPAR kriterlerinin diğer sınıflama kriterlerinden daha yüksek sensitiviteye sahip olduğu bulunmuştur (Nas ve ark 2017).

Tablo 1. Psoriatik artrit için (CASPAR) kriterleri (Taylor et al 2006)

PUAN		
Psoriasis Semptomu (a, b ve c' den yalnızca biri)	a-) Psoriasis mevcudiyeti	2
	b-) Psoriasis kişisel hikaye	1
	c-) Psoriasis aile hikayesi	1
Psoriatik Tırnak Distrofisi	Onikoliz, hiperkeratoz, çukurlaşma	1
Negatif Romatoid Faktör		1
Daktilit	Daktilit varlığı veya Daktilit öyküsü	1
Eklem Etrafında Yeni Kemik Oluşumu	Direkt grafide el/ayak eklem etrafında yeni kemik oluşumu varlığı (osteofit dışlanmalı)	1
CASPAR kriterlerine göre PsA tanısı koyulabilmesi için inflamatuvar eklem hastalığı (eklem, omurga, entezit) mevcut olmalı ve toplam puan ≥ 3 olmalı.		

2.1.5. Psoriatik Artritin Klinik Bulguları

PsA'nın ilk klinik sınıflaması Moll ve Wright tarafından 1973'te yapılmıştır (Gladman 2005). Moll ve Wright, PsA'lı bireyleri beş farklı klinik tabloda tanımlamıştır (Moll and Wright 1973).

Distal interfalangeal artrit: PsA'da DİF eklem tutulumu diğer inflamatuvar artritlere göre daha sık görüldüğü için bu tutulum ayırt edici bir özellik olarak kabul edilir (Bruce 2008). Yapılan bazı araştırmalarda, PsA'lı hastaların yaklaşık %54'ünde DİF eklem tutulumunun varlığı bildirilmiştir (Nas 2018).

Asimetrik oligoartiküler artrit: PsA'lı hastalarda prevalansı %11-70 arasında olup büyük eklemlerin yanı sıra el ve ayaklardaki küçük eklemleri de asimetrik olarak

tutar. PsA'nın en karakteristik tipidir. Daha çok erkeklere görülen formdur (Bruce 2008, Gladman 1997).

Simetrik poliartrit: Daha çok kadınlarda görülen RA ile karıştırılabilen ve PsA'nın en çok görünen formudur. DİF eklemler daha çok etkilenir, DİF ve proksimal interfalangeal (PIF) eklemlerde kemik ankilozuna eğilim söz konusudur (Gladman et al 1992, Veale et al 1994).

Spondiloartrit: Hastalığın daha geç evrelerinde başlar ve özellikle erkek ve yaşlı hastalarda görünür. Prevalansı %20-40'tır. Hastalardaki omurga tutulumunda daha çok servikal bölge göze çarpmaktadır. Sakroiliak tutulum simetrik veya asimetrik görülebilir.

Artritis mutilans: Prevalansı %5'ten az olan özellikle kadınlarda ve daha ileri evrelerde görünen formudur. Daha çok el parmaklarında görünse de ayak parmaklarında da görülebilmektedir. Genelde sakroileit ile birlikte gözlemlenir (Nas 2018).

2.1.6. Psöriatik Artritin Diğer Klinik Bulguları

2.1.6.1. Romatolojik Bulgular

PsA tanısında daktilit (el ve ayak parmaklarının şişmesi) ve entezit (ligament ve tendonların yapıştığı bölgenin iltihaplanması) erken belirtilerdendir. Bu bulgular olduğunda hastalık daha şiddetli ve daha uzun süreli olabilir (Brockbank et al 2005, McGonagle et al 2012).

Daktilit: PsA'lı hastaların hemen hemen %32-48'inde bulunur ve genelde el parmak ve/veya ayak parmaklarının asimetrik tutulumunu kapsar. Etkilenen parmaklar sosise benzer görünümde olurlar (Liu et al 2014, Mease et al 2017).

Entezit: Tendon ve ligamentlerin kemiğe yapışma bölgelerindeki inflamasyonlardır. PsA'lı bireylerin %25-33'ünde mevcut olup, hastalığın patogenezinde önemli bir yere sahiptir. Daha çok plantar fasilit ve aşıl tendonunda görülür (Bruce 2008, Nas 2018).

Periferik ödem: Hastalığın herhangi bir evresinde daha çok alt ekstremitelerde ve özellikle ekstremitelerin distalinde görülür. Ödemle birlikte erozyonlar görülür (Cantini et al 2001, Nas 2018).

2.1.6.2. Dermatolojik Bulgular

Deri bulguları: PsA'lı hastaların çoğunda hafif veya orta şiddette deri hastalığı gözlenir. PsA'lı hastaların %30 ila %40 kadarında psoriatik bulgularının arttığı evrelerde PsA'lı hastalarda alevlenmeler gözlemlenebilmektedir (Bruce 2008, Stern 1985).

Tırnak bulguları: PsA ile tırnak tutulumu arasında deri tutulumuna göre daha yakın bir ilişki vardır. PsA'lı hastaların yaklaşık %60-80'inde tırnak tutulumu mevcuttur (Bruce 2008, Kart-Köseoğlu ve Yücel 2004).

2.1.6.3. Laboratuvar Bulguları

PsA'ya özel mevcut laboratuvar analizi henüz bulunmamaktadır. Birçok araştırma, hastalığın aktif evrelerinde akut evre değerlerinin yüksek olabileceğini göstermektedir. Genelde hipoalbuminemi, anemi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri hastalığın prognozu ile ilişkilendirilir (Bruce 2008).

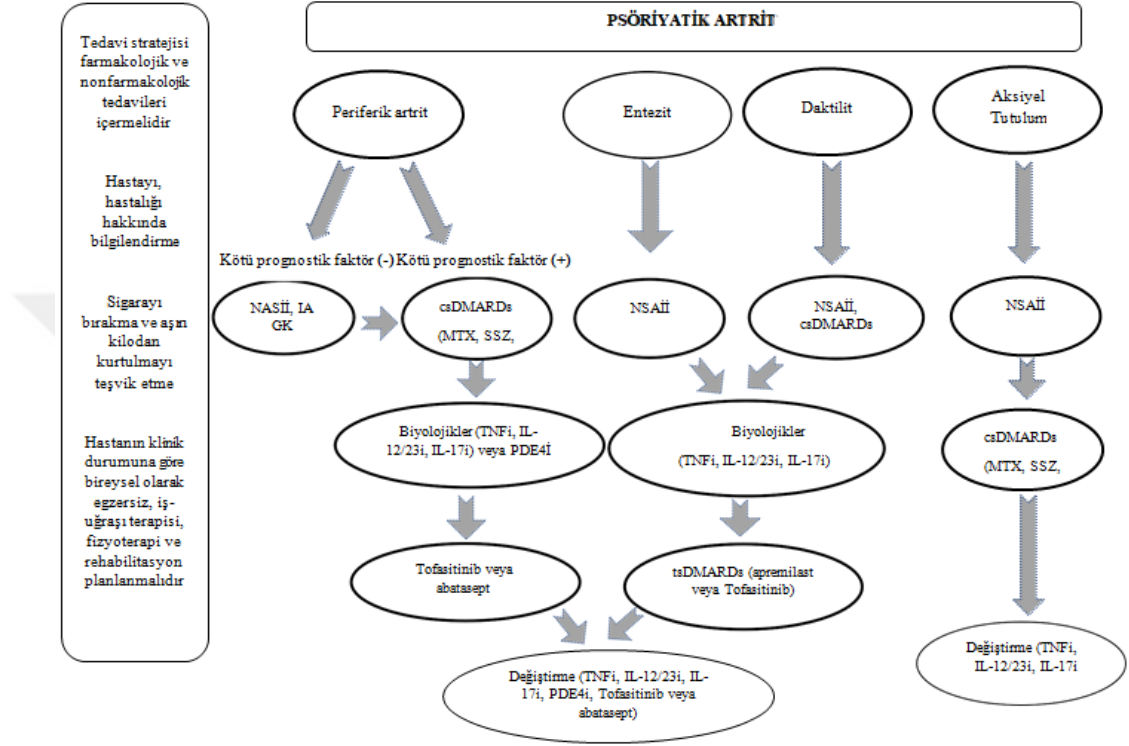
PsA'da RF pozitifliği ortalama %5-10 seviyelerinde, Anti-CCP pozitifliği ise %6-10 seviyelerindedir. Hastaların ortalama %56'sının kanında düşük düzeylerde immün kompleks saptanabilir (Gladman et al 1987, Mulherin et al 1993). Hastaların yaklaşık 2/3'ünün serum düzeylerinde immünglobulin (Ig) özellikle Ig-A ile Ig-G düzeylerinde yükseliş görülmektedir (Şahin ve Nas 2014).

2.1.7. Tedavi

PsA'da tedavi, eklemleri ve cildi hedef almalıdır. Daktilit ile entezit dahil bütün aksiyel ve periferik bulguları iyileştirmeyi hedefleyen bir tedavi planlanmalıdır. Eklem hasarını, radyolojik ilerlemeyi ve fonksiyonel kaybı önlemek amaçlanmalıdır (Mease and Goffe 2005). PsA'nın başlangıç ilaç tedavisinde öncelikle nonsteroidal

antiinflatuar ilaç (NSAİİ), glukokortikoid ve konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (csDMARD) tercih edilir (Gossec et al 2016).

Şekil 1’de Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TRASD)’nin Psoriatik Artrit Tedavi Algoritması görülmektedir (Nas ve ark 2018).



TNFi: Tümör nekrozis faktör inhibitörleri, csDMARD: Konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar, tsDMARD: Hedefe yönelik sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar, PDE4i: Fosfodiesteraz 4 inhibitörü, DMARD: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar, NSAİİ: Nonsteroidal antiinflatuar ilaç, MTX: Metotreksat, SSZ: Sulfasalazin, LEF: Leflunomid, IL: İnterlökin, IA GK: İntraartiküler glukokortikoidler

Şekil 1. Psoriatik Artrit Tedavi Algoritması (Nas ve ark 2018).

2.2. KAN DAMARI OLUŞUMU

Kan damarlarının oluşumu özellikle doku hipoksisine yanıt olarak; yara iyileşmesi, iskemi sonrası doku restorasyonu gibi fizyolojik süreçler ile RA, sistemik lupus eritematozus, psöriazis, proliferatif retinopati ve kanser gibi bazı patolojik durumlarda meydana gelir (Couffinhal et al 1997, Folkman et al 1991).

Vasküler sistem, vaskülogenez ve anjiyogenez adında iki süreç ile gelişir. Embriyogenez sürecinde, embriyonik mezenkimal hücrelerin (endotel öncü hücreler

veya anjiyoblastlar) endotelial hücelere farklılaşması, kan damarlarında vaskülogenez olarak adlandırılan sürece neden olur (Risau 1997). Bir diğey yandan, yetişkin bireylerde anjiyogenez olarak isimlendirilen bir süreç ile önceden var olan damarlardan filizlenme ile yeni kan damarları oluşur. Filizlenme ile oluşan anjiyogenez, damardaki endotelial hücelerin çevresindeki bazal membranın enzimlerle parçalanması, anjiyogenik uyarılar neticesinde endotelial hücelerin yakın stromaya taşınımı ve çoğalmasını içerir. Endotelial hücelerin farklılaşması, olgunlaşması, lümen oluşumu, perisit göçü ve tüplerdeki kıvrımların birleşmesi ile yeni damarlarının oluşumu tamamlanır (Redmer et al 2001, Risau 1997).

2.2.1. Anjiyogenezin Moleküler Mekanizmaları

Anjiyogenezi başlatan ve sürdüren sinyaller oldukça karmaşıktır. Anjiyogenezin en temel uyarıcısı hipoksidir (Park et al 2010). Hipoksi HIF'in uyarılmasına neden olur. HIF'in artması en güçlü anjiyogenik faktör olan VEGF ve VEGF reseptörleri dahil birçok anjiyogenik faktörün ekspresyonu artırır. Bu da damarlarda farklılaşmaya yol açarak anjiyogenezi meydana getirir (Apte et al 2019, Fink et al 2007).

Proanjiyogenik sitokinler ve büyüme faktörleri; VEGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF), anjiyopoietinler, dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β), trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF'ler), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), epidermal büyüme faktörü (EGF), interlökin-8 (IL-8) inflamatuvar hücrelerce sentezlenen anjiyogenik faktörlerdir. Bu faktörler, endotelial hücelerin üzerinde bulunan reseptörlere bağlanarak proliferasyonu ve / veya göçü uyarmak için doğrudan hareket ederken, bazıları da stroma ya da inflamatuvar hüceleri etkileyerek anjiyogenezi uyarırlar (Rundhaug 2005).

Hücre dışı matriks ve taban zarı bileşenleri, endotelial hüceler üzerinde bulunan integrinlere bağlanıp anjiyogenik ve anjiyogenezi engelleyen sinyallerin iletilmesinde rol oynar. Örnek olarak, fibriler tip IV kollajen, anjiyogenezi indükleyen endotel hüceleri üzerindeki integrin $\alpha 1-\beta 1$ ile $\alpha 2-\beta 1$ 'e bağlanıp endotel hücelerinin proliferasyonunu ve göçünü uyarırken, bozulmuş tip V kollajen, $\alpha v\beta 3$ integrinlerine bağlanarak endotel hücre proliferasyonunu ile göçünü baskılar. Bunlara ek olarak, birden çok antianjiyogenik endojen vardır (Kalluri 2003).

Kollajen, endostatin, tumstatin, arrestin ve kanstatinin biyoaktif bölünmüş formları, endotel hücrelerin yüzeyindeki integrinlerine bağlanıp proliferasyonu ve göçü baskılar (Kerbel and Folkman 2002).

Anjiyogenezin normal fizyolojik sürecinde, anjiyogenik faktör sinyalleme, Matriks Metaloproteinazlar (MMP) sinyalleme / aktivasyonu, antianjiyogenik faktörler ile MMP inhibitörler arasında kontrol edilen denge mevcuttur. Patolojik anjiyogeneizde bu denge bozulur (Bamberger and Perrett 2002). Anjiyogenezi indükleyen ve inhibe eden faktörler Tablo 2’de görülmektedir (Haroon et al 1999).

Tablo 2. Anjiyogenik ve antianjiyogenik faktörler (Haroon et al 1999)

Anjiyogenik Faktörler	Antianjiyogenik Faktörler
Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)	VEGF inhibitörü
Epidermal büyüme faktörü (EGF)	Anjiostatin
Plasental büyüme faktörü (PGF)	Prolaktin
Fibroblast büyüme faktörü (FGF)	Endostatin
Transforme edici büyüme faktör- α (TGF- α)	Trombospondin
Transforme edici büyüme faktör- β (TGF- β)	Vazostatin
Hepatosit büyüme faktörü (HGF)	Trombosit faktörü-4 fragmanı
Tümör nekroz faktör- α (TNF- α)	Restin
Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)	Proliferinle ilişkili protein
Anjiyopoetin-1	İnterferon- α , interferon- β
İnterlökin-8 (IL- 8)	Fibronektin
Anjiogenin	Heperinaz
Proliferin	İnterferon ile indüklenebilir protein- 10

RA, psoriasis, benign ve malign over tümörleri gibi hastalıklar, yeni kan damarların oluşumuyla giden proliferatif süreçlerdir ve olup kontrolsüz anjiyogeneiz ile karakterizedir (Rundhaug 2005). Anjiyogeneiz, birçok farklı türde hastalık süreçlerinin patofizyolojisinde çok önemli bir rol aldığından dolayı, yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesi süreci için bazı girişimlerde bulunulmuştur (Ferrara and Alitalo 1999). Örnek vermek gerekirse, anjiyogenezin inhibisyonu, RA’da

inflamatuvar hücrelerin ve çözünür mediatörlerin infiltrasyonunu azaltmak ve tümör büyümesinin kısıtlanması aşamasında tercih edilmiştir (Peacock et al 1995).

2.3. VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF)

Son yıllarda, birçok farklı sinyal moleküllerinin anjiyogeneze önemli rol oynadıkları tespit edilmiştir (Hanahan and Folkman 1996). Bunlar arasında yer alan vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEGF'ler) ve VEGF reseptörleri (VEGFR'ler), hem vaskülogenez ve anjiyogenezi düzenleyen en önemli biyobelirteçlerdir. VEGF ve VEGFR'nin sadece fizyolojik değil, aynı zamanda inflamasyon ve kanser gibi patolojik anjiyogeneze de önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Ferrara and Kerbel 2005).

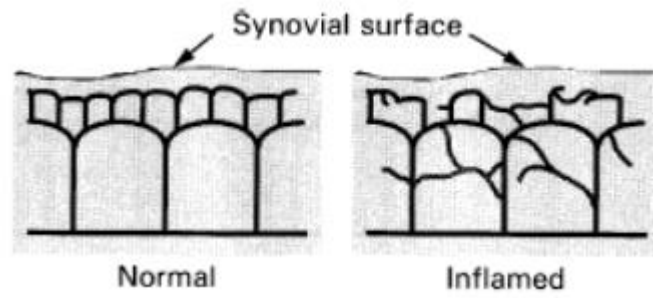
Literatürde vasküler geçirgenlik faktörü (VPF) olarak da bilinen VEGF ilk olarak endotel hücrelerine has bir mitojen olarak tanımlanmıştır (Ferrara et al 1992). VEGF; makrofajlar, trombositler ve tümör hücreleri dahil çeşitli hücreler tarafından üretilir (Iijima et al 1993). VEGF'nin faaliyetleri yalnızca vasküler sistem ile sınırlı değildir (Itakura et al 2000). VEGF; kemik oluşumu, hematopoez, yara iyileşmesi gibi diğer fizyolojik işlevlerde rol oynar (Reichardt and Tomaselli 1991).

VEGF, VEGF-A,-B,-C,-D,-E,-F ile plasental büyüme faktörü (PLGF) dahil 7 üye içermesine rağmen, VEGFR'nin gen ailesinin omurgalı türlerine dayalı olarak VEGFR-1,-2,-3 adında üç üyesi vardır (Shibuya and Claesson-Welsh 2006). VEGF-A ve reseptörleri VEGFR-1 ve VEGFR-2, tüm fizyolojik ve patolojik anjiyogeneze çok önemli görevler alır. VEGF-C / D ve reseptörleri VEGFR-3 erken embriyogeneze anjiyogenezi düzenleyebilir ancak çoğunlukla lenfanjiyogeninin kritik düzenleyicileri olarak işlev görür (Alitalo and Carmeliet 2002).

Yetişkin endotel hücrelerin hepsinde VEGFR1 ve VEGFR2 bulunur (Podar and Anderson 2005). VEGFA, VEGFR1 ve VEGFR2 adındaki iki reseptörünü aktive ederek anjiyogenezi ile vasküler geçirgenliği düzenler. Bir diğer taraftan, VEGFC / D ve bunların reseptörü VEGFR3 lenfanjiyogenezi düzenlemede görev almaktadır. VEGF-VEGFR sistemi, kanser hastalıklarında anti-anjiyojenik tedavi ve ek olarak nöronal dejenerasyon ile iskemik hastalıkların tedavisinde pro-anjiyojenik tedavi için umut veren tedavi yöntemlerindendir (Kiba et al 2003).

VEGFA, VEGFB ve PLGF, VEGFR1'e bağlanıp, ligand ilişkili sinyalleri aktive ederek damarların gelişimini düzenlerler. VEGFA ile PLGF, iltihaplı anjiogenezi kontrol eder. VEGFR2'nin bağlayıcısı VEGFA'dır. Bu etkileşme anjiogenezdaki, endotel hücre göçü, çoğalması, tomurcuklanması ile tüp formasyonu oluşumunda rol oynar. VEGFC ve VEGFD, VEGFR3'e bağlanarak lenf anjiogeneze katılırlar. (Breen 2007).

Hipoksi, inflamatuvar proteinler, reaktif oksijen radikalleri ve hormonlar VEGF salınımını sağlarlar. VEGF, PLGF, VEGFR1 ve VGFR2 arasındaki uyum bozulduğunda kontrolsüz iltihaplı anjiogenezi meydana gelir. Bu durum da psöriazis, RA ve tümör gelişimi gibi bir çok patolojilere neden olabilir. Bu durumlarda kapillerin yapısı anormal ve zayıftır (Breen 2007).



Şekil 2. Kalıcı sinovitte vasküler morfolojideki değişim (Walsh 1999).

Pasif halde bulunan endotel hücreleri inflamasyon durumunda ve tümör hücreleri tarafından üretilen VEGF, VEGF-C ile anjiyogenik bir sinyal aldıkları esnada, matriks metalloproteinaz düzeyini artırırlar. Ayrıca perisitler, matriks metalloproteinazlar tarafından kontrol edilen proteolitik degradasyon ile mevcut olan membran düzeninden ayrılır. Böylece, olgun damarlar stabilize hallerini yitirir ve endotel hücreler göç etme yeteneğine sahip olur (Zilla and Greisler 1999).

2.4. HİPOKSİ İLE İNDÜKLENEBİLİR FAKTÖR (HIF) VE ANJİYOGENEZİN HIF ARACILI MODÜLASYONU

Hücreler hipoksik koşullarda varlıklarını devam ettirebilmek için anjiyogenez, demir metabolizması, glikoz metabolizması, hücre proliferasyon ve sağ kalımı düzenleyen bir gen serisinin transkripsiyonuna ihtiyaç duyar. Hücreler aracılığıyla hipoksik şartlarda sentezlenen “hipoksi ile indüklenbilir faktör (HIF)”, hedef genlerin aktifleştirici bölgesinde bulunan ve ayrıca hipoksi cevap elementi (HRE) şeklinde açıklanmış 5'-(A/G)CGTG3' dizisi ile ilişkilendirerek belirtilmelerine yardımcı olmaktadır (Carmeliet et al 1998).

Şimdiye dek tanımlanan; HIF 1, HIF 2 ve HIF3 şeklinde 3 çeşit HIF proteini mevcuttur. Bu proteinlerin üçü de dimerik yapıda olup ökaryotik transkripsiyon faktörleridir. Proteinlerin α alt kümeleri birbirlerinden değişkenlik göstermesine rağmen, β alt kümeleri birbirleriyle aynı yapıdadırlar. Buna ek olarak, dokulardaki hipoksiye karşılık ilk yirmi dört saatten daha az bir zaman kapsamında oluşan hızlı yanıt HIF-1 α 'nın koordine etmesiyle gerçekleşmektedir (Laderoute et al 2006).

Sistemik hipoksiye verilen klasik fizyolojik tepki, eritrosit üretimindeki artış olmaktadır. HIF, oksijen duyarlılığı mekanizması ve hipoksik hücre metabolizmasını düzenlemede rol oynarlar (Patlar and Harris 2006). Hipoksi'ye yanıtta, HIF'ler sinyal iletiminde rol alırlar. HIF'lerin aktifleştirilmesi, proanjiogenik faktörlerin upregülasyonuna sebep olur. Sonuç olarak yeni damarların oluşması ile oksijen ve besinler sağlanmış olur (Podar and Anderson 2005). HIF proteininin etki ettiği mekanizmalar, birçok farklı gen transkripsiyonunun düzenlenmesi, vaskülarizasyon, hücrelerde farklılaşma, otokrin büyüme faktörü üretimi, çoğalma, yayılma, metabolik tekrardan programlama ve kontrolsüz büyüme gibi fizyolojik ve patolojik süreçlerle açıklanabilir (Konac et al 2007). Yaşam içerisinde birçok organizma, hipoksik şartlara adapte olabilmek adına değişik mekanizmalar geliştirmiştir. Bunun sonucunda, değişim gösteren oksijen düzeyleri bazı homeostazı düzenleyen genlerin seviyelerinin aktivasyonuna ya da bastırılmasına sebep olabilir. Böylece, değişen çevre şartlarına uygun olarak hücrelerin ve dokuların yaşamını sürdürmesi sağlanmış olur. Hipoksik koşullarda aktive olan HIF-1 dokuların büyümesi ve vaskülarizasyonunu kontrol edebilmek için farklı transkripsiyon etmenleri ve

enzimlerle etkileşim içindedir (Apaydin ve ark 2008). Birden çok genin düzenlenmesinde HIF-1 rol oynar (Semenza 1999).

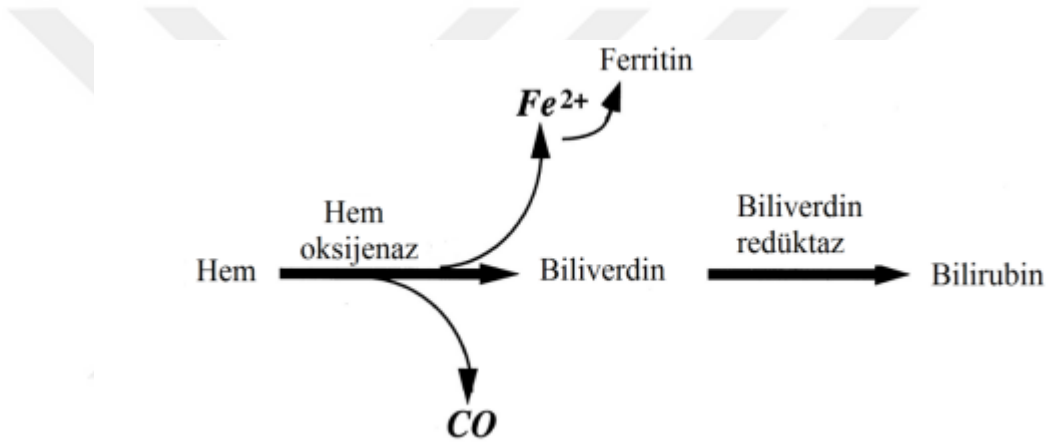
HIF embriyonik büyüme esnasında ve egzersiz yapan kaslarda fizyolojik bir durum olarak da meydana gelebilir ancak solid tümör oluşumu, miyokard enfarktüsü ve inflamasyon gibi süreçlerde de rolü vardır. Oksijene bağlı şekilde regüle olan HIF-1, insandaki bütün genlerin dolaylı ya da direkt ana düzenleyicisidir. Oksijen oranları bütün hücre çeşitlerinde sunulan heterodimer yapıda olan HIF-1 transkripsiyon etmeni proteinin α alt kümesinin stabilizasyonunu, hücre içindeki lokalizasyonu ile transkripsiyonunu etkiler. Ancak, β alt birimi yapı bakımından ifade edilebilir ve oksijen oranlarından etkilenmezler. Hidroksilasyon, asetilasyon, fosforilasyon ve parçalanma gibi oldukça fazla süreç ile stabilizasyonu sağlanan alfa alt ünitesi, inflamasyon üzerindeki etkileri sebebi ile hipoksideki gerçek belirteç misyonunu üstlenmektedir (Schmid et al 2004).

Anjiyogenez, hipoksik şartlar altında indüklendiğinde HIF-1 tarafından düzenlenir. HIF anjiyogenezin, vasküler geçirgenlik artışı, endotelyal migrasyon ve proliferasyon, tüp formasyon ve hücre hücre kontağı gibi birçok aşamasını anjiyogenetik faktörler aracılığı ile düzenler. HIF-1 ekspresyonu VEGF indüksiyonu neticesinde hipoksiye dayalı anjiyogenez ile bağlantılıdır ve bu basamakların çoğunda VEGF temel anjiyogenezin modüle edici molekülüdür (Güzel ve ark 2016, Hirota and Semenza 2006). Dolayısıyla, HIF-1 α ile etkileşim içinde olarak bloke edilen proteinler, patolojik anjiyogenez ile giden süreçlerde bir ana hedef olabilir (Choi et al 2003). HIF-1 aynı zamanda inflamasyonun ekspresyonundan da sorumludur (Hu et al 2013).

2.5. HEM OKSİJENAZ (HO-1) MOLEKÜLLERİ

Hem oksijenaz-1 (HO-1), VEGF ile birlikte vasküler homeostaz, inflamasyon, hücrelerin çoğalması ve ölümü gibi çeşitli patolojik ve fizyolojik olaylarda yer alan ve ekspresyonu HIF-1 α tarafından düzenlenen moleküldür (Jiang et al 2020, Wu et al 2020). HO-1/CO yolağı HIF-1 aracılı VEGF sentezini pozitif olarak modüle ederek anjiyogenezi tetikler (Kweider et al 2011).

İlk defa 1964 yılında Hem'in biliverdine dönüştüğü fark edilmesinden sonraki yıllarda, Tentunen vd. (1968) tarafından bu dönüşüme neden olan proteinin hem oksijenaz (HO) olduğu saptandı. 1980 yılına gelindiğinde ise HO'nun indüklenebilir bir formunun "heat shock protein 32" ile aynı olduğu bulundu ve HO-1 şeklinde isimlendirildi. Bu bulgudan yola çıkarak HO'nun bir stres proteini olduğu düşünüldü (Morse and Choi 2002). Oksidatif stres tarafından indüklenen bir mikrozomal protein olan HO, Hem'in karbonmonoksit, biliverdin ve serbest demire katabolize edilmesinde bir aracıdır. Reaksiyon sonucu oluşan biliverdin ise, biliverdin redüktaz enzimi ile bilirubine dönüşür (Mancuso and Barone 2009, Morse and Choi 2002).

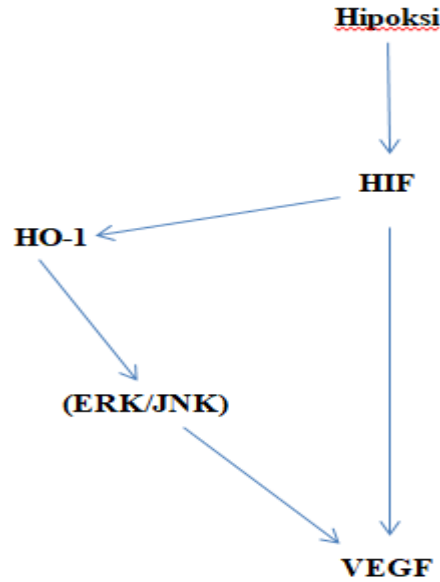


Şekil 3. Hem Oksijenazın Enzimatik Reaksiyonu (Morse and Choi 2002).

Açığa çıkarılan serbest demirden dolayı, hücre içi demir konsantrasyonu düşürülerek apoptozis ile oksidasyon baskılanır. Karbonmonoksit ve bilirubinin de apoptozisi engelleyici özelliklerinin olduğu tahmin edilmektedir. Bu katabolizma ürünleri içerisinde HO-1'in antiinflamatuvar ve hücre koruyucu etkilerinden ilk başta sorumlusu olduğu tahmin edilen karbonmonoksitin mühimmiyeti gün geçtikçe artmaktadır. (Morse and Choi 2002).

HO-1, Hem molekülünün yıkım sürecinde görevli, aktif mikrozomal bir enzimdir (Zhuang et al 2005). HO-1 vasküler dokuyu korur. HO-1 oksidatif hasara karşı temel savunma sistemlerinden bir tanesini meydana getirir ve HO-1 faaliyetinin yükselmesi

diyabette henüz bilinmeyen mekanizmalarla endotel fonksiyon bozukluğu ve apoptozu azaltır (Tuzcu ve ark 2011). HO-1'in ateroskleroz, preeklampsi gibi hastalıklarda olumlu etkileri tanımlanmıştır (Morse and Choi 2002). Bunlara ek olarak ödem, lökosit yapışması ve başka inflamatuvar sitokin üretimini azaltıcı etkileri de bulunmaktadır (Sahin ve ark 2017). Hem oksijenaz ailesinden olan HO-1'in biyolojik fonksiyonu hücrel homeostazisin sürdürülmesi için oksidatif strese karşı adaptif ve savunucu bir rol üstlenmektedir (Poss and Tonegawa 1997). HO-1 reaksiyon ürünü CO, HIF-1 α 'nın aracılığıyla VEGF ekspresyonunu destekler (Choi et al 2010). VEGF direkt olarak hipoksi ile uyarılan HIF-1 molekülü tarafından indüklendiği gibi HIF-1 tarafından aktive olan HO-1 molekülü tarafından ERK/JNK yolu üzerinden de indüklenir (Dulak et al 2008).



Şekil 4. HO-1'e bağımlı ve bağımsız VEGF regülasyonu (Dulak et al 2008).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi/Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü Romatoloji polikliniğine aktif hastalık ile başvuran ve belirlenen kriterlere uygun PsA hastaları hasta grubu olarak belirlendi. Hasta sayısı literatürdeki çalışmalar göz önünde tutularak güç analizi ile (G-power programı, versiyon 3.1.9.7) ile hesaplandı. Toplam gönüllü sayısının belirlenmesinde istatistiksel olarak, %95 güven aralığında deneysel ve kontrol sağ kalım eğrilerinin olasılık (güç) 0,80'e eşit olduğunda boş (null) hipotezi reddetmek için 64 kontrol ve 64 hasta olmak üzere toplam 128 gönüllü birey çalışmaya alındı. Null hipotezin bu testle ilgili Tip I hata olasılığı 0,05'tir.

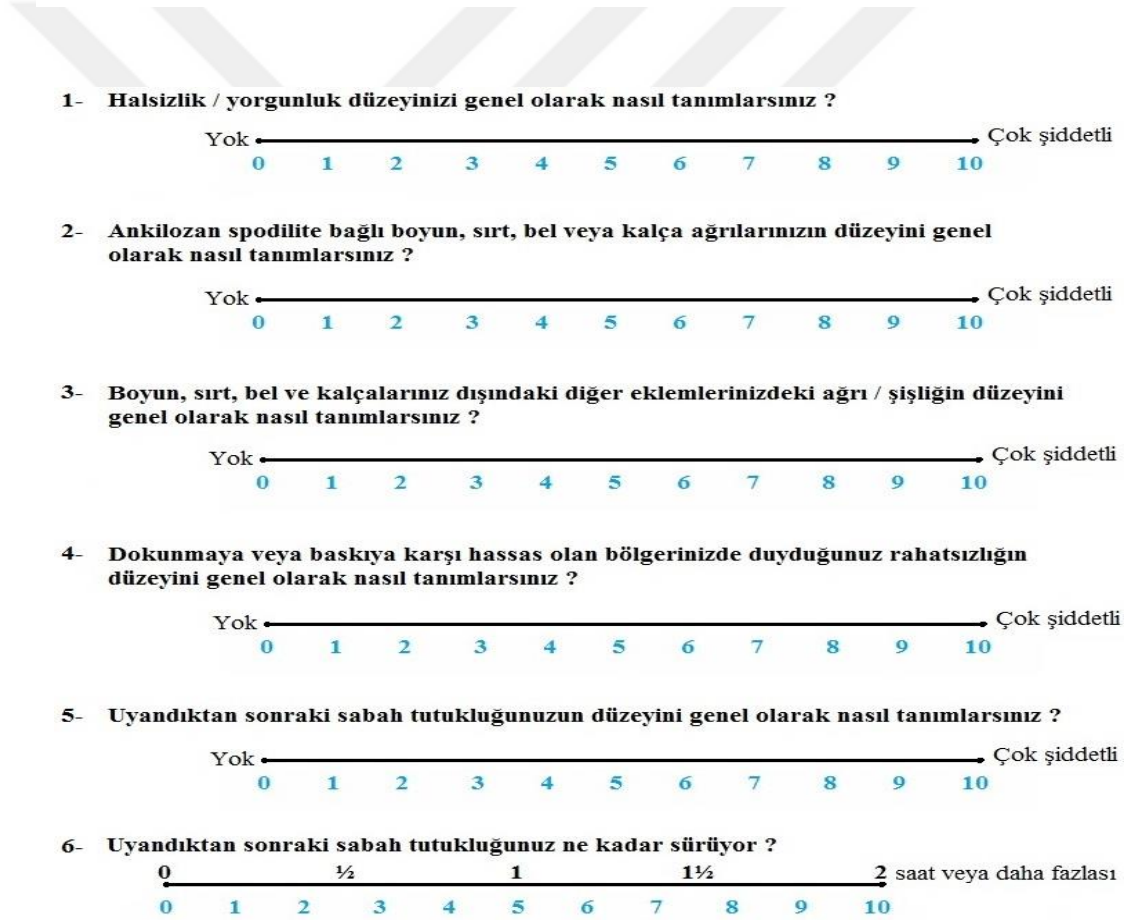
43'ü kadın 21'i erkek toplam 64 kişiden oluşan hasta grubunda Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) değerinin ≥ 4 olması ve/veya Hastalık Aktivite Skoru'nun (DAS-28) $\geq 2,6$ olması aktif hastalık olarak kabul edildi (Acosta Felquer et al 2014, Coates et al 2016). Muayene bulguları ve hastalıkla ilişkili indeksler Romatolog hekim tarafından değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, hastalıkla ilişkili muayene ve laboratuvar parametreleri kaydedildi. Ayrıca bilinen kronik, romatolojik hiçbir hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet yönünden hasta grubuyla benzer özelliklere sahip 43'ü kadın 21'i erkek toplam 64 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Gebeler, emzirenler, aktif enfeksiyonu olanlar, PsA dışında başka bir romatolojik hastalığı olanlar, demir tedavi almış olanlar, son 3 ayda kan ve kan ürünleri tedavisi almış olanlar, psikolojik ve kronik nörolojik hastalık, kronik kalp, böbrek ve karaciğer hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından alınan 10.03.2021 tarihli ve 64 sayılı etik kurul onayı EK-1 de sunulmuştur.

3.2. BATH ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALIK AKTİVİTE İNDEKSİ (BASDAI)

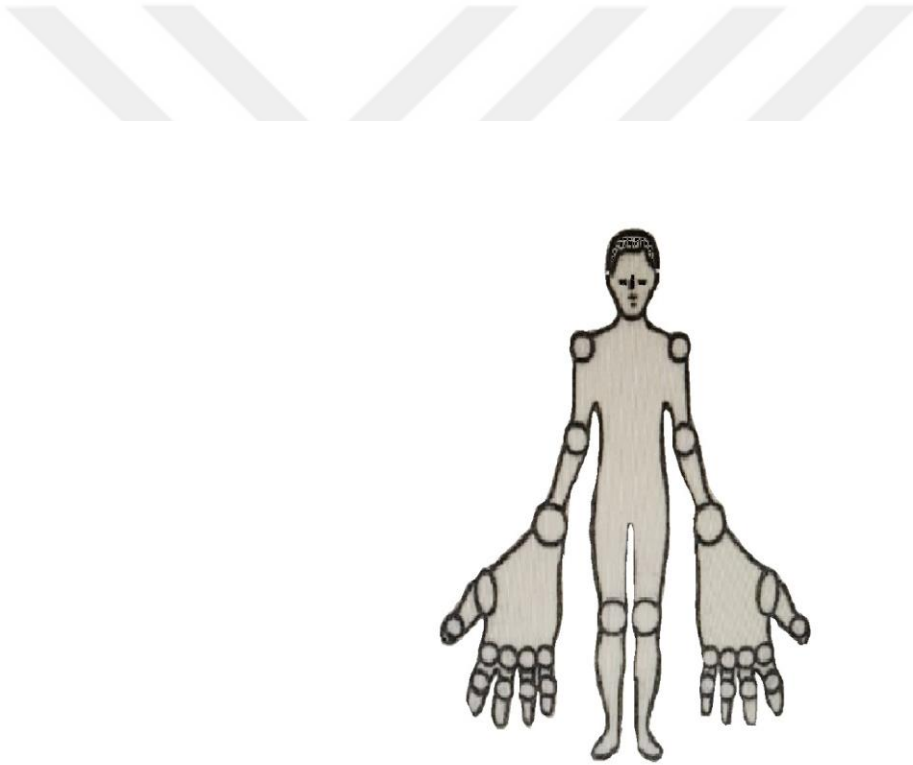
PsA hastalarının hastalık aktivitesini değerlendirmede BASDAI indeksi kullanılmaktadır (Fernández-Sueiro et al 2009, Yurdakul ve ark 2014). Bu indekste yorgunluğun, spinal ve periferik eklem ağrısının, dokunma ile basınca karşı duyarlılığın ve sabah tutukluğunun süresi ve şiddetinin sorgulandığı 6 bölüm vardır. Hastalar her bir soruya bir önceki hafta genel durumlarını düşünerek 10 birimlik VAS ölçümü üzerinden puan verdi. Skor hesaplaması için 5. ve 6. soruların puanlarının toplamının ortalaması ile ilk 4 sorunun puanları toplanarak ve 5'e bölündü (Garrett et al 1994).



Şekil 5. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) (Garrett et al 1994).

3.3. HASTALIK AKTİVİTE İNDEKSİ-28 (DAS-28)

Hastalığın şiddeti Hastalık Aktivitesi İndeksi-28 (DAS-28) ile belirlenir. DAS-28 bilateral diz, omuz, dirsek, el bileği ve parmak eklemleri toplam 28 periferik eklemin hassasiyet ve şişlik açısından değerlendirildiği bir ölçektir. 28 eklemden hassas eklemlerin sayısı (HES), şiş eklemlerin sayısı (ŞES), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve VAS skoru göz önünde bulundurularak hesaplanır (Fransen and van Riel 2009). PsA'lı hastaların hastalık aktivitesinin değerlendirmesinde DAS-28'in önemli bir araç olduğu gösterilmiştir (Yurdakul ve ark 2014). PsA'lı hastalarla yapılan birçok çalışmada DAS-28 kullanılmıştır (Coates et al 2013).



Şekil 6. DAS-28 de değerlendirilen eklemler (Coates et al 2013).

3.4. VİZÜEL ANALOG SKALASI (VAS)

Vizüel analog skala (VAS) hastaların ağrılarına puan verdiği, bir ucunda “ağrı yok=0” ve diğer ucunda “çok şiddetli ağrı=10” ve ara değerlerin olduğu 10 birimlik yatay bir skaladır. Hastadan ağrısı için 0-10 arasında bir değer vermesi istendi. Hastanın vereceği değer indekslerin hesaplanmasında kullanıldı (Aletaha et al 2010).



Şekil 7. Görsel Analog Ölçeği (VAS) (Aletaha et al 2010).

3.5. BİYOLOJİK ÖRNEKLEMLERİN TOPLANMASI

Çalışmayı kabul eden bireylerden 3 cc venöz kan örneği antikoagülansız tüpe alınıp, koagülasyon işlemi tamamlanması için oda sıcaklığında 2 saat bekletildi. Daha sonra 4 °C’de 1000 g devirde 15 dakika santrifüj edilerek ayrılan serum kısmı eppendorf tüplerine konulup -80° C de depolandı.

3.6. KULLANILAN GEREÇLER VE KİMYASALLAR

- Soğutmalı mikrosantrifüj (Thermo Scientific, ABD)
- 1.5 ml hacimli eppendorf tüpler
- Eppendorf Tüp Sporu
- Tek kullanımlık laboratuvar eldiveni
- -80 C derin dondurucu (Haier, Çin)
- Mikroplaka okuyucu (ELX50 Reader, BioTek, Instruments, Winooski, VT, ABD)
- Microplaka yıkayıcı (ELX-800 Washer, BioTek, Instruments, ABD)
- 0,1-2 µl, 2-20 µl, 20-100 µl, 200-1000 µl ayarlanabilir otomatik pipetler (Ecopipette, Türkiye)
- Steril tek kullanımlık pipet uçları
- 37 ° C $\pm$ 0,5 ° C inkübatör cihazı (Memmert, Almanya)

- Deiyonize su
- Human Vascular Endothelial Cell Growth Factor ELISA Kiti (Katalog No: E0080 Hu, BT Lab, Çin)

Kit içeriği:

- ✓ Kit Standart Solüsyonu
- ✓ Standart seyreltici solüsyon
- ✓ Streptavidin-HRP solüsyonu
- ✓ Stop solüsyonu
- ✓ Substrat A solüsyonu
- ✓ Substrat B solüsyonu
- ✓ Yıkama tamponu konsantresi
- ✓ Biotinlenmiş insan VEGF antikoru

- Human Hypoxia-inducible Factor 1 Alpha ELISA Kiti (Katalog No: E0422 Hu, BT Lab, Çin)

Kit içeriği:

- ✓ Kit Standart Solüsyonu
- ✓ Standart seyreltici solüsyon
- ✓ Streptavidin-HRP solüsyonu
- ✓ Stop solüsyonu
- ✓ Substrat A solüsyonu
- ✓ Substrat B solüsyonu
- ✓ Yıkama tamponu konsantresi
- ✓ Biotinlenmiş insan HIF-1 antikoru

- Human Heme Oxygenase 1 ELISA Kiti (Katalog No: E0932 Hu, BT Lab, Çin)

Kit içeriği;

- ✓ Kit Standart Solüsyonu
- ✓ Standart seyreltici solüsyon
- ✓ Streptavidin-HRP solüsyonu
- ✓ Stop solüsyonu
- ✓ Substrat A solüsyonu
- ✓ Substrat B solüsyonu

- ✓ Yıkama tamponu konsantresi
- ✓ Biotinlenmiş insan HO-1 antikoru

3.7. ELİSA ÇALIŞMALARI

Numunelerin Hazırlanması:

Tüm örnekler tamamlanınca, numuneler -80° C den çıkarılıp oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi. Çözünen numuneler, pipetaj yöntemi ile karıştırılarak kit protokolüne uygun olarak kuyucuklara yüklendi.

3.7.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

Hasta ve sağlıklı bireylerden alınan numunelerde VEGF düzeyi ELİSA yöntemine dayalı, ticari kit (Katalog No: E0080 Hu, BT Lab, Çin) temin edilerek çalışıldı.

Test Protokolü

- 1- Tüm reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlanıp, kullanmadan önce bütün reaktifler oda sıcaklığına getirildi.
- 2- Standart kuyucuklara 50 μ l Standart solüsyon eklendi. Numune kuyularına 40 μ l numune ve bunu takiben 10 μ l anti-VEGF antikoru ekledikten sonra numune kuyuları ile standart kuyulara 50 μ l streptavidin HRP solüsyonu ekleyip karıştırıldıktan sonra kuyucukların üzeri örtülüp 37 derecede 60 dakika inkübe edildi.
- 3- Plaka yıkama solüsyonu otomatik mikrolaka yıkayıcı (ELX-800 Washer, BioTek, Instruments, ABD) ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklar solüsyondan arındırıldı.
- 4- Bütün kuyucuklara 50 μ l A substrat solüsyonu ve sonrasında bütün kuyucuklara 50 μ l B substrat solüsyonu eklenerek, mikrolaka tekrar kapatıldı ve 37 derecede 10 dakika karanlıkta inkübe edildi.
- 5- Bütün kuyulara 50 μ l Stop Solüsyonu eklenerek mavi rengin sarı renge dönüştüğü gözlemlendi.

6- 450 nm dalga boyuna ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu (ELX50 Reader, BioTek, Instruments, Winooski, VT, ABD) kullanarak her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi. Standart eğri aralığı 20 ng/L - 6000 ng/L, duyarlılığı 10,42 ng/L olan değeriendirmede bulunan sonuçlar ng/L olarak belirtildi.

3.7.2. Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör (HIF-1)

Hasta ve sağlıklı bireylerden alınan numunelerde HIF-1 düzeyi ELİSA yöntemine dayalı, ticari kit (Katalog No: E0422 Hu, BT Lab, Çin) temin edilerek çalışıldı.

Test Protokolü

- 1- Tüm reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlanıp, kullanmadan önce bütün reaktifler oda sıcaklığına getirildi.
- 2- Standart kuyucuklara 50 µl Standart solüsyon eklendi. Numune kuyularına 40 µl numune ve bunu takiben 10 µl anti- HIF-1α antikor ekleyip, ardından numune kuyularına ve standart kuyulara 50 µl streptavidin-HRP solüsyonu ekleyip iyice karıştırıldı. Kuyucukların üzeri örtölüp 37 ° C'de 60 dakika inkübe edildi.
- 3- Plaka yıkama solüsyonu otomatik mikropilaka yıkayıcı (ELX-800 Washer, BioTek, Instruments, ABD) ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklar solusyondan arındırıldı.
- 4- Bütün kuyucuklara 50 µl A substrat solüsyonu ve sonrasında bütün kuyucuklara 50 µl B substrat solüsyonu eklenerek, mikropilaka tekrar kapatıldı ve 37 derecede 10 dakika karanlıkta inkübe edildi.
- 5- Bütün kuyulara 50 µl Stop Solüsyonu eklenerek mavi rengin sarıya dönüştüğü gözlemlendi.
- 6- 450 nm dalga boyuna ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu (ELX50 Reader, BioTek, Instruments, Winooski, VT, ABD) kullanarak her kuyucuğun OD değeri belirlendi. Standart eğri aralığı 10 ng/L - 4000 ng/L, duyarlılığı 5,23 ng/L olan değeriendirmede bulunan sonuçlar ng/L olarak belirtildi.

3.7.3. Hem Oksijenaz-1 (HO-1)

Hasta ve sağlıklı bireylerden alınan numunelerde HO-1 düzeyi ELİSA yöntemine dayalı, ticari kit (Katalog No: E0932 Hu, BT Lab, Çin) temin edilerek çalışıldı.

Test Protokolü

1- Tüm reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifler de oda sıcaklığına getirildi.

2- Standart kuyucuklara 50 µl eklendi. Numune kuyularına 40 µl numune ve bunu takiben 10 µl anti- HO-1 antikoru ekleyip, ardından numune kuyularına ve standart kuyulara 50 µl streptavidin-HRP solüsyonu ekleyip iyice karıştırıldı. Kuyucukların üzeri örtülüp 37 ° C'de 60 dakika inkübe edildi.

3- Plaka yıkama solüsyonu otomatik mikrolaka yıkayıcı (ELX-800 Washer, BioTek Instruments) ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklar solusyondan arındırıldı.

4- Bütün kuyucuklara 50 µl substrat solüsyonu A ve sonrasında bütün kuyucuklara 50 µl substrat B solüsyonu eklenerek, mikrolaka tekrar kapatıldı ve karanlıkta 37 derecede 10 dakika inkübe edildi.

5- Bütün kuyulara 50 µl Durdurma Solüsyonu eklenerek mavi rengin sarı renge dönüştüğü gözlemlendi.

6- 450 nm dalga boyuna ayarlanmış bir mikrolaka okuyucu (ELX50 Reader, BioTek, Instruments, Winooski, VT, USA) kullanarak her kuyucuğun OD değeri belirlendi. Standart eğri aralığı 0,1 ng/L - 9 ng/L, duyarlılığı 0,05 ng/L olan değerlendirmede bulunan sonuçlar ng/L olarak belirtildi.

3.8. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Bu çalışma kapsamında elde ettiğimiz verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22.0 e (IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) programı kullanıldı. Verilerin ortalama $\pm$ SD (standart sapma) değerleri belirtildi. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını test etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan değişkenlerin ortalamalarını karşılaştırmak için Student t testi, normal dağılıma

uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan değişkenlerin korelasyonları için Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P < 0,05$ olarak kabul edildi.



4.BULGULAR

Çalışmamızdaki 128 olgunun sonuçları değerlendirildi. Sağlıklı 64 bireyden oluşan kontrol grubu, PsA'lı 64 hastadan oluşan hasta grubu ile karşılaştırıldı. Her iki grupta da kadın hasta oranı %67,19 idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması $42,84 \pm 10,48$ hasta grubunun yaş ortalaması $43,20 \pm 10,35$ idi. Kontrol grubunun beden kitle indeksi $27,9 \pm 6,08$ iken hasta grubunda bu oran $25,30 \pm 3,61$ olarak bulundu. Kontrol grubunda sigara kullanım oranı %28,12 iken hasta grubunda %26,56 bulundu. Her iki grup demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p < 0,05$). Grupların demografik verileri tablo 3 de özetlendi.

Tablo 3. Kontrol ve Hasta Gruplarının Demografik Özellikleri

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu
Yaş (ortalama, ss)	$42,84 \pm 10,48$	$43,20 \pm 10,35$
Kadın/Erkek (n)	43/21	43/21
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ² , ss)	$27,97 \pm 6,08$	$25,30 \pm 3,61$
Sigara kullanan birey sayısı (n,%)	18; %28,12	17; %26,56

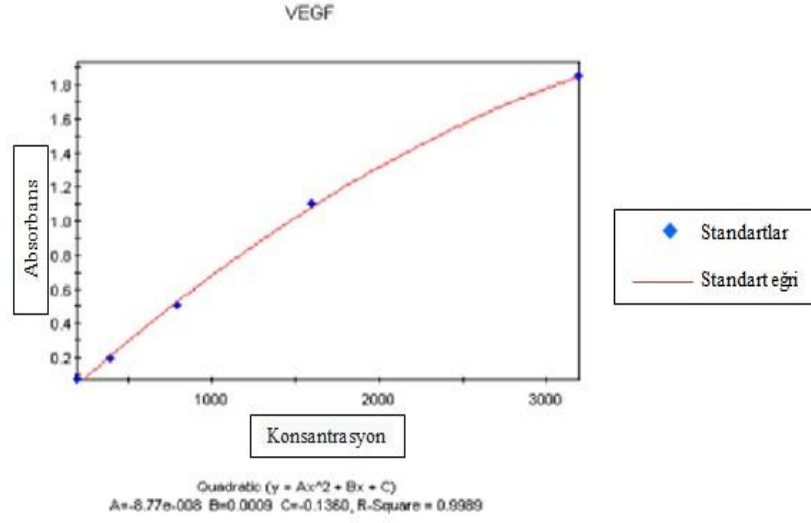
Hasta grubunda hastalık süresi ortalama $6,54 \pm 7,27$ yıl olarak bulundu. Hastaların ailelerinde psöriazis öyküsü varlığı %43,75 ve PsA öyküsü varlığı %20,31 hesaplandı. Hastaların hassas eklem sayısı ortalama $8,17 \pm 10,64$; şiş eklem sayısı ortalama $3,17 \pm 3,84$ idi. Hastalardaki cilt lezyonu varlığı %84,37; tırnak bulgusu %42,18; DIF eklem tutulumu %20,31; asimetrik oligoartiküler artrit oranı %21,87; simetrik poliartrit oranı %32,81; spondiloartrit oranı %35,93 ve artrit mütillans %0 bulundu. Hastaların RF negatiflik oranı %95,32 ve Anti CCP negatiflik oranı %96,88 olarak bulundu. DAS-28 skoru ortalama $4,07 \pm 1,27$; BASDAI skoru ortalama $6,10 \pm 2,21$; VAS skoru ortalama $6,14 \pm 9,03$; olarak hesaplandı. Hasta grubunun hastalık durumları ile ilgili verileri tablo 4'te özetlendi.

Tablo 4. Hasta Grubunda Hastalıkla İlişkili Tanımlayıcı Bilgiler

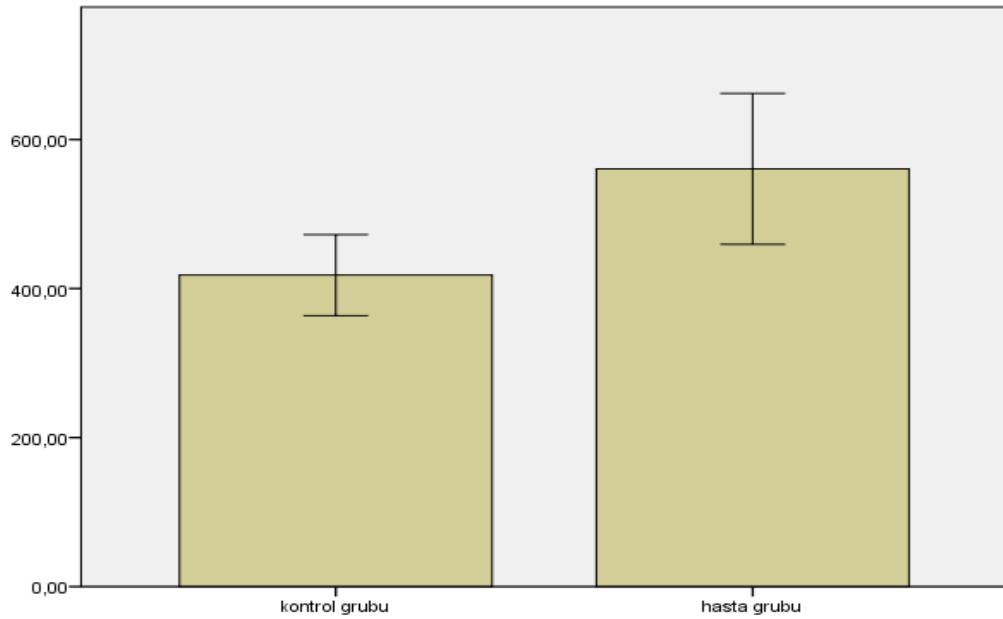
Hastalıkla ilgili parametre	Değerlendirme Sonucu
Hastalık süresi (ortalama $\pm$ ss yıl)	6,54 $\pm$ 7,27
ESH mm/saat (ortalama $\pm$ ss)	21,28 $\pm$ 16,61
CRP (mg/L) (ortalama $\pm$ ss)	8,33 $\pm$ 9,03
Hassas Eklem Sayısı (ortalama $\pm$ ss)	8,17 $\pm$ 10,64
Şiş Eklem Sayısı (ortalama $\pm$ ss)	3,17 $\pm$ 3,84
Sabah Katılığı (ortalama $\pm$ ss dakika)	36,25 $\pm$ 5 8,76
RF negatifliği (n,%)	61; % 95,32
Anti CCP negatifliği (n; %)	62; %96,88
DIF eklem tutulumu (n, %)	13; %20,31
Asimetrik oligoartiküler artrit (n, %)	14; %21,87
Simetrik poliartrit (n, %)	21; %32,81
Spondiloartrit (n, %)	23; %35,93
Artritis mutilans (n, %)	0; %0
Daktilit (n, %)	14; %21,87
Entezit (n, %)	30; %46,85
Cilt lezyonu varlığı (n, %)	54; %84,37
Tırnak bulgusu varlığı (n, %)	27; %42,18
Ailede PsA Öyküsü varlığı (n; %)	13; %20,31
Ailede psoriasis öyküsü varlığı (n, %)	28; %43,75
DAS-28 (ortalama $\pm$ ss)	4,07 $\pm$ 1,27
BASDAI (ortalama $\pm$ ss)	6,10 $\pm$ 2,21
VAS (ortalama $\pm$ ss)	6,14 $\pm$ 2,70

4.1. VEGF ELİSA SONUÇLARI

Anjiyogenez sürecinin önemli bir parçası olan VEGF'nin hasta ve kontrol grubundaki değerleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. Ölçüm için oluşturulan kalibrasyon eğrisi Şekil 7'de ve her iki grubun VEGF konsantrasyon karşılaştırma grafiği Şekil 8'de görülmektedir.



Şekil 8. VEGF ölçümü için oluşturulan kalibrasyon eğrisi grafiği (ng/L)



Şekil 9. VEGF konsantrasyon değerlerinin kontrol ve hasta gruplarına göre karşılaştırılması (ng/L)

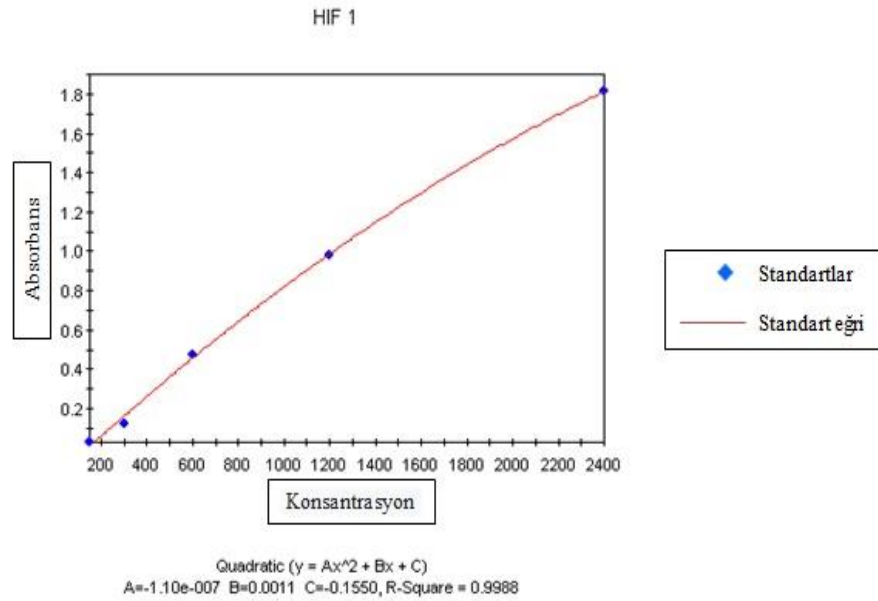
Çalışma sonuçlarımıza göre kontrol grubunda VEGF konsantrasyonu $419,27 \pm 221,12$ ng/L olarak hesaplanırken hasta grubunda $557,27 \pm 399,74$ ng/L olarak

hesaplandı. Yapılan istatistiksel incelemede hasta grubundaki serum VEGF düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p=0,017).

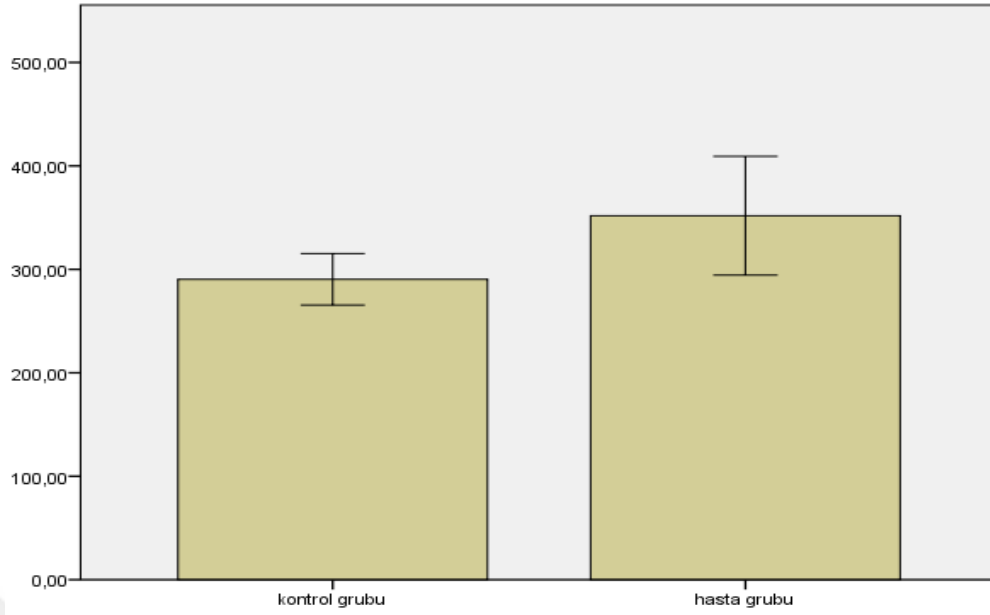
VEGF diğer parametrelerle karşılaştırıldığında; HIF seviyeleri (r=0,861; p=0,000), HO-1 konsantrasyonu (r=0,616; p=0,000), ESH (r=0,243; p=0,05) ve CRP (r=0,471; p=0,004) ile arasında pozitif ilişki tespit edildi.

4.2. HIF-1 ELİSA SONUÇLARI

HIF-1'in hasta ve kontrol grubundaki değerleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. Ölçüm için oluşturulan kalibrasyon eğrisi Şekil 9'da ve her iki grubun HIF-1 konsantrasyon karşılaştırma grafiği Şekil 10'da görülmektedir.



Şekil 10. HIF-1 ölçümü için oluşturulan kalibrasyon eğrisi grafiği (ng/L)



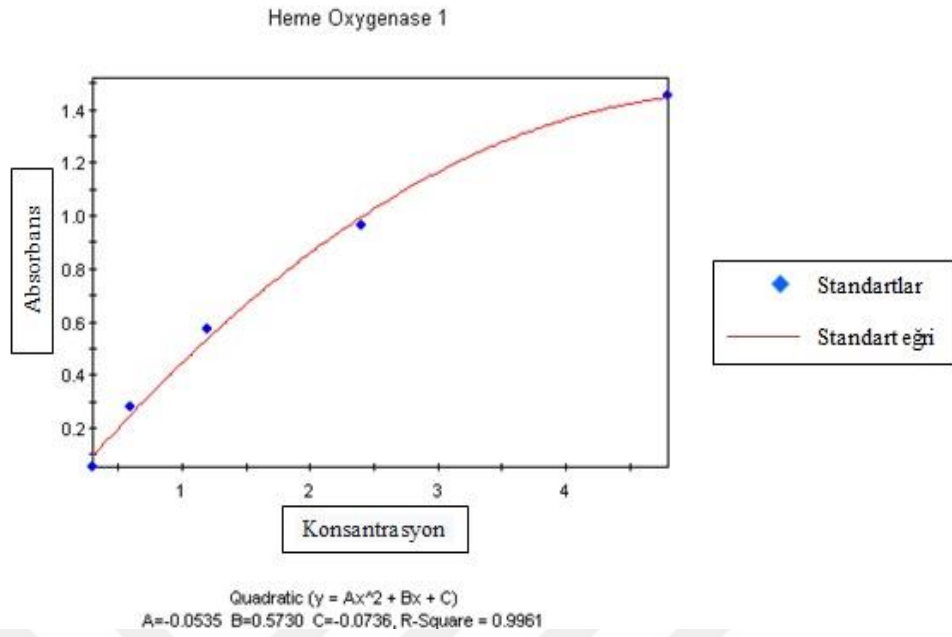
Şekil 11. HIF-1 konsantrasyon değerlerinin kontrol ve hasta gruplarına göre karşılaştırılması (ng/L).

Çalışma sonuçlarımıza göre kontrol grubunda HIF-1 konsantrasyonu $289,40 \pm 101,16$ ng/L olarak hesaplanırken PsA grubunda $351,84 \pm 226,09$ ng/L olarak hesaplandı. Yapılan istatistiksel incelemede hasta grubundaki serum HIF-1 düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p=0,046$).

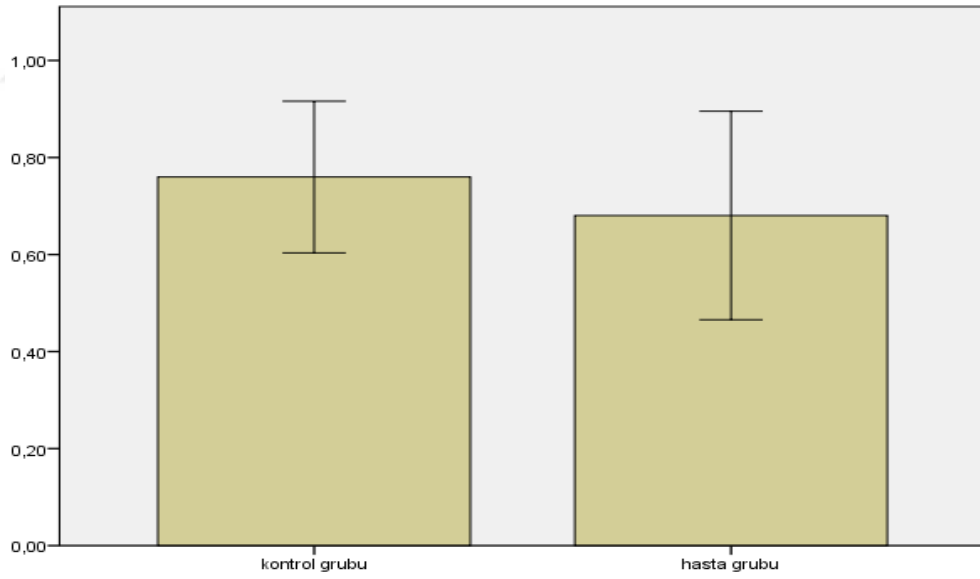
HIF-1 konsantrasyonu ile HO-1 ($r=0,554$; $p=0,000$) ve VEGF ($r=0,861$; $p=0,000$), ESH ($r=0,363$; $p=0,003$), DAS28 ($r=0,318$; $p=0,010$) ve CRP ($r=0,560$; $p=0,000$) molekülü arasında pozitif ilişki bulundu.

4.3. HO-1 ELİSA SONUÇLARI

HO-1'in hasta ve kontrol grubundaki değerleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. Ölçüm için oluşturulan kalibrasyon eğrisi Şekil 11'de ve her iki grubun HO-1 konsantrasyon karşılaştırma grafiği Şekil 12'de görülmektedir.



Şekil 12. HO-1 ölçümü için oluşturulan kalibrasyon eğrisi grafiği (ng/L)



Şekil 13. HO-1 konsantrasyon değerlerinin kontrol ve hasta gruplarına göre karşılaştırılması (ng/L)

Çalışma sonuçlarımıza göre kontrol grubunda HO-1 konsantrasyonu $0,76 \pm 0,63$ ng/L olarak hesaplanırken hasta grubunda $0,67 \pm 0,84$ ng/L olarak hesaplandı.

Yapılan istatistiksel incelemede hasta grubundaki serum HO-1 düzeylerinin kontrol grubundaki düzeyleri ile karşılaştırılmasında anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,475$).

HO-1 konsantrasyonu ile VEGF seviyeleri ($r=0,616$; $p=0,000$) ve HIF-1 konsantrasyonu ($r=0,554$; $p=0,000$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi.



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

PsA perifik eklem iltihabı, entezit, spondilit ve psöriazisin eşlik ettiği inflamatuvar kronik romatizmal hastalıktır. PsA'nın RA'dan en önemli farkı, eklemlerin histopatolojik olarak kanıtlanmış artmış anjiyogenezidir, bu nedenle PsA etyolojisinde angienez önemli bir rol oynar (Drouart 2003). Birçok büyüme faktörü PsA'nın anjiyogenik sürecinde yer alır. Bu anjiyogenik faktörler sinovyal sıvı veya serum içeriğinde de saptanabilir. İnflamasyonla artan proinflamatuvar sitokinlerin HIF-1 α 'yı indüklediği, HIF-1 α 'nın da anjiyogenezde rol alan VEGF'yi aktive ettiği bilinmektedir (Eyries et al 2008, Tarnawski 2005). Anjiyogenez için önemli olan HO-1 aktivasyonu ve bu aktivasyon sonucu sentezlenen CO, anjiyogenezde temel faktör kabul edilen VEGF yapımını indükler (Cudmore et al 2007, Dulak et al 2008).

Bu çalışmada PsA tanısı olan ve aktif şikayeti bulunan 64 hasta grubu ile hiçbir romatolojik hastalığı olmayan, demografik özellikler bakımından hasta grubu ile benzer özellikler taşıyan 64 sağlıklı kontrol grubunun serumlarındaki VEGF, HIF ve HO-1 moleküllerinin seviyeleri ELISA yöntemiyle ölçüldü ve bu molekül düzeyleri ile hastalığın şiddeti ile ilgili parametreler arasındaki ilişkiler değerlendirildi. Çalışmamızın sonucunda hasta grubundaki VEGF ve HIF seviyeleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek tespit edilirken, HO-1 molekülünde bu ilişki gösterilemedi($p<0,05$). Her üç molekül arasında pozitif ilişki belirlendi. Ayrıca VEGF ile ESH ve CRP düzeyleri, HIF ile de ESH, CRP düzeyleri ve DAS-28 skoru arasında pozitif ilişki belirlendi ($p<0,05$).

Yaşam boyunca vücutta meydana gelen anjiyogenez ve vaskülogenezde önemli bir sinyal proteini olan VEGF, endotel hücresi üzerinde migrasyon, proliferasyon ve differensiasyona neden olur. (Bikfalvi 2004, Shalaby et al 1995). Yapılan bir çalışmada PsA'lı hastaların serum düzeylerinde VEGF yüksek seviyede bulunmuştur (Fink et al 2007).

Ballara ve ark. tarafından bir artrit kliniğine başvuruda tespit edilen yüksek VEGF seviyelerinin eroziv ve kronik artrit gelişimi ile ilişkili olup olmadığını belirlemek amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada, erken RA, kendi kendini sınırlayan artrit (viral, reaktif ve idiyopatik inflamatuvar artrit) veya PsA olmak üzere 134 hasta incelenmiş ve artrit olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Artrit semptomları olan hastalardan alınan serum örneklerinde enzime bağlı immünosorbent testi ile VEGF ölçüldü ve Çalışma sonucunda, serum VEGF düzeyleri artriti olmayan kontrol grubuna göre bütün inflamatuvar artritli hasta gruplarında anlamlı derecede yüksek bulundu (Ballara et al 2001).

Fink ve ark. tarafından, aktif ve inaktif PsA'lı hastalarda ve sağlıklı kontrollerde VEGF düzeylerini belirlemek amacı ile yapılan bir çalışmada, aktif PsA'lı 14 hasta, inaktif PsA'lı 14 hasta ve 9 sağlıklı kontrolden alınan serum örnekleri incelendi. Serumdaki VEGF seviyeleri, ELISA yöntemi kullanılarak ölçüldü. Çalışma sonucunda, aktif PsA olan hastalar, inaktif PsA olan hastalar ve sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek VEGF seviyelerine sahip olduğu gösterildi (Fink et al 2007).

Nofal ve ark. tarafından yapılan çalışmada VEGF'nin psoriasis patogenezindeki olası rolünü ve hastalık şiddeti ve kontrolünün bir göstergesi olarak önemini değerlendirmek amaçlanmıştır. Çalışmada, orta ila şiddetli psoriasis olan 30 hasta ve 10 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu, Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ile şiddet değerlendirmesine ve tedaviden önce ve sonra serum VEGF ölçümüne tabi tutuldu. Çalışmadaki sonundaki bulgulara göre, hastalarda ortalama serum VEGF seviyeleri kontrol deneklerine kıyasla önemli ölçüde yüksek bulundu. VEGF ve PASI skoru arasında oldukça anlamlı bir korelasyon bulundu. Çalışma sonucunda, VEGF'nin psoriasis patogenezinde önerilen rolünü desteklenmiş ve hastalık şiddeti ve kontrolünün iyi bir göstergesi olabileceğini öne sürüldü (Nofal et al 2009).

Bedzak ve ark. tarafından, seçilmiş anjiyojenik sitokinlerin serum düzeylerini ve bunların PsA'lı ve Sinovit, Akne, Püstüloz, Hiperostoz ve Osteit (SAPHO) sendromlu hastalarda klinik görünümle ilişkisini değerlendirmek amacı ile yapılan çalışmada, 80 PsA ve 18 SAPHO sendromlu 98 hasta üzerinde inceleme yapıldı. Çalışma sırasında, VEGF, EGF, bazik ve asidik fibroblast büyüme faktörlerinin

(FGFb ve FGFa) serum seviyeleri, enzime bağılı immünosorbent deneyi kullanılarak belirlendi. Çalışma sonucunda, PsA hastalarında anlamlı derecede yüksek VEGF seviyeleri saptandı (Przepiera-Będzak et al 2013).

Ramonda ve ark. tarafından yapılan çalışmanın amacı, PsA taramanın yanı sıra etkilenen hastalarda hastalık aktivitesini ve tedavi sonucunu değerlendirmek için kullanılabilecek spesifik biyobelirteçleri belirlemektir. Bu doğrultuda, anti-TNF- α tedavisi için uygun olduğu düşünülen 43 ayakta hastadan toplanan serum örnekleri ile VEGF, metalloproteinaz-3 (MMP3), pentaksin 3 (PTX3) ve yüksek duyarlı C-reaktif protein (hs-CRP) incelendi. Çalışma sonucunda, kritik önemi olan bulgulardan birisi başlangıçta PsA hastalarında MMP3, hs-CRP ile VEGF değerlerinin, kontrollerdeki seviyelere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmasıdır (Ramonda et al 2013).

Eker ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, literatürde PsA ile anjiyogenez arasındaki ilişkileri değerlendiren çok sayıda çalışmanın olmadığı vurgulanmıştır. Bu fikirle yaptıkları çalışmada makrofaj migrasyon inhibitör faktörü (MIF) ve anjiyogenez ve inflamasyonun önemli parametreleri olan VEGF, RA ve PsA anjiyogenez sürecinde siklik sitriline peptid antikörlerinin (anti-CCP) rollerini belirlemek amacıyla değerlendirildi. Yapılan bu çalışmanın sonucundaki önemli bir bulgu, anti-CCP-pozitif PsA grubunda VEGF'nin belirgin şekilde yükselmesidir (Eker ve ark 2014).

Kopchev ve ark. tarafından PsA'da yöntem ve biyobelirteçlerin daha anlaşılır olması amacı ile yapılan bir çalışmada, VEGF, kırıldak oligomerik matriks proteini (COMP) ve matriks metalloproteinaz 3 (MMP3) ve CRP seviyeleri PsA'lı 106 hastada ölçüldü. Ek olarak, PsA'da kullanılan çoklu klinik ölçümler, indeksler ve anketler de değerlendirildi. Çalışma sonundaki bulgulara göre, minimal hastalık aktivitesi, CPDAI ve PASDAS remisyonu elde edilen hastalar, önemli ölçüde daha düşük serum VEGF konsantrasyonlarına sahipti. VEGF, COMP ve MMP-3 serum seviyeleri CRP ile pozitif korelasyon gösterdi. Çalışma sonundaki sonuçlar, COMP, MMP-3 ve özellikle VEGF, PsA'da potansiyel biyolojik belirteçler olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Kopchev et al 2017). Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz hasta grubunun serumlarındaki VEGF seviyesinin kontrol grubuna göre

istatistiksel anlamlı artışı ve VEGF ile CRP arasındaki pozitif korelasyon literatürdeki çalışmaların sonucuyla uyushmaktadır.

Hipoksi anjiyogenezi uyaran en önemli faktörlerden biridir. (Diez et al 2007, Hitchon et al 2002). Hipoksik koşullarda HIF sentezlenir (Carmeliet et al 1998). HIF'in uyarılması anjiyogenik faktörlerin aktivasyonuna neden olur (Podar and Anderson 2005).

Literatüde HIF molekülünün PsA 'da etkisine ilişkin bir çalışma mevcut değildir. Bizim çalışmamız bu yönüyle literatüre büyük katkı sağlamaktadır. Hipoksiye cevapta görev yapan HIF-1 inflamatuvar artritlerin patogeneğinde etkilidir (Hollander et al 2001). Rosenberger ve ark. tarafından, majör oksijene bağımlı HIF izoformlarının psöriazisli deride güçlü bir şekilde yukarı düzenlendiğini göstermek amacı ile bir çalışma yapılmıştır. Çalışma sonundaki bulgulara göre, hipoksi saç köklerinin ve cilt bezlerinin fizyolojik büyümesini tetikleyerek HIF ve VEGF seviyelerinin artışına neden olmuştur. Çalışmanın sonucu, HIF aktivasyonunun psöriazisli hastalarda önemli rol oynadığını ortaya koymuştur (Rosenberger et al 2007).

Vasilopoulos ve ark. tarafından, anjiyogenezin psöriazis gibi kronik hastalıkların başlaması ve ilerlemesinde kritik bir süreç olduğu ve anjiyogenezi düzenleyen kritik bir faktör olan HIF-1 α 'nın daha önce sedef derisinde hem mRNA hem de protein seviyesinde aşırı eksprese edildiği öne sürülerek bir çalışma yapılmıştır. Çalışma sonunda psöriazisli hastalarda HIF-1 α aşırı ekspresyonu doğrulanmıştır (Vasilopoulos et al 2013). Amer ve arkadaşları yaptığı çalışmada psöriazisli hastalarda HIF-1 seviyesinin önemli ölçüde yüksek olduğunu buldular (Amer et al 2012)

Cardena ve ark. tarafından yapılan bir literatür çalışmasında, psöriazis patogeneğinde yer alan immünolojik sistemin sitokinleri ve hücreleri arasındaki HIF-1 α 'nın rolü tartışılmaktadır. Çalışmaya göre, psöriazis hastalığı; anjiyogenez, inflamasyon ve keratinosit proliferasyonundaki değişmiş regülasyonla seyreden kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır ve transkripsiyon faktörü HIF-1 α 'nın artışı bu üç biyolojik olgunun homeostazında rol oynar. Çalışmanın sonucunda, HIF-1 α ve

düzenleyicilerinin anjiyogenezdeki ve psöriaziste yer alan immünolojik süreçlerdeki regülasyon eksikliğini düzeltmek için önemli farmakolojik hedefler olabileceği belirtilmiştir (Torales-Cardena et al 2015).

Anjiyogenez, diğer inflamatuvar hastalıkların patogenezinde de önemli bir rol oynar (Hirota et al 2009). Sinovyumdaki inflamasyonun yeri, boyutu ve eklem yıkımı yeni damar oluşumuna bağlıdır. Bu doğrultuda, HIF-1'in, hipoksiye bağlı anjiyogenezin düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığı bildirilmiştir (Westra et al 2010). Yetersiz oksijenasyonun, VEGF dahil olmak üzere hipoksiyle indüklenebilir moleküllerin ekspresyonu yoluyla RA'da meydana gelen sinoviyal anjiyogenezdeki artışı tetiklediği düşünülmektedir (Konisti et al 2012). Bizim de çalışmamızda bu iki molekülü PsA'lı hastalarda yüksek bulmamız, bu inflamatuvar hastalıkta bu moleküllerin hastalığın etiyojisinde birlikte çalıştığını düşündürmektedir.

Wang ve ark. tarafından, RA sinoviyal dokusunda yüksek oranda eksprese edilen, matris metalloproteinazlar (MMP'ler) üretmek için insan sinoviyositlerini tetikleyen ve ekstra selüler matriks metalloproteinaz indükleyicisi (EMMPRIN) olarak da adlandırılan CD147'nin anjiyogenezde rolünü incelemek ve CD147'nin bastırıldığı stratejinin RA'da anjiyogenezin azaltılmasında yararlı olup olmayacağını belirlemek amacı ile bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada, CD147, VEGF ve HIF-1 α ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyonlar immünohistokimya boyama ile belirlendi. Bu çalışmanın sonucunda CD147'nin ekspresyon seviyeleri, RA sinovyumunda hem VEGF ve HIF-1 α seviyeleri ile hem de vasküler yoğunluk ile önemli ölçüde pozitif korelasyonlar gösterdi ve VEGF ve HIF-1 α 'nın artrit oluşumdaki anjiyogenetik süreçte yer aldığı belirlendi (Wang et al 2012). Bu çalışmadaki moleküler sonuçlar bizim çalışmamızı desteklemektedir, bizim çalışmamızda da hipoksi ile indüklenen HIF ve dolayısıyla VEGF upregülasyonu meydana gelmiş ve böylece her iki molekül konsantrasyonu yükselmiş olabilir.

Zhao ve ark. tarafından RA ve HIF arasındaki ilişkiyi inceleyen bir literatür çalışmasında, RA'da HIF'in anjiyogenez, hücre göçü ve kırıkta yıkımını indüklediği, sinoviyal hücrelerin ve inflamatar hücrelerin apoptozunu inhibe ettiği ve spesifik protein seviyelerini yükselterek enerji temini için glikolizi başlattığı belirtilmiştir. Ayrıca, çalışma sonuçlarına göre RA'da HIF ekspresyonunun, hem

oksijene bağımlı hem de bağımsız olarak düzenlenebildiği ve bunun hastalığın şiddetlenmesine yol açtığı ve bu nedenle HIF'in hayati RA araçlarından biri olduğu sonucuna varılmıştır (Zhao et al 2013).

Guo ve Chen tarafından yapılan, HIF yapısını ve RA ile olan ilişkisini incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada, HIF ve hipoksinin, iltihaplanma, kıkırdak hasarı, anjiyogenez dahil olmak üzere fizyopatolojik durumlar için hayati faktörler olduğunu belirtmiştir. Ayrıca çalışmaya göre, RA'nın patolojik sürecinde, HIF kritik öneme sahiptir ve HIF, RA'nın başlamasına ve inflamasyon sürecine katkı sağlayan bir faktördür (Guo and Chen 2020).

Zhang ve ark. sıçanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada artritli model grubu ile kontrol grubu verilerinin karşılaştırılmasında serum seviyelerinde VEGF ve HIF-1 α seviyelerinde önemli ölçüde artış gözlenmiştir. Ayrıca HIF-1 α proteini ile artrit indeksi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (Zhang et al 2015).

Hu ve ark. sıçanlar üzerinde yaptığı bir araştırmada hayvanlara kollajenle indüklenen artrit modeli uygulanmış ve HIF-1 ile VEGF seviyeleri incelenmiştir. İmmünohistokimyasal incelemelerde kemik yıkım alanları ve sinovyal membranda hipoksiye bağlı olarak HIF-1 ve VEGF düzeylerinin artrit modeli uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde artış gözlenmiştir. Ayrıca her iki molekül arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Hu et al 2020). Bizim çalışmamızda da hasta grubunun serumlarında bulunan HIF-1 α seviyesinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı artışı ve HIF-1'in DAS-28 ve VEGF ile pozitif korelasyon göstermesi bu çalışma sonuçlarıyla uyusmaktadır.

HO-1, Hem molekülünün yıkım sürecinde görevli bir enzimdir (Zhuang et al 2005). İnsan vücudu iskemi ve inflamasyon gibi durumlarda homeostazı devam ettirmek için HO-1'i yukarı yönlü düzenler (Lee et al 1997, Willis et al 1996). İnflamatuar hastalıklarda HO-1 rol oynar (Minamino et al 2001, Yet et al 2001). Yapılan bir çalışmada oksidan-antioksidan sistemdeki kötüşmelerin psoriasis patogenezinde etki gösterebileceği savunulmuştur (Yildirim et al 2003). Bu hususta, HO-1 enziminin; antioksidan, antiinflamatuvar ve sitoprotektif kriterlerinin bulunduğu ve

psoriazisli deri üzerinde ekspresyona yol açtığı bulunmuştur (Wojas-Pelc and Marcinkiewicz 2007).

Literatürde HO-1 ile PsA ilişkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yönü ile çalışmamız literatürdeki ilk çalışmadır. HO-1 ve inflamatuvar artritler arasındaki ilişkileri konu alan çalışmalar incelendiğinde; Kobayashi ve ark. tarafından RA'da antiinflamatuvar özelliklere sahip, indüklenebilir HO-1 enziminin ekspresyonunu ve patojenetik rollerini incelemek amacıyla yapılan çalışmada, RA hastalarından, OA'lı hastalardan ve inflamatuvar olmayan eklem hastalıkları olan hastalardan alınan sinoviyal dokudaki HO-1 ekspresyonu, immüno blotlama ve immünohistokimya ile belirlenmiştir. Çalışma sonucunda, HO-1, RA hastalarından alınan sinoviyal doku lezyonlarında diğer hasta gruplarına göre daha fazla bulunmuştur ve veriler HO-1'in RA sinovyal dokularda eksprese edildiğini ve inflamasyon gelişiminde düzenleyici bir rol oynadığını göstermektedir (Kobayashi et al 2006).

Kitamura ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, HO-1 sinoviyal sıvı ve sinovyal dokudaki ekspresyonunu ve lokalizasyonunu araştırılmış ve romatoid sinovyal fibroblastlarda (RASf'ler) HO-1 üretiminin uyarılmasını incelenmiştir. Sinoviyal sıvı örnekleri, 20 RA ve 20 osteoartrit (OA) hastasının diz eklemlerinden elde edilmiş ve HO-1 ve matriks metalloproteinaz-3 (MMP-3) konsantrasyonu ELISA ile ölçülmüştür. Çalışma sonucunda, RA grubunda sinoviyal sıvıda HO-1 düzeyleri anlamlı farkla OA grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca ek olarak, RA grubunda sinovyal sıvıda HO-1 proteini ve MMP-3 seviyeleri arasında zayıf korelasyon varken OA'da pozitif korelasyon gözlenmediği belirlenmiştir (Kitamura et al 2011).

Yang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, RA ve OA kaynaklı sinovyumda HO-1 eksprese eden hücrelerin özelliklerini netleştirmeyi ve HO-1 ve IgG-Fc / HLA-DR'nin birlikte ekspresyonunu araştırmak amaçlanmıştır. Çalışmada, sinovyumda HO-1 eksprese eden hücrelerin özellikleri immünohistokimya kullanılarak araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, RA sinovyumundaki HO-1 hücrelerinin sayısı, OA sinovyumundan elde edilenden daha yüksek olduğu bulunmuştur (Yang et al 2021).

Rueda ve ark. tarafından HO-1 geninin RA için yeni bir fonksiyonel aday gen olarak rolünü araştırmak amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada, 736 RA hastası ve İspanyol Kafkas kökenli 846 sağlıklı kontrolü içeren bir vaka-kontrol çalışması gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonunda, HO-1 RA genetiğinde yer alan yeni bir genetik belirteç olarak belirlenmiştir (Rueda et al 2007).

Kirino ve ark. tarafından, indüklenabilir bir hem degrade edici enzim olan HO-1'in çeşitli streslere yanıt olarak makrofajlar ve endotel hücreleri tarafından eksprese edildiği arka planı ile bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada, hemofagositik sendrom (HPS), erişkin başlangıçlı still hastalığı (ASD) ve hiperferritinemiye neden olabilecek diğer hastalıkların serumunda HO-1 ve ferritin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma sürecine 7 HPS, 10 ASD, 73 diğer romatizmal hastalıklar, 20 karaciğer hastalıkları, 10 hematolojik bozukluklar nedeniyle tekrarlayan kan transfüzyonu olan hasta ve 22 sağlıklı gönüllü kontrol grubu dahil edilmiştir. Çalışmada, serum HO-1 ve ferritin seviyeleri ELISA ile belirlenmiştir. Çalışma sonucunda, serum HO-1 düzeyleri aktif HPS ve ASD'li kişilerde öteki gruplara nazaran istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca, HO-1 seviyeleri diğer hiperferritinemi nedenleri olan hastalarda yükselmediği, ancak dermatomyozit / polimiyozitli hastalarda orta derecede yükseldiği görülmüştür (Kirino et al 2005). Literatürdeki bu çalışmalar HO-1 seviyesinin çeşitli romatizmal hastalıklarda yükseldiğini göstermektedir.

Ayrıca bazı çalışmalarda HO-1'in antiinflamatuvar etkisi olduğu kanıtlanmıştır; Benallaoua ve arkadaşları tarafından HO-1 farmakolojik yukarı regülasyonunun ve otoimmün olmayan artritli bir fare modelinin akut HO-1'in inhibisyonunun sonuçlarını belirlemek amacıyla bir çalışma yapılmıştır. HO-1 spesifik bir siRNA kullanılarak inhibe edilmiş, artrit klinik ilerlemesi pençe kalınlığının ölçülmesiyle izlenmiş ve serum ölçümleri yapılmıştır. Çalışma sonucunda, eklemlerde ve karaciğerde indüklenen HO - 1 ekspresyonu aktivitesinde belirgin düşüşler görülmüştür. Bu sonuç artrit modelinde HO - 1'in farmakolojik olarak indüklenen yukarı regülasyonunun güçlü bir koruyucu antiinflamatuvar yanıtı tetiklediğine dair ilk kanıtı sağlamıştır (Benallaoua et al 2007).

Nickoloff & Stevens'e göre düşük miktarlarda dışarıdan verilen karbonmonoksitin birçok rahatsızlık çeşidinde antiinflamatuvar etkileri saptanmıştır. Ayrıca, sitokin salınımı, hücre artışı ve apoptozisi düzenleyici ve organları iskemik/toksik etkilerden koruyucu kriterlerinin olduğu da eklenmiştir (Nickoloff and Stevens 2006). Tung-Yu Tsui ve ark. tarafından ve HO-1'in ekspresyonunu uyararak enzim faaliyetini yükselten bir çalışma sonucunda hepatositleri nekrozdan koruduğu, hücrelerin içindeki ATP seviyelerini fazlalaştırdığı, enerjiyi düzenleyerek hücreyi koruyucu özelliklerini gösterdiğine değinilmiştir. Bu konuda yapılan araştırmalar HO-1'in aktivasyonunun yükselmelerinin, inflamatuvar durumlarda yeni bir tedavi strateji olabileceğine ışık tutmaktadır (Şahin ve ark 2016).

Takada ve ark. yaptıkları hayvan deneyinde HO-1 ekspresyonunun OA gelişiminin önlenmesinde yararlı olabileceğini saptamışlardır (Takada et al 2015). Liu ve ark. yaptıkları literatür çalışmasında HO-1'in romatizmal hastalıklarda potansiyel bir terapötik yaklaşım olup olamayacağını araştırılmış ve HO-1'in bazı romatizmal hastalıklarda antiinflamatuvar etki gösterdiği, HO-1 yoğunluğunun ve aktivasyonunun bazı durumlarda ise HO-1'in istenmeyen immunosupresyona neden olabileceği belirtilmiştir (Liu et al 2019).

Zwerina ve ark. HO-1'in osteoklastogenez ve inflamatuvar hastalıklarda kemik yıkımındaki rolünü araştırdıkları çalışmada HO-1 indüksiyonun osteoklastogenez ve inflamatuvar hastalıklarda kemik yıkımını baskıladığını saptadılar (Zwerina et al 2005).

Çalışmamızın sonucunda hasta grubunun serumlarında bulunan HO-1 molekül seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak HO-1 molekülü ile VEGF ve HIF-1 molekülleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu da HO-1 molekülünün bu moleküllerle birlikte hareket ettiğini ve belki daha yüksek örneklem veya daha yoğun PsA tutulumu olan hastalarda bu molekül için de benzer sonuca ulaşılabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak anjiyogenezde rol alan VEGF ve HIF moleküllerinin seviyeleri sağlıklı bireylere kıyasla bir inflamatuvar hastalık olan PsA'lı hastalarda artmaktadır. Ayrıca her iki molekül arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Bu artışın nedeni anjiyogenez

ve inflamasyonun PsA'nın patolojisinde birlikte önemli bir yer kaplamaları olabilir. HO-1 konsantrasyonu hasta ve sağlıklı bireyler arasında değişmemesine rağmen HO-1 molekölü ile VEGF ve HIF-1 arasında pozitif korelasyon saptanması bu molekölün regölatör olarak görev yaptığını düşündürmektedir. Bu moleküller arasındaki sinyal yolakları deneysel çalışmalar ile araştırılarak mevcut tez bulguları desteklenebilir ve güçlü terapötik yaklaşımlar elde edilebilir.



KAYNAKLAR

- Acosta Felquer ML, Ferreyra Garrott L, Marin J, Catay E, Scolnik M, Scaglioni V, Ruta S, Rosa J, Soriano ER. (2014). Remission criteria and activity indices in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*, 33(9): 1323-30.
- Akçalı R, Bozkurt M, Nas K, Yardımeden İ, Uçar D. (2011). Psoriatik artritli hastalarda anti-CCP düzeyi ile klinik aktivite ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 2(2): 187-191.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*, 62(9): 2569-81.
- Alitalo K, Carmeliet P. (2002). Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in health and disease. *Cancer Cell*, 1(3): 219-27.
- Amer AW, Fahmy SF, Faheem MAS, Ibrahim OAA. (2012). Hypoxia Inducible Factor-1 (Hif-1) alpha in psoriatic patients. *Aamj*, 10(3): 2.
- Apaydin I, Konac E, Onen HI, Akbaba M, Tekin E, Ekmekci A. (2008). Single Nucleotide Polymorphisms in the Hypoxia-inducible Factor-1 α (HIF-1 α) Gene in Human Sporadic Breast Cancer. *Archives of Medical Research*, 39: 338-345.

- Apte RS, Chen DS, Ferrara N. (2019). VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell*, 176(6): 1248-1264.
- Arnett FC, Reveille JD, Duvic M. (1991). Psoriasis and psoriatic arthritis associated with human immunodeficiency virus infection. *Rheum Dis Clin North Am*, 17(1): 59-78.
- Ballara S, Taylor PC, Reusch P, Marmé D, Feldmann M, Maini RN, Paleolog EM. (2001). Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*, 44(9): 2055-2064.
- Bamberger ES, Perrett CW. (2002). Angiogenesis in epithelial ovarian cancer. *Mol Pathol*, 55(6): 348-359.
- Benallaoua M, François M, Batteux F, Thelier N, Shyy JY, Fitting C, Tsagris L, Boczkowski J, Savouret JF, Corvol MT, Poiraudau S, Rannou F. (2007). Pharmacologic induction of heme oxygenase 1 reduces acute inflammatory arthritis in mice. *Arthritis Rheum*, 56(8): 2585-2594.
- Bikfalvi A. (2004). Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. *Biochem Pharmacol*, 68(6): 1017-1021.
- Bilgen ŞA. (2008). Psoriatik artrit. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji-Özel Konular*, 1(3): 49-54.
- Breen EC. (2007). VEGF in biological control. *J Cell Biochem*, 102(6): 1358-1367.
- Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. (2005). Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis*, 64(2): 188-190.

- Bruce IB. (2008). Psoriatic arthritis: clinical features. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M & Weisman M. (Eds), *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Limited.
- Bruce IN, Silman AJ. (2001). The aetiology of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 40(4): 363-366.
- Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Macchioni L, Niccoli L, Padula A, Falcone C, Boiardi L, Bozza A, Barozzi L, Pavlica P. (2001). Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol*, 19(3): 291-296.
- Carmeliet P, Dor Y, Herbert JM, Fukumura D, Brusselmans K, Dewerchin M, Neeman M, Bono F, Abramovitch R, Maxwell P, Koch CJ, Ratcliffe P, Moons L, Jain RK, Collen D, Keshert E. (1998). Role of HIF-1 α in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis. *Nature*, 394(669): 485-490.
- Chandran V, Schentag CT, Brockbank JE, Pellett FJ, Shanmugarajah S, Toloza SM, Rahman P, Gladman DD. (2009). Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 68(5): 664-667.
- Chiang SK, Chen SE, Chang LC. (2018). A Dual Role of Heme Oxygenase-1 in Cancer Cells. *Int J Mol Sci*, 20(1).
- Choi KS, Bae MK, Jeong JW, Moon HE, Kim KW. (2003). Hypoxia-induced angiogenesis during carcinogenesis. *J Biochem Mol Biol*, 36(1): 120-127.
- Choi YK, Kim CK, Lee H, Jeoung D, Ha KS, Kwon YG, Kim KW, Kim YM. (2010). Carbon monoxide promotes VEGF expression by increasing HIF-

1alpha protein level via two distinct mechanisms, translational activation and stabilization of HIF-1alpha protein. *J Biol Chem*, 285(42): 32116-32125.

Coates LC, Fitzgerald O, Gladman DD, Mchugh N, Mease P, Strand V, Helliwell PS. (2013). Reduced joint counts misclassify patients with oligoarticular psoriatic arthritis and miss significant numbers of patients with active disease. *Arthritis Rheum*, 65(6): 1504-1509.

Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, Bautista-Molano W, Boehncke WH, Campbell W, Cauli A, Espinoza LR, Fitzgerald O, Gladman DD, Gottlieb A, Helliwell PS, Husni ME, Love TJ, Lubrano E, Mchugh N, Nash P, Ogdie A, Orbai AM, Parkinson A, O'sullivan D, Rosen CF, Schwartzman S, Siegel EL, Toloza S, Tuong W, Ritchlin CT. (2016). Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 68(5): 1060-1071.

Couffinhal T, Kearney M, Witzembichler B, Chen D, Murohara T, Losordo D, Symes J, Isner J. (1997). Vascular endothelial growth factor (VEGF/VPF) in normal and atherosclerotic human arteries. *The American journal of pathology*, 150: 1673-1685.

Cudmore M, Ahmad S, Al-Ani B, Fujisawa T, Coxall H, Chudasama K, Devey LR, Wigmore SJ, Abbas A, Hewett PW, Ahmed A. (2007). Negative regulation of soluble Flt-1 and soluble endoglin release by heme oxygenase-1. *Circulation*, 115(13): 1789-1797.

De Vlam K, Gottlieb AB, Mease PJ. (2014). Current concepts in psoriatic arthritis: pathogenesis and management. *Acta Derm Venereol*, 94(6): 627-634.

Diez H, Fischer A, Winkler A, Hu CJ, Hatzopoulos AK, Breier G, Gessler M. (2007). Hypoxia-mediated activation of Dll4-Notch-Hey2 signaling in

endothelial progenitor cells and adoption of arterial cell fate. *Exp Cell Res*, 313(1): 1-9.

Dulak J, Deshane J, Jozkowicz A, Agarwal A. (2008). Heme oxygenase-1 and carbon monoxide in vascular pathobiology: focus on angiogenesis. *Circulation*, 117(2): 231-241.

Eker Y, Pamuk ÖN, Pamuk GE, Dönmez S, Çakır N. (2014). The Frequency of anti-CCP antibodies in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis and their relationship with clinical features and parameters of angiogenesis: A comparative study. *Eur J Rheumatol*, 1(2): 67-71.

Erdem R. (2000). [Clinical features of psoriatic arthritis]. *Romatizma*, 15(1): 31-38.

Eyries M, Siegfried G, Ciumas M, Montagne K, Agrapart M, Lebrin F, Soubrier F. (2008). Hypoxia-induced apelin expression regulates endothelial cell proliferation and regenerative angiogenesis. *Circ Res*, 103(4): 432-440.

Fernández-Sueiro JL, Willis A, Pértega-Díaz S, Tasende JA, Fernández-Lopez C, Galdo F, Blanco FJ. (2009). Evaluation of ankylosing spondylitis spinal mobility measurements in the assessment of spinal involvement in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*, 61(3): 386-392.

Ferrara N, Alitalo K. (1999). Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors. *Nat Med*, 5(12): 1359-1364.

Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. (1992). Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev*, 13(1): 18-32.

Ferrara N, Kerbel RS. (2005). Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature*, 438(7070): 967-974.

- Fink AM, Cauza E, Hassfeld W, Dunky A, Bayer PM, Jurecka W, Steiner A. (2007). Vascular endothelial growth factor in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 25(2): 305-308.
- Firestein GS. (2006). Romatoid artrit. In: Haris E, Budd RC, Firestein GS, Gonoves MC. (Eds), *Romatoloji*. 7th ed. Ankara: Güneş Kitabevi.
- Fitzgerald O. (2009). Psoriatic arthritis. In: Firestein G, Budd R, Harris T, McInnes I, Ruddy S, Sargent J. (Eds), *Kelly's Textbook of Rheumatology*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier.
- Folkman J, Szabo S, Stovroff M, Mcneil P, Li W, Shing Y. (1991). Duodenal ulcer. Discovery of a new mechanism and development of angiogenic therapy that accelerates healing. *Ann Surg*, 214(4): 414-425; discussion 426-7.
- Fransen J, Van Riel PL. (2009). The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am*, 35(4): 745-757, vii-viii.
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. (1994). A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*, 21(12): 2286-2291.
- Gladman D. (1997). Psoriatic arthritis. In: Kelley W, Ruddy Harris E, Sledge C. (Eds), *Textbook of Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Gladman D. (2005). Psoriatic arthritis. In: Harris E, Budd R, Firestein G. (Eds), *Kelly's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders.

- Gladman DD, Brubacher B, Buskila D, Langevitz P, Farewell VT. (1992). Psoriatic spondyloarthropathy in men and women: a clinical, radiographic, and HLA study. *Clin Invest Med*, 15(4): 371-375.
- Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. (1987). Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. *Q J Med*, 62(238): 127-141.
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, De Wit M, Cutolo M, Dougados M, Emery P, Landewé R, Oliver S, Aletaha D, Betteridge N, Braun J, Burmester G, Cañete JD, Damjanov N, Fitzgerald O, Haglund E, Helliwell P, Kvien TK, Lories R, Luger T, Maccarone M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, McInnes IB, Olivieri I, Pavelka K, Schett G, Sieper J, Van Den Bosch F, Veale DJ, Wollenhaupt J, Zink A, Van Der Heijde D. (2016). European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*, 75(3): 499-510.
- Guo X, Chen G. (2020). Hypoxia-Inducible Factor Is Critical for Pathogenesis and Regulation of Immune Cell Functions in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*, 11: 1668.
- Güzel D, Dursun AD, Fıçıcılar H, Tekin D, Tanyeli A, Akat F, Topal Çelikkan F, Sabuncuoğlu B, Baştuğ M. (2016). Effect of intermittent hypoxia on the cardiac HIF-1/VEGF pathway in experimental type 1 diabetes mellitus. *Anatol J Cardiol*, 16(2): 76-83.
- Hamutoğlu R, Önder O. (2017). Fizyolojik ve patolojik koşullarda anjiyogenezin rolü. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Transplantasyon Dergisi*, 2(2): 56-62.
- Hanahan D, Folkman J. (1996). Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*, 86(3): 353-364.

- Haroon ZA, Peters KG, Greenberg CS, Dewhirst MW. (1999). Angiogenesis and Oxygen Transport in Solid Tumors. In: Teicher BA. (Ed) *Antiangiogenic Agents in Cancer Therapy*. Totowa, NJ: Humana Press.
- Henseler T. (1997). The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 37(2 Pt 3): 1-11.
- Hirota K, Semenza GL. (2006). Regulation of angiogenesis by hypoxia-inducible factor 1. *Crit Rev Oncol Hematol*, 59(1): 15-26.
- Hirota SA, Beck PL, Macdonald JA. (2009). Targeting hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) signaling in therapeutics: implications for the treatment of inflammatory bowel disease. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 3(1): 1-16.
- Hitchon C, Wong K, Ma G, Reed J, Lyttle D, El-Gabalawy H. (2002). Hypoxia-induced production of stromal cell-derived factor 1 (CXCL12) and vascular endothelial growth factor by synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*, 46(10): 2587-2597.
- Hollander AP, Corke KP, Freemont AJ, Lewis CE. (2001). Expression of hypoxia-inducible factor 1 α by macrophages in the rheumatoid synovium: implications for targeting of therapeutic genes to the inflamed joint. *Arthritis Rheum*, 44(7): 1540-1544.
- Hu F, Shi L, Mu R, Zhu J, Li Y, Ma X, Li C, Jia R, Yang D, Li Y, Li Z. (2013). Hypoxia-inducible factor-1 α and interleukin 33 form a regulatory circuit to perpetuate the inflammation in rheumatoid arthritis. *PLoS One*, 8(8): e72650.
- Hu Y, Zhang T, Chen J, Cheng W, Chen J, Zheng Z, Lin J, Zhu G, Zhang Y, Bai X, Wang Y, Song B, Wang Q, Qin L, Zhang P. (2020). Downregulation of Hypoxia-Inducible Factor-1 α by RNA Interference Alleviates the

Development of Collagen-Induced Arthritis in Rats. *Mol Ther Nucleic Acids*, 19: 1330-1342.

Husni ME, Merola JF, Davin S. (2017). The psychosocial burden of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 47(3): 351-360.

Iijima K, Yoshikawa N, Connolly DT, Nakamura H. (1993). Human mesangial cells and peripheral blood mononuclear cells produce vascular permeability factor. *Kidney Int*, 44(5): 959-966.

Itakura JTI, Shen B, Kornmann M, Korc M. (2000). Concomitant over-expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in pancreatic cancer. *Int J Cancer*, 85(1): 27-35.

Jiang N, Zhao H, Han Y, Li L, Xiong S, Zeng L, Xiao Y, Wei L, Xiong X, Gao P, Yang M, Liu Y, Sun L. (2020). HIF-1 α ameliorates tubular injury in diabetic nephropathy via HO-1-mediated control of mitochondrial dynamics. *Cell Prolif*, 53(11): e12909.

Kalluri R. (2003). Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer*, 3(6): 422-433.

Kart-Köseoglu H, Yücel EA. (2004). [Psoriatic arthritis]. *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol* 4(1): 44-53.

Kawashima A, Oda Y, Yachie A, Koizumi S, Nakanishi I. (2002). Heme oxygenase-1 deficiency: the first autopsy case. *Hum Pathol*, 33(1): 125-130.

Kerb R, Folkman J. (2002). Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer*, 2(10): 727-739.

- Kiba A, Yabana N, Shibuya M. (2003). A Set of Loop-1 and -3 Structures in the Novel Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Family Member, VEGF-ENZ-7, Is Essential for the Activation of VEGFR-2 Signaling*. *Journal of Biological Chemistry*, 278(15): 13453-13461.
- Kirino Y, Takeno M, Iwasaki M, Ueda A, Ohno S, Shirai A, Kanamori H, Tanaka K, Ishigatsubo Y. (2005). Increased serum HO-1 in hemophagocytic syndrome and adult-onset Still's disease: use in the differential diagnosis of hyperferritinemia. *Arthritis Res Ther*, 7(3): R616-24.
- Kitamura A, Nishida K, Komiyama T, Doi H, Kadota Y, Yoshida A, Ozaki T. (2011). Increased level of heme oxygenase-1 in rheumatoid arthritis synovial fluid. *Mod Rheumatol*, 21(2): 150-157.
- Kobayashi H, Takeno M, Saito T, Takeda Y, Kirino Y, Noyori K, Hayashi T, Ueda A, Ishigatsubo Y. (2006). Regulatory role of heme oxygenase 1 in inflammation of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 54(4): 1132-1142.
- Konac E, Onen HI, Metindir J, Alp E, Biri AA, Ekmekci A. (2007). An investigation of relationships between hypoxia-inducible factor-1 alpha gene polymorphisms and ovarian, cervical and endometrial cancers. *Cancer Detect Prev*, 31(2): 102-109.
- Konisti S, Kiriakidis S, Paleolog EM. (2012). Hypoxia--a key regulator of angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 8(3): 153-162.
- Konukoğlu D, Turhan SM. (2005). Molecular basis of angiogenesis mechanisms and tumor angiogenesis. *Cerrahpaşa J Med*, 36: 42-48.
- Kopchev A, Monov S, Kyurkchiev D, Ivanova I, Georgiev T. (2017). Vascular endothelial growth factor (VEGF), cartilage oligomeric protein (COMP) and

matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) as serum biomarkers in psoriatic arthritis. *Int J Pharm Sci Inven*, 6(7): 08-12.

Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, Vandooren B, Foell D, Roth J, Cañete JD, Boots, AM, Veys EM, De Keyser F. (2005). Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 7(3): R569-80.

Kweider N, Fragoulis A, Rosen C, Pecks U, Rath W, Pufe T, Wruck CJ. (2011). Interplay between vascular endothelial growth factor (VEGF) and nuclear factor erythroid 2-related factor-2 (Nrf2): implications for preeclampsia. *J Biol Chem*, 286(50): 42863-42872.

Laderoute KR, Amin K, Calaoagan JM, Knapp M, Le T, Orduna J, Foretz M, Viollet B. (2006). 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK) is induced by low-oxygen and glucose deprivation conditions found in solid-tumor microenvironments. *Mol Cell Biol*, 26(14): 5336-5347.

Lee PJ, Jiang BH, Chin BY, Iyer NV, Alam J, Semenza GL, Choi AM. (1997). Hypoxia-inducible factor-1 mediates transcriptional activation of the heme oxygenase-1 gene in response to hypoxia. *J Biol Chem*, 272(9): 5375-5381.

Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, Villanueva EC, Shah P, Kaplan MJ, Bruce AT. (2011). Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol*, 187(1): 490-500.

Liu JT, Yeh HM, Liu SY, Chen KT. (2014). Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *World J Orthop*, 5(4): 537-543.

Liu YT, Lin ZM, He SJ, Zuo JP. (2019). Heme oxygenase-1 as a potential therapeutic target in rheumatic diseases. *Life Sci*, 218: 205-212.

- Lories RJ, De Vlam K. (2012). Is psoriatic arthritis a result of abnormalities in acquired or innate immunity? *Curr Rheumatol Rep*, 14(4): 375-382.
- Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, Choi HK. (2012). Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*, 71(8): 1273-1277.
- Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, Bowman EP, Krueger JG. (2008). Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol*, 128(5): 1207-1211.
- Luxembourg A, Cailla H, Roux H, Roudier J. (1987). Do viruses play an etiologic role in ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis? *Clin Immunol Immunopathol*, 45(2): 292-295.
- Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S. (2014). Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*, 71(1): 141-150.
- Mancuso C, Barone E. (2009). The heme oxygenase/biliverdin reductase pathway in drug research and development. *Curr Drug Metab*, 10(6): 579-594.
- Mcgonagle DG, Helliwell P, Veale D. (2012). Enthesitis in psoriatic disease. *Dermatology*, 225(2): 100-109.
- Mease P, Goffe BS. (2005). Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*, 52(1): 1-19.
- Mease PJ, Karki C, Palmer JB, Etzel CJ, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Malley W, Herrera V, Tran M, Greenberg JD. (2017). Clinical Characteristics, Disease Activity, and Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis Patients With

Dactylitis or Enthesitis: Results From the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 69(11): 1692-1699.

Minamino T, Christou H, Hsieh CM, Liu Y, Dhawan V, Abraham NG, Perrella MA, Mitsialis SA, Kourembanas S. (2001). Targeted expression of heme oxygenase-1 prevents the pulmonary inflammatory and vascular responses to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(15): 8798-8803.

Moll JM, Wright V. (1973). Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 3(1): 55-78.

Morar N, Willis-Owen SA, Maurer T, Bunker CB. (2010). HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management. *Lancet Infect Dis*, 10(7): 470-478.

Morse D, Choi AM. (2002). Heme oxygenase-1: the "emerging molecule" has arrived. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 27(1): 8-16.

Mulherin DM, Fitzgerald O, Bresnihan B. (1993). Lymphedema of the upper limb in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 22(5): 350-356.

Nas K (2018). Psöriyatik Artrit. İçinde: Bodur H & Ataman Ş. (Eds) *Romatoloji-Ekitap*. 1th ed. Ankara: Türkiye Romatizma Araştırma Ve Savaş Derneği.

Nas K, Karkucak M, Durmuş B, Ulu MA, Karatay S, Çapkin E, Ulusoy H, Gülkesen A, Sula B, Akgöl G, Çevik R, Özgöçmen S. (2017). The performance of psoriatic arthritis classification criteria in Turkish patients with psoriatic arthritis. *Int J Rheum Dis*, 20(8): 985-989.

Nas K, Kiliç E, Çevik R, Bodur H, Ataman Ş, Ayhan F, Akgül Ö, Akinci A, Altay Z, Çapkin E, Dağlı AZ, Duruöz T, Gürer G, Göğüş F, Garip Y, Kaçar C, Kamanli A, Kaptanoğlu E, Kaya T, Kocabaş H, Özdemirel EA, Özel S, Sezer

- İ, Sunar İ, Yilmaz G. (2018). Management of Psoriatic Arthritis: Turkish League Against Rheumatism (TLAR) Expert Opinions. *Arch Rheumatol*, 33(2): 108-127.
- Ng CT, Biniecka M, Kennedy A, McCormick J, Fitzgerald O, Bresnihan B, Buggy D, Taylor CT, O'sullivan J, Fearon U, Veale DJ. (2010). Synovial tissue hypoxia and inflammation in vivo. *Ann Rheum Dis*, 69(7): 1389-1395.
- Nickoloff BJ, Stevens SR. (2006). What have we learned in dermatology from the biologic therapies? *J Am Acad Dermatol*, 54(3 Suppl 2): S143-S151.
- Nofal A, Al-Makhzangy I, Attwa E, Nassar A, Abdalmoati A. (2009). Vascular endothelial growth factor in psoriasis: an indicator of disease severity and control. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 23(7): 803-806.
- Ogdie A, Weiss P. (2015). The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 41(4): 545-568.
- Öğretmen Z, Hız MM, Silan F, Koşar Ş, Özdemir Ö. (2014). HLA B27 genotipi psoriasis ve psoriatik artrit için risk faktörü müdür? *TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*, 48(3): 131-134.
- Park SY, Jang WJ, Yi EY, Jang JY, Jung Y, Jeong JW, Kim YJ. (2010). Melatonin suppresses tumor angiogenesis by inhibiting HIF-1alpha stabilization under hypoxia. *J Pineal Res*, 48(2): 178-184.
- Patlar S, Harris AL. (2006). Role of hypoxia-inducible factor-1alpha as a cancer therapy target. *Endocr Relat Cancer*, 13 (Suppl 1): S61-S75.
- Peacock DJ, Banquerigo ML, Brahn E. (1995). A novel angiogenesis inhibitor suppresses rat adjuvant arthritis. *Cell Immunol*, 160(2): 178-184.

- Podar K, Anderson KC. (2005). The pathophysiologic role of VEGF in hematologic malignancies: therapeutic implications. *Blood*, 105(4): 1383-1395.
- Polachek A, Cook R, Chandran V, Abji F, Gladman D, Eder L. (2018). The Association Between HLA Genetic Susceptibility Markers and Sonographic Enthesitis in Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 70(5): 756-762.
- Poss KD, Tonegawa S. (1997). Reduced stress defense in heme oxygenase 1-deficient cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(20): 10925-10930.
- Przepiera-Będzak H, Fischer K, Brzosko M. (2013). Serum levels of angiogenic cytokines in psoriatic arthritis and SAPHO syndrome. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 123(6): 297-302.
- Punzi L, Pianon M, Bertazzolo N, Fagiolo U, Rizzi E, Rossini P, Todesco S. (1998). Clinical, laboratory and immunogenetic aspects of post-traumatic psoriatic arthritis: a study of 25 patients. *Clin Exp Rheumatol*, 16(3): 277-281.
- Rahman P, Gladman DD, Schentag CT, Petronis A. (1999). Excessive paternal transmission in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*, 42(6): 1228-1231.
- Ramonda R, Modesti V, Ortolan A, Scanu A, Bassi N, Oliviero F, Punzi L. (2013). Serological markers in psoriatic arthritis: promising tools. *Exp Biol Med (Maywood)*, 238(12): 1431-1436.
- Redmer DA, Doraiswamy V, Bortnem BJ, Fisher K, Jablonka-Shariff A, Grazul-Bilska AT, Reynolds LP. (2001). Evidence for a role of capillary pericytes in vascular growth of the developing ovine corpus luteum. *Biol Reprod*, 65(3): 879-889.
- Reichardt LF, Tomaselli KJ. (1991). Extracellular matrix molecules and their receptors: functions in neural development. *Annu Rev Neurosci*, 14: 531-570.

- Risau W. (1997). Mechanisms of angiogenesis. *Nature*, 386(6626): 671-674.
- Rosenberger C, Solovan C, Rosenberger AD, Jinping L, Treudler R, Frei U, Eckardt KU, Brown LF. (2007). Upregulation of hypoxia-inducible factors in normal and psoriatic skin. *J Invest Dermatol*, 127(10): 2445-2452.
- Rueda B, Oliver J, Robledo G, López-Nevot MA, Balsa A, Pascual-Salcedo D, González-Gay MA, González-Escribano MF, Martín J. (2007). HO-1 promoter polymorphism associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 56(12): 3953-3958.
- Rundhaug JE. (2005). Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J Cell Mol Med*, 9(2): 267-285.
- Sahin K, Orhan C, Akdemir F, Tuzcu M, Sahin N, Yilmaz I, Ali S, Deshpande J, Juturu V. (2017). Mesozeaxanthin protects the liver and reduces cardio-metabolic risk factors in an insulin resistant rodent model. *Food Nutr Res*, 61(1): 1353360.
- Sahin K, Pala R, Tuzcu M, Ozdemir O, Orhan C, Sahin N, Juturu V. (2016). Curcumin prevents muscle damage by regulating NF- κ B and Nrf2 pathways and improves performance: an in vivo model. *J Inflamm Res*, 9: 147-154.
- Scarpa R, Del Puente A, Di Girolamo C, Della Valle G, Lubrano E, Oriente P. (1992). Interplay between environmental factors, articular involvement, and HLA-B27 in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 51(1): 78-79.
- Schmid T, Zhou J, Brüne B. (2004). HIF-1 and p53: communication of transcription factors under hypoxia. *J Cell Mol Med*, 8(4): 423-431.

- Semenza GL. (1999). Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 15: 551-578.
- Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu X.-F, Breitman ML, Schuh AC. (1995). Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature*, 376(6535): 62-66.
- Shibuya M, Claesson-Welsh L. (2006). Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Exp Cell Res*, 312(5): 549-560.
- Singh TP, Lee CH, Farber JM. (2013). Chemokine receptors in psoriasis. *Expert Opin Ther Targets*, 17(12): 1405-1422.
- Stern RS. (1985). The epidemiology of joint complaints in patients with psoriasis. *J Rheumatol*, 12(2): 315-320.
- Şahin N, Nas K. (2014). [Diagnosis and clinical follow-up in psoriatic arthritis]. *Turkiye Klinikleri Physical Medicine Rehabilitation-Special Topics*, 7(3): 44-50.
- Takada T, Miyaki S, Ishitobi H, Hirai Y, Nakasa T, Igarashi K, Lotz MK, Ochi M. (2015). Bach1 deficiency reduces severity of osteoarthritis through upregulation of heme oxygenase-1. *Arthritis research & therapy*, 17(1): 1-11.
- Tarnawski AS. (2005). Cellular and molecular mechanisms of gastrointestinal ulcer healing. *Dig Dis Sci*, 5(Suppl 1): S24-S33.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. (2006). Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*, 54(8): 2665-2673.

- Torales-Cardena A, Martínez-Torres I, Rodríguez-Martínez S, Gómez-Chávez F, Cancino-Díaz JC, Vázquez-Sánchez EA, Cancino-Díaz ME. (2015). Cross Talk between Proliferative, Angiogenic, and Cellular Mechanisms Orchestrated by HIF-1 α in Psoriasis. *Mediators Inflamm*, 2015: 607363.
- Turesson C, Matteson E, Steiner G, Serre G, Szekanecz Z & Koch AE. (2008). Rheumatoid arthritis and other synovial disorders. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. (Eds), *Rheumatology*. 4th ed, Spain: Mosby Elsevier.
- Tuzcu M, Sahin N, Orhan C, Agca CA, Akdemir F, Tuzcu Z, Komorowski J, Sahin K. (2011). Impact of chromium histidinate on high fat diet induced obesity in rats. *Nutr Metab (Lond)*, 8: 28.
- Vasilopoulos Y, Sourli F, Zafiriou E, Klimi E, Ioannou M, Mamuris Z, Simos G, Koukoulis G, Roussaki-Schulze A. (2013). High serum levels of HIF-1 α in psoriatic patients correlate with an over-expression of IL-6. *Cytokine*, 62(1): 38-39.
- Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. (1994). Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol*, 33(2): 133-138.
- Walsh D. (1999). Angiogenesis and arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 38(2): 103-112.
- Wang CH, Yao H, Chen LN, Jia JF, Wang L, Dai JY, Zheng ZH, Chen ZN, Zhu P. (2012). CD147 induces angiogenesis through a vascular endothelial growth factor and hypoxia- inducible transcription factor 1 α -mediated pathway in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 64(6): 1818-1827.

- Westra J, Molema G, Kallenberg CG. (2010). Hypoxia-inducible factor-1 as regulator of angiogenesis in rheumatoid arthritis - therapeutic implications. *Curr Med Chem*, 17(3): 254-263.
- Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, Gee BC, Weatherall R, Wordsworth BP. (2004). Extended report: nail disease in psoriatic arthritis--clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford)*, 43(6): 790-794.
- Willis D, Moore AR, Frederick R, Willoughby DA. (1996). Heme oxygenase: a novel target for the modulation of the inflammatory response. *Nat Med*, 2(1): 87-90.
- Wojas-Pelc A, Marcinkiewicz J. (2007). What is a role of haeme oxygenase-1 in psoriasis? Current concepts of pathogenesis. *Int J Exp Pathol*, 88(2): 95-102.
- Wright V. (1959). Rheumatism and psoriasis: a re-evaluation. *Am J Med*, 27: 454-462.
- Wu R, Zhu Z, Zhou D. (2020). VEGF, apelin and HO-1 in diabetic patients with retinopathy: a correlation analysis. *BMC Ophthalmol*, 20(1): 326.
- Yang S, Ohe R, Aung NY, Kato T, Kabasawa T, Utsunomiya A, Takakubo Y, Takagi M, Yamakawa M. (2021). Comparative study of HO-1 expressing synovial lining cells between RA and OA. *Modern rheumatology*, 31(1): 133-140.
- Yazici A, Karabulut A. (2003). Psoriasisin genetik özellikleri ve patogenezi. *Dermatose*, 2: 95-102.

- Yazır Y, Gonca S, Filiz S, Dalçık H. (2004). Endotel hücreleri için önemli bir protein ailesi; vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), Ailenin üyeleri, yapısı ve sentezi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 26: 181-184.
- Yet SF, Tian R, Layne MD, Wang ZY, Maemura K, Solovyeva M, Ith B, Melo LG, Zhang L, Ingwall JS, Dzau VJ, Lee ME, Perrella MA. (2001). Cardiac-specific expression of heme oxygenase-1 protects against ischemia and reperfusion injury in transgenic mice. *Circ Res*, 89(2): 168-173.
- Yildirim M, Inaloz HS, Baysal V, Delibas N. (2003). The role of oxidants and antioxidants in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 17(1): 34-36.
- Yurdakul FG, Eser F, Bodur H, Gül Ü, Gönül M, Oguz ID. (2014). Disease activity and related variables in patients with psoriatic arthritis. *Turkish Journal of Rheumatology*, 29(1): 8.
- Zhang X, Liu J, Wan L, Sun Y, Wang F, Qi Y, Huang C. (2015). [Up-regulated expressions of HIF-1 α , VEGF and CD34 promote synovial angiogenesis in rats with adjuvant arthritis]. *Xi bao yu fen zi mian yi xue za zhi = Chinese journal of cellular and molecular immunology*, 31(8): 1053-1056.
- Zhao X, Yue Y, Cheng W, Li J, Hu Y, Zhang P. (2013). Hypoxia-inducible factor: a potential therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Current drug targets*, 14(6): 700-707.
- Zhuang H, Littleton-Kearney MT, Doré S. (2005). Characterization of heme oxygenase in adult rodent platelets. *Curr Neurovasc Res*, 2(2): 163-168.
- Zilla P, Greisler HP. (Eds, 1999). *Tissue Engineering Intelligence Unit 1*.

Zwerina J, Tzima S, Hayer S, Redlich K, Hoffmann O, Hanslik-Schnabel B, Smolen JS, Kollias G, Schett G. (2005). Heme oxygenase 1 (HO-1) regulates osteoclastogenesis and bone resorption. *FASEB J*, 19(4): 2011-2013.



EKLER

Ek 1. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Onay Formu

ÖZGEÇMİŞ

1- Kişisel Bilgiler

Adı-Soyad: Yavuz KILIÇ

Doğum Yeri/Tarihi:

Medeni Hali: Evli

Askerlik: Yaptı

İletişim Bilgileri:

Yabancı Dil: İngilizce

2- Eğitim

Dumlupınar Üni. Fizyoterapi Bölümü 2011

Sakarya Üni. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans 2018-

3- İş Deneyimi

Sakarya Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi (2013-)

4- Yayınlar:

- Y. Kılıç, D. Güzel Erdoğan **The Role Of The Vascular Endothelial Growth Factor İn Rheumatoid Arthritis** (Mas 13. Uluslararası Matematik-Mühendislik-Fen Ve Sağlık Bilimleri Kongresi) Afganistan, Faryab Üniversitesi 23-25 Ekim, 2020

5- Diğer Bilgiler:

- Sakarya Üniversitesi Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası (02.11.2019-11.11.2019)

