



**Psoriasis hastalarında immüno-vasküler polimorfizmlerin  
araştırılması.**

**Program Kodu: 1002**

**Proje No: 214S600**

**Proje Yürütücüsü:**

**Araş.Gör.Ayşen Buket Er Urgancı**

Araştırmacılar:

Prof.Dr.İbrahim Açıkbaş

Dr.Fatma Rezzan Er

AĞUSTOS 2016

ANKARA

## ÖNSÖZ

Bu proje ile farklı ve güncel bir pencereden, vasküler ve immünolojik açıdan psoriasis araştırmayı ve aydınlatmayı amaçladık. Çalışmamızda özellikle derideki vasküler değişimini kontrol eden başlıca faktörleri ,VEGF, HIF-1 $\alpha$ , ve bunları psoriasis patogenezi bağlayabilecek immünolojik, hipoksik ve serotonerjik faktörleri, TNF- $\alpha$ , IL-10, 5HT2A, araştırdık. Projemizde bu faktörlerin (protein ürünlerinin) aktivitelerini ve birbiriyle etkileşimlerinde rol oynayabilecek genetik polimorfizmler saptandı. Olguların demografik, klinik ve genotip parametreleri ile polimorfizmler arasında ilişkiler test edildi.

Bu çalışma TÜBİTAK 1002 projeleri kapsamında 214S600 no'lu proje olarak TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
1.GİRİŞ.....	1
2.LİTERATÜR ÖZETİ.....	2
2.1.Psoriasis.....	2
2.1.1.Psoriasis tipleri.....	2
2.1.2.Psoriasis tedavisi.....	4
2.1.3.Psoriasis patogenezinde görev alan hücreler.....	5
2.1.4.Psoriasis patogenezi ile ilişkili sitokin ve kemokinler.....	7
2.1.5.Psoriasis ile ilişkili genler ve lokuslar.....	8
2.2. Polimorfizm.....	10
2.2.1.Psoriasis ve ilişkili polimorfizmler.....	10
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1.Örneklerin Toplanması.....	14
3.2.Örneklerden DNA İzolasyonunun Gerçekleştirilmesi.....	14
3.3.Örneklerden Polimorfizm Analizinin Gerçekleştirilmesi.....	15
3.4. İstatistiksel Analiz.....	16
4.BULGULAR.....	17
4.1. Grupların cinsiyet ve yaş dağılımları.....	17
4.2. Genotip dağılımları.....	18
4.3. Allel frekansları.....	22
4.4.Hastalığın başlangıcı ile genotip ilişkileri.....	26
4.5. PASI skoru ile genotip ilişkileri.....	31
4.6. Gruplar arası haplotip analizi.....	35
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	37
6.KAYNAKLAR.....	39

## TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Normal deri ve psoriatik derinin histolojik görünümü.....	5
Şekil 2: Psoraisis pathogenezi.....	7
Tablo 1. Grupların cinsiyet dağılımları.....	17
Tablo 2. rs361525 genotip dağılımları.....	18
Tablo 3. rs1799964 genotip dağılımları.....	18
Tablo 4. rs1800629 genotip dağılımları.....	19
Tablo 5. rs2010963 genotip dağılımları.....	19
Tablo 6. rs833061 genotip dağılımları.....	20
Tablo 7. rs1570360 genotip dağılımları.....	20
Tablo 8. rs11549465 genotip dağılımları.....	21
Tablo 9. rs1800896 genotip dağılımları.....	21
Tablo 10. rs6311 genotip dağılımları.....	22
Tablo 11. rs361525 allel frekansları.....	22
Tablo 12. rs1799964 allel frekansları.....	23
Tablo 13. rs1800629 allel frekansları.....	23
Tablo 14. rs2010963 allel frekansları.....	24
Tablo 15. rs833061 allel frekansları.....	24
Tablo 16. rs1570360 allel frekansları.....	25
Tablo 17. rs11549465 allel frekansları.....	25
Tablo 18. rs1800896 allel frekansları.....	26
Tablo 19. rs6311 allel frekansları.....	26
Tablo 20. Başlama yaşı - rs361525.....	27
Tablo 21. Başlama yaşı - rs1799964.....	27
Tablo 22. Başlama yaşı - rs1800629.....	28
Tablo 23. Başlama yaşı - rs2010963.....	28
Tablo 24. Başlama yaşı - rs833061.....	29
Tablo 25. Başlama yaşı - rs1570360.....	29
Tablo 26. Başlama yaşı - rs11549465.....	30
Tablo 27. Başlama yaşı - rs1800896.....	30
Tablo 28. Başlama yaşı - rs6311.....	31
Tablo 29. PASI – rs361525.....	31
Tablo 30. PASI – rs1799964.....	32
Tablo 31. PASI - 1800629.....	32
Tablo 32. PASI – rs2010963.....	33
Tablo 33. PASI – rs833061.....	33
Tablo 34. PASI – rs1570360.....	34
Tablo 35. PASI – rs1159465.....	34
Tablo 36. PASI - 1800896.....	35
Tablo 37. PASI – rs6311.....	35
Tablo 38. Tüm SNP'ler haplotip analizi.....	36
Tablo 39. TNF- $\alpha$ haplotip analizi.....	36
Tablo 40. VEGF haplotip analizi.....	36

## ÖZET

Psoriasis, toplumda %2-4 oranında görülen, T hücre aracılı, otoimmün, kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber değişik ırklarda farklı sıklıklarda gözlenmesi ve ailesel psoriasis olgularının bulunması, psoriasisde genetik faktörlerin araştırılmasına neden olmaktadır. Psoriasis genetik ve çevresel faktörlerle etkileşen poligenik ve çok faktörlü bir hastalıktır. Genetik faktörlerin klinik belirtilere, başlangıç yaşına, tipine ve şiddetine katkısı olduğu düşünülmektedir. Genetik faktörler (polimorfizm/mutasyon) immün sistemin ve keratinositlerin normal fizyolojik işleyişindeki eşik değerleri patolojik veya yatkınlık sınırına getirebilir. Biz projemiz ile farklı ve güncel bir pencereden, vasküler ve immünolojik açıdan psoriasis araştırmasını ve aydınlatmayı amaçladık. Çalışmamızda özellikle derideki vasküler değişimi kontrol eden başlıca faktörleri ,VEGF, HIF-1 $\alpha$ , ve bunları psoriasis patogeneziyle bağlayabilecek immünolojik, hipoksik ve serotonerjik faktörleri, TNF- $\alpha$ , IL-10, 5HT2A, araştırdık.

Bu bağlamda Denizli Devlet Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran ve psoriasis tanısı alan hastaların kan örneklerinden DNA izolasyonu gerçekleştirildi. İzole DNA'larda VEGF (rs2010963, rs833061, rs1570360), HIF-1 $\alpha$  (rs11549465), TNF- $\alpha$  (rs361525, rs1799964, rs1800629), IL-10 (rs1800896), 5HT2A (rs6311) genlerine ait polimorfizmler araştırıldı (SNP genotyping assay).

Gerçekleştirilen polimorfizm analizlerine göre kontrol ve hasta gruplarında anlamlı bir fark gözlenmedi. Olgu gruplarının kendi içinde yapılan analizlerde rs1800629 Tip 1 psoriasis ile ilişkili bulunurken, rs833061 Tip 2 psoriasis ile ilişkili bulundu. Yapılan haplotip analizi ile de rs1799964, rs2010963, rs833061 ve rs6311 polimorfizmlerinin bir arada bulunması hastalığa koruyucu faktör olabileceğini düşündürdü.

Sonuç olarak, çalışmamız VEGF, HIF1- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-10 ve 5HT2A gen polimorfizmlerinin Denizli popülasyonunda psoriasis için risk faktörleri olarak değerlendirilemeyeceğini düşündürmüştür. Eğer daha geniş katılımlı çalışmalar yapılırsa genetik risk faktörleri net olarak gösterilebilir.

## ABSTRACT

Psoriasis, 2-4% seen in society, is T-cell mediated autoimmune, chronic, inflammatory skin disease. The etiology of the disease is unknown. However observation of psoriasis at different frequencies in different race and the presence of familial cases bring about research of genetic factors in psoriasis. Psoriasis is a polygenic and multifactorial disease which interacts with genetic and environmental factors. Genetic factors thought to have contributed to the clinical symptoms, age of onset, type, and violence. Genetic factors (polymorphism / mutation) can bring the threshold of the immune system and normal physiological functioning keratinocytes to pathological or predisposition level.

We aim investigation and clearing up psoriasis, at a different and novel window, by searching vascular and immunological aspects of psoriasis. We have investigated vascular changes in the skin especially, the main controlling factors, VEGF, HIF-1 $\alpha$ , and immunological, hypoxic and serotonergic factors, TNF- $\alpha$ , IL-10, 5HT2A, which could connect each other to the pathogenesis of psoriasis.

In this context, DNA isolation from blood samples of the patients which are diagnosed as psoriasis patient at Denizli State Hospital Dermatology Clinic, performed. SNP genotyping assay performed for VEGF (rs2010963, rs833061, rs1570360), HIF-1 $\alpha$  (rs11549465), TNF- $\alpha$  (rs361525, rs1799964, rs1800629), IL-10 (rs1800896), 5HT2A (rs6311) polymorphisms.

According to polymorphism analysis there were no significant differences in patient and control groups. In analysis of the case group itself rs1800629 was associated with Type 1 psoriasis, rs833061 was associated with type 2 psoriasis. Performed haplotype analysis suggests that coexistence of rs1799964, rs2010963, rs833061 and rs6311 polymorphisms may be a protective factor for psoriasis.

In conclusion, our study showed that VEGF, HIF1- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-10 and 5HT2A gene polymorphisms can not be considered as risk factors for psoriasis in Denizli population. If more extensive studies with large sample size done, a clear genetic risk will be shown.

## 1.GİRİŞ

Psoriasis, toplumda %2-4 oranında görülen, T hücre aracılı, otoimmün, kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber değişik ırklarda farklı sıklıklarda gözlenmesi ve ailesel psoriasis olgularının bulunması, psoriasisde genetik faktörlerin araştırılmasına neden olmuştur. Ailesinde psoriasis öyküsü olmayan bireylerde psoriasis bulunma sıklığı %1-2 iken, anne veya babada psoriasis varsa bu oran %10-20, ikisinde de varsa %50'nin üzerine çıkmaktadır. Psoriasis her yaşta görülebilmekle birlikte, en sık genç ve orta yaş gruplarında görülmektedir. Hastalık kadın ve erkekleri eşit oranda etkilemekte, ancak kadınlarda erkeklerden daha erken yaşlarda başlamaktadır.

Psoriasisın patogenezi, kliniği ve tedaviye yanıtı heterojendir. Literatürde genellikle psoriasis geninin tespiti, patogenezinde rol oynayan aktörlerin (sitokinler, lenfositler, keratinositler) ve bunlar üzerinden etkili faktörlerin üzerine çalışmalarla hastalık anlaşılmaya ve çözülmeye çalışılmaktadır. Literatürde hastalığın immünolojik bileşenleri üzerine yoğunlaşıldığı

Biz projemiz ile farklı ve güncel bir pencereden, vasküler ve immünolojik açıdan psoriasis araştırmasını ve aydınlatmayı amaçladık. Psoriasisde vasküler değişiklikler oldukça belirgin ve önemlidir. Çalışmamızda özellikle derideki vasküler değişimini kontrol eden başlıca faktörleri ,VEGF, HIF-1 $\alpha$ , ve bunları psoriasis patogenezine bağlayabilecek immünolojik, hipoksik ve seratonerjik faktörleri, TNF- $\alpha$ , IL-10, 5HT2A, araştırdık. Projemizde bu faktörlerin (protein ürünlerinin) aktivitelerini ve birbiriyle etkileşimlerinde rol oynayabilecek genetik polimorfizmler saptandı. Olguların demografik, klinik ve genotip parametreleri ile polimorfizmler arasında ilişkiler test edildi.

## 2.LİTERATÜR ÖZETİ

### 2.1.Psoriasis

Psoriasis, toplumda %2-4 oranında görülen, T hücre aracılı, otoimmün, kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber değişik ırklarda farklı sıklıklarda gözlenmesi ve ailesel psoriasis olgularının bulunması, psoriasisde genetik faktörlerin araştırılmasına neden olmuştur (Menter vd.,2004). Ailesinde psoriasis öyküsü olmayan çocuklarda psoriasis bulunma sıklığı %1-2 iken, anne veya babada psoriasis varsa bu oran %10-20, ikisinde de varsa %50'nin üzerine çıkmaktadır (Henseler, 1997). Psoriasis her yaşta görülebilmekle birlikte, en sık gençlerde ve orta yaşlılarda, 10-35, görülmektedir. Hastalık kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler ancak kadınlarda erkeklerden daha erken yaşlarda başlar (Güneş ve Altınar, 2005).

Psoriasis genetik ve çevresel faktörlerle etkileşen poligenik ve çok faktörlü bir hastalıktır. Genetik faktörlerin klinik belirtilere, başlangıç yaşına, tipine ve şiddetine katkısı olduğu düşünülmektedir. Genetik faktörler (polimorfizm/mutasyon) immun sistemin ve keratinositlerin normal fizyolojik işleyişindeki eşik değerleri patolojik veya yatkınlık sınırına getirebilir. Psoriasis genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Birçok genin çevresel faktörlerle etkileşimi sonucunda hastalık oluşmaktadır. Genetik faktörlerin bireyler ve populasyonlar arasındaki farklılıkları hastalığın şiddet ve lokalizasyonları gibi belirtilerin farklılaşması ile sonuçlanmaktadır (Türsen, 2010). Genetik faktörler dışında patogenezinde travma, ilaç, enfeksiyon, sigara, ortam tozları (allerjen vb uyaranlar) gibi çevresel faktörlerin yanı sıra stres gibi intrinsik tetikleyici faktörler de rol oynamaktadır.

Klinik parametre olarak 1978 yılından beri bilinen ve psoriasis şiddetinin tanımlanmasında en çok kullanılan ölçeklerden biri olan hastalığın eritem, kepek ve endurasyon/infiltrasyon gibi semptomlarını anatomik lokalizasyonlarına göre derecelendiren Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PASI) kullanılır. PASI yetişkin psoriasisinde güvenilir ve tekrar edilebilir bir skora yöntemi. PASI, dört vücut bölgesindeki (baş, gövde, üst ekstremiteler, alt ekstremiteler), eritem, indurasyon ve deskuamasyon derecesinin belirlenmesi ile hesaplanır (Paul vd., 2010).

#### 2.1.1.Psoriasis tipleri

Psoriasis iki pik dönemde başlangıç yapabilmekte ve buna göre Tip I ve Tip II olarak ikiye ayrılmaktadır. Tip I psoriasis erken başlangıçlı olup, 20-30 yaşları başlangıç için en sık görülen yaş aralığıdır. Bu tip psoriasisde ailesel psoriasis öyküsü olmakta ve birinci derece yakınlarında rölatif risk olarak ortaya çıkmaktadır. Bu tipte hastalığı enfeksiyonlarla alevlenme



eğilimi vardır. Tip I başlangıcı 40 yaş öncesine dayanan erken tiptir. Vakaların %75'inden fazlası Tip I olarak belirlenmiştir. Tip II Psoriasis ise geç başlangıçlı, 40 yaşından sonra özellikle 57-60 yaşlarında ortaya çıkan, aile öyküsü oldukça nadir olan psoriasis tipidir. Hastalık daha ılımlı seyretmekte, genetik bağlantısı nadir, sporadik olarak gelişen psoriasis tipidir (Erkek,2008).

## **Psoriasis Klinik tipleri**

### **Plak Tip**

Gövde ve/veya ekstremitelerde çapı 1 cm'den büyük eritemli, skuamli, infiltrate papüllerin varlığıyla karakterizedir. Numuler tip olarak da bilinir.Bu hastalarda plaklar keskin sınırlarla çevrili, oval ya da numular şekildedir. Lezyonlar eritemli lekeler olarak başlar. Başlangıçta çapları 1 cm'den küçük olabilir. Daha sonra yayılım göstererek bu plakların birleşmeside söz konusu olabilmektedir. Psöriatik plakların etrafında Woronoff halkası olarak bilinen bir beyaz halka gözlenir. Psoriasisın sık görülen formu kronik plak psoriasisidir (Baliwag, vd., 2015).

### **Guttat Tip**

Guttat, Yunan kökenli bir kelime olup damla anlamına gelmektedir. 2 -10mm çapında sayısız küçük lezyon olarak akut bir şekilde ortaya çıkar. Genellikle merkeze doğru biçimlenen guttat lezyonlar baş ve uzuvlarda ortaya çıkar. Bu nedenle çoğunlukla çocuklarda, nadiren yetişkinlerde görülmektedir. Lezyonların sayısı 5, 10 ile 100 arasında değişir. Guttat psoriasis tüm psoriasis vakalarının % 2'sini oluşturur. Çocuklarda kendini sınırlayan bir hastalık olarak ortaya çıksada, yetişkinlerde kronik plak hastalığına dönüşebilir. Uzun süreli prognoz gösteren akut guttat psoriasisli çocukların %33'ünün ailelerinde daha önce başlayan akut guttat psoriasisin kronikleşerek plak psoriasisine dönüştüğünü gösteren bir çalışma mevcuttur. Gövde veya ekstremitelerde çapı 1 cm'den küçük eritemli, skuamli, infiltrate papüllerin varlığıyla karakterizedir. Erişkinlere nazaran çocuklarda daha sık görülür. Yoğun olarak gövde ve proksimal ekstremitelere simetrik olarak yerleşen lezyonlar mevcuttur (James, W.D., vd., 2008).

### **Püstüler Tip**

Avuç içi ve ayak tabanı dışında kalan bölgelerde eritemli zeminde püstüllerin varlığı ile karakterizedir. Çocukluk çağında daha nadir görülür. Genital bölgeler, parmak araları ve periungual bölgelere yerleşme eğilimi gösteren eritemli zeminde, çok sayıda steril püstüller şeklinde izlenir. Yıllarca süren ve alevlenmelerle seyreden döngüsel bir ritmi vardır.

Generalize püstüler psoriasis ender, aktif ve stabil olmayan bir hastalığı ifade eder. Kimyasal içerikli kortikosteroidlerin kullanımının birden bırakılmasıyla ortaya çıkabilir. Hastalar ağrılı,

ateşli, katmanlar şeklinde birleşen steril püstüllerle, inflamasyonlu deri ile karakterizedir (James, W.D., vd., 2008).

### **Eritrodermik Tip**

Tüm vücutta yaygın eritem ve ödem varlığı ile karakterizedir. Yetişkinlerde daha sık görülür. Vücutta çok az sağlam deri bölgesi bırakacak kadar yaygın olabilir. Aktif psoriasis yoluyla deride total ya da subtotal olarak gelişen ve iki formu olan psoriasistir. İlkinde kronik plak psoriasis aşamalı bir biçimde ilerleme gösterir, birleşir, yaygınlaşır ve genişler. İkincisi eritrodermanın enfeksiyonlar yoluyla ortaya çıkan unstabil psoriasisın oluşmasıyla meydana gelmektedir.

Sadece enfeksiyonlar değil, ilaçların kullanımı ya da kortikosteroidlerin bırakılması da sebep olabilmektedir. Eritroderma, derinin termoregülatör kapasitesini bozabilir, buna bağlı olarak hipotermi görülebilir. Kardiyak yetmezlik ve metabolik değişiklikler içeren çeşitli rahatsızlıklar, hipoalbuminemi ve anemi ortaya çıkabilir. Bunlara bağlı olarak demir, B12 ve folat yetersizliğide ortaya çıkabilir (James, W.D., vd., 2008).

### **İnvers Tip**

İntertriginöz alanlarda eritemli plakların varlığı ile karakterizedir. Derinin katlantı yerlerinde plaklar oluşur. Özellikle meme altı, koltuk altı, perianal bölgeyi tutan psoriasis formudur. Fleksural lezyonlar pulsuz, kırmızı, kızarıklık olurlar. Genellikle parlak plaklar arasındaki bölge candida, intertrigo ve dermatofit enfeksiyonlarına da açık olur (James, W.D., vd., 2008).

### **Tırnak Psoriasis**

Tırnak psoriasis daha çok el tırnaklarında gözlenir. Tırnak yüzeyinde küçük oyuklar şeklinde görülür. Tırnak matriksinin proksimalindeki hatalı tırnak oluşumuyla sonlanır. Tırnağın tırnak yatağından ayrılması, kenarlardan kalkması da sıklıkla gözlenir. Bu durum "onycholysis" olarak bilinir. Tırnak yüzeyinin altında sarı- turuncu bir alan görülebilir. Buna "oil spots" adı verilir. Tırnak yüzeyinde incelmeye, renk açılması ve distrofik yapı görülebilir (James, W.D., vd., 2008).

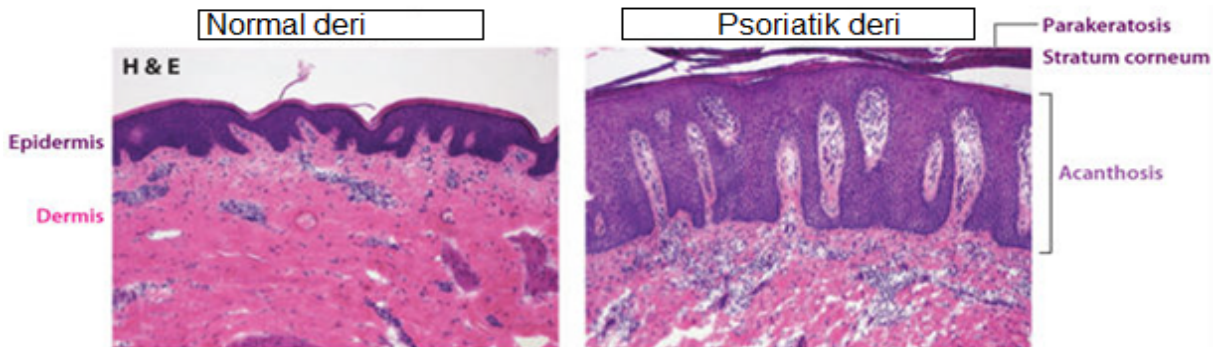
#### **2.1.2.Psoriasis tedavisi**

Kortikosteroidler, vitamin D3 analogları, ultraviyole ışınması, retinoidler, metotreksat ve siklosporin içeren topikal ve sistemik tedavilerin çoklu kullanımıyla sedef hastalığı tedavisi başarılı olmuştur. Buna ek olarak genel inflamatuvar yolakları (TNF yolağı gibi) veya farklı immün hücre aktivasyon (CD2, IL-12, IL-17 ve IL-23 ekspresyonunu regüle edenler) yolakları biyolojik olarak hedefleyen yeni tedavi stratejileri gelişmektedir. Patojenik süreçte farklı

molekülleri hedefleyen çeşitli biyolojik ajanlar üzerine çalışmalar yapılmıştır. Fakat tedavideki gelişmelere rağmen hala psoriasis tedavisi tam olarak gerçekleştirilememiştir. Hatta bir hastada farklı tedavi protokolleri ile tam bir iyileşme gerçekleşmiş olsa bile hastalığın nüks etmesi birkaç hafta veya ay sonra gerçekleşebilir (Wagner, vd., 2010).

### 2.1.3.Psoriasis patogenezinde görev alan hücreler

Keratinositler epidermiste yoğun hücre tipidir. Keratinositler beş tabaka şeklinde düzenlenmişlerdir; stratum bazale, stratum spinosum, stratum granulozum, stratum lusidum ve stratum korneum. Stratum bazale hücreleri mitozla çoğalırlar, bölünen hücrelerin bir kısmı stratum bazalenin kök hücre topluluğunu oluştururken geri kalanları stratum spinosuma göç ederler ve stratum korneum oluşumuna giden farklılaşma sürecine girerler. Stratum bazale tek sıra silindirik hücreden oluşur. Bazal hücrelerin bölünmesi ile oluşan yeni keratinositler spinöz tabakayı oluşturur. Granüller tabakadaki keratinositler, yassı poligonol şekilli ve belirgin oval bir çekirdeğe sahiptir. Avuç içi ve ayak tabanında, kaşıma ve sürtünme sonucu derinin kalınlaştığı yerlerde granüler tabaka üzerinde soluk pembe renkte stratum lucidum tabakası bulunur. Stratum korneum nükleuslarını tamamen kaybetmiş ve yassılaştırmış ölü keratinositlerden (korneositlerden) oluşur. Farklılaşma sürecinde bazal tabakadaki prizmatik hücreler bölünüp yukarıya doğru hareket ederken gittikçe yassılaşır ve sonunda nükleuslarını kaybederler (Kierszenbaum, 2006). Bu süreç normalde 28-30 gün iken psoriatik deride 3-4 güne kadar düşmektedir. Keratinositlerin anormal olgunlaşması ve epidermal hiperplazi ile oluşan kalın pullu plaklar psoriasis karakteristiğidir (Şekil 2.1) (Lowes, vd., 2015). Keratin 16'nın over-ekspresyonu keratinosit hiperproliferasyonunun bir göstergesidir (Kim ve Kruger, 2015). Aktif plaklarda IL-6 ve TNF- $\alpha$  ekspresyonlarının artışı gözlemlenmiştir. IL-6'nın artan ekspresyonu keratinosit proliferasyonu ile immün aktivasyonun ve doku inflamasyonunun ilişkisini açıklamaktadır (Al-Shobaili ve Qureshi, 2013).



Şekil 1: Normal deri ve psoriatik derinin histolojik görünümü

T hücreleri psoriasis başlaması ve devamlılığında önemli roller üstlenmektedir. Fakat sadece T hücreleri değil aynı zamanda endotel hücreler, dentritik hücreler, makrofajlar, doğal

öldürücü(NK) hücreler, nötrofiller, makrofajlar ve keratinositler ve bunların yanında kemokin ve sitokinler de hastalığın patogeneğinde farklı roller üstlenmektedir (Coimbra, vd., 2012).

Dentritik hücreler, immun sistemin önemli bir parçasıdır. Antijen sunan hücre görevini üstlenirler. Yardımcı hücreler olup ve antijenlerin işlenip T hücrelerine sunumunda rol alırlar. Psoriatik lezyonda bol miktarda saptanmıştır. Bunlar, Langerhans hücreleri, dermal dentrositler, plasmositoid ve myeloid dentritik hücrelerdir. Dentritik hücreler, hem psoriasisteki antijenin alınıp, işleminden geçirilip naif T-lenfositlerine sunumunu sağlar, hem de salgıladığı sitokinler aracılığı ile immün yanıtın ne yönde gelişeceğini belirler. Dentritik hücreler T hücrelerini IL-2 ve IFN- $\gamma$  salınımı ile stimule eder (Lowes, vd.,2015). Plasmositoid dentritik hücrelerden psoriasisin erken gelişiminde rol oynayan Tip 1 interferonlar üretilir. Dentritik hücreler aynı zamanda psoriatik lezyonda bulunan hücrelerin aktivitesi için önemli olan IL-23'ün majör kaynağı olarak bilinmektedir (Coimbra, vd., 2012).

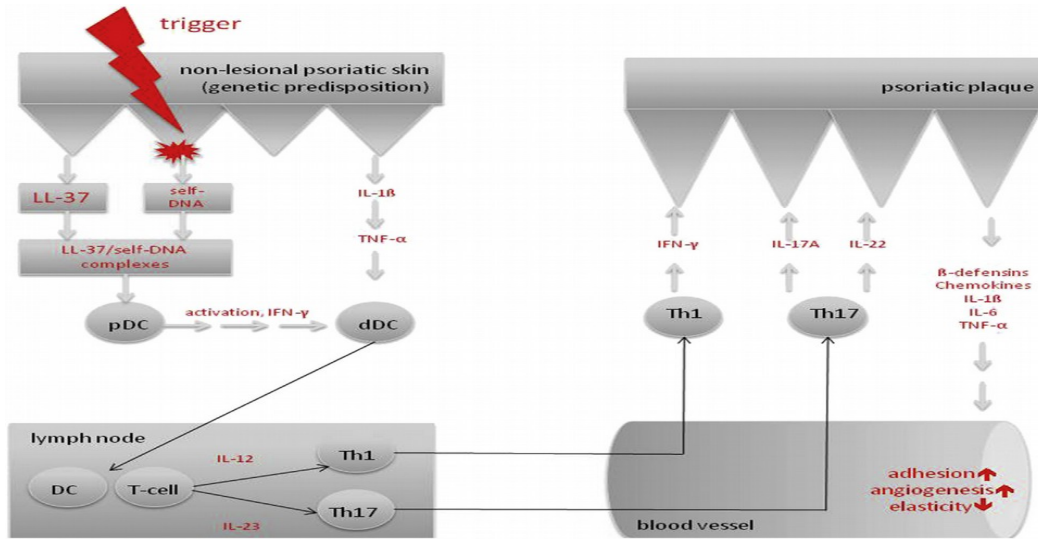
Nötrofiller hücre içi antimikrobiyal peptidler sahip olan ve bir immün saldırıya karşı ilk savunma hattı hücreleridir. Psoriasis lezyonlarında stratum korneum altında mikroapse olarak görülür ve burada CXCL1, CXCL2, ve CXCL8/IL-8 gibi birçok nötrofil kemokini bulunmaktadır (Kim ve Kruger, 2015). Aktive keratinositlerden salınan IL-8 gibi kemokinler psoriasiste nötrofil aktivasyonuna ve göçüne neden olan en önemli faktördür. Nötrofillerin tam olarak aktiviteleri bilinmemekle beraber, T hücrelerin bölgeye gelmesine ve aktifleşmesinin yanında keratinosit farklılaşması ve proliferasyonunda görev aldığı düşünülmektedir (Coimbra, vd., 2012).

Makrofajlar doku homeostazına katılan fagositik hücrelerdir ve doku yeniden modellenmesi sırasında ortaya çıkan doku kalıntılarının ve eritrositlerin temizlenmesinde görev alırlar (Kim ve Kruger, 2015) Makrofajlar, psoriasiste en erken infiltre olan hücreler arasındadır. Makrofaj infiltrasyonunun epidermal sinyaller ve dentritik hücrelerden salınan sitokinler aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Monosit ve makrofajlar IL-12 ve TNF- $\alpha$  üreterek psoriasis patogenezine katkıda bulunmaktadır. Aktive makrofajların aynı zamanda proteazların, büyüme faktörlerinin (VEGF gibi) salınımıyla anjiyogenezde de rol aldıkları bilinmektedir (Coimbra, vd., 2012).

Doğal öldürücü (NK) hücreler bir majör histokompatibilite komplekse bağlı olmayan bir şekilde kanserli ve viral yünden enfekte hücreleri öldürme yeteneğindedir. Psoriasiste NK hücrelerinin IFN- $\gamma$ , TNF ve IL-22 salgılayarak görev aldıkları düşünülmektedir (Kim ve Kruger, 2015).

Mast hücreleri TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-8 ve VEGF gibi mediatörleri fazla miktarda üreterek doğal ve T hücre aracılı inflamasyonda nötrofil ve lenfositlerin çağırılması için uygun çevreyi oluştururlar (Coimbra, vd., 2012).

Psoriasis T hücre aracılı bir immün hastalıktır ve Th1/Th17 sitokin çevresi ile ilişkilidir (Baliwag, vd., 2016). T hücreleri tip1 ve tip 2 sitokin üretme kapasitelerine göre iki ana grupta incelenebilir. Tip 1 sitokinler arasında IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  yer alırken, Tip 2 sitokinler arasında IL-4 ve IL-5 yer alır. Psoriasis hastalarında lezyonlu deri bölgesinde ve periferik kanda tip 1 sitokin yapımının arttığı tespit edilmiştir. Bu enflamatuvar hastalıkta Th17 hücrelerinin artışı gözlenmiştir. Th17 hücreleri IL-23 ile stimule olmaktadır ve IL-17 ve IL-22 salınımını arttırmaktadır (Balato,2012). IL-22 keratinosit hiperproliferasyonunu indükler ve IL-17 ve IL-22 birlikte keratinositlerden salgılanan antimikrobiyal peptid olan LL-37'nin üretimini artırır. LL-37 artışı immün sistemin devamlı aktif olmasına neden olur (Flatz ve Conrad,2013). Şekil 2.2'de psoriasis pathogenezi gösterilmektedir.



Şekil 2: Psoriasis pathogenezi.

Yaygın olarak kabul gören hipoteze göre, psoriatik plaklar deri hücreleri ile bağışıklık sisteminde doğal ve kazanılmış bileşenlerin düzensiz etkileşimlerinden kaynaklanır (DC, dendritik hücreler; dDC, dermal dendritik hücreler; IFN, interferon; IL, interleukin; pDC, plasmasitoid dendritik hücreler; TNF, tümör nekrozis faktör; Th, T yardımcı) (Boehnke ve Schön, 2015).

#### 2.1.4. Psoriasis patogenezi ile ilişkili sitokin ve kemokinler

Psoriatik deride eksprese olan sitokinlerin birbirleriyle ilişkileri keratinositlerin hiperproliferasyonu, artan neovaskülarizasyon ve inflamasyon gibi klinik olayları hangi

sitokinlerin merkezi olarak rol oynadıklarının belirlenmesiyle açıklanmaktadır (Baliwag, vd., 2016).

IL-17, TNF-  $\alpha$  , IFN- $\gamma$ ,IL-1 ve IL-22 gibi sitokinler kendi başlarına veya birlikte kombinasyonlarla psoriasisde keratinosit cevabını oluştururlar. IL-17, IFN- $\gamma$ ,IL-22 ve TNF- $\alpha$  keratinosit proliferasyonuna neden olurken aynı zamanda kemokin ve sitokinlerin üretimini de arttırmaktadır (Lowes, vd., 2015)

IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF-  $\alpha$  gibi Tip 1 sitokinlerin aşırı ekspresyonu gösterilmiştir. IL-8'in aşırı ekspresyonu, nötrofillerin toplanmasına neden olur. Th1 gelişimi için ana sinyal, IFN- $\gamma$  üretimini tetikleyen IL-12'dir.

IL-15 psoriatik lezyonlarda artmış olan IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve IL-17 de dahil olmak üzere enflamatuar sitokinlerin üretimini ve enflamatuar hücre toplanmasını, anjiyogenezi artırır.

Keratinositler immün hücrelerin çağırılması için çok sayıda farklı kemokin üretir. Psoriasis karakteristiği olan subkorneal abselerin oluşumu için keratinositler IL-8 (CXCL8) ve ilişkili kemokinleri salgılayarak nötrofillerin epidermis içine toplanmasını sağlarlar. CCL2 (MCP-1), CCL5 (RANTES), CXCL10 (IP-10) ve diğer CXCR3 ligandları ağırlıklı olarak monosit ve Th1 hücrelerinin bölgeye gelmesini sağlar. CCL20 (MIP-3 $\alpha$ ) olgunlaşmamış Langerhans hücrelerini, dentritik hücreleri ve CLA+ T hücrelerini çağırır (Türsen, 2010).

### **2.1.5.Psoriasis ile ilişkili genler ve lokuslar**

Psoriasis multi-faktoriyel bir hastalıktır ve hastalığın belirtisi ve şiddeti çevresel ve genetik faktörlerle ilişkilidir. Hastalığın insidansı, hastaların yakınları ve çift yumurta ikizlerinde % 15-30 olduğu belirlenirken, tek yumurta ikizlerinde % 66-72 olduğu gösterilmektedir (Chandra, vd., 2015).

Gen düzeyindeki çalışmalarda ilk olarak kromozom 6p lokusunda yerleşen bir psoriasis geni bulunarak PSORS1 adı verilmiştir. Bunu takiben farklı lokalizasyonlardaki diğer psoriasis genleri tanımlanmıştır. Psoriasisde yatkınlığa neden olduğu düşünülen bu genlerdeki çeşitlilik, hastalığın poligenik ve multifaktöryel olduğu görüşünü desteklemektedir. Son çalışmalarda psoriasis ilişkili çok sayıda farklı gen tespit edilmiştir fakat 15 genin üzerinde durulmuştur (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/?term=psoriasis>).

PSORS1 bugüne kadar en tutarlı tanımlanmış yatkınlık lokusu kromozom 6p21'in "clas I ajör histocompatibility complex (MHC)" (6p21.3) bölgesine yerleşmiş 300 kb'lık DNA segmentidir. Psoriasis oluşumundaki en önemli genetik lokus olduğu düşünülmektedir. Tek ve kesin bir yatkınlık geni olmamasına karşın bu bölgenin psoriasisde katkısının %30- 50 olduğu düşünülmektedir. HLA-B'ye telomerik olan ve HLA-C'yi de kapsayan 300 kb'lık bölge

psoriasisten sorumlu olduğu düşünölen ve çok sayıda gen içeren bir alandır (Chandra, vd., 2015).

PSORS2 17q25'de lokalizedir. CARD14 (Caspase recruitment domain-containing protein 14) olarak da bilinir ve BCL10 ile ilişkiye girerek NFκB sinyal yolağında yer alır. NF-κB; transkripsiyon faktörü olan bir protein kompleksidir. NF-κB; inhibitörü olan IκB ile kompleks halde inaktif olarak sitoplazma içinde bulunur. Ligandlar,büyüme faktörleri, viral veya bakteriyel ürünler, immün regölatörler hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlandıklarında, NF-κB'nin uyarı düzenleyici proteinleri olan, IκB-α ve IκB-β'nin N-terminallerindeki serin 32 ve 36 kalıntıları, fosforilize olur. Fosforilizasyon sonrası IκB'ler ubiquitimize olur ve proteolitik yolla yıkılırlar. IκB nin yıkımı sonrası sitoplazmada serbest kalan NF-κB nukleusa transloke olur. Aktive NF-κB; nukleusta spesifik genlerin başlatıcı veya arttırıcı bölgelerine bağlanarak ilişkili transkripsiyonu düzenler. NF-κB; sinyal yolağı özellikle IL-17 ve TNF-α üretiminde görev alır (Goldminz, vd., 2013).

PSORS3 4q'da lokalizedir. İnsan IRF2 geni PSORS3 lokusundan sadece 50kb uzakta bulunmaktadır. IRF2 Tip 1 interferon transkripsiyon baskılayıcısıdır ve psoriasis hastalarında Tip 1 interferon ekspresyonu oldukça yüksektir ( Foerster, 2004).

PSORS4 1q21'de lokalizedir. PSORS 4, Tip 1 psoriasis ile ilişkilidir. PSORS4 genine yakın loricrin (LOR) bulunmaktadır. LOR terminal açıdan farklılaşmış keratinositlerde kornifiye zarfın bir bileşenini kodlamaktadır ve psoriatik deride LOR mRNA'sı down-regüledir (Giardina, vd., 2004).

PSORS5 3q21'de lokalizedir. PSORS 5, PSORS 1 geni ile ilişkilidir.

PSORS6 19p13-q13'de lokalizedir. PSORS 6, JunB(AP-1 alt ünitesi)'nin azalan ekspresyonu ile ilişkilidir. PSORS1 risk allelini taşıyan Tip 1 psoriasis hastalarında bulunmuştur. Bu risk faktörü yakınlarındaki MUC16 (mukozal yüzeyde enfeksiyöz ajanlara karşı bariyer görevli) gibi proteinlerin ekspresyonunu değiştirmektedir (Hüffmeier, vd., 2009).

PSORS7 1p34-35'de lokalizedir. PTPN22 geni ile ilişkilidir. Bu gen T lenfosit yolağında yer alan bir tirozin fosfatazdır (Puig, vd., 2014).

PSORS8 16q12-q13'de lokalizedir. MMP-2 geni bu lokusta bulunmaktadır. Ve psoriasis hastalığı ile ilişkili olduğu düşünölmektedir. Aynı zamanda PSORS 8 Chronn hastalığına duyarlılık lokusu taşımaktadır. Bu da Chronn hastalığı olan kişilerde psoriasis görölme yaygınlığını açıklamaktadır (Vasku, vd., 2009).

PSORS9: 4q31-q34'de lokalizedir. PSORS 9, Çin popölasyonunda gözlenmiştir. Tip 1 psoriasis ile ilişkilidir (Yan, vd., 2007).

PSORS10 18p-11.23'de lokalizedir. Finlandiya aile çalışmalarında bulunmuştur (Asumalahti, vd., 2002).

PSORS11 5q31.1-q33'de lokalizedir. PSORS 11, IL12B ve IL23R genleriyle ilişkilidir. IL23 reseptörü heterodimerik bir reseptördür ve IL12B ve IL23R nin bir araya gelmesiyle oluşur.

PSORS12 20q13'de lokalizedir. PSORS 12, E3 ubiquitin-protein ligaz olan RNF114 ile ilişkilidir. RNF114 interferonlar ve sentetik dsRNA ile indüklenebilen çözünebilir sitosolik bir proteindir. Real-time PCR analizi ile RNF114'ün hastalıkla ilişkili olan CD4+ T hücrelerinde, dentritik hücrelerde ve deride eksprese olduğu gözlenirken aynı zamanda, testis, pankreas, böbrek ve dalakta da ekspresyonu gözlenmiştir. Bu sonuç RNF114'in sadece immün sistem ile kısıtlı bir protein olmadığı göstermektedir (Rodriguez, vd., 2014).

PSORS13 6q21'de lokalizedir. PSORS 13, TRAF3IP2 ilişkilidir ve patojenlere, enflamatuvar sinyallere ve strese karşı oluşan doğal bağışıklıkta merkezi rol oynar. TRAF3IP2 Act1'i kodlar. Act 1 CD40- ve BAFFR-aracılı sinyalleşme üzerindeki inhibe edici etkisi ile humoral bağışıklık negatif regülatörüdür (Hüffmeier, vd., 2010). Act 1 NF-κB sinyal yolağını IKK (IκB kinaz) fosforilasyonu ile modifiye eder (Goldminz, vd., 2013).

PSORS14 2q14.1'de lokalizedir. PSORS 14, IL36RN geninin mutasyonu ile oluşur. Bu gen IL 1 ailesi ile indüklenen NF-κB yolağının aktivasyonunu inhibe eder (Körber,2013)

PSORS15 2q36'da lokalizedir. AP1S3 genindeki mutasyon ile oluşur. Adaptör protein (AP) kompleksi küçük taşıyıcı veiküllerin trafiğinden sorumludur. AP-1 trans-Golgi ağından endozomlara olan kargo taşınmasında görev alır. AP1S3 geni kltrin bağımlı golgi transportunda görev almaktadır. Püstüler psoriasis ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Setta-Kaffetzi, vd., 2014).

## **2.2. Polimorfizm**

Gen polimorfizmleri ("single nucleotide polymorphisms"), genomik DNA'nın bir popülasyonun normal bireyleri arasında farklılık gösterdiği tek baz-çifti değişiklikleridir. Gen polimorfizmleri popülasyonda yaygın görülür, etnik ve coğrafi farklılıklar gösterirler.

### **2.2.1.Psoriasis ve ilişkili polimorfizmler**

Psoriasisin karakteristik özellikleri; keratinosit hiperproliferasyonu, epidermis ve dermise inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dermal damarlarda genişlemedir. Anjiyogenez ile kronik inflamasyonun birbirine bağlı olduğu ve inflamasyonu kontrol edebilen ajanların anjiyogenezi de kontrol edebildiği bildirilmiştir (Bos ve De Rie, 1999). TNF-α ve HIF1- α psoriasis hastalarında anjiyogenez ile ilişkilendirilmiştir. Keratinositlerden VEGF üretiminin artışı,



yüzeyel damarlarda erken dönemde dilatasyon ve permeabilite artışına neden olur. Ayrıca endotel hücreleri için güçlü bir mitojen etkisi de olan VEGF'in, endotel hücrelerinde proliferasyona neden olduğu ve psoriasisde anjiyogenezin sürdürülmesinde rol oynadığı saptanmıştır. Psoriatik lezyonlarda HIF-1 $\alpha$  ekspresyonunda arttığı ve keratinositlerde HIF- 1 $\alpha$  ve VEGF ekspresyonlarının hücre içinde kolokalize olduğu bulunmuştur (Heidenreich vd., 2009).

VEGF geni PDGF / VEGF büyüme faktörü ailesinin bir üyesidir ve genellikle disülfid bağlantılı homodimer olarak bulunan bir proteini kodlar. Damar endotel hücrelerine özgü homodimerik glikoprotein yapısında heparin bağlayan büyüme faktörüdür. 6p21.3' de lokalizedir (NCBI, 2014). VEGF psoriatik deri lezyonlarında normalden fazla üretilmektedir (up-regulated). Lezyonlarda VEGF ekspresyonu artarken, serumda da özellikle şiddetli psoraisisli hastalarda artmış olarak bulunmuştur ve hastalık şiddeti ile korele olarak gösterilmiştir (Türsen, 2010). +405 C/G (rs2010963), -460 C/T (rs833061) ve -1154 A/G (rs1570360) polimorfizmlerinin psoriasisle ilişkili olduğu gösterilmiştir. VEGF +405 C/G (rs2010963), -460 C/T (rs833061) polimorfizmleri psoriasis için koruyucu faktör olarak gösterilirken, -1154 A/G (rs1570360) risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (Qi vd., 2014). Farklı bir çalışmada ise ilişki bulunamamıştır (Carlström vd.,2012). Bu durum psoriasis ve VEGF arasındaki ilişkinin araştırılması için hala açık bir alan yaratmaktadır.

HIF-1 $\alpha$  hipoksi ile indüklenen bir transkripsiyon faktörüdür. HIF-1'in alfa alt ünitesini kodlamaktadır. HIF-1 $\alpha$  hipoksiye cevap olarak: enerji metabolizması, anjiyogenez, apoptoz ve hipoksiye metabolik adaptasyonda yer alan genlerin transkripsiyonunu aktive ederek hücrenel ve sistemik homeostazın regülasyonunu sağlayan ana role sahip önemli bir proteindir. HIF- 1 $\alpha$  bu nedenle embriyonik damarlanma, tümör anjiyogenez ve iskemik hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Gen 14q23.2' de lokalizedir (NCBI, 2014). Psoriasisli hastalarda HIF- 1 $\alpha$  aşırı sentezlenmektedir (over-ekspresed) (Vasilopoulos vd., 2013). Epidermal keratinositlerde HIF- 1 $\alpha$  ekspresyonu VEGF ile kolokalizedir (Heidenreich vd.,2009). HIF-1 $\alpha$  -1772 C/T (rs11549465) polimorfizmi genin over-ekspresyonu ile ilişkilidir. Bir çok kanser türünde risk faktörü olarak bilinmesine karşın psoriasisde yapılan çalışmalara rastlanmamıştır (Yang vd.,2013).

Psoriasisli hastalarda serum TNF seviyesi artmaktadır.TNF- $\alpha$  tümör nekroz faktörü (TNF) süper ailesine ait proinflamatuvar bir sitokindir. Bu sitokin makrofajlar tarafından salgılanır. TNF-  $\alpha$  hücre proliferasyonu, farklılaşması, apoptozis, lipid metabolizması ve pıhtılaşma dahil olmak üzere geniş spektrumlu biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde görevlidir. Psoriatik lezyonlarda yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. TNF- $\alpha$  endotelial ve keratinosit ICAM-1 ekspresyonunu aktive ederek hücre adezyonu ve trafiğinde önemli rol oynar. Bu nedenle

TNF- $\alpha$ 'nın psoriasis patogenezinde T lenfositlerin aktive edilmesi, T hücre infiltrasyonu ve keratinosit proliferasyonuna yol açtığı düşünülmektedir (NCBI, 2014) .6p21.3'de lokalize olan TNF- $\alpha$ 'nın -238 A/G (rs361525) ve -1031 C/T (rs1799964) polimorfizmlerinin hastalığın patogenezinde önemli rol oynadıkları bildirilmiştir. Her iki polimorfizmin de psoriasis riskini arttırdıkları bilinmektedir (Gallo vd., 2012). – 308 A/G (rs1800629) polimorfizminin ise psoriasisden koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (Zhuang vd., 2013). Aynı zamanda TNF- $\alpha$  -308 A/G ve IL-10 -1082 A/G polimorfizmi arasında psoriasis açısından anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır. Psoriasisli hastalarda serum TNF seviyesi artarken, IL-10 seviyesi azalmaktadır (Karam vd., 2014).

Vitamin D, keratinositlerin diferansiyasyon ve proliferasyonu üzerinde etkilidir (Hosomi vd., 1983). Normal epidermis, psoriatik ve non-psoriatik epidermisten alınan keratinositlerin in vitro ortamda kültüre edilmesi ile yapılan bir çalışmada, VitD  $10^{-8}$  M üzerindeki konsantrasyonlarda keratinositlerin gelişimini inhibe etmiştir. Bu baskılama in vivo ve in vitro insan keratinositlerinde gösterildiği gibi, hücre siklusunun G1/S fazının durdurulmasına bağlıdır. VitD aynı zamanda, diferansiyasyonu da stimüle eder (Mommers vd., 1999). VitD'nin immünregülatör aktiviteleri olarak; T lenfosit aktivasyonunun baskılanması, regülatör T lenfositlerin uyarılması, sitokin salınımının regülasyonu, antijen sunan hücrelerin regülasyonu sayılabilir (Özmen ve Köse, 2008). İlginç olarak, VitD ile keratinositlerdeki IL-10 reseptör gen ekspresyonu da 10 kat artarmaktadır (Kang vd., 1998).

IL-10 psoriasisde immün cevabın regülasyonunda önemli görevi olan anti-inflamatuar ve immün baskılayıcı bir sitokindir. Genellikle monositlerden, az da olsa lenfositlerde üretilir. İmmünregülasyonda ve inflamasyonda pleotropik etkisi vardır; makrofajlar üzerindeki ko-sitimatör moleküllerin, Th1 sitokinlerin, MHC sınıf II antijenlerin ekspresyonlarını down-regüle ederken TNF- $\alpha$ 'nın makrofajlardan sentezini inhibe eder, aynı zamanda NF-KB aktivitesini bloklar ve JAK-STAT sinyal yolağının regülasyonunda rol oynar. TNF- $\alpha$  ve IL-10'un birlikte psoriatik lezyonların oluşumu ve kararlılığında rolü olduğu bilinmektedir. 1q31-q32 de lokalize olan IL-10 geninin promotor bölgesindeki polimorfizmler IL-10 ekspresyon seviyesini değiştirmekte, dolayısı ile otoimmün hastalıkların riskini ve klinik seyrini etkilemektedir (NCBI, 2014). Tayland popülasyonunda yapılan çalışmada – 1082 A/G (rs1800896) polimorfizmi orta derecede IL-10 ekspresyonu ve psoriasis hastalığının geç yaşta ortaya çıkması ile ilişkilendirilmiştir. -2763 C/A (rs6693899) polimorfizmi de IL-10 ekspresyon düzeyini etkilemektedir ve psoriasis hastalığının geç ortaya çıkması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Wongpiyabovorn vd., 2007). Türk popülasyonu ile ilgili literatürde bilgiye rastlanılmamıştır.

Serotonerjik sistem psoriasisde önemli rol oynamaktadır. Hastaların trombositlerinde serotonin miktarının düşük olduğu görülmektedir (Tencamnoa vd., 2007). Bununla birlikte

psoriatik deride 5-HT2A reseptörünün ekspresyonu anlamlı derecede yüksektir (Nordlind vd.,2006). Tayland popülasyonunda yapılan bir çalışmada 5-HT2A geninin (13q14-q21' de lokalize) promotör bölgesinde bulunan polimorfizm [-1438 G/A (rs6311) – Th1/E47 transkripsiyon faktörünün bağlanma bölgesinde yer almaktadır] psoriasis hastalığının geç yaşta ortaya çıkması ile ilişkilendirilmiştir. Bu polimorfizmin görülme sıklığı etnik gruplara göre değişiklik gösterdiği için farklı popülasyonlarda bu bilginin teyidinin önemi belirtilmektedir (Ronpirin vd., 2010). Türk popülasyonu ile ilgili literatürde bilgiye rastlanmamıştır. 5-HT2A reseptörü damar ve bronş düz kası, damar endoteli ve trombositler, beyin korteksi, olfaktör bulbus, spinal kord, gastrointestinal sistemde yaygın olarak bulunmaktadır. Damar düz kas kasılması ve trombosit aktivasyonunda erkilidir. Beyinde ise piramidal hücrelerin GABA'erjik ara nöronlar tarafından inhibisyonu, bellek ve öğrenmeyi artırıcı etkileri dahil birçok işleve sahiptir (Gene Cards, 2014).

Biz projemiz ile farklı ve güncel bir pencereden, vasküler ve immünolojik açıdan psoriasis araştırmasını ve aydınlatmayı amaçladık.

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1.Örneklerin Toplanması**

Denizli Devlet Hastanesi Dermatoloji polikliniğine Eylül 2015 – Nisan 2016 tarihleri arasında başvuran 150 psoriasis hastasından kan örnekleri alındı. Aynı süre zarfında herhangi bir deri hastalığı olmayan 150 kişiden kontrol grubu için kan örneği alındı. Olguların yaş, cinsiyet, aile öyküsü, hastalığın başlama yaşı ve PASI skorları kaydedilirken, kontrollerin yaş ve cinsiyetleri kayıt altına alındı.

#### **3.2.Örneklerden DNA İzolasyonunun Gerçekleştirilmesi**

Kan örneklerinden DNA izolasyonu PureLink DNA kit ile gerçekleştirildi. Temel basamakları;

##### **Kan Lizatının Hazırlanması**

Isı bloğu 55°C' ye ayarlandı

Steril tüpe 200 µl kan örneği kondu

20 µl Proteinaz K örneğin üzerine ilave edildi

20 µl RNase A örneğin üzerine ilave edildi ve vortex yapılarak homojen hale getirildi

2 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi

200 µl PureLink® Genomic Lysis/Binding Buffer ilave edildi ve homojen hale gelinceye kadar vortex yapıldı

Proteinlerin parçalanmasını desteklemek için 55°C 10 dakika inkübe edildi

200 µl 96–100% ethanol lizata ilave edildi

5 saniye vortex ile homojenizasyon sağlandı

##### **DNA'nın Bağlanması**

640 µl lizat spin kolona kondu (altında toplama tüpü de olacak şekilde)

10.000 x g de 1 dakika santrifüj yapıldı

Kolon yeni toplama tüpüne aktarıldı

##### **DNA'nın Yıkılması**

500 µl Wash Buffer 1 kolona kondu

10.000 x g de 1 dakika santrifüj yapıldı

Kolon yeni toplama tüpüne aktarıldı

500 µl Wash Buffer 2 kolona kondu

Maksimum hızda 3 dakika santrifüj yapıldı

### **DNA' nın Saflaştırılması**

Spin kolon normal steril 1,5 ml'lik tüpe aktarıldı

100 µl PureLink® Genomic Elution Buffer kolona kondu

1 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi

Maksimum hızda 1 dakika santrifüj yapıldı

Daha fazla DNA elde etmek için ikinci elution basamağı yapıldı. Birinciyle aynı miktarda buffer (100 µl) konup yeni bir steril tüpe kolon aktarılarak 1,5 dakika santrifüj yapıldı

Bütün bu basamakların sonunda saf DNA elde edildi

Nanodrop ile izole edilen DNA'nın kalitesi ve miktarı ölçüldü.

### **3.3.Örneklerden Polimorfizm Analizinin Gerçekleştirilmesi**

İzole DNA'larda VEGF (rs2010963, rs833061, rs1570360), HIF-1α (rs11549465), TNF-α (rs361525, rs1799964, rs1800629), IL-10 (rs1800896, rs6693899), 5HT2A (rs6311) genlerine ait polimorfizmler araştırıldı (SNP genotyping assay).

SNP tayini, TaqMan SNP Genotyping Assay kit ile Applied Biosystem StepOne-Plus Real Time PCR cihazında gerçekleştirildi. Tam protokol üreticinin manueline ve cihazında yüklü programa göre yapıldı. Temel basamakları;

20ng gDNA,

10µl Taqman genotipleme master miks,

1µl 20XTaqman genotipleme assay miks (polimorfizmlere özgün primer ve prob seti; prob seti: alleler için özgül, 5' uçlarında reporter olarak VIC ve FAM floresan boyaları, 3' ucunda quencer-sinyal baskılayıcı takılı),

Ve total hacim 20µl olacak şekilde dH<sub>2</sub>O ile tamamlanarak 96 kuyulu optik PCR plate her bir kuyusuna konuldu.

Optik yapışkan film ile kuyular kapatıldı.

AB-StepOne-Plus'ın genotipleme programı içerisinde yüklenen SNP'ye özgül protokolle (60°C/ 30sn, 95°C/10dak, 50 döngü 92°C/15sn ve 60°C/90sn, 60°C/30sn) amplifiye edildi.

Her kuyu için okunan floresan değerleri cihazın genotipleme programı ile analiz edilerek genotipler tespit edildi.

IL-10 rs6693899 polimorfizmi custom design genotipleme asay ile geręekleřtirilmeye çalışıldı fakat tekrarlanan deneylerle de sonuç alınamadı. Bu sebeple çalışmaya bu polimorfizm olmadan devam edildi.

### **3.4. İstatistiksel Analiz**

Olguların demografik, klinik ve genotip parametreleri ile polimorfizmler arasında ilişkiler test edildi.

Veriler SPSS21 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik değişkenler arası ilişkilerin belirlenmesinde Ki-kare testi uygulanmıştır. Allel frekansı ve haplotip analizi için SHEsis (Li, vd.,2009) web tabanlı programı kullanıldı.

## 4.BULGULAR

### 4.1. Grupların cinsiyet ve yaş dağılımları

Çalışmamızda Denizli Devlet Hastanesi Dermatoloji kliniğine başvuran hastalardan psoriasis tanısı almışlar olgu grubuna dahil edilirken hiçbir deri hastalığı olmayan bireyler kontrol grubuna dahil edilmiştir. Olgu grubu 92'si kadın ve 58'i erkek olmak üzere 150 bireyden oluşmaktadır. Kontrol grubu ise 108'i kadın ve 42'si erkek olmak üzere 150 bireyden oluşmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların cinsiyet dağılımları

			Cinsiyet		Toplam
			Kadın	Erkek	
Grup	Kontrol	Sayı	108	42	150
		%	72,0%	28,0%	100,0%
	Olgu	Sayı	92	58	150
		%	61,3%	38,7%	100,0%
Toplam		Sayı	200	100	300
		%	<b>66,7%</b>	<b>33,3%</b>	<b>100,0%</b>

Olgu grubunun yaş ortalaması  $43,48 \pm 16,59$ 'dir. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $35,34 \pm 13,46$ 'dir.

### 4.2. Genotip dağılımları

Grupların TNF- $\alpha$  (-238G) rs361525 polimorfizmine göre genotip dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir. Olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 2. rs361525 genotip dağılımları

			rs361525			Toplam	p
			GG	GA	AA		
Grup	Kontrol	Sayı	135	15	0	150	,306
		%	90,0	10,0	,0	100,0	
	Olgu	Sayı	130	18	2	150	
		%	86,7	12,0	1,3	100,0	
Toplam		Sayı	265	33	2	300	
		%	88,3	11,0	,7	100,0	

Grupların TNF- $\alpha$  (-1031C) rs1799964 polimorfizmine göre genotip dağılımları Tablo 3’de gösterilmiştir. Olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 3. rs1799964 genotip dağılımları

			rs1799964			Toplam	p
			CC	CT	TT		
Grup	Kontrol	Sayı	8	48	94	150	,759
		%	5,3	32,0	62,7	100,0	
	Olgu	Sayı	8	54	88	150	
		%	5,3	36,0	58,7	100,0	
Toplam		Sayı	16	102	182	300	
		%	5,3	34,0	60,7	100,0	

Grupların TNF- $\alpha$  (-308G) rs1800629 polimorfizmine göre genotip dağılımları Tablo 4’te gösterilmiştir. Olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.



Tablo 4. rs1800629 genotip dağılımları

			rs1800629				p
			GG	GA	AA	Toplam	
Grup	Kontrol	Sayı	122	24	4	150	,307
		%	81,3	16,0	2,7	100,0	
	Olgu	Sayı	129	20	1	150	
		%	86,0	13,3	,7	100,0	
Toplam		Sayı	251	44	5	300	
		%	83,7	14,7	1,7	100,0	

Grupların VEGF (405G) rs2010963 polimorfizmine göre genotip dağılımları Tablo 5' de gösterilmiştir. Olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 5. rs2010963 genotip dağılımları

			rs2010963				p
			GG	GC	CC	Toplam	
Grup	Kontrol	Sayı	55	76	19	150	,934
		%	36,7	50,7	12,7	100,0	
	Olgu	Sayı	52	78	20	150	
		%	34,7	52,0	13,3	100,0	
Toplam		Sayı	107	154	39	300	
		%	35,7	51,3	13,0	100,0	

Grupların VEGF (-460C) rs833061 polimorfizmine göre genotip dağılımları Tablo 6' da gösterilmiştir. Olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 6. rs833061 genotip dağılımları

			rs833061			Toplam	p
			CC	CT	TT		
Grup	Kontrol	Sayı	23	76	51	150	,824
		%	15,3	50,7	34,0	100,0	
	Olgu	Sayı	27	74	49	150	
		%	18,0	49,3	32,7	100,0	
Toplam		Sayı	50	150	100	300	
		%	16,7	50,0	33,3	100,0	

Grupların VEGF (-1154G) rs1570360 polimorfizmine göre genotip dağılımları Tablo 7' de gösterilmiştir. Olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 7. rs1570360 genotip dağılımları

			rs1570360			Toplam	p
			GG	GA	AA		
Grup	Kontrol	Sayı	78	61	11	150	,127
		%	52,0	40,7	7,3	100,0	
	Olgu	Sayı	72	56	22	150	
		%	48,0	37,3	14,7	100,0	
Toplam		Sayı	150	117	33	300	
		%	50,0	39,0	11,0	100,0	

Grupların HIF1 $\alpha$  (-1772C) rs11549465 polimorfizmine göre genotip dağılımları Tablo 8' de gösterilmiştir. Olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 8. rs11549465 genotip dağılımları

			rs11549465				p
			CC	CT	TT	Toplam	
Grup	Kontrol	Sayı	123	25	2	150	,155
		%	82,0	16,7	1,3	100,0	
	Olgu	Sayı	109	38	3	150	
		%	72,7	25,3	2,0	100,0	
Toplam		Sayı	232	63	5	300	
		%	77,3	21,0	1,7	100,0	

Grupların IL-10 (-1082T) rs1800896 polimorfizmine göre genotip dağılımları Tablo 9' da gösterilmiştir. Olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 9. rs1800896 genotip dağılımları

			rs1800896				p
			TT	TC	CC	Toplam	
Grup	Kontrol	Sayı	66	68	16	150	,503
		%	44,0	45,3	10,7	100,0	
	Olgu	Sayı	57	78	15	150	
		%	38,0	52,0	10,0	100,0	
Toplam		Sayı	123	146	31	300	
		%	41,0	48,7	10,3	100,0	

Grupların 5HT2A (-1438C) rs6311 polimorfizmine göre genotip dağılımları Tablo 10' da gösterilmiştir. Olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 10. rs6311 genotip dağılımları

			Rs6311			Toplam	p
			CC	CT	TT		
Grup	Kontrol	Sayı	51	75	24	150	,562
		%	34,0	50,0	16,0	100,0	
	Olgu	Sayı	50	69	31	150	
		%	33,3	46,0	20,7	100,0	
Toplam		Sayı	101	144	55	300	
		%	33,7	48,0	18,3	100,0	

#### 4.3. Allel frekansları

rs361525 için olgu ve kontrol grubundaki allel frekansları Tablo 11'de gösterilmiştir. Olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 11. rs361525 allel frekansları

		Allel		Toplam	p
		A	G		
Kontrol	Sayı	22	278	300	.234
	Frekans	0.073	0.927	1	
Olgu	Sayı	15	285	300	
	Frekans	0.050	0.950	1	

rs1799964 için olgu ve kontrol grubundaki allel frekansları Tablo 12'de gösterilmiştir. Olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 12. rs1799964 allel frekansları

		Allel		Toplam	p
		C	T		
Kontrol	Sayı	70	230	300	.556
	Frekans	0.233	0.767	1	
Olgu	Sayı	64	236	300	
	Frekans	0.213	0.787	1	

Rs1800629 için olgu ve kontrol grubundaki allel frekansları Tablo 13'de gösterilmiştir. Olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 13. rs1800629 allel frekansları

		Allel		Toplam	p
		A	G		
Kontrol	Sayı	22	278	300	.153
	Frekans	0.073	0.927	1	
Olgu	Sayı	32	268	300	
	Frekans	0.107	0.893	1	

rs2010963 için olgu ve kontrol grubundaki allel frekansları Tablo 14'te gösterilmiştir. Olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 14. rs2010963 allel frekansları

		Allel		Toplam	p
		C	G		
Kontrol	Sayı	117	183	300	.801
	Frekans	0.390	0.610	1	
Olgu	Sayı	114	186	300	
	Frekans	0.380	0.620	1	

rs833061 için olgu ve kontrol grubundaki allel frekansları Tablo 15'de gösterilmiştir. Olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 15. rs833061 allel frekansları

		Allel		Toplam	p
		C	T		
Kontrol	Sayı	128	172	300	.619
	Frekans	0.427	0.573	1	
Olgu	Sayı	122	188	300	
	Frekans	0.407	0.593	1	

rs1570360 için olgu ve kontrol grubundaki allel frekansları Tablo 16'da gösterilmiştir. Olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 16. rs1570360 allel frekansları

		Allel		Toplam	p
		A	G		
Kontrol	Sayı	100	200	300	.131
	Frekans	0.333	0.667	1	
Olgu	Sayı	83	217	300	
	Frekans	0.277	0.723	1	

rs11549465 için olgu ve kontrol grubundaki allel frekansları Tablo 17’de gösterilmiştir. Olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 17. rs11549465 allel frekansları

		Allel		Toplam	p
		C	T		
Kontrol	Sayı	256	44	300	.061
	Frekans	0.853	0.147	1	
Olgu	Sayı	271	29	300	
	Frekans	0.903	0.097	1	

rs1800896 için olgu ve kontrol grubundaki allel frekansları Tablo 18’de gösterilmiştir. Olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 18. rs1800896 allel frekansları

		Allel		Toplam	p
		C	T		
Kontrol	Sayı	108	192	300	.492
	Frekans	0.360	0.640	1	
Olgu	Sayı	100	200	300	
	Frekans	0.333	0.667	1	

rs6311 için olgu ve kontrol grubundaki allel frekansları Tablo 19'da gösterilmiştir. Olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 19. rs6311 allel frekansları

		Allel		Toplam	p
		C	T		
Kontrol	Sayı	169	131	300	.741
	Frekans	0.563	0.437	1	
Olgu	Sayı	173	127	300	
	Frekans	0.577	0.423	1	

#### 4.4.Hastalığın başlangıcı ile genotip ilişkileri

Psoriasis iki pik dönemde başlangıç yapabilmekte ve buna göre Tip I ve Tip II olarak ikiye ayrılmaktadır. Tip I, başlangıcı 40 yaş öncesine dayanan erken tiptir. Tip II psoriasis ise geç başlangıçlı, 40 yaşından sonra ortaya çıkan tipidir.

rs361525 için hastalığın başlangıç yaşı ve genotip ilişkileri Tablo 20'de gösterilmiştir. Başlangıç yaşına göre genotipler arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.



Tablo 20. Başlama yaşı - rs361525

		rs361525				Toplam	p
		GG	GA	AA			
BAŞLAMA	Tip 1	Sayı	83	14	2	99	,299
		%	83,8	14,1	2,0	100,0	
	Tip2	Sayı	47	4	0	51	
		%	92,2	7,8	,0	100,0	
Toplam		Sayı	130	18	2	150	
		%	86,7	12,0	1,3	100,0	

Rs1799964 için hastalığın başlangıç yaşı ve genotip ilişkileri Tablo 21'de gösterilmiştir. Başlangıç yaşına göre genotipler arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 21. Başlama yaşı - rs1799964

			rs1799964			Toplam	p
			CC	CT	TT		
BAŞLAMA	Tip 1	Sayı	7	34	58	99	,393
		%	7,1	34,3	58,6	100,0	
	Tip 2	Sayı	1	20	30	51	
		%	2,0	39,2	58,8	100,0	
Toplam		Sayı	8	54	88	150	
		%	5,3	36,0	58,7	100,0	

rs1800629 için hastalığın başlangıç yaşı ve genotip ilişkileri Tablo 22'de gösterilmiştir. Hastalığın başlangıç yaşına göre genotipler arasındaki fark anlamlı bulundu. Bu sonuç rs1800629'un Tip1 psoriasis ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 22. Başlama yaşı - rs1800629

			rs1800629			Toplam	p
			GG	GA	AA		
BAŞLAMA	Tip 1	Sayı	80	18	1	99	<b>,038</b>
		%	80,8	18,2	1,0	100,0	
	Tip 2	Sayı	49	2	0	51	
		%	96,1	3,9	,0	100,0	
Toplam		Sayı	129	20	1	150	
		%	86,0	13,3	,7	100,0	

rs2010963 için hastalığın başlangıç yaşı ve genotip ilişkileri Tablo 23'de gösterilmiştir. Başlangıç yaşına göre genotipler arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 23. Başlama yaşı - rs2010963

			rs2010963			Toplam	p
			GG	GC	CC		
BAŞLAMA	Tip 1	Sayı	32	57	10	99	<b>,106</b>
		%	32,3	57,6	10,1	100,0	
	Tip 2	Sayı	20	21	10	51	
		%	39,2	41,2	19,6	100,0	
Toplam		Sayı	52	78	20	150	
		%	34,7	52,0	13,3	100,0	

rs833061 için hastalığın başlangıç yaşı ve genotip ilişkileri Tablo 24'de gösterilmiştir. Başlangıç yaşına göre genotipler arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç rs833061'in Tip 2 psoriasis ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 24. Başlama yaşı - rs833061

			rs833061			Toplam	p
			CC	CT	TT		
BAŞLAMA	Tip 1	Sayı	23	47	29	99	,05
		%	23,2%	47,5%	29,3%	100,0%	
	Tip 2	Sayı	4	27	20	51	
		%	7,8%	52,9%	39,2%	100,0%	
Toplam		Sayı	27	74	49	150	
		%	18,0%	49,3%	32,7%	100,0%	

Rs1570360 için hastalığın başlangıç yaşı ve genotip ilişkileri Tablo 25'te gösterilmiştir. Başlangıç yaşına göre genotipler arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 25. Başlama yaşı - rs1570360

			rs1570360			Toplam	p
			GG	GA	AA		
BAŞLAMA	Tip 1	Sayı	47	35	17	99	,457
		%	47,5	35,4	17,2	100,0	
	Tip 2	Sayı	25	21	5	51	
		%	49,0	41,2	9,8	100,0	
Toplam		Sayı	72	56	22	150	
		%	48,0	37,3	14,7	100,0	

rs11549465 için hastalığın başlangıç yaşı ve genotip ilişkileri Tablo 26'da gösterilmiştir. Başlangıç yaşına göre genotipler arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 26. Başlama yaşı - rs11549465

			rs11549465			Toplam	p
			CC	CT	TT		
BAŞLAMA	Tip 1	Sayı	69	27	3	99	,312
		%	69,7	27,3	3,0	100,0	
	Tip 2	Sayı	40	11	0	51	
		%	78,4	21,6	,0	100,0	
Toplam		Sayı	109	38	3	150	
		%	72,7	25,3	2,0	100,0	

rs1800896 için hastalığın başlangıç yaşı ve genotip ilişkileri Tablo 27'de gösterilmiştir. Başlangıç yaşına göre genotipler arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 27. Başlama yaşı - rs1800896

			rs1800896			Toplam	p
			TT	TC	CC		
BAŞLAMA	Tip 1	Sayı	34	54	11	99	,418
		%	34,3	54,5	11,1	100,0	
	Tip 2	Sayı	23	24	4	51	
		%	45,1	47,1	7,8	100,0	
Toplam		Sayı	57	78	15	150	
		%	38,0	52,0	10,0	100,0	

rs6311 için hastalığın başlangıç yaşı ve genotip ilişkileri Tablo 28'de gösterilmiştir. Başlangıç yaşına göre genotipler arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 28. Başlama yaşı - rs6311

			rs6311			Toplam	p
			CC	CT	TT		
BAŞLAMA	Tip 1	Sayı	33	49	17	99	,287
		%	33,3	49,5	17,2	100,0	
	Tip 2	Sayı	17	20	14	51	
		%	33,3	39,2	27,5	100,0	
Toplam		Sayı	50	69	31	150	
		%	33,3	46,0	20,7	100,0	

#### 4.5. PASI skoru ile genotip ilişkileri

PASİ yetişkin psoriasisinde güvenilir ve tekrar edilebilir bir skorlama yöntemidir. PASİ, dört vücut bölgesindeki (baş, gövde, üst ekstremitte, alt ekstremitte), eritem, indürasyon ve deskuamasyon derecesinin belirlenmesi ile hesaplanır. PASİ skoruna göre hastalığın şiddeti belirlenir. Bu çalışmada PASİ 1-5 hafif, 5-10 orta, >10 ciddi olarak kabul edilmiştir.

rs361525 için hastalığın şiddeti ve genotip ilişkileri Tablo 29'da gösterilmiştir. PASİ skoru ve genotipler arasında bir anlamlılık bulunmamıştır.

Tablo 29. PASİ – rs361525

			rs361525			Toplam	p
			GG	GA	AA		
PASI	hafif	Sayı	107	12	2	121	,549
		%	88,4	9,9	1,7	100,0	
	orta	Sayı	14	4	0	18	
		%	77,8	22,2	,0	100,0	
	ciddi	Sayı	9	2	0	11	
		%	81,8	18,2	,0	100,0	
Toplam		Sayı	130	18	2	150	
		%	86,7	12,0	1,3	100,0	

rs1799964 için hastalığın şiddeti ve genotip ilişkileri Tablo 30'da gösterilmiştir. PASİ skoru ve genotipler arasında bir anlamlılık bulunmamıştır.

Tablo 30. PASİ – rs1799964

			rs1799964			Toplam	p
			CC	CT	TT		
PASI	hafif	Sayı	7	40	74	121	,356
		%	5,8	33,1	61,2	100,0	
	orta	Sayı	1	7	10	18	
		%	5,6	38,9	55,6	100,0	
	ciddi	Sayı	0	7	4	11	
		%	,0	63,6	36,4	100,0	
Toplam		Sayı	8	54	88	150	
		%	5,3	36,0	58,7	100,0	

rs1800629 için hastalığın şiddeti ve genotip ilişkileri Tablo 31'de gösterilmiştir. PASI skoru ve genotipler arasında bir anlamlılık bulunmamıştır.

Tablo 31. PASI - 1800629

			rs1800629			Toplam	p
			GG	GA	AA		
PASI	hafif	Sayı	105	15	1	121	,950
		%	86,8	12,4	,8	100,0	
	orta	Sayı	15	3	0	18	
		%	83,3	16,7	,0	100,0	
	ciddi	Sayı	9	2	0	11	
		%	81,8	18,2	,0	100,0	
Toplam		Sayı	129	20	1	150	
		%	86,0	13,3	,7	100,0	

rs2010963 için hastalığın şiddeti ve genotip ilişkileri Tablo 32'de gösterilmiştir. PASI skoru ve genotipler arasında bir anlamlılık bulunmamıştır.

Tablo 32. PASI – rs2010963

			rs2010963			Toplam	p
			GG	GC	CC		
PASI	hafif	Sayı	43	63	15	121	,738
		%	35,5	52,1	12,4	100,0	
	orta	Sayı	6	8	4	18	
		%	33,3	44,4	22,2	100,0	
	ciddi	Sayı	3	7	1	11	
		%	27,3	63,6	9,1	100,0	
Toplam		Sayı	52	78	20	150	
		%	34,7	52,0	13,3	100,0	

rs833061 için hastalığın şiddeti ve genotip ilişkileri Tablo 33'de gösterilmiştir. PASI skoru ve genotipler arasında bir anlamlılık bulunmamıştır.

Tablo 33. PASI – rs833061

			rs833061			Toplam	p
			CC	CT	TT		
PASI	hafif	Sayı	23	58	40	121	,909
		%	19,0	47,9	33,1	100,0	
	orta	Sayı	3	10	5	18	
		%	16,7	55,6	27,8	100,0	
	ciddi	Sayı	1	6	4	11	
		%	9,1	54,5	36,4	100,0	
Toplam		Sayı	27	74	49	150	
		%	18,0	49,3	32,7	100,0	

rs1570360 için hastalığın şiddeti ve genotip ilişkileri Tablo 34'de gösterilmiştir. PASI skoru ve genotipler arasında bir anlamlılık bulunmamıştır.

Tablo 34. PASI – rs1570360

			rs1570360			Total	p
			GG	GA	AA		
PASI	hafif	Sayı	56	45	20	121	,607
		%	46,3	37,2	16,5	100,0	
	orta	Sayı	10	6	2	18	
		%	55,6	33,3	11,1	100,0	
	ciddi	Sayı	6	5	0	11	
		%	54,5	45,5	,0	100,0	
Toplam		Sayı	72	56	22	150	
		%	48,0	37,3	14,7	100,0	

rs11549465 için hastalığın şiddeti ve genotip ilişkileri Tablo 35'te gösterilmiştir. PASI skoru ve genotipler arasında bir anlamlılık bulunmamıştır.

Tablo 35. PASI – rs1159465

			rs11549465			Toplam	p
			CC	CT	TT		
PASI	hafif	Sayı	87	31	3	121	,699
		%	71,9	25,6	2,5	100,0	
	orta	Sayı	15	3	0	18	
		%	83,3	16,7	,0	100,0	
	ciddi	Sayı	7	4	0	11	
		%	63,6	36,4	,0	100,0	
Toplam		Sayı	109	38	3	150	
		%	72,7	25,3	2,0	100,0	

rs1800896 için hastalığın şiddeti ve genotip ilişkileri Tablo 36'da gösterilmiştir. PASI skoru ve genotipler arasında bir anlamlılık bulunmamıştır.

Tablo 36. PASI - 1800896



			rs1800896			Toplam	p
			TT	TC	CC		
PASI	hafif	Sayı	45	64	12	121	,678
		%	37,2	52,9	9,9	100,0	
	orta	Sayı	7	8	3	18	
		%	38,9	44,4	16,7	100,0	
	ciddi	Sayı	5	6	0	11	
		%	45,5	54,5	,0	100,0	
Toplam		Sayı	57	78	15	150	
		%	38,0	52,0	10,0	100,0	

Rs6311 için hastalığın şiddeti ve genotip ilişkileri Tablo 37’de gösterilmiştir. PASI skoru ve genotipler arasında bir anlamlılık bulunmamıştır.

Tablo 37. PASI – rs6311

			rs6311			Toplam	p
			CC	CT	TT		
PASI	hafif	Sayı	39	59	23	121	,221
		%	32,2	48,8	19,0	100,0	
	orta	Sayı	9	4	5	18	
		%	50,0	22,2	27,8	100,0	
	ciddi	Sayı	2	6	3	11	
		%	18,2	54,5	27,3	100,0	
Toplam		Sayı	50	69	31	150	
		%	33,3	46,0	20,7	100,0	

#### 4.6. Gruplar arası haplotip analizi

Gruplar arasında ve bütün SNP’ler ile yapılan haplotip analizi sonucunda 10 haplotip öne çıkmıştır. Lokuslar sırasıyla rs361525, rs1799964, rs1800629, rs2010963, rs833061, rs1570360, rs11549465, rs1800896, rs6311 şeklindedir. “G T G C T G C T T” ve “G T G G T G C T C” haplotiplerinin frekansları kontrol grubunda olgu grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir. Bu sonuç iki haplotipin hastalığa koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 38. Tüm SNP’ler haplotip analizi

Haplotip	Olgu(frekans)	Kontrol(frekans)	p
G T G C T G C C C*	9.06(0.030)	16.15(0.054)	0.115722
G T G C T G C C T*	20.26(0.068)	13.31(0.044)	0.254325
G T G C T G C T C*	38.47(0.128)	28.91(0.096)	0.264741
<b>G T G C T G C T T*</b>	<b>13.31(0.044)</b>	<b>24.24(0.081)</b>	<b>0.042958</b>

GTGGCACCC*	15.24(0.051)	13.36(0.045)	0.799631
GTGGCACTC*	26.69(0.089)	15.52(0.052)	0.089638
GTGGCACTT*	13.97(0.047)	13.87(0.046)	0.925569
GTGGCGCTT*	9.75(0.033)	6.47(0.022)	0.451615
<b>GTGGTGCTC*</b>	<b>10.27(0.034)</b>	<b>22.23(0.074)</b>	<b>0.019923</b>
GTGGTGCTT*	15.74(0.052)	11.83(0.039)	0.505096

TNF ile ilişkili polimorfizmlerin haplotip analizine göre 4 haplotip olgu ve kontrol gruplarında gözlenmiştir. Lokuslar sırasıyla rs361525, rs1799964, rs1800629 şeklindedir. Olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 39. TNF- $\alpha$  haplotip analizi

Haplotip	Olgu(frekans)	Kontrol(frekans)	p
ACG*	22.00(0.073)	14.94(0.050)	0.230549
GCG*	47.96(0.160)	49.00(0.163)	0.907789
GTA*	21.96(0.073)	31.94(0.106)	0.154065
GTG*	208.04(0.693)	204.06(0.680)	0.726853

VEGF ile ilişkili polimorfizmlerin haplotip analizine göre 4 haplotip olgu ve kontrol gruplarında gözlenmiştir. Lokuslar sırasıyla rs2010963, rs833061, rs1570360 şeklindedir. Olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 40. VEGF haplotip analizi

Haplotip	Olgu(frekans)	Kontrol(frekans)	p
CTG*	111.27(0.371)	112.62(0.375)	0.979631
GCA*	93.17(0.311)	80.52(0.268)	0.208293
GCG*	33.59(0.112)	40.10(0.134)	0.457269
GTG*	55.13(0.184)	64.28(0.214)	0.397214

## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Psoriasisin karakteristik özellikleri; keratinosit hiperproliferasyonu, epidermis ve dermise inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dermal damarlarda genişlemedir. Anjiyogenez ile kronik inflamasyonun birbirine bağlı olduğu ve inflamasyonu kontrol edebilen ajanların anjiyogenezini de kontrol edebildiği bildirilmiştir (Bos ve De Rie, 1999). TNF- $\alpha$  ve HIF1-  $\alpha$  psoriasis hastalarında anjiyogenez ile ilişkilendirilmiştir.

Psoriasisli hastalarda serum TNF seviyesi artmaktadır. TNF- $\alpha$ 'nın -238 A/G (rs361525) ve -1031 C/T (rs1799964) polimorfizmlerinin hastalığın patogenezinde önemli rol oynadıkları bildirilmiştir. Her iki polimorfizmin de psoriasis riskini arttırdıkları bilinmektedir (Gallo vd., 2012). – 308 A/G (rs1800629) polimorfizminin ise psoriasisden koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (Zhuang vd., 2013). Aynı zamanda TNF- $\alpha$  -308 A/G ve IL-10 -1082 A/G polimorfizmi arasında psoriasis açısından anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır. Psoriasisli hastalarda serum TNF seviyesi artarken, IL-10 seviyesi azalmaktadır (Karam vd., 2014). Çalışmamızda kontrol grubu ve olgu grubu arasında polimorfizmler açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yapılan haplotip analizine göre de TNF polimorfizmlerinin psoriasis patogenezinden etkili olmadığı sonucunu düşündürmüştür. Fakat psoriasisin başlangıç yaşı ve polimorfizmlerle yapılan analize göre rs1800629'un olgular arasında Tip 1 psoriasis ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

VEGF psoriatic deri lezyonlarında normalden fazla üretilmektedir (up-regulated). Lezyonlarda VEGF ekspresyonu artarken, serumda da özellikle şiddetli psoriasisli hastalarda artmış olarak bulunmuştur ve hastalık şiddeti ile korele olarak gösterilmiştir (Türsen, 2010). +405 C/G (rs2010963), -460 C/T (rs833061) ve -1154 A/G (rs1570360) polimorfizmlerinin psoriasisle ilişkili olduğu gösterilmiştir. VEGF +405 C/G (rs2010963), -460 C/T (rs833061) polimorfizmleri psoriasis için koruyucu faktör olarak gösterilirken, -1154 A/G (rs1570360) risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (Qi vd., 2014). Farklı bir çalışmada ise ilişki bulunamamıştır (Carlström vd.,2012). Bizim çalışmamızda kontrol ve olgu grupları arasında bu polimorfizmlerde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Fakat rs1570360 polimorfizmi ile olgu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında kontrol grubunda AA genotipi %7,3 oranında bulunurken, olgu grubunda iki katı olacak şekilde AA %14,7 oranında bulunmuştur (p=0,127). Bu da daha geniş populasyon analizlerinde rs1570360 polimorfizminin Türk populasyonunda da risk faktörü olarak bulunabileceğini düşündürmektedir. Yapılan haplotip analizine göre de koruyucu faktör olarak düşünülen haplotipin her ikisinde de rs833061 polimorfizmi bulunmaktadır ki bu polimorfizmin de koruyucu faktör olduğu daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Fakat olgular arasında yapılan hastalığın başlangıç yaşı ve polimorfizm

analizlerine göre rs833'61'in geç başlangıçlı olan Tip 2 psoriasis ile ilişkisi bulunmuştur. Aynı zamanda rs2010863 ve rs833061 polimorfizmleri genotip ve allel frekansları ile olgu ve kontrol gruplarında karşılaştırıldıklarında anlamlı fark bulunamamıştır ama yapılan haplotip analizi ile Türk popülasyonunda bu polimorfizmlerin rs1799964 polimorfizmi ile birlikte bulunduğu koruyucu faktör olabileceği ortaya çıkmıştır.

Psoriasisli hastalarda HIF- 1 $\alpha$  aşırı sentezlenmektedir (over-ekspresed) (Vasilopoulos vd., 2013). Epidermal keratinositlerde HIF- 1 $\alpha$  ekspresyonu VEGF ile ko-lokalizedir (Heidenreich vd.,2009). HIF-1 $\alpha$  -1772 C/T (rs11549465) polimorfizmi genin over-ekspresyonu ile ilişkilidir. Bir çok kanser türünde risk faktörü olarak bilinmesine karşın psoriasisde yapılan çalışmalara rastlanmamıştır (Yang vd.,2013). Bizim çalışmamızda genotip ve allel analizlerine bakıldığında kontrol ve olgu grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Sadece kontrol ve olgu genotipleri karşılaştırıldığında kontrol CT %16,7 bulunurken olgu CT %25,3 bulunmuştur (p=0,155), bu da kişi sayısı daha kapsamlı yapılacak çalışmalarda psoriasisde HIF1 $\alpha$  over-ekspresyonunun Türk popülasyonunda da bu polimorfizm ile ilişkilendirilebileceği düşünülmüştür.

Tayland popülasyonunda yapılan çalışmada – 1082 A/G (rs1800896) polimorfizmi orta derecede IL-10 ekspresyonu ve psoriasis hastalığının geç yaşta ortaya çıkması ile ilişkilendirilmiştir (Wongpiyabovorn vd., 2007). Bizim çalışmamızda bu ilişki kurulamamıştır.

Psoriatic deride 5-HT2A reseptörünün ekspresyonu anlamlı derecede yüksektir (Nordlind vd.,2006). Tayland popülasyonunda yapılan bir çalışmada 5-HT2A geninin (13q14-q21' de lokalize) promotor bölgesinde bulunan polimorfizm rs6311 [-1438 G/A (rs6311) – Th1/E47 transkripsiyon faktörünün bağlanma bölgesinde yer almaktadır] psoriasis hastalığının geç yaşta ortaya çıkması ile ilişkilendirilmiştir. Bu polimorfizmin görülme sıklığı etnik gruplara göre değişiklik gösterdiği için farklı popülasyonlarda bu bilginin teyidinin önemi belirtilmektedir (Ronpirin vd., 2010). Bu çalışmada rs6311 hastalıkla direk ilişkilendirilememiştir fakat rs1799964,rs2010963 ve rs833061 polimorfizmleri ile birlikte varlığında hastalıktan koruyucu etkisinin olabileceği düşünülmüştür.

Bütün bu bilgiler ışığında literatürde var olan psoriasis ilişkili polimorfizmlerin her popülasyonda tekrar teyit edilmesinin gerekliliği ve popülasyonla ilişkilendirilebilmek için denek sayısının arttırılarak yeni çalışmaların yapılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

## 6.KAYNAKLAR

- Al-Shobaili, H.A. ve Qureshi, M.G. 2013. "Pathophysiology of Psoriasis: Current Concepts, Psoriasis - Types, Causes and Medication", Chapter 4
- Asumalahti, K., vd. 2002. "Psoriasis Susceptibility Locus on 18p Revealed by Genome Scan in Finnish Families Not Associated with PSORS1", *J Invest Dermatol* 121:735 -740
- Balato, A., Balato, N., Megna, M., Schiattarella, M., Lembo, S., Ayala, F. 2012. "Pathogenesis of Psoriasis: The Role of Pro-Inflammatory Cytokines Produced by Keratinocytes", *Psoriasis*, Dr. Jennifer Soung (Ed.), ISBN: 978-953-307-878-6
- Baliwag, J., Barnes, D.H., Johnston, A. 2015. "Cytokines in Psoriasis", *Cytokine*; 73(2): 342–350
- Barile, S., Medda, E., Nistico, L., Bordignon, V., Cordiali-Fei, P., Carducci, M., Rainaldi, A., Marinelli, R. , Bonifati, C. 2006. "Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms increase the risk to develop psoriasis", *Experimental Dermatology*, 15, 368–376.
- Boehncke, W., Schön, M.P. 2015. "Psoriasis", *Lancet*; 386: 983–94
- Bos, J.D., De Rie, M.A. 1999. "The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations", *Immunol Today*, 20, 40-6.
- Carlström, M., Ekman, A., Petersson, S., Enerbäck, S. 2012. "Lack of Evidence for Association of VEGF Polymorphisms in Swedish Patients with Psoriasis", *Journal of Investigative Dermatology*, 132, 1510–1513.
- Chandrea, A., Raya, A., Senapatib, S., Chatterjee, R. 2015. "Molecular Immunology", 64, 313–323
- Coimbra, S., Figueiredo, A., Castro, E., Rocha-Pereira P., Santos-Silva, A. 2012. "The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of Psoriasis", *International Journal of Dermatology* , 51, 389–398
- Ergun T. 2008. "Psoriasis etyopatogenezi", *Turkderm Özel Sayı*; 42: 18-22.
- Erkek, E. 2008. "Psoriasis etyopatogenezi", *Türkiye Klin J Dermatol-Special Topics*; 1: 1-14.
- Flatz, L., Conrad, C. 2013. "Role of T-cell-mediated inflammation in psoriasis: pathogenesis and targeted therapy", *Psoriasis: Targets and Therapy*, 3 1–10
- Foerster, J. 2004. "Evaluation of the IRF-2 Gene as a Candidate for PSORS3", *J Invest Dermatol* 122: 61–64

Gallo, E., Cabaleiro, T., Román, M., Abad-Santos, F., Daudéna, E. 2012. "Study of Genetic Polymorphisms in the Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Promoter Region in Spanish Patients With Psoriasis", *Actas Dermosifiliogr.*, 103(4), 301---307.

Gene Cards: 5HT2A gene.

[http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?](http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HTR2A&search=8a601b07699a897eb3208a0dec5f16ae)

[gene=HTR2A&search=8a601b07699a897eb3208a0dec5f16ae](http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HTR2A&search=8a601b07699a897eb3208a0dec5f16ae)

Son erişim tarihi: 01.08.2016

Giardina, E., vd. 2004. "Characterization of the loricrin (*LOR*) gene as a positional candidate for the PSORS4 psoriasis susceptibility locus", *Annals of Human Genetics*, 68,639–645

Goldminz, A.M., Au, S.C., Kim, N., Gottlieb, A.B., Lizzul, P.F. 2013. "NF- $\kappa$ B: An essential transcription factor in psoriasis", *Journal of Dermatological Science* 69: 89–94

Güneş, A.T., Altiner, D. 2005. 'Psoriasisın tarihçesi ve epidemiyolojisi', *Türkiye Klinikleri*, 1,1-4.

Heidenreich, R., Röcken, M., Ghoreschi, K. 2009. "Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis", *Int. J. Exp. Pathol.*, 90, 232–248.

Henseler T. 1997. "The genetics of psoriasis", *J Am Acad Dermatol*, 37, 1-11.

Histoloji ve hücre biyolojisine giriş, Kierszenbaum, 2006

Hosomi, J., Hosoi, J., Abe, E., Suda, T., Kuroki, T. 1983. "Regulation of terminal differentiation of cultured mouse epidermal cells by 1  $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>", *Endocrinology*, 113, 1950-7.

Hüffmeier, U., vd. 2010. "Common variants at *TRAF3IP2* are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis", *Nat Genet.*; 42(11): 996–999

James, W.D., Berger, T.G., Elston, D.M., 2008, *Andrews Deri Hastalıkları Klinik Dermatoloji*.

Kang, S., Yi, S., Griffiths, C.E., Fancher, L., Hamilton, T.A., Choi, J.H. 1998. "Calcipotriene-induced improvement in psoriasis is associated with reduced interleukin-8 and increased interleukin-10 levels within lesions", *Br J Dermatol*, 138, 77-83.

Karam, R.A., Zidan, H.E., Khater, M.H. 2014. "Polymorphisms in the TNF- $\alpha$  and IL-10 gene promoters and risk of psoriasis and correlation with disease severity", *Cytokine*, 66, 101–105

Kim, J., Krueger, J.G. 2015. "The Immunopathogenesis of Psoriasis", *Dermatol Clin*,33; 13–23.

Körber, A. 2013. "Mutations in IL36RN in Patients with Generalized Pustular Psoriasis", *Journal of Investigative Dermatology*, 133, 2634–2637

Li Z, Zhang Z, He Z, Tang W, Li T, Zeng Z, He L, Shi Y. 2009. "A partition-ligation-combination-subdivision EM algorithm for haplotype inference with multiallelic markers: update of the SHEsis (<http://analysis.bio-x.cn>)", *Cell Res.*, 19(4):519-23.

Lowes, M.A., Suárez-Fariñas, M., Krueger, J.G. 2014. "Immunology of psoriasis", *Annu Rev Immunol.*; 32: 227–255

Menter, A., Smith, C., Barker, J. 2004. "Psoriasis", Oxford, Health Press Limited, 7, 60.

Mommers, J.M., Ter Meulen, A.C., Van Erp, P.E., Van de Kerkhof, P.C. 1999. "Influence of tacalcitol on cell cycle kinetics of human keratinocytes following standardized injury", *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 12, 174-81.

NCBI web sitesi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/?term=psoriasis>

Son erişim tarihi: 01.08.2016

NCBI: HIF1  $\alpha$  gene. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3091>

Son erişim tarihi: 01.08.2016

NCBI: IL-10 gene. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3586>

Son erişim tarihi: 01.08.2016

NCBI: TNF-  $\alpha$  gene. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7124>

Son erişim tarihi: 01.08.2016

NCBI: VEGF gene. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7422>

Son erişim tarihi: 01.08.2016

Nordlind, K., Thorslund, K., Lonne-Rahm, S., Mohabbati, S. 2006. "Expression of serotonergic receptors in psoriatic skin", *Arch. Dermatol. Res.*, 298, 99-106.

Özmen, İ., Köse, O. 2008. "Vitamin D ve Deri", *Türk Dermatoloji Dergisi*, 2, 77-83

Paul, C., Gourraud, P.A., Bronsard, V. 2010. "Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists", *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 24,2-9.

Puig, L., Julià, A., Marsal, S. 2014. "The Pathogenesis and Genetics of Psoriasis", *Actas Dermosifiliogr.*;105(6):535---545

Qi, M., Huang, X., Zhou, L., Zhang, J. 2014. "Four Polymorphisms of VEGF ( + 405C > G, - 460T > C, - 2578C > A, and - 1154G > A) in Susceptibility to Psoriasis: A Meta-Analysis", *DNA and Cell Biology*, 33, 4.

Rodriguez, M.S., vd. 2014. "The RING ubiquitin E3 RNF114 interacts with A20 and modulates NF- $\kappa$ B activity and T-cell activation", *Cell Death and Disease*, 5, e1399.

Ronpirin, C., Tencomnao, T., Wongpiyabovorn, J. 2010. "Association between the -1438A/G polymorphism of the serotonin 2A receptor gene and late-onset psoriasis in a Thai population", *Genetics and Molecular Research*, 9,1, 208-214.

Ronpirin, C., Tencomnao, T., Wongpiyabovorn, J. 2010. "Association between the -1438A/G polymorphism of the serotonin 2A receptor gene and late-onset psoriasis in a Thai population", *Genetics and Molecular Research*, 9 (1), 208-214.

Rosenberger, C. , Solovan, C., Rosenberger, A.D., Jinping, L.,Treadler, R., Frei, U., Eckardt, K., Brown, L.F. 2007. "Upregulation of Hypoxia-Inducible Factors in Normal and Psoriatic Skin",*Journal of Investigative Dermatology*, 127, 2445–2452.

Setta-Kaffetzi, N., vd. 2014. "AP1S3 Mutations Are Associated with Pustular Psoriasis and Impaired Toll-like Receptor 3 Trafficking", *The American Journal of Human Genetics* 94, 790–797

Tencomnao, T., Ketboonlue, K., Wongpiyabavorn, J., Ronpirin, C. 2007. "Analysis of autoantibodies to serotonin and serotonin levels in psoriasis", *Chin. Med. J.*, 120, 07-02.

Türsen, Ü. 2010. "Psoriasis Etiyolojisi", *Dermatoz*, 1(2), 91-108.

Vasilopoulos, Y., Sourli, F., Zafiriou, E., Klimi, E., Ioannou, M., Mamuris, Z., Simos, G., Koukoulis, G., Roussaki-Schulze, A. 2013. "High serum levels of HIF-1a in psoriatic patients correlate with an over-expression of IL-6", *Cytokine*, 62, 38–39.

Vasku, V.,Vasku, J.B., Slonková, V., Kakková, K., Vasku, A. 2009. "Matrix metalloproteinase-2 promoter variability in psoriasis", *Arch Dermatol Res*, 301:467–473

Wagner, E.F., Schonthaler, H.B., Guinea-Viniegra, J., Tschachler, E. 2010. "Psoriasis: what we have learned from mouse models", *Nat. Rev. Rheumatol.* 6, 704–714.

Wongpiyabovorn, J., Hirankarn, N., Ruchusatsawat, K., Yooyongsatit, S., Asawanonda, P., Poovorawan, Y. 2007. "Association of the interleukin-10 distal promoter (-2763A/C) polymorphism with late-onset psoriasis", *Clinical and Experimental Dermatology*, 33, 186–189

Yan, K., vd. 2007. "Follow-Up Analysis of PSORS9 in 151 Chinese Families Confirmed the Linkage to 4q31–32 and Refined the Evidence to the Families of Early-Onset Psoriasis", *Journal of Investigative Dermatology*, 127, 312–318

Yang, X., Zhu, H.C., Zhang, C., Qin, Q., Liu, J., Xu, L.P., Zhao, L.J., Zhang, Q., Cai, J., Ma, J.M., Cheng, H.Y., Sun, X.C. 2013. "HIF-1 $\alpha$  1772 C/T and 1790 G/A Polymorphisms Are Significantly Associated with Higher Cancer Risk: An Updated Meta-Analysis from 34 Case-Control Studies". *PLOS ONE*, 8, 11.



Zhuang, L., Ma, W., Cai, D., Zhong, H., Sun, Q. 2013. "Associations between Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Polymorphisms and Risk of Psoriasis: A Meta-Analysis", PLOS ONE, 8, 12

**TÜBİTAK**  
**PROJE ÖZET BİLGİ FORMU**

Proje Yürütücüsü:	AYŞEN BUKET ER
Proje No:	214S600
Proje Başlığı:	Psoriasis Hastalarında İmmüno-Vasküler Polimorfizmlerin Araştırılması
Proje Türü:	1002 - Hızlı Destek
Proje Süresi:	12
Araştırmacılar:	FATMA REZZAN ER, İBRAHİM AÇIKBAŞ
Danışmanlar:	
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	PAMUKKALE Ü. TIP F. TEMEL TIP BİLİMLERİ B. TIBBİ BİYOLOJİ ABD.
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	01/07/2015 - 01/07/2016
Onaylanan Bütçe:	30000.0
Harcanan Bütçe:	29490.89
Öz:	<p>Psoriasis, toplumda %2-4 oranında görülen, T hücre aracılı, otoimmün, kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber değişik ırklarda farklı sıklıklarda gözlenmesi ve ailesel psoriasis olgularının bulunması, psoriasisde genetik faktörlerin araştırılmasına neden olmaktadır.Psoriazis genetik ve çevresel faktörlerle etkileşen poligenik ve çok faktörlü bir hastalıktır. Genetik faktörlerin klinik belirtilere, başlangıç yaşına, tipine ve şiddetine katkısı olduğu düşünülmektedir. Genetik faktörler (polimorfizm/mutasyon) immün sistemin ve keratinositlerin normal fizyolojik işleyişindeki eşik değerleri patolojik veya yatkınlık sınırına getirebilir. Biz projemiz ile farklı ve güncel bir pencereden, vasküler ve immünolojik açıdan psoriasis araştırma ve aydınlatmayı amaçladık. Çalışmamızda özellikle derideki vasküler değişimi kontrol eden başlıca faktörleri ,VEGF, HIF-1?, ve bunları psoriasis patogeneziyle bağlayabilecek immünolojik, hipoksik ve seratonerjik faktörleri, TNF-?, IL-10, 5HT2A, araştırdık.</p> <p>Bu bağlamda Denizli Devlet Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran ve psoriasis tanısı alan hastaların kan örneklerinden DNA izolasyonu gerçekleştirildi. İzole DNA'larda VEGF (rs2010963, rs833061, rs1570360), HIF-1? (rs11549465), TNF-? (rs361525, rs1799964, rs1800629), IL-10 (rs1800896), 5HT2A (rs6311) genlerine ait polimorfizmler araştırıldı (SNP genotyping assay).</p> <p>Gerçekleştirilen polimorfizm analizlerine göre kontrol ve hasta gruplarında anlamlı bir fark gözlenmedi. Olgu gruplarının kendi içinde yapılan analizlerde rs1800629 Tip 1 psoriasis ile ilişkili bulunurken, rs833061 Tip 2 psoriasis ile ilişkili bulundu. Yapılan haplotip analizi ile de rs1799964, rs2010963, rs833061 ve rs6311 polimorfizmlerinin bir arada bulunması hastalığa koruyucu faktör olabileceğini düşündürdü.</p> <p>Sonuç olarak, çalışmamız VEGF, HIF1-?, TNF-?, IL-10 ve 5HT2A gen polimorfizmlerinin Denizli popülasyonunda psoriasis için risk faktörleri olarak değerlendirilemeyeceğini düşündürmüştür. Eğer daha geniş katılımlı çalışmalar yapılırsa genetik risk faktörleri net olarak gösterilebilir.</p>
Anahtar Kelimeler:	Psoriasis, polimorfizm, VEGF, HIF1-?, TNF-?, IL-10, 5HT2A
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu Mu?:	Hayır