

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PSORİASİSLİ HASTALARDA IL23R GEN POLİMORFİZMİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. BURCU SARIGÖL

DANIŞMAN
PROF.DR. ŞENİZ ERGİN

DENİZLİ - 2014

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PSORİASİSLİ HASTALARDA IL23R GEN POLİMORFİZMİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. BURCU SARIGÖL

DANIŞMAN
PROF.DR. ŞENİZ ERGİN

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 15.08.2013 tarih ve
2013TPF020 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2014

Prof Dr Şeniz ERGİN danışmanlığında Dr Burcu UZUN SARIGÖL tarafından yapılan "Psoriasisli hastalarda IL23R polimorfizminin Araştırılması " başlıklı tez çalışması 29/12/2014 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Doç.Dr Nida KAÇAR

ÜYE

Doç.Dr Levent TAŞLI

ÜYE

Prof.Dr.Ekin ŞAVK

18/03/15
Prof.Dr.Hasan HERKEN

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin planlanması ve sürdürülmesinde tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım, benden her türlü ilgisini, yardımını esirgemeyen, sabır ve titizlikle yanımda olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Şeniz ERGİN' e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve desteklerini benden esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Berna ŞANLI' ya, Doç. Dr. Nida KAÇAR' a, Doç. Dr. M. Levent TAŞLI' ya,

Tezimle ilgili genetik çalışma imkanlarını bana sağlayan Biyofizik A.D. Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ayfer ATALAY' a ve Araş. Gör. Dr. Sanem ARIKAN' a; verilerin değerlendirilmesinde ve istatistiksel analizleri planlama konusunda yardımlarını benden esirgemeyen Biyoistatistik A.D. Öğretim Üyesi Prof. Dr. Beyza AKDAĞ' a ve Araş. Gör. Dr. Hande ŞENOL' a,

Birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşiremize ve personelimize,

Ayrıca beni yetiştirip, bugüne gelmemi sağlayan aileme ve desteğini hep hissettiğim sevgili eşime,

Teşekkür ederim.

Dr. Burcu SARIGÖL

DENİZLİ-2014

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR..... | III |
| KISALTMALAR | VII |
| TABLolar | IX |
| ŞEKİLLER..... | XI |
| ÖZET..... | XII |
| SUMMARY | XIII |
| GİRİŞ | 1 |
| GENEL BİLGİLER | 3 |
| PSORİASİS | 3 |
| TARİHÇE..... | 3 |
| EPİDEMİYOLOJİ..... | 3 |
| ETYOLOJİ VE PATOGENEZ..... | 3 |
| KLİNİK BELİRTİLER..... | 10 |
| Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Psoriasis)..... | 10 |
| Guttat Psoriasis | 11 |
| Püstüler Psoriasis | 11 |
| Akrodermatitis Kontinua | 12 |
| Palmoplantar Püstüloz | 12 |
| Eritrodermik Psoriasis..... | 12 |
| Tırnak Tutulumu | 12 |
| PSORİASİS ALAN ŞİDDET İNDEKSİ (PASI) | 13 |
| TIRNAK PSORİASİS ŞİDDET İNDEKSİ (NAPSI) | 13 |
| HİSTOPATOLOJİK BULGULAR | 14 |
| KOMORBİT HASTALIKLAR..... | 14 |
| Psoriatik Artrit | 14 |
| Metabolik Sendrom..... | 14 |
| Obezite | 15 |
| İnsülin Direnci / Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) | 16 |
| Dislipidemi..... | 16 |
| Hipertansiyon..... | 16 |
| Kardiyovasküler Hastalıklar | 16 |

| | |
|---|----|
| Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NFALD) | 17 |
| Otoimmün Hastalıklar..... | 17 |
| Psikiyatrik Hastalıklar..... | 17 |
| TEDAVİ | 18 |
| Topikal Tedaviler..... | 18 |
| Fototerapi ve Fotokemoterapi | 19 |
| Sistemik Tedaviler | 20 |
| Biyolojik Ajanlar | 21 |
| GEREÇLER VE YÖNTEMLER | 23 |
| HASTA SEÇİMİ | 23 |
| KONTROL SEÇİMİ..... | 24 |
| GENOMİK DNA İZOLASYONU | 24 |
| Kullanılan Çözeltiler..... | 25 |
| IL23R GENİNDEKİ POLİMORFİK BÖLGELERİN PCR YÖNTEMİ İLE ÇOĞALTIMI..... | 25 |
| RFLP YÖNTEMİ İLE IL23R POLİMORFİZMLERİNİN BELİRLENMESİ..... | 27 |
| İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME..... | 28 |
| BULGULAR..... | 29 |
| PSORİASİS VE KONTROL GRUBUNUN DEMOGRAFİK VERİLERİ | 29 |
| PSORİASİS GRUBUNDA KLİNİK TİPLERİNİN DAĞILIMI..... | 29 |
| PSORİASİS GRUBUNUN KLİNİK BULGULARI | 30 |
| GEN BÖLGESİNE ÖZGÜN PRİMERLERİN ÖZELLİKLERİ | 30 |
| PCR VE RFLP SONUÇLARI | 31 |
| IL23R GEN POLİMORFİZMİ VE ALLEL FREKANSLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ..... | 34 |
| IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının hasta ve sağlıklı kontrollerdeki dağılımı | 34 |
| Kadın hasta ve kontrol grubunda IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının değerlendirilmesi | 34 |
| Erkek hasta ve kontrol grubunda IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının değerlendirilmesi | 36 |

| | |
|--|----|
| Hasta grubunda erken başlangıç yaşı (<40)) ve geç başlangıç yaşı (>40) ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması..... | 37 |
| Psoriasis grubunda hastalık şiddeti ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması..... | 38 |
| Hasta grubunda aile hikayesi ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının değerlendirilmesi | 39 |
| Hasta ve kontrol grubunda BMI ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması..... | 39 |
| Klinik fenotiplere IL23R gen polimorfizmlerinin ve allel frekanslarının etkisinin karşılaştırılması..... | 40 |
| Hasta grubunda eklem tutulumu ile IL23R polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması..... | 46 |
| Hasta grubunda tırnak tutulumu ile IL23R polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması..... | 47 |
| Hasta grubunda metabolik hastalıklar ile IL23R polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması..... | 48 |
| Haplotip Analizi Sonuçları | 53 |
| TARTIŞMA | 56 |
| SONUÇLAR | 74 |
| KAYNAKLAR | 77 |

KISALTMALAR

HT : Hipertansiyon

DM : Diabetes mellitus

NAFL: Non-alkolik yağlı karaciğer

IL: İnterlökin

HLA: İnsan lökosit antijeni

MHC: Major histokompatibilite kompleks

DH: Dendritik hücre

LH: Langerhans hücresi

MDH: Myeloid dendritik hücre

PDH: Plazmositoid dendritik hücre

NK: Doğal öldürücü hücre

TGF: transforming growth faktör

VEGF: Vasküler endotelial growth faktör

PASI: Psoriasis alan şiddet indeksi

NAPSI: Tırnak psoriasis şiddet indeksi

TNF: Tümör nekrozis faktör

UV: Ultraviyole

PUVA: Psörolen ultraviyole A

LFA: Lökosit fonksiyon antijen

BMI: Beden kitle indeksi

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PCR-RFLP: Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism

PV: Psoriasis vulgaris

SP: Skalp psoriasis

PPP: Palmoplantar psoriasis

GP: Guttat psoriasis

IP: Inverse psoriasis

PP: Püstüler psoriasis

TABLULAR

| | |
|---|----|
| Tablo 1. Psoriasis (PSORS) ve psoriatik artrit (PSORAS) lokusları | 5 |
| Tablo 2. Metabolik sendrom tanı kriterleri | 15 |
| Tablo 3. Odaklara Özgün Primerlerin Özellikleri | 26 |
| Tablo 4. PCR Karışım Bileşenleri | 26 |
| Tablo 5. Isısal döngü cihazında çoğaltım koşulları | 27 |
| Tablo 6. Restriksiyon Enzim Kesimi Reaksiyon Karışımı | 27 |
| Tablo 7. Restriksiyon enziminin özellikleri ve kesim ürünlerinin değerlendirilmesi | 28 |
| Tablo 8. Psoriasis ve kontrol grubunun demografik verileri | 29 |
| Tablo 9. Psoriasis grubunda klinik tiplerin dağılımı | 29 |
| Tablo 10. Hasta grubunun klinik bulguları | 30 |
| Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunda IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması | 34 |
| Tablo 12. Kadın hasta ve kontrol grubunda IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması | 35 |
| Tablo 13. Erkek hasta ve kontrol grubunda IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması | 36 |
| Tablo 14. Hasta grubunda başlangıç yaşı ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması | 37 |
| Tablo 15. Hasta grubunda hastalık şiddeti ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının değerlendirmesi | 38 |
| Tablo 16. Hasta grubunda aile hikayesi ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması | 39 |
| Tablo 17. Hasta grubunda BMI ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması | 40 |
| Tablo 18. Psoriasis vulgaris klinik tipi ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması | 41 |
| Tablo 19. Skalp psoriasis klinik tipi ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması | 42 |

| | |
|---|----|
| Tablo 20. Palmoplantar psoriasis klinik tipi ile IL23R gen polimorfizmini ve allel frekanslarının karşılaştırılması..... | 43 |
| Tablo 21. Guttat psoriasis klinik tipi ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması..... | 44 |
| Tablo 22. İnverse psoriasis klinik tipi ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması..... | 45 |
| Tablo 23. Püstüler psoriasis klinik tipi ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması..... | 46 |
| Tablo 24. Hasta grubunda eklem tutulumu ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması..... | 47 |
| Tablo 25. Hasta grubunda tırnak tutulumu ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması..... | 48 |
| Tablo 26. Hasta grubunda DM öyküsü ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması..... | 49 |
| Tablo 27. Hasta grubunda HT öyküsü ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması..... | 50 |
| Tablo 28. Hasta grubunda sigara içiciliği ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması..... | 51 |
| Tablo 29. Hasta grubunda liperlipidemi öyküsü ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması..... | 52 |
| Tablo 30. Hasta grubunda nonalkolik yağlı karaciğer ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması..... | 53 |
| Tablo 31. Psoriasis hastalarında ve kontrol örneklerinde en sık karşılaşılan IL23R haplotiplerinin dağılımı..... | 54 |
| Tablo 32. Psoriasis fenotiplerine ilişkin IL23R haplotipleri dağılımı..... | 54 |
| Tablo 33. Psoriasis alt gruplarında IL23R haplotiplerinin dağılımı..... | 55 |

ŞEKİLLER

- Şekil 1. IL23R gen bölgesinde primer yerleşimi 31
- Şekil 2. rs11805303 odağı için PSF-031 ve PSR-032 primerleri ile yapılan PCR sonuçları ve MnlI restriksiyon enzimi ile yapılan RFLP sonuçları (M: DNA laddermarker, 100-1031 bç, 2,4,6; 373bç, 1; 237bç, 3; 198,237bç, 5; 198bç) 32
- Şekil 3. rs2201841 odağı için PSF-411 ve PSR-412 primerleri ile yapılan PCR sonuçları ve HpyF3I (DdeI) restriksiyon enzimi ile yapılan RFLP sonuçları (M: DNA ladder marker, 100-1031 bç, 2,4,6; 420bç, 1; 232bç, 3; 232,257bç, 5; 257bç) 32
- Şekil 4. rs11209026 odağı için PSF-261 ve PSR-262 primerleri ile yapılan PCR sonuçları ve Hpy188I restriksiyon enzimi ile yapılan RFLP sonuçları (M: DNA ladder marker, 100-1031 bç, 2,4; 420bç, 1; 250,287bç, 3; 250bç) 33
- Şekil 5. rs10889677 odağı için PSF-771 ve PSR-772 primerleri ile yapılan PCR sonuçları ve MnlI restriksiyon enzimi ile yapılan RFLP sonuçları (M: DNA ladder marker, 100-1031 bç, 2,4,6; 470bç, 1; 185,285bç, 3; 185,224,285bç, 5; 185,224bç) 33

ÖZET

Psoriasisli hastalarda IL23R gen polimorfizminin araştırılması

Dr. Burcu SARIGÖL

Psoriasis kronik immün aracılı inflamatuvar bir bozukluktur. Etyolopatogenezi tam bilinmemekle birlikte multifaktöryel ve multigenetik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada IL(interlökin)23R'de rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 polimorfizmlerinin psoriasis gelişimine etkisi, hastalığın klinik özellikleri ve komorbiditeler üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya Dermatoloji polikliniğine başvuran 81 psoriasis hastası ve kendilerinde ve ailelerinde psoriasis bulunmayan 81 sağlıklı gönüllü alındı. Hasta ve kontrol gruplarında PCR-RFLP (Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) yöntemi ile IL23R'de rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 gen polimorfizmleri belirlendi ve haplotip analizi uygulandı. Elde edilen değerler çalışma grupları arasında karşılaştırıldı.

Çalışmamızda rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 polimorfizmleri ile psoriasis arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Palmoplanter psoriasisli olan hasta grubunda rs2201841 odağında T alleli anlamlı şekilde yüksek ($p=0,045$), rs10889677 odağında aile hikayesi olan hasta grubunda CC genotipi ve eklem tutulumu olan hasta gruplarında C alleli anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,048$; $p=0,050$). DM (Diabetes mellitus) olan hasta grubunda rs2201841 odağında ($p=0,039$) ve rs10889677 odağında ($p=0,017$) C alleli yüksek olarak saptandı. Hiperlipidemisi olan hasta grubunda rs2201841 odağında C alleli yüksek ($p=0,039$) olarak bulundu. Haplotip analizinde psoriasis ve kontrol grubunda en sık CCGC haplotipi saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($\chi^2= 0,304$; $p=0,581$).

Sonuç olarak, rs2201841 ile rs10889677 polimorfizmleri psoriasis gelişimi üzerine etkili saptanmamakla birlikte hastalığın klinik özelliklerini belirlemede ve komorbidite gelişimi üzerinde etkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: IL23R, Palmoplanter Psoriasis, Polimorfizm, Haplotip, Komorbidite

SUMMARY

Investigation of IL23R gene polymorphism in patients with psoriasis

Dr. Burcu SARIGÖL

Psoriasis is a chronic immun mediated inflammatory disease. Although etiopathogenesis is not known exactly, it is thought to be multifactorial and multigenetic disease. In this research, it is purposed to investigate the impact of rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 polymorphism in IL23R on susceptibility of psoriasis, clinical feature of disease and comorbidities at psoriasis patients.

81 patients with psoriasis and 81 healthy volunteers with no personal and family history of psoriasis were enrolled in the study. In patients and control groups, rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 gene polymorphisms in IL23R determined by PCR-RFLP (Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) method and haplotype analysis is applied. Then data is compared between the study groups.

In our research, the significant association between rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 polymorphisms and psoriasis is not determined. T allele in rs2201841 locus is found significantly high on palmoplantar psoriasis patient group ($p=0,045$). At rs10889677 locus CC genotype is found significantly high on patient group with family history and C allele is found significantly high on patient group with joint involvement (respectively $p=0,048$; $p=0,050$). C allele in rs2201841 and rs10889677 locus is found significantly high on patient group with DM (respectively $p=0,039$; $p=0,017$). C allele in rs2201841 locus is found significantly high on patient group with hyperlipidemi ($p=0,039$). In haplotype analysis, CCGC haplotype is found most comman in both psoriasis and control group. There is no statistically significant difference between these two groups. ($\chi^2= 0,304$; $p=0,581$).

In conclusion, rs2201841 and rs10889677 polymorphisms has no affect on psoriasis susceptibility. However, these loci might be effective on determination of clinical features and comorbidity development.

Key Words: IL23R, Palmoplantar Psoriasis, Polymorphism, Haplotype, Comorbidity

GİRİŞ

Psoriasis kronik immün aracılı inflamatuvar bir bozukluktur. Prevelansı %0-%11,8 arasında değişir. Etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlık zemininde travma, infeksiyon, stres veya ilaçlar gibi bazı çevresel uyaranlarla tetiklendiği düşünülmektedir. Psoriasis fiziksel semptomlara bağlı önemli morbiditeye neden olur aynı zamanda hastalığı kötüleştiren ve tedaviyi komplike eden birçok komorbidite ile ilişkilidir. Obezite, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), dislipidemi, nonalkolik yağlı karaciğer (NAFL), sigara ve metabolik sendrom gibi kardiyovasküler risk faktörleri psoriasisli hastalarda daha sık görülür. Ayrıca psoriasis anksiyete, depresyon, intihar gibi psikiyatrik komorbiditeler ile ilişkilidir

Yapılan genetik çalışmalarda psoriasis kalıtsal riski 1. derece akrabalarda normal popülasyona göre 4-6 kat artmıştır. Monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre birliktelik oranı 3 kat daha yüksektir. Bu bilgiler psoriasisde genetiğin majör etken olduğunu destekler. Kalıtım şekli hala belirsiz ve komplekstir. Konvensiyel genetik bağlantı analizleri psoriasisle ilişkili 10 kromozomal bölge tanımlamışlardır (PSORS1-PSORS10). Psoriasisin majör genetik belirleyicisi PSORS 1 dir. Kromozom 6 da majör histokompatibilite kompleks (MHC) bölgesinde lokalize, erken başlangıç yaşı ile ilişkili insan lökosit antijeni (HLA)-Cw6 ile birlikte psoriasis kalıtımının %35-50 sinden sorumlu olduğu öne sürülmektedir. Genom çalışmaları inflamatuvar yolları içeren gen bölgeleri ile psoriasis riski arasında ilişki tanımlamıştır. Bazı popülasyonlarda interlökin-12 (IL-12B), IL-23A, IL23R kodlayan genlerde tek gen polimorfizmleri tanımlanmıştır.

Psoriasis patogenezi tam olarak aydınlatılmış değildir. Fakat mevcut kanıtlar doğal ve adaptif immün sistem hücrelerinin keratinosit ve deride fibroblast, mast hücreleri ve endotelyal hücreler gibi diğer yerleşik hücreler ile etkileşimine bağlı olduğunu gösterir. Psoriasis plağı dermisde yardımcı CD4+ T hücre , epidermisde sitotoksik CD8+ T hücre dominant aktive T hücre infiltrasyonu gösterir. Son zamanlarda T helper (Th)17 ve Th22 alt grupları tespit edilmiştir. Psoriatik lezyonlarda dermisde Th17 hücreleri artmış olarak tespit edilmiştir. Saf CD4+ T hücrelerinin Th-17 hücrelerine dönüşümü transforming growth faktör (TGF)- β ve IL-6 ile uyarılmaktadır, bunlar IL17-A ve IL23R ekspresyonunu uyarır. Sonrasında IL-23

e olan maruziyet IL-17A üretimini ve aynı zamanda IL-17F, IL-21, IL-22 üretimini artırır. Böylece doğal ve adaptif immün sistem hücrelerinin, keratinositlerin, vasküler yapıların fonksiyonlarının disregülasyonuna neden olur.

Psoriasis patogeneğinde IL23/IL17 yolağı merkezi önemli bir role sahiptir.

IL23, Th17 hücrelerinin proliferasyonu, yaşamasını ve efektör fonksiyonları için gereklidir (10). IL23, doğal ve adaptif immün sistem arasında köprü oluşturan anahtar sitokindir.(59)

IL23R geni 1p31 kromozomunda lokalizedir ve kodlanan proteinler IL-12 nin $\beta 1$ subuniti (IL12R $\beta 1$) ile birlikte IL-23 için bir reseptör oluştururlar. IL23R polimorfizmi inflamatuvar bağırsak hastalığı, ankilozan spondilit, romatoid artrit, Graves oftalmopatisi gibi çok sayıda farklı otoimmün hastalık ve psoriasis ile ilişki gösterir.

Daha önce yapılan çeşitli yayınlarda psoriasis ile bazı IL23R gen polimorfizimleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Hastalığın erken başlangıç yaşı ile ilgili yapılmış bir yayın bulunmaktadır. Fakat hastalığın diğer klinik özellikleri (şiddeti, alt tipi gibi) ile ilişkisini gösteren ve Türkiye’de yapılmış yayın bulunmamaktadır

Çalışmamızda IL23R genlerindeki polimorfizimlerin psoriasis hastalığına yatkınlıktaki etkisi, hastalığın şiddeti, alt tipi, başlangıç yaşı gibi klinik özelliklerle olan ilişkisine bakılacaktır.

GENEL BİLGİLER

PSORİASİS

Psoriasis; farklı boyutlarda, keskin sınırlı, eritemli, skuamli plaklar ile karakterize yaygın, kronik, tekrarlayıcı inflamatuvar bir cilt hastalığıdır (15).

TARİHÇE

Hastalığa ilişkin ilk bilgiler *Hippocrates*'e (MÖ 416-377) aittir. Celsus (MÖ 25-MS 45), psoriasisin kliniğini ve *Auspitz* fenomenini tanımlamıştır. Psoriasis terimini ise ilk kez *Ferdinand von Hebra* (1816-1880) kullanmıştır. Psoriasis Yunanca'da kaşıntılı, kepekli hastalıklar anlamına gelen “*psora*” sözcüğünden türetilmiştir (16).

EPİDEMİYOLOJİ

Psoriasisin frekansı etnik gruplar arasında oldukça değişmekle birlikte, yaygın bir hastalıktır. Prevalans değeri farklı popülasyonlarda %0-%11,8 olarak verilmektedir. En sık beyaz ırkta görülür. Eskimolar, Japonlar, zenciler ve Kızılderililerde daha az ortaya çıkmaktadır. Her iki cins eşit oranda etkilenmektedir ancak kadınlarda başlangıç yaşı daha erken olma eğilimindedir. Herhangi bir yaşta başlayabilmekle birlikte hastaların %70'inde başlangıç yaşı 40 yaşın altındadır. Başlangıç yaşı 20-30 yaşları ile 50-60 yaşları arasında olmak üzere iki dönemde pik yapar. Erken başlangıçlı tip (Tip I) güçlü aile öyküsü olan, HLA ile ilişkili olduğu düşünülen, daha şiddetli seyretmeye eğilimli tiptir. Daha geç başlayan tipi (Tip II) HLA birlikteliği olmayan, sporadik ve daha hafif seyretmeye eğilimli olan tiptir (13,16).

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Günümüzde psoriasisin etyopatogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan genetik çalışmalarda psoriasis hastalığı görülme riskinin 1. derece akrabalarda diğer normal popülasyona göre 4-6 kat arttığı saptanmıştır. Bu oran monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre 3 kat daha yüksektir. Bu bilgiler psoriasisde genetiğin majör etken olduğunu desteklemektedir (11). Ancak hastalık konkordansının oranının monozigotik ikizlerde %100 olmaması, hastalığın gelişiminde çevresel faktörlerin

de önemli olduğunu vurgulamaktadır (13). Hastalığın genetik yatkınlığı olan bireylerde yaşam süresi içinde herhangi bir zamanda tetikleyici faktörler ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu faktörler hastalığın fenotipik ekspresyonunu belirlemenin yanı sıra, şiddetini de arttırabilmektedir. Psoriasisın ortaya çıkışında travma, enfeksiyonlar, endokrin değişiklikler, iklim ve mevsimsel değişiklikler, beslenme ve sigara kullanımı tetikleyici faktör olarak rol oynamaktadır (14,16).

Psoriasis hastalığının kalıtım şeması, günümüzde hala belirsizliğini ve kompleksliğini korumaktadır. Geleneksel gensel bağlantı analizleri çalışmalarıyla, istatistiksel olarak bu hastalıkla ilişkili olduğu saptanan 10 kromozomal bölge tanımlanmıştır (psoriasis susceptibility 1-10; PSORS1-PSORS10). Bu hastalığın kalıtımla ilişkisinin %35-50 oranında olduğu saptanan PSORS1 bölgesi psoriasisın temel belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. . Bu bölge 6. kromozomdaki MHC (major histocompatibility kompleks) bölgesinde yerleşiktir. Bu hastalığın gensel bağlantı çalışmalarında, PSORS1 bölgesinde yer alan ve HLA-C allelerinden birisi olan HLA-Cw0602 molekülünün psoriasisli hastalarda rastlanma sıklığının yüksek olduğu saptanmıştır. (11).

HLA-Cw*0602 pozitif hastalarda hastalık erken yaşlarda başlar ve guttat tip psoriasis daha sık görülür. Bu hastalarda streptokokal boğaz enfeksiyonları ile alevlenme, daha yüksek sıklıkla Köbner pozitifliği, daha şiddetli hastalık seyri öyküsü ve kadınlar için gebelik sırasında iyileşme olasılığının yüksek olması gibi özellikler de tespit edilmiştir (11).

Birinci kromozomun p32,1-p31,2 aralığında yerleşen PSORS7 bölgesi PTPN22 (“intracellular protein tyrosine phosphatase” ailesinden) ve IL23R genlerini de içermektedir. Gensel bağlantı analizleri ile PTPN22 ile IL23R gen polimorfizmlerinin psoriasis hastalığı arasında ilişkilerin olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde, IL23R ile işlevsel olarak ilişkili olan IL12B (kromozom 5q33,3 bölgesinde) ve IL23B (kromozom 12q13,2 bölgesinde) genlerinde saptanan SNP’lerle bu hastalık arasında bir ilişkinin varlığı tespit edilmiştir.

Diğer kromozomal bölgeler ile ilgili bilgiler Tablo 1’de verilmiştir (18).

Tablo 1. Psoriasis (PSORS) ve psoriatik artrit (PSORAS) lokusları

| Lokus | Bölge | Aday genler/fonksiyon |
|----------------|--------|---|
| PSORS1 | 6p21.3 | HLA-Cw6 CDSN, HCR, HERV-K, HCG2, 7PSORS1C3, POU5F1, TCF19, CCHCR1, LMP, SEEK1, SPR1 |
| PSORS2 | 17q25 | RUNX1, RAPTOR, SLC9A3R1, NAT9, TBCD |
| PSORS3 IRF-2 | 4q34 | IRF-2 |
| PSORS4 | 1q21 | Loricrin, Filaggrin, Pglyrp3,4; S100 genes and late cornified envelope (within the epidermal differentiation complex) |
| PSORS5 | 3q21 | SLC12A8, cystatin A, zinc finger protein 148 |
| PSORS6 | 19p13 | JunB |
| PSORS7 | 1p | PTPN22 (1p13), IL-23R (1p32.1-31.2) |
| PSORS8/PSORAS1 | 16q | CX3CL1, CX3R1, NOD2/CARD15 |
| PSORS9 | 4q31 | IL-15 |
| PSORS10 | 18p11 | - |

Psoriasis patogenezinde mevcut kanıtlar kazanılmış veya özgün immün sistem hücrelerinin keratinosit ve deride fibroblast, mast hücreleri ve endotelial hücreler gibi diğer yerleşik hücreler ile etkileşimi sonucu immünolojik yanıtta değişikliklere neden olduğunu göstermektedir. Ancak bu inflamatuvar kaskadı tetikleyen faktörün ne olduğu bilinmemektedir. İlaçlar, travma, alkol, sigara, stres ve enfeksiyonların psoriasis tetiklediği bilinmesine karşın bu etkenlerin psoriasis bulgularının gelişimine katkısı tam olarak anlaşılamamıştır (61).

Dendritik hücreler (DH) immün sistemin en önemli hücreleridir. Normal deride epidermiste Langerhans hücreleri (LH), dermiste miyeloid dendritik hücre (MDH) ve plazmositoid dendritik hücre (PDH) olarak bulunur. Psoriatik hastalarda dermal infiltratta CD11+ MDH'lerde belirgin artış vardır (14). Kemotaktik sinyallere yanıt olarak deri içine göç edip TNF α (tümör nekrozis faktör α), IL12, IL23, gibi

proinflamatuvar sitokinleri yüksek düzeyde sentez ederler. Psoriatik deride genellikle normal deride bulunmayan PDH'lerde de artış vardır. Bu hücreler interferon (IFN) α 'nın ana üreticisidir (11). Derideki enfeksiyonlar veya yara oluşumu psoriazise yatkınlığı olan bireylerde lezyon gelişimini tetikler. Son yıllarda, lezyon oluşumlarının keratinositlerin ürettiği anti-mikrobiyal protein olan katelisidin LL-37 aracılığı ile uyarıldığı gösterilmiştir. Lezyon oluşumunda, keratinositlerden salgılanan katelisidin LL37 ölü hücre kaynaklı DNA molekülleri ile kompleks oluşturduktan sonra plazmastoid dendritik hücrelerdeki TLR9'a bağlanırlar. Katelisidin-DNA-TLR9 kompleksi oluşan pDC'ler çok aşırı miktarda IFN α üreterek psoriasis lezyonlarının oluşumunu başlatılmasında işe karışırlar. Buna paralel olarak, imiquimod (imiquimod) gibi topikal pDC agonisti ile tedavi edilen hastalarda IFN α üretiminin yükseldiği ve hastalığın şiddetlendiği gözlenmiştir. Diğer taraftan, katelisidinler ölü hücre kaynaklı RNA moleküllerine bağlanarak pDC'lerde TLR7 ile kompleks oluşturularak IFN α üretimi daha da uyarılır. Bu olaylar zincirinin dışında, oluşan katelisidin-RNA kompleksi mDC'lerde eksprese edilen TLR8 ile bağlanırlar ve bu hücrelerin olgunlaşmasını uyararak TNF α ve IL6 salgılanmasına neden olur (10). Myeloid dentritik hücrelerin psoriasisde IL23 ürettiğinin gösterilmesi, self RNA komplekslerinin inflamatuvar kaskadı başlatmada rol oynayabileceğini düşündürmüştür (10,14).

Psoriatik plaklar aynı zamanda yüksek miktarda makrofaj içerir. Ancak bunların psoriasisdeki önemi tam anlaşılammıştır. Makrofajlar herhangi bir doku harabiyeti ile uyarıldıkları zaman TNF α , IL1, IL6, IL12, IL23 salgırlar ve T hücrelerine antijen sunarlar. Makrofajların azalması ile psoriasis benzeri cilt değişiklikleri düzelebilmektedir (9,14).

Nötrofiller psoriasis lezyonlarında belirgindir ve epidermiste Munro mikroabseleri şeklinde toplanmış olarak bulunurlar. Nötrofil kemoatraktanı IL8 (CXCL8) psoriatik deride yüksek oranda saptanmıştır. IL8 aynı zamanda T lenfositlerini, doğal öldürücü (NK) hücrelerini ve bazofilleri mobilize eder. Epidermal hücreler için mitojenik aktivite gösterir, angiogenesi ve keratinosit proliferasyonunu indükler. Makrofajlar gibi nötrofillerin de psoriasis patogeneğinde merkezi rol oynadıkları düşünülmemektedir (14,60).

IFN α , otoimmün hastalıklarda ve antiviral cevapta anahtar rol oynar. Psoriatik lezyonda başlıca plazmositoid dentritik hücreler tarafından üretilmektedir (11). Sistemik IFN α ile tedavi edilen hastalarda psoriasisde alevlenme gözlenmiştir (19). Ayrıca topikal IFN α üretimini uyaran imiquimod kullanımı ile psoriasis gelişimi gözlenmiştir (20).

Psoriasisde TNF α , aktive makrofajlar ile dendritik hücreler; Th17, Th1 ve keratinositler tarafından üretilir (58). TNF α , vasküler endotel hücrelerindeki adezyon moleküllerini arttırarak inflamatuvar hücrelerin lezyon bölgesine girişini sağlar, keratinositleri diğer proinflamatuvar mediatörlerin üretimi için uyarır, dermal makrofaj ve dentritik hücreleri aktive eder. Psoriatik lezyonlarda TNF α artmış olarak bulunmuştur. TNF α inhibitörlerinin (infliximab, adalimumab, etanercept) kullanımı ile psoriasisde dramatik iyileşme görülmüştür (58,62).

IL23; heterodimerik bir sitokindir, p19 (IL23A geni ile kodlanır) ve p40 (IL12 ile ortak ve IL12B geni tarafından kodlanır) alt ünitelerinden oluşur. IL23 yüksek miktarda myeloid dendritik hücrelerden, az miktarda keratinositlerden ve makrofajlardan salgılanır. IL23 reseptörü (IL23R), IL23R ve IL12RB1 genleri tarafından kodlanan bir reseptör kompleksidir (10,21). IL23R T hücreleri ve NK hücrelerinin membranlarında yüksek düzeylerde eksprese edilirken monosit ve DC membranlarında daha düşük düzeylerde eksprese edilir. IL23 T hücrelerinin Th17 hücrelerine dönüşümünü uyaran bir sitokindir. Ayrıca IL23, Th17 hücrelerinin çoğalması, yaşamasını ve işlevlerini yapabilmesi için gereklidir (10). IL23, doğal ve adaptif immün sistem arasında köprü oluşturan anahtar sitokindir.(59) Psoriatik lezyonlarda IL23 ve reseptör seviyesi lezyonlu deride normal deriye göre fazladır ve psoriasisin tedavisi ile azalmaktadır (21). Hem IL12, hem de IL23'ü tanıyan anti-p40 monoklonal antikor ile psoriasis tedavisinin büyük yarar sağladığı gösterilmiştir (14,21). Bazı popülasyonlarda saptanan IL-12B, IL-23A, IL23R'yi kodlayan genlerde tek gen polimorfizmlerinin psoriasis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6,8). Ayrıca psoriasisde görülen psoriatik artrit, Crohn hastalığı gibi komorbid hastalıklarda da benzer ilişkiler saptanmıştır (63,64).

IL12 aktive myeloid dendritik hücreler tarafından üretilir. Yapısal olarak IL23'e benzeyen IL12'nin (p35, p40) yapısında farklı olarak p35 alt birimi bulunur.

IL12, Th1 ve işlevsel CD8+ T hücrelerinin gelişimini uyarır. Th1 hücreleri INF γ , TNF α , IL2 gibi sitokinler salgılayarak makrofaj aktivasyonunu ve B hücrelerini IgG üretimini uyarırlar (61).

Keratinositler antijen sunan hücre ve doğal immün mediatörlerin üreticisi olarak rol oynar ve immün hücrelerin deriye yerleşmesine ve aktivasyonuna aracılık ederler. Keratinositler TLR eksprese eder ve mikrobiyal uyarılara yüksek oranda sitokin (TNF α , IL1 α , IL6, IL8), kemokin (CXCL8 ve CCL20) ve antimikrobiyal peptidler (β -defensin 2 ve 3, cathelisin LL37) üreterek yanıt verirler (60). Topikal vitamin D analogları ile topikal ve oral retinoidler psoriasisde öncelikle bu yoldan etki gösterirler (25-27).

Psoriasis plağında dermisde CD4+, epidermisde CD8+ dominant aktive T hücre infiltrasyonu belirgindir. Psoriatik plaktaki T hücreleri oligoklonaldır (9,14). Bunlar psoriatik plakta sıkça rastlanan streptokokal M protein, peptidoglikan (PG), K16 ve K17'yi tanırlar. Psoriasisde patojenik T hücre yanıtını tetikleyen antijenin özellikleri bilinmemekle birlikte bunun streptokoklar olabileceğini ile ilgili hipotez öne sürülmüştür. Psoriasis ile ilişkili inflamasyon streptokokal proteinlere karşı oluşan T hücre yanıtı ile başlamakta bu hücreler deriye göç ettikten sonra çapraz reaksiyon veren keratin antijenlerine yönelmektedir (11,14,60). Psoriasisde T hücreleri bir grup antijene karşı reaktif olup daha sonra antijenden bağımsız olarak sitokinlere yanıt vermek için çoğalan hafıza hücreleridir. Diğer bir T hücre alt tipi olan regülatör T hücreleri inflamatuvar yanıtın azalmasını sağlar. Psoriasisde regülatör T hücre aktivitesinde azalma ve aktif T hücrelerinde bunların baskılayıcı etkisine karşı direnç vardır (14).

Önceleri Th1 hücrelerinin psoriasis patogenezinde baskın rol oynadığı düşünülmüştür. Ancak son zamanlarda Th17 ve Th22 alt grupları tespit edilmiş ve psoriasis patogenezinde Th17 hücrelerinin büyük rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca Th17 hücrelerinin Crohn hastalığı gibi birçok otoimmün hastalıkta da rol oynadığı tespit edilmiştir (9). Saf CD4+ T hücrelerinin Th17 hücrelerine dönüşümü dendritik hücrelerden salınan IL1, TGF- β , IL6 ve IL23 ile uyarılmaktadır, bu sitokinler IL17A ve IL23R ekspresyonunu uyarır. Sonrasında IL23 varlığı IL17A üretimini ve aynı

zamanda IL17F, IL21, IL22 üretimini artırır. Psoriasisli hastaların lezyonlarında ve dolaşan kanda Th17 hücreleri artmış olarak bulunmuştur (59,60).

Th22 hücreleri, IL22 sentezinin büyük kısmından sorumlu hücrelerdir ve IL17 sentezlemezler. IL22 epitel hücrelerinde defnsin üretimini uyararak, bu hücrelerin engel oluşturma işlevlerini arttırırken, hepatositlerin yaşamsal işlevlerini destekler. Epidermal LH hücreleri tarafından uyarılırlar. Th22 hücrelerine farklılaşma IL6 ve TNF α ile uyarılmaktadır (10,59).

IL17A, psoriasis lezyonlarında yüksek düzeyde saptanmıştır. Bu sitokin nötrofillerin toplanması, aktivasyonu ve apoptozisinin inhibisyonu ile anjiogenezin artışı, diğer inflamatuvar sitokinlerin salımının arttırma (TNF α , IL1, IL6) gibi birçok fonksiyonu vardır. Keratinositleri nötrofil kemoatraktanı olan CXC kemokinlerini (CXCL1, CXCL5, CXCL8/IL8 gibi) üretmek için uyarır. Hem Th1 hem de Th17 sitokinleri keratinositlerden CCL20 sentezini stimüle eder. Bu kemokin CCR6 eksprese eden DH ve T hücreleri için kemoatraktandır (10). Böylece bu hücrelerin psoriatik deride çoğalması için pozitif feedback oluşturur. IL17A ve IL22, DH ve çoğalan keratinositlerden IL20 sentezini uyarır. IL20 psoriasisde yüksek miktarda üretilir ve farelerde epidermiste kalınlaşmaya yol açtığı gösterilmiştir (60). IL17 keratinositleri defnsin 2 ve 3, lipokalin, katelisin ve s100 gibi anti-mikrobiyal proteinlerin üretimi için uyardığı gösterilmiştir (14). Son zamanlarda IL17 üreten CD8+ T (Tc17) hücreleri de saptanmıştır (10).

IL22 seviyeleri psoriasisli hastaların lezyonlarında ve kanda artmıştır. Th17 ve Th22 hücreleri tarafından üretilir (58,59). Keratinositlerin proliferasyonu, diferansiyasyonun inhibisyonu, antimikrobiyal peptidlerin salınımı, matriks proteinazlarının üretimi sağlar. IL17 ile sinerjistik olarak çalışır (10,59).

Psoriasis plaklarında erken dönemde yeni damar oluşumu gözlenir ve tedavi ile kaybolur. Anjiogenezise neden olan faktörler: VEGF (vasküler endotelial growth faktör), IL8, TNF α , TGF α , endotelial hücreleri uyarıcı anjiogenez faktörü ve timidin fosforilazdır. Hepsi karakteristik artmış permeabilite, endotelial proliferasyon, dilate ve tortuöz damarların oluşumuna katkı sağlar. Aktive vasküler yapılar lökositlerin toplanması ve transmigrasyonunu sağlar (22,57).

Sonuç olarak psoriasis; doğal ve adaptif immün sistem hücrelerinin, keratinositlerin, vasküler yapıların fonksiyonlarının disregülasyonu sonucu oluşan kompleks immün aracılı bir bozukluktur. Özellikle IL23/IL17 yoluyla patogeneizde önemli role sahiptir ve bunun inhibe edilmesi tedavideki en önemli hedeflerden birisidir.

KLİNİK BELİRTİLER

Psoriasis, tipik olarak sınırları belirgin eritemli üzeri sedefi beyaz renkli yapışık skuamlarla kaplı plaklarla karakterizedir. Ancak guttat psoriasis, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis gibi atipik formlarla da karşımıza çıkabilir. Psoriasis yavaş progresif bir seyir gösterebileceği gibi guttat psoriasisteki gibi akut da seyredebilir. Uzun veya kısa süreli remisyonlar gösterebileceği gibi bazı hastalarda persistan seyreder. Psoriasis birçok hastada kış mevsiminde şiddetlenirken, yaz mevsiminde düzelme gösterir. Ancak bazı hastaların lezyonlarının güneş ışınlarıyla alevlendiği görülür (fotosensitif psoriasis) (16,24).

Psoriasis Vulgaris (PV) (Kronik Plak Psoriasis)

En sık rastlanan (%70-80) ve tipik belirtilerle ortaya çıkan psoriasis tipidir. Eritemli, keskin sınırlı, üzerleri sedefi beyaz renkli kalın kaba skuamlarla kaplı plaklarla karakterizedir. Lezyonlar dirsekler, dizler, lumbosakral bölge ve saçlı deri başta olmak üzere her bölgeyi tutabilir (39). Rölatif olarak simetrik dağılım gösterir. Skuamlar künt bir cisim ile kazınırsa beyaz lameller halinde dökülür (mum lekesi fenomeni). Kazımaya devam edilirse alttaki dilate kapillerlerin travmatizasyonuna bağlı noktasal kanama odakları görülür (Auspitz fenomeni). Köbner fenomeni, lezyonsuz deride travmayı takiben lezyon oluşmasını tarifler. Psoriasis özü olmasa da hastalığın aktivasyonunu değerlendirmede yardımcıdır. Lezyonlar genellikle travmadan 7-14 gün sonra belirir (16,23,24).

Saçlı deri yerleşiminde skuamlar çok tipik olmayabilir. Fenomenler genellikle negatiftir. Tüm saçlı deriyi tutabileceği gibi, tek tek plaklar halinde de görülebilir. En sık kulak arkası ve oksipital bölgede görülür. Saçlı deri sınırında yerleşerek korona yapabilir. Genellikle saçlı deri sınırını 2 cm'den fazla aşmaz (16,24).

Aksilla, boyun, meme altı, inguinal bölge, intergluteal bölge, genital bölge gibi kıvrım bölgelerine yerleşen tipi invers (intertriginöz) psoriasis olarak adlandırılır. Sürtünme ve nemden dolayı skuamalar oluşamaz. Parlak, keskin kenarlı eritemli simetrik yerleşimli infiltratif plaklar şeklindedir (16,23,24).

Palmoplantar psoriasis el içi, ayak tabanında simetrik yerleşimli eritemli skuamlı plaklar ile karakterizedir. Eritem çok belirgin olmayıp, skuamalar genellikle hiperkeratozik karakterdedir. Ağrılı fissürler ve kalın skuamalar fonksiyonu kısıtlayabilir (16,39).

Guttat Psoriasis

Tüm psoriasis hastalarının %2 sinde görülür. Yuvarlak, eritemli, hafif skuamlı papüller (0,2-1 cm) ile karakterizedir. Lezyonlar ekstremiteler ve yüzde de görülebilmekle birlikte en sık gövdede tutulum görülür. Genellikle çocuklar, ergenler ve genç erişkinlerde görülür. Çocuklarda genellikle prognozu iyidir. Haftalar ve aylar içerisinde spontan remisyon görülür. Erişkin hastalarda sonrasında kronik plak psoriasis gelişebilir. Guttat psoriasis ve kronik plak psoriasis genetik olarak benzerlik gösterir, ikisi de PSORS1 gen lokusu ile güçlü ilişkilidir Olguların üçte ikisinde öyküde streptokokal enfeksiyon vardır (23,24,39).

Püstüler Psoriasis

Tüm psoriasis olgularının %2-5'ini oluşturur. Lokalize ve generalize formları vardır. Generalize püstüler psoriasis (von Zumbusch tipi), klinik olarak eritem ve steril çok sayıda püstüllerle karakterizedir. Cilt hassastır ve ateş, halsizlik, bulantı gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir. Genellikle psoriasis vulgarisli hastalarda tetikleyici faktörlere bağlı olarak gelişse de doğrudan da başlayabilir. Tetikleyici faktörler: gebelik (gebelikte görülen formu impetigo herpetiformis olarak adlandırılır), kortikostreoidlerin veya diğer sistemik tedavilerin hızlı azaltılması, hipokalsemi, enfeksiyonlar ve lokalize formlarda topikal iritanlardır. Sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar mortalite ve morbiditeyi artırır (16,23,24).

Lokalize püstüler psoriasisın iki tipi vardır: akrodermatitis continua (Hallopeau hastalığı) ve palmaoplantar püstüloz.(39)

Akrodermatitis Continua

El ve ayak parmaklarının distalinden başlayıp proksimaline doğru yayılan eritemli zeminde püstüller erüpsiyonlar ile karakterizedir (16). Genellikle tek parmakta, travma sonrası başlar. Tırnak distrofisi, paronişi ve deskuamasyon karakteristiktir. Kronik, tekrarlayıcı ve inatçı bir tablodur. Zamanla döküntü altındaki distal falanksta osteolizise neden olabilir. Tekrarlayan döküntü atakları generalize forma dönüşebilir (24,39).

Palmoplantar Püstüloz

Klinik ve genetik özellikleri psoriasisden farklılık gösterdiğinden psoriasis olup olmadığı tartışmalıdır (24). Daha çok kadınlarda ve 20-60 yaş grubunda görülür (16). Enfeksiyon ve stres tetikleyici faktörlerdir. Sigara kullanımı tabloyu şiddetlendirir (23). Palmar ve plantar bölgelerde bilateral, simetrik yerleşimli, diffüz eritemli zeminde 2-5 mm'lik püstüller görülür. Yeni çıkanlar sarı, daha eskiler kahverengi görünür. Yanma ve kaşıntı olabilir. Püstüller açılmadan 1 haftada deskumasyon ve keratozla iyileşir (16).

Eritrodermik Psoriasis

Psoriasis vücudun %90'ından fazlasını tuttuğunda hasta eritrodermi tablosundadır. Psoriasisli hastalarda tetikleyici faktörlerin araya girişi ile gelişebileceği gibi direkt olarak da başlayabilir. Tetikleyici faktörler sistemik steroid, metotreksat, siklosporin gibi ilaçların kesilmesi; fototoksik reaksiyon; katran gibi iritan topikal tedaviler; sistemik hastalıklar; enfeksiyonlardır. Yaygın ve şiddetli eritem vardır. Skuamlar psoriasis vulgaristeki gibi belirgin değildir. Ateş ve taşikardi gibi sistemik belirtiler eşlik eder. Mortalitesi yüksektir (16,24).

Tırnak Tutulumu

En sık el tırnakları, daha az sıklıkta ayak tırnakları tutulur. Tırnak tutulum olasılığı ilerleyen yaş ve artan şiddete paralel olarak artar. Genellikle artrit ve saçlı deri tutulumu ile beraber görülse de psoriasisin her tipi ile birliktelik gösterebilir. Psoriasis, tırnak yatağı ve tırnak matriksini etkiler. Tırnak matriksindeki parakeratotik odaklar pitting olarak görülür. Lökonişi, lunulada kırmızı dotlar ve şiddetli onikodistrofi (tırnak plağı ufalanması) diğer tırnak matriksi tutulum

bulgularındır. Tırnak yatağı tulumunda lenfosit ekzositozuna bağlı yağ damlası fenomeni, artmış kapiller frajiliteye bağlı splinter hemoroji, ve tırnak yatağının parakeratozuna bağlı subungal hiperkeratoz ve onikoliz görülür (23). Özellikle onikodistrofi psoriatik artrit ile güçlü birliktelik gösterir (23,24).

PSORİASİS ALAN ŞİDDET İNDEKSİ (PASI)

Vücut alanı tulum yüzdesi eritem, indurasyon ve pullanma ile ilişkili tek bir lezyonun şiddetini yansıtmadığı için Psoriasis alan şiddet indeksi formüle edilmiştir. Vücut baş, üst ekstremité, gövde ve alt ekstremité olarak dörde ayrılır. Her bir bölgede tutulum yüzdesi hesaplanır. Tutulum yüzdesi %10'dan az ise 1, %10-29 arası ise 2, %30-49 arası ise 3, %50-69 arası ise 4, %70-89 arası ise 5, %90-100 arası ise 6 puan verilir. Her bölgedeki eritem(E), infiltrasyon(I) ve deskuamasyon(D) şiddeti değerlendirilir. Belirti yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, belirgin ise 3, şiddetli ise 4 puan alır. Toplam puan, bölgenin tutulum yüzdesine denk gelen puan(A) ve bölgenin tutulum alanı için düzeltme faktörü katsayısı ile çarpılır.

PASI hesaplama formülü:

Baş: $0,1 \times A \times (E+I+D)$

Üst ekstremité: $0,2 \times A \times (E+I+D)$

Gövde: $0,3 \times A \times (E+I+D)$

Alt ekstremité: $0,4 \times A \times (E+I+D)$

Her bir bölgeden elde edilen sonuçlar toplanır. Toplam PASI skoru 0-72 arasındadır (23,38).

TIRNAK PSORİASİS ŞİDDET İNDEKSİ (NAPSI)

Psoriasisde tırnak tutulumunun şiddetini değerlendirmek için NAPSI skorlaması uygulanır. Tırnak hayali olarak yatay ve dikey çizgiler ile dörde bölünür. Her kadranda tırnak matriksi tutulum bulguları (pitting, lökonişi, lunulada kırmızı lekeler, tırnak plağı ufalanması) ve tırnak yatağı tutulum bulguları (onikoliz, splinter hemoraji, subungal hiperkeratoz, yağ lekesi) hesaplanır. Her kadrana yönelik sayılan bulgulardan hiç biri yoksa 0, tırnak yatağı bulgularında herhangi bir tanesi

varsa 1 puan, tırnak matriksi bulgularında herhangi bir tanesi varsa 1 puan verilir. Her tırnak için hesaplanan bulgular tırnak yatağı bulguları için 0-4, tırnak matriksi bulguları için 0-4 arası puan alır. Her tırnak için maksimum skor 8'dir. El tırnaklarının total maksimum skoru 80, ayak tırnaklarının maksimum skoru 80 toplam NAPSI skoru maksimum 160 olur (37).

HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Epidermiste artmış mitoz, akantoz, stratum granülozumda incelmeye yer yer kaybolma, stratum korneumda parakeratoz, hiperkeratoz görülür. Stratum korneumda parakeratotik alanlarda nötrofillerin toplanması sonucu Munro mikroabseleri oluşur. Bu bölgede epidermiste spongioz görülebilir. Epidermisteki proliferasyona bağlı retelerde uzama, çomaklaşma meydana gelir. Rete uçlarında genişleme ve köprüleşme görülebilir. Papiller dermiste kapillerler sayıca artmış, ileri derecede kıvrıntılı ve dilatedir. Dermal papillalar uzamış ve ödemlidir. Dermal papilla uçlarını örten epidermis incelmıştır. Dermiste perivasküler lenfositler hücre infiltrasyonu görülür (16,23).

KOMORBİT HASTALIKLAR

Psoriatik Artrit

Psoriasisli hastalarda sıklığı %5-30 arasında bildirilmiştir. %75 olguda artrit deri tutulumundan sonra görülür. %10 olguda ilk belirti, %15 olguda ise deri tutulumu ile birlikte görülür. En sık distal interfalangial eklemler, diğer küçük eklemler ve sakroiliak eklem tutulur (16). HLA-B27 ilişkili seronegatif spondiloartropatiler grubunda sınıflanır. 5 klinik tipi bildirilmiştir: asimetrik oligoartrit, simetrik poliartrit, distal interfalangeal tip, spinal tip, artrit mutilans. Yeterli tedavi edilmediğinde şiddetli eklem hasarına neden olan inflamatuvar artritlerdendir (40,41).

Metabolik Sendrom

Psoriasisli hastalarda santral obezite, insülin direnci, lipid metabolizması bozuklukları ve hipertansiyon bulgularından oluşan metabolik sendrom tablosunun prevalansı genel dermatoloji hastalarından daha yüksek tespit edilmiştir (45). Metabolik sendrom tanısı alan hastalar kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet

gelişimi için adaydırlar (55). Psoriasisli hastalarda kronik inflamasyonun metabolik sendrom gelişmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Kronik inflamasyona bağlı adipoz doku fonksiyonlarında bozulma, artmış insülin direnci ve bunun sonucunda da metabolik sendrom gelişimi görülür. Metabolik sendrom tanısı aşağıdaki beş kriterden üçü varsa konulur (56).

Tablo 2. Metabolik sendrom tanı kriterleri

| | |
|----------------|---|
| Obezite | Bel çevresi; Erkek >102 cm Kadın >88 cm |
| Trigliserid | >150mg/dl veya ilaç kullanıyor |
| HDL kolesterol | Erkek <40 mg/dl Kadın <50 mg/dl veya ilaç kullanıyor |
| Tansiyon | >130/85 mg/Hg veya ilaç kullanıyor |
| Açlık glukozu | >100mg/dl veya ilaç kullanıyor |

Obezite

Obeziteyi psoriasis için bir risk faktörü olarak değerlendiren çalışmaların yanında psoriasisle bağlı obezite geliştiğini gösteren çalışmalara da rastlanmaktadır (45). Yapılan çalışmalar sonucunda psoriasisli hastalarda obezite insidansı ve prevalansı genel popülasyona göre yüksek bulunmuştur. Şiddetli psoriasis hastalarında bu ilişki daha belirgindir (54). İntraabdominal yağ kitlesi günümüzde inflamasyonu uyaran, glukoz metabolizması ve vasküler endotel biyolojisini etkileyen çok sayıda adipositokin salgılama yeteneğinde olan endokrin bir organ olarak kabul edilmektedir. IL6, TNF α , adiponektin, leptin, resistin, plazminojen aktivatör inhibitör tip-1 gibi adipositokinleri salgılar. TNF α seviyesinde artış insülin direncini tetikler, endotelial adezyon moleküllerini artırır, serbest yağ asitlerinde artmaya neden olur. IL6, fibrinojen ve C- reaktif proteinin hepatik salınımını uyarır, trombositlerin prokoagulan etkilerini, endotelial adezyon moleküllerini, insülin

direncini artırır. Bu değişiklikler ateroskleroz patogeneğinde önemlidir plazminojen aktivatör inhibitör tip-1, doku plazminojen aktivatör etkisini inhibe eder ve antifibrinolitik etki gösterir. Leptin, yağ dokusu kaynaklı bir hormondur. Kardiyovasküler hastalıklar ve koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür. Adiponektin hem TNF α hem de IL6'ya antagonist olarak çalışır. Vücut kitle indeksinin artması ile plazma adiponektin seviyeleri azalır. Psoriasis ve obezitede inflamasyon mediyatörlerinin benzer olmasına bağlı olarak birinin inflamasyonu diğerinin inflamasyonunu arttıracaktır (55).

İnsülin Direnci / Tip 2 Diyabetes Mellitus

Psoriasisli hastalarda Tip 2 DM insidansı ve prevalansının arttığını tespit edilmiştir. Şiddetli psoriasisli hastalarda bu ilişki daha belirgindir. Psoriasis kronik inflamasyondan dolayı IL1, IL6, TNF α gibi sitokinlerin artmış düzeyi bozulmuş glukoz toleransına ve tip 2 DM neden olduğu düşünülmektedir (53).

Dislipidemi

Psoriasisli hastalarda dislipidemi insidansı ve prevalansı artmış olarak tespit edilmiştir. Ayrıca şiddetli psoriasis hastalığı olanlarda bu ilişki daha güçlü bulunmuştur. Psoriasis patogeneğinde sorumlu IL1, IL6, TNF α gibi sitokinler serum lipitlerinin disregülasyonunda da önemli rol oynar (52).

Hipertansiyon

Psoriasisli hastalarda genel popülasyona göre HT prevalansı ve insidansı artmıştır. Psoriasis ve HT'da obezite, sigara içimi gibi risk faktörleri ortak olsa da bazı yayınlarda psoriasis ve HT'nun bağımsız olarak arttığı gösterilmiştir. Buna neden olarak psoriasisli hastalarda artmış anjiyotensin dönüştürücü enzim ve renin aktivitesi, deri lezyonlarında ve serumda yüksek endotelin-1 seviyesinin tespit edilmesi ve psoriasis ve artmış olan oksidatif stresin vazodilatatör fonksiyonları bozması gibi mekanizmalar öne sürülmüştür (51).

Kardiyovasküler Hastalıklar

Psoriasisli hastalarda kardiyovasküler hastalık riski metabolik sendrom ve diğer geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak artmıştır. Günümüzde

aterosklerozun inflamatuvar bir hastalık olduğu ve şiddetli hastalıkta inflamatuvar yükün artmasına bağlı olarak da gelişme olasılığında artış olduğu kabul edilir (47,50).

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NFALD)

NFALD sıklığı kronik plak psoriasisli hastalarda psoriasisli olmayan kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Psoriasisdeki proinflamatuvar sitokinlerin fazla üretimi insülin resistansına ve dolayısıyla NFALD gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca psoriasis şiddeti, NFALD ve psoriasis olanlarda sadece psoriasis olanlara göre daha fazla bulunmuştur. NFALD'nin psoriasis şiddetini inflame karaciğerden salgılanan reaktif oksijen radikalleri, C-reaktif protein, IL6 ve diğer proinflamatuvar sitokinler aracılığı ile arttırdığı düşünülmektedir (45,46).

Otoimmün Hastalıklar

Psoriasisli hastalarda Crohn hastalığı, Ülseratif kolit gibi çeşitli otoimmün hastalıklarının insidansının arttığını gösteren yayınlar bulunmaktadır (47). Ayrıca Multiple sklerozlu hastalarda psoriasis sıklığı daha fazla bulunmuştur (48).

Psikiyatrik Hastalıklar

Psoriasis, yaşam kalitesini bozan kronik bir hastalıktır. Bu hastalarda anksiyete, depresyon, sigara içme ve alkol bağımlılığı prevalansı normal popölasyona göre artmıştır. Bu komorbiditeler aynı zamanda psoriasis üzerinde negatif etki gösterir. Bu nedenle bu hastalıkların tedavisi aynı zamanda psoriasis tedavisine katkı sağlar (49).

Sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre psoriasis sıklığının daha fazla olduğu ve daha şiddetli seyrettiği tespit edilmiştir. Ayrıca psoriasisli hastalarda psoriasisli olmayan hastalara göre sigara içme prevalansının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sigara plazma antioksidan konsantrasyonunu azaltır, oksidatif stres ve serbest radikal hasarını, vasküler endotel disfonksiyonunu ve plazma viskozitesini artırır. Nikotin, aynı zamanda dentritik hücrelerden IL12 sekresyonunu artırır. TNF α , IFN γ , IL2, GM-CSF (granülosit monosit koloni stimüle edici faktör) gibi sitokinler nikotinin aktive ettiği yollar ile üretilir. Ayrıca sigara içenler VEGF ekspresyonu disregölasyonu gösterir. VEGF aracılı artmış anormal anjiogenez psoriasis ve

ateroskleroz ile sigara içimi arasındaki ilişkiyi açıklayabileceği düşünülmektedir (44).

TEDAVİ

Tedavi seçiminde psoriasis yaygınlığı, süresi, tipi, daha önce uygulanan tedaviler, hastanın yaşı, cinsiyeti, genel durumu, sosyoekonomik durumu, psişik durumu, eşlik eden hastalıklar göz önüne alınmalıdır. Uygulanacak tedavinin etkinliği, güvenilirliği, kolay uygulanabilirliği ve hasta uyumu önemlidir (16). Psoriasisste kür sağlayan herhangi bir tedavi olmadığı için tedavi ile remisyon sağlamak ve hastalığın hasta üzerindeki olumsuz etkileri azaltılmaya çalışılmalıdır (32). Tedavide temel amaç mitozu baskılamak, epidermal *turn-over*'ı normale döndürmek ve antiinflamatuvar etki sağlamaktır (16).

Topikal Tedaviler

Kortikosteroidler

Psoriasis tedavisinde etkili ve genel olarak iyi tolere edilebilen en temel ilaçlardır. Antiinflamatuvar, antiproliferatif, immünsüpresif ve vazokonstriktif etki gösterirler. Kısa süreli kullanımda topikal steroidler güvenli ilaçlardır. Ancak uzun süreli kullanımda atrofi, aknefiorm döküntüler, rozase, perioral dermatit, hipertrikoz, telenjektazi, purpura, stria oluşumu, hipopigmentasyon, deri enfeksiyonlarında şiddetlenme, yara iyileşmesinde gecikme ve nadiren allerjik kontakt dermatit görülebilecek lokal yan etkilerdir. Çok nadiren güçlü veya çok güçlü potesteki topikal steroidlerin uzun süreli ya da oklüzyon altında kullanılmaları sonucu deriden absorbe olup dolaşıma girmesiyle Cushing sendromu, femur başı nekrozu, katarak/glokom gelişimi ve hipotalamik pitüiter aksın baskılanması gibi sistemik yan etkiler görülebilir (25,33).

Vitamin D Türevleri

Keratinosit proliferasyonunu inhibe edip keratinosit farklılaşmasını uyararak etki gösterir. Ayrıca T hücreleri, Langerhas hücreleri ve monositler üzerinde immünmodülatör etkiye sahiptir. En önemli avantajı diğer birçok tedavi seçenekleri ile kombine kullanılabilmesi ve bu şekilde tedavi etkinliğini artırırken yan etkilerini azaltabilmeleridir. En iyi bilinen kombinasyonu topikal steroidlerle yapılandır. En sık

görülen yan etki uygulama alanında görülen irritasyondur. Diğer nadir yan etkileri hiperkalsemi ve hiperkalsiüridir. Ancak maksimum dozun üzerine çıktığında görülür (25,33).

Katran

DNA sentezini inhibe ederek keratinositlerdeki mitozu azalttığı, anjiogenezi ve inflamasyonu baskıladığı düşünülmektedir. İyileşme yavaş olup, iritan etkisinden ve kötü koku ve boyayıcı özelliğinden dolayı kullanımını azalmıştır (25,16).

Antralin (Ditranol)

Keratinositler üzerine antiproliferatif etki gösterir. Ayrıca nötrofil göçünü ve monositlerden IL6 ve IL8 salımını baskılar. İritasyon ve boyayıcı etkisinden dolayı günümüzde kullanımını azalmıştır (25).

Tazaroten

Antiinflamatuvar ve antiproliferatif etkiye sahiptir. En sık yan etkileri uygulama alanında görülen iritasyon, yanma, kaşınma, soyulma, kuruluk ve eritemdir (25).

Kalsinörin İnhibitörleri

Sitoplazmik bir enzim olan kalsinörin fosfatazı inhibe ederek etki gösterir. T hücrelerinde bu enzimin inhibisyonu IL2, TNF α , IFN γ gibi psoriasis patogenezinde önemli rol oynayan sitokinlerin sentezini inhibe eder. En sık görülen yan etkisi uygulama bölgesinde görülen yanmadır (25).

Psoriasis tedavisinde ayrıca salisilik asit gibi keratolitik içeren preparatlar ve emolyentler; skuamları uzaklaştırmak, topikal tedavilerin ve fototerapinin etkinliğini arttırmak için kullanılmalıdır (33).

Fototerapi ve Fotokemoterapi

Topikal tedavinin yetersiz olduğu olgularda ilk seçenek olarak düşünülmelidir. Dalga boyu 290-320 nm arasında olan UV (ultraviöle) ışınları geniş bant UVB, 311 nm civarında olan UV ışınları darbant UVB olarak adlandırılır. Yapılan çalışmalarda psoriasisde en etkili UV spektrumunun 311-313 nm civarında olduğu anlaşılmıştır (26,16,30). UVB T hücre çoğalması ve aktivasyonunu baskılar, Langerhans hücrelerinin yapı ve fonksiyonlarını etkiler, apoptoza neden olur. Epidermal ve

dermal T hücrelerde ve keratinositlerde apoptoza neden olur. Psoriasisteki Th1/Th17 sitokin profilini Th2 yönüne kaydırır (29,30). PUVA (psöralen UVA) 320-400 nm dalga boyu arasındaki UV ve psöralenin birlikte kullanıldığı fototerapi yöntemidir. Psöralen UV varlığında epidermal hücre DNA'sına sitotoksik etki gösterir ve DNA replikasyonunu baskılayarak hücre çoğalmasını azaltır. Bu etkisiyle Langerhans hücrelerinin sayısını, lenfosit ve antijen sunan hücrelerin fonksiyonunu azalttığı gösterilmiştir. Fototerapiye bağlı akut yan etkiler eritem, kuruluk, kaşıntı, yanma, batma, herpes simpleks enfeksiyonu aktivasyonu, bulantı, kusmadır. Uzun dönemde fotoyaşlanma, fotokarsinogenez yan etkileri bildirilmiştir (26,16,30).

Sistemik Tedaviler

Orta-şiddetli hastalığı olanlar (PASI>10 ve/veya vücut yüzey alanı>%10) ve görünür alan tutulumu, saçlı deride şiddetli tutulumu, genital tutulumu, palmar-plantar bölge tutulumu, en az iki tırnakta onkoliz veya onikodistrofi, kaşıntı, ağrı, yanma gibi şikayetleri, inatçı plakları, artrit varlığı gibi özelliklerden en az birine sahip olan hastalar orta-şiddetli kabul edilip sistemik tedavi kullanılabilir (27).

Metotreksat

Dihidrofolinik asidin tetrahidrofolinik aside dönüşümünü engelleyerek DNA sentezini engeller. Ciddi tedaviye dirençli, orta-şiddetli psoriasis, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis ve psoriatik artrit olgularında kullanılmaktadır. En sık yan etkileri bulantı, kusma, anoreksi, stomatit ve halsizliktir. Daha ciddi ancak daha nadir görülen yan etkileri karaciğer fibrozisi, ülseratif stomatit, kemik iliği toksisitesi, nefrotoksisite, hepatotoksisitedir (27,33).

Siklosporin

Siklosporin, sitoplazmik reseptörü siklofiline bağlandıktan sonra kalsinörin fosfatazı inhibe eder. Böylece T hücreleri aktivasyonunu baskılayarak IL2 ve IFN γ gibi sitokinleri üretmesini inhibe eder. Kronik plak tip psoriasis, eritrodermik psoriasis, generalize püstüler psoriasisde etkilidir. En önemli yan etkileri nefrotoksisite, hipertansiyon ve immünsüpresyondur. Nefrotoksisite süre ve doz bağımlıdır. Ayrıca hipomagnezemi, hiperkalsemi, hipertrikozi, parestezi görülebilir. Daha önce PUVA ve metotreksat tedavisi alan hastalarda skuamöz hücreli karsinom gelişme riski artmıştır (27,33,36).

Asitretin

Keratinositlerin proliferasyonunu inhibe eder ve farklılaşmasını uyarır. Ayrıca antiinflamatuvar etki gösterir. Püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis, kronik plak psoriasisde kullanılır. En sık yan etkileri keilit, burunda kuruluk, burun kanaması, kserozis, derinin nemli yapışkan hal alması, palmar ve plantar bölgede deskuamasyon ve hassasiyet, ağız kuruluğu, göz kuruluğu, konjuktivit, tırnak etrafında pyojenik granülom, tendon ve ligamentlerde kalsifikasyon, saçlarda seyrelmedir. Ayrıca karaciğer enzimlerinde yükselme, serum lipitlerinde yükselme görülebilir. En ciddi yan etkisi teratojenik olmasıdır (27,33).

Biyolojik Ajanlar

Canlı hücrelerden rekombinan biyoteknoloji ile elde edilen proteinlerdir. Konvansiyonel sistemik tedavilere yanıt vermeyen veya tolere edemeyen şiddetli psoriasisde kullanılır. Pahalı olmaları ve tedavi sırasında enfeksiyon riski dezavantajlarıdır (16,32).

Etanercept, TNF α 'yı bağlayan solubl insan füzyon proteindir. TNF α 'nın hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanmasını engeller. Kronik plak psoriasis ve psoriatik artritte etkilidir (28,34,35).

İnfiliximab, şimerik anti-TNF α immunglobulin (Ig) G1 tipi monoklonal antikordur. TNF α 'ya bağlanarak reseptörüne bağlanmasını engeller. Kronik ve stabil olmayan plak psoriasis, püstüler psoriasis ve psoriatik artritte etkilidir (28,34,35).

Adalimumab, saf insan anti-TNF α IgG1 tipi monoklonal antikordur. Hem solubl hem de membrana bağlı TNF α 'nın reseptörüne bağlanmasını bloke eder. Kronik ve stabil olmayan plak psoriasis ve psoriatik artritte etkilidir (28,34,35).

Alefecept, insan lökosit fonksiyon antijen (LFA)-3 (CD58)'ün ekstraselüler kısmı ile IgG1'in Fc kısmının füzyonu ile oluşturulmuş dimerik füzyon proteindir. Geri dönüşümlü olarak CD2 eksprese eden T hücrelerine bağlanır ve CD2/LFA-3 bağlantısını bloke eder. Böylece T hücre-APC etkileşimini bozar (9). IgG parçası ile NK hücrelerini T hücre apoptozisini uyarmak için aktive eder. Kronik plak psoriasisde etkilidir (28,34,35).

Efaluzimab, LFA-1'in α subuniti olan CD11a'ya karşı geliştirilmiş humanize antikordur. LFA-1'in inhibisyonu ile T hücrelerinin antijen sunan hücreler, keratinositler ve endotel yüzeyindeki ICAM-1 ile etkileşimi engellenir. Böylece T hücre fonksiyonu, aktivasyonu ve dokulara geçişi inhibe olur. Kronik plak psoriasis tedavisinde etkilidir (34,35).

Ustekinumab, IL12 ve IL23'ün ortak p40 ünitesine bağlanan saf insan IgG1 monoklonal antikorudur. IL12 ve IL23'ün IL12R beta 1 reseptörüne bağlanmasını bloke eder. Plak psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde etkilidir (28,34).

GEREÇLER VE YÖNTEMLER

“Psoriasisli hastalarda IL23R polimorfizminin araştırılması” adlı tez çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açısından sakınca olmadığına dair 27.03.2013 tarihinde onay alındı.

Çalışmamıza, 15.08.2013-15.08.2014 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran, klinik olarak psoriasis tanısı konulan 18 yaş üstü 81 hasta ve 18 yaş üstü sağlıklı 81 kontrol dahil edildi.

Çalışmamızda her hastaya ve sağlıklı kontrole çalışma hakkında bilgi içeren ve kişinin onayının alındığını belgeleyen “Genetik materyal üzerinde yapılacak araştırmalar bilgilendirilmiş gönüllü olur belgesi” doldurtuldu ve imzalatıldı.

HASTA SEÇİMİ

Çalışmamıza klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriasis tanısı alan 18 yaş üstü kronik sistemik inflamatuvar hastalığı olmayan 81 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları, hastalık başlangıç yaşı ve süresi, ailesinde psoriasis hikayesi, mevcut ve geçirilmiş sistemik hastalıkları, halen kullandığı tedaviler, psoriasis hastalığı için aldığı tedaviler, sigara ve diğer alışkanlıkları sorgulandı. Hastaların ayrıntılı dermatolojik muayeneleri yapılarak cilt lezyonları PASI'ya göre değerlendirildi. PASI değeri 10'dan büyük (>10) olan hastalar şiddetli psoriasis olarak kabul edilirken, PASI değeri 10'dan küçük ve eşit olanlar (≤ 10) hafif-orta şiddetli psoriasis olarak kabul edildi (27). Tırnak tutulumu NAPSI'ye göre değerlendirildi. Hastalık başlangıcı 40 yaşından önce olanlar erken başlangıçlı psoriasis, 40 yaşından sonra olanlar ise geç başlangıçlı psoriasis olarak kabul edildi (24).

Çalışma kapsamındaki hasta ve kontrol gruplarının boy ve vücut ağırlığı ölçümleri standart ölçüm aletleri ile aynı kişi tarafından yapıldı. Vücut kitle indeksi (BMI), hastanın kilogram cinsinden ağırlığının metre cinsinden boyunun karesine bölünmesiyle (kg/m^2) hesaplandı. BMI değerlendirilmesinde WHO sınıflamasına göre 18,5-24,9 arası normal, 25-29,9 arası kilolu, 30-39,9 arası obez, 40 üzeri ise morbid obez olarak kabul edilmektedir (65).

KONTROL SEÇİMİ

Polikliniğimize kendisinde ve aile hikayesinde psoriasis hastalığı olmayan, kronik inflamatuvar sistemik hastalık öyküsü olmayan ve diğer kronik inflamatuvar cilt hastalıkları dışında herhangi bir şikayet ile başvuran 18 yaş üstü 81 sağlıklı kontrol dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen sağlıklı kontrollerin yaşları, mevcut ve geçirilmiş sistemik hastalıkları, halen kullandığı tedaviler ve sigara alışkanlığı sorgulandı.

Her iki grupta da gebeliği olan ve emziren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta ve kontrol gruplarından EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı laboratuvarlarında, genomik DNA izolasyonu yapıldı. Daha önce yayınlanmış çalışmalar dikkate alınarak, IL23R geninde saptanan ve rs11805303, rs2201841, rs11209026 ve rs10889677 olarak isimlendirilen odaklardaki polimorfizmler PCR-RFLP yöntemi ile saptandı (5).

GENOMİK DNA İZOLASYONU

1. Potasyum EDTA'lı tüplere dört ml kan alındı.
2. Dört ml kan örneği üzerine 35 ml 1x retikülosit tuz çözeltisi eklendi, hafif biçimde karıştırıldı, 5000 rpm' de 30 dakika santrifüj yapıldı ve üst sıvı atıldı.
3. Santrifüj sonrası elde edilen çökelti, en az iki kez 1x retikülosit tuz çözeltisi ile yıkandı. Her seferinde 5000 rpm' de 30 dakika santrifüj yapıldı ve üst sıvı atıldı.
4. Yıkama işleminden sonra çökelti üzerine 40 ml soğuk lizat çözeltisi eklenerek çözelti berraklaşmaya kadar buz içerisinde bekletildi. Çözelti berraklaştıktan sonra 5000 rpm' de 30 dakika santrifüj yapıldı ve üst sıvı atıldı.
6. Çökelti üzerine, 15 ml 1xSTE çözeltisi eklenerek karıştırıldı ve 5000 rpm' de 15 dakika santrifüj edildikten sonra üst sıvı atıldı. Bu yıkama işlemi iki kez tekrarlandı.
7. Nükleer pellet üzerine, 0.45 ml 1xSTE çözeltisi eklenerek, vortekslendi ve steril 15 ml'lik santrifüj tüpüne aktarıldı. Üzerine 100 µg/ml derişimde olacak şekilde proteinaz-K (20 mg/ml, *BIOSHOP*) ve % 1 olacak şekilde SDS (sodyum dodesil sülfat) eklendi.
8. Tüp 37°C'ta gece boyu bekletildi.

9. Gece boyu bekletmeden sonra, tüp üzerine eşit miktarda doymuş fenol eklenerek iyice karıştırıldı. Karışım, 6000 rpm' de 20 dakika santrifüjlendi ve üst faz, temiz bir 15 ml'lik santrifüj tüpüne aktarıldı.

10. Üst faz üzerine eşit hacimde kloroform / izoamilalkol (24:1) karışımı eklendi ve karıştırıldı. Karışım 6000 rpm' de 20 dakika santrifüjlendi ve üst sıvı faz temiz bir cam tüpe aktarıldı.

11. Üst fazı üzerine, 10 ml saf etanol ve üst fazın 1/10'u oranında 3M sodyum asetat (pH: 5) eklendi. DNA tüp içinde ipliksi görünüm aldıktan sonra steril mikrosantrifüj tüpüne alındı.

12. Mikrosantrifüj tüpü içerisinde bulunan DNA üzerine, 250 µl %70' lik etanol eklenerek karıştırıldı ve 11.000 rpm' de iki dakika santrifüjlenerek etanol atıldı.

13. DNA 200µl steril saf suda çözüldü.

14. Elde edilen DNA' nın derişimi ve optik yoğunluk (OD 260) değeri spektrofotometrede (Eppendorf DNA Fotometre) cihazı ile ölçüldü.

15. Elde edilen DNA agaroz jel elektroforez ile görüntülenerek kontrol edildi.

Kullanılan Çözeltiler

5X Retikülosit Tuz (Salin) Çözeltisi: Sodyum Klorür 686 mM, Potasyum Klorür 25 mM, Magnezyum Klorür 35 mM

Lizat Hazırlama Çözeltisi: Amonyum Klorür 155 mM, Potasyum Bikarbonat 10 mM, Disodyum EDTA 0,1 mM

STE (Salin-Tris-EDTA) Çözeltisi: Sodyum Klorür 100 mM, Tris HCl 10 mM (pH: 8.0), EDTA (Disodyum Tuzu) 1 mM

% 10 SDS: 10 gr SDS 100 ml distile suda çözülür.

IL23R GENİNDEKİ POLİMORFİK BÖLGELERİN PCR YÖNTEMİ İLE ÇOĞALTIMI

81 psoriasis ve 81 sağlıklı kontrollerden elde edilen DNA örneklerinde, IL23R gen bölgesindeki rs11805303, rs2201841, rs11209026 ve rs10889677 odaklarının bulunduğu bölgeler özgün primer çiftleri kullanılarak çoğaltıldı. Bu odakların bulunduğu bölgelere özgün primerlerin özellikleri ve PCR ürünlerinin uzunlukları

Tablo 3’ de verilmiştir. Tablo 4’ de verilen bileşenlerle 50 µl’ lik PCR karışımı hazırlandı.

Tablo 3. Odaklara Özgün Primerlerin Özellikleri

| Odak Adı | Primer adı | Primer Dizisi | Baz sayısı | Tm değeri* | PCR ürünü (bp) |
|------------|------------|---|------------|------------|----------------|
| rs11805303 | PSF-031 | 5’- TCT TCC CAg TCT CCA gTg Tg -3’ | 20 | 62°C | 373 |
| | PSR-032 | 5’- CCg AAC AAT TTT TgT TTC CC -3’ | 20 | 56°C | |
| rs2201841 | PSF-411 | 5’- ggC CTA TgA TTA TgC TTT TTC CTg -3’ | 24 | 68°C | 420 |
| | PSR-412 | 5’- ggC AAA Agg gAA TTg AgA gg -3’ | 20 | 60°C | |
| rs11209026 | PSF-261 | 5’- AgT CAC TCT gTg gCC TAA AgT AAA g -3’ | 25 | 72°C | 350 |
| | PSR-262 | 5’- AgA TTT TTC TAg TAA ACA ACT gAA ATg A -3’ | 28 | 70°C | |
| rs10889677 | PSF-771 | 5’- ATC gTg AAT gAg gAg TTg CC -3’ | 20 | 60°C | 470 |
| | PSR-772 | 5’ - TgT gCC TgT ATg TgT gAC CA -3’ | 20 | 60°C | |

* $Tm=4(G+C)+2(A+T)$ formülüne göre hesaplanmıştır.

Tablo 4. PCR Karışım Bileşenleri

| PCR bileşenleri | Miktar | Derişim |
|---------------------------------------|--------------|--------------|
| DNA | 3 µl | 1 µg/ 50 µl |
| Tampon (Geneaid, 10X) | 5 µl | 1X mM |
| dNTPmix (0,5 mM) | 5 µl | 0,2 mM |
| Mg ⁺² (Geneaid, 16mM) | 5 µl | 1,6 mM |
| Primer 1 (10 pmol/µl) | 1 µl | 10 pmol |
| Primer 2 (10 pmol/µl) | 1 µl | 10 pmol |
| Taq DNA Polymerase (Geneaid) (5 U/µL) | 0,2 µl | 1 U / µl |
| dH ₂ O (steril) | 29,8 µl | - |
| Toplam Hacim | 50 µl | 50 µl |

PCR karışımları, ısıl döngü cihazında (*Technogene Thermo cycler*), her bir bölge için aynı olan çoğaltım koşullarında hazırlanan programa konuldu. Tablo 5' de ısıl döngü cihazındaki program koşulları verilmiştir. PCR ürünlerinin varlığı, % 1,5' luk agaroz jelde elektroforez yapılarak görüntüleme cihazında (*UVItec*) görüntülendi.

Tablo 5. Isıl döngü cihazında çoğaltım koşulları

| Olay | Sıcaklık | Süre | Döngü |
|------------------|----------|-----------|-------|
| İlk Denatürasyon | 94° C | 5 dakika | 1 |
| Denatürasyon | 94° C | 1 dakika | 30 |
| Primer eşleşmesi | 60° C | 30 saniye | |
| Primer uzaması | 72° C | 1 dakika | |
| Son uzama | 72° C | 5 dakika | 1 |

RFLP YÖNTEMİ İLE IL23R POLİMORFİZMLERİNİN BELİRLENMESİ

IL23R gen bölgesi içerisindeki dört farklı odak için elde edilen PCR ürünleri uygun restriksiyon enzimleri ve Tablo 6' da verilen miktarlarda hazırlanmış olan enzim reaksiyon karışımları, 1-3 saat 37°C' de bekletildi. İlgili odak için elde edilen restriksiyon enzim kesim ürünleri % 1,7'lik agaroz jele yüklendi ve görüntüleme cihazında (*UVItec*) gözlenerek kaydedildi. Restriksiyon enzimlerinin özellikleri ve kesim ürünlerinin değerlendirilmesi, Tablo 7' de verilmektedir.

Tablo 6. Restriksiyon Enzim Kesimi Reaksiyon Karışımı

| Kesim Bileşenleri | Miktar |
|--------------------------------|--------------|
| PCR ürünü | 10µl |
| Tampon (10X) | 2 µl |
| Restriksiyon Enzimi (10 U/ µl) | 0,5 µl |
| Steril dH ₂ O | 7,5 µl |
| Toplam karışım | 20 µl |

Tablo 7. Restriksiyon enziminin özellikleri ve kesim ürünlerinin değerlendirilmesi

| Odak adı | + | - | Restriksiyon enzimi | Restriksiyon enzimi kesim bölgesi | PCR ürünü (bp) | +/+ | +/- | -/- |
|------------|---|---|---------------------|--|----------------|----------------------|-------------------------------|----------------------|
| rs11805303 | C | T | MnII | 5'...CCTCN(7)↓... 3' 3'...GGAGN(6)↑... 5' | 373 | 36 + 136 + 198 | 39 + 136 + 198 + 237 | 136 + 237 |
| rs2201841 | T | C | HpyF3I | 5'...C↓TNAG... 3' 3'...GANT↑C... 5' | 420 | 163 + 257 | 25 + 163 + 232 + 257 | 25 + 163 + 232 |
| rs11209026 | G | A | Hpy188I | 5'...TCN↓GA... 3' 3'...AG↑NCT... 5' | 350 | 35 + 65 + 250 | 35 + 65 + 250 + 287 | 65 + 287 |
| rs10889677 | C | A | MnII | 5'...CCTCN(7)↓... 3' 3'...GGAGN(6)↑... 5' | 470 | 61 + 185 + 224 | 61 + 185 + 224 + 285 | 185 + 285 |

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada incelenen psoriasis ve sağlıklı kontrollerden elde edilen veriler SPSS 21 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve niteliksel değişkenler sayı (yüzde) olarak verildi. Bağımsız grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca niteliksel değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare analizi kullanıldı. Polimorfik odaklardan elde edilen PCR-RFLP sonuçları, *Arlequin ver 3.1* istatistiksel analiz programı kullanılarak haplotip grupları açısından değerlendirildi. Analiz sonucu toplam olası haplotip tipleri belirlenerek bunların klinik veriler ile ilişkileri hakkında bilgi edinilmekte birlikte, mutasyon-haplotip ilişkisinde haplotip sıklıkları ve standart sapmaları da hesaplanmıştır.

BULGULAR

PSORİASİS VE KONTROL GRUBUNUN DEMOGRAFİK VERİLERİ

Çalışmamıza, klinik olarak psoriasis tanısı konulan toplam 81 hasta ve sağlıklı 81 kontrol olgu dahil edildi. Hasta grubunun 36'sı (%44,4) kadın, 45'i (%55,6) erkek olup yaş ortalaması 44,1±14,4 (18-79) olarak hesaplandı. Yaş ortalaması kadın hastalarda 44,2±14,7 (18-79), erkek hastalarda 44,0±14,3 (21-74) olarak belirlendi. Kontrol grubunun 46'sı (%56,8) kadın, 35'i (%43,2) erkekti. Yaş ortalaması kontrol grubunda 29,5±11,4 (18-67), kadın kontrol grubunda 26,6±8,0 (18 -53) ve erkek kontrol grubunda 33,3±13,9 (18-67) olarak hesaplandı (Tablo 8).

Tablo 8. Psoriasis ve kontrol grubunun demografik verileri

| | Psoriasis | Kontrol |
|---------------------------|------------|------------|
| Toplam, n (%) | 81 (%100) | 81 (%100) |
| Kadın, n (%) | 36 (44,4%) | 46 (56,8%) |
| Erkek, n (%) | 45 (55,6%) | 35 (43,2%) |
| Yaş ortalaması | 44,1±14,4 | 29,5± 11,4 |
| Kadınlarda yaş ortalaması | 44,2±14.7 | 26,6±8.0 |
| Erkeklerde yaş ortalaması | 44.0±14.3 | 33,3±13,9 |

PSORİASİS GRUBUNDA KLİNİK TİPLERİNİN DAĞILIMI

Psoriasis grubunda 66 (%45,5) hastada psoriasis vulgaris (PV), 52 (%35,8) hastada skalp psoriasis (SP), 8 (%5,5) hastada palmoplanter psoriasis (PPP), 14 (%9,6) hastada guttat psoriasis (GP), 3 (%2,0) hastada invers psoriasis (İP), 2 (%1,3) hastada püstüler psoriasis (PP) mevcuttu (Tablo 9).

Tablo 9. Psoriasis grubunda klinik tiplerin dağılımı

| | Psoriasis vulgaris n(%) | Skalp psoriasis n(%) | Palmoplanter psoriasis n(%) | Guttat psoriasis n(%) | İnverse psoriasis n(%) | Püstüler psoriasis n(%) |
|-----------|-------------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|
| Psoriasis | 66 (45,5) | 52 (35,8) | 8 (5,5) | 14 (9,6) | 3 (2,0) | 2 (1,3) |

PSORİASİS GRUBUNUN KLİNİK BULGULARI

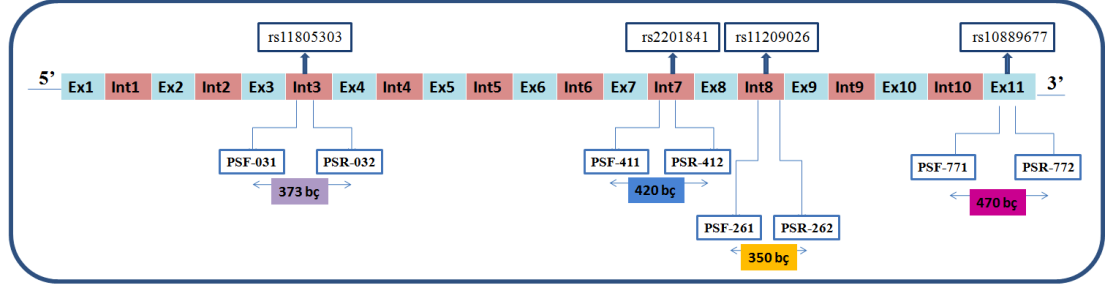
Hastaların 61'i (%73,3) erken başlangıç (Tip 1 <40 yaş), 20'si (%24,7) geç başlangıç (Tip 2 ≥40 yaş) yaşına sahipti. Hastaların ortalama hastalık süresi 14,1±9,3 idi. 73 (%90,1) hastada hafif (PASI skoru ≤10) psoriasis mevcutken, 8 (%9,9) hastada orta-şiddetli (PASI skoru >10) psoriasis mevcuttu. Tırnak tutulumu 56 (%30,9) hastada mevcutken 25 (%69,1) hastada tırnak tutulumu yoktu. Hastaların 47'sinde (%58) eklem tutulumu mevcutken, 34'ünde (%42) eklem tutulumu yoktu. Hastaların 24'ünde (%29,6) BMI<25 iken 57'sinde (%60,4) BMI≥25 idi. Hastaların 32'sinde (%39,5) ailede psoriasis öyküsü mevcutken 49 (%60,5) hastada aile öyküsü yoktu. HT öyküsü 7 (%8,6) hastada mevcutken, 74 (%91,4) hastada yoktu. DM öyküsü 9 (%11,1) hastada mevcutken, 72 (%88,9) hastada yoktu. Hastaların 34'ünde (%42) sigara kullanımı vardı, 47'sinde (%58) sigara kullanımı yoktu. Hastaların 17'sinde (%21) hiperlipidemi öyküsü vardı, 64 (%79) hastada ise hiperlipidemi yoktu. Non-alkolik karaciğer hastalığı hastaların 4'ünde (%4,9) mevcutken hastaların 77'sinde (%95,1) yoktu (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta grubunun klinik bulguları

| | | |
|---------------------------------|---------------------------------|-----------|
| Hastalık başlangıç yaşı | Erken başlangıç (Tip 1 <40 yaş) | 61 (75,3) |
| | Geç başlangıç (Tip 2 ≥40 yaş) | 20 (24,7) |
| Hastalık süresi | Ortalama±Std. Sapma | 14,1±9,3 |
| PASI | Hafif (PASI skoru ≤10) | 73 (90,1) |
| | Orta-Şiddetli (PASI skoru >10) | 8 (9,9) |
| Tırnak tutulumu | Var | 56 (69,1) |
| | Yok | 25 (30,9) |
| Eklem tutulumu | Var | 34 (42) |
| | Yok | 47 (58) |
| BMI | BMI<25 | 24 (29,6) |
| | BMI≥25 | 57 (60,4) |
| Aile hikayesi | Var | 32 (39,5) |
| | Yok | 49 (60,5) |
| HT | Var | 7 (8,6) |
| | Yok | 74 (91,4) |
| DM | Var | 9 (11,1) |
| | Yok | 72 (88,9) |
| Sigara | Var | 34 (42) |
| | Yok | 47 (58) |
| Hiperlipidemi | Var | 17 (21) |
| | Yok | 64 (79) |
| Non-alkolik karaciğer hastalığı | Var | 4 (4,9) |
| | Yok | 77 (95,1) |

GEN BÖLGESİNE ÖZGÜN PRİMERLERİN ÖZELLİKLERİ

Çalışmamızda kullanılan primerlerin 1. kromozomda yer alan ve 100 Kb uzunluğundaki IL23R geni üzerindeki yerleşimleri ve amplifikasyonlar sonucu oluşan PCR ürünlerinin baz uzunlukları Şekil 1’de verilmiştir. Kullandığımız primerlerin isimlendirilmeleri ilgili gen odağının son iki rakamı kullanılarak forward (PSF-..1) ve reverse (PSR-..2) primerler olarak yapılmıştır.



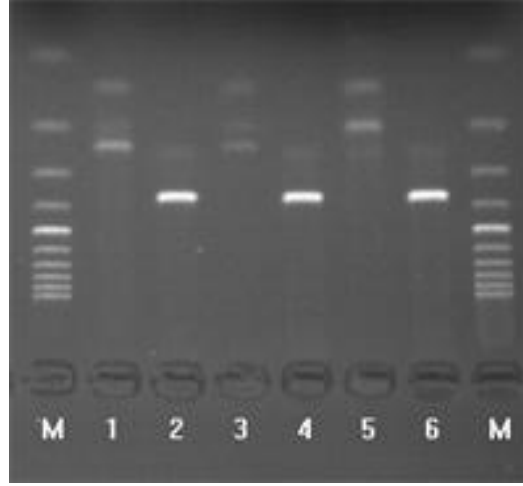
Şekil 1. IL23R gen bölgesinde primer yerleşimi

Gen çoğaltımında kullanılan ve rs11805303 (C/T) odağı için 5’ primeri olarak seçilen PSF-031 ve 3’ primeri olarak seçilen PSR-032 primerleri 4. intronda yer alır. rs2201841 (T/C) odağı için tasarlanan 5’ primeri olarak seçilen PSF-411 ve 3’ primeri olarak seçilen PSR-412 primerleri 7. İntronda, rs11209026 (G/A) odağı için tasarlanan 5’ primeri olarak seçilen PSF-261 ve 3’ primeri olarak seçilen PSR-262 primerleri 8. intronda yer alır. rs10889677 (C/A) odağı için tasarlanan 5’ primeri olarak seçilen PSF-771 ve 3’ primeri olarak seçilen PSR-772 primerleri ise 11. ekzonda yer alır (Şekil 1) (89).

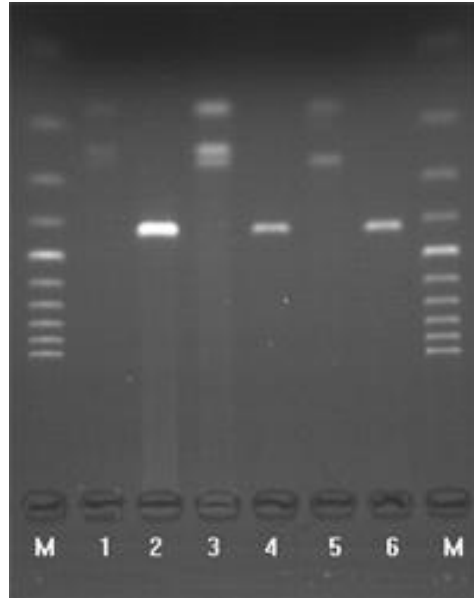
PCR VE RFLP SONUÇLARI

Tez çalışmamız boyunca DNA konsantrasyon ölçümleri ile PCR yönteminin optimizasyonu için Mg^{++} titrasyonları, amplifikasyonda kullanılan primerlerin T_m değerlerine bağlı olarak PCR döngü sıcaklık ve süre ayarlamaları, farklı primer çiftleri ile amplifikasyon çalışmaları yapılmıştır. İzole edilen DNA konsantrasyonları, spektrofotometrik yöntemle ölçülerek ortalama 10-150 ng/ μ l oldukları belirlenmiştir. Bu konsantrasyon aralığındaki DNA’ lar kullanılarak primer çiftleri, farklı Mg^{++} konsantrasyonlarında (12, 14, 16, 18, 20 mM) çalışılarak uygun

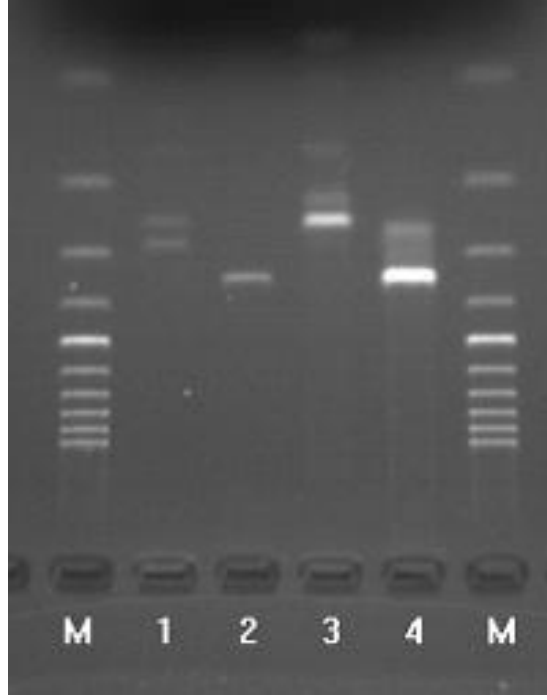
konsantrasyonlar ve bağlanma sıcaklıkları belirlenmiştir. Dört odağa ait PCR ve RFLP elektroforez görüntüleri Şekil 2, Şekil 3, Şekil 4 ve Şekil 5'te verilmektedir.



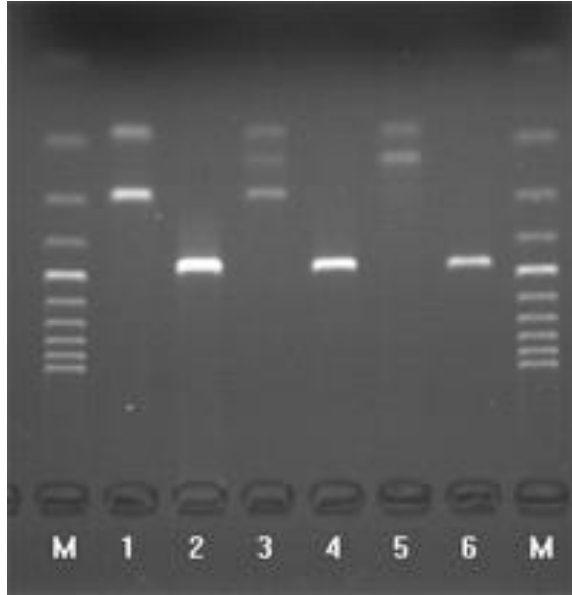
Şekil 2. rs11805303 odağı için PSF-031 ve PSR-032 primerleri ile yapılan PCR sonuçları ve MnlI restriksiyon enzimi ile yapılan RFLP sonuçları (*M: DNA ladder marker, 100-1031 bç, 2,4,6; PCR ürünü, 373bç, 1; 136bç, 237bç, , 3; 136bç, 198bç, 237bç, 5; 136bç, 198bç*)



Şekil 3. rs2201841 odağı için PSF-411 ve PSR-412 primerleri ile yapılan PCR sonuçları ve HpyF3I (DdeI) restriksiyon enzimi ile yapılan RFLP sonuçları (*M: DNA ladder marker, 100-1031 bç, 2,4,6; PCR ürünü, 420bç, 1; 163bç, 232bç, 3; 163bç, 232bç, 257bç, 5; 163bç, 257bç*)



Şekil 4. rs11209026 odağı için PSF-261 ve PSR-262 primerleri ile yapılan PCR sonuçları ve Hpy188I restriksiyon enzimi ile yapılan RFLP sonuçları (*M: DNA ladder marker, 100-1031 bç, 2,4;PCR ürünü, 420bç, 1; 250bç, 287bç, 3; 250bç*)



Şekil 5. rs10889677 odağı için PSF-771 ve PSR-772 primerleri ile yapılan PCR sonuçları ve MnlI restriksiyon enzimi ile yapılan RFLP sonuçları (*M: DNA ladder marker, 100-1031 bç, 2,4,6;PCR ürünü, 470bç, 1; 185bç, 285bç, 3; 185bç, 224bç, 285bç, 5; 185bç, 224bç*)

IL23R GEN POLİMORFİZMİ VE ALLEL FREKANSLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının hasta ve sağlıklı kontrollerdeki dağılımı

Psoriasis ve kontrol grubunda IL23R gen polimorfizmi ve allel frekansları karşılaştırıldığında, rs11805303 odağında psoriasis ve kontrol grubunda en sık CT genotipi saptanırken psoriasis grubunda en sık T alleli, kontrol grubunda en sık C alleli saptandı. rs2201841 odağında psoriasis grubunda en sık TC genotipi kontrol grubunda ise en sık CC genotipi saptandı. Her iki grupta da en sık C alleli saptandı. rs11209026 odağında kontrol grubunda polimorfizm saptanmazken psoriasis grubunda en sık GG genotipi ve G alleli saptandı. AA genotipi ise saptanmadı. rs10889677 odağında psoriasis grubunda en sık CA genotipi ve C alleli saptandı. Kontrol grubunda ise her üç genotip ve her iki allel eşit oranda saptandı. İki grup arasında dört odakta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 11)

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunda IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

| | | | Psoriasis n=81(%) | Kontrol n=81(%) | P değeri |
|------------|---------|----|----------------------|--------------------|----------|
| rs11805303 | Genotip | CC | 21 (25,9) | 27 (33,3) | 0,534 |
| | | CT | 32 (39,5) | 31 (38,3) | |
| | | TT | 28 (34,6) | 23 (28,4) | |
| | Allel | C | 74 (45,7) | 85 (52,5) | 0,222 |
| | | T | 88 (54,3) | 77 (47,5) | |
| rs2201841 | Genotip | TT | 20 (24,7) | 15 (18,5) | 0,519 |
| | | TC | 33 (40,7) | 32 (39,5) | |
| | | CC | 28 (34,6) | 34 (42,0) | |
| | Allel | T | 73 (45,1) | 62 (38,3) | 0,215 |
| | | C | 89 (54,9) | 100 (61,7) | |
| rs11209026 | Genotip | GG | 78 (96,3) | 81 (100,0) | 0,245 |
| | | GA | 3 (3,7) | 0 (0,0) | |
| | | AA | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| | Allel | G | 159 (98,1) | 162 (100,0) | 0,248 |
| | | A | 3 (1,9) | 0 (0,0) | |
| rs10889677 | Genotip | CC | 26 (32,1) | 27 (33,3) | 0,790 |
| | | CA | 31 (38,3) | 27 (33,3) | |
| | | AA | 24 (29,6) | 27 (33,3) | |
| | Allel | C | 83 (51,2) | 81 (50,0) | 0,824 |
| | | A | 79 (48,8) | 81 (50,0) | |

Kadın hasta ve kontrol grubunda IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının değerlendirilmesi

Kadın hasta ve kontrol gruplarında, rs11805303 ile rs11209026 odaklarında elde edilen sonuçların genel sonuçlarla benzerlik gösterdiği saptanmıştır. rs2201841 odağında psoriasis grubunda CC genotipi yüksek saptanırken, kontrol grubunda TC genotipi yüksek saptandı. Her iki grupta da C allel frekansı yüksek saptandı. rs10889677 odağında psoriasis grubunda yüksek CC genotipi ve C alleli, kontrol grubuna yüksek AA genotipi ve A alleli saptandı. İki grup arasında dört odakta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Sonuç olarak, çalışmamızın kadın hasta ve kontrol gruplarında rs2201841 ve rs10889677 odaklarının genel sonuçlarından farklılık gösterdiği saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Kadın hasta ve kontrol grubunda IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

| | | | Psoriasis n=36(%) | Kontrol n=46(%) | P değeri |
|-------------------|---------|----|----------------------|--------------------|----------|
| rs11805303 | Genotip | CC | 10 (27,8) | 15 (32,6) | 0,894 |
| | | CT | 15 (41,7) | 18 (39,1) | |
| | | TT | 11 (30,6) | 13 (28,3) | |
| | Allel | C | 35 (48,6) | 48 (52,2) | 0,615 |
| | | T | 37 (51,4) | 44 (47,8) | |
| rs2201841 | Genotip | TT | 9 (25,0) | 9 (19,6) | 0,814 |
| | | TC | 13 (36,1) | 19 (41,3) | |
| | | CC | 14 (38,9) | 18 (39,1) | |
| | Allel | T | 31 (43,1) | 37 (40,2) | 0,714 |
| | | C | 41 (56,9) | 55 (59,8) | |
| rs11209026 | Genotip | GG | 35 (97,2) | 46 (100,0) | 0,439 |
| | | GA | 1 (2,8) | 0 (0,0) | |
| | | AA | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| | Allel | G | 71 (98,6) | 92 (100,0) | 0,439 |
| | | A | 1 (1,4) | 0 (0,0) | |
| rs10889677 | Genotip | CC | 13 (36,1) | 15 (32,6) | 0,863 |
| | | CA | 11 (30,6) | 13 (28,3)) | |
| | | AA | 12 (33,3) | 18 (39,1) | |
| | Allel | C | 37 (51,4) | 43 (46,7) | 0,554 |
| | | A | 35 (48,6) | 49 (53,3) | |

Erkek hasta ve kontrol grubunda IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının değerlendirilmesi

Erkek hasta ve kontrol gruplarında, rs2201841 ile rs11209026 odaklarında elde edilen sonuçların genel sonuçlarla benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Erkek psoriasis grubunda rs11805303 odağında CT ve TT genotipleri eşit sıklıkta ve en yüksek frekansta saptanırken ve kontrol grubunda CT genotipi yüksek olarak saptandı. Psoriasis grubunda T alleli, kontrol grubunda C alleli yüksek olarak saptandı. rs10889677 lokusunda hasta ve kontrol grubunda en sık CA genotipi ve en sık C alleli saptandı. İki grup arasında dört odakta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Sonuç olarak, çalışmamızın erkek hasta ve kontrol gruplarında rs11805303 ve rs10889677 odaklarının genel sonuçlarından farklılık gösterdiği saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Erkek hasta ve kontrol grubunda IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

| | | | Psoriasis n=45(%) | Kontrol n=35(%) | P değeri |
|-------------------|---------|----|----------------------|--------------------|----------|
| rs11805303 | Genotip | CC | 11 (24,4) | 12 (34,3) | 0,560 |
| | | CT | 17 (37,8) | 13 (37,1) | |
| | | TT | 17 (37,8) | 10 (28,6) | |
| | Allel | C | 39 (43,3) | 37 (52,9) | 0,231 |
| | | T | 51 (56,7) | 33 (47,1) | |
| rs2201841 | Genotip | TT | 11 (24,4) | 6 (17,1) | 0,393 |
| | | TC | 20 (44,4) | 13 (37,1) | |
| | | CC | 14 (31,1) | 16 (45,7) | |
| | Allel | T | 42 (46,7) | 25 (35,7) | 0,164 |
| | | C | 48 (53,3) | 45 (64,3) | |
| rs11209026 | Genotip | GG | 43 (95,6) | 35 (100,0) | 0,502 |
| | | GA | 2 (4,4) | 0 (0,0) | |
| | | AA | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| | Allel | G | 88 (97,8) | 70 (100,0) | 0,505 |
| | | A | 2 (100,0) | 0 (0,0) | |
| rs10889677 | Genotip | CC | 13 (28,9) | 12 (34,3) | 0,869 |
| | | CA | 20 (44,4) | 14 (40,0) | |
| | | AA | 12 (26,7) | 9 (25,7) | |
| | Allel | C | 46 (51,1) | 38 (54,3) | 0,690 |
| | | A | 44 (48,9) | 32 (45,7) | |

Hasta grubunda erken başlangıç yaşı (<40)) ve geç başlangıç yaşı (>40) ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

Erken başlangıçlı psoriasis grubunda rs11805303 odağında TT genotipi yüksek saptanırken, geç başlangıçlı grupta CT genotipi yüksek saptandı. Her iki grupta da T alleli yüksek saptandı. rs2201841 odağında TC ve CC genotipleri erken başlangıçlı grupta eşit ve yüksek saptanırken, geç başlangıçlı grupta TC genotipi yüksek saptandı. Her iki grupta da C allel frekansı yüksek olarak saptandı. Bu karşılaştırma grubunda da rs11209026 odağında elde edilen sonuçların genel sonuçlarla benzerlik gösterdiği saptandı. rs10889677 odağında iki grupta da CA genotipi en sık saptandı. Erken başlangıçlı grupta C ve A alleli eşit sıklıkta saptanırken geç başlangıçlı grupta A alleli yüksek saptandı. İki grup arasında dört odakta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta grubunda başlangıç yaşı ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

| | | Erken başlangıç yaşı(<40)) n=61 (%) | Geç başlangıç yaşı(>40) n=20(%) | P değeri | |
|-------------------|---------|--|------------------------------------|-----------|-------|
| rs11805303 | Genotip | CC | 17 (27,9) | 4 (20,0) | 0,262 |
| | | CT | 21 (34,4) | 11 (55,0) | |
| | | TT | 23 (37,7) | 5 (25,0) | |
| | Allel | C | 55 (45,1) | 19 (47,5) | 0,790 |
| | | T | 67 (54,9) | 21 (52,5) | |
| rs2201841 | Genotip | TT | 17 (27,9) | 3 (15,0) | 0,282 |
| | | TC | 22 (36,1) | 11 (55,0) | |
| | | CC | 22 (36,1) | 6 (30,0) | |
| | Allel | T | 56 (45,9) | 17 (42,5) | 0,707 |
| | | C | 66 (54,1) | 23 (57,5) | |
| rs11209026 | Genotip | GG | 59 (96,7) | 19 (95,0) | 0,578 |
| | | GA | 2 (3,3) | 1 (5,0) | |
| | | AA | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| | Allel | G | 120 (98,4) | 39 (97,5) | 1,000 |
| | | A | 2 (1,6) | 1 (2,5) | |
| rs10889677 | Genotip | CC | 20 (32,8) | 6 (30,0) | 0,402 |
| | | CA | 21 (34,4) | 10 (50,0) | |
| | | AA | 20 (32,8) | 4 (20,0) | |
| | Allel | C | 61 (50,0) | 22 (55,0) | 0,583 |
| | | A | 61 (50,0) | 18 (45,0) | |

Psoriasis grubunda hastalık şiddeti ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

rs11805303 odağında hem hafif (PASI≤10) ve hem de orta-şiddetli (PASI>10) psoriasis olan grupta CT genotipi yüksek oranda saptandı. Hafif psoriasis olan grupta T alleli en yüksek saptanırken, orta-şiddetli psoriasis olan grupta C ve T alleli eşit oranda saptandı. rs2201841 odağında hafif psoriasis olan grupta TC genotipi ve C alleli yüksek oranda saptanırken orta-şiddetli psoriasis olan grupta TT genotipi ve T alleli yüksek oranda saptandı. rs11209026 odağında elde edilen sonuçların genel sonuçlarla benzerlik gösterdiği saptandı. Hafif dereceli psoriasis olan grupta rs10889677 odağında CA genotipi ve C allelinin oranları yüksek saptanırken, orta-şiddetli psoriasis grubunda ise AA genotipi ve A allelinin oranları yüksek saptandı. İki grup arasında dört odakta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Hasta grubunda hastalık şiddeti ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının değerlendirilmesi

| | | | Hafif (PASI<10) n=73(%) | Orta-Şiddetli (PASI>10) n=8(%) | P değeri |
|-------------------|---------|----|-------------------------------|--------------------------------------|----------|
| rs11805303 | Genotip | CC | 19 (26,0) | 2 (25,0) | 0,782 |
| | | CT | 28 (38,4) | 4 (50,0) | |
| | | TT | 26 (35,6) | 2 (25,0) | |
| | Allel | C | 66 (45,2) | 8 (50,0) | 0,715 |
| | | T | 80 (54,8) | 8 (50,0) | |
| rs2201841 | Genotip | TT | 16 (21,9) | 4 (50,0) | 0,258 |
| | | TC | 31 (42,5) | 2 (25,0) | |
| | | CC | 26 (35,6) | 2 (25,0) | |
| | Allel | T | 63 (43,2) | 10 (62,5) | 0,140 |
| | | C | 83 (56,8) | 6 (37,5) | |
| rs11209026 | Genotip | GG | 70 (95,9) | 8 (100,0) | 1,000 |
| | | GA | 3 (4,1) | 0 (0,0) | |
| | | AA | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| | Allel | G | 143 (97,9) | 16 (100,0) | 1,000 |
| | | A | 3 (2,1) | 0 (0,0) | |
| rs10889677 | Genotip | CC | 24 (32,9) | 2 (25,0) | 0,436 |
| | | CA | 29 (39,7) | 2 (25,0) | |
| | | AA | 20 (27,4) | 4 (50,0) | |
| | Allel | C | 77 (52,7) | 6 (37,5) | 0,247 |
| | | A | 69 (47,3) | 10 (62,5) | |

Hasta grubunda aile hikayesi ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının değerlendirilmesi

rs11805303 odağında aile hikayesi olan grupta TT genotipi yüksek oranda saptanırken aile hikayesi olmayan grupta CT genotipi yüksek oranda saptandı. Her iki grupta da T alleli yüksek oranda saptandı. rs2201841 odağında CC genotipi ve C allelinin oranı aile hikayesi olan grupta yüksek olarak saptanırken aile hikayesi olmayan grupta TC genotipi ve T alleli yüksek oranda saptandı. rs11209026 odağında GG genotipi ve G alleli her iki grupta da yüksek oranda saptanırken AA genotipine hiç rastlanılmadı. rs10889677 odağında aile hikayesi olan grupta CC genotipi ve C allelinin oranı yüksek olarak tespit edilirken aile hikayesi olmayan grupta CA genotipi ve A allelinin oranı yüksek olarak bulundu. rs10889677 odağındaki genotiplerin frekansları arasında aile hikayesi olan ve aile hikayesi olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,048$). Diğer odaklarda iki grup arasında genotip ve allel frekansları açısından anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 16).

Tablo 16. Hasta grubunda aile hikayesi ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

| | | Aile hikayesi - n=49(%) | Aile hikayesi + n=32(%) | P değeri | |
|-------------------|---------|----------------------------|----------------------------|-----------|-------|
| rs11805303 | Genotip | CC | 10 (20,4) | 11 (34,4) | 0,190 |
| | | CT | 23 (46,9) | 9 (28,1) | |
| | | TT | 16 (32,7) | 12 (37,5) | |
| | Allel | C | 43 (43,9) | 31 (48,9) | 0,569 |
| T | | 55 (56,1) | 33 (51,6) | | |
| rs2201841 | Genotip | TT | 13 (26,5) | 7 (21,9) | 0,053 |
| | | TC | 24 (49,0) | 9 (28,1) | |
| | | CC | 12 (24,5) | 16 (50,0) | |
| | Allel | T | 50 (51,0) | 23 (35,9) | 0,059 |
| C | | 48 (49,0) | 41 (64,1) | | |
| rs11209026 | Genotip | GG | 47 (95,9) | 31 (96,9) | 1,000 |
| | | GA | 2 (4,1) | 1 (3,1) | |
| | | AA | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| | Allel | G | 49 (96,1) | 63 (98,4) | 0,584 |
| A | | 2 (3,9) | 1 (1,6) | | |
| rs10889677 | Genotip | CC | 11 (22,4) | 15 (46,9) | 0,048 |
| | | CA | 23 (46,9) | 8 (25,0) | |
| | | AA | 15 (30,6) | 9 (28,1) | |
| | Allel | C | 45 (46,0) | 38 (59,3) | 0,094 |
| A | | 53 (54,0) | 26 (40,6) | | |

Hasta ve kontrol grubunda BMI ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

rs11805303 odağında BMI <25 olan hasta grubunda CT genotipinin frekansı yüksek olarak saptanırken BMI≥25 olan hasta grubunda CT ve TT genotiplerinin rastlanma sıklıkları yüksek ve eşit oranda olduğu saptandı. Her iki grupta T allelinin frekansının yüksek olduğu saptandı. rs2201841 odağında her iki grupta da yüksek oranda TC genotipi olduğu saptanırken BMI <25 olan grupta yüksek oranda T alleli, BMI≥25 olan grupta da C alleli olduğu tespit edildi. rs11209026 odağında BMI <25 olan grupta polimorfizm saptanmazken BMI≥25 odağında en sık GG genotipi ve G allel oranlarının yüksek olduğu saptandı. rs10889677 odağında BMI <25 olan grupta CA ve AA genotiplerinin oranı eşit ve yüksek olarak saptanırken, BMI≥25 olan grupta ise CA genotipi yüksek oranda saptandı. BMI <25 olan grupta A alleli, BMI≥25 olan grupta C allelinin yüksek oranda olduğu tespit edildi. Dört odakta da BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Polimorfizmlerin dağılımları Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Hasta grubunda BMI ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

| | | | BMI<25 n=24(%) | BMI≥25 n=57(%) | P |
|-------------------|---------|----|-------------------|-------------------|-------|
| rs11805303 | Genotip | CC | 6 (25,0) | 15 (26,3) | 0,724 |
| | | CT | 11 (48,5) | 21 (36,8) | |
| | | TT | 7 (29,2) | 21 (36,8) | |
| | Allel | C | 23 (47,9) | 51 (44,7) | 0,711 |
| | | T | 25 (52,1) | 63 (55,3) | |
| rs2201841 | Genotip | TT | 8 (33,3) | 12 (21,1) | 0,379 |
| | | TC | 10 (41,7) | 23 (40,4) | |
| | | CC | 6 (25,0) | 22 (38,6) | |
| | Allel | T | 26 (54,2) | 47 (41,2) | 0,131 |
| | | C | 22 (45,8) | 67 (58,8) | |
| rs11209026 | Genotip | GG | 24 (100,0) | 54 (94,7) | 0,551 |
| | | GA | 0 (0,0) | 3 (5,3) | |
| | | AA | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| | Allel | G | 48 (100,0) | 111 (97,4) | 0,555 |
| | | A | 0 (0,0) | 3 (2,6) | |
| rs10889677 | Genotip | CC | 6 (25,0) | 20 (35,1) | 0,534 |
| | | CA | 9 (37,5) | 22 (38,6) | |
| | | AA | 9 (37,5) | 15 (26,3) | |
| | Allel | C | 21 (43,8) | 62 (54,4) | 0,216 |
| | | A | 27 (56,3) | 52 (45,6) | |

Klinik fenotiplere IL23R gen polimorfizmlerinin ve allel frekanslarının etkisinin karşılaştırılması

Psoriasis hastalarındaki genetik farklılıkların hastalığın fenotiplerine olan olası etkilerini saptamak için, hasta grubu psoriasis vulgaris, skalp psoriasis, palmoplantar psoriasis, guttat psoriasis, inverse psoriasis, püstüler psoriasis alt grupları ile IL23R geninde çalıştığımız odaklardaki farklılıklar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Psoriasis vulgarisi olan hastalarda rs11805303 odağında CT genotipi, psoriasis vulgarisi olmayanlarda TT genotipinin daha yüksek oranda olduğu tespit edildi. Her iki grupta T allelinin rastlanma sıklığı yüksek oranda bulundu. rs2201841 odağında her iki grupta da TC genotipi ve C allelinin yüksek oranda olduğu saptandı. rs11209026 odağı psoriasis vulgarisi olmayan hastalarda polimorfik saptanmazken psoriasis vulgarisli hastalarda GG genotipi ve G alleli daha yüksek saptandı. rs10889677 odağında psoriasis vulgarisli hastalarda CA genotipi ve C alleli, psoriasis vulgarisi olmayan hastalarda AA genotipi ve A alleli yüksek olarak saptandı. İki grup arasında dört odakta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Psoriasis vulgaris klinik tipi ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

| | | Psoriasis vulgaris- n=15(%) | Psoriasis vulgaris + n=66(%) | P değeri |
|-------------------|---------|--------------------------------|---------------------------------|----------|
| rs11805303 | Genotip | CC | 2 (13,3) | 0,361 |
| | | CT | 6 (40,0) | |
| | | TT | 7 (46,7) | |
| | Allel | C | 10 (33,3) | 0,133 |
| | | T | 20 (66,7) | |
| rs2201841 | Genotip | TT | 3 (20,0) | 0,846 |
| | | TC | 7 (46,7) | |
| | | CC | 5 (33,3) | |
| | Allel | T | 13 (43,3) | 0,833 |
| | | C | 17 (56,7) | |
| rs11209026 | Genotip | GG | 15 (100,0) | 0,536 |
| | | GA | 0 (0,0) | |
| | | AA | 0 (0,0) | |
| | Allel | G | 30 (100,0) | 1,000 |
| | | A | 0 (0,0) | |
| rs10889677 | Genotip | CC | 5 (33,3) | 0,175 |
| | | CA | 3 (20,0) | |
| | | AA | 7 (46,7) | |
| | Allel | C | 13 (43,3) | 0,337 |
| | | A | 17 (56,7) | |

Skalp psoriasis olan hastalar skalp psoriasis olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında rs11805303 odağında skalp psoriasis olan hastalarda CT genotipi yüksek oranda saptanırken, skalp psoriasis olmayanlarda CT, TT genotipi eşit ve yüksek olarak saptandı. Her iki grupta da T alleli yüksek oranda saptandı. rs2201841 odağında skalp psoriasis olan hastalarda CC genotipi, skalp psoriasis olmayanlarda TC genotipi yüksek oranda saptandı. Her iki grupta da C alleli yüksek olarak saptandı. rs11209026 odağında skalp psoriasis olan ve olmayan hastalarda GG genotipi yüksek oranda saptanırken, AA genotipi hiç saptanmadı. Her iki grupta da G alleli yüksek oranda saptandı. rs10889677 odağında iki grupta da CA genotipi yüksek oranda saptanırken skalp psoriasis olan grupta C alleli, skalp psoriasis olmayan grupta A alleli yüksek oranda saptandı. Tüm odaklarda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 19. Skalp psoriasis klinik tipi ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

| | | | Skalp psoriasis – n=29(%) | Skalp psoriasis+ n=52(%) | P değeri |
|-------------------|---------|----|------------------------------|-----------------------------|----------|
| rs11805303 | Genotip | CC | 7 (24,1) | 14 (26,9) | 0,891 |
| | | CT | 11 (37,9) | 21 (40,4) | |
| | | TT | 11 (37,9) | 17 (32,7) | |
| | Allel | C | 25 (43,1) | 49 (47,1) | 0,623 |
| | | T | 33 (56,9) | 55 (52,9) | |
| rs2201841 | Genotip | TT | 7 (24,1) | 13 (25,0) | 0,527 |
| | | TC | 14 (48,3) | 19 (36,5) | |
| | | CC | 8 (27,6) | 20 (38,5) | |
| | Allel | T | 28 (48,3) | 45 (43,3) | 0,539 |
| | | C | 30 (51,7) | 59 (56,7) | |
| rs11209026 | Genotip | GG | 28 (96,6) | 50 (96,2) | 0,710 |
| | | GA | 1 (0,4) | 2 (0,8) | |
| | | AA | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| | Allel | G | 57 (98,3) | 102 (98,1) | 1,000 |
| | | A | 1 (1,7) | 2 (1,9) | |
| rs10889677 | Genotip | CC | 8 (27,6) | 18 (34,6) | 0,806 |
| | | CA | 12 (41,4) | 19 (36,5) | |
| | | AA | 9 (31,0) | 15 (28,8) | |
| | Allel | C | 28 (48,3) | 55 (52,9) | 0,574 |
| | | A | 30 (51,7) | 49 (47,1) | |

Palmoplanter psoriasisli hastalar palmoplanter psoriasisli olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında rs11805303 odağında her iki grupta da CT genotipi ve T alleli yüksek oranda saptandı. rs2201841 odağında PPP olan hastalarda TT genotipi ve T alleli yüksek saptanırken, PPP olmayanlarda ise TC genotipi ve C alleli yüksek saptandı. rs2201841 odağında iki grup arasında allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (P=0,045). rs11209026 odağı PPP olanlarda polimorfik saptanmazken PPP olmayanlarda GG genotipi ve G alleli yüksek oranda saptandı. rs10889677 odağında her iki grupta da CA genotipi yüksek oranda saptandı. PPP olanlarda A alleli, PPP olmayanlarda C alleli yüksek oranda saptandı. Diğer odaklarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 20).

Tablo 20. Palmoplanter psoriasis klinik tipi ile IL23R gen polimorfizmini ve allel frekanslarının karşılaştırılması

| | | | Palmoplanter psoriasis – n=73(%) | Palmoplanter psoriasis + n=8(%) | P değeri |
|-------------------|---------|----|----------------------------------|---------------------------------|----------|
| rs11805303 | Genotip | CC | 20 (27,4) | 1 (12,5) | 0,606 |
| | | CT | 28 (38,4) | 4 (50,0) | |
| | | TT | 25 (34,2) | 3 (37,5) | |
| | Allel | C | 68 (46,6) | 6 (37,5) | 0,489 |
| | | T | 78 (53,4) | 10 (62,5) | |
| rs2201841 | Genotip | TT | 16 (21,9) | 4 (50,0) | 0,176 |
| | | TC | 30 (41,1) | 3 (37,5) | |
| | | CC | 27 (37,0) | 1 (12,5) | |
| | Allel | T | 62 (42,5) | 11 (68,8) | 0,045 |
| | | C | 84 (57,5) | 5 (31,3) | |
| rs11209026 | Genotip | GG | 70 (95,9) | 8 (100,0) | 0,729 |
| | | GA | 3 (4,1) | 0 (0,0) | |
| | | AA | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| | Allel | G | 143 (97,9) | 16 (100,0) | 1,000 |
| | | A | 3 (2,1) | 0 (0,0) | |
| rs10889677 | Genotip | CC | 25 (34,2) | 1 (12,5) | 0,403 |
| | | CA | 27 (37,0) | 4 (50,0) | |
| | | AA | 21 (28,8) | 3 (37,5) | |
| | Allel | C | 77 (52,7) | 6 (37,5) | 0,247 |
| | | A | 69 (47,3) | 10 (62,5) | |

Guttat psoriasisli olan ve guttat psoriasisli olmayan hastalar karşılaştırıldığında rs11805303 odağında GP olanlarda ve GP olmayanlarda CT genotipi ve T alleli yüksek oranda saptandı. rs2201841 odağında iki grupta da TC genotipi ve C alleli

yüksek oranda saptandı. rs11209026 odağı GP olanlarda polimorfizm saptanmazken GP olmayanlarda GG genotipi ve G allel frekansı yüksek olarak saptandı. rs10889677 odağında GP olanlarda CC ve AA genotipi yüksek oranda ve eşit olarak saptanırken GP olmayanlarda CA genotipi yüksek olarak saptandı. GP olanlarda C ve A alleli eşit sıklıkta saptanırken, GP olmayanlarda C allel frekansı yüksek olarak saptandı. Dört odakta da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 21)

Tablo 21. Guttat psoriasis klinik tipi ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

| | | Guttat psoriasis – n=67(%) | Guttat psoriasis + n=14(%) | P değeri |
|-------------------|---------|-------------------------------|-------------------------------|----------|
| rs11805303 | Genotip | CC | 18 (26,9) | 0,908 |
| | | CT | 26 (38,8) | |
| | | TT | 23 (34,3) | |
| | Allel | C | 62 (46,3) | 0,742 |
| | | T | 72 (53,7) | |
| rs2201841 | Genotip | TT | 19 (28,4) | 0,149 |
| | | TC | 25 (37,3) | |
| | | CC | 23 (34,3) | |
| | Allel | T | 63 (47,0) | 0,274 |
| | | C | 71 (53,0) | |
| rs11209026 | Genotip | GG | 64 (95,5) | 0,561 |
| | | GA | 3 (4,5) | |
| | | AA | 0 (0,0) | |
| | Allel | G | 131 (97,8) | 1,000 |
| | | A | 3 (2,2) | |
| rs10889677 | Genotip | CC | 21 (31,3) | 0,699 |
| | | CA | 27 (40,3) | |
| | | AA | 19 (28,4) | |
| | Allel | C | 69 (51,5) | 0,886 |
| | | A | 65 (48,5) | |

İnverse psoriasis olan ve İP olmayan hastalar karşılaştırıldığında rs11805303 odağında İP olanlarda TT genotipi yüksek oranda saptanırken İP olmayanlarda CT genotipi yüksek olarak saptandı. İki grupta da T allel frekansı yüksek olarak saptandı. rs2201841 odağında İP olanlarda genotipler ve allel frekansları eşit olarak saptanırken, İP olmayanlarda TC genotipi ve C alleli yüksek oranda saptandı.

rs11209026 odağında İP olanlarda ve olmayanlarda GG genotipi ve G allel frekansı yüksek olarak saptandı. rs10889677 odağında İP olanlarda ve olmayanlarda CA genotipi ve C allel frekansı yüksek oranda saptandı. Dört odakta da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 22).

Tablo 22. İnverse psoriasis klinik tipi ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

| | | İnverse psoriasis – n=78(%) | İnverse psoriasis + n=3(%) | P değeri | |
|-------------------|---------|--------------------------------|-------------------------------|----------|-------|
| rs11805303 | Genotip | CC | 20 (25,6) | 1 (33,3) | 0,201 |
| | | CT | 32 (42,0) | 0 (0,0) | |
| | | TT | 26 (33,3) | 2 (66,7) | |
| | Allel | C | 72 (46,2) | 2 (33,3) | 0,689 |
| | | T | 84 (53,8) | 4 (66,7) | |
| rs2201841 | Genotip | TT | 19 (24,4) | 1 (33,3) | 0,936 |
| | | TC | 32 (41,0) | 1 (33,3) | |
| | | CC | 27 (34,6) | 1 (33,3) | |
| | Allel | T | 70 (44,9) | 3 (50,0) | 1,000 |
| | | C | 86 (55,1) | 3 (50,0) | |
| rs11209026 | Genotip | GG | 76 (97,4) | 2 (66,7) | 0,108 |
| | | GA | 2 (2,6) | 1 (33,3) | |
| | | AA | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| | Allel | G | 154 (98,7) | 5 (83,3) | 0,108 |
| | | A | 2 (1,3) | 1 (16,7) | |
| rs10889677 | Genotip | CC | 25 (32,1) | 1 (33,3) | 0,308 |
| | | CA | 29 (37,2) | 2 (66,7) | |
| | | AA | 24 (30,8) | 0 (0,0) | |
| | Allel | C | 79 (50,6) | 4 (66,7) | 0,682 |
| | | A | 77 (49,4) | 2 (33,3) | |

Püstüler psoriasis olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında rs11805303 odağında iki grupta da CT genotipi yüksek oranda saptandı. PP olanlarda C ve T alleli eşit sıklıkta, PP olmayanlarda T alleli daha yüksek oranda saptandı. rs2201841 odağında PP olanlarda TC ve CC genotipi yüksek oranda ve eşit olarak saptanırken, CC genotipini hiç saptanmadı. PP olmayanlarda TC genotipi yüksek oranda saptandı. Her iki grupta da C alleli frekansı yüksek olarak saptandı. rs11209026 odağı PP olanlarda polimorfik saptanmazken PP olmayanlarda GG genotipi ve G alleli yüksek oranda saptandı. rs10889677 odağında PP olanlarda CC ve AA genotipi yüksek

oranda ve eşit olarak saptanırken, CA genotipi hiç saptanmadı. GP olmayanlarda CA genotipi yüksek oranda saptandı. PP olan grupta C ve A alleli eşit sıklıkta saptanırken, PP olmayan grupta C alleli yüksek oranda saptandı. Dört odakta da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 23).

Tablo 23. Püstüler psoriasis klinik tipi ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

| | | | Püstüler psoriasis – n=79(%) | Püstüler psoriasis + n=2(%) | P değeri |
|-------------------|---------|----|---------------------------------|--------------------------------|----------|
| rs11805303 | Genotip | CC | 21 (26,6) | 0 (0,0) | 0,150 |
| | | CT | 30 (38,0) | 2 (100,0) | |
| | | TT | 28 (35,4) | 0 (0,0) | |
| | Allel | C | 72 (45,6) | 2 (50,0) | 1,000 |
| | | T | 86 (54,4) | 2 (50,0) | |
| rs2201841 | Genotip | TT | 20 (25,3) | 0 (0,0) | 0,559 |
| | | TC | 32 (40,5) | 1 (50,0) | |
| | | CC | 27 (34,2) | 1 (50,0) | |
| | Allel | T | 72 (45,6) | 1 (25,0) | 0,628 |
| | | C | 86 (54,4) | 3 (75,0) | |
| rs11209026 | Genotip | GG | 76 (96,2) | 2 (100,0) | 1,000 |
| | | GA | 3 (3,8) | 0 (0,0) | |
| | | AA | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| | Allel | G | 155 (98,1) | 4 (100,0) | 1,000 |
| | | A | 3 (1,9) | 0 (0,0) | |
| rs10889677 | Genotip | CC | 25 (31,6) | 1 (50,0) | 0,374 |
| | | CA | 31 (39,2) | 0 (0,0) | |
| | | AA | 23 (29,1) | 1 (50,0) | |
| | Allel | C | 81 (51,3) | 2 (50,0) | 1,000 |
| | | A | 77 (48,7) | 2 (50,0) | |

Hasta grubunda eklem tutulumu ile IL23R polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

rs11805303 odağında eklem tutulumu olanlarda TT genotipi ve T alleli yüksek oranda saptanırken eklem tutulumu olmayanlarda CT genotipi yüksek olarak saptandı. Eklem tutulumu olmayanlarda ise C ve T alleli eşit sıklıkta saptandı. rs2201841 odağında eklem tutulumu olanlarda CC genotipi yüksek oranda saptanırken eklem tutulumu olmayanlarda TC genotipi yüksek olarak saptandı. Her

iki grupta da C allel frekansı yüksek olarak saptandı. rs11209026 odağında iki grupta da GG genotipi ve G alleli yüksek oranda saptanırken AA genotipi iki grupta da saptanmadı. rs10889677 odağında eklem tutulumu olanlarda CA genotipi ve C alleli yüksek olarak saptanırken eklem tutulumu olmayanlarda AA genotipi ve A alleli yüksek oranda saptandı. rs10889677 odağında allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (P=0,05). Diğer odaklarda polimorfizmler ve allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 24).

Tablo 24. Hasta grubunda eklem tutulumu ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

| | | | Eklem tutulumu | Eklem tutulumu | P değeri |
|-------------------|---------|----|----------------|----------------|----------|
| | | | - n=47(%) | + n=34(%) | |
| rs11805303 | Genotip | CC | 13 (27,7) | 8 (23,5) | 0,296 |
| | | CT | 21 (44,7) | 11 (32,4) | |
| | | TT | 13 (27,7) | 15 (44,1) | |
| | Allel | C | 47 (50,0) | 27 (39,7) | 0,194 |
| | | T | 47 (50,0) | 41 (60,3) | |
| rs2201841 | Genotip | TT | 13 (27,7) | 7 (20,6) | 0,541 |
| | | TC | 20 (42,6) | 13 (38,2) | |
| | | CC | 14 (29,8) | 14 (41,2) | |
| | Allel | T | 46 (48,9) | 27 (39,7) | 0,244 |
| | | C | 48 (51,1) | 41 (60,3) | |
| rs11209026 | Genotip | GG | 46 (97,9) | 32 (94,1) | 0,569 |
| | | GA | 1 (2,1) | 2 (5,9) | |
| | | AA | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| | Allel | G | 93 (98,9) | 66 (97,1) | 0,573 |
| | | A | 1 (1,1) | 2 (2,9) | |
| rs10889677 | Genotip | CC | 13 (27,7) | 13 (38,2) | 0,132 |
| | | CA | 16 (34,0) | 15 (44,1) | |
| | | AA | 18 (38,3) | 6 (17,6) | |
| | Allel | C | 42 (44,7) | 41 (60,3) | 0,050 |
| | | A | 52 (55,3) | 27 (39,7) | |

Hasta grubunda tırnak tutulumu ile IL23R polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

rs11805303 odağında tırnak tutulumu olanlarda ve tırnak tutulumu olmayanlarda CT genotipi ve T alleli yüksek oranda saptandı. rs2201841 odağında

tırnak tutulumu olanlarda TC genotipi, tırnak tutulumu olmayanlarda CC genotipi yüksek oranda saptandı. Tırnak tutulumu olanlarda C ve T alleli eşit sıklıkta tırnak tutulumu olmayanlarda C alleli yüksek oranda saptandı. rs11209026 odağında iki grupta da GG genotipi ve G alleli yüksek oranda saptanırken AA genotipi iki grupta da saptanmadı. rs10889677 odağında tırnak tutulumu olanlarda CA genotipi ve A alleli, tırnak tutulumu olmayanlarda CC genotipi ve C alleli yüksek oranda saptandı. Dört odakta da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 25).

Tablo 25. Hasta grubunda tırnak tutulumu ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

| | | | Tırnak tutulumu - n=25(%) | Tırnak tutulumu + n=56(%) | P değeri |
|-------------------|---------|----|------------------------------|------------------------------|----------|
| rs11805303 | Genotip | CC | 6 (24,0) | 15 (26,8) | 0,963 |
| | | CT | 10 (40,0) | 22 (39,3) | |
| | | TT | 9 (36,0) | 19 (33,9) | |
| | Allel | C | 22 (44,0) | 52 (46,4) | 0,774 |
| | | T | 28 (56,0) | 60 (53,6) | |
| rs2201841 | Genotip | TT | 4 (16,0) | 16 (28,6) | 0,203 |
| | | TC | 9 (36,0) | 24 (42,9) | |
| | | CC | 12 (48,0) | 16 (28,6) | |
| | Allel | T | 17 (34,0) | 56 (50,0) | 0,059 |
| | | C | 33 (66,0) | 56 (50,0) | |
| rs11209026 | Genotip | GG | 24 (96,0) | 54 (96,4) | 1,000 |
| | | GA | 1 (4,0) | 2 (3,6) | |
| | | AA | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| | Allel | G | 49 (98,0) | 110 (98,2) | 1,000 |
| | | A | 1 (2,0) | 2 (1,8) | |
| rs10889677 | Genotip | CC | 12 (48) | 14 (25) | 0,121 |
| | | CA | 7 (28) | 24 (42,9) | |
| | | AA | 6 (24) | 18 (32,1) | |
| | Allel | C | 31 (62,0) | 52 (46,4) | 0,067 |
| | | A | 19 (38,0) | 60 (53,6) | |

Hasta grubunda metabolik hastalıklar ile IL23R polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

rs11805303 odağında DM öyküsü olanlarda CT genotipi ve C alleli yüksek oranda saptanırken DM öyküsü olmayanlarda T allel frekansı yüksek oranda, CT ve

TT genotipi eşit ve yüksek oranda saptandı. rs2201841 odağında DM öyküsü olanlarda CC genotipi, DM öyküsü olmayanlarda TC genotipi yüksek oranda saptandı. Her iki grupta da C allel frekansı yüksek olarak bulundu. İki grup arasında allel frekansları istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı (0,039). rs11209026 odağında iki grupta da GG genotipi ve G alleli yüksek oranda saptanırken AA genotipi iki grupta da saptanmadı. rs10889677 odağında DM öyküsü olanlarda CC genotipi ve C alleli yüksek oranda saptanırken DM öyküsü olmayanlarda CA genotipi ve A allel frekansı yüksek olarak saptandı. Allel frekansları iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı (p=0,017). Diğer odaklarda DM öyküsü ile genotipler ve allel frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 26).

Tablo 26. Hasta grubunda DM öyküsü ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

| | | | Yok n=72(%) | Var n=9(%) | P değeri |
|-------------------|---------|----|----------------|---------------|----------|
| rs11805303 | Genotip | CC | 18 (25,0) | 3 (33,3) | 0,232 |
| | | CT | 27 (37,5) | 5 (55,6) | |
| | | TT | 27 (37,5) | 1 (11,1) | |
| | Allel | C | 63 (43,8) | 9 (64,3) | 0,141 |
| | | T | 81 (56,2) | 5 (37,5) | |
| rs2201841 | Genotip | TT | 20 (27,8) | 0 (0,0) | 0,530 |
| | | TC | 29 (40,3) | 4 (44,4) | |
| | | CC | 23 (31,9) | 5 (55,6) | |
| | Allel | T | 69 (47,9) | 4 (22,2) | 0,039 |
| | | C | 75 (52,1) | 14 (77,8) | |
| rs11209026 | Genotip | GG | 70 (97,2) | 8 (88,9) | 0,301 |
| | | GA | 2 (2,8) | 1(11,1) | |
| | | AA | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| | Allel | G | 142(98,6) | 17 (94,4) | 0,299 |
| | | A | 2 (1,4) | 1 (5,6) | |
| rs10889677 | Genotip | CC | 21 (29,2) | 5 (55,6) | 0,270 |
| | | CA | 27 (37,5) | 4 (44,4) | |
| | | AA | 24 (33,3) | 0 (0,0) | |
| | Allel | C | 69 (47,9) | 14 (77,8) | 0,017 |
| | | A | 75 (52,1) | 4 (22,2) | |

rs11805303 odağında HT öyküsü olanlarda ve olmayanlarda CT genotipi yüksek oranda saptanırken HT öyküsü olanlarda C ve T alleli eşit sıklıkta, HT öyküsü olmayanlarda T alleli yüksek oranda saptandı. rs2201841 odağında HT öyküsü olanlarda CC genotipi, HT öyküsü olmayanlarda TC genotipi yüksek oranda saptandı. İki grupta da C allel frekansı yüksek olarak saptandı. rs11209026 odağında HT öyküsü olanlarda polimorfizm saptanmazken HT öyküsü olmayanlarda GG genotipi ve G alleli yüksek oranda saptandı. AA genotipi ise saptanmadı. rs10889677 odağında HT öyküsü olanlarda CC genotipi, HT öyküsü olmayanlarda CA genotipi yüksek oranda saptandı. Her iki grupta da C allel frekansı yüksek oranda saptandı. İki grup arasında dört odakta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 27).

Tablo 27. Hasta grubunda HT öyküsü ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

| | | | Yok n=74(%) | Var n=7(%) | P değeri |
|-------------------|---------|----|----------------|---------------|----------|
| rs11805303 | Genotip | CC | 19 (25,7) | 2 (28,6) | 0,939 |
| | | CT | 29 (39,2) | 3 (42,9) | |
| | | TT | 26 (35,1) | 2 (28,6) | |
| | Allel | C | 67 (45,3) | 7 (50,0) | 0,734 |
| | | T | 81 (54,7) | 7 (50,0) | |
| rs2201841 | Genotip | TT | 18 (24,3) | 2 (28,6) | 0,256 |
| | | TC | 32 (43,2) | 1 (14,3) | |
| | | CC | 24 (32,4) | 4 (57,1) | |
| | Allel | T | 68 (45,9) | 5 (35,7) | 0,462 |
| | | C | 80 (54,1) | 9 (64,3) | |
| rs11209026 | Genotip | GG | 71 (95,9) | 7 (100,0) | 0,760 |
| | | GA | 3 (4,1) | 0 (0,0) | |
| | | AA | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| | Allel | G | 145 (98,0) | 14 (100,0) | 1,000 |
| | | A | 3 (0,0) | 0 (0,0) | |
| rs10889677 | Genotip | CC | 23 (31,1) | 3 (42,9) | 0,794 |
| | | CA | 29 (39,2) | 2 (28,6) | |
| | | AA | 22 (29,7) | 2 (28,6) | |
| | Allel | C | 75 (50,7) | 8 (57,1) | 0,644 |
| | | A | 73 (49,3) | 6 (42,9) | |

rs11805303 odağında sigara içiciliği olanlarda TT genotipi, sigara içiciliği olmayanlarda CT genotipi yüksek oranda saptandı. Her iki grupta da T allel frekansı yüksek olarak saptandı. rs2201841 odağında iki grupta da TC genotipi yüksek oranda saptandı. Sigara içiciliği olanlarda C ve T alleli eşit sıklıkta saptanırken sigara içiciliği olmayanlarda C alleli yüksek oranda saptandı. rs11209026 odağında iki grupta da GG genotipi ve G alleli yüksek saptanırken AA genotipi iki grupta da saptanmadı. rs10889677 odağında her iki grupta da CA genotipi yüksek oranda saptanırken sigara içiciliği olanlarda C ve A alleli eşit sıklıkta, sigara içiciliği olmayanlarda C allel frekansı yüksek oranda saptandı. İki grup arasında dört odakta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 28).

Tablo 28. Hasta grubunda sigara içiciliği ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

| | | | Yok n=47(%) | Var n=34(%) | P değeri |
|-------------------|---------|----|----------------|----------------|----------|
| rs11805303 | Genotip | CC | 13 (27,7) | 8 (23,5) | 0,567 |
| | | CT | 20 (42,6) | 12 (35,3) | |
| | | TT | 14 (29,8) | 14 (41,2) | |
| | Allel | C | 46 (48,9) | 28 (41,2) | 0,328 |
| | | T | 48 (51,1) | 40 (58,8) | |
| rs2201841 | Genotip | TT | 10 (21,3) | 10 (29,4) | 0,612 |
| | | TC | 19 (40,4) | 14 (41,2) | |
| | | CC | 18 (38,3) | 10 (29,4) | |
| | Allel | T | 39 (41,5) | 34 (50,0) | 0,283 |
| | | C | 55 (58,5) | 34 (50,0) | |
| rs11209026 | Genotip | GG | 45 (95,7) | 33 (97,1) | 0,621 |
| | | GA | 2 (4,3) | 1 (2,9) | |
| | | AA | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| | Allel | G | 92 (97,9) | 67 (98,5) | 1,000 |
| | | A | 2 (2,1) | 1 (1,5) | |
| rs10889677 | Genotip | CC | 15 (31,9) | 11 (32,4) | 0,868 |
| | | CA | 19 (40,4) | 12 (35,3) | |
| | | AA | 13 (27,7) | 11 (32,4) | |
| | Allel | C | 49 (52,1) | 34 (50,0) | 0,789 |
| | | A | 45 (47,9) | 34 (50,0) | |

rs11805303 odağında hiperlipidemi öyküsü olanlarda CT genotipi ve C alleli yüksek oranda saptanırken hiperlipidemi öyküsü olmayanlarda T alleli yüksek, CT

ve TT genotipi ise eşit ve yüksek oranda saptandı. rs2201841 odağında hiperlipidemi öyküsü olanlarda TC ve CC genotipi eşit ve yüksek oranda saptanırken hiperlipidemi öyküsü olmayanlarda TC genotipi yüksek olarak saptandı. İki grupta da C allel frekansı yüksek oranda saptandı. İki grup arasında allel frekansları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (0,039). rs11209026 odağında iki grupta da GG genotipi ve G alleli yüksek oranda saptanırken AA genotipi iki grupta da saptanmadı. rs10889677 odağında iki grupta da CA genotipi yüksek oranda saptanırken hiperlipidemi öyküsü olanlarda C alleli, hiperlipidemi öyküsü olmayanlarda A allel frekansı yüksek olarak saptandı. İki grup arasında diğer odaklarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 29).

Tablo 29. Hasta grubunda hiperlipidemi öyküsü ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

| | | Yok n=64(%) | Var n=17(%) | P değeri |
|-------------------|---------|----------------|----------------|----------|
| rs11805303 | Genotip | CC | 16 (25,0) | 0,542 |
| | | CT | 24 (37,5) | |
| | | TT | 4 (23,5) | |
| | Allel | C | 56 (43,8) | 0,339 |
| | | T | 72 (56,3) | |
| rs2201841 | Genotip | TT | 19 (29,7) | 0,073 |
| | | TC | 25 (39,1) | |
| | | CC | 8 (47,1) | |
| | Allel | T | 63 (49,2) | 0,039 |
| | | C | 10 (29,4) | |
| rs11209026 | Genotip | GG | 62 (95,9) | 0,512 |
| | | GA | 2 (3,1) | |
| | | AA | 1 (5,9) | |
| | Allel | G | 0 (0,0) | 0,509 |
| | | A | 126 (98,4) | |
| rs10889677 | Genotip | CC | 33 (97,1) | 0,192 |
| | | CA | 2 (1,6) | |
| | | AA | 8 (47,1) | |
| | Allel | C | 22 (34,4) | 0,077 |
| | | A | 61 (47,7) | |

rs11805303 odağında NAFL olanlarda ve NAFL öyküsü olmayanlarda CT genotipi ve T alleli yüksek oranda saptandı. rs2201841 odağında her iki grupta da TC

genotipi yüksek oranda saptanırken NAFL öyküsü olanlarda T ve C alleli eşit sıklıkta, NAFL öyküsü olmayanlarda C alleli yüksek oranda saptandı. rs11209026 odağında NAFL öyküsü olanlarda polimorfizm saptanmazken NAFL öyküsü olmayanlarda GG genotipi ve G alleli yüksek oranda saptandı. rs10889677 odağında her iki grupta da CA genotipi yüksek oranda saptanırken NAFL öyküsü olanlarda C ve A alleli eşit sıklıkta, NAFL öyküsü olmayanlarda C allel frekansı yüksek olarak saptandı. İki grup arasında dört odakta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 30).

Tablo 30. Hasta grubunda nonalkolik yağlı karaciğer öyküsü ile IL23R gen polimorfizmi ve allel frekanslarının karşılaştırılması

| | | Yok n=77(%) | Var n=4(%) | P değeri | |
|-------------------|---------|----------------|---------------|-----------|-------|
| rs11805303 | Genotip | CC | 21 (27,3) | 0 (0,0) | 0,190 |
| | | CT | 29 (37,7) | 3 (75,0) | |
| | | TT | 27 (35,1) | 1 (25,0) | |
| | Allel | C | 71 (46,1) | 3 (37,5) | 0,728 |
| | | T | 83 (53,9) | 5 (62,5) | |
| rs2201841 | Genotip | TT | 19 (24,7) | 1 (25,0) | 0,902 |
| | | TC | 31 (40,3) | 2 (50,0) | |
| | | CC | 27 (35,1) | 1 (25,0) | |
| | Allel | T | 69 (44,8) | 4 (50,0) | 1,000 |
| | | C | 85 (55,2) | 4 (50,0) | |
| rs11209026 | Genotip | GG | 74 (96,1) | 4 (100,0) | 0,857 |
| | | GA | 3 (3,9) | 0 (0,0) | |
| | | AA | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| | Allel | G | 151 (98,1) | 8 (100,0) | 1,000 |
| | | A | 3 (1,9) | 0 (0,0) | |
| rs10889677 | Genotip | CC | 25 (32,5) | 1 (25,0) | 0,886 |
| | | CA | 29 (37,7) | 2 (50,0) | |
| | | AA | 23 (29,9) | 1 (25,0) | |
| | Allel | C | 79 (51,3) | 4 (50,0) | 1,000 |
| | | A | 75 (48,7) | 4 (50,0) | |

Haplotip Analizi Sonuçları

Arlequin programı kullanılarak yapılan analizlerde, psoriasis hasta grubu ile normal bireylerin rs11805303 (C/T), rs2201841 (T/C), rs11209026 (G/A) ve rs10889677 (C/A) odaklarına ilişkin haplotip sonuçları incelendiğinde, iki grupta da

yüksek oranda CCGC haplotipi olduğu saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 31).

Tablo 31. Psoriasis hastalarında ve kontrol örneklerinde en sık karşılaşılan IL23R haplotiplerinin dağılımı

| | Psoriasis Hastaları | | Kontrol | | Ki-kare | P değeri |
|---------------|---------------------|----------------|-----------|--------------|---------|----------|
| | n (%) | f (s.s.) | n (%) | f (s.s.) | | |
| CCGC | 18 (22,2) | 0,222 (0,03) | 21 (25,9) | 0,265 (0,03) | 0,304 | 0,581 |
| TTGA | 16 (19,8) | 0,2037 (0,03) | 13 (16,0) | 0,166 (0,02) | 0,378 | 0,539 |
| TCGA | 15 (18,5) | 0,1852 (0,03) | 16 (19,8) | 0,203 (0,03) | 0,04 | 0,842 |
| CTGC | 11 (13,6) | 0,1420 (0,02) | 9 (11,1) | 0,117 (0,02) | 0,228 | 0,633 |
| TCGC | 8 (9,9) | 0,0926 (0,02) | 6 (7,4) | 0,067 (0,01) | 0,313 | 0,576 |
| CTGA | 5 (6,2) | 0,0556 (0,01) | 5 (6,2) | 0,049 (0,01) | 0 | 1 |
| TTGC | 4 (4,9) | 0,0494 (0,01) | 4 (4,9) | 0,043 (0,01) | 0 | 1 |
| CCGA | 2 (2,5) | 0,0309 (0,01) | 7 (8,6) | 0,086 (0,02) | 3,105 | 0,078 |
| TCAA | 1 (1,2) | 0,0123 (0,008) | 0 (0) | - | | |
| CCAC | 1 (1,2) | 0,0062 (0,006) | 0 (0) | - | | |
| TOPLAM | 81 (%100) | | 81 (%100) | | | |

Psoriasis hasta fenotiplerinde haplotip sıklıkları değerlendirildiğinde PV ve SP olan hastalarda psoriasis ve kontrol grubunda CCGC haplotipi en sık saptandı. Farklı olarak PPP hastalarında en sık görülen haplotip TTGA iken GP hastalarında en sık görülen haplotip TCGA idi. İnverse psoriasis ve püstüler psoriasis hasta sayıları az olduğu için analiz yapılamadı. Klinik fenotip alt gruplarında hasta sayısı dağılımları az olduğu için Ki-Kare ve P değeri hesaplanamadı (Tablo 32).

Tablo 32. Psoriasis fenotiplerine ilişkin IL23R haplotipleri dağılımı

| | Psoriasis Hastaları | | | | | | | |
|---------------|---------------------|--------------|-----------------|--------------|------------------------|------------|------------------|------------|
| | Psoriasis vulgaris | | Skalp psoriasis | | Palmoplantar psoriasis | | Guttat psoriasis | |
| | n (%) | f (s.s.) | n (%) | f (s.s.) | n (%) | f (s.s.) | n (%) | f (s.s.) |
| CCGC | 15(22,7) | 0,23 (0,03) | 12(23,1) | 0,23 (0,04) | 1(12,5) | 0,12(0,08) | 3(21,4) | 0,21(0,07) |
| TTGA | 12(18,2) | 0,18 (0,03) | 10(19,2) | 0,20(0,03) | 4(50,0) | 0,43(0,12) | 2(14,3) | 0,14(0,06) |
| TCGA | 12(18,2) | 0,18 (0,03) | 9(17,3) | 0,17(0,03) | 1(12,5) | 0,18(0,10) | 4(21,4) | 0,25(0,08) |
| CTGC | 10(15,2) | 0,15 (0,03) | 8(15,4) | 0,14(0,03) | 2(25,0) | 0,25(0,11) | 1(7,1) | 0,10(0,05) |
| TCGC | 5(7,6) | 0,07 (0,02) | 5(9,6) | 0,10(0,03) | - | - | 2(14,3) | 0,14(0,06) |
| CTGA | 4(6,1) | 0,05 (0,01) | 2(3,8) | 0,04(0,02) | - | - | 1(7,1) | 0,07(0,04) |
| TTGC | 4(6,1) | 0,05 (0,01) | 2(3,8) | 0,03(0,01) | - | - | 1(7,1) | 0,03(0,03) |
| CCGA | 2(3,0) | 0,03 0,01) | 2(3,8) | 0,03(0,01) | - | - | - | - |
| TCAA | 1(1,5) | 0,01 (0,01) | 1(1,9) | 0,009(0,009) | - | - | - | - |
| CCAC | 1(1,5) | 0,007(0,007) | 1(1,9) | 0,009(0,009) | - | - | - | - |
| TOPLAM | 66(100) | | 52(100) | | 8(100) | | 14(100) | |

BMI<25 olan hasta grubunda en sık TTGA haplotipi saptanırken, BMI≥25 olan hasta grubunda en sık CCGC haplotipi saptandı. Erken başlangıç yaşına sahip olan hastalarda en sık TTGA haplotipi saptanırken, geç başlangıç yaşına sahip olan hastalarda en sık CCGC haplotipi saptandı. Hafif psoriasis (PASI<10) olan hastalarda en sık CCGC haplotipi saptanırken, orta-şiddetli psoriasis (PASI≥10) olan hastalarda TTGA haplotipi en sık saptandı. Tırnak tutulumu olan hastalarda en sık TTGA haplotipi saptanırken, tırnak tutulumu olmayan hastalarda en sık CCGC haplotipi saptandı. Kadın hastalarda en sık görülen haplotip CCGC iken erkek hastalarda CCGC ile TTGA haplotipleri eşit ve en sık izlenmiştir. Hasta sayısı az olduğu için Ki-Kare ve P değeri hesaplanamadı (Tablo 33).

Tablo 33. Psoriasis alt gruplarında IL23R haplotiplerinin dağılımı

| | BMI | | ONSET | | PASI | | Tırnak tutulumu | | Cinsiyet | |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|--------------|----------------|----------------|
| | <25 n (%) | ≥25 n (%) | <40 n (%) | ≥40 n (%) | <10 n (%) | ≥10 n (%) | Var n (%) | Yok n (%) | Kadın n (%) | Erkek n (%) |
| CCGC | 4(16,7) | 14(24,6) | 12(19,7) | 6(30,0) | 16(22,2) | 2(22,2) | 12(21,8) | 7(25,9) | 7(19,4) | 10(22,2) |
| TTGA | 7(29,1) | 11(19,3) | 15(24,6) | 2(10,0) | 14(19,4) | 3(33,3) | 14(25,5) | 2(7,4) | 6(16,7) | 10(22,2) |
| TCGA | 4(16,7) | 10(17,5) | 10(16,4) | 4(20,0) | 13(18,1) | 1(11,1) | 11(20,0) | 4(14,8) | 6(16,7) | 9(20,0) |
| CTGC | 4(16,7) | 7(12,3) | 7(11,5) | 3(15,0) | 10(13,9) | 1(11,1) | 9(16,4) | 2(7,4) | 4(11,1) | 8(17,8) |
| TCGC | 2(8,3) | 6(10,5) | 5(8,2) | 2(10,0) | 6(8,3) | 1(11,1) | 2(3,6) | 6(22,2) | 5(13,9) | 3(6,7) |
| CTGA | 2(8,3) | 3(5,3) | 4(6,6) | 1(5,0) | 4(5,6) | 1(11,1) | 2(3,6) | 3(11,1) | 3(8,3) | 2(4,4) |
| TTGC | - | 2(3,5) | 3(4,9) | 1(5,0) | 5(6,9) | - | 2(3,6) | 1(3,7) | 2(5,6) | 1(2,2) |
| CCGA | 1(4,2) | 2(3,5) | 4(6,6) | - | 2(2,8) | - | 2(3,6) | 1(3,7) | 2(5,6) | 1(2,2) |
| TCAA | - | 1(1,8) | 1(1,6) | - | 1(1,4) | - | 1(1,8) | - | - | 1(2,2) |
| CCAC | - | 1(1,8) | - | 1(5,0) | 1(1,4) | - | - | 1(3,7) | 1(2,8) | - |
| TOPLAM: | 24 | 57 | 61 | 20 | 72 | 9 | 55 | 27 | 36 | 45 |

TARTIŞMA

Psoriasis etyopatogenezi tam bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık zemininde travma, enfeksiyon, stres ve ilaçlar gibi tetikleyici faktörler ile tetiklendiği düşünülmektedir. Popülasyon çalışmalarında çocuklarda psoriasis riski her iki ebeveynde de psoriasis varsa %41, bir bireyde varsa %14, bir kardeşte varsa %6, hiçbir kardeş ve ebeveynde yoksa %2 oranında olduğu tesbit edilmiştir. Bu sonuçlar genetiğin temel etken olduğunu göstermekte ve multifaktöriyel kalıtım modelini desteklemektedir. Monozigotik ikizlerde hastalık konkordans oranlarının %100 olmaması hastalık gelişiminde gensel etkenlerin yanı sıra çevresel faktörlerin de rol oynadığı multifaktöriyel bir paterni düşündürmektedir. Psoriasis kalıtılabilirliği %60-90 ile multifaktöriyel genetik hastalıklar (Crohn hastalığı, HT gibi) içerisinde en yüksektir. Kromozom 6'da PSORS 1 lokusunda bulunan HLA-Cw6 tekrarlayan çalışmalarda psoriasis yatkınlık geni olarak (özellikle erken başlangıçlı tip 1 ile ilişkili) tanımlanmıştır. HLA-Cw6 psoriasisli hastaların %35-50'nde bulunmaktadır (11, 13, 14, 66, 78). Son yıllarda GWAS çalışmalarında diğer non-MHC genetik yatkınlık faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar temel olarak tek gen polimorfizmleridir (68).

Psoriasis hastalığının fizyopatolojisinin gelişiminde IL23/IL17 yolağının merkezde yer aldığı kompleks inflamatuvar olaylar zinciri olduğu düşünülmektedir. GWAS çalışmalarında spesifik immünolojik yolakları etkileyen gen bölgelerindeki polimorfizmler ile belirgin ilişki saptanmıştır. Bu polimorfizmlerin tanımlandığı gen bölgeleri IL23, IL12B, IL23R, IL4, IL13 ve NFκB sinyalidir. (14)

IL23R'yi kodlayan gen bölgesi kromozom 1p31 bölgesinde yerleşmiştir. IL23R, IL12Rβ1 subüniti ile birlikte IL23 için reseptör oluşturur. IL23 doğal CD4+ T hücrelerin IL17 üreten Th hücrelerine farklılaşmasında merkezi rol oynar. IL23R ekspresyonu hafıza T hücrelerinde, NK T hücrelerinde, monositlerde ve dendritik hücrelerde IL23'e hücrel cevap ile paraleldir (67,69). 2013 yılında Di Meglio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IL23R'de rs11209026 odağındaki minor allelin (G>A Gln381) reseptör fonksiyonuna etkisini değerlendirmişlerdir. IL23R G>A/Arg381Gln polimorfizminin IL23 sinyalizasyonunda azalmaya ve Th 17 cevabında bozulmaya neden olduğu tespit edilmiştir. IL23R, rs11209026 odağı AA olan homozigot bireylerde ise belirgin derecede IL23'e cevapsızlık saptanmıştır.

Bunun sonucu olarak, Th 17 hücrelerinde IL17A ve IL17F üretimi minimal veya olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca, bu hücrelerinin yaşaması ve çoğalmasında bozukluk olduğu saptanmıştır. Bu bulguların dışında, rs11209026 odağındaki polimorfizmin hastalığın şiddetine ve başlangıç yaşına etkisini değerlendirdiklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (79).

IL23R gen bölgesindeki polimorfizmlerle inflamatuvar bağırsak hastalığı, Ankilozan spondilit, Romatoid artrit, Graves oftalmopatisi ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Bunların dışında, psoriasis ve IL23R polimorfizmleri ile ilgili birçok uluslararası çalışma mevcuttur.

Safrany ve arkadaşlarının 2011 yılında Macar popülasyonunda 214 hasta ve 189 kontrol ile yaptıkları çalışmada IL23R genindeki 9 polimorfizm (rs1004819, rs11805303, rs7517847, rs7530511, rs10489629, rs2201841, rs11209026, rs10889677, rs11209032) ile psoriasis arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. rs11805303 (C>T) odağında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında T alleleline rastlanma oranı psoriasisli hastalarda belirgin olarak artmış bulunmuştur (p=0,019). Bu çalışmada, rs10889677 odağında AA genotip sıklığı psoriasisli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre üç kattan fazla arttığı gösterilmiştir (p=0.005). rs2201841 (T>C) odağında homozigot minör allel (CC) oranının psoriasisli hastalarda belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Hastalık gelişme riski 2,4 kat yüksek saptanmıştır (p=0.016; OR=2.64; 95% CI: 1.20–5.81). Bu çalışmada, diğer allel frekanları ile kontrol ve psoriasis grupları arasında belirgin farklılık saptanmamıştır (rs10889677, p=0.040; OR=1.38; 95% CI: 1.01–1.87 ve rs2201841, p=0.048; OR=1.36; 95% CI: 1.01–1.86).

Safrany ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada incelenen odaklardan rs11209026 odağı daha önceki psoriasis çalışmalarında koruyucu etkisi gösterilmiş bir odak iken, rs11805303 polimorfizmi Crohn hastalığında yatkınlığa neden olduğu tanımlanmış bir odaktır. Diğer odaklar ise Duerr ve arkadaşları tarafından ilk kez Crohn hastalığında risk oluşturan (rs10889677, rs1004819, rs2201841, rs11209032), nötral (rs7530511) veya koruyucu etkili olarak tanımlanan (rs7517847, rs10489629, rs11209026) odaklardır. Bu çalışmada daha önceki çalışmalardan farklı olarak psoriasis ile rs11209026 polimorfizmi arasında belirgin ilişki gösterilememiştir. Bu durum incelenen grupta homozigot mutant form bulunamamasına bağlanmıştır. Buna

rağmen heterozigot fenotip kontrol grubu ile karşılaştırıldığında psoriasis grubunda dikkate değer artış göstermiştir. Bu durum koruyucu etkiyi önermekle birlikte anlamlı seviyeye ulaşmamıştır. Aynı zamanda psoriasis ve gen polimorfizmleri ile ilgili haplotip analizi uygulanmıştır. Haplotip analizine rs11209026 odağı 0,05 den daha az minor allel frekansı gösterdiği için alınmamıştır. rs11805303 ile rs1004819 ve rs10889677 ile rs2201841 arasındaki R^2 değeri 0,8 olduğu için rs1004819 ve rs2201841 haplotip analizinden çıkarılmıştır. Analiz sonucu CTCACG, CGCACG, ve TTCACA haplotipleri psoriasis için koruyucu olarak saptanmıştır (sırası ile $p=0.021$, $OR=0.54$; $p=0.001$, $OR=0.13$; ve $p=0.042$, $OR=0.26$). TTCAA haplotipi ise psoriasis riski ile ilişkili olarak bulunmuştur ($p=0.003$, $OR=1.76$) (69).

Capon ve arkadaşlarının 2007 yılında yayınladıkları kuzey Avrupa kökenli 519 hasta ve 528 kontrol ile yaptıkları çalışmada IL23R'de rs11209026, rs1004819, rs7517847, rs10489629, rs2201841, rs1343151 odaklarının psoriasis ve kontrol grubu ile ilişkisi karşılaştırılmış ve kontrol grubunda rs11209026 (p.Arg381Gln) mutasyonu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. rs11209026 mutasyonunun psoriasis için koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir ($p=0.00014$). Diğer odaklardaki polimorfizmler hasta ve kontrol grubunda anlamlı olarak farklı saptanmamıştır (72).

Oka ve arkadaşları 2013 yılında 560 japon hasta ve 560 japon kontrol ile yaptıkları çalışmalarında IL23R'de rs11209026 odağı ile psoriasis arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmada rs11209026 odağında polimorfizm saptanmamıştır. Daha önceki Avrupalılarda yapılan çalışmaların bir kısmında ilişki saptanmamasına rağmen yapılan geniş bir meta analiz çalışmasında ilişkinin varlığı doğrulanmış ancak bu ilişkinin Asyalılarda ya yok ya da nadir varyantlar nedeniyle henüz tespit edilmeyi beklemekte olduğu belirtilmiştir (66).

Nair ve arkadaşlarının 2010 yılında Tayland popülasyonunda 206 psoriasis ve 114 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada IL23R'de rs7530511 ve rs11209026 odağındaki polimorfizmler ile psoriasis ilişkisini araştırmışlar ve rs11209026 odağı polimorfik saptanmazken, rs7530511 odağı psoriasis ile hafif ilişkili olarak saptanmıştır ($p=0.017$) (74).

Smith ve arkadaşları 2008 yılında İngilterede yayınladıkları çalışmaya başlangıç yaşı ≤ 40 altında olan 597 psoriasisli hastayı dahil etmişlerdir. Hastaların %53,6 sı erkek, %46,4 ü kadın ortalama başlangıç yaşı 19,8 dir ve hastaların %58,8

de HLA-Cw6 pozitifliği saptanmıştır. IL23R’de rs11209026 ve rs7530511 polimorfizmi ile psoriasis ilişkisi değerlendirilmiştir. İki odakta da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (sırayla; $P=0.001$, $P<0.001$). rs11209026 odağında major allel için dominant kalıtım modeli (GG) saptanmıştır (OR=1.67; 95% CI 1.20–2.37; $P=0.0008$). AA genotipi ise iki grupta da saptanmamıştır. rs7530511 odağında benzer şekilde major allel dominant olarak hastalık riski ile ilişkili saptanmıştır (OR=1,98; CI 1.51–2.63; $P<0.0001$ (3).

Çalışmamızda IL23R geninde, daha önceki çalışmalarda psoriasis ile ilişkisi saptanmış rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarındaki polimorfizmler incelendi. Bu odaklardaki genotip ve allel frekanslarının 81 psoriasis hastasında ve 81 kontrol grubunda hastalığa etkileri değerlendirildi. Safrany ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi rs11805303 odağında T alleli psoriasis hasta grubunda daha sık saptandı. T allelinin psoriasisli hasta grubunda daha sık saptanması psoriasisle yatkınlıkla ilişkili, C allelinin ise kontrol grubunda en sık görülmesi hastalıktan koruyucu olabileceğini düşündürmekle birlikte bu farklılık Safrany ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi istatistiksel olarak anlamlı seviyede değildi ($p=0,222$). Bu durum çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. rs2201841 odağında Capon ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi anlamlı seviyede farklılık saptanmamıştır. Buna rağmen Safrany ve arkadaşları bu odakta CC minör allel homozigot formunu psoriasis ile anlamlı olarak ilişkili bulmuştur. rs11209026 odağında, Nair ve Oka’nın çalışmalarında polimorfizm saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda polimorfizm saptanmadı. Psoriasis hasta grubunda ise Safrany ve arkadaşlarının çalışmalarında olduğu gibi AA genotipi hiç saptanmazken, GA genotipi sadece 3 hastada saptandı. Bu odakla ilgili yapılan çalışmaların bir kısmında psoriasis ile ilişki saptanmazken bir kısım çalışmada ise anlamlı ilişki bulunmuştur. Oka ve arkadaşlarının çalışmasında belirttiği gibi Asyalılarda rs11209026 polimorfizmi ile psoriasis arasında saptanmayı bekleyen ilişki bizim çalışmamızda da saptanmamıştır. rs10889677 odağında kontrol grubunda genotip ve allel frekansları eşit oranda saptanırken, psoriasis hasta grubunda CA genotipi ve C alleli en sık saptandı. Safrany ve arkadaşlarının çalışmasında AA genotipi psoriasis hastalarında 3 kat daha sık saptanmasına rağmen bizim

çalışmamızda psoriasis hasta grubunda CA genotipi daha yüksek saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0,790$).

Çalışmamızda kadın ve erkek popülasyonlarında psoriasis gelişiminde farklı genetik polimorfizmlerin rol oynayabileceği düşünülerek psoriasis hasta grubu kadın ve erkek alt grubuna ayrılarak aynı alt gruptaki kontrol grupları ile karşılaştırıldı. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak ilk kez cinsiyet durumuna göre IL23R polimorfizmlerinin ilişkisi değerlendirildi.

Kadın hasta grubu ($n=36$) ile kadın kontrol grubu ($n=46$) rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarındaki genotip ve allel frekans dağılımları açısından değerlendirildiğinde rs11805303 odağında genel psoriasis hasta grubunda olduğu gibi kadın kontrol grubunda C alleli en sık, psoriasis hasta grubunda T alleli en sık saptandı. Kontrol grubunda C allelinin en sık saptanması koruyucu etkiyi psoriasis hasta grubunda T allelinin en sık saptanması psoriasis yatkinlığı düşündürse de bu farklılık genel psoriasis hasta grubunda da saptanmış olup kadın cinsiyetinde de istatistiksel olarak anlamlı seviyede değildi ($p=0,615$). rs2201841 odağında genel psoriasis grubunda olduğu gibi anlamlı farklılık saptanmamıştır. rs11209026 odağı Oka ve arkadaşlarının çalışmalarında olduğu gibi kontrol grubunda polimorfik saptanmazken, psoriasis hasta grubunda sadece 1 hastada minor A alleli saptandı. Genel psoriasis hasta grubunda olduğu gibi kadın hasta grubunda da psoriasis ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. rs10889677 odağında Safrany ve arkadaşlarının genel psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre 3 kat sık saptadıkları AA genotipinin aksine bizim çalışmamızda en sık CC genotipi saptandı. Psoriasis hasta grubunda en sık CC genotipi ve C allelinin saptanması hastalık riski, kontrol grubunda en sık AA genotipi ve A allelinin saptanması koruyucu etkiyi düşündürmekle birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0,863$) ($p=0,554$).

Erkek hasta grubu ($n=45$) ile erkek kontrol grubu ($n=35$) rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarındaki genotip ve allel frekans dağılımları açısından değerlendirildiğinde rs11805303 odağında genel psoriasis grubundakine benzer allel dağılımı saptanmıştır. Psoriasis hasta grubunda T allelinin en sık saptanması yatkinlık, kontrol grubunda C allelinin en sık saptanması koruyucu etkiyi düşündürmekle birlikte genel psoriasis grubunda olduğu gibi istatistiksel

olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0,231$). rs2201841 odağında kadın psoriasis grubunda olduğu gibi anlamlı farklılık saptanmamıştır. rs11209026 odağı kadın popülasyonunda olduğu gibi kontrol grubunda polimorfik saptanmazken hasta grubunda sadece 2 hasta polimorfizm saptanmıştır. Genel ve kadın hasta popülasyonunda olduğu gibi erkek hasta popülasyonunda da rs11209026 odağı ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. rs10889677 odağında kadın hasta grubunda olduğu gibi erkek hasta grubunda da en sık C alleli saptanmıştır. Erkek kontrol grubunda ise kadın kontrol grubundan farklı olarak C alleli en sık saptanmıştır. Erkek hasta ve kontrol grupları arasında genotip dağılımları da benzer olup genotip ve allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda ilk kez rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odakları ile psoriasis ve kontrol grubunda haplotip analizi yapıldı. Psoriasis ve kontrol grubunda en sık görülen haplotip, CCGC haplotipi olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,585$, $\chi^2=0,304$). Kadın psoriasis grubunda da benzer şekilde CCGC haplotipi (%19,4) en sık saptanırken erkek psoriasis grubunda CCGC ve TTGA haplotipi eşit oranda ve en sık saptandı (%22,2).

Psoriasis hastaları ile normal sağlıklı popülasyonun haplotip analizi verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi, bu iki popülasyonun haplotip çeşitliliği açısından ortak gensel kökeni temsil ettiği varsayımını güçlü bir şekilde desteklemekle beraber normal popülasyonun ilgili polimorfik odaklar bakımından dengeye ulaşmadığını göstermektedir (Tablo 4.23). Bu durum IL23R sentezlenmesinden sorumlu genin polimorfik odaklarla ilişkisinin hasta ve normal popülasyonlarda farklı olabileceğini düşündürmektedir.

Psoriasisli hastalarda psoriatik artrit görülme sıklığı %5 ile %30 arasında değişmektedir. Hastaların %40-60'ında eroziv ve deformasyon yapan eklem komplikasyonları gelişir. Hastaların iş ve sosyal ilişkilerini etkiledikleri gibi mortaliteye de neden olabilirler (81). Psoriasis patogenezinde IL17/IL23 yolağının ayrı bir mekanizma ile osteoklast aktivasyonunun neden olduğu düşünülmektedir. Literatürde psoriatik artrit ile IL17/IL13 sinyal yolağında birçok polimorfizmin ilişkisi araştırılmıştır. IL23R'ü bunlardan biridir. Bazı çalışmalarda polimorfizmler

ile psoriatik artrit arasında anlamlı ilişki bulunurken bunun tersine anlamlı ilişki saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (82).

Hüfmeier ve arkadaşları 2009 yılında Almanya’da tanı kriterleri ile tanı konulmuş 748 psoriatik artrit, 1114 psoriasis vulgaris ve 937 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada IL23R’de rs11209026 ve rs7530511 odaklarındaki polimorfizmleri değerlendirmişlerdir. rs7530511 odağında PV ve PA ile bir ilişki saptanmazken rs11209026 odağında PV ile güçlü ($\chi^2=22,23$; $p=2,42 \times 10^{-6}$; OR=1,94 CI=1,47-2,56) PA ile ise biraz daha daha zayıf ($\chi^2=9,33$; $p=0,002$; OR=1,59; CI=1,18-2,15) bir ilişki saptanmıştır. PA ile daha zayıf ilişki saptanması rs11209026 polimorfizminin PA için spesifik bir risk faktörü olmadığını, psoriasis için genel bir risk faktörü olduğunu gösterdiği belirtilmiştir (75).

Popadic ve arkadaşları 2014 yılında Sırbistanlı 129 hasta ve 291 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada IL23R geninde rs2201841 odağı ile psoriatik artrit ilişkisini araştırmışlardır. Çalışmada hastalar tip 1 psoriasis (n=50), tip 2 psoriasis (n=53) ve deneyimli romatolog tarafından tanımlanmış psoriatik artrit varlığına (n=26) göre 3 alt gruba ayrılmıştır. G allel frekansının psoriatik artrit hasta grubunda belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,010$, OR = 2.085, 95% CI 1.18–3.69). Tip 1 PV, tip 2 PV, genel PV grubunda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. G alleli varlığı PsA için belirgin risk gösterirken ($P = 0,009$, OR = 3.311, 95% CI = 1.29–8.70), PASI skoru ile korelasyon göstermemiştir (76).

Catanosa ve arkadaşları 2012 yılında kuzey İtalyan kökenli 118 hasta ve 254 kontrol ile yaptıkları çalışmada IL23R polimorfizmleri ile CASPAR kriterleri ile tanı konulmuş PsA ve bunların altgrupları arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. IL23R geninde 22 odak incelenmiştir. Çalışmada bizim çalışmamızla eşleşen rs2201841 ve rs11209026 polimorfizmleri de araştırılmış, allel ve genotip varyantları hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (71).

Filer ve arkadaşları 2008 yılında İngiltere’de 520 hasta ve 2260 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada IL23R’de rs11209026 odağı ile psoriatik artrit ilişkisini araştırmışlardır. Psoriasis ve psoriatik artriti olan RF (-) ve CASPAR kriterlerini sağlanmış hastalar çalışmaya alınmıştır. Psoriatik artrit ile rs11209026 ilişkisini psoriasis göre daha zayıf olarak ilişkili bulmuşlardır. Çalışmada aynı zamanda IL23R’de rs7530511 odağı ile ilişkiye bakılmış. Benzer şekilde zayıf etkili olarak

bulunmuştur. Daha önceki çalışmalarda psoriasis grubunun tip 1 psoriasis olarak seçildiği için güçlü ilişkili olarak bulunduğu belirtmişler ve çalışmadaki hastalar tip 1 ve tip 2 psoriasis olarak gruplandırılarak tekrar değerlendirilmiştir. rs7530511 odağında tip 1 psoriasis/PsA ile güçlü ilişki saptanmıştır. İlişkinin PsA ile mi yoksa psoriasis ile mi ilişkili olup olmadığını değerlendirmesi için PsA’i olmayan tip 1 psoriasis hastaları ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve etki boyutu tip 1 psoriasisli hastalarda PsA olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada ek olarak haplotip analizi uygulanmış ve sık görülen varyant olan TG haplotipi istatistiksel olarak anlamı derecede PsA hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p=0,005$) (77).

Zhu ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları bir meta analiz çalışmasında IL23R’ünde rs11209026 (Q381R), rs7530511 (L310P), rs2201841 polimorfizmi ile psoriasis ve psoriatik artrit ilişkisini araştırmışlardır. rs11209026 (A) ve rs7530511 (T) allelleri psoriasis ve psoriatik artrit ile rs2201841 (G) alleli psoriasis ile ilişkili bulunmuştur. rs11209026 ve rs7530511 varyantlarının koruyucu etkisi ($OR<1$), rs2201841 varyantının risk etkisi saptanmıştır ($OR>1$). Genotip analizinde rs11209026 (A) ve rs7530511 (T) dominant model ile uyumlu saptanmıştır (sırası ile $p<0,0001$, $p=0,001$). Çalışmada farklı popülasyonlar arasında allelik heterojenite saptandığı bildirilmiştir. rs11209026 Asyalı ve Afrikalı popülasyonlarında nonpolimorfik saptanmıştır. Avrupalı ve Afrikalılarda rs2201841 de T alleli major allel iken Asyalılarda C alleli major allel olarak saptanmıştır (67).

Bizim çalışmamızda rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarında genotip ve allel frekanslarının eklem tutulumu ile ilişkisi değerlendirildi. rs11209026 odağında psoriasis hasta grubunda sadece 2 hastada kontrol grubunda ise sadece 1 hastada A minor alleli saptandı. Homozigot A genotipi ise iki grupta da saptanmadı. rs11209026 odağında Hüfmeier, Catanosa, Filer çalışmalarında psoriatik artrit ile ilişki saptanamamıştır. Ancak Zhu ve arkadaşlarının yaptıkları meta analiz çalışması psoriatik artritte A alleli ve AA genotipinin koruyucu etki gösterdiğini saptamıştır. Bizim çalışmamızda ise AA genotipi hem psoriasis grubunda hem de psoriatik artrit grubunda saptanmadı. A alleli ise psoriatik artritli olan psoriasis grubunda 2 hastada saptanırken, psoriasisli olan grupta sadece 1 hastada saptandı. rs2201841 odağında Papodic ve arkadaşları psoriatik artrit ile G allelinin belirgin

ilişkinin gösterse de bizim çalışmamızda Zhu ve Catanosa'nın çalışmasında olduğu gibi bu etki gösterilememiştir. Zhu ve arkadaşlarının çalışmasında belirttiği gibi Asyalı popülasyonlarda sık saptanan C alleli bizim çalışmamızda da en sık saptanan allel oldu. Daha önceki çalışmalarda rs11805303 ve rs10889677 odağında psoriatik artrit ilişkisi incelenmemiştir. Çalışmamızda rs11805303 odağında psoriatik artrit ile anlamlı ilişki saptanmadı. rs10889677 odağında ise genotipler açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken eklem tutulumu olan hasta grubunda C allelinin en sık saptanması yatkinlik riskini, kontrol grubunda A allelinin en sık saptanması eklem tutulumundan koruyucu etkiyi düşündürmektedir ($p=0,05$). Bu etki istatistiksel olarak çok anlamlı olmamakla birlikte daha geniş hasta popülasyonu ile yapılacak çalışmalarda dikkate alınmalıdır. Ayrıca çalışmamızda hastaların eklem tutulumu varlığı öyküye ve daha önceki klinik verilere dayanılarak saptandığı için hastaların CASPAR kriterleri ile deneyimli bir romatolog tarafından değerlendirilmesi sonuçları değiştireceği düşünülmektedir.

Erken başlangıç yaşına sahip hastalar ile geç başlangıç yaşına sahip hastalar arasında hastalığın klinik özellikleri arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda erken başlangıç yaşına sahip olan hastalarda hastalık daha şiddetli, tedaviye dirençli seyretmekte ve HLA-Cw6 pozitifliği, ailesel kalıtım daha sık saptanmaktadır. Chularo-yanamonti ve arkadaşları 2014 yılında yayınladıkları çalışmada erken başlangıç yaşına sahip hastaların daha fazla aile öyküsüne sahip olduğunu, iki grupta da en sık psoriasis vulgaris saptandığını ancak guttat psoriasisin erken başlangıçlı grupta daha sık, palmoplanter psoriasisin geç başlangıçlı grupta daha sık saptandığını belirtmişlerdir (84). Bu farklılıklardan yola çıkarak erken ve geç başlangıç yaşına sahip hastalarda farklı genotipik özellikler olabileceği düşünerek hastalar erken ve geç başlangıç yaşına sahip hastalar olarak alt gruplara ayrılarak IL23R'deki polimorfizmler ile ilişkisi araştırıldı. Literatürde bu ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bergboer ve arkadaşları 2012 yılında 217 psoriasis hastası ve 450 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada pediatrik başlangıç yaşı (<18) ile IL23R (rs11209026) polimorfizmi arasındaki ilişkiyi karşılaştırmışlardır. Tüm psoriasis hasta grubu ($n=217$) ve dermatolog tarafından doğrulanmış pediatrik başlangıç yaşına sahip psoriasis hasta grubu ($n=80$) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında G minor allel

frekansı istatistiksel olarak anlamlı bulunurken dermatolog tarafından doğrulanmış erişkin başlangıç yaşına sahip psoriasis (n=85) hasta grubunda bu ilişki saptanmamıştır (sırayla; p=0,007 p= 0,042, p=0,279). Pediatrik başlangıç yaşlı psoriasis kohortu ile erişkin başlangıç yaşlı psoriasis kohortu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak 18 yaş sınır olarak alınmıştır. Yazarlar bunun nedenini medikal ürünlerin klinik araştırmalarında bu yaş sınırının dikkate alınması olduğunu belirtmişlerdir.(68)

Eiris ve arkadaşlarının çalışmalarımızın son döneminde yayınladıkları (Mayıs 2014) kuzey İspanyali 405 kronik plak psoriasis ve 426 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada IL23R polimorfizmi ile psoriasis şiddeti, başlangıç yaşı, ailesel psoriasis, HLA-Cw6 taşıyıcılık durumu, tırnak psoriasis, psoriatik artrit, tip 2 DM, arterial hipertansiyon, dislipidemi ve iskemik kardiyak olaylar gibi komorbiditeler ile ilişkisi araştırılmıştır. Hastaların erken başlangıç yaşı (<40 yaş), şiddeti (pası ≥ 10), aile hikayesi (en az bir birinci derece akraba da etkilenmiş olacak) verileri klinik muayene ve kayıtlar ile değerlendirilmiştir. HT, dislipidemi, tip 2 DM ve iskemik kardiyomyopati 3 yaklaşım kullanılarak değerlendirilmiştir: Önceki klinik hikaye ve tanı, özgün ilaç kullanımı (antihipertansif, lipit düşürücü, antidiyabetik ilaçlar), açlık plazma bulgularına göre (dislipidemi için kolestrol >250 mg/dL ve/veya trigliserit >200 mg/dL ve tip 2 DM için glukoz >126 mg/dL). Artrit bir romatolog tarafından CASPAR kriterleri ile değerlendirilmiştir. IL23R'de rs11209026, rs2201841 odakları ile çalışılmış ve rs11209026 (G > A) frekansı ile psoriasis arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak rs2201841 AA (A > G) frekansı hastalarda daha yüksek bulunmuştur (P = 0.03, OR = 1.36, 95% CI = 1.03– 1.79). İki IL23R polimorfizminin de psoriatik artrit olan ve olmayan hasta grubunda belirgin farklı frekans gösterdiği saptanmıştır (rs11209026 p=0.03, rs2201841 p=0.02). IL23R, rs11209026-GG aynı zamanda hastalık şiddeti ile ilişkili ve ayrıca HLA-Cw6+ hastalar arasında daha yaygın saptanmıştır. IL23R rs2201841-GG minor genotipik varyantı tip 2 DM ile ilişkili saptanmış ve yaşa göre ayarlanması ile de belirgin kalmıştır. IL23R rs2201841 ilişkisi yaş, HT, dislipidemi ve iskemik kardiyomyopati ile etkilenmemiştir (73).

Çalışmamıza katılan hastaların 61'i (%75,3) erken başlangıç yaşına (<40) 20'si (%24,7) geç başlangıç yaşına (\geq 40) sahipti. IL23R'de rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarındaki genotip ve allel frekanslarının erken başlangıç yaş (<40) ve geç başlangıç yaşına (\geq 40) etkisi değerlendirildi. Eiris ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi rs2201841, rs11209026 odakları ile çalışmamızda başlangıç yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Di meglio ve arkadaşları da çalışmalarında rs11209026-GA ile başlangıç yaş arasında anlamlı ilişki saptamamıştır. Bergboer ve arkadaşları ise bu çalışmalardan farklı olarak rs11209026 odağı ile pediatrik başlangıç yaş ile kontrol grubu arasında anlamlı ilişki saptamalarına rağmen bu ilişkiyi pediatrik başlangıç yaş ile erişkin başlangıç yaş karşılaştırıldığında saptamamışlardır. Diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada yaş sınırının 18 olarak seçilmiştir. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak ilk kez rs11805303 ve rs10889677 odaklarındaki genotip ve allel frekanslarının erken başlangıç yaş (<40) ve geç başlangıç yaşına (\geq 40) etkisi değerlendirildi. İki odakta da genotip ve allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadı. Ayrıca çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak dört odak ile haplotip analizi uygulandı ve haplotip analizi sonucunda erken başlangıç yaşına sahip olan hastalarda en sık TTGA haplotipi (%24,6) saptanırken ilginç olarak TTGA haplotipinin, geç başlangıç yaşına sahip olan hasta popülasyonunda görülme sıklığı çok düşük gözlemlendi. Geç başlangıç yaşına sahip olan hastalarda en sık CCGC haplotipi (%30,0) saptandı. Bu nedenle hastalığın başlama yaş ile ilgili polimorfik odaklar ile anlamlı bir ilişkinin varlığından sözedilebilir.

Çalışmamızda hastaların 73'ü (%90,1) hafif, 8'i (%9,9) orta-şiddetli hastalığa sahipti. Literatürde hastalık şiddeti ile çeşitli polimorfizmler arasında yapılmış çalışmalar mevcuttur (73, 79, 85, 86). Biz de çalışmamızda IL23R'de rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarındaki genotip ve allel frekanslarının hastalık şiddetine etkisi değerlendirdik. Hafif hastalığa sahip olan grup ile orta-şiddetli hastalığa sahip olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Eiris ve arkadaşları bizim çalışmamızdan farklı olarak yaptıkları çalışmada rs11209026-GG ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki saptamıştır. Di meglio ve arkadaşlarının çalışmasında ise rs11209026-GA hastalık şiddeti ile ilişkili

bulunmamıştır. rs2201841 odağında ise bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda orta-şiddetli psoriasis hastalarında rs2201841 odağında T allelinin, rs10889677 odağında A allelinin daha sık saptanması şiddetli hastalık seyri ile ilişkili olabileceklerini düşündürse de istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmadı (sırasıyla $p=0,140$; $p=0,247$). Çalışmamızdaki orta-şiddetli hastalığa sahip olan hasta sayısının az olması nedeniyle daha geniş hasta popülasyonunda çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılan haplotip analizi sonucunda hafif psoriasis (PASI<10) olan hastalarda en sık CCGC haplotipi (%22,2) saptanırken, orta-şiddetli psoriasis (PASI>10) olan hastalarda genel psoriasis ve kontrol grubundaki gibi TTGA haplotipi (%33,3) en sık saptandı. CCGC haplotipinin hafif hastalık ile, orta-şiddetli psoriasis olan grupta TTGA haplotipinin genel psoriasis grubundan daha sık görülmesi ise TTGA haplotipinin hastalık şiddeti ile ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Çeşitli çalışmalarda psoriasis kalıtımı %60-90 olarak bildirilmiştir. Erken başlangıçlı tip 1 psoriasisde aile öyküsü daha sık saptanmaktadır. Bu grupta aynı zamanda HLA-Cw6 pozitifliği de sık görülmekte olup HLA-Cw6 pozitifliğinin aile öyküsü ve kalıtımla ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışmalarından farklı olarak ailesel olgularda HLA-Cw6 pozitifliği saptanmayan çalışmalarda mevcuttur (87). Çalışmamızda aile hikayesi ile IL23R'de rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarındaki genotip ve allel frekanslarını değerlendirildi. Eiris ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi rs2201841, rs11209026 odakları ile aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Eiris ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak çalışmamızda ilk kez rs11805303, rs10889677 odaklarının aile öyküsü ile ilişkisi değerlendirildi. rs10889677 odağında aile hikayesi olan grupta CC genotipi 15 (%46,9), CA genotipi 8 (%25,0), AA genotipi 9 (%28,1) hastada; aile hikayesi olmayan grupta CC genotipi 11 (%22,4), CA genotipi 23 (%46,9), AA genotipi 15 (%30,6) hastada saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,048$). Aile hikayesi olan grupta CC genotipinin daha sık saptanması CC genotipinin aile hikayesi olan kişilerde hastalık kalıtımıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. rs10889677 odağında allel frekansları, rs11805303 odağında ise hem genotip hem de allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Obezite, adipoz dokudan salınan sitokinler ile inflamatuvar bir durum olarak değerlendirilmektedir. Psoriasis ve obezitede salınan inflamatuvar mediatörlerin benzer olmasından dolayı birbirini etkilediği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda psoriasisli hastalarda obezitenin arttığı saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların 24'ünde (%29,6) BMI<25, 57'sinde (%60,4) BMI≥25 olarak saptandı. Li ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları çalışmada daha önce psoriasis ile ilişkisi saptanmış 33 polimorfim ile obezite ilişkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmada IL23R'de rs7530511 odağı ile BMI arasında belirgin ilişki saptamışlardır (88). Bizim çalışmamızda ise IL23R'de rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarındaki genotip ve allel frekanslarının BMI üzerine etkisi karşılaştırıldı. BMI<25 olan grup ile BMI≥25 olan grup arasında dört odakta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Haplotip analizinde BMI<25 olan hasta grubunda en sık TTGA haplotipi (%29,1) saptanırken, BMI≥25 olan hasta grubunda genel psoriasis ve kontrol grubunda olduğu gibi en sık CCGC haplotipi (%24,1) saptandı. CCGC haplotipi psoriasisli hastalarda obezite gelişiminde etkili, TTGA haplotipi obezite gelişiminden koruyucu etkili olabilir. İstatistiksel olarak anlamlı etkinin saptanması için daha geniş hasta grubunda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak ilk kez IL23R'ündeki polimorfizmlerin hastalığın fenotipik özelliklerini belirlemedeki etkisi değerlendirildi. Çalışmamızda hasta grubu psoriasis vulgaris (skalp tutulumu olmayanlar), skalp psoriasis, palmoplantar psoriasis, guttat psoriasis, inverse psoriasis, püstüler psoriasis alt gruplarına ayrıldı ve PV (skalp olmayanlar) %45, SP %35,8, PPP %5,5, GP %9,6, İP %2, PP %1,3 olarak saptandı. Klinik fenotipler ile IL23R'de rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarındaki genotip ve allel frekansları karşılaştırıldı. rs2201841 odağında palmoplantar psoriasis olan hastalarda T alleli anlamlı şekilde yüksek (p=0,045) bulundu. T allelinin anlamlı derece yüksek bulunması psoriasis hastalarında palmoplantar psoriasis klinik fenotipini belirlemede etkili olabileceğini düşündürmektedir. Diğer odaklarda genotipler ve allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Klinik olarak PV ve SP olan hasta gruplarında genel psoriasis hasta grubundaki gibi CCGC haplotipi (sırasıyla %22,7; %23,1) en sık saptandı. PPP hasta grubunda en sık TTGA haplotipi (%50,0) saptanırken, GP hasta grubunda en sık

TCGA haplotipi (%21,4) saptandı. PPP grubunda TTGA haplotipi belirgin şekilde yüksek saptanması PPP fenotipini belirlemede önemli olabileceğini düşündürmekle birlikte hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel analiz yapılamadı. Psoriasis klinik fenotipleri ile anlamlı ilişkinin saptanabilmesi için geniş hasta popülasyonunda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastaların 47'sinde (%58) tırnak tutulumu varken 34'ünde (%42) tırnak tutulumu yoktu. IL23R'de rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarındaki genotip ve allel frekanslarının tırnak tutulumuna etkisi değerlendirildi. Eiris ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi IL23R'de rs2201841, rs11209026 odaklarında tırnak tutulumu olan grup ile tırnak tutulumu olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Farklı olarak çalışmamızda ilk kez rs11805303, rs10889677 odakları ile tırnak tutulumu arasındaki ilişki incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca haplotip analizi uygulandı ve tırnak tutulumu olmayan hastalarda genel psoriasis ve kontrol grubunda olduğu gibi en sık CCGC haplotipi (%25,9) saptanırken tırnak tutulumu olan hastalarda en sık TTGA haplotipi (%25,5) saptandı. TTGA haplotipi tırnak tutulumu olan hastalarda psoriasis grubuna göre belirgin olarak daha sık görüldü. Ancak hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel anlamlılık değerlendirilemedi.

Son yıllarda psoriasis ile obezite, metabolik sendrom, HT, dislipidemi, tip 2 DM, malignite, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi bazı komorbiditeler ve sigara içimi, alkol kullanımı gibi bazı alışkanlıklar ile ilişki bildirilmektedir. Bu ilişkiler özellikle kardiyovasküler ve metabolik risk faktörleri hastalığın kronik ve inflamatuvar doğası ile ilişkilidir (70). Persistan sistemik enflamasyonun sekonder insülin resistansına ve endotelial hücre disfonksiyonuna, ayrıca önceden varolan metabolik ve kardiyovasküler komorbiditelerin artışına neden olduğu öne sürülmüştür. Psoriasis ek olarak gen varyantlarının inflamatuvar yolları etkileyerek de kardiyovasküler hastalık gelişim riskini arttırdıkları saptanmıştır. (73) Hastalarda beklenen yaşam süresi normal insanlara göre 3-4 yıl daha kısa saptanmıştır (80).

Psoriasisteki komorbiditelerin prevalansı etnik gruplar arasında farklılıklar göstermektedir. Brezilya'da yapılan bir çalışmada %43,7 hastada HT, %15,3 DM, %31,1 obezite (BMI>25), %25,3 dislipidemi, %20 sigara içiciliği saptanmıştır (70)

Çalışmamızda 7 (%8,6) hastada HT, 9 (%11,1) hastada DM, 17 (%21) hastada hiperlipidemi, 4 (% 4,9) hastada NAFL saptandı. Hastaların 57 (%60,4)'de BMI>25 idi. Sigara içme alışkanlığı ise 34 (%42) hastada saptandı. Hastalarda metabolik hastalıkların varlığı hakkında bilgiler anamnez, önceki klinik veriler ve kullandığı ilaçlar dikkate alınarak değerlendirildi. Psoriasisli hastalarda DM varlığı ile IL23R'de rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarındaki genotip ve allel frekansları değerlendirildi. DM öyküsü olan hasta grubunda Eiris ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi rs2201841 odağında DM ile anlamlı ilişki saptandı. DM olan psoriasisli hasta grubunda C alleli anlamlı olarak yüksekti (p=0,039). Psoriasisli hastalarda C allelinin artmış olarak bulunması psoriasis hastalarında DM gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir. T allelinin anlamlı derecede düşük olması ise psoriasisli hastalarda DM gelişimi açısından koruyucu etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. rs10889677 odağı ile de DM arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,017). DM öyküsü olan hastalarda C allelinin anlamlı olarak yüksek saptanması psoriasis hastalarında DM gelişiminde etkili olabileceğini A allelinin ise anlamlı olarak düşük saptanması DM gelişiminden koruyucu olabileceğini düşündürmektedir. rs11805303 odağında ve Eiris ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi rs11209026 odağında DM ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. rs11805303 ve rs10889677 odakları ile psoriasisli hastalarda DM arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. DM görülme sıklığının yaş ile artması nedeniyle iki grubun yaş ortalaması değerlendirildi. DM olan hasta grubunda yaş ortalaması 57 saptanırken, DM olmayan hasta grubunda yaş ortalaması 41 olarak saptandı. rs10889677 ve rs2201841 odağındaki bu anlamlı farklılıklar DM olan gruptaki yaş ortalamasının anlamlı olarak yüksek saptanmasına bağlı olabilir. Hasta grubunun %60,4'de BMI \geq 25 saptanması da DM gelişiminde katkısı olabilir. Ayrıca iki grupta da henüz tanı konulmamış DM varlığının sonucu etkileyebileceği düşünülmektedir.

Psoriasis hastalarında IL23R'de rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarındaki genotip ve allel frekanslarının HT gelişiminde etkisi değerlendirildi. Eiris ve arkadaşları rs2201841, rs11209026 odakları ile HT arasında ilişki saptanmadığı gibi bizim çalışmamızda da HT ile anlamlı ilişki saptanmamıştır.

rs11805303, rs10889677 odakları ile psoriasisli hastalarda HT ilişkisi ilk kez çalışmamızda değerlendirilmiş olup anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Psoriasis hastalarında IL23R'de rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarındaki genotip ve allel frekanslarının HL (hiperlipidemi) gelişimine etkisi değerlendirildi. HL olan hasta grubunda rs2201841 odağında Eiris ve arkadaşlarının çalışmalarından farklı olarak C alleli anlamlı olarak yüksek olarak bulundu ($p=0,39$). C allelinin psoriasisli hastalarda hiperlipidemi gelişiminde etkili olabileceği, T allelinin daha az görülmesi ise hiperlipidemi gelişiminden koruyucu olabileceği düşünülmektedir. rs11209026 odağında Eiris ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi anlamlı farklılık bulunmamıştır. rs11805303, rs10889677 odakları ile HL ilişkisi ilk kez çalışmamızda değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Yine hiperlipidemi görülme sıklığının DM'a benzer şekilde yaş ile artması nedeniyle iki grubun yaş ortalaması değerlendirildi. Hiperlipidemi öyküsü olan hasta grubunda yaş ortalaması 56 olarak saptanırken, hiperlipidemi öyküsü olmayan hasta grubunda yaş ortalaması 41 olarak saptandı. rs2201841 odağındaki bu farklılık yaş ortalamasının hiperlipidemisi olan hasta grubunda daha yüksek olmasına bağlı olabilir. Hasta grubunun %60,4'de $BMI \geq 25$ saptanması da hiperlipidemi gelişiminde etkili olabilir. Hiperlipidemi varlığı hastanın öyküsüne, önceki klinik verilere ve kullandığı ilaçlara göre değerlendirildiği için hastalarda olası tespit edilmemiş hiperlipidemi varlığının sonuçları değiştireceği düşünülmektedir.

Psoriasis ile ilişkili birçok hastalığın cilt hastalığı ile aynı patolojik mekanizmayı paylaştığına inanılmaktadır. $TNF\alpha$ ve IL17/IL23 gibi proinflatuar sitokin salınımı ile kronik inflamasyon insülin resistansı ve metabolik sendrom gelişmesine neden olur. NAFL, metabolik sendromun bir belirtici kabul edilmektedir. Psoriasisli hastalarda metabolik sendrom ve buna bağlı olarak NAFL sıklığı artmıştır. Bu hastalarda $TNF\alpha$ ve IL17/23 yolağına karşı biyolojik ajanların kullanımı ile bu komorbiditelerin azaltılabileceği düşünülmektedir (83). Çalışmamızda bu ilişkiye dayanarak psoriasis hastalarında IL23R'de rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarındaki genotip ve allel frekanslarının NAFL gelişiminde etkisi değerlendirildi. Dört odakta da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Çalışmamızda NAFL ile ilişkili veriler hastanın

öyküsüne ve geçmiş klinik verilerine dayanılarak elde edildiği için karaciğer USG ve tansaminaz düzeyleri ile ayrıntılı olarak ve ilişkinin daha geniş popülasyonda değerlendirilmesi gerekmektedir. Literatürde NAFL ile IL23R polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceleyen yayın bulunmamaktadır.

Sigara içiciliği ile psoriasis ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Hastaların yaşam kalitesinin değişmesi ve sigaranın oksidatif ve inflamatuvar mekanizmaları tetiklemesi ile psoriasis gelişimine yatkınlık oluşturması bu ilişkiden sorumlu tutulmaktadır. Psoriasis hastalarında IL23R’de rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarındaki genotip ve allel frekanslarının sigara kullanımına etkisi değerlendirildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda daha önce psoriasis ile ilişkisi gösterilmiş olan rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odakları ile psoriasis arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Daha önceki çalışmalarda IL23R polimorfizmleri ile psoriatik artrit, hastalık şiddeti, hastalık başlangıç yaşı, aile hikayesi, tırnak tutulumu gibi klinik özellikler ile HT, DM, HL ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma bulunmakta ve hastalığın klinik fenotipleri ve cinsiyetlere göre ilişkisini inceleyen çalışma literatürde bulunmamaktadır. Çalışmamızda PPP olan hasta grubunda rs2201841 odağında T alleli anlamlı şekilde yüksek bulundu rs10889677 odağı ile psoriasis hastalarında aile hikayesi ve eklem tutulumu arasında anlamlı ilişki saptandı. rs2201841 odağı hem DM hem de hiperlipidemi ile, rs10889677 odağı ise sadece DM ile anlamlı ilişkili bulundu. Bununla birlikte DM ve hiperlipidemisi olan hastalarda yaş ortalamasının ve BMI değerinin kontrol grubuna göre daha yüksek saptanması sonuçları etkilemiş olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca hastalarda varolan komorbiditeler hakkında bilgiler klinik öyküye dayandığı için komorbiditelerin klinik tanı kriterlerine göre saptanması daha anlamlı sonuçlar sağlayabilir. IL23R’deki polimorfizmlerin hastalık riski, hastalığın klinik özellikleri ve komorbiditeler üzerine etkilerinin anlaşılabilmesi için daha geniş ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda ayrıca rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odakları ile ilk kez haplotip analizi uygulandı. Analiz sonucu psoriasis ve kontrol grubunda haplotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Klinik fenotipler, BMI, başlangıç yaşı, tırnak tutulumu, hastalık şiddeti, cinsiyete göre de haplotipler analiz edilmiş olup hasta sayısı yeterli olmadığı için

istatistiksel analiz yapılamadı. Daha geniş hasta popülasyonunda sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Psoriasis hasta grubu ile kontrol grubu arasında rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarında genotip ve allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Psoriasis hasta grubu erkek ve kadın alt gruplarına ayrılarak cinsiyetlerde göre genetik farklılık olup olmadığı değerlendirildi. İki grupta da rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Psoriasis hasta grubunda erken başlangıç yaşı (<40) ile geç başlangıç yaşı (≥ 40) arasında rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarında genotip ve allel frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Hafif psoriasis olan hasta grubu (PASI<10) ile orta-şiddetli psoriasis olan hasta grubu (PASI ≥ 10) arasında rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarında genotip ve allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Aile hikayesi olan hasta grubu ile aile hikayesi olmayan hasta grubu karşılaştırıldığında rs11805303, rs2201841, rs11209026 odaklarında genotip ve allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. rs10889677 odağında aile hikayesi olan grupta CC genotipi, aile hikayesi olmayan hasta grubunda CA genotipi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık saptandı. Allel frekansları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Psoriasis hastalarında BMI ile rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarında genotip ve allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Psoriasis hastalarında PV, SP, GP, İP, PP klinik fenotipleri ile rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarında genotip ve allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. PPP olan hasta grubunda rs2201841 odağında T alleli anlamlı şekilde yüksek (p=0,045) bulundu.

Eklem tutulumu öyküsü ile rs11805303, rs2201841, rs11209026 odaklarında genotip ve allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. rs10889677 odağında genotipler arasında anlamlı fark bulunmazken eklem tutulumu

olan psoriasisli hastalarda C alleli, eklem tutulumu olmayan psoriasisli hastalarda A alleli anlamlı derecede yüksek bulundu.

Tırnak tutulumu ile rs11805303, rs2201841, rs11209026 odaklarında genotip ve allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Psoriasisli hastalarda DM öyküsü ile rs11805303, rs11209026 odaklarında genotip ve allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. rs2201841 odağında DM olan psoriasis hasta grubunda C alleli, DM olmayan psoriasis hasta grubunda T alleli anlamlı olarak yüksek bulundu. rs10889677 odağında DM olan psoriasis hasta grubunda C alleli, DM olmayan psoriasis hasta grubunda A alleli anlamlı olarak yüksek bulundu. İki odakta da genotipler arasında anlamlı fark bulunmadı.

Psoriasisli hastalarda HT öyküsü ile rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarında genotip ve allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Psoriasisli hastalarda sigara içiciliği ile rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarında genotip ve allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Psoriasisli hastalarda hiperlipidemi öyküsü ile rs11805303, rs11209026, rs10889677 odaklarında genotip ve allel frekansları arasında, rs2201841 odağında genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. rs2201841 odağında hiperlipidemisi olan psoriasis hasta grubunda C alleli hiperlipidemisi olmayan psoriasisli hasta grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı.

Psoriasisli hastalarda NAFL öyküsü ile rs11805303, rs2201841, rs11209026, rs10889677 odaklarında genotip ve allel frekansları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Haplotip analizi sonucunda psoriasis hasta ve kontrol grubunda CCTG haplotipi en sık saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Erkek ve kadın hasta grubunda haplotip dağılımları benzer saptandı.

Psoriasis fenotiplerinden PV ve SP olan grupta CCGC haplotipi saptanırken, PPP olan grupta TTGA haplotipi, GP olan grupta TCGA haplotipi en sık saptandı.

BMI < 25 olan hasta grubunda en sık TTGA haplotipi saptanırken, BMI ≥ 25 olan hasta grubunda en sık CCGC haplotipi saptandı. Erken başlangıç yaşına sahip

olan hastalarda en sık TTGA haplotipi saptanırken, geç başlangıç yaşına sahip olan hastalarda en sık CCGC haplotipi saptandı. Hafif psoriasis (PASI<10) olan hastalarda en sık CCGC haplotipi saptanırken, orta-şiddetli psoriasis (PASI>10) olan hastalarda TTGA haplotipi en sık saptandı. Tırnak tutulumu olan hastalarda en sık TTGA haplotipi saptanırken, tırnak tutulumu olmayan hastalarda en sık CCGC haplotipi saptandı.

KAYNAKLAR

1. Girolomoni G, Mrowietz U, Paul C. Psoriasis: rationale for targeting IL-17. *Br J Dermatol.* 2012 Oct;167(4):717-24.
2. Nakajima K. Critical role of the interleukin-23/T-helper 17 cell axis in the pathogenesis of psoriasis. *Journal of Dermatology* 2012; 39: 219–224.
3. Smith RL, Warren RB, Eyre S, Ho P, Ke X, Young HS, et.al. Polymorphisms in the IL-12beta and IL23R genes are associated with psoriasis of early onset in a UK cohort. *Journal of Investigative Dermatology* (2008) 128, 1325–1327.
4. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology* (2009) 129, 1339–1350.
5. Safrany E, Szell M, Csongei V, Jaromi L, Sipeky C, Szabo T, et al. Polymorphisms of the IL23R gene are associated with psoriasis but not with immunoglobulin A nephropathy in a Hungarian population. *Inflammation.* 2011 Dec;34(6):603-8.
6. Wu Y, Lu Z, Chen Y, Xue F, Chen X, Zheng J. Replication of association between interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL-12B) polymorphisms and psoriasis in the Chinese Han population. *Human Immunology* 71 (2010) 1255–1258.
7. Hüffmeier U, Lascorz J, Böhm B, Lohmann J, Wendler J, Mössner R, et.al. Genetic variants of the IL23R pathway: association with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris, but no specific risk factor for arthritis. *Journal of Investigative Dermatology* (2009) 129, 355–358.
8. Capon F, Di Meglio P, Szaub J, Prescott NJ, Dunster C, Baumber L, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet* (2007) 122:201–206.

9. Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clinics in Dermatology* (2007) 25, 574–580.
10. Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg*. 2010 Mar;29(1):3-9.
11. Mak RK, Hundhausen C, Nestle FO. Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2009 December ; 100 (Suppl 2): 2–13.
12. Frank O, Nestle, M.D., Daniel H. Kaplan, M.D., Ph.D., and Jonathan Barker, M.D. Mechanisms of Disease Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361: 496-509.
13. Şanlı B. Psoriyazis epidemiyolojisi ve genetiği. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012;5(3):1-7.
14. Şentürk N. Psoriyazis etyopatogenezi: son görüşler. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012;5(3):8-20.
15. William D. James MD, Timothy Berger MD, Dirk Elston MD *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology* 2011:188-202
16. Tüzün Y, Gürler M.A, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V.L. *Dermatoloji*. 2008:746-764.
17. <http://www.uptodate.com/contents/search>. 2 şubat 2014.
18. Duffin KC, Woodcock J, Krueger GG. Genetic variations associated with psoriasis and psoriatic arthritis found by genome-wide association. *Dermatol Ther*. 2010 Mar-Apr;23(2):101-13.

19. Gun-Wook Kim, Seung-Wook Jwa, Margaret Song, Hoon-Soo Kim, Byung-Soo Kim, Moon-Bum Kim, et al. Extensive Psoriasis Induced by Pegylated Interferon Alfa-2a and Ribavirin in the Treatment of Chronic Hepatitis C *Ann Dermatol* 2013, 25(4) 479-482.
20. Patel U, Mark NM, Machler BC, Levine VJ. Imiquimod 5% cream induced psoriasis: a case report, summary of the literature and mechanism *Br J Dermatol*. 2011 Mar;164 (3):670-2.
21. Tonel G, Conrad C, Laggner U, Di Meglio P, Gryns K, McClanahan TK, et al. Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis. *J Immunol*. 2010 Nov 15;185(10):5688-91.
22. Canavese M, Altruda F, Ruzicka T, Schaubert J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of psoriasis—A possible target for novel therapies? *J Dermatol Sci*. 2010 Jun;58(3):171-6.
23. Jean L. Bologna, MD, Joseph L. Jorizzo, MD, and Julie V. Schaffer, MD. *Dermatology*. 2012:115-135.
24. Gür G. Psoriyazisinde klinik spektrum. *Türkiye klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012;5(3):21-6.
25. Bayramgürler D, Odyakmaz Demirsoy E. Psoriyaziste topikal tedavi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012;5(3):32-42.
26. İlknur T. Psoriyazis tedavisinde fototerapi ve fotokemoterapi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012;5(3):43-50.
27. Bülbül Başkan E. Psoriyazisinde sistemik konvansiyonel tedaviler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012;5(3):51-64.

28. Öztürk Durmaz E. Psoriyazis tedavisinde biyolojik ajanlar. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012;5(3):65-76.
29. Wong T, Hsu L, Liao W. Phototherapy in Psoriasis: A Review of Mechanisms of Action *J Cutan Med Surg*. 2013 Jan-Feb;17(1):6-12.
30. Zanolli M. Phototherapy treatment of psoriasis today *J Am Acad Dermatol*. 2003 Aug;49(2 Suppl):S78-86.
31. Bos JD, Spuls PI. Topical treatments in psoriasis: today and tomorrow *Clin Dermatol*. 2008 Sep-Oct;26(5):432-7.
32. Rich SJ, Bello-Quintero CE. Advancements in the Treatment of Psoriasis: Role of Biologic Agents *J Manag Care Pharm*. 2004 Jul-Aug;10(4):318-25.
33. M Lebowitz, P Ting, and J Koo. Psoriasis treatment: traditional therapy *Ann Rheum Dis*. Mar 2005; 64(Suppl 2): ii83–ii86.
34. Bahner JD, Cao LY, Korman NJ. Biologics in the management of psoriasis *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2009 Jul 23;2:111-28.
35. Koo J, Khera P. Update on the mechanisms and efficacy of biological therapies for psoriasis *J Dermatol Sci*. 2005 May;38(2):75-87.
36. Warren RB, Griffiths CE. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine *Clin Dermatol*. 2008 Sep-Oct;26(5):438-47
37. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis *J Am Acad Dermatol*. 2003 Aug;49(2):206-12.

38. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment *J Am Acad Dermatol*. 2004 Oct;51(4):563-9.
39. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev*. 2014 Jan 13. pii: S1568-9972(14)00020-2.
40. López-Ferrer A, Torrente-Segarra V, Puig L. Psoriatic Arthritis: What the Dermatologist Needs to Know, Part 1 *Actas Dermosifiliogr*. 2010 Sep;101(7):578-84.
41. Mease P. Psoriatic Arthritis Update *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2006;64(1-2):25-31.
42. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Mar;26 Suppl 2:3-11.
43. Takahashi H, Iizuka H. Psoriasis and metabolic syndrome *J Dermatol*. 2012 Mar;39(3):212-8.
44. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and Smoking: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Br J Dermatol*. 2014 Feb;170(2):304-14.
45. Gisondi P, Ferrazzi A, Girolomoni G. Metabolic Comorbidities and Psoriasis *Acta Dermatovenerol Croat*. 2010;18(4):297-304.
46. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009 Oct;51(4):758-64.
47. Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in Psoriasis Patients Seminars in cutaneous medicine and surgery. 2010 Mar;29(1):10-5.

48. Fellner A, Dano M, Regev K, Mosek A, Karni A. Multiple sclerosis is associated with psoriasis. A case-control study *J Neurol Sci.* 2014 Jan 10. pii: S0022-510X(14)00010-0.
49. Hayes J, Koo J. Psoriasis: depression, anxiety, smoking, and drinking habits. *Dermatol Ther.* 2010 Mar-Apr;23(2):174-80.
50. González-Gay MA, González-Vela C, González-Juanatey C. Psoriasis: a Skin Disease Associated With Increased Cardiovascular Risk *Actas Dermosifiliogr.* 2012 Sep;103(7):595-8.
51. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens.* 2013 Mar;31(3):433-42; discussion 442-3.
52. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013 Mar;168(3):486-95.
53. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2013 Jan;149(1):84-91.
54. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes.* 2012 Dec 3;2:e54.
55. Derviş E. Psoriyazis ve Metabolik Sendrom. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012;5(3):27-31.

56. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies *J Am Acad Dermatol*. 2013 Apr;68(4):654-62.
57. Bhushan M, McLaughlin B, Weiss JB, Griffiths CE. Levels of endothelial cell stimulating angiogenesis factor and vascular endothelial growth factor are elevated in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1999 Dec;141(6):1054-60.
58. Brotas AM, Cunha JM, Lago EH, Machado CC, Carneiro SC. Tumor necrosis factor-alpha and the cytokine network in psoriasis *An Bras Dermatol*. 2012 Sep-Oct;87(5):673-81.
59. Michalak-Stoma A, Pietrzak A, Szepietowski JC, Zalewska-Janowska A, Paszkowski T, Chodorowska G. Cytokine network in psoriasis revisited. *Eur Cytokine Netw*. 2011 Dec;22(4):160-8.
60. Monteleone G, Pallone F, MacDonald TT, Chimenti S, Costanzo A. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches. *Clin Sci (Lond)*. 2011 Jan;120(1):1-11.
61. Coimbra S, Figueiredo A, Castro E, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of Psoriasis. *Int J Dermatol*. 2012 Apr;51(4):389-95.
62. Yost J, Gudjonsson JE. The role of TNF inhibitors in psoriasis therapy: new implications for associated comorbidities. *F1000 Med Rep*. 2009 May 8;1:30.
63. Ellinghaus D, Ellinghaus E, Nair RP, Stuart PE, Esko T, Metspalu A, et al. Combined analysis of genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci. *Am J Hum Genet*. 2012 Apr 6;90(4):636-47.

64. Zhu KJ, Zhu CY, Shi G, Fan YM. Association of IL23R polymorphisms with psoriasis and psoriatic arthritis: a meta-analysis. *Inflamm Res*. 2012 Oct;61(10):1149-54.
65. Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, Jimenez-Puya R, Moreno JC, Coll-Puigserver N, Fonseca E. Obesity and Psoriasis: Inflammatory Nature of Obesity, Relationship Between Psoriasis and Obesity, and Therapeutic Implications. *Actas Dermosifiliogr*. 2014 Jan-Feb;105(1):31-44.
66. Oka A, Mabuchi T, Ikeda S, Terui T, Haida Y, Ozawa A, et al. IL12B and IL23R gene SNPs in Japanese psoriasis. *Immunogenetics* (2013) 65:823–828.
67. Zhu KJ, Zhu CY, Shi G, Fan YM. Association of IL23R polymorphisms with psoriasis and psoriatic arthritis: a meta-analysis *Inflamm Res*. 2012 Oct;61(10):1149-54.
68. Bergboer JG, Oostveen AM, de Jager ME, den Heijer M, Joosten I, van de Kerkhof PC, et al. Paediatric-onset psoriasis is associated with ERAP1 and IL23R loci, LCE3C_LCE3B deletion and HLA-C*06 Br *J Dermatol*. 2012 Oct;167(4): 922-5.
69. Safrany E, Szell M, Csongei V, Jaromi L, Sipeky C, Szabo T, et al. Polymorphisms of the IL23R gene are associated with psoriasis but not with immunoglobulin A nephropathy in a Hungarian population. *Inflammation*. 2011 Dec;34(6):603-8.
70. Baeta IG, Bittencourt FV, Gontijo B, Goulart EM. Comorbidities and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis *An Bras Dermatol*. 2014 Sep-Oct;89(5):735-44.
71. Catanoso MG, Boiardi L, Macchioni P, Garagnani P, Sazzini M, De Fanti S, et al. IL-23A, IL-23R, IL-17A and IL-17R polymorphisms in different psoriatic

arthritis clinical manifestations in the northern Italian population. *Rheumatol Int.* 2013 May;33(5):1165-76.

72. Capon F, Di Meglio P, Szaub J, Prescott NJ, Dunster C, Baumber L, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet.* 2007 Sep;122(2):201-6.

73. Eiris N, González-Lara L, Santos-Juanes J, Queiro R, Coto E, Coto-Segura P. Genetic variation at IL12B, IL23R and IL23A is associated with psoriasis severity, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus. *J Dermatol Sci.* 2014 Sep;75(3):167-72.

74. Nair RP, Stuart PE, Kullavanijaya P, Kullavanijaya P, Tejasvi T, Voorhees JJ, Elder JT. Genetic evidence for involvement of the IL23 pathway in Thai psoriatics. *Arch Dermatol Res.* 2010 Mar;302(2):139-43

75. Hüffmeier U, Lascorz J, Böhm B, Lohmann J, Wendler J, Mössner R, et al. Genetic variants of the IL-23R pathway: association with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris, but no specific risk factor for arthritis. *J Invest Dermatol.* 2009 Feb;129(2):355-8

76. Popadic S, Ramic Z, Medenica Lj, Pravica V, Popadic D. IL-23R gene polymorphism rs2201841 is associated with psoriatic arthritis. *Int J Immunogenet.* 2014 Aug;41(4):335-7.

77. Filer C, Ho P, Smith RL, Griffiths C, Young HS, Worthington J, Bruce IN, Barton A. Investigation of association of the IL12B and IL23R genes with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Dec;58(12):3705-9.

78. Duffin KC, Krueger GG. Genetic variations in cytokines and cytokine receptors associated with psoriasis found by genome-wide association. *J Invest Dermatol.* 2009 Apr;129(4):827-33.

79. Di Meglio P, Villanova F, Napolitano L, Tosi I, Terranova Barberio M, Mak RK, et al. The IL23R A/Gln381 allele promotes IL-23 unresponsiveness in human memory T-helper 17 cells and impairs Th17 responses in psoriasis patients. *J Invest Dermatol*. 2013 Oct;133(10):2381-9
80. Aurangabadkar SJ. Comorbidities in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013 Jul;79 Suppl 7:S10-7
81. Liu JT, Yeh HM, Liu SY, Chen KT. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *World J Orthop*. 2014 Sep 18;5(4):537-43.
82. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, Nestle FO, Adamopoulos IE. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May;13(4-5):496-502
83. Rivera R, Vanaclocha F. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis *Actas Dermosifiliogr*. 2010 Oct;101(8):657-8.
84. Chularojanamontri L, Kulthanan K, Suthipinittharm P, Jiamton S, Wongpraparut C, Silpa-Archa N, et al. Clinical differences between early- and late-onset psoriasis in Thai patients. *Int J Dermatol*. 2014 Jul 29.
85. Pedrosa E, Carretero-Iglesia L, Boada A, Colobran R, Faner R, Pujol-Autonell I, et al. CCL4L polymorphisms and CCL4/CCL4L serum levels are associated with psoriasis severity. *J Invest Dermatol*. 2011 Sep;131(9):1830-7.
86. Karam RA, Zidan HE, Khater MH. Polymorphisms in the TNF- α and IL-10 gene promoters and risk of psoriasis and correlation with disease severity. *Cytokine*. 2014 Apr;66(2):101-5.
87. Oostveen AM, Bergboer JG, van de Kerkhof PC, Zeeuwen PL, de Jong EM, Schalkwijk J, Seyger MM. Genotype-Phenotype Correlations in a Prospective Cohort

Study of Paediatric Plaque Psoriasis: Lack of Correlation Between HLA-C*06 and Family History of Psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2014 Oct 23;94(6):667-71.

88. Li WQ, Han JL, Zhang MF, Qureshi AA. Interactions between adiposity and genetic polymorphisms on the risk of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013 Mar;168(3):639-42.

89. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NG_011498.1 28 kasım 2014.